

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**FEBRİL KONVÜLZİYONDA**  
**DEMİR EKSİKLİĞİNİN YERİ**

**Dr. Remziye ULUS**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2010**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**FEBRİL KONVÜLZİYONDA**  
**DEMİR EKSİKLİĞİNİN YERİ**

**Dr. Remziye ULUS**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof. Dr. Ayten YAKUT**

**ESKİŞEHİR**  
**2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Remziye ULUS'a ait "Febril konvülziyonda demir eksikliğinin yeri" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.09.2010

Jüri Başkanı            Prof. Dr. Ayten YAKUT  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                            Prof. Dr. A. Kadir KOÇAK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                            Prof. Dr. Özcan BÖR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve                    Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof Dr Zübeyir KILIÇ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, sürekli destek ve anlayış gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Ayten YAKUT'a; görüşlerinden ve bilgilerinden yararlandığım Doç Dr Ener Çağrı DİNLEYİCİ ve Yrd. Doç Dr Coşkun YARAR'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

**ULUS, R. Febril konvülziyonda demir eksikliğinin yeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Febril Konvülziyon; çocukluk çağının en sık görülen yaşa bağımlı benign ve ateşle ortaya çıkan konvülziyonudur. Etyopatogenezinde; genetik yatkınlık, viral nedenler, sitokinler, santral termoregölasyon bozuklukları, eksitatör aminoasitlerin artması, çınko eksikliği gibi nedenlerin rol oynadığı ileri sürölmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda demirin FK patogenezinde rolü olabileceği bildirilmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda farklı görüşler ileri sürölmektedir. Serum demir düzeyindeki azalmanın GABA düzeyini azaltarak konvülziyon geçirmeye yatkınlığa neden olacağı hipotezine karşıt olarak, beyinde demir düzeyi yüksek olduğunda oksidatif stresi arttırarak FK ve epilepsi görölebileceğini bildiren çalışmalar da bildirilmektedir. Bu çalışmada febril konvülziyon patogenezinde demir eksikliğinin rolünün araştırılması planlandı. Çalışmaya FK tanısı alan 5-77 ay arasında toplam 45 hasta ve kontrol grubu olarak da çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyette SSS enfeksiyonu, epilepsi ve anemisi olmayan ateşli hastalığı olan 20 hasta ve 20 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol gruplarında; tam kan sayımı, serum demiri, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, transferin, ve demir eksikliğinde inflamasyondan etkilenmeyen parametreler olarak solubl transferin reseptörü, solubl transferin reseptörü-ferritin indeksi çalışıldı. Gruplar arasında; anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak anemi en fazla ateşli hasta grubunda göröldü. Solubl transferin reseptör düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). En fazla demir eksikliği ateşli kontrol grubunda ve en az demir eksikliği FK grubunda saptandı. Soluble transferin receptor-ferritin indeksine (sTfR/logferritin) göre; en az demir eksikliği FK grubunda idi. Soluble transferin reseptör-ferritin indeksine göre FK grubunda sağlıklı çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az demir eksikliği saptandı ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak demir eksikliği ile FK arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için; enfeksiyon parametreleri ile birlikte daha fazla sayıda hastanın katıldığı ve daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Febril konvülziyon, demir eksikliği, solubl transferrin reseptörü

## ABSTRACT

**ULUS, R. Importance of iron deficiency in febrile convulsion. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatrics Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2010.** Febrile convulsion is a benign, age-dependent and the most common form of childhood convulsion which occurs with ignition. In etiopathogenesis, it has been proposed that causes such as genetic predisposition, viral factors, cytokines, central thermoregulation disorders, increased excitatory amino acids and zinc deficiency play a role. Recently, some studies have been reported that iron may play a role in FC pathogenesis. However, different views have been suggested in these studies. It has been proposed that decreased serum iron level causes to tendency of suffering convulsion with reducing GABA level but other studies have been reported that increased iron levels in brain can cause FC and epilepsy with increasing oxidative stress. In this study, we planned to investigate the role of iron deficiency in pathogenesis of febrile convulsion. Totally 45 patients aged 5 to 77 month of age and diagnosed with FC, age- and six-matched 20 patients with febrile illness and without CNS infection, epilepsy and anemia and 20 healthy children were included the study as study and control groups, respectively. Complete blood count, serum iron, ferritin, total iron binding capacity, transferrin and as parameters that were not affected from inflammation in iron deficiency soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor-ferritin index were studied in study and control groups. We also evaluated sTfR levels and iron state in children with FC as well as classical iron parameters. There was no statistical significant difference for frequency of anemia among groups ( $p>0.05$ ). But anemia rate was highest in patient group. There was no significant difference for sTfR level among groups ( $p>0.05$ ). The iron deficiency rate was the highest in group with febrile illness and the lowest in FC group. Regarding to soluble transferrin receptor-ferritin index (sTfR/logferritin), the lowest iron deficiency rate was in FC group and the rate of iron deficiency in FC group was significantly lower than healthy controls ( $p<0.05$ ). As a conclusion, we decided that more extensive new studies using infection parameters and consisting of larger sample will be beneficial for better understanding of the relationship between iron deficiency and FC

**Key Words:** Febrile convulsion, iron deficiency, soluble transferrin receptor

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Febril Konvülziyon	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Sıklık	3
2.1.3.Kolaylaştırıcı Faktörler	3
2.1.4.Etyopatogenez	4
2.1.5.Patofizyoloji	6
2.1.6.Nöbet Tipi	9
2.1.7. Ayırıcı Tanı	10
2.1.8. Febril Konvülziyonda Değerlendirme	11
2.1.9.Febril Konvülziyonun Tekrarlaması	14
2.1.10. Epilepsi Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri	15
2.1.11. Tedavi	16
2.2. Demir Metabolizması Ve Demir Eksikliği	17
2.2.1.Demir Eksikliği	17
2.2.2. Vücutta Demir Dağılımı ve Demir Metabolizması	18
2.2.3.Demir Emilimi	19
2.2.4. Solubl Transferrin Reseptörü	20
2.2.5.Demir Eksikliğinde Etiyoloji	22
2.2.6.Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular	23
2.2.7.Demir Eksikliğinin Laboratuar Bulguları	24



2.2.8.Ayırıcı Tanı	27
2.2.9. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	28
2.3.Demirin Nörokimyasal Etkileri	29
3.GEREÇ ve YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	61
EK-1	
EK-2	
EK-3	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DBT	Difteri Boğmaca Tetanoz
DE	Demir Eksikliği
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
FK	Febril Konvülziyon
FSE	Febril Status Epileptikus
FEP	Serbest Eritrosit Protoporfirini
GABA	Gama Aminobütirik Asit
Hct	Hematokrit
Hb	Hemoglobin
5HİAA	5 Hidroksi İndol Asetik Asit
HsCRP	High Sensitif C Reaktif Protein
ILAE	Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği
IL-1 $\beta$	İnterlökin-1 $\beta$
IRP	Iron Responsive Protein
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
MAO	Monoaminooksidaz
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NMDA	N- Metil D-Aspartat
PGE2	Prostoglandin E2
RDW	Eritrosit Dağılım Hacmi

SD	Standart Sapma
SI	Saturasyon indeksi
SSS	Santral Sinir Sistemi
sTfR	Solubl Transferrin Reseptörü
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Konvülziyon sırasındaki vücut ısısı	38
4.2. Febril konvülziyonlu hastalarda ateş nedenleri	39
4.3. FK geçiren hastalarda ailede FK ve epilepsi öyküsü	41
4.4. FK'lı hastaların başvuru sırasındaki nöbet sayıları	41

## TABLOLAR

	Sayfa
1.1 Febril konvülziyonun nöbet özellikleri	9
1.2. Febril konvülziyon takip şeması	13
1.3. Febril konvülziyonlu hastaların izlem kriterleri	14
1.4. FK tekrarını etkileyen faktörler	15
1.5. FK’da epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörleri	15
1. 6. Febril konvülziyonda uzun süreli tedavi özellikleri	18
1.7. sTfR’(mg/ml)nin pediatrik referans aralığı	22
1.8. Demir eksikliği anemisi dönemlerine göre Fe parametreleri	24
1.9. Yaşa ve cinse göre Hb, Hct,MCV değerleri	25
1.10. Yaşa Göre Serum Demiri ve Saturasyon Yüzdesi	26
1.11. Yaşa göre serum ferritin değerleri	26
4.1. FK’lı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	37
4.2. Febril konvülziyon tipine göre hastaların dağılımı	38
4.3. Febril konvülziyonlu hastaların prenatal, natal, postnatal özellikleri	40
4.4. İlk ve tekrarlayan FK’lı hastalarda risk faktörleri	42
4.5. Febril konvülziyonlu çocuklarla sağlıklı ve ateşli çocukların Hb, Hct, KK MCV, MCH, MCHC, RDW, retikülosit ortalamalarının karşılaştırılması	43
4.6. Anemisi (Hb<2SD) olan febril konvülziyonlu çocuklar ile sağlıklı çocukların yaş grubuna göre karşılaştırılması	44
4.7. Febril konvülziyonlu çocuklar ile sağlıklı ve ateşli hastalığı olan çocukların ortalama serum demir, TDBK, transferin, saturasyon, ferritin düzeylerinin karşılaştırılması	45
4.8. FK’lı çocuklar ile sağlıklı ve ateşli çocukların ortalama sTfR düzeyinin ve sTfR-ferritin indeksinin (sTfR/log ferritin) karşılaştırılması	46

4.9. Solubl transferin reseptöü ve sTfR-ferritin indeksi yüksek saptanan hastalar	47
4.10. Basit ve Kompleks FK'da Hb, MCV, serum demiri, TDBK , ferritin, transferrin, sTfR 'nin karşılaştırılması	47
4.11. Ateşi uzun süren(>24 saat) ve kısa süren(<24 saat) FK'larda Hb, MCV, serum demiri, TDBK, ferritin, transferrin, sTfR 'nin karşılaştırılması	48
4.12. İlk FK ve tekrarlayan FK'da Hb, MCV, serum demiri, TDBK, ferritin, transferrin, sTfR 'nin karşılaştırılması	48
4.13. Febril konvülziyonlu çocuklar ile sağlıklı ve ateşli çocukların akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	49

## GİRİŞ

Febril Konvülziyon; çocukluk çağının en sık görülen yaşa bağımlı benign ve ateşle ortaya çıkan konvülziyondur. Febril konvülziyonu Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) şu şekilde tanımlamaktadır: “ 1 ay-5 yaş arasında görülen santral sinir sistemi bozukluğu veya akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülziyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülziyondur” (1). Febril konvülziyonun dünyada görülme sıklığı %2-5’dir (2,3). Febril konvülziyon patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Yaşa bağımlı olarak ateşle birlikte konvülziyona duyarlılık artmaktadır. Yaş faktörünün mekanizmasının tam olarak bilinmemesine karşın bu yaşlarda eksitator ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülziyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. İnvitro çalışmalarda genç sıçanlarda hipokampal ısı yükselmesi ile epileptiform aktivitenin ortaya çıktığı görülmektedir. Ateş yüksekliği ve kısa süreli düşük derecede ateşin patogeneze rolü olduğu düşünülmektedir (4).

Patogeneze yaş faktörü ile birlikte aile öyküsünün olması genetik yatkınlığın önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Genetik polimorfizm enfeksiyonların seyri de etkilemektedir. Febril konvülziyonda ateş, %80 viral nedenlere bağlıdır. Roseola infantum, exantema subitum, adenovirus, influenza tip A ve B enfeksiyonlarında FK görülebilmektedir. Son yıllarda roseolanın etiyolojik etkeni olarak tanımlanan Herpes tip 6 ve ayrıca Herpes tip 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir (5, 6). Viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda, genetik yatkınlığı olan çocuklarda yaşa bağımlı konvülziyon duyarlılığının tetiklendiği ileri sürülmektedir. Son yıllarda sitokinlerin febril konvülziyon patogenezinde rolü üzerinde durulmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL1b, TNF $\alpha$ , IL6); enfeksiyon sırasında akut faz reaksiyonuna katılıp hipotalamik reseptörlerle termoregülatör merkezdeki prostoglandinlerin sentezini uyararak ateşe neden olduğunu ve özellikle küçük çocuklarda konvülziyon duyarlılığında artışa neden olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (7, 8). Febril konvülziyon patogenezinde santral termoregülasyon bozuklukları, SSS olgunlaşmasındaki gecikme, eksitator aminoasitlerin artması, çinko eksikliği de tartışmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda demirin FK patogenezinde rolü olabileceği bildirilmektedir. Demir eksikliği anemisi ve FK'nın en sık görüldüğü ilk 2 yılda hem somatik gelişme hem de santral sinir sistemi gelişimi çok hızlıdır. Bu hızlı gelişim sürecinde demirin düşük olması SSS'de birçok süreçte olumsuzluklara yol açmaktadır. Beyin sapı yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada 6 aylık anemisi olan bebekler nonanemik olanlarla karşılaştırıldığında santral iletim süresinin anemik bebeklerde uzadığı gösterilmiştir (9). Demir beyinde nörotransmitter metabolizması, myelin formasyonu, beyin enerji metabolizması, monoamin ve aldehit oksidaz metabolizması ve sitokrom C oksidaz aktivitesini etkilemektedir. Febril konvülziyonda demir durumu ile ilgili araştırmalarda farklı görüşler ileri sürülmektedir. Serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşiğini düşürdüğünü ayrıca ateşin bu etkiyi daha da arttırarak konvülziyon ortaya çıkmasına neden olduğunu ileri süren araştırmalar bildirilmektedir (10-14). Buna karşın serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşiğini yükselttiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (15, 16).

Demir durumunu belirlemek için kullanılan klasik demir parametreleri enfeksiyonlardan etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi birlikte enfeksiyon da varsa demir düzeyi daha çok düşer ve bir akut faz reaktanı olan ferritin yükselir. Bu durum da tanı gücünü yaratabilmektedir. Her biri 95 KD büyüklüğünde iki eş subünitden oluşan trans-membran glikoprotein olan solubl transferrin reseptörü (sTfR) hücre içine demir alımını düzenler ve akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmez (17, 18). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Demir ihtiyacı olduğunda, TfR düzeyi artar (19-21).

Febril konvülziyonda sıklıkla enfeksiyon saptanmaktadır. Diğer yandan FK'nın sık görüldüğü yaşlarda aynı zamanda demir eksikliği anemisi de sık görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmamızda febril konvülziyonlu çocuklarda demir eksikliğinin rolü olup olmadığını araştırmak için demir eksikliği anemisi tanısında klasik parametrelerin yanı sıra ayırıcı tanıda bağımsız bir parametre olan ve duyarlılığı yüksek olan sTfR ve sTfR-ferritin indeksi çalışılması ve FK ile arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Febril Konvülsiyon

#### 2.1.1. Tanım

Febril konvülsiyon; çocukluk yaş döneminin en sık görülen yaşa bağımlı benign ve ateşle ortaya çıkan konvülsiyonudur. Febril konvülsiyon ILAE 'e göre şu şekilde tanımlanmaktadır: "1 ay-5 yaş arasında görülen, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülsiyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülsiyondur." (1).

#### 2.1.2. Sıklık

Febril konvülsiyonun dünyada görülme sıklığı %2 ile %5'dir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da sıklığı %2-4, Japonya'da %8.8, Guam adasında %14 olarak bildirilmektedir (2, 3).

Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. 1999-2000 yılları arasında 0-9 yaş arası 502 çocukta İstanbul'da yapılan bir saha çalışmasında FK sıklığı %2.6 bulunmuştur (22). İstanbul Tıp Fakültesi stajyerleri arasında yapılan araştırmada FK öyküsü sıklığı % 5.8 bulunmuştur (23).

Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda sıklık genel populasyona göre 4 kat fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı 1:1 ya da 1.7:1 gibi farklı oranlarda bildirilmektedir. Febril konvülsiyon tanımlanan yaş aralığında en fazla 18 aylıkken görülür. (24-26).

#### 2.1.3. Kolaylaştırıcı Faktörler

Febril konvülsiyonun ateşli hastalıkların sık görüldüğü yaşlarda görülmesi küçük yaşlarda ateşin konvülsiyonu kolaylaştırıcı rol oynadığını göstermektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel populasyona göre daha sıktır. Febril konvülsiyonda ateş nedenleri arasında otitis media, tonsillit, idrar yolu enfeksiyonları da sık görülmektedir (23).

Febril konvülsiyonda ateş %80 viral nedenlere bağlıdır. Roseola infantum, exantema subitum, adenovirus, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. Son

yıllarda Roseolanın etiyolojik etkeni olarak tanımlanan Herpes tip 6 ve ayrıca Herpes tip 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir (5,6)

Aşılamadan sonra ortaya çıkan konvülziyonlar da FK 'ya benzer özellik gösterir. Aile öyküsü olan FK' lı çocukların %1.4'ünde konvülziyon geçirmeden önceki 2 hafta içinde aşılama öyküsü saptanmıştır. Genellikle DBT aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilmektedir. Asellüler boğmaca aşısı bu riski azaltmaktadır. Ayrıca kızamık aşısından sonra da FK görülebilir (27).

Febril konvülziyonda sıklıkla ailede FK öyküsü bulunması da FK'ya duyarlılığı arttıran önemli bir faktördür. Febril konvülziyonlu çocuklarda beklenenden daha fazla prenatal ve perinatal faktörün etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi, alkol kullanması FK riskini arttırmaktadır. Doğum sırasındaki komplikasyonlar daha az etkili olmaktadır (28). Otuz gün veya daha uzun süre yenidoğan bakım ünitesinde kalma öyküsü de FK riskini arttıran faktörlerdendir (29). Okul öncesi ve yuvaya giden çocuklar daha sık ateşlendikleri için FK daha sık görülmektedir. Febril konvülziyonlu çocuklarda uzun süre devam eden yüksek ateş, ani yükselen ateşe göre konvülziyonu başlatmada daha önemli rol oynamaktadır (25).

#### **2.1.4. Etiyopatogenez**

Febril konvülziyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etiyopatogenezinde rol oynayan birçok faktör bulunmasına rağmen en önemlileri ateş, yaş ve genetik eğilimdir.

#### **Ateş**

Febril konvülziyonda rektal ateş genellikle 38 °C üzerindedir ve nöbetler sıklıkla enfeksiyonun erken evresinde, ateşin yükselme döneminde görülür. Febril konvülziyon ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkmasına karşın nöbetlerin çoğu ateş başlangıcı ile aynı anda görülmez (30). Örneğin, 347 çocuktan oluşan bir çalışmada, Berg ve ark. (30) çocukların %21'inin ateş başlangıcından sonraki 1 saat içinde nöbet geçirdiğini, %57'sinin 1 ile 24 saat arasında, %22'sinin 24 saat sonra febril konvülziyon geçirdiğini bildirdiler.

### **Yaş**

Febril konvülsiyon en fazla 18 ay civarında görülmekte, alt yaş sınırı 1 ay olarak kabul edilebilmektedir. Yedi yaştan sonra nadir görülmektedir. Bu yaş grubundaki çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye daha çok yatkındırlar. FK'nın yaşa özgü olmasının nedeni olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığının rolü olduğu düşünülmektedir. Yaş faktörünün mekanizması çok iyi bilinmemesine karşın hayvan modellerinde normal beyin olgunlaşması sırasında nöronal uyarılabilirliğin artmış olduğu öne sürülmektedir. Gelişmekte olan beyinde; inhibitör ve eksitatör nörotransmitterler arasındaki denge henüz olgunlaşmadığı için konvülsiyona duyarlılığın artabileceği ileri sürülmektedir. Febril konvülsiyonun yaşa bağımlı özelliği deneysel olarak da gösterilmiştir. İnvitro çalışmalarda genç ratlarda hipokampal ısı yükselmesi ile epileptiform aktivitenin ortaya çıktığı görülmektedir (30, 31).

### **Genetik**

Febril konvülsiyonda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Febril konvülsiyon; çevresel faktörler (ateş) ve kolaylaştırıcı etkileşimlerinin klasik bir örneğidir. Ailede FK öyküsü olması ilk ve tekrarlayan FK için kesin risk faktörüdür. Anne ve babada FK öyküsü %17, kardeşlerde %19.9-24.9 oranında bildirilmektedir. Kardeşler ve anne babada FK öyküsü olduğunda risk daha çok artmaktadır. Genetik kanıtlar ikiz çalışmalarından da elde edilmiştir. Tsuboi ve ark. (32) 673 kardeş eşlerinden oluşan çalışmasında, FK konkordans oranının monozigot ikizlerde %56, dizigotik ikizlerde %14 olduğunu bildirmiştir. Başlangıç yaşı, en yüksek vücut ısısı gibi klinik semptomların korelasyonu da ikiz kardeşlerde ikiz olmayan kardeşlerdekinden daha fazla bulunmuştur. Febril konvülsiyonda genetik geçiş şekli bilinmemektedir. Çoğunlukla multifaktöriyel, küçük bir grupta ise otozomal dominant geçiş göstermektedir. Bugüne kadar FK'yı tanımlayan kesin bir gen gösterilememiştir. GABA ve sodyum kanallarını etkileyen tek gen mutasyonları tanımlanmış olsa da, bu gen mutasyonları FK'ların sadece %1 ile %2'sini oluşturur (33). Örneğin, FK öyküsü, febril nöbetli jeneralize epilepsi veya çocukluk absans epilepsisi olan 47 çocuğun genotiplerinin araştırıldığı bir çalışmada, febril konvülsiyonlu 14 çocuğun 1'inde GABRG2'nin 4. eksonunda gen mutasyonu

bulmuşlardır. Bu mutasyon febril konvülziyonlu jeneralize epilepsisi olan veya absans epilepsisi olan bireylerde bulunmamıştır (34). FK öyküsü olan 112 çocukta febril nöbetin kromozom 18 (18p11.2) ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Febril konvülziyonlu bireylerde; 6 adet FK yatkınlık geni (FEB1-FEB6) ve voltaj bağımlı sodyum kanal alt üniteleri  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  ve  $\beta 1$  (SCN1A, SCN2A ve SCN1B) kodlayan genler gibi genetik başlangıçlar da tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar FK patofizyolojisinin anlaşılmasında yardımcı olsa da, febril konvülziyona özgü bir gen ve kromozom bölgesi gösterilememiştir (35, 36).

