

T.C.

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DEMİR VE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
FEBRİL KONVÜLZİYON
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve ŞENTÜRK

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Saime ERGEN DİBEKLİOĞLU

Kütahya-2018

İçindekiler

ŞEKİLLER VE TABLOLAR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	9
2 GENEL BİLGİLER.....	12
2.1 Febril Konvülziyonlar.....	12
2.2 Tanım.....	12
2.2.1 Epidemiyoloji	12
2.2.2 Etyopatogenez.....	13
2.2.3 Febril Konvülziyonun Klinik Özellikleri ve Sınıflandırma	17
2.2.4 İlk Febril Konvülziyonda Risk Faktörleri.....	19
2.2.5 Febril Konvülziyonda Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım.....	19
2.2.6 Prognoz	21
2.2.7 Tedavi.....	23
2.2.8 Takip.....	25
2.3 DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ	25
2.3.1 Demir Eksikliği	25
2.3.2 Demir Eksikliği ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar.....	28
2.4 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ	31
2.4.1 Vitamin D Eksikliği	32
2.4.2 Vitamin D ve Beyin	33
3 GEREÇ – YÖNTEM.....	36
3.1 Olgular ve Çalışma Planı	36
3.2 Hematolojik ve Biyokimyasal Ölçümler	37
3.3 İstatistiksel İncelemeler	37
4 BULGULAR.....	39
4.1 Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri	39
4.2 Hastaların Hemogram Analizleri	42
4.3 Hastaların Biyokimya Analizleri.....	43
4.4 Hastaların Demir Parametreleri ve Vitamin D Düzeyleri	45
4.5 Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Febril Konvülziyon Üzerine Etkisi	48

5	TARTIŞMA.....	54
5.1	Genel Giriş.....	54
5.2	Vitamin D	55
5.3	Demir Eksikliği Anemisi ve Febril Konvülziyon İlişkisi	56
5.4	Kısıtlılıklar	59
6	SONUÇ.....	61
7	KAYNAKLAR	62



ŞEKİLLER VE TABLOLAR

- Şekil-1 Gruplar arasında vitamin D düzeylerinin dağılımı
- Tablo-1 Febril konvülsiyonda tekrarlama riskini artıran faktörler
- Tablo-2 Epilepsi oluşumunu kolaylaştıran faktörler
- Tablo-3 Hastaların sosyo-demografik özellikleri
- Tablo-4 Febril konvülsiyon hastalarının klinik özellikleri
- Tablo-5 Hastaların hemogram sonuçları ve dağılımı
- Tablo-6 Hastaların biyokimya analizleri
- Tablo-7 Hastaların demir parametreleri ve vitamin D düzeyleri
- Tablo-8 Febril konvülsiyon hastalarında vücut sıcaklığına göre anemi parametrelerinin dağılımı
- Tablo-9 Febril konvülsiyon hastalarında klinik özelliklerin vitamin D düzeyine etkisi
- Tablo-10 Febril konvülsiyon hastalarında klinik özelliklerin anemi varlığına etkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
ALP	Alkalen Fosfataz
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
DBT	Difteri Boğmaca Tetanoz
EEG	Elektroensefalografi
Fe	Demir
FK	Febril Konvülsiyon
GABA	Gaba Aminobütrik Asit
GABA-T	Gaba Aminobütrik Asit Transaminaz
GAD	Glutamik Asid Dekarboksilaz
GDNF	Glial Hücre Kaynaklı Nörotropik Faktör
GEFS+	Febril Nöbetli Jeneralize Epilepsi +
HHV-6	Human Herpes Tip 6 Virus
HHV-7	Human Herpes Tip 7 Virus
HSV	Herpes Simpleks Virus
IL	İnterlökin
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
LP	Lomber Ponksiyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MMR	Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
MS	Multiple Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NGF	Nöron Büyüme Faktörü
NMDA	N-Metil D-Aspartat
PTH	Parathormon
RSV	Respiratuar Sinsityal Virus
SSS	Santral Sinir Sistemi
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
VDR	Vitamin D Reseptörü

TEŞEKKÜR

DPU Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca s¼rekli destek ve anlayıő g¼rd¼ė¼m, bilgi ve deneyimleri ile yol g¼steren, tez danıőmanım, hocam Yrd. Doç. Dr. Saime ERGEN DİBEKLİOğLU'na; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecr¼belerinden faydalandığım, her zaman desteğini g¼rd¼ė¼m hocam Yrd. Doç. Dr. Esin YALINBAŐ'a en iğten saygılarımı ve teőekk¼rlerimi sunarım. Asistanlık d¼nemim boyunca sağladıkları destek ve dostluk için birlikte ėalıőtıėım b¼t¼n asistan arkadaşlarıma; iyi ve k¼t¼ g¼n¼mde daima yanımda olup, destek olan aileme teőekk¼r ederim.