### 2.1.5. Patofizyoloji

Ateş, inflamasyon ve enfeksiyona verilen doğal bir yanıt olmasına karşın ateşin nöbetleri nasıl indüklediği iyi bilinmemektedir. Gastroenteritteki ateş sırasında, diğer enfeksiyöz hastalıklara göre daha az FK görülmektedir. Herpesvirüs-6 ve Herpesvirüs-7 enfeksiyonları FK'da sıklıkla bildirilmektedir (5, 6, 37). Kanıtlar ateşin konvülziyon için tek neden olmadığını göstermektedir, fakat tüm vakalarda nöbet ateşli bir hastalık ile ilişkilidir. Vakaların çok az bir kısmında nöbet anında ateş olmayıp nöbetten sonra ateş görülebilir. Vücut ısısındaki artış hızı FK riski ile büyük oranda ilgilidir (38, 39).

Febril konvülziyonlu çocukların bir kısmında epileptik hastalarda olduğu gibi serum IgA düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu nedenle IgA düşüklüğü olan FK'lı hastalarda ileride epilepsi gelişebileceği ileri sürülmektedir (40). Yapılan diğer bir çalışmada da FK'lı hastalarda %16.2 oranında IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG3, IgG4) saptanması FK gelişimiyle immünolojik sistem arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (41).

Güncel veriler; proinflamatuvar sitokinlerin, ateşli hastalık sırasında nöbet oluşmasında rol oynadığını bildirmektedir. Proinflamatuvar sitokinler; hücresel hasar ve enfeksiyona verilen yanıtta salgılanırlar (7). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 $\beta$  ateşe neden olan pirojen olarak çalışır. Proinflamatuvar sitokinlerin nöronal uyarılabilirliği etkilediğinin gösterilmesi nöbet bozukluklarında sitokinlerin rol oynadığını düşündürür (8). Dube ve ark. (7) deneysel olarak yüksek doz intraserebral IL-1 $\beta$  uygulamasının hipertermi yapmadan da spontan nöbetlere neden olabileceğini gösterdiler. Başka bir çalışmada ise intraserebral IL-1 $\beta$  uygulamasının epileptik

aktiviteyi arttırdığı, buna karşın IL-1 $\beta$  reseptör antagonistinin (IL-1Ra) antikonvülsan aktiviteyi başlattığı gösterilmiştir (8). FK'lı çocuklarda ve hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsili hastaların serebrospinal sıvılarında IL-1 $\beta$  yapımının yüksek olduğu bulunmuştur. IL-1 $\beta$  bir NMDA reseptör agonistidir ve bu nedenle bir prokonvülsandır. Tüm bu veriler IL-1 $\beta$ 'nin FK mekanizmasını tetikleyebilecek prokonvülsif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (42, 43).

Ateş ile FK gelişimi arasında kurulan bağlantılarda prostaglandin E2'nin (PGE2) rolü olabileceği öne sürülmektedir. Febril konvülsiyon geçirenlerin beyin omurilik sıvılarında (BOS) PGE2 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bazı ipuçları olmasına rağmen prostaglandinlerin FK gelişimindeki direkt rolleri ispatlanamamıştır (44).

Hayvan çalışmaları vücut ısısındaki artışın nöronal uyarılabilirliği arttırdığını göstermiştir. Ayrıca artmış vücut ısısının nöronal iyon kanallarının fonksiyonları gibi çok sayıda hücrel süreci etkilediğini de göstermiştir (45). Baram ve ark. (46) FK için geliştirdikleri hayvan modelinde FK patofizyolojisinde limbik sistemin rolü olabileceğini bildirdiler. Diğer hayvan çalışmaları da vücut ısısının FK gelişimi ve hipokampal hasar üzerindeki etkilerini göstermişlerdir (47). İn vitro çalışmalarda Tancredi ve ark. (48) 4 günden küçük, 4-28 günlük ve 28 günden büyük ratlardan alınan hipokampal kesitlerde vücut ısısı artışı ile oluşan yaşa bağlı epileptiform aktiviteyi göstermişlerdir. <4 gün veya >28 günlük ratların kesitlerinde, vücut ısısı 100.8 °F'nın üzerine çıktığında epileptiform aktivite saptanmıştır fakat vücut ısısı normal değere döndüğünde aktivitenin durduğu gözlenmiştir. Tersine, 4-28 günlük ratların kesitlerinde vücut ısısı normale döndükten 2 saat sonra bile epileptiform aktivite devam etmiştir (48).

Aşılarından sonra ortaya çıkan ateş, konvülsiyon eşliğini düşürebilir. Aşılama sonrası görülen nöbetlerin hemen hemen hepsi febrildir. Aşı sonrası FK geçiren çocukların yarısından fazlasında ya geçirilmiş bir FK veya ailede FK öyküsü tesbit edilmiştir. Boğmaca aşısına bağlı FK riski 3-7/10.000 olarak bildirilmiştir (49). Febril konvülsiyon geçirme öyküsü olan çocuklara aşı öncesi ve sonrasında profilaktik olarak antipiretik verilmesi ve yakın takip altında bulundurulması önerilmektedir. Aşı sonrası nöbet geçiren çocukların prognozu genellikle iyidir.

Febril konvülsiyonda son yıllarda yapılan hayvan çalışmaları, arjinin ve vazopressinin de önemli rol oynadığını göstermiştir (50). Febril konvülsiyon geçiren çocukların serum arjinin ve vazopressin düzeyleri, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuş; BOS seviyelerinde ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (51).

Febril konvülsiyon sonrası erken (iki saat) ve geç dönemde (üç-altı gün) BOS 5hidroksiindol asetik asit (5-HİAA) düzeyleri, konvülsiyonsuz gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Epileptiklerde de 5-HİAA düzeyleri düşük bulunduğundan; 5-HİAA seviyeleri konvülsiyona yatkınlıkta biyolojik işaretleyici olarak öne sürülmüştür (52). İnhibitör bir nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeylerinin 15 dakikadan uzun süren FK ve epileptiklerde düşük bulunması dikkat çekicidir (53).

Ateşli hastalık sırasında kanda çinko düzeyleri azalmaktadır. Bu durum yatkınlığı olan kişilerde glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asiti (NMDA) aktive ederek konvülsiyonu açığa çıkarabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada basit febril konvülsiyonlu hastalarda serum ve BOS çinko düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (54).

Yapılan diğer bir çalışmada ise febril konvülsiyon geçiren hastaların postiktal serum prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca komplike febril konvülsiyonda postiktal serum prolaktin düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve FK'ların basit ve komplike tiplere ayrılmasında serum prolaktin düzeyinin önemli bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (55).

Febril konvülsiyon ile hipokampal skleroz arasında bir bağlantı olduğuna inanılmakta ise de nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Kompleks parsiyel epilepsisi olan hastalarda altta yatan en önemli ve en sık rastlanan patolojik lezyon hipokampal sklerozdur. Kompleks parsiyel epilepsisi olan hastalarda, çok sayıda geçirilmiş FK öyküsü bulunmaktadır. Febril konvülsiyon geçirenlerde görülen hipokampal volüm kaybı, normal topluma göre oldukça fazladır ve FK'lılardaki hipokampal volüm kaybı çoğunlukla diffüz tiptedir (30).

### 2.1.6. Nöbet Tipi

Febril konvülziyon nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olarak ikiye ayrılır. Basit febril konvülziyon; FK'lı çocukların %80-85'inde görülür. Generalize, 15 dk'dan kısa süren, 24 saatte bir kez görülen, nörolojik ve postiktal bulgusu olmayan nöbetlerdir. Komplike FK ise %15-20'sinde görülür, parsiyel başlayan ya da 15 dk'dan uzun süren, 24 saat içinde birden fazla tekrarlayan nöbetlerdir. Ateş 38°C'den düşük olabilir, nörolojik veya postiktal bulgu olabilir. Febril konvülziyon için tipik olmayan özelliklerin görülmesine atipik FK denir (ateşin düşük olması, geç yaşta veya çok küçük yaşta görülmesi gibi) (25, 26).

Febril konvülziyonların çoğu basittir fakat yaklaşık üçte biri 1 veya daha fazla kompleks özellik gösterebilir (56, 57). Tablo 1.1 de basit ve komplike FK özellikleri belirtilmiştir (25).

Tablo 1.1. Febril konvülziyonun nöbet özellikleri

Özellik	Basit FK	Kompleks FK
Süre	15 dakikadan kısa	15 dakikadan uzun
Tip	Generalize	Parsiyel/parsiyel başlayan
Sayı	Tek	24 saatte birden fazla
Ateş	38.5°C ↑	38°C'den düşük olabilir.
Nörolojik bulgu	Normal	Postiktal bulgu olabilir.

### Febril Status Epileptikus (FSE)

Febril konvülziyonlu çocukların %5 inde görülebilir. Febril status epileptikus 30 dk'dan uzun süren ya da 30 dk içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ateşli konvülziyon olarak tanımlanır. Febril status epileptikus nadiren oluşsa da, bu nöbetler çocukluk çağındaki tüm status epileptikus episodlarının yaklaşık dörtte birini oluşturur (25).

### 2.1.7. Ayırıcı Tanı

Febril konvülziyon genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar. Bazen konvülziyon ateşin ilk bulgusu olabilir. Febril konvülziyon ayırıcı tanısında aşağıdaki nedenler dışlanmalıdır (25).

1. Akut semptomatik konvülziyonlar
2. Nonkonvülzif nörolojik nedenler
3. Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler

#### **Akut semptomatik konvülziyonlar**

Ateşle birlikte görülen her konvülziyon FK değildir. Beyin harabiyeti veya epilepsisi olan çocuklarda konvülziyon eşiği ateşe bağlı olarak düşebilir. Ateş ve konvülziyon nedenleri şunlardır.

- a.) SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, Reye sendromu, malarya gibi)
- b.) Elektrolit bozullukları, metabolik bozukluklar
- c.) Hipoglisemi, hipokalsemi
- d.) Shigella, salmonella enfeksiyonları
- e.) İntoksikasyon
- f.) Konvülziyon yapan ajanlar (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, difenhidramin vb.)

#### **Nonkonvülzif nörolojik nedenler**

- a.) SSS enfeksiyonu sırasında koreoatetoz FK ile karıştırılabilir.
- b.) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c.) Shuddering (ürperme) atakları: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç sn süren titreme veya kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar febril konvülziyon ile karıştırılabilir.

#### **Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler**

- a.) Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir. Genellikle bakteriyemi ile bağlantılıdır. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu zaman FK ile karıştırılabilir. Rigorda bilinç kaybı görülmez.



b.) Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop FK ile karıştırılabilir. Ancak bu tip ataklar FK yaş grubunda nadirdir (25).

### **2.1.8. Febril Konvülziyonda Değerlendirme**

Febril konvülziyon tanısında öncelikle altta yatan nedenlerin dışlanması gereklidir. Bu nedenle ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Nörolojik gelişim ve ailede febril ve afebril konvülziyon öyküsü sorulmalıdır. Nörolojik muayene genellikle normaldir. Komplike febril konvülziyonda ise minimal nörolojik bulgu olabilir. Febril konvülziyon sonrası motor ya da bilişsel bozukluk insidansı çok düşüktür ve nöbet öncesi nörolojik durumla ilgili olabilir. Kompleks tip febril konvülziyonda da nadiren postiktal dönem görülebilir. Postiktal dönemde fokal nörolojik bulgular, Todd paralizi görülebilir. Febril konvülziyonda ateş nedeni araştırılmalıdır. İlk kez febril konvülziyon geçiren bir çocukta tanıda önemli olan menenjitin dışlanmasıdır. Altı aydan büyük çocuklarda öykü kuşkulu değilse serum elektrolitleri, Ca, P, Mg, kan şekeri, kan sayımı gibi tetkikler rutin değil klinik bulgulara göre yapılmalıdır (25, 27).

#### **Lumbal ponksiyon (LP)**

Febril konvülziyonda rutin lumbal ponksiyon tartışmalıdır. İlk kez FK geçiren çocukta LP rutin olarak değil menenjit düşündüren bulgular varsa yapılmalıdır. Menenjit düşündüren bulgular: meningial irritasyon bulgularının olması, fokal konvülziyon, hipotansiyon, deride döküntü, peteşi, siyanoz gibi kuşkulu bulgular, 48 saat önce doktor tarafından muayene edilmesi ve hastaneye geldiğine konvülziyon geçiriyor olmasıdır. Özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda menenjit bulguları tipik olmadığı için birçok araştırmacı tarafından 1 yaş altında (ya da 18 ay altında) rutin LP önerilmektedir. Febril konvülziyonda LP kararını çocuktaki bulgulara göre hastayı izleyen doktor vermelidir (58, 59).

#### **Febril konvülziyonda LP endikasyonları (58, 59)**

1. 12 ay altında menenjit bulgusu olmasa da LP yapılmalı
2. 12-18 ayda şüpheli bulgu varsa LP yapılmalı
3. 18 ay üstünde şüpheli bulgu yoksa LP gereksiz

4. Kompleks FK ise letarji varsa yapılmalı
5. Önceden antibiyotik almışsa LP yapılmalı
6. İlk LP normal, şüpheli bulgu devam ediyorsa tekrarlanmalıdır.

### **Elektroensefalografi (EEG)**

Febril konvülziyonlu çocuklarda sıklıkla EEG çekilmesine karşın tanı değeri sınırlıdır. Febril konvülziyona ait EEG bulgusu yoktur. Basit FK'da %60 normaldir. Ancak yine de FK'da %2-86 sıklığında EEG bozukluğu bildirilmektedir. Bu farklılık FK'nın klinik özellikleri, EEG'nin yapılma zamanı ve paroksizmal aktivitenin farklı tanımlanmasından ileri gelebilir. Febril konvülziyonu takiben ilk hafta içinde EEG'de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, generalize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilir. Bu bulgular FK'da altta yatan nedenlerle ilgili değişiklikler olabilir. EEG dalgaları ateş ve viral enfeksiyondan etkilenmektedir. Bu nedenle EEG nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir. EEG prognozu belirleyici değildir. Basit febril konvülziyonda EEG çekilmesi gereksizdir. Kompleks febril konvülziyonda ise öncesinde nöromotor gelişim bozukluğu ve ailede febril konvülziyon öyküsü varsa EEG anormalliği saptanabilir. Bu nedenle febril konvülziyonda rutin EEG yapılmamalıdır. (60, 61)

### **Febril Konvülziyonda EEG:**

1. %60'ı normal
2. İlk haftada nonspesifik bulgular (yaş ve altta yatan nedene bağlı)
3. Özgün EEG bulgusu yok
4. Tekrarlayan FK riskini ve epilepsi gelişim riskini belirlemez

### **Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Basit febril konvülziyonda kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), ve magnetik rezonans görüntüleme gerekli değildir. Ancak kafa içi basıncı artması, fokal nörolojik bulgular varsa BBT yapılabilir. Callegaro ve ark (62) yaptığı bir çalışmada bir takip şeması oluşturulduktan sonra FK ile başvuran hastalardaki kan tetkiki yapılma oranı ve hastanede yatış süresindeki değişim oranı analiz edilmiştir. 2

ayrı merkezde 438 FK'lı çocukla yapılan çalışmada; takip şemasının uygulamaya konulmasıyla hastaneye yatırılarak izlemde belirgin azalma olduğu görülmüştür. Sağlık merkezlerinden birinde oran %57.3'den %20.5'e düşerken diğer merkezde %16.9'den %3.2 ye gerilemiştir. Kullanılan takip şeması aşağıda Tablo1.2'de özetlenmiştir ve hastayı takip ve taburcu etme kriterleri Tablo1.3.de verilmiştir.

Tablo 1.2. Febril konvülsiyon takip şeması (62)

**Menenjit riski ve klinik özellikleri**

(konvülsiyon+ ateş ile gelen hastada menenjit bulguları)

- Konfüzyon
- Ense sertliği
- Peteşiyal döküntüler
- Fontanel bombeliği
- Glaskow koma skalasının 15'in altında olması ( nöbetin üzerinden 1 saatten fazla süre geçmesine rağmen)

Bu hastalar aksi ispat edilene kadar menenjit olarak kabul edilmeli

**Kompleks FK'ya yaklaşım**

Kompleks FK ile gelen hastalar menenjitin klinik bulguları olmasa bile yakından izlenmeli ve 2. saat sonunda tekrar değerlendirilerek LP endikasyonu olup olmadığına karar verilmeli

**Yaşa göre FK'ya yaklaşım**

12 aydan küçük, ilk kez basit FK ile başvuran hastalar izleme alınmalı, deneyimli bir pediatrist tarafından 2. saat sonunda tekrar değerlendirilip endikasyon bulunmadığı belirtilmedikçe LP mutlaka yapılmalı

**Enfeksiyon odağı bulunmayan FK'lı hastaya yaklaşım**

Kanıtlanmış kesin bir yaklaşım olmamakla beraber Delphi Konsey'inde belirlenene göre;

- İdrar incelemesi yapılmalı
- Tekrar değerlendirme sonrası hastanın genel durumu iyi ise taburcu edilmeli
- Ailenin tekrar başvurabileceğinden emin olunduktan sonra aileye bilgi verilerek genel durumunda bozulma olursa tekrar değerlendirilmek üzere yeniden başvuruları istenmeli

**Kan tetkiki yapılma gerekliliği**

FK ile gelen hastalara mutlaka iyi fizik inceleme ve idrar tetkiki yapılmalıdır, bunun dışında kan tetkiki yapılma gerekliliği yoktur

**İlk FK sonrası prognoz**

Aileye mutlaka prognozun iyi olduğu ile ilgili bilgi verilmelidir.

Tablo 1.3. Febril Konvülsiyonlu Hastaların İzlem Kriterleri (62)

**Taburcu et;**

- 18 aydan büyükse ,
- basit FK ise,
- genel durumu iyi ise,
- enfeksiyon odağı tespit edilmişse,
- aile genel durumda bozulma olduğunda tekrar gelebilecek nitelikte ve uyumlu ise

**24 saat acil serviste izle;**

- 18 aydan büyük ve basit FK, genel durumu iyi ancak enfeksiyon odağı bulunamamışsa
- 12-18 ay arasında ise
- yetersiz antibiyotik kullanımı var, menenjit risk faktörleri yok iken basit FK varsa

**Yatırarak izle;**

- menenjit risk faktörleri varsa,
- menenjit bulguları varsa,
- kompleks FK ise,
- 12 aydan küçük ise
- aile anksiyetesi mevcutsa

**2.1.9. Febril Konvülsiyonun Tekrarlaması**

Febril konvülsiyon geçiren çocukların %30-40'ında FK tekrarlar. Eğer 1 yaş altında başlamışsa %50, 3 yaş üstünde başlamışsa %10 tekrarlar. Çocukların %75'inde ilk 1 yılda %90'ında ilk 2 yılda FK tekrarı görülür. Risk faktörü sayısı arttıkça tekrarlamaya riski de artar. Risk sayısı 1-2 ise %25-30. 3'den fazla risk faktörü varsa %50-60 tekrarlar. Risk faktörü olmayanlarda bu oran %14'dür. Febril konvülsiyonda tekrarlamaya riskini arttıran faktörler Tablo 1.4.'de gösterildi (25).

Febril konvülsiyonun başlama yaşı da nöbet tekrarını etkilemektedir. İlk FK'da yaş ne kadar küçükse tekrarlamaya riski artar. İlk FK uzun sürerse tekrarladığında da uzun sürmektedir (25, 63).

Tablo 1.4. FK tekrarını etkileyen faktörler (25)

<b>Kesin risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 aydan küçük (ya da 1 yaş altı)</li> <li>• Ailede FK öyküsü</li> <li>• Ateşin düşük derecede olması</li> <li>• Nöbet öncesi 1 saatten az süren ateş</li> </ul>

Risk faktörü olmayan FK'lı çocukların %5'inde FSE görülür. Ancak FSE sırasında ateş düşük ve kısa sürüyorsa, 18 aydan küçükse, nöbet parsiyel tipte ise, nörolojik bozukluk ve ailede febril konvülsiyon öyküsü varsa %72 tekrarlar (25).

#### **2.1.10. Epilepsi Geişimini Etkileyen Risk Faktörleri**

Tek FK geçiren çocuklarda epilepsiye dönüşme riski çok düşük ve genel popülasyondan farklı değildir (%0.5). Ancak risk faktörleri arttıkça bu oran %2-10'a kadar çıkabilmektedir. Epilepsi gelişiminde FK sayısı değil risk sayısı önemlidir. Febril konvülsiyonlu çocukların %7'sinin 25 yaşına kadar takip edildiklerinde en az 1 kez afebril konvülsiyon geçirdiği bildirilmektedir (64, 65)

FK da epilepsi gelişimini etkileyen risk faktörleri Tablo1.5.'de belirtilmiştir (25).

Tablo 1.5. FK'da epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörleri

<b>Kesin risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nörogelişimsel bozukluk</li> <li>• Kompleks FK</li> <li>• Ailede epilepsi öyküsü</li> <li>• İlk FK öncesi kısa süreli ateşin olması</li> </ul>

Berg ve ark. (66) febril konvülziyon öyküsü olan 428 hastayı 2 yıl izledikten sonra %6'sının hiçbir risk faktörü olmadan nöbet geçirdiğini saptadılar. Febril konvülziyon insidansı yüksek olan popülasyonlarda (örn. Japonya, %10) , epilepsi insidansı yüksek değildir (67). Çocukluk döneminde epileptik olan çocukların %10 ile %20'sinde febril konvülziyon öyküsü saptanmaktadır (57).

### **2.1.11. Tedavi**

Tek bir basit FK geçiren çocukların çoğunda ilaç tedavisi gereksizdir.

**Febril Konvülziyonda Acil Yaklaşım:** Febril konvülziyonların çoğu kısadır ve müdahaleye gerek kalmadan kendi kendine durabilir. Çocuk acil servise getirildiğinde eğer febril konvülziyon hala devam ediyorsa, nöbeti durdurmak için diazepam, lorazepam ve midazolam gibi benzodiazepinler kullanılmalıdır (68). Rektal diazepam ve intranasal midazolam da acil serviste veya ambulanda i.v. uygulama yapılmadığında kullanılabilir. Rektal diazepam basit FK, kompleks FK, status epileptikus veya epilepsili hastalardaki nöbetlerin %80 ile 90'ını sonlandırır ve 10 dakikadan daha kısa süreli nöbetlerin çoğunluğunu sonlandırdığı bildirilmektedir (69).

Benzodiazepinler ile en yaygın olarak bildirilen yan etkiler; hafif kognitif fonksiyon bozukluğu, ataksi ve iritabilitedir (70, 71). Rektal diazepam ile solunum despresyonu riski düşüktür. Girişim gerektiren ve evde oluşan nöbetler için evde de kullanılabilir (72).

### **Febril Konvülziyon Tekrarlamasının Engellenmesi**

**Antipiretik:** FK oluşma riskini azalttığı ancak bu ilaçların FK tekrarlama riskini azaltmadığı ve çocukların kendilerini daha rahat hissetmelerini sağladığı bildirilmektedir (39, 73).

**Benzodiazepin:** Ateş anında benzodiazepinler ile aralıklı profilaksinin bazı vakalarda tekrarlayan FK gelişimini azalttığı gösterilmiştir (71, 74). Ancak aralıklı diazepam profilaksisinin epilepsi gelişim riskini azaltmadığı gösterilmiştir (73).

**Diğer antiepileptikler:** Fenobarbital gibi diğer antiepileptik ilaçların aralıklı profilaktik kullanımının tekrarlayan nöbet riskini azaltmadığı bildirilmiştir

(30). Valproat da çeşitli çalışmalarda sürekli profilaksi açısından etkili bulunmuştur. Karbamazepin ve fenitoin FK'da etkili değildir (30, 75).

### **Febril Konvülziyonda Uzun Süreli Tedavi**

Antiepileptik ilaç tedavisi FK'da epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır. Febril konvülziyonun benign olması, epilepsiye dönüşme riskinin çok düşük olması ve antiepileptik ilaçların gelişmekte olan sinir sistemindeki yan etkileri nedeniyle basit FK'da profilaksi önerilmemektedir. Basit FK'da ateş nedenlerinin tedavisi, ailenin bilgilendirilmesi, kaygısının giderilmesi çoğu kez yeterli olmaktadır. Uzun süreli FK tekrarını arttıran çok sayıda risk faktörü varsa ve sınırlı sayıda hastada önerilmektedir. Tablo 1.6'da FK'da uzun süreli tedavi özellikleri belirtilmiştir (76).

Tablo 1. 6. Febril konvülziyonda uzun süreli tedavi özellikleri

- Basit FK'da profilaksi gereksiz.
- Uzun, sık nöbeti olup hastaneden uzak yaşayanlara ateş sırasında intermittan rektal diazepam önerilebilir. FK tekrarını azaltır, epilepsi gelişimini önlemez.
- Uzun, fokal ve sık tekrarlayan nöbeti, nörolojik bulgusu olan 1 yaş altındaki çocuklarda anne baba uyumu iyi değilse, ateş kontrolü yapılamıyorsa uzun süreli antiepileptik profilaksi önerilebilir.
- Antipiretikler FK tekrarını ve epilepsi gelişimini önlemez.
- Uzun süreli antiepileptikler FK tekrarını azaltabilir, epilepsi gelişimini önlemez.

## **2.2 Demir Metabolizması Ve Demir Eksikliği**

### **2.2.1. Demir Eksikliği**

Demir eksikliği, erişkin ve pediatrik hastaların sık görülen bir beslenme bozukluğudur. Çocukluk çağı anemisinin en sık nedeni demir eksikliğidir. Hücresel seviyede demir birçok süreçte görev aldığı için eksikliğinde sinir sisteminin de aralarında olduğu birçok organ sistemi etkilenir. Biyokimyasal olarak demir eksikliği sonucunda hem proteinlerinde, demir içeren enzimlerde ve demirin kofaktör olarak katıldığı reaksiyonlarda azalma görülür. Bunun sonucunda da nükleik asit biyosentezinde, oksidatif solunum ve mitokondrial fonksiyonlarda,

nörotransmitterlerde, metabolik yan ürünlerin detoksifikasyonunda ve katekolamin metabolizmasında değişiklikler oluşur (77).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde % 36 ve gelişmiş ülkelerde % 8 oranında demir eksikliği anemisi görülmektedir (78, 79). Dünyada iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (80).

Türkiye’de 1974 yılında 0-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada demir eksikliği sıklığı %73; Marmara bölgesinde 1975’te 0-12 yaş arası çocuklarda %79 ve İstanbul’da 1997’de yapılan diğer bir çalışmada 6 ay-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde %44.3 oranında bulunmuştur (81, 82). İstanbul’da okul çocuklarında (6-11 yaş) yapılan bir tarama çalışmasında anemi sıklığı % 28 olarak saptanmıştır (83, 84). Erzurum bölgesinde 10-13 yaşları arasındaki çocuklarda DEA sıklığı % 15.2 olarak saptanmış ve biyokimyasal demir eksikliği de eklenirse bu oranın % 39’a çıktığını bulmuşlardır. Adana’da yapılan çalışmada 9 aylık süt çocuklarında DEA’yı % 62.5, demir eksikliğini ise % 78 bulmuşlardır (85).

### 2.2.2. Vücutta Demir Dağılımı ve Demir Metabolizması

Doğumda vücutta toplam demir miktarı 80 mg/kg’dır. Sağlıklı bebeklerde bu demir deposu, ilk 5-6 ay hemoglobin (Hb) yapımı için yeterlidir. İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek Hb düzeyi hızla azalırken, yıkılan eritrositlerden açığa çıkan demir, depolarda toplanır, ancak doğum ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığında kan hacmi de hızla arttığından demir depoları tükenir. Çocukluk çağında günlük Fe ihtiyacı 0.8-1.5 mg/gündür. Diyetteki demirin %10’u emildiği için günlük beslenmede çocuk 8-15 mg demir almalıdır. Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak demir ihtiyacı artar (78). Normal bir erişkinde 40-50 mg/kg demir bulunur. Her gün 0.5 ile 1 mg demir, deri veya mukoza yüzeylerinden kaybedilen hücreler ile vücuttan atılır. Demirin vücuttaki anatomik dağılımı, kimyasal özellikleri ve görevleri esas alınarak üç ana Fe bölgesi tanımlanır (86).

**Fonksiyonel Fe:** Hemoglobin, miyoglobin, hem enzimleri ve hem-dışı enzimlerde bulunan demirdir. Toplam vücut demirinin yaklaşık %80’i eritrositler içindeki Hb’de, %10’u ise kastaki miyoglobinde bulunur ve sitokromlar, triptofan 1,2-dioksijenaz, miyeloperoksidaz ve katalaz gibi birçok enzimin yapısında yer alır.



Demirin fonksiyonel kullanılabilirliği 2 veya 3 değerlikli oluşuna göre değişir. Bu özellik demirin kolayca elektron alıp vermesini sağlar, örneğin demir içeren mitokondrial sitokromlar elektron transferi yaparak glukozdan ATP oluşumunu sağlar. Sıvı ortamda eritildiğinde 2 değerlikli ferröz demir hemen 3 değerlikli ferrik şekle oksitlenir. Bu tip demir fizyolojik pH'da eriyik hale geçemez ve oluşan tuzlar (ferrik hidroksit tuzları) metabolik olarak yararlıdır (86).

**Transport demiri:** Demir taşınmasında görev alan yapı transferrindir. Transferrinin yaklaşık 1/3'ü Fe ile bağlı durumdadır (86) .

**Depo demiri (ferritin-hemosiderin):** Vücuttaki depo Fe bileşikleri ferritin ve hemosiderindir. Ferritin demir depolayıcı bir protein olup, hemen hemen tüm hücrelerde bulunur, demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını ve gerektiğinde kolayca salınmasını sağlar (86). Eritroid öncü hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında özel rolleri olan makrofaj ve hepatositlerde en yüksek miktarda bulunur. Normalde plazma ferritin düzeyi hücre içi ferritin miktarı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle plazma ferritin konsantrasyonu, vücut demir deposunun durumunu yansıtır. Demir fazlalığında ferritin sentezi artar. TfR konsantrasyonu azalır. Ferritin, TfR ve hem biyosentetik enzimlerini kodlayan genler arasında sıkı bir koordinasyon bulunmaktadır. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan Fe, vücut tarafından yeniden kullanılır veya ferritinden daha fazla Fe içeren amorf, suda erimeyen hemosiderine dönüşür. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. İnfeksiyonlarda ve inflamasyonlarda düzeyi yükselir (78).

### 2.2.3. Demir Emilimi:

Diyetteki demirin emilimini; demirin emilebilir formda olup olmaması, miktarı, diyetin bileşimi, sindirim sistemi etmenleri, bireyin demir ihtiyacı ve sağlık durumu etkiler. Diyet demiri hem demiri ve hem-dışı demir olarak iki şekilde bulunur:

**Hem demiri:** Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hemoglobin ve miyoglobin hem proteini olup ette bulunur. Hem demiri emilimi hem-dışı demire göre yüksektir ve diyetteki diğer etmenlerden ve duodenal pH'dan etkilenmez. Hem demirinin %30'u emilirken hem-dışı demirin ancak %5'i emilir (78).

**Hem-dışı demir:** Diyetteki demirin %90'ı hem-dışı demir şeklinde olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Hem-dışı demir diyetinde ferrik bileşimler şeklinde

bulunur. Farmakolojik Fe, iyi emildiği için, genellikle 2 değerlikli Fe tuzu şeklindedir. Demir emilimi başlıca duodenumdan olur. Duodenuma gelen demirin durumu emilimi etkiler. Fizyolojik pH'da diyetle alınan  $Fe^{2+}$ , hızla, çözünür olmayan  $Fe^{3+}$  şekline dönüşür. Midedeki asit duodenumda pH'ı düşürür ve demirin erirliğini ve emilimini artırır. Askorbat ve sitrat da benzer şekilde demirin emilimini artırır. Demir buradan bağırsak epitel yüzeyine nakledilir. Demir duodenum enterositi yüzeyine ferrik ( $Fe^{3+}$ ) şekilde gelir. Burada ferrik redüktaz etkisi ile 2 değerlikli demire indirgenir, enterosit içine alınır. Enterosit içinden dolaşıma geçebilmek için bazolateral zara ulaşır ve transferrine bağlanır. Demir-transferrin bileşiği dolaşıma geçerek, demir gereksinimi olan tüm hücrelere, kemik iliğine ve karaciğere giderek transferrin reseptörüne bağlanır. Normal koşullarda transferrinin yaklaşık 1/3'ü Fe ile doludur. Normal şartlar altında dolaşımda transferrine bağlı olmayan Fe bulunmaz. Transferrin üzerindeki Fe bağlayan bölgelerin toplamı plazmanın total demir bağlama kapasitesini (TDBK) yansıtır. Dolaşımda bulunan transferrine bağlı demirin %80'ni yeni eritrosit sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine gider. Transferrin molekülünün yarılanma ömrü sekiz gündür. Her bir transferrin molekülü dolaşımdaki yaşam süresi boyunca 100-200 kez Fe taşıma döngüsüne girer (78).

#### 2.2.4. Solubl Transferrin Reseptörü

Transferrin reseptörü, hücre içine demir alımını düzenleyen, her biri 95 KD büyüklüğünde iki eş subünitden oluşan trans-membran glikoproteindir. Çoğunluğu eritroblast kaynaklıdır. Vücuttaki demirin % 80'inden fazlası eritropoezis için kullanıldığından, vücuttaki total TfR'nün % 75-80'i kemik iliği eritroid serisinde bulunmaktadır (17, 18). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Demir ihtiyacı olduğunda, mRNA translasyonu azalır ve TfR artar (20, 21). Transferrin reseptörü ekspresyonu, sitoplazmada IRP'ler (Iron responsive protein) tarafından düzenlenir (19). Plazma transferrini ile bağlanan TfR kompleksi hücre yüzeyinden hücre içine hareket ederek demir iyonları hücre içine alınır. Transferrin-transferrin reseptör kompleksi, hücre yüzeyine geri döner ve ayrılır. Transferrin yeniden demir atomu bağlamak üzere dolaşımda serbest kalır. Hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerinin sayısı hücre içine demir alımının temel belirleyicisidir. Transferrin reseptörü en fazla eritroid seri öncü hücreleri, plasenta ve karaciğerde

bulunmakla birlikte tüm hücrelerde mevcuttur. Plazmada “solubl” transferrin reseptörlerinin (sTfR) miktarı, eritropoez hızı ve Fe düzeyi ile değişir. Demir eksikliği olan hastalarda miktar belirgin olarak artar. Eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Demir eksikliği anemisinde eritroid proliferasyon hızının göstergesi olarak serum solubl transferrin reseptörü (sTfR) düzeyi artar (88).

“Solubl” transferrin reseptörünün ölçümü özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayırımında faydalıdır. Solubl transferrin reseptörü, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmemektedir. Akut veya kronik enflamasyonda beraberinde demir eksikliği varsa, sTfR düzeyinin arttığı gösterilmiştir (18, 89, 90). Eritropoezisin arttığı; hemolitik anemi, talasemi, polistemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR artar (91). Demir eksikliği anemisinde sTfR düzeyinin artması özellikle vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir (18, 92).

Markoviç ve ark. (93); yaptıkları çalışmada, demir eksikliği anemisi olan hastaların sTfR, ve sTfR-ferritin indeksi, kronik hastalık anemisi olan hasta grubu ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Solubl transferrin reseptörü inflamasyondan etkilenmez, bu nedenle enfeksiyon durumunda vücut demir durumunun belirlenmesinde duyarlı bir belirteçdir. Biyokimyasal demir eksikliği döneminde sTfR düzeyleri normalin 1,3 katına kadar artarken, derin anemide bu artış 1.3-5.8 kat olabilmektedir. Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisine yanıt olarak sTfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır; ferritin, enflamasyonlarda ve karaciğer hastalıklarında Fe depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken, transferrin reseptörü bu durumlardan etkilenmez ve DE'nin güvenilir bir göstergesidir (90). Celkan ve ark. kronik hastalık anemisi (KHA) ve DEA ayırıcı tanısında sTfR değerini göstermek için toplam 74 olgu incelemiştir. Normal kontrollere oranla KHA ve DEA'da sTfR değerleri yüksek olup (KHA: 107, DEA 376), DE'yi belirlemede sTfR-ferritin indeksi (sTfR/logferritin) tek başına sTfR'den daha anlamlı bulunmuştur (94). Yaşa göre sTfR düzeyi değişir. Solubl transferrin reseptörü-ferritin indeksi demir eksikliğini değerlendirilmesinde iyi bir belirteçdir. Demir eksikliğinde ferritin konsantrasyonunda azalma ve sTfR düzeyindeki artış arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılır (92, 93).

Tablo1.7’de sTfR’nin ve sTfR-ferritin indeksinin çocuk yaş gruplarına uygun referans aralıkları verilmiştir.

Tablo 1.7. sTfR ve sTfR-ferritin indeksinin çocuk yaş grubuna uygun referans aralığı (95)

Yaş	sTfR		sTfR-ferritin indeksi	
	-2SD/+2SD	Ortalama	-2SD/+2SD	Ortalama
2 hafta-6 ay	1.26/3.17	1.78± 0.58	0.57/4.81	1.25±1.29
6-12 ay	1.12/2.91	1.75±0.41	0.81/2.96	1.36±0.57
12-18 ay	1.37/2.52	1.90±0.39	0.82/2.7	1.58±0.54
18 ay-2 yaş	1.33/2.93	1.82±0.39	0.97/2.34	1.45±0.34
2-3 yaş	0.98/2.91	1.71±0.41	0.65/5.55	1.61±1.01
3-4 yaş	1.08/2.55	1.63±0.34	0.67/4.29	1.28±0.64
4-6 yaş	1.1/2.74	1.61±0.42	0.69/2.34	1.22±0.41
6-9 yaş	0.93/2.63	1.50±0.37	0.60/5.26	1.18±0.88
9-12 yaş	0.81/2.67	1.46±0.32	0.35/2.27	1.03±0.35
12-18 yaş	0.91/1.91	1.37±0.24	0.67/3.05	1.00±0.46

### 2.2.5. Demir Eksikliğinde Etiyoloji

Diyeti oluşturan besin öğelerinin içerdiği demirin niteliği emilimini etkiler. Diyetle pirinç, mısır, fasulye gibi tahılların tüketildiği, et tüketiminin düşük olduğu gelişmekte olan ülkelerde anemi sık görülmektedir (78).

Süt çocukluğu döneminde anne sütü veya inek sütü ile beslenme DE gelişimi açısından önemlidir. Anne sütü ve inek sütünün Fe içeriği 0.5-1.2 mg/l’dir. Anne sütündeki demirin yaklaşık yarısı emilirken, inek sütündeki demirin %10’u

emilmektedir (96). Altıncı aydan sonra demir ihtiyacı artar ve anne sütü tek başına yetmez. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise, demir depoları daha az ve büyüme hızı yüksek olduğu için daha erken dönemde dışardan Fe desteği gerekir. Demir eksikliği olan süt çocuklarının %50'den fazlasında dışkıda gizli kanın pozitif olduğu bildirilmektedir. Gastrointestinal yapısal lezyonlar (örneğin Meckel divertikülü) kan kaybına neden olarak DEA'ya yol açan en sık nedenlerden biridir. Ayrıca diğer yapısal bozukluklardan varisler, polipler, kolitler, herediter telenjektaziler, peptik ülser sindirim sistemindeki kanamaya neden olarak anemiye yol açabilir. Bağırsak parazitleri sindirim sisteminde demir emilimini azaltarak anemiye neden olabilir ayrıca üriner sistem, solunum sistemine ait kanamalar ve ergenlik döneminde menstrüasyona bağlı genital sistem kanamaları da anemiye neden olabilir (19,78).

Fonksiyonel bağırsağın kaybı (cerrahi olarak bağırsağın ana segmentinin çıkarılması) ya da emilimi etkileyen sindirim sistemi ya da çevresel etmenler sonucunda demir emilimi azalabilir. Bağırsağı tutan Çölyak hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve malabsorpsiyon tablolarında hem diyetle Fe alımının azalması hem de kan kaybı nedeni ile DEA gelişebilir. Kurşun, kobalt, manganez, çinko ve stronsiyum gibi metaller Fe emilimini sağlayan mekanizmada Fe ile yarışarak Fe emilimini engeller (19,78).

### **2.2.6. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular**

Demir eksikliği anemisinde de tüm anemilerde görüldüğü gibi anemiye ikincil klinik bulgular olabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki ile de tanı konabilir. Hemogloblin düzeyi 3-4g/dl oluncaya kadar anemi iyi tolere edilebilir. Orta dereceli anemide bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayabilir. Pika, kaşık tırnak, mavi sklera olabilir. Derin anemide yorgunluk, halsizlik, solukluk, taşikardi, kulak çınlaması, kalpte üfürüm, süt çocuklarında huysuzluk, iştahsızlık, iritabilite bulguları olabilir. Aktivite ve çevreye ilgi azalır. Demir eksikliği olan çocuklarda apati olup, dikkat eksikliği görülebilir. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir. Pikası olan çocuklar çoğunlukla buz, çamaşır kolası, toprak, duvar boyası ve kağıt gibi maddeleri tüketirler. Bu maddeler bağırsakta demiri bağlar ve emilimini azaltarak anemiyi daha da arttırır. Toprağın

içindeki maddeler demir ile birlikte çinkoyu da bağladıklarından, ikincil çinko eksikliği gelişir (19, 82, 92). Demir eksikliği olan çocukların enfeksiyonlara direnci azalmıştır ve menenjit, pnömoni, gastroenterit sık görülür. Lökosit işlevlerindeki bozukluk sonucu immun yanıtın azalabileceği düşünülmektedir. Demir eksikliği olan çocuklarda eşlik eden anemi olmasa bile büyüme ve zeka gelişimi bozulur (78).

### 2.2.7. Demir Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği vücutta üç devrede gelişir (78):

**Prelatent DE (1. Dönem):** Ferritin tükenmiş fakat Hb ve serum Fe düzeyleri normaldir. Bu evrede DE nadiren saptanabilir.

**Latent DE (2. Dönem):** Serum Fe düzeyi ve ferritin azalmış, TDBK artmış, Hb normal düzeydedir. Bu evre transferrin saturasyonunun kontrolü ile saptanabilir.

**Belirgin DEA (3. Dönem):** Hemogloblin düşük, eritrosit sayısı azalmıştır. Alyuvarlarda mikrositoz ve hipokromi belirgindir. Tablo1.8.'de demir eksikliği dönemlerine göre demir parametrelerinde meydana gelen değişiklikler verilmiştir.

Tablo 1.8. Demir eksikliği anemisi dönemlerine göre demir parametreleri (19)

	1.dönem	2.dönem	3.dönem
<b>Ferritin</b>	Azalır	Azalır	Azalır
<b>Demir</b>	Normal	Azalır	Azalır
<b>sTfR</b>	Normal	Artar	Artar
<b>TDBK</b>	Normal	Artar	Artar
<b>TSY</b>	Normal	Azalır	Azalır
<b>MCV</b>	Normal	Normal	Azalır
<b>RDW</b>	Normal	Normal	Artar
<b>Hb</b>	Normal	Normal	Azalır
<b>Hct</b>	Normal	Normal	Azalır

Hemogloblin: DE'de normal, ancak anemi geliştiğinde yaşa ve cinsiyete göre olması gereken ortalama değer 2 standart sapma altında bulunur. Hafif anemide periferik yaymada hipokrom eritrositler ve anizositoz olmasına rağmen MCV, MCH,

MCHC normal olabilir. RDW (eritrosit dağılım genişliği): anizositozun bir göstergesidir ve DE'de 17'den büyüktür. Ortalama eritrosit hacminin eritrosit sayısına oranı Mentzer indeksini verir ve DEA'da 13'ün üstündedir (87). Tablo1.9'da yaşa ve cinsiyete göre Hb, Hct ve MCV değerleri verilmiştir (97).