ÖZET

Şentürk, M. Demir ve Vitamin D Düzeylerinin febril konvülziyon ile ilişkisi. DPU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kütahya, 2018. Febril konvülziyonlar (FK) benign karakterde, ateşle birlikte görülen çocuklardaki en yaygın nöbet tipidir ve tüm çocukların % 2-5'inde görülür. FK etyopatogenezinde ateş, yaş ve genetik eğilimin önemli rolleri vardır. Pediatrik hastalarda en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olan demir (Fe) eksikliğinin bir çok nörolojik problemde etkin rol oynadığı bilinmektedir. İnsanlarda D vitamini eksikliğinin erken beyin gelişimi üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma olmamakla birlikte, in vitro olarak D vitamininin beyin hücreleri üzerine nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı FK nedeniyle başvuran hastaların demir ve vitamin D düzeylerini retrospektif olarak inceleyip, FK ile aralarındaki bağlantının varlığını, FK etyopatogenezindeki yerlerini göstermektir. Çalışmanın hasta grubunu DPÜ Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2015 – Aralık 2016 tarihleri arasında basit ve komplike FK tanıları ile başvuran 6 ay - 5 yaş arasındaki afebril konvülziyon, serebral palsy, mental retardasyon gibi nörolojik bozukluğu, kan elektrolit dengesizliği olmayan, antiepileptik ilaç kullanmayan ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu olmayan 78 hasta oluştururken, kontrol grubunu aynı tarihler arasında aynı yaş grubunda FK haricinde ateşli hastalıklar nedeniyle takip edilen 118 hasta oluşturdu. Hastaların retrospektif olarak klinik, sosyo-demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden bulunarak kaydedildi. Vitamin D seviyelerinin FK grubunda farklılık göstermediği, diğer taraftan demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin FK grubunda daha sık izlendiği görüldü. Konvülziyon riskini arttırması nedeniyle demir eksikliği anemisinin özellikle 6 ay - 5 yaş arası çocuklarda tedavi edilmesinin, febril hastalıkların nöbetle birlikte seyretmesini engelleyeceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Febril konvülziyon, Vitamin D, Demir Eksikliği

ABSTRACT

Senturk, M. Iron and vitamin D levels are associated with febrile convulsions. DPU Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Kütahya, 2018. Febrile convulsions are the most common type of seizures in children with benign, coexisting with fever, and occur in 2-5% of all children. In the etiopathogenesis of Febrile convulsions, fever, age and genetic predisposition have important roles. It is known that iron deficiency, which is the most frequent nutritional deficiency in pediatric patients, plays an active role in many neurological problems. Although there is insufficient study of the effect of vitamin D deficiency in humans on early brain development, vitamin D has been shown to be a neuroprotective effect on brain cells in vitro. Our study retrospectively examined the iron and vitamin D levels of the patients who applied for the purposeful and febrile convulsions showed the presence of the link between them and the etiopathogenesis of febrile convulsions. The patient group of the study consisted of neurological disorders such as afebrile convulsions, cerebral palsy, mental retardation between 6 months and 5 years, referred to the simple and complicated febrile convulsions diagnoses of the Department of Pediatrics, Evliya Çelebi Training and Research Hospital Children's Health and Diseases Clinic between January 2015 and December 2016 , 78 patients with no blood electrolyte imbalance, no antiepileptic drug and no central nervous system (CNS) infection, and 118 patients with the same age group under the same age group who were followed up for febrile diseases except febrile convulsions . Retrospective clinical, socio-demographic characteristics and laboratory results of patients were recorded from patient files and hospital automation system. Vitamin D levels did not differ in the FK group, while iron deficiency and iron deficiency anemia were observed more frequently in the FK group. Treatment of anemia of iron deficiency anemia especially in children between 6 months and 5 years of age is thought to prevent febrile diseases from being accompanied by seizures due to increase of convulsions risk.

Key words: Febrile Convulsions, Vitamin D, Iron deficiency

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon (FK); 1 aydan büyük çocuklarda görülen SSS enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, zehirlenme gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülsiyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan nöbetlerdir [1]. Çocukluk çağının en çok görülen konvülsif hastalığıdır. Genel olarak FK'un görülme sıklığı % 2-5 olarak bildirilmektedir [2]. En sık görülen yaş aralığı 18-24 aydır. Yedi yaşına kadar çocukların %3-4'ü en az bir kez FK geçirir [3-5].

Febril konvülsiyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tüm çocuklar ateşlendiği halde neden sadece bazılarında konvülsiyon geliştiği konusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Çalışmalarda FK'lu çocuklarda interferon- α , nöron spesifik enolaz yüksekliği; tiroid stimüle edici hormon, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, santral termoregülasyon bozuklukları, merkezi sinir sistemi (MSS) olgunlaşmasında gecikme, eksitator aminoasitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği tespit edilmiştir ancak bütün bunların FK patogenezindeki rolleri halen tartışmalıdır [6].

Literatürde FK ile ilgili yayınlara bakıldığında büyük bir kısmının risk faktörleri, epilepsi gelişimi, tekrarlama riski ve antiepileptik ilaçlarla yapılan profilaksi konuları üzerine yoğunlaştığı görülmektedir [7-11]. Genetik yatkınlık, maternal sigara kullanımı, gebelikte alkol kullanımı gibi prenatal faktörler, enfeksiyonlar, ateşin seviyesi gibi çok çeşitli nedenler febril konvülsiyon ile ilişkilendirilse de risk faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır [12, 13]. Daha çok tetikleyici faktörler, demir eksikliği, çinko ve immünglobulin eksikliği, sitokinler ve interferon aksı üzerinde durulmuştur [8, 14].

Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk döneminde önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliğinin hem motor hem de mental gerilik başta olmak üzere çeşitli nörolojik problemlere (gelişimsel anomaliler, iskemik inme, venöz tromboz, katılma nöbeti epizodları) yol açtığı

bilinmektedir [6]. Demir, SSS'de birçok nörotransmitterin metabolizmasında rol alır ve çeşitli enzimlerin yapısına katılır. Demir eksikliğinin uygun şekilde tedavi edilmesi ile daha sonra oluşabilecek nörolojik problemlerin önüne geçmek mümkündür [12, 15].

Son yıllarda demir eksikliğinin FK ile birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşiğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da artırarak konvülziyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir [13].

Vitamin D yağda eriyen bir sekosteroid (kolesterol omurgasında kırık bir zincir taşıyan steroid) prohormondur; D2 ve D3 olmak üzere iki ana formu vardır. D2 vitamini sadece diyetle alınırken, D3 vitamini hem diyetle alınmakta hem de vücudumuzda üretilmektedir. D3, karaciğer ve böbreklerde sırasıyla 25-hidroksikolekalsiferol [25(OH)D3] ve aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)2D3]'e çevrilir [16].

Aktif vitamin D'nin kemik ve mineral metabolizmasının düzenlenmesi, doku proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozis, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerinde birçok rolü vardır. Aktif vitamin D etkisini vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir. VDR beyin nöronları, glial hücreler, makrofajlar, spinal kord ve çevresel sinir sistemi dahil olmak üzere 38 dokuda yaygın olarak bulunur. Vitamin D ve VDR beyinde önemli görevler üstlenir. Bunlara örnek olarak hücre proliferasyonu ve farklılaşması, nöroprotektif etkiler ve duygu durum stabilizasyonu verilebilir.

Vitamin D ve VDR epilepsi patogenezinde de yer alır. Vitamin D, VDR üzerinden beyinde nörotransmitter metabolizmasında yer alan sitokin ve enzimleri kodlayan bazı genlerin ekspresyonunu indükleyerek nöbetleri etkileyebilir. Vitamin D interlökin 6 seviyesini düşürürken, glial hücre kaynaklı nörotropik faktör (GDNF) ve nörotropin gibi antikonvülzan büyüme faktörü seviyesini de artırır [16, 17].

Vitamin D genel anlamda rikets ile beraber anılır ancak son yıllarda yapılan araştırmalar D vitamininin kemik dışı dokularda da etkin olduğunu

göstermektedir. Bunlardan üzerinde en çok durulup çalışılan doku ve organlar; beyin, beyinde üstlendiği rol ve nörolojik hastalıklardır. İnsanlarda D vitamini eksikliğinin erken beyin gelişimi üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma olmamakla birlikte, in vitro olarak D vitamininin beyin hücreleri üzerine nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir [18].