Tablo:1.9. Yaşa ve cinse göre Hb, Hct, MCV değerleri (97)

Yaş	Hb (g/dl)		Hct (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır (-2 SD)	Ortalama	Alt sınır (-2 SD)	Ortalama	Alt sınır (-2SD)
yenidoğan	16.5	13.5	51	42	108	98
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	108	95
1 hafta	17.5	13.5	54	42	107	88
2 hafta	16.5	12.5	51	39	105	86
1 ay	14	10	43	31	104	85
2 ay	11.5	9	35	28	96	77
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	91	74
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	78	70
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	81	75
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	86	77
12-18 yaş (K)	14	12	41	36	90	78
12-18 yaş (E)	14.5	13	43	37	88	78

Retikülosit sayısı azalmış, normal ya da yüksek olabilir fakat düzeltilmiş/mutlak retikülosit sayısı normaldir. Periferik yaymada mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve nadiren normoblastlar görülebilir. Serbest eritrosit protoporfirini demir eksikliği tanısında kullanılan bir değişkendir. Demir eksikliğinde hem sentezi yapılamayacağı için eritrositlerde protoporfirin artar, bu düzeyin 100 mg/dl olması kesin demir eksikliğini düşündürür. Normal değeri 15-20 mg/dl olup üst sınırı 40 mg/dl dir. Serum Fe düzeyinde azalma, TDBK'da artış ve transferrin saturasyonunda (TS) azalma demir eksikliğini gösterir. Demir eksikliği

anemisinde TS %16'nın altına düşer (19,78). Tablo1.10'da yaşa göre serum demir ve transferrin yüzdesi değerleri verilmiştir.

Tablo 1.10.Yaşa Göre Serum Demiri ve Saturasyon Yüzdesi (97)

Yaş	Serum Demir ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	% Transferrin Saturasyonu
0.5-2	68 $\pm$ 3.6 (16-120)	22 $\pm$ 1.1 (6-38)
2-6	72 $\pm$ 3.4 (20-124)	25 $\pm$ 1.2 (7-43)
6-12	73 $\pm$ 3.4 (23-123)	25 $\pm$ 1.2 (7-43)
18+	92 $\pm$ 3.8 (48-136)	30 $\pm$ 1.1 (18-46)

Serum ferritin düzeyi ise vücut Fe deposunun en iyi göstergesidir. Serum ferritin düzeyinin 10-12 mg/L'den daha düşük olması DE'nin göstergesidir. Ancak ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu için enflamasyonlarda artmaktadır (78). Tablo 1.11'de yaşa göre serum ferritin değerleri verilmektedir.

Tablo 1.11. Yaşa göre serum ferritin değerleri (97)

Yaş	Ferritin (ng/ml)
Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay-15 yaş	7-140
Yetişkin erkek	15-200
Yetişkin kadın	12-150

Hücre düzeyinde Fe eksikliğinin en iyi göstergesi serum transferrin reseptör artışıdır. Kemik iliği aspirasyonunda hiperselülarite ve eritroid öncülerde artış görülebilir. Bu parametrenin enflamasyondan ve karaciğer hasarından etkilenmediği bilinir. Bunun yanında retikulum hücreleri ve normoblastlarda prusya mavisi ile



boyanan Fe çok düşük miktardadır veya hiç saptanamaz. Bu test tanıda altın standart kabul edilir.

Laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu durumlarda hastanın Fe tedavisine verdiği yanıt DEA'nın güvenilir bir göstergesidir. Tedavinin 5-10. gününde retikülosit artışı ve Hb'de 0.25-0.5 g/ dl/ gün artış gözlenir. Eğer oral tedaviye yanıt alınamazsa; demirin yeterli ve düzenli olarak alınmaması, etkin olmayan demir preparatı kullanımı, kan kaybı, gastrointestinal emilim yetersizliği, hastanın yanlış tanı almış olması gibi faktörler yeniden değerlendirilmelidir (19).

### **2.2.8. Ayırıcı Tanı**

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında beta talasemi taşıyıcılığı, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi diğer hipokrom mikrositer anemiler ve kronik hastalık anemisi akla gelmelidir. Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kan kurşun seviyesinde yükselme, eritrosit serbest protoporfirin düzeyinde artış ve idrarda koproporfirin artışı tanı koydurur. Beta talasemi taşıyıcılığında Mentzer indeksi 13'ün altındadır ve Hb elektroforezinde Hb A2 yüksektir (87).

Kronik enflamasyon ve enfeksiyon anemisinde eritrositler normositik ve normokromik olabileceği gibi mikrositik ve hipokromik olabilir. Serum demiri ve serum Fe bağlama kapasitesi azalmış, serum ferritin düzeyi normal veya artmış olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik hastalık anemisi ile DEA ayırımında sTfR kullanılmaktadır. Demir eksikliğinde sTfR yüksek, enfeksiyon anemisinde düşüktür (95).

Solubl transferrin reseptörü akut faz reaksiyonundan etkilenmez, bu nedenle enfeksiyon durumunda vücut demir durumunun belirlenmesinde duyarlı bir belirteçtir. Thomas ve ark.(98) 596 kişiyle (442 anemik hasta ve 154 anemisi olmayan) yaptığı çalışmada serum ferritininin akut faz reaktanı olarak yükseldiği oysa sTfR düzeyinin değişmediği saptanmıştır. Matsuda ve ark.(89) çok merkezli çalışmasında; değişik nedenlerle anemili hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılmaksızın eritropoezisin tahmininde en kullanışlı serum markırı olarak serum sTfR düzeyleri çalışmışlardır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda demir eksikliğinin belirlenmesinde, hemolitik anemilerde eritropoezisin kompensatuar artışını göstermede serum sTfR düzeyleri kontrole göre anlamlı farklı bulunmuştur.

Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada; sTfR demir eksikliği anemisinde kronik hastalık anemisine göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Solubl transferrin reseptörü düzeyinin demir eksikliği anemisini ve kronik hastalıkla beraber demir eksikliği birlikteliğini saptamada oldukça yararlı bir belirteç olduğu ve kemik iliğinde demir düzeyini ölçmek gibi invaziv bir girişime alternatif olduğunu vurgulamışlardır (99).

### **2.2.9. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi**

#### **Koruyucu tedavi**

İlk altı ay sadece anne sütü ile beslenme DE gelişiminin önlenmesinde önemlidir. Yaşamın ilk bir yılında inek sütünden kaçınılmalıdır. Anne sütünün Fe içeriği düşük olmasına rağmen, biyoyararlanımı yüksektir. Miadında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklere 4. aydan itibaren 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg), düşük doğum tartılı bebeklerde 2 aydan geç olmayacak şekilde 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg), 1000 gr'dan az doğum tartılı bebeklere 4 mg/kg/gün koruyucu Fe başlanmalıdır. İlk 10 yaşa kadar besin içeriğinde 10 mg/gün, 12 yaşından sonra ise 12 mg/gün demir önerilmektedir (100).

Ülkemizde 2004 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından 'Demir Gibi Türkiye' kampanyası başlatılmıştır. Bu kampanya içerisinde 4-12 ay arası her bebeğe 10 mg/gün, prematüre veya 2500 g altındaki bebeklere 2 mg/kg/gün, 4-24 ay arası palmar solukluk nedeniyle anemiden şüphelenilerek kan sayımı yapılan ve anemi tespit edilen her bebeğe 3 mg/kg/gün demir tedavisi başlanmıştır. Kampanyaya başladıktan 5 yıl sonra çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmanın başlangıcında, çocukların dörtte birine kan sayımı yapılmış ve bu çocukların üçte ikisine anemi tanısı konmuştur. Kampanya başladıktan 5 yıl sonra ise 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığının %7,8 olduğu saptanmıştır (101).

#### **Hastalık tedavisi**

Klasik olarak demir eksikliği anemisinin ağızdan tedavisinde Fe, 3-6 mg/kg olarak, iki yaşın altındaki çocuklarda tek doz, büyük çocuklarda ise 2-3 dozda, iki öğün arası dönemde ortalama 3 ay süreyle önerilir (78). Ferröz Fe tuzları, ferrik Fe tuzlarından daha iyi emilir ve daha etkindir. Celkan ve ark.'ları (20) tarafından yapılan bir çalışmada en iyi emilimin iki değerlikli olan ferröz glisin sülfat ile

sağlandığı gösterilmiştir. Açlık ve diyetin içeriği emilimi etkiler. Mide boş iken verildiğinde emilim artmaktadır. Demir bileşimine askorbik asid eklenmesinin demir emilimini artırdığı gösterilmiştir (21).

Ağızdan demir tolere edilmediğinde, kan vermeden hızla demir depoları doldurulmak istendiğinde ve sindirim sisteminden demir emilimi bozuk parenteral demie tedavisi ve renal diyalizdeki hastalarda eritropoetin tedavisi gerekli ise verilebilir.

### **2.3. Demirin Nörokimyasal Etkileri**

Çocuklarda demir eksikliği; gelişimsel anomalilerde, iskemik strokda, venöz trombozda, katılma nöbeti epizodlarında ve diğer nörolojik problemlerde etkin rol oynar. Demirin beyin fonksiyonları, davranış, mental ve motor gelişim üzerindeki etkileri tam olarak açıklanamamaktadır. Davranış bozuklukları yönünden anemiklerde uyku bozuklukları, korkular, hırçınlık, saldırganlık, kıskançlık, bilişsel fonksiyonlarda azalma, enkoprezis ve enürezis olgularına daha fazla rastlanmıştır (19, 103).

Bazı araştırmacılar hastalardaki santral sinir sistemi bulgularını MAO enzimindeki azalmaya bağlamışlardır (89, 91, 102). Demir eksikliğinin infantların mental ve motor gelişimini duraklattığına ilişkin pek çok gözlem vardır. Demir eksikliği; dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin sentezini veya katabolizmasını etkilemektedir (102). Bu durum çocukların bilişsel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır. Katılma nöbeti ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbeti olan çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir (98).

Yapılan bir araştırmada yaşları 4-5 arasında değişen ve hemoglobin düzeyi 10.5 mg/dl'nin altında olan çocuklara psikolojik testler uygulanmış; anemik çocukların sözel IQ düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bayley infant gelişim testinde nonanemik demir eksiklikli olan 9-12 aylık infanların daha düşük puan aldıkları bildirilmiştir. Demir eksikliği olan büyük çocukların akranlarına göre daha düşük mental gelişim düzeyine sahip olduğu; sayısal ve sözel puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (78). Bazı çalışmalarda diyete demir eklenmesiyle bilişsel fonksiyonların geri döndüğü bildirilmektedir. Örneğin 9-12 aylık infantlarla

yapılan çalışmada demir replasmanı ile sadece 7 günde mental gelişim index skorunun arttığı gösterilmiştir. Demir eksikliğinin oligodentrositlerde myelin proteini ve lipitlerde değişiklik yaparak myelinizasyonun gecikmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Neonatal ve infantların nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğinin preanemik dönemde tanınması ve önlenmesi esastır (78).

Demirin GABA'nın yapısında yer aldığı bu nedenle demir düzeyindeki değişikliklerin konvülziyon patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Konvülziyon beyindeki eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. GABA SSS'deki en önemli nörotransmitterdir ve metabolizmasında demir yer almaktadır. Gestasyonel dönemde demir eksikliğine maruz bırakılan sıçanlarda GABA metabolizması ile ilişkili enzimlerin aktivitesinde düşme saptanmış ve bu durum demirden zengin beslenmeyle bile düzelmemiştir (104). Demir eksikliği olan süttten kesilmiş (weanling) sıçanlarda GABA ve GABA ile ilişkili enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiş ve bu durum tedavi ile düzelmiştir (105). Demirin GABA metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı hipotezini öne süren başka bir çalışmada demir eksikliği olan süttten kesilmiş sıçanlarda normal GABA aktivitesi ile beraber GABA metabolizmasında yer alan glutamik asid dekarboksilaz (GAD: GABA sentezleyici enzim) ve GABA transaminaz (GABA indirgeyici enzim) aktivitelerinde azalma olduğu tesbit edilmiştir (106).

Demir düzeyindeki azalmanın GABA düzeyini azaltarak konvülziyon geçirmeye yatkınlığa neden olacağı hipotezine karşıt olarak, beyinde demir düzeyi yüksek olduğunda oksidatif stresi artırarak FK ve epilepsi görülebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Serbest radikaller; ateroskleroz, strok, epilepsi ve inflamatuvar hastalık gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar. Serbest radikaller lipid peksidasyonunu artırarak hücre membranlarına zarar verir. Demir birçok hücrenel enzim fonksiyonu için esansiyeldir ayrıca hasar oluşturma potansiyeli de vardır çünkü biyolojik sistemde serbest radikallerin metabolizması ve üretiminde major rolü oynar. Demirin katılımı serbest hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikallerine bağlı yaşamsal fenton reaksiyonu için gereklidir. Fenton reaksiyonunda; hidrojen peroksitten hidroksil iyonu üretilirken bu reaksiyonda kofaktör olarak (Fe veya Cu)

kullanılır. Hücre içinde serbest demir düzeyinin küçük bir miktar artması oksijen radikallerinin üretim hızının ivmelenmesine neden olur. Daha sonra lipid oksidasyonunu başlatır ve demir biyolojik sistemde hemen hemen her molekülün oksidasyonundan sorumludur (107).

Kafa travması sonrası gelişen konvülziyonda da nöbet gelişiminin olası mekanizması hemoglobinden demirin serbest bırakılmasıdır. Demirin, reaktif oksijen türleri formasyonunu katalize edebildiği iyi bilinir. Demir bileşenleri reaktif serbest radikal oksidanlarını düzenler. Kemirgen beyinleri içine ferrik iyon mikroenjeksiyonu kronik tekrarlayan nöbetlere ve neuropil içinde glutamatın serbest kalmasına neden olur. Aynı bulgu epileptik kişilerde gözlenir (108).

Glutamatın sinaptik etkilerinin sınırlandırılması taşıyıcı proteinleri (GLT1, GLAST, EAAC-1) ile sağlanır. Kronik nöbet modellerinde hipokampal bölgelerde GLAST üretimi reseptörlerin azalmasını ve tolerans gelişmesine neden olur. GLAST toleransı, hemorajiye bağlı beyin hasarı ile başlayan serbest radikal reaksiyonları için çok önemli olabilir. Ueda ve ark. (109) yaptığı çalışmada; nöbeti başlatan demir mikroenjeksiyonundan sonraki 30.günde EAAC-1 bilateral olarak yüksek saptandı. GLT-1 demir enjeksiyonundan sonraki 5 ve 15.günlerde kontralateral tarafta daha yüksekti, daha sonra 30.günde bazal seviyelere geri döndü. Sonuçlar, demir enjeksiyonunun hipokampusta glial glutamat taşınmasında değişikliklere neden olarak nöbete neden olduğunu bildirmektedir. Engström ve ark. (110) yaptığı çalışmada demir injekte edilmiş epileptik beyin dokusunda ölçülen ekstrasellüler aspartat (ASP) ve glutamat (GLU) seviyelerinin bazal seviyelere göre 8 kat yükseldiği saptanmıştır. Elektriksel olarak indüklenen nöbetler ASP ve GLU artışının daha yoğun nöbet aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

Benzer bir çalışmada ferric klorid enjeksiyonundan 6 saat sonra GABA düzeyinin azaldığı, 9 ve 24 saat sonra aspartat düzeyinin azaldığı, glutamat düzeyinin değişmediği, glutamin düzeyinin enjeksiyondan 3 ve 48 saat sonra azaldığı, tersine alanin ve glisin düzeyinin arttığı gözlemlendi. Hayvanlara antioksidan verilmesi hemoraji ile indüklenen beyin hasar yanıtlarının kesilmesine neden olur (111).

Gorter ve ark. (112) hücre ölümüne yatkın olduğu bilinen bölgelerde, temel olarak epileptik sıçanların reaktif mikrogial hücrelerinde, ferritin ekspresyonunun arttığını gözlemlədiler. Sonuç olarak; kronik epileptik sıçanlarda, nöronal kayıp

olmadığında veya minimal nöronal kayıp olduğunda, spesifik limbik bölgelerde ferritin upregülasyonunun hala devam etmesi epilepsi patogenezi ve gelişiminde demirin bir role sahip olduğunu bildirmektedir (112).

Febril konvülziyon hakkında hala cevaplanması gereken sorular; nöbetlere neden olan ateş mekanizmaları, FK'ların nöronal fonksiyon üzerindeki etkileri, öyküsü olan bazı hastalarda neden epilepsi geliştiğidir. Tekrarlayan FK sonrası, spesifik organeller (mitokondri ve endoplazmik retikulum) değişikliğe uğrar ve bu değişiklikler beyin hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonunun artması ve antioksidatif enzim seviyelerinin değişmesi de febril konvülziyon sırasında oluşan nöronal hasarı tetikler. Sonuç olarak, bu sonuçlar oksidan-antioksidan dengesinin febril konvülziyonlu çocuklarda bozuk olduğunu gösterir (107).

Tayland'da 6 ay ile 10 yaş grubundaki 440 talasemili çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada FK geçirme oranının normal popülasyona göre 4.4 kez daha düşük olduğu saptanmış ve bunun talasemili çocuklarda sık kan transfüzyonuna bağlı demir seviyesinin yüksek olmasının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (113).

Barzideh ve ark. (114) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 12 hafta boyunca sıçanları demir açısından yeterli (30 ppm), demirden yetersiz (<3 ppm) besinlerle beslemişler ve farelere %0.5'lik kurşun içeren çözelti ile disitile su içirmişlerdi. Yaptıkları gözlemler sonucunda yetersiz besin alan ve kurşun çözeltisi verilen farelerin demirden yeterli besin ve yine kurşun çözeltisi verilen farelere göre daha çok sayıda nöbet geçirdiklerini, nöbet süresinin ve postiktal sürenin daha uzun olduğunu tespit etmişlerdi. Kurşuna maruz kalmayan farelerde ise nöbet gözlemlenmemişlerdi.

Çocukluk çağı epilepsilerinde serum elektrolitlerindeki değişimler üzerine Shah ve ark. (115) yaptıkları çalışmada sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir, bakır ve çinko düzeyleri ölçülmüş ve farklı epilepsi tiplerindeki dağılımlarına bakılmıştır. Sonuçta kontrol grubu ile kıyaslandığında serum demir düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Beyin serotoninini de demir eksikliğinden etkilenmektedir. Bir çalışmada demir eksikliği olan sıçanlarda 5-hidroksitriptamin seviyelerinin geri dönüşümsüz olarak azaldığı gösterilmiştir(116). Beyin serotoninindeki artışın öğrenme ve işe dikkatini verme yeteneğinde azalmaya yol açtığı sanılmaktadır. Ancak enzim ve serotonin

seviyeleri demir tedavisi ile düzelmektedir. Beyin gelişiminde rol oynayan kimyasallardan olan poliaminlerin seviyesi de demir eksikliğinde ve kurşun zehirlenmesinde azalmaktadır. Glutasyon metabolizması da demir eksikliği ile değişmekte ve demir eksikliği durumunda oksidasyondan serebral korunmada azalma olmaktadır (116).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ESOGÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD’de Ekim 2008 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında febril konvülziyon tanısı alan 5 ay-77 ay arasında değişen 14 kız, 31 erkek toplam 45 hastada demir eksikliği araştırıldı Kontrol grubu olarak;

a) Çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyette; konvülziyon, anemi, epilepsi ve santral sinir sistemi enfeksiyonu olmayan ateşli hastalığı olan 14 erkek, 6 kız toplam 20 hasta;

b) Çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyette ateş ve konvülziyonu olmayan 12 erkek, 8 kız toplam 20 sağlıklı çocuk seçildi.

Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik kurulu tarafından 03/04/2009 tarihli 2009-6 sayılı kararı ile onaylandı.

Febril konvülziyon tanısı; Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği’nin “1 ay -5 yaş arasında görülen SSS enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülziyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülziyondur’ tanımına göre kondu (1).

Aksiller ölçümle 37.6°C ve üstü ateş, 37-37.5°C subfebril ateş olarak değerlendirildi (117). Hasta ve kontrol gruplarında ayrıntılı öykü, fizik muayene ve nörolojik muayene değerlendirildi. Febril konvülziyonu olan hastaların nöbet öyküsü, ilk nöbet geçirme yaşı, nöbet sayısı ve sıklığı, nöbet tipi, prenatal, natal, postnatal risk faktörleri, ailede febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü, febril konvülziyon esnasındaki tedavi ve profilaktik tedavi özellikleri değerlendirildi. EEG dalgalarının ateş ve enfeksiyondan etkilenmesi nedeniyle EEG, nöbetten 1 hafta sonra çekildi.

Febril konvülziyon ve kontrol gruplarındaki hastaların tümünde Hb, Hct, MCV, RBC, RDW, retikülosit yüzdesi ve periferik yayma yapıldı. Açlık serum demiri ve TDBK, saturasyon indeksleri, transferrin saturasyonu, ferritin, sTfR ve sTfR-ferritin indeksi düzeyleri ölçüldü. Akut faz reaktanı olarak sedimentasyon, CRP, HsCRP düzeyleri değerlendirildi. Ca, P, Na, K, Cl, Mg, ALP, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin değerlerine bakıldı ve kan gazı ölçüldü.



Boğaz, idrar ve kan kültürleri alındı. Gerekli olan hastalarda LP yapıldı ve BOS kültürü alındı.

Hemoglobin için yaşa göre ortalamasının iki standart sapma altında olması anemi olarak kabul edildi. Serum demiri, transferin ve ferritin için yaşa göre -2 SD altında olması demir eksikliği olarak değerlendirilirken; sTfR, sTfR-ferritin indeksi için ise yaş ortalamasının üzerinde olan değerlerin demir eksikliği olarak değerlendirilmesi planlandı (95, 97).

Çalışmaya alınan febril konvülsiyonlu çocuklardan akut dönemde (ilk 1 hafta) ve kontrol gruplarından sabah aç karnına venöz kan alındı.

Tam kan sayımı ESOGÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında; Beckman Coulter kan sayım cihazı ile LH 750-GNS analizörü ile VCS yöntemiyle çalışıldı. Serum demiri ESOGÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında; Lisa 500 plus cihazında spektrofotometrik yöntemle, transferrin: Immage Immun Chemistry sistemle, ferritin: Hitachi 770 meduller sistem ile ölçüldü. Demir % saturasyonu: (serum demiri / TDBK) x 100 formülü ile hesaplandı.

Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle Biovendor Human sTfR kiti kullanılarak ölçüldü. Serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma kitleri (Biovendor Laboratory Medicine) temin edildiğinde Serum sTfR düzeyleri 'Sandwich' Enziyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) metodu kullanılarak ESOGÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı. 96 kuyucuklu plağın her kuyucuğuna 100 µL sTfR çözücüsünden eklendi. Daha sonra her kuyucuğa standart, örnek veya kontrol serumundan 20 µL eklendi. Plak 1 saat oda ısısında karanlıkta ağzı kapatılarak enkübe edildi, dört kez yıkama işlemi arkasından bu kez kuyucuklara 100 µL konjugat konularak yine bir saat enkübe edildi, süre sonunda yine 4 kez otomatik yıkama işlemini takip ederek bu kez substrat solüsyonu eklenerek 30 dk bekletildi. Son olarak 100 µL stop solüsyonu eklenerek 30 dk içinde 450 nm'de okundu. sTfR-ferritin indeksini hesaplamak için sTfR/lof ferritin oranı alındı.

Sedimentasyon; klasik manuel Westergren yöntemiyle ölçüldü. CRP; ESOGÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında, Beckman Coulter İmmage cihazında nefelometrik yöntemle ölçüldü. HsCRP; ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında İmmunoturbi- dimetrik yöntemle ölçüldü. Biyokimyasal

parametreler; ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim modüler cihazında; Na,K,Cl: ISE modular, glukoz: enzimatik kalorimetrik, Ca:enzimatik end-point okuma, AST, ALT: Ultraviyole yöntemleriyle ölçüldü.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin değerlendirmelerinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 (SPSS Inc., Chicaco, IL) istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Çalışmada veriler yüzdellikler ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı. Cinsiyetlere göre grupların dağılımında kikare yöntemi kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalamalar arası farklılıkları değerlendirmek için tek yönlü varyans analiz (ANOVA One-way) yöntemi kullanıldı ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduysa bu farkın hangi gruplar arasında olduğunun bulunması için çoklu karşılaştırma testine (Tukey's metodu) başvuruldu. ' p ' değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Febril konvülziyonlu hastaların özellikleri frekans dağılım tablosu kullanılarak verildi.

#### 4. BULGULAR

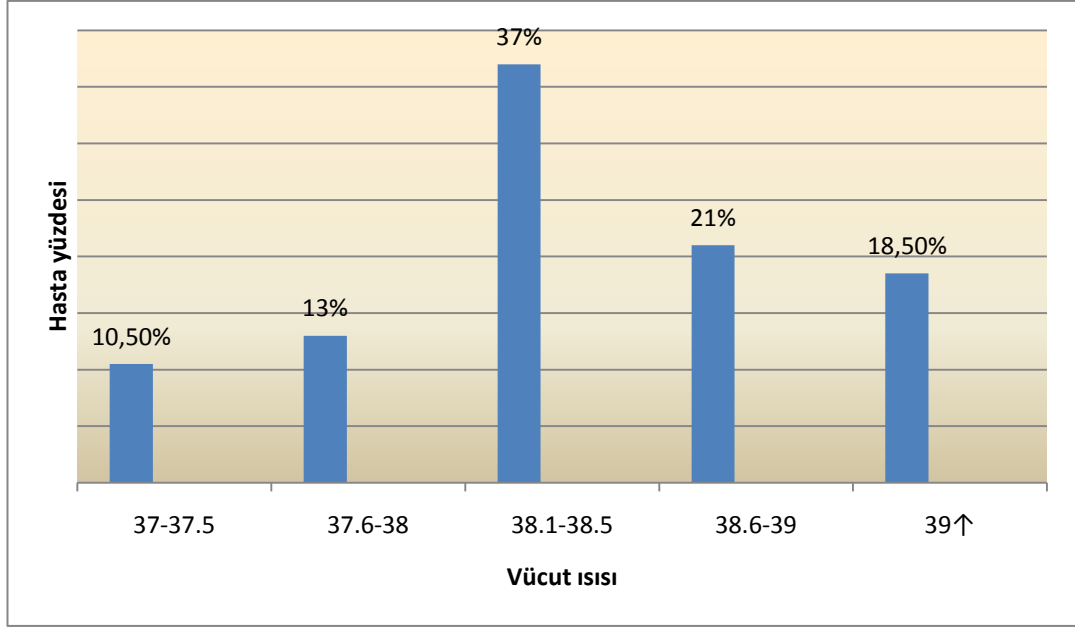
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı'na başvuran ve febril konvülziyon tanısı alan 45 hastanın 31'i erkek, 14 tanesi kız idi. Erkek/kız oranı 2.2 olarak saptandı. En küçük hasta 5 aylık, en büyük hasta 77 aylık, FK'lı hastaların yaş ortalaması  $29.31 \pm 2.57$ ; sağlıklı çocukların yaş ortalaması  $29.3 \pm 3.29$ ; ateşli hastalığı olan çocukların yaş ortalaması  $28.75 \pm 3.73$  olarak bulundu. Yaş ortalamalarına göre kontrol grupları kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p > 0.05$ )

Febril konvülziyon en sık 25-36 ay arasındaki çocuklarda (%28.8) saptandı. Hastaların %17.7'si 1-12 ay aralığında, %24.4'ü 13-24 ay, %15.5'i 37-48 ay, %4.4'ü 49-60 ay aralığında ve %8.8'i 60 ayın üzerindeki FK'lı çocuklardan saptandı. Tablo 4.1'de FK'lı hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.1. FK'lı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş(ay)	Febril Konvülziyon n=45			Sağlıklı Kontrol n=20			Ateşli Kontrol n=20			p
	E	K	T(%)	E	K	T	E	K	T	
5-12	4	4	8 (%17.7)	1	1	2	1	2	3	$p > 0.05$
13-24	8	3	11 (%24.4)	4	2	6	5	2	7	$p > 0.05$
25-36	11	2	13 (%28.8)	4	1	5	3	1	4	$p > 0.05$
37-48	5	2	7 (%15.5)	3	1	4	1	1	2	$p > 0.05$
49-60	1	1	2(%4.4)	1	1	2	1	1	2	$p > 0.05$
61 ↑	2	2	4(%8.8)	1	0	1	1	1	2	$p > 0.05$

Konvülziyon sırasında ateşi ölçülen 38 hastanın ateş değerleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Febril konvülziyonlu hastaların; %10.5'inde konvülziyon esnasında ölçülen ateş  $37-37.5^{\circ}\text{C}$ , %13'ünde  $37.6-38^{\circ}\text{C}$ , %37'sinde  $38.1-38.5^{\circ}\text{C}$ , %21'inde  $38.6-39^{\circ}\text{C}$  ve %18.5'inde  $39^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde ölçüldü. En sık görülen ateş değeri  $38-38,5^{\circ}\text{C}$  idi ve %37 hastada gözlemlendi.



Şekil 4.1. Konvülziyon Sırasındaki Vücut Isısı

Hastaların 34'ünde (%75) basit, 11'inde(%25) kompleks tipte FK saptandı. Kompleks tipte nöbet; kızların %35.7'sinde erkeklerin %20'sinde bulundu. (Tablo 4.2.) Febril konvülziyonlu hastaların 6'sında(%13.3) nöbet 15 dk'dan uzun sürdü.

Tablo 4.2. Febril Konvülziyon Tipine Göre Hastaların Dağılımı

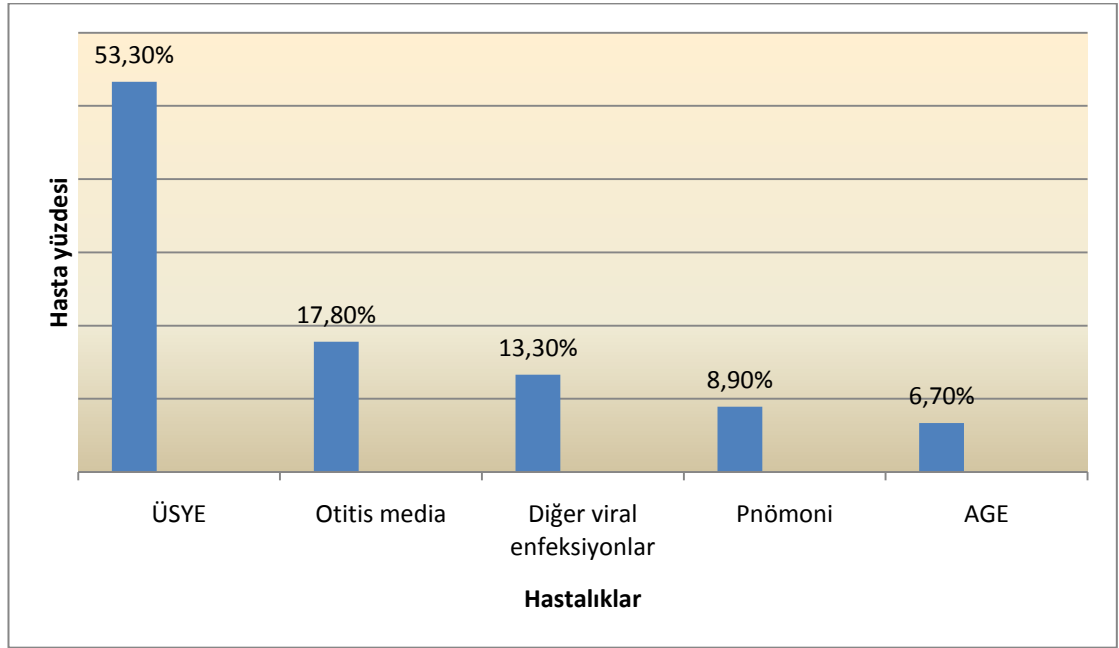
Nöbet tipi	Hasta sayısı n=45 (%)		Toplam
	Kız n=14 (%)	Erkek n=31 (%)	
Basit FK	9(64.3)	25 (80)	34 (75)
Kompleks FK	5(35.7)	6 (20)	11 (25)

Hastaların nöbet tipine göre 25'inde (%55) tonik, 15'inde (%34) tonik klonik ve 5'inde (%11) atonik nöbet saptandı.

Konvülziyon en fazla ateşin başladığı ilk 24 saat içinde görülmekteydi (%69). %29'unda ateş başladıktan sonraki 24-48 saat içinde, %2 'sinde ise daha sonraki zaman içerisinde nöbet olduğu saptandı

Ateş sırasında hastalarda en fazla titreme (%80), ardından siyanoz (%15.6), solukluk (%8.9) ve konfüzyon (%2.2) gibi semptomlar gözlemlendi (Bazı hastalarda birden fazla ateş reaksiyonu görülmüştür.).

Febril konvülsiyonlu hastaların ateş nedenleri şekil 4.2’de gösterildi. ÜS YE (24 hasta), otitis media (8 hasta), suçiçeği, 5. hastalık gibi viral enfeksiyonlar (6 hasta) pnömoni, (4 hasta) ve gastroenterit (3 hasta) saptandı.



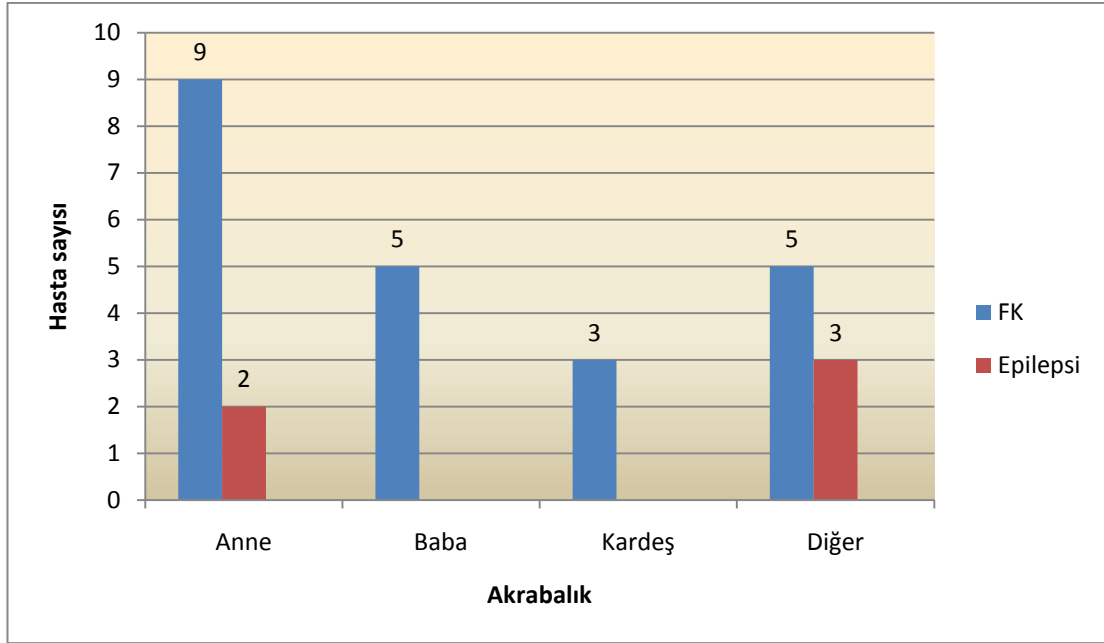
Şekil 4.2. Febril konvülsiyonlu hastalarda ateş nedenleri

Febril konvülsiyonlu hastaların prenatal, natal, postnatal özellikleri Tablo 4.3.’de gösterilmiştir. Hastaların %55.5’inde prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinden herhangi biri saptanmadı.

Tablo 4.3. Febril konvülziyonlu hastaların prenatal, natal, postnatal özellikleri

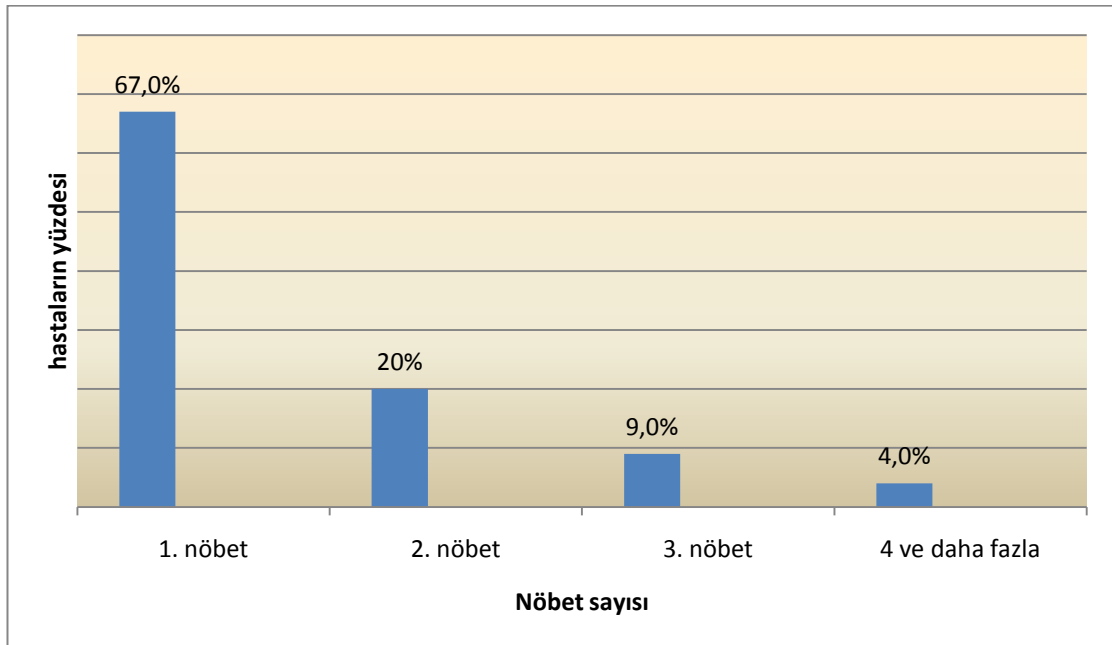
<b>Prenatal</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Özellik yok</b>	<b>39 (%86.6)</b>
<b>Hipotiroidi</b>	<b>1 (%2.2)</b>
<b>Oligohidroamnios</b>	<b>2 (%4.4)</b>
<b>Gestasyonel Diabet</b>	<b>1 (%2.2)</b>
<b>Gestasyonel Hipertansiyon</b>	<b>1 (%2.2)</b>
<b>X Ray'e maruz kalma</b>	<b>1 (%2.2)</b>
<b>Natal</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Term</b>	<b>38 (%84.4)</b>
<b>Preterm</b>	<b>7 (%15.6)</b>
<b>SVY</b>	<b>24 (%53.3)</b>
<b>Sezaryan</b>	<b>21 (%46.7)</b>
<b>Siyanoz</b>	<b>3 (%6.6)</b>
<b>Canlandırma</b>	<b>2 (%4.4)</b>
<b>SGA</b>	<b>5 (%11.1)</b>
<b>LGA</b>	<b>2 (%4.4)</b>
<b>Postnatal</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Özellik yok</b>	<b>31 (%68.9)</b>
<b>Hiperbilirubinemi</b>	<b>9 (%20)</b>
<b>Hastanede yatma</b>	<b>4 (%8.9)</b>

Hastaların doğum ağırlığı en az 1400 g, en çok 4400 g; ortalama  $3211 \pm 587$  g olarak saptandı. Soygeçmişlerine göre, 4 hastada (%8.9) anne ve baba arasında 1. dereceden akrabalık vardı. Ailede FK öyküsü 22 hastada (%49), epilepsi öyküsü 5(%11) hastada saptandı (Şekil 4.3.). Febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü en fazla annede görüldü.



Şekil 4.3. FK geçiren hastalarda ailede FK ve epilepsi öyküsü

Febril konvülsiyonlu hastaların 30'u (%67) ilk kez; 8.8'i (%20) 2. kez; 4 'ü (%9) 3. kez ve 2'si (%4) daha sık nöbet geçirmişti (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. FK'lı hastaların başvuru sırasındaki nöbet sayıları

Nöbeti tekrarlayan FK'larda sık görülen risk faktörü ailede FK öyküsü idi. Hastaların % 49'unda ailede FK öyküsü mevcuttu. Tekrarlayan FK'lı 15 hastanın %47'sinde aile öyküsü, %20'sinde düşük ateş, %13.3'ünde 18 aydan küçük yaş ve %20'sinde ailede epilepsi öyküsü mevcuttu (bazı hastalarda birden fazla risk faktörü mevcuttu). Tekrarlayan FK'lı hastalarda nöbet tekrarı açısından; % 20'sinde bir risk faktörü, % 27'sinde 2 risk faktörü saptandı. Birden fazla FK'sı olan hastalarla ilk kez FK geçiren hastalar arasında risk faktörleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. İlk ve tekrarlayan FK'lı hastalarda risk faktörleri

<b>Risk Faktörü</b>	<b>İlk nöbet (n=30)</b>	<b>Tekrarlaya n nöbet (n=15)</b>	<b>Toplam (%) (n=45)</b>	<b>p</b>
18 aydan küçük	12 (%40)	2 (%13.3)	15 (%33)	$p>0.05$
Düşük ateş	2 (%6.6)	3 (%20)	5 (%11.1)	$p>0.05$
Ailede FK öyküsü	15 (%50)	7 (%47)	22 (%49)	$p>0.05$
Ailede epilepsi öyküsü	2 (%7)	3 (%20)	5 (%11)	$p>0.05$

EEG çekilen 25 hastada EEG'ler normal olarak değerlendirildi. Lomber ponksiyon yapılan hastalarda menenjit olmadığı saptandı. Gerekli olan hastalara antibiyotik tedavisi, soğuk uygulama ve ateş düşürücü verildi. Hastaların % 77.8'ine (35 hasta) uzun süreli profilaksi uygulanmadı ancak, %22.2'sine (10 hasta) antiepileptik tedavi başlandı. Profilaksi olarak 6 hastaya fenobarbital ve 4 hastaya valproik asit tedavisi başlandı.