Bu çalışma da febril konvülsiyon nedenli başvuran hastaların demir ve vitamin D düzeylerini retrospektif olarak inceleyip, febril konvülsiyon ile aralarındaki bağlantının varlığını göstermeyi ve febril konvülsiyon etyopatogenezindeki önemlerini saptamayı amaçladık.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Febril Konvülziyonlar

Febril konvülziyonlar çocuklardaki en yaygın nöbet tipidir ve tüm çocukların % 2-5 'inde görülür [2].

2.2 Tanım

Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health-1980) FK'yı "Genellikle 3 ay - 5 yaş arasında görülen, başka bir konvülziyon sebebi ve intrakraniyal enfeksiyon bulgusu olmaksızın, ateşle birlikte meydana gelen nöbet" olarak tarif etmektedir [19].

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (International League Against Epilepsy- ILAE-1993) FK'yı şöyle tanımlamaktadır: "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 nöbettir" [20].

AAP (American Academy of Pediatrics - 2008) ise FK'yı "6 ay – 60 ay arası dönemde merkezi sinir sistemini tutan bir enfeksiyon olmaksızın ya da belirlenmiş bir başka neden olmadan (elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, intoksikasyon ve travma), önceden afebril nöbet (epilepsi) geçirmemiş çocuklarda ateşli bir hastalık sırasında görülen nöbet" olarak tanımlamıştır [21].

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

2.2.1 Epidemiyoloji

Febril konvülziyon çocuklarda en sık rastlanan nöbet tipi olup, beş yaş altı çocuklarda %2-5 sıklığında en az bir kez febril konvülziyon görülmektedir [2]. Farklı etnik gruplarda görülme sıklığı değişmektedir. Bu farklılık; vaka tanımlarının farklılığına, genetik yatkınlığa, coğrafik ve kültürel etmenlere bağlıdır [22]. Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde;

febril konvülsiyon sıklığı Gökyiğit ve Çalışkan'ın İstanbul Tıp Fakültesi stajyerleri ile yaptıkları bir araştırmada % 5.8 [23], Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise % 2.6 olarak bulunmuştur [24]. FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha sık görülmektedir. Okumura ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, erkek/kız oranı 1.3/1, Knudsen'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1.4/1, ülkemizde Özmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 1.36/1 olarak bulunmuştur [25-27].

2.2.2 Etyopatogenez

Febril konvülsiyon, sık görülmesine karşın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyopatogenezinde rol oynayan birçok faktör bulunmasına rağmen en önemlileri ateş, yaş ve genetik eğilimdir [1].

2.2.2.1 Yaş

Febril konvülsiyonun en yaygın görülme yaşı 6 ay-3 yaş arası olup 18. ayda pik yapmaktadır [1]. FK insidansı 4 yaşından sonra azalır ve 6 yaşından sonra FK nadir görülür [5]. 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi sık değildir; her iki dönem için görülme oranı % 3 ile % 4 arasındadır. FK için raporlanan en büyük yaş 9 olarak bilinir. Tipik olarak 5 yaşından önce spontan olarak remisyona girer [1]. 6 aydan önce meydana gelen FK'da SSS enfeksiyon şüphesini daima ortadan kaldırmak gerekir [5].

Febril konvülsiyonların görüldüğü yaş grubunda SSS'de nöronal gelişim, myelinizasyon, hücreler arası sinaps gelişimi, özetle SSS organizasyonu ve maturasyonu devam etmektedir. Yine bu yaş grubunda, konvülsiyon gelişimiyle ilişkili olan eksitatör ve inhibitor nörotransmitterlerin ve bunların reseptörlerinin dağılımının değişerek bu sistemlerin olgunlaştığı bildirilmekte ve bu durumun konvülsiyona duyarlılığı arttırabileceği ileri sürülmektedir [28].

2.2.2.2 Ateş

Febril konvülsiyon tanımı için ateşli bir hastalık veya ateş kesinlikle olmalıdır. Ateşin yükselme hızı da derecesi kadar önemlidir. FK, çocukların yarısından fazlasında ateş başladıktan sonraki ilk 24 saat içinde, sıklıkla da

ilk saatlerde görülür. Konvülziyonların büyük bir çoğunluğu, ateş hızla yükselirken ortaya çıkar. Çocukların 1/3'ünde konvülziyonun ilk yakınma olduğu