### Demir Parametre Bulguları

Febril konvülsiyon, sağlıklı ve ateşli kontrol grubundaki çocukların Hb, Hct, KK, MCV, MCHC, retikülosit değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Ortalama Hb değeri; FK grubunda  $11.68 \pm 0.15$ , ateşli kontrol grubunda  $11.10 \pm 0.96$  ve sağlıklı kontrol grubunda  $12.05 \pm 0.22$  saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Gruplar arasında Hb, Hct, KK, MCV, MCHC, RDW, retikülosit ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da febril konvülsiyonda Hb, Hct, KK, MCV, MCH, MCHC değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük; RDW ve MCH değeri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Febril konvülsiyon grubunda Hb, Hct, KK, MCV, MCH, MCHC değerleri ateşli kontrol grubuna göre daha yüksek; RDW ve retikülosit değeri ateşli kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Hemogloblin ve Hct sağlıklı çocuk grubunda ateşli çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. ( $p < 0.05$ )

Tablo 4.5. Febril konvülsiyonlu çocuklarla sağlıklı ve ateşli çocukların Hb, Hct, KK, MCV, MCH, MCHC, RDW, retikülosit ortalamalarının karşılaştırılması

Laboratuvar	Febril konvülsiyon	Sağlıklı çocuk	Ateşli çocuk	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Hb (g/dl)	$11.68 \pm 0.15$	$12.05 \pm 0.22$	$11.10 \pm 0.96$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
Hct (%)	$34.02 \pm 0.44$	$35.26 \pm 0.51$	$32.95 \pm 0.56$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
KK ( $10^6/\mu\text{l}$ )	$4.51 \pm 0.05$	$4.54 \pm 0.06$	$4.39 \pm 0.09$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
MCV (fl)	$75.07 \pm 0.73$	$77.04 \pm 0.97$	$74.24 \pm 0.79$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
MCH (pg)	$26.93 \pm 1.19$	$26.41 \pm 0.41$	$25.03 \pm 0.34$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
MCHC (g/dl)	$34.17 \pm 0.22$	$34.26 \pm 0.15$	$33.67 \pm 0.25$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
RDW (%)	$14.52 \pm 0.24$	$13.98 \pm 0.46$	$14.74 \pm 0.19$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Retikülosit(%)	$1.35 \pm 0.10$	$1.57 \pm 0.12$	$1.39 \pm 0.22$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

p<sub>1</sub>: FK ile sağlıklı çocukların karşılaştırılması    p<sub>2</sub>: FK ile ateşli çocukların karşılaştırılması  
p<sub>3</sub>: Sağlıklı çocuk ile ateşli çocukların karşılaştırılması

Yaşı 5-24 ay olan çocuklarda anemi tanımlamasına uygun olarak Hb:10.5g/dl altında ve yaşı 25-77 ay olan çocuklarda Hb:11.5 g/dl altında olmasına göre; FK'lı hastaların 12'sinde(%26.6), sağlam çocukların 5'inde (%25) ve ateşli çocukların 9'unda (% 60) anemi saptandı. FK ile sağlıklı kontrol ve ateşli kontrol arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın her iki yaş grubundaki (5-24 ay, 25-77 ay) ateşli çocuklarda; FK'lı ve sağlıklı çocuklara göre daha fazla anemi saptandı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Anemisi (Hb <2SD) olan FK'lı çocuklarla kontrol gruplarının yaşa göre karşılaştırılması

Yaş (ay)	FK(n=45) sayı (%)	Sağlıklı çocuk (n=20) sayı (%)	Ateşli çocuk (n=20) sayı (%)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
5-24 ay	5/19 (%26.3)	1/9 (%11)	4 /9 (%44.4)	p>0.05	p>0.05	p>0.05
25-77 ay	7/26 (%26.9)	4/11 (%36)	5/11 (%45)	p>0.05	p>0.05	p>0.05
<b>Toplam</b>	12 /45(%26.6)	5/20 (%25)	9 /20(%45)	p>0.05	p>0.05	p>0.05

p<sub>1</sub>: FK ile sağlıklı çocukların karşılaştırılması p<sub>2</sub>: FK ile ateşli çocukların karşılaştırılması  
p<sub>3</sub>: Sağlıklı çocuk ile ateşli çocukların karşılaştırılması

Febril konvülsiyonlu çocuklarda sağlıklı ve ateşli gruba göre serum demir, TDBK, transferrin, saturasyon ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.7.'de gösterildi. Ortalama serum demiri; FK grubunda 27.35±3.38, ateşli kontrol grubunda 27.10±4.63, sağlıklı çocuk grubunda 61.20±8.52 saptandı. Serum demiri febril konvülsiyonlu çocuklar ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0.001$ ). FK'lı 45 hastanın 28'inde (%62), 20 ateşli kontrolün 13'ünde (%65) ve 20 sağlıklı kontrolün 2'sinde (%10) demir düzeyi -2 SD altında saptandı. Ortalama ferritin değeri FK grubunda 54.58±5.06

ateşli kontrol grubunda  $82.72 \pm 17.90$  sağlıklı kontrol grubunda  $21.10 \pm 2.80$  saptandı Serum ferritini febril konvülsiyonlu çocuklarda ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ). Febril konvülsiyonlu hastalarda ferritini  $-2SD$  olan hasta saptanmazken ateşli kontrolde 1 (%5) ve sağlıklı kontrolde 1 (%5) çocuk saptandı.

Ortalama serum transferrini FK grubunda  $21.10 \pm 2.80$ , ateşli kontrol grubunda  $291.35 \pm 9.65$ , sağlıklı çocuk grubunda  $302.40 \pm 12.62$  saptandı. Serum transferrini febril konvülsiyonlu çocuklar ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak düşük saptandı ( $p < 0.001$ ). Febril konvülsiyonlu çocuklarla ateşli çocuklar arasında serum demiri, ferritini, TDBK, transferrin ve saturasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Transferrin ve TDBK için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4.7. Febril konvülsiyonlu çocuklar ile kontrol gruplarının ortalama serum demir, TDBK, transferrin, saturasyon, ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	Febril konvülsiyon	Sağlıklı çocuk	Ateşli Çocuk	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
<b>Serum demiri</b> ( $\mu\text{g/dl}$ )	$27.35 \pm 3.38$	$61.20 \pm 8.52$	$27.10 \pm 4.63$	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>
<b>TDBK</b>	$336.80 \pm 9.75$	$377.45 \pm 15.81$	$363.78 \pm 12.07$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
<b>Transfer- rin (mg/dl)</b>	$269.66 \pm 7.80$	$302.40 \pm 12.62$	$291.35 \pm 9.65$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
<b>Saturasyon</b> (%)	$8.45 \pm 1.06$	$16.96 \pm 2.46$	$7.42 \pm 1.27$	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>
<b>Ferritin</b> (ng/ml)	$54.58 \pm 5.06$	$21.10 \pm 2.80$	$82.72 \pm 17.90$	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>

p<sub>1</sub>: FK ile sağlıklı çocukların karşılaştırılması    p<sub>2</sub>: FK ile ateşli çocukların karşılaştırılması

p<sub>3</sub>: Sağlıklı çocuk ile ateşli çocukların karşılaştırılması

Febril konvülsiyonlu çocuklarla sağlıklı ve ateşli çocukların sTfR ve sTfR-ferritin indeksi tablo 4.8.'de verilmiştir. Ortalama solubl transferrin reseptör düzeyi FK grubunda  $1.41\pm 0.65$ , ateşli kontrol grubunda  $1.67\pm 0.87$  ve sağlıklı kontrol grubunda  $1.62\pm 0.71$  saptandı. Solubl transferrin reseptör düzeyi FK'lı çocuklarda daha düşük olmasına karşın sağlıklı ve ateşli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ortalama sTfR-ferritin indeksi FK grubunda  $0.89\pm 0.47$ , ateşli kontrol grubunda  $1.01\pm 0.56$  ve sağlıklı kontrol grubunda  $1.34\pm 0.71$  saptandı. sTfR-ferritin indeksi sağlıklı çocuklarda FK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.8.). Febril konvülsiyonlu grupta 7 (%15.5), ateşli kontrol grubunda 6 (%30) ve sağlıklı kontrol grubunda 4 (%20) hastada sTfR yüksek saptandı. Febril konvülsiyonlu grupta 6 (%13.3), sağlıklı kontrol grubunda 4(%20) ve ateşli kontrol grubunda 4 (%20) hastada sTfR-ferritin indeksi yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak demir eksikliği en az FK'lı grupta görüldü (Tablo 4.9.).

Tablo 4.8. FK'lı çocuklar ile sağlıklı ve ateşli çocukların ortalama sTfR düzeyinin ve sTfR- ferritin indeksinin (sTfR/log ferritin) karşılaştırılması

	FK	Sağlıklı çocuk	Ateşli çocuk	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
<b>sTfR (mg/dl)</b>	$1.41\pm 0.65$	$1.62\pm 0.71$	$1.67\pm 0.87$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
<b>sTfR-Ferritin indeksi</b>	$0.89\pm 0.47$	$1.34\pm 0.71$	$1.01\pm 0.56$	<b>P&lt;0.05</b>	$p>0.05$	$p>0.05$

p<sub>1</sub>: FK ile sağlıklı çocukların karşılaştırılması    p<sub>2</sub>: FK ile ateşli çocukların karşılaştırılması

p<sub>3</sub>: Sağlıklı çocuk ile ateşli çocukların karşılaştırılması

Tablo 4.9. Solubl transferin reseptöü ve sTfR-ferritin indeksi yüksek saptanan hastalar

	Hasta sayısı (%)			p
	Febril konvülziyon(n=45)	Sağlıklı Çocuk(n=45)	Ateşli Çocuk (n=45)	
sTfR	7 (%15.5)	4(%20)	6 (%30)	p>0.05
sTfR-Ferritin indeksi	6 (%13.3)	4 (%20)	4 (%20)	p>0.05

Basit ve kompleks FK'da Hb, MCV ve demir parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.10.). Basit ve kompleks FK'da demir parametreleri ve Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo: 4.10. Basit ve Kompleks FK'da Hb, MCV, serum demiri, TDBK, ferritin transferrin, sTfR 'nin Karşılaştırılması

	Basit FK (n=34)	Kompleks FK (n=11)	p
Hb(g/dl)	11.75±0.17	11.48±0.34	p>0.05
MCV(fl)	74.87±0.91	75.68±1.07	p>0.05
Demir((µg/dl )	28.5±4.17	23.81±5.19	p>0.05
TDBK	340.43±12.19	325.56±13.36	p>0.05
Ferritin(ng/ml)	51.01±5.81	68.03±9.3	p>0.05
Transferrin(mg/dl)	272.55±9.75	260.72±10.72	p>0.05
sTfR(mg/dl)	1.38±0.08	1.50±0.31	p>0.05

Febril konvülziyonlu hastalarda ateş süresine göre Hb, MCV ve demir parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.11.). Ateşi 24 saatten uzun sürenlerle kısa sürenler arasında demir parametreleri ve Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo: 4.11. Ateşi uzun süren(>24 saat) ve kısa süren(<24 saat) FK'larda Hb, MCV ve serum demiri, TDBK, ferritin, transferrin, sTfR 'nin Karşılaştırılması

	Ateşi kısa süren (n=24)	Ateşi uzun süren (n=21)	p
Hb(g/dl)	11.72±0.21	11.63±0.24	p>0.05
MCV(fl)	75.66±0.90	74.40±1.18	p>0.05
Demir(µg/dl )	24.04±4.04	31.14±4.71	p>0.05
TDBK	329.23±12.98	345.45±14.83	p>0.05
Ferritin(ng/ml)	55.43±7.89	53.59±6.21	p>0.05
Transferrin(mg/dl)	263.58±10.39	276.61±11.85	p>0.05
sTfR(mg/dl)	1.25±0.074	1.60±0.18	p>0.05

İlk ve tekrarlayan FK'da Hb, MCV ve demir parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.12.). Ferritin tekrarlayan FK'da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). İlk ve tekrarlayan FK'da diğer demir parametreleri ve Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo: 4.12. İlk FK ve tekrarlayan FK'da Hb, MCV, serum demiri, TDBK, ferritin, transferrin, sTfR 'nin karşılaştırılması

	Tekrarlayan FK(n=15)	İlk FK(n=30)	p
Hb(g/dl)	11.88±0.32	11.59±0.17	p>0.05
MCV(fl)	76.87±1.09	74.17±0.92	p>0.05
Demir(µg/dl )	33.40±6.4	24.33±3.9	p>0.05
TDBK	327.26±16.81	341.57±12.08	p>0.05
Ferritin(ng/ml)	72.29±11.03	46.02±4.64	<b>p&lt;0.05</b>
Transferrin(mg/dl)	262±13.45	273.50±9.66	p>0.05
sTfR(mg/dl)	1.33±0.13	1.45±0.13	p>0.05

Febril konvüziyonlu çocuklarla sağlıklı kontrollerin akut faz reaktanları (Sedimentasyon, CRP, HsCRP, ferritin) karşılaştırıldığında febril konvüziyonlu ve

ateşli çocuklarda akut faz reaktanları sağlıklı çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı( $p<0.01$ ). Febril konvülsiyonla ateşli kontrol arasında akut faz reaktanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Febril konvülsiyonlu çocuklar ile sağlıklı ve ateşli çocukların akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	Febril konvülsiyon	Sağlıklı çocuk	Ateşli çocuk	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
<b>Sedimentasyon (mm/h)</b>	14.7±12.2	8.1±5.6	21.3±12.6	<b>p&lt;0.01</b>	p>0.05	<b>p&lt;0.01</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	3.27±5.16	0.16±0.15	3.17±3.4	<b>p&lt;0.01</b>	p>0.05	<b>p&lt;0.01</b>
<b>HsCRP (mg/dl)</b>	29.5±43.1	0.97±1.7	38.3±53.2	<b>p&lt;0.05</b>	p>0.05	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Ferritin</b>	54.58±5.06	21.10±2.80	82.72±17.9	<b>p&lt;0.05</b>	p>0.05	<b>p&lt;0.01</b>

p<sub>1</sub>: FK ile sağlıklı çocukların karşılaştırılması    p<sub>2</sub>: FK ile ateşli çocukların karşılaştırılması

p<sub>3</sub>: Sağlıklı çocuk ile ateşli çocukların karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen benign konvülziyonu olan FK ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmasına karşın etiyoloji ve patogenezi çok iyi aydınlatılamamıştır. Tekrarlama riski ve tedavisi ile ilgili farklı görüşler vardır. Bu çocuklarda yaşa bağımlı olarak ateşle birlikte konvülziyona duyarlılık artmaktadır.

Febril konvülziyonda erkek/kız oranı 1.1-1.7 olarak bildirilmektedir. En sık 18-22. aylarda görülmekte, 7 yaşından sonra nadiren ortaya çıkmaktadır (24, 25). Bizim çalışmamızda da yayınlardakine benzer şekilde erkek/kız oranı 2.2 olarak saptandı ve hastalarımızın %28.8'i 25-36 ay arasında idi.

Febril konvülziyonda nöbet çoğu kez ateş başladıktan 1-24 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren nöbet öncesinde de ateş görülebilmektedir (56). Çalışmamızda Berg ve ark.(56) çalışmasına benzer şekilde hastalarımızın %69'unda ilk 24 saat içinde %29'unda 24-48 saat arasında ve % 2'sinde 48 saatten sonra nöbet geçirme öyküsü vardı. En sık saptanan ateş nedeni ise ÜSYE idi.

Febril konvülziyonda nöbetler sıklıkla basit tiptedir. Ancak 1/3'ünde nöbetlerin parsiyel oluşu, uzun sürmesi ya da çok sayıda olması gibi kompleks özellikler saptanmaktadır. Febril status epileptikus nadirdir ancak çocukluk çağı status epileptikusunun dörtte birini oluşturmaktadır (56, 118). Bu çalışmada ise hastalarımızın %75'inde basit ve %25'inde ise kompleks tipte FK vardı. Kompleks tipte FK daha çok kızlarda saptandı. Febril status epileptikus ise yalnız bir hastamızda vardı.

Febril konvülziyonlu hastalarımızın %67'si (30 hasta) ilk kez konvülziyon geçirirken %33'ü(15 hasta) tekrarlayan FK geçirmekteydi.

İlk kez FK geçiren çocuklarda en sık saptanan risk faktörleri ailede FK öyküsü, psikomotor gelişim yavaşlığı, yenidoğan döneminde 30 günden daha fazla hastanede yatma, kreşe devam etme ve prematürelilik olarak bildirilmektedir. Bu risk faktörlerinden 2 ya da fazlası varsa FK geçirme riski %30 artmaktadır. Ancak FK geçiren çocukların % 50'sinde risk faktörü gösterilememiştir (29, 119). Febril konvülziyonda en önemli risk faktörü ailede febril konvülziyon öyküsünün bulunmasıdır ve hastalarımızın %49'unda ailede FK öyküsü, %11'inde ailede epilepsi öyküsü vardı. Çalışmamızdaki hastaların da %55.5'inde prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinden herhangi biri saptanmadı.



Febril konvülziyonlu çocukların %30-40'ında nöbetler tekrarlamaktadır. Nöbeti 1 yaş altında başlayanlarda %50.3; 3 yaş üstünde başlayanlarda %10 oranında tekrarlamaktadır. Nöbetlerin %75'i ilk 1 yılda %90'ı ise 2 yılda tekrarlar (24). Nöbet tekrarını etkileyen en önemli risk faktörleri; nöbetin 18 aydan önce başlaması, birinci dereceden akrabada FK öyküsü, ateşin düşük ve kısa sürmesi olarak bildirilmektedir (22, 30, 75). Bör ve ark. (120) ailede epilepsi öyküsü, ilk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi, parsiyel ve uzun süren nöbet, aynı gün içinde nöbetin tekrarlaması gibi risk faktörlerinin FK tekrarında rol oynadığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda tekrarlayan FK'lı hastaların %47'sinde ailede FK öyküsü mevcuttu. Nöbet öncesi düşük ateş %20'sinde, 18 aydan önce başlayan nöbet %13.3'ünde, ailede epilepsi ise %20 sıklığında bulundu. Tekrarlayan FK'lı hastaların % 20'sinde bir risk faktörü, % 27'sinde 2 risk faktörü saptandı. Ailede epilepsi öyküsü olan çocuklarda epilepsi gelişme riski yüksek olmasına rağmen, birçok çalışmada FK tekrarlama riskinde farklılık bulunmamıştır (56, 121, 122).

Febril konvülziyonda epilepsi gelişimi son derece nadirdir. Antiepileptik ilaçlar epilepsi gelişimini engellemektedir. Çalışmamızda hastalarımızın hepsine akut dönemde ateş düşürücü ve enfeksiyona yönelik tedavi verildi. Çoğunluğu basit tipte FK olduğu için profilaktik tedavi başlanmadı. Ancak kompleks FK özellikleri olan %22.2 hastada aile ile birlikte karar verilerek antiepileptik tedavi başlandı.

Febril konvülziyon patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yaş faktörü ile birlikte FK'lı çocuklarda aile öyküsü olması, ikiz çalışmaları, FK öyküsü olan geniş ailelerde 18. kromozomda gen lokusu gösterilmesi, FK'da genetik yatkınlığın önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Yaş faktörünün mekanizmasının tam olarak bilinmemesine karşın FK'nın sık görüldüğü yaş grubunda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülziyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (30, 31, 35). Son yıllarda IL1 polimorfizminin rolü olduğunu ileri süren çalışmalar olmasına karşın sitokinlerin ve IFN $\alpha$ 'nın FK'daki rolü tartışmalıdır (7, 8). Human Herpes Virus Tip 6 ve tip 7 enfeksiyonlarında FK'nın sık görülmesi; virusların ateşe yol açarak konvülziyon eşiğini düşürebileceğini, nörotropik etkisiyle ya da reaktif olarak FK patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak nöbet sırasında ateşi olmayan enfeksiyonlu çocuklarda da konvülziyon

görülebildiği için FK'da ateşin mi, ateşe neden olan enfeksiyonların ya da sistemik reaksiyonların mı, konvülsiyona neden olduğu çok iyi anlaşılamamıştır (123).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda FK da demir eksikliğinin rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Demir eksikliğinin en önemli sonucu anemi gelişmesidir. Ancak hücresel düzeyde demir eksikliği birçok sistemi ve sinir sistemini de olumsuz etkilemektedir. Demir eksikliği; anemi dışında nöromotor gelişim geriliği, iskemik inme, venöz tromboz katılma nöbetleri ve diğer nörolojik sorunlara neden olabilmektedir. Demir beyinde nörotransmitter metabolizması, myelin formasyonu, beyin enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda demir eksikliğinin monoamin ve aldehit oksidaz metabolizmasını ve sitokrom C oksidaz aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (102).

İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA nöronlarının bulunduğu globus pallidus, substantia nigra ve serebellar nükleusların demir içeriği yüksektir. Benzer şekilde deneysel çalışmalarda GABA regülasyonunda demirin rolü olduğu gösterilmiştir (106). Demir düzeyindeki azalmanın GABA düzeyini azaltarak konvülsiyon geçirmeye yatkınlığa neden olacağı hipotezine karşıt olarak, beyinde demir düzeyi yüksek olduğunda oksidatif stresi artırarak FK ve epilepsi görülebileceğini bildiren çalışmalar da bildirilmektedir. Demir birçok hücresel enzim fonksiyonu için esansiyeldir ayrıca serbest radikallerin metabolizması ve üretiminde major rol oynadığı için hasar da oluşturabilir. Hücre içinde serbest demir düzeyinin çok az artması bile oksijen radikallerinin üretim hızının artmasına neden olur. Daha sonra lipid oksidasyonunu başlatır veya biyolojik sistemde hemen hemen her molekülün oksidasyonundan sorumludur (107).

Çocukluk çağında en sık saptanan anemi demir eksikliği anemisi (78). Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde % 36 ve gelişmiş ülkelerde % 8 oranında demir eksikliği anemisi görülmekte ve en fazla süt çocukluğu döneminde anemi görülmektedir (78, 79). Febril konvülsiyonun sık görüldüğü 1ay-5 yaş arası demir eksikliği anemisinin de en fazla görüldüğü süt çocukluğu dönemini kapsamaktadır.

Çalışmamızda genel olarak ortalama Hb düzeyine bakıldığında; %45 oranı ile en fazla ateşli kontrol grubunda, daha sonra FK'lı çocuklarda (%26.9) ve en az sağlıklı çocuk grubunda(%25) anemi saptandı. Ancak febril konvülsiyon ile sağlıklı

ve ateşli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yaşa göre anemi görülme yüzdelerine göre; gerek 5-24 ay ve gerekse 25-77 aylık çocuklarda da anemi en sık ateşli kontrol gurubunda görülmekte idi. Febril konvülziyon ve ateşli kontrol grubunu oluşturan çocuklarda sağlıklı gruba göre serum demiri düşüktü ( $p<0.001$ ). Ancak FK'lı çocuklar ile ateşli grup arasında fark yoktu. İstatistiksel olarak fark olmamasına karşın ateşli kontrol grubunda serum demiri FK'lı çocuklardan daha düşüktü.

Demir eksikliği anemisinde hem serum demiri hem de ferritin düzeyi düşük bulunmaktadır. Ancak demir eksikliği ile birlikte enfeksiyon da varsa demir düzeyi daha fazla düşer ve bir akut faz reaktanı olan ferritin yükselir. Bu durum enfeksiyonu olan çocuklarda demir eksikliği tanısında güçlük yaratabilmektedir. Çalışmamızda FK ve ateşli kontrol grubunda ferritin sağlıklı çocuklara göre yüksek bulundu ( $p_1<0.05$ ,  $p_3<0.001$ ). Febril konvülziyon ve ateşli grup arasında fark yoktu. Demir eksikliği en fazla ateşli grupta saptanmasına karşın ferritinin yüksek bulunması ateşli gruptaki enfeksiyonla açıklanabilir. Mikroorganizmalarla demir ilişkisi çok iyi bilinmemesine karşın demir eksikliğinin enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmektedir. Mukokutanöz kandidiyazis, gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu, otitis media gibi enfeksiyonlar demir eksikliği olanlarda daha fazla görülmektedir. Mikroorganizmalar siderofor denilen demir bağlayan protein üreterek ihtiyaçları olan demiri ortamdan absorbe ederler. Bakterilerin demir almak için transferrin ve laktoferrin ile yarışmadaki etkinliği enfeksiyon patogenezinde önemli rol oynamaktadır (124, 125). Demir; diğer sistemlerde olduğu gibi lenfoid doku ve buna bağlı fonksiyonların düzenli işlemesi için gereklidir. Demir eksikliğinde lenfosit ve granulositlerin immun cevapları bozulabilmektedir (124). Demir eksikliği olan kişilerde T lenfosit sayıları çoğunlukla normal bulunurken, T lenfositlerin rozet oluşturma oranları ile ilgili azalma olduğunu bildiren yayınlar vardır (124, 126, 127). İnsanlarda demir eksikliğinde fagositoz normal olmakla birlikte bakterisidal aktivitenin azaldığı görüşü hakimdir (127, 128). Demir eksikliğinde hücrel ve humoral immünite bozulduğu için enfeksiyon riski artmaktadır. Demir eksikliği febril konvülziyona neden olan bir risk faktörü mü yoksa anemi enfeksiyonlara yatkınlığı arttırarak ateşe neden olmakta ve bu nedenle FK riski artmakta mıdır?

Enfeksiyonlar sırasında serum demiri de azaldığı için demir eksikliği anemisini belirlemede sadece demir ve ferritin iyi bir belirteç olmadığı düşünülmektedir. Plazma solubl transferrin reseptörünün; ferritin gibi inflamasyondan etkilenmediği için demir eksikliği ile birlikte enfeksiyon da varsa demir eksikliği tanısı için daha iyi bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (129). Amar Das Gupta ve Alpana Abbi (130); demir eksikliğini erken bulgusu olarak sTfR düzeyinin arttığını, kronik hastalık anemisinde (KHA), demir ve TDBK normalden sTfR'nin artmasının kronik hastalık anemisinde latent demir eksikliğini gösterdiğini bildirdiler. Phiri ve ark(131) ciddi enfeksiyonu olan anemik olan çocuklarda demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında serum demir, ferritin ve transferrin saturasyonunun sensitivite ve spesifitesinin düşük buna karşın enfeksiyon döneminde ağır aneminin saptanmasında sTfR ve sTfR-ferritin indeksinin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğunu bildirdiler.

Çalışmamızda sTfR ve sTfR-ferritin indeksi ortalaması; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en düşük FK grubunda saptandı ( $p>0.05$ ). Solubl transferrin reseptör-ferritin indeksine göre FK grubunda sağlıklı çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az demir eksikliği görüldü ( $p<0.05$ ). Ayrıca sTfR ve sTfR-ferritin indeksi yüksek olan hasta oranına göre de en az demir eksikliği FK'lı grupta saptandı. Bu sonuç da FK'da daha az demir eksikliği olduğunu düşündürmektedir. Literatürde daha önce febril konvülsiyonlu çocuklarda demir durumunun belirlenmesi amacıyla sTfR ve sTfR-ferritin indeksi ile yapılmış bir araştırmaya rastlamadık.

Demirin beyinde birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev aldığı ve birçok fizyolojik süreçte rol aldığı bilinmesine karşın ancak 1990'lı yıllardan sonra demir eksikliği ile FK arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda araştırma yapılmıştır. Demirin GABA sentezinde rol alması nedeniyle demir eksikliğinde GABA sentezinin azalabileceği ve bu durumun konvülsiyona neden olabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliğini FK'ya neden olan bir risk faktörü mü yoksa aneminin enfeksiyona yatkınlığı arttırarak ateş riskini mi arttırdığı anlaşılamamıştır. Kobrinsky ve ark. (15) yaptığı çalışmada, FK'lı hasta ve ateşli hastalığı olan kontrol grubu karşılaştırılmış ve serbest eritrosit protoporfirin/hem oranı akut ve kronik enfeksiyondan

etkilenmediği için anemiye belirlemede bir parametre olarak kullanılmıştır. FK'lı hastalarda daha az sıklıkta demir eksikliği anemisi tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda da sTfR en düşük FK'lı grupta saptanmış yani en az demir eksikliği FK'lı grupta görülmüştür.

Bidabadi ve ark. (16) yaptığı çalışma da Kobrinsky ve ark. yaptığı çalışma gibi FK'lı hastalarda demir eksikliği anemisinin daha az görüldüğünü ileri sürmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC değerlerine bakıldığında ise febril konvülsiyonda ateşli çocuk grubuna göre daha az anemi saptandı ve sTfR ve sTfR-ferritin indeksine göre FK'da ateşli çocuk ve sağlıklı çocuk grubuna göre daha az demir eksikliği saptandı.

Pisacane ve ark. (10) FK geçiren grupta demir eksikliği anemisi sıklığını %30 olarak buldular. Ateşli kontrol grubunda demir eksikliği anemisi %14 olarak görülürken, sağlıklı kontrol grubunda demir eksikliği anemisi %11.6 olarak saptandığı bildirildi. Bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel fark olmamasına karşın oransal olarak en fazla ateşli çocuk grubunda demir eksikliği anemisi görüldü fakat FK'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla anemi vardı.

Daoud ve ark. (11) yaptığı çalışmada; FK'lı çocuklarda plazma ferritin düzeyi ateşli kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Düşük plazma ferritin düzeyinin nöbet eşliğini daha da düşürdüğünü, çeşitli nörotransmitterlerin yapısında ve SSS'de etkili çeşitli enzimlerin yapısında yer alan demir gibi bir elementin azlığının nöbet eşliğini düşürdüğünü ve beyinde düşük ferritin düzeyinin negatif etkiyi daha çok arttırdığı ileri sürüldü. Plazma ferritini demir eksikliğin erken dönem ölçümünde özgül ve duyarlıdır ayrıca vücut demir düzeyi için iyi bir belirteçtir. Ancak ferritin; akut faz reaktanı olarak bilindiği için ateşli hastalıkta nonspesifik olarak da artabilmektedir. Yapılan çalışmada ateş her iki grupta da olduğu için ferritin konsantrasyonunun gruplar arasındaki farkı ateş ile açıklanmamıştır. Çalışmamızda tamamen sağlıklı ve ateşli çocuklardan oluşan 2 kontrol grubu oluşturmamızın nedeni de ferritinin akut faz reaktanı olması nedeniyle doğabilecek sonuçları daha net değerlendirebilmektir.

Gezim ve ark. (12) yaptığı çalışmada; Hb düzeyi FK'lı hastalarda ateşli kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MCV ve serum demir düzeyi FK'lı hastalarda kontrol grubuna göre düşük, RDW düzeyini yüksek buldular ve ilk febril konvülsiyonda demir eksikliğinin rolü olduğunu öne sürdüler. Naveed-ur-Rehman ve ark. (13) da benzer şekilde FK'lı hastalarda demir eksikliğinin daha sık olduğunu saptadılar.

Hartfield ve ark. (14); erken çocukluk döneminin tipik akut enfeksiyonlarından MCV ve RDW'nin etkilenmediğini ve bu nedenle demir eksikliği tanısını MCV ve RDW değerinin laboratuvar ve yaşa göre alt sınırlarına göre saptamışlardı. FK'lı hastaların %9'unda demir eksikliği ve %6'sında demir eksikliği anemisi; kontrol grubunun %5'inde demir eksikliği ve %4'ünde demir eksikliği anemisi buldular. Febril konvülsiyonlu çocuklarda ateşli çocuklara göre 2 kat daha fazla demir eksikliği saptandı. Demir ve ferritinin akut enfeksiyonlardan etkilenmesi nedeniyle biz çalışmamızda daha güvenilir bir belirteç olan sTfR düzeyi ve sTfR-ferritin indeksi çalışıldı. Her ne kadar Hartfield ve ark. MCV ve RDW'nin demir eksikliğinde ilk etkilenen parametreler olduğunu savunsalar da demir eksikliğinde önce ferritin (prelatent DE), daha sonra serum demir düzeyi (latent DE) düşer MCV ve RDW'nin ancak Hb konsantrasyonu düştükten sonra yani belirgin demir eksikliği anemisi olduktan sonra düşük saptandığı bilinmektedir (89). Çalışmamızda hastalardaki demir durumunu belirlemek için serum demir düzeyi, ferritin, transferrin saturasyonu, sTfR düzeyi ve sTfR-ferritin indeksine; demir eksikliği anemisini belirlemek için Hb, MCV, RBC, MCHC, RDW ve MCHC kullanıldı.

Ülkemizdeki yayınları değerlendirdiğimizde, febril konvülsiyonda demir eksikliğini araştıran prospektif bir çalışmaya rastlamadık. Ancak; '5 ay- 5 yaş arasındaki çocuklarda febril konvülsiyon ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması' konulu bir tez çalışmasında retrospektif olarak febril konvülsiyon grubu ile ateşli grup arasında; Hb, Hct, MCV ortalama değerlerinde anlamlı fark bulunmamış ancak FK grubunda Hb, Hct ve MCV daha düşük saptanmışken; serum demiri, STDBK, saturasyon indeksi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (132).

Bizim çalışmamızda basit ve kompleks tipte FK'da; Hb, MCV, demir, ferritin, transferrin, TDBK ve sTfR'ye bakılarak demir eksikliği açısından fark yoktu. Ancak tekrarlayan FK'da ilk FK'ya göre ferritin daha yüksek bulundu. Febril

konvülziyon öncesi ateşi uzun sürenler arasında da demir parametreleri ve Hb açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak bu çalışmada klasik demir parametrelerinin yanı sıra sTfR ve sTfR-ferritin indeksi ile FK'lı çocuklarda demir durumu değerlendirildi. Febril konvülziyonlu çocuklarda; sTfR ve sTfR-ferritin indeksi ortalamalarına bakılarak demir eksikliğinin kontrol gruplarına göre daha az olduğunu saptadık. Demir eksikliği ateşi yüksek olan ancak FK'sı olmayan çocuklarda daha fazla, FK'lı çocuklarda daha az saptandı. Demir gerek termoregülasyon ve gerekse konvülziyon patogenezinde rol oynayabilir. Demir eksikliği ile FK arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için enfeksiyon parametreleri ile birlikte daha fazla sayıda hastanın katıldığı ve daha kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Febril konvülziyon grubu ile ateşli ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).
2. Febril konvülziyonlu hastalarda erkek/kız oranı: 2.2 olarak saptandı.
3. Febril konvülziyonlu hastaların yaş ortalaması  $29.31\pm 2.57$  ay olarak saptandı.
4. Febril konvülziyonlu hastaların %69'unda ateş başladıktan sonra ilk 24 saat içinde, %29'unda 24-48 saat arasında ve % 2'sinde 48 saatten sonra nöbet gelişmişti.
5. Febril konvülziyonlu hastaların; %10.5'inde konvülziyon esnasında ölçülen ateş  $37-37.5^{\circ}\text{C}$ , %13'ünde  $37.6-38^{\circ}\text{C}$ , %37'sinde  $38.1-38.5^{\circ}\text{C}$ , %21'inde  $38.6-39^{\circ}\text{C}$  ve %18.5'inde  $39^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde ölçüldü. En sık görülen ateş değeri  $38-38,5^{\circ}\text{C}$  idi ve %37 hastada gözlemlendi.
6. Hastaların %25'inde kompleks FK özellikleriyle karşılaşıldı. Kız hastaların %35.7'sinde kompleks FK gözlenirken erkek hastaların %20'sinde kompleks FK vardı.
7. Febril konvülziyonlu hastaların %53.3'ünde ateş nedeni olarak ÜSYE belirlenirken, %17.8'inde otitis media, %8.9'unda pnömoni, %6.7'sinde akut gastroenterit ve %13.3'ünde diğer viral enfeksiyonlar (suçiçeği, 5. hastalık, vb) saptandı.
8. İlk FK için risk faktörleri olarak; 22 hastada ailede FK öyküsü, 1 hastada hafif motor gerilik, 7 hastada prematür doğum öyküsü mevcuttu. En sık görülen risk faktörü ailede FK öyküsü idi. Hastaların % 49'unda ailede FK öyküsü mevcuttu.
9. Febril konvülziyonlu hastaların 30 (%67)'u ilk nöbetin geçirirken; 9 (%20)'u 2. nöbetini; 4 (%9)'ü 3. nöbetini ve 2 (%4)'si 4. nöbetini geçirmekteydi. Hastaların %67'si ilk nöbetini geçirmekteyken %33'ü tekrarlayan nöbet geçirmekteydi
10. Tekrarlayan FK'lı (15) hastalarda nöbet tekrarına neden olan risk faktörlerine bakıldı. %47'sinde aile öyküsü, %20'sinde düşük ateş, %13.3'ünde 18 aydan küçük yaş ve %20'sinde ailede epilepsi öyküsü saptandı. En önemli risk faktörü ailede FK öyküsüydü.
11. Tekrarlayan FK'lı hastaların % 20'sinde bir risk faktörü, % 27'sinde iki risk faktörü saptandı.
12. Çekilen tüm EEG'ler normal olarak değerlendirildi.



- 13.** Febril konvülziyon grubu ile sağlıklı ve ateşli çocuk grubu arasında; (ortalama Hb, Hct, KK, MCV, MCHC, RDW'ye bakılarak) anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak febril konvülziyon grubunda sağlıklı çocuk grubuna göre daha fazla, ateşli kontrol grubuna göre daha az anemi görüldü.
- 14.** Anemi saptanan hasta sayısına bakılarak FK ile sağlıklı kontrol ve ateşli kontrol arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak % 45 oranı ile en fazla ateşli kontrol grubunda anemi görüldü.
- 15.** Serum demiri febril konvülziyonlu çocuklar ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Febril konvülziyonlu çocuklarla ateşli çocuklar arasında serum demiri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
- 16.** Serum ferritini febril konvülziyonlu çocuklarda ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p_1<0.05$   $p_3<0.001$ ). Febril konvülziyonlu çocuklarla ateşli çocuklar arasında serum ferritini açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p_2>0.05$ ).
- 17.** Serum transferrin saturasyonu febril konvülziyonlu çocuklar ve ateşli çocuklarda; sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı ( $p<0.001$   $p<0.001$ ). Febril konvülziyonlu çocuklarla ateşli çocuklar arasında transferrin saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Transferrin ve TDBK için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 18.** Febril konvülziyonlu grupta 7 (%15.5), Ateşli kontrol grubunda 6 (%30) ve sağlıklı kontrol grubunda 4 (%20) hastada sTfR yüksek saptandı. Febril konvülziyonlu grupta 6 (%13.3), sağlıklı kontrol grubunda 4(%20) ve ateşli kontrol grubunda 4 (%20) hastada sTfR-ferritin indeksi yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak en az demir eksikliği FK'lı grupta görüldü
- 19.** Solubl transferrin reseptör düzeyi ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(  $p>0.05$ ). En fazla demir eksikliği ateşli kontrol grubunda ve en az demir eksikliği FK grubunda görüldü.

- 20.** Soluble transferrin reseptör-ferritin indeksi ortalamasına göre; FK grubunda sağlıklı çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha az demir eksikliği görüldü ( $p < 0.05$ ). FK grubunda; ateşli çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az demir eksikliği görüldü ( $p > 0.05$ ).
- 21.** Basit ve kompleks FK'da demir parametreleri ve Hb, MCV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
- 22.** İlk ve tekrarlayan FK'da Hb, MCV ve demir parametreleri karşılaştırıldı. Ferritin tekrarlayan FK'da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). İlk ve tekrarlayan FK'da diğer demir parametreleri ve Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).
- 23.** Febril konvülziyonlu hastalarda ateş süresine göre Hb, MCV ve demir parametreleri karşılaştırıldığında; ateşi 24 saatten uzun sürenlerle kısa sürenler arasında demir parametreleri ve Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
2. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 911-918.
3. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia.* 1994;c35 (suppl 2): S1-S6.
4. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED et al. Risk factors for a febrile seizure. A matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334-41.
5. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr.* 1995; 127: 95-97.
6. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994; 331: 432-438.
7. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol.* 2005; 57: 152-155.
8. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2002; 43 (suppl 5): 30-35.
9. Roncaglido M, Garrido M et al. Evidence of altered central nervous system development in infant with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brain stem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 683-90.
10. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, Tregrossi C. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ.* 1996; 313(7053): 343.
11. Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia.* 2002; 43: 740-3.

12. Gezim G, Bajram G. The relation of insufficiency iron status and first febrile seizure? Seventh European Paediatric Neurology Society Congress PHP05, 2007
13. Naveed-ur-Rehman, Billoo AG. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005; 15: 338-340.
14. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, Craig WR. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009 May;48(4):420-6.
15. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, Yatscoff RW, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J. Child Neurol*. 1995; 10:105-109.
16. Bidabadi E, Mashouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study. *Seizure*. 2009; 18: 347-51.
17. Ulukol B, Tezcan S, Akar N, Gökçe H, Cin S. Evaluation Erythropoiesis by Serum Transferrin Receptor and Ferritin in infants aged 0-6 months. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21; 293-305.
18. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
19. Lanzkowsky P: Iron Deficiency Anemia. in Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. California: Academic Press. 2005:31-46.
20. Celkan T, Apak H, Özkan A, ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35: 226-31.
21. Mao X, Yao G. Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children. *Biomed Environ Sci* 1992; 5: 125-9.
22. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y, et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. *Med Bull Istanbul* 2002.
23. Gokyigit A, Çaliskan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülsiyon prevalansı. *Tıp Fakültesi Mecmuası* 1985; 48: 102-107.
24. Fetveit A. Assesment of febrile seizure in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 17-27.
25. Yakut A. Febril Konvülsiyon; *Türkiye Klinikleri Pediatrik Nöroloji* 2003; 2:119-127.

26. Wallace SJ. Febrile Seizures. *Epilepsi* 1996;2(1):28-33
27. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsion in a national cohort followed up from birth I. Prevalance and recurrence in the first five years of age. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1307-1310.
28. Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990; 27: 127-31.
29. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM et al. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child* 1993; 147: 35-39.
30. Shlomo Shinnar. Evaluation and management of simple and complex febrile seizures A CME Web-Based Monograph.
31. Yang L, Li F, Zhang H, Ge W, Mi C, Sun R, Liu C. Astrocyte activation and memory impairment in the repetitive febrile seizures model. *Epilepsy Res.* 2009; 86: 209-220.
32. Tsuboi T. Genetic analysis of febrile convulsions: twin and family studies. *Hum Genet.* 1987; 75: 7-14
33. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2006; 70 (suppl 1): S190-S198
34. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. A novel *GABRG2* mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 2006; 67: 687-690.
35. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al. Linkage and association of febrile seizures to the *IMPA2* gene on human chromosome 18. *Neurology.* 2004; 63: 1803-7
36. Sun H, Zhang Y, Liang J, et al. *SCN1A*, *SCN1B*, and *GABRG2* gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Hum Genet.* 2008; 53: 769.
37. 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. *J Infect Dis* 1993; 167: 1197-1200.
38. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child* 1993;147: 1101-1103.
39. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 407-410

40. Gilhus NE, Aarli JA. Ig concentrations in patient with history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics* 1981; 12: 314-318.
41. Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 541-542.
42. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 45-50.
43. Haspolat S, Mihci E, Coskun M, Gumuslu S, Ozben T, Yegin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: 749-751.
44. Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia* 1988; 29: 307-310.
45. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 490-496.
46. Baram TZ, Gerth A, Schultz L. Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997; 98: 265-270.
47. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia.*1996; 37: 902-910.
48. Tancredi V, D'Arcangelo G, Zona C, Siniscalchi A, Avoli M. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats: an invitro model for febrile seizures? *Epilepsia.* 1992; 33: 228-234.
49. Livengood J, Mullen JR, White JW. Family history of convulsions and use of pertussivaccine. *J Pediatr* 1995; 127: 518-525.
50. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arjinin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions *Brain Dev* 1990; 12: 544-546.
51. Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 542-543.
52. Giroud M. 5-HIAA in cerebrospinal fluid of children with febril seizures. *Epilepsia* 1990; 31: 178-181.

53. Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1092-1098.
54. Köse G, Güven A, Doru U, Kızılateş S. Febril konvülziyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi* 2001; 18: 145-47.
55. Kiremitçi M, Köse G, Oğuz F, Çakmak FN. Basit ve komplike febril konvülziyonların ayırıcı tanısında serum ve BOS prolaktin düzeyleri. *Klinik Bilimler&Doktor* 2001; 7: 359-362.
56. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1122-1127.
57. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*.1996; 37: 126-133.
58. American Academy of Pediatrics; Provisional Committee on Quality Improvement : Practice parameter. The Neurodiagnostic Evaluation of the Child with a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics* 1996; 97:769-75.
59. Carroll W, Brookfield D, lumbar puncture following febrile convulsions. *Arc Dis Child* 2002; 87: 238-40.
60. Sofianov N, Emoto S, Kutuvec M et al. Fbrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33: 52-7.
61. Maytal J, Steele R, Eviator L, Novak L, The value of early postiktal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 219-21.
62. Callegaro S, Titomanlio L, Donegà S, Tagliaferro T, Andreola B, Gibertini GG, Park SY, Smail A, Mercier JC, Da Dalt L. Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments. *Pediatr Neurol*. 2009; 40: 78-83.
63. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
64. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions a national cohort study *BMJ* 1991; 303:1373-76.
65. Annegers JF, Hauser WA et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N. Eng J Med* 1987; 316: 493-8.

66. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures; short term outcome. *Neurology* 1996; 47: 562-568.
67. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 1045-1049.
68. Fişgin T, Gurer Y, Tezic T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol*. 2002; 17: 123-126.
69. Camfield CS, Camfield PR, Smith E, Dooley JM. Home use of rectal diazepam to prevent status epilepticus in children with convulsive disorders. *J Child Neurol* 1989; 4: 125-126.
70. Cloyd JC, Lalonde RL, Beniak TE, Novack GD. A single-blind, crossover comparison of the pharmacokinetics and cognitive effects of a new diazepam rectal gel with intravenous diazepam. *Epilepsia*. 1998; 39: 520-526.
71. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8: 131-134.
72. Pellock JM, Shinnar S. Respiratory adverse events associated with diazepam rectal gel. *Neurology*. 2005; 64: 1768-1770.
73. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995; 36: 334-341.
74. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993; 329: 79-84.
75. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002; 17 (suppl 1): S44-52.
76. Yakut A. Febril konvülsiyon. *Çocuk Nörolojisi. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, Anıl Matbaacılık* 2010; 319-326.
77. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 255-283.



78. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D et al 17 th ed Philedelphia: Saunders,2009:521-70
79. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon HSD. World health organization hemoglobin cutt-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. J Nutrition 1999; 129: 1669-1674
80. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. Nutr Reviews 1997; 55: 183-8
81. Köksal O. Türkiye'de beslenme-sağlık ve besin tüketimi araştırma raporu. Ankara, 1977.
82. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolosanlarda anemi prevalansının araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Fak. Pediatri Uzmanlık Tezi.
83. Gür E, Yıldız I, Celkan T, et al Prevalence of anemia and the risk factors among school children in Istanbul. J Trop Pediatr 2005; 51: 346-50.
84. Celkan T, Gür E, Can G, Yıldız İ. Anemic or not? Turk J Pediatr 2003; 45: 329-34.
85. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü. inek sütü ve formül mama ile beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 1996; 5: 249-259.
86. Brittenham GM, Disorders of iron metabolism. Iron deficiency and overload. In:Hoffman C.(ed) Hematology Basic Principles and Practice. Third ed. Pennsylvania: Livingstone, 2000:397-425
87. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait.
88. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. J Am Geriatr Soc. 1990; 38: 1258-1264.
89. Matsuda A, Bessho M, Mori S, et al. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases. The first multi-institutional joint study in Japan. Haematologia. 2002; 32: 225-238
90. Diaz de Domingo NB, Lardo MM, Gasparini S, Grinspon D, Can-tenys N, Carbia CD, Merelli A, Sánchez Avalos JC. Soluble transferrin receptor and

- erythropoietin in chronic disease anemia with or without iron deficiency. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 552-556.
91. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 740-744.
  92. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* 1997; 43: 1641-1646.
  93. Marković M, Majkić-Singh N, Ignjatović S, Singh S. Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. *Int J Lab Hematol.* 2007; 29: 341-6.
  94. Celkan T, Özkan A, Apak H, ve ark. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında solubl transferrin reseptörü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 217-23.
  95. Ooi CL, Lepage N, Nieuwenhuys E, Sharma AP, Filler G. Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index. *World J Pediatr.* 2009; 5: 122-6.
  96. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91: 36-9.
  97. Lanzkowsky P: Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* California: Academic Press. 2005:775-799.
  98. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency *Clin Chem.* 2002; 48(7): 1066-76.
  99. Jain S, Narayan S, Chandra J, Sharma S, Jain S, Malhan P. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 179-83.
  100. Iron fortification of infant formulas. American Academy of Pediatrics. *Pediatr* 1999; 104: 119-23.
  101. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu 2009; 1-108.

102. Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-a-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem.* 2004; 37: 165-174.
103. Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Berry S Coller, Thomas J Kipps, Uri Seligsohn . *Williams Hematology*, 6<sup>th</sup> eds., Chapter 38 :452.
104. Taneja V, Mishra KP, and Agarwal KN. Effect of maternal iron deficiency on GABA shunt pathway of developing rat brain. *Ind J Exp Bio* 1990; 28:466–469.
105. Shukla A, Agarwal KN, and Shukla GS. Latent iron deficiency alters gammaaminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia* 1989; 45: 343.
106. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido J Med Sci* 1998; 73: 215–225.
107. Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J.* 1993; 34: 1-10.
108. Meyerhoff JL, Lee JK, Rittase BW, Tsang AY, Yourick DL. Lipoic acid pretreatment attenuates ferric chloride-induced seizures in the rat. *Brain Res.* 2004; 1016: 139-44.
109. Uedo Y, Willmore LJ. Sequential changes in glutamate transporter protein levels during Fe<sup>+3</sup>-induced epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2000; 39:201-209.
110. Ronne Engström E, Hillered L, Flink R, Kihlström L, Lindquist C, Nie JX, Olsson Y, Silander HC. Extracellular amino acid levels measured with intracerebral microdialysis in the model of posttraumatic epilepsy induced by intracortical iron injection. *Epilepsy Res.* 2001; 43: 135-44.
111. Shiota A, Hiramatsu M, Mori A. Aminoacid neurotransmitters in iron-induced epileptic foci of rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989; 66: 123-133
112. Gorter JA, Mesquita AR, van Vliet EA, da Silva FH, Aronica E. Increased expression of ferritin, an iron-storage protein, in specific regions of the parahippocampal cortex of epileptic rats. *Epilepsia.* 2005; 46: 1371-9.
113. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A et al. Incidence of febrile seizures in thalasemic patients. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 970-3.
114. Barzideh O, Burright RG, Donovan PJ. Dietary iron exposure to lead influence susceptibility to seizures. *Psychol Rep.* 1995; 76: 971-6.

115. Shah QA, Jamil AA, Gupta VP, et al. Changes in serum electrolytes in childhood Epilepsy: A Hospital Based Prospective. *Greenwich Journal of Science and Technology* 2001; 2: 18-27.
116. Shukla A, Agarwal KN, Chansuria JPN, and Taneja V. Effect of latent iron deficiency on 5-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *J Neurochem* 1989; 52: 730–735.
117. Neyzi O, Ertuğrul T. Öykü ve fizik muayene. *Pediatrici* 3. Baskı Nobel kitapevleri 2002:6-7.
118. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL et al. In whom does status epilepticus occur age-related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38: 907-914.
119. Camfield PR, Camfield CS. Management and Treatment of Febrile Seizures. *Current Problems in Pediatrics*. 1997; 27: 6-14.
120. Bör Ö, Yakut A. Febril konvülsiyonun klinik özellikleri ile rekürrensi etkileyen risk faktörlerinin incelenmesi. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999; 21:75-84
121. Offringa M, Bossuyt PMM et al. Risk factor for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-84.
122. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev.* 2009; 31: 366-71.
123. Camfield PR, Camfield CS. Management and Treatment of Febrile Seizures. *Current Problems in Pediatrics*. 1997; 27: 6-14.
124. Lee WL, Ong HT, Afebrile seizure associated with minor infections: comparison with febrile seizures and unprovoked seizures. *Ped Neurol* 2004; 31: 157-164.
125. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. *Pediatrics*. 1994; 53: 49-60.
126. Schryvers AB, Morris LJ. Identification and characterization of the human lactoferrin-binding protein from *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun.* 1988; 56: 1144-9.
127. Krantman HJ, Young SR, Ank BJ, O'Donnell CM, Rachelefsky GS, Stiehm ER. Immune function in pure iron deficiency. *Am J Dis Child.* 1982; 136: 840-4

128. Bhaskaram P, Prasad JS, Krishnamachari KA. Anaemia and immune response. *Lancet*. 1977; 1 (8019):1000.
129. Ritchie B, McNeil Y, Brewster DR. Soluble transferrin receptor in Aboriginal children with a high prevalence of iron deficiency and infection. *Tropical Med Int Health* 2004; 9; 96-105.
130. Das Gupta A, Abbi A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorder indicates coexistent iron deficiency. *Am J Hematol*. 2003; 72: 158-61.
131. Phiri KS, Calis JC, Siyasiya A, Bates I, Brabin B, van Hensbroek MB. New cut off values for ferritin and soluble transferrin reseptor fort he assesment of iron deficiency in children in high infection pressure area. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 1103-6.
132. Akgün B. '5 ay- 5 yaş arasındaki çocuklarda febril konvülziyon ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması' Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2005 (yayınlanmamış).

### EK -1: Febril Konvülsiyonlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Ad soyad	Yaş (ay) cins	FK tipi	Ateş nedeni	Ailede FK	Ailede epilepsi	Tekrar layan nöbet	Hgb g/dl	Hct %	MCV 10 <sup>6</sup> /µl	KK fl	RDW %	Fe µg/dl	Ferritin (ng/ml)	TDBK	Trans-ferrin mg/dl	sTfR mg/dl	sTfR-Ferritin indeksi	Sedim mm/h	CRP mg/L	HsCRP mg/dl
H.D.	9 E	BFK	ÜSYE	var	yok	yok	10.3	30.6	78.2	3.92	14.1	18	48.2	234	188	2.65	1.57	10	1.9	6.7
I.Ü.	39K	BFK	ÜSYE	yok	var	var	11.4	33	83.2	3.96	12.3	74	57.5	273	219	0.90	0.51	1	0.4	49.6
T.Ö.	44E	KFK	Viral Enf.	var	yok	var	12.8	36.8	82.6	4.46	12.3	15	95.76	282	226	0.80	0.40	15	5.8	45.3
A.Y.	29E	BFK	ÜSYE	var	yok	yok	11.3	32.9	77.7	4.20	15.4	13	74.3	287	230	1.05	0.56	9	0.6	47.7
Y.i.	9E	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	12.3	35.4	73	4.80	13.4	13	37	440	352	1.25	0.80	5	0.1	12.6
A.L.	14E	KFK	AGE	var	yok	yok	12.1	35	72.4	4.80	14.5	14	41.7	350	281	1.50	0.93	2	2.7	30
E.E.	16E	BFK	otit	var	yok	yok	11.3	32.3	77.2	4.17	14.2	13	17.44	267	214	1.15	0.93	14	4.8	56.8
N.T.	25E	BFK	ÜSYE	var	yok	yok	12.2	34.3	70.5	4.85	15.0	23	51.9	425	340	1.30	0.76	23	1	7.9
C.Ç.	25K	KFK	ÜSYE	var	var	var	11.7	34.1	76.3	4.47	14.8	26	56.51	291	233	1.25	0.71	2	0.1	0.6
E.K.	23E	KFK	otit	yok	yok	yok	12.4	36.6	73.5	4.98	14.1	37	51.69	297	238	4.35	2.54	8	1.4	16.5
R.Y.	77E	BFK	otit	var	yok	var	13.5	40	84.5	4.73	13.3	26	160.9	236	189	1.25	0.57	15	5.0	137.8
İ.D.	27E	BFK	ÜSYE	yok	yok	var	13.7	39.8	76.3	5.22	14.9	22	15.95	417	334	2.65	2.20	7	0.1	0.2
Ç.K.	66E	BFK	Viral enf.	var	yok	yok	13.1	37.7	76.1	4.95	12.7	13	109.2	343	275	1.0	0.49	22	1.3	15.3
K.U.	38E	BFK	ÜSYE	var	yok	yok	11.3	33.4	78.3	4.27	13.9	21	31.86	340	272	0.95	0.63	7	0.3	2
C.G	16E	BFK	pnömoni	yok	yok	yok	12	35.5	75.4	4.7	13.7	15	58.86	383	307	1.25	0.71	19	1.3	14.8
K.Ş.	27E	BFK	pnömoni	var	yok	yok	9.7	30.6	57.9	5.2	21.8	13	23.8	503	403	2.65	1.93	10	0.5	4.3
E.T.	14K	KFK	otit	yok	yok	yok	9.6	28.8	66	4.36	16.3	15	26.73	412	330	1.15	0.81	10	0.7	6.83
M.K.	27E	BFK	otit	yok	yok	var	12	34.8	76.7	4.53	13.8	18	115.3	292	234	1.05	0.51	21	2.0	33.8
M.K.	17K	BFK	Viral enf.	var	yok	yok	12	34.8	74	4.71	14.0	16	40.18	304	244	1.00	0.62	7	0.6	6.3
İ.K.	24E	BFK	otit	var	yok	yok	10.5	31.2	75.2	4.15	14.2	13	34.69	298	239	1.40	0.91	16	1.6	14.5
U.Y.	23E	BFK	Viral enf.	var	yok	var	11.3	33.5	70.3	4.77	17.0	15	24.6	421	337	1.45	1.04	20	4.0	45
H.K.	9K	KFK	pnömoni	yok	yok	var	8.7	25.6	70.4	3.63	16.7	34	109.1	258	207	2.25	1.10	65	18	64.9
B.Y.	26E	BFK	ÜSYE	var	var	yok	11.6	33	70.4	4.69	14.6	13	47.32	391	313	1.25	0.75	5	1.9	24.4
H.K.	11K	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	10.8	31.5	76.2	4.14	12.7	16	29.51	314	252	0.95	0.65	20	1.1	17.1
E.C.	41E	BFK	ÜSYE	yok	yok	var	12.3	36	79.6	4.52	14.4	55	91.86	306	245	1.05	0.53	12	3.5	41.9
Y.Ö.	47E	BFK	ÜSYE	yok	Yok	var	10.6	30.8	74.6	4.13	14.2	15	76.91	313	251	0.95	0.50	38	18	177.3
Ç.A.	32E	BFK	pnömoni	yok	yok	yok	11.7	31.7	73	4.34	13.6	15	73.51	332	266	1.20	0.64	28	21.2	198.9
B.T	36E	BFK	Viral enf	var	yok	yok	13.5	39.6	78.5	5.04	14.3	16	19.29	453	363	1.55	1.21	7	0.3	6
M.Ç	7E	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	10.1	30	66.6	4.50	17.8	15	17.2	246	197	1.60	1.29	20	1.7	26.4
Z.B	12K	KFK	otit	var	var	yok	11	32.2	78.9	4.08	14.3	13	54.2	278	223	1.25	0.94	49	4.0	44.8
A.Ü	32E	KFK	ÜSYE	var	yok	var	12.4	34.6	78	4.4	14.7	13	95.8	396	317	1.15	0.58	25	3.2	12
Y.M	27E	KFK	ÜSYE	yok	yok	yok	11	32.4	73.5	4.4	14.4	13	74.5	323	259	0.90	0.48	23	15.6	14.5
E.U.	45K	BFK	Viral enf	var	yok	var	12.8	36.6	75	4.8	13.8	86	33.7	428	343	1.70	1.11	7	0.2	0.9
A.D.	52K	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	11.5	33.5	77.9	4.3	13.8	15	30.5	309	248	0.70	0.47	12	3	38.6

### EK -1: Febril Konvülsiyonlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Ad soyad	Yaş (ay) cins	FK tipi	Ateş nedeni	Ailede FK	Ailede epilepsi	Tekrar layan nöbet	Hgb	Hct	MCV	KK	RDW	Fe	Ferritin	TDBK	Trans ferrin	sTfR	Ferritin indeksi	sedim	CRP	Hs CRP
S.B.	24E	BFK	ÜSYE	yok	yok	var	12.1	35.5	76.9	4.6	13.5	15	37.8	279	224	1.10	0.70	14	1.4	15.9
A.T.	23K	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	12.3	33.3	67	4.9	16.8	35	26.8	385	308	2.10	1.47	19	0.1	2.7
Z.Ç.	28K	BFK	AGE	var	yok	yok	11.7	34.1	76.2	4.4	13.9	15	71.4	342	274	0.90	0.49	10	6	63.6
H.D.	9E	KFK	ÜSYE	var	yok	yok	11	32.5	73	4.4	15.4	53	12.4	386	309	1.55	1.42	10	0.6	4.6
C.K.	14E	BFK	otit	yok	yok	yok	12.3	35.2	77	4.5	13.6	23	26.6	415	332	1.90	1.33	10	0.10	0.4
S.Ç.	62K	KFK	ÜSYE	yok	yok	yok	13.1	39	82	4.7	13.8	63	41.2	308	247	1.25	0.77	16	0.4	3.1
S.Ş.	75K	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	12.6	36.7	77	4.7	13.6	57	80.7	240	192	1.25	0.66	2	0.2	1.8
M.i	35E	BFK	AGE	yok	yok	yok	11.8	34.6	71.3	4.8	14.5	20	36.3	306	245	1.30	0.83	2	0.1	0.4
Ö.Ç.	11K	BFK	ÜSYE	var	var	var	10.7	30.8	75.7	4.0	12.8	18	58	391	313	1.0	0.90	11	0.6	4.5
K.D.	13E	BFK	ÜSYE	yok	yok	yok	11.6	34	81.4	4.1	15.5	111	100	329	264	1.35	0.68	4	7.6	12.
F.C.	38E	BFK	ÜSYE	yok	yok	var	12.2	36.9	73.0	5.0	15.1	69	40.5	322	258	1.45	0.90	10	0.1	0.6

BFK: Basit febril konvülsiyon KFK:Kompleks febril konvülsiyon AGE: Akut gastroenterit

**EK-2: Ateşli Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları**

Ad soyad	Yaş (ay) cins	Hgb g/dl	Hct %	MCV 10 <sup>6</sup> /µl	KK fl	RDW %	Demir µg/dl	Ferritin (ng/ml)	TDBK	Transferrin mg/dl	sTfR mg/dl	sTfR-Ferritin indeksi	Sedim. mm/h	CRP mg/L	HsCRP mg/dl
E.Ş.	43E	11.3	35.6	71	5	16.3	74	104	357	286	2.7	1.34	6	2.2	28
E.K.	21E	10.9	31.4	70.1	4.4	17.5	15	22.7	394	316	1.8	1.33	23	4.8	5
M.A.	65E	11.8	33.9	74.6	4.5	13.4	15	67	398	319	2.2	1.2	44	1.0	14.4
H.Ö.	44E	12.3	36	79	4.5	13.5	15	102	338	271	1.2	0.6	20	3.1	33.2
E.S.	12K	10.3	31.4	77.9	4	13.9	79	45.4	366	293	1.5	0.91	15	0.9	10.7
Y.K.	36K	10.8	30.7	74.5	4.1	14.3	18	210	311	249	1.0	0.43	46	14.6	159.9
Y.A.	30E	11.2	33.3	76.1	4.3	13.6	13	43.3	352	282	1.05	0.64	17	1.1	17.5
M.K.	18E	10.6	32.3	69.1	4.6	16.3	15	44.3	321	257	1.6	0.97	19	7.3	85.8
E.Ç.	26K	10.6	31.4	73.9	4.2	14.1	17	17.5	422	338	1.25	1.01	25	0.4	2.1
E.G.	24E	9.2	28.4	81	3.4	16.6	15	296	317	254	1.55	0.63	34	4.1	196.2
M.A.	9E	12.4	36.4	69.8	5.2	15.7	51	6	500	400	2.2	2.83	6	0.1	0.2
E.G.	65K	11.8	34.8	78.7	4.4	12.7	32	59.2	378	303	1.15	0.65	14	6.2	69.9
R.B.	42K	12.4	35.8	73.2	4.8	13.9	50	21.8	431	345	1.35	1.01	3	1.5	21.6
İ.K.	18K	10.6	30.8	73.6	4.1	13.4	15	61.8	306	245	1.45	0.81	13	1.4	16.1
S.K.	17K	9	28.2	70.7	3.9	15.7	13	38.5	360	288	2.1	1.32	21	0.8	7.4
D.A.	14E	11.1	34.9	69.5	5	13.3	15	25.2	359	288	1.25	0.89	30	2.3	29
A.Ö.	29E	11.2	31.8	75.9	4	12.9	22	68.7	391	313	1.25	0.68	26	1.1	11.8
Y.T.	5K	11.9	35.8	78.7	4.5	14.6	40	258	242	194	4.8	1.99	5	0.4	2.5
B.B.	35E	12.2	34.8	72.8	4.7	13.9	15	79	367	294	0.9	0.47	19	5	5
N.B.	22E	10.4	31.4	74.8	4.1	19.3	13	84	365	292	1.2	0.62	41	5	50.6



**EK-3: Sağlık Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları**

Ad soyad	Yaş (ay) cins	Hgb g/dl	Hct %	MCV 10 <sup>6</sup> /µl	KK fl	RDW %	Fe µg/dl	Ferritin (ng/ml)	TDBK	Transferrin mg/dl	sTfR mg/dl	sTfR-Ferritin indeksi	Sedim. mm/h	CRP mg/L	HsCRP mg/dl
K.Ç.	28E	13	36	74.8	4.9	12.8	55	16.4	359	288	4.25	3.5	6	0.13.	0.8
R.Ü.	22K	9.7	29.2	70	4.1	18.8	15	6.5	566	453	2.5	3.08	7	0.1	0.2
M.B.	34E	12.4	36.1	75.7	4.7	13.7	55	20.4	357	286	1.7	1.3	20	0.17	0.4
B.U.	48E	13.1	38.3	79.8	4.8	15	33	9	428	343	1.35	1.41	7	0.1	0.5
Ö.K.	45E	12.7	36.8	75.7	4.8	13.6	18	40.9	337	270	1.2	0.74	19	0.8	7.9
H.A.	37K	12.5	36.1	81.2	4.4	12.7	94	21.7	367	294	1.4	1.05	7	0.1	0.4
H.G.	16K	11.6	34.6	77.1	4.4	13.1	24	14.9	349	280	1.25	1.07	7	0.1	0.5
A.Ö.	27E	11.3	34.1	75.2	4.5	16	22	19.1	472	378	2.05	1.6	6	0.2	0.6
C.İ.	62E	14	39.5	80	4.9	13	95	24.2	375	300	1.45	1.05	5	0.1	0.6
Ş.B.	33K	11.1	32.7	70.1	4.6	13.6	131	9.9	328	263	1.35	1.36	3	0.1	0.2
Z.M.	8K	13.9	39.8	79.8	4.9	12.3	57	25.9	323	259	1.55	1.1	15	0.15	0.1
A.U	6E	11.8	35.2	76.8	4.5	13.1	34	59.4	387	310	1.3	0.73	3	0.20	1.1
B.K.	52E	11.5	41	82.9	4.1	13	84	14.7	384	308	1.1	0.94	3	0.1	0.2
S.Ö.	24K	11	35	80.3	4.3	12.6	68	39.3	361	289	1.05	0.66	3	0.2	0.3
M.D.	25E	11.4	34.1	71.8	4.7	15.6	50	20.7	269	216	1.4	1.06	6	0.2	2.6
E.Y.	17E	11.9	34.9	69.5	5.0	19.8	68	13.7	277	222	1.95	1.72	6	0.2	1.6
M.B.	42E	12.2	34.8	85.4	4.0	13.1	159	13.8	381	305	1.35	1.18	8	0.1	0.2
F.A.	17E	11.6	33.9	76.3	4.4	12.2	27	19.6	390	312	1.75	1.35	20	0.1	0.2
E.S.	21E	12.2	35.3	80.2	4.4	13.1	54	18.3	501	401	1.25	0.99	6	0.1	0.9
B.K.	23E	12.2	34.8	78.2	4.4	12.5	82	13.7	338	271	1.25	1.1	5	0.1	0.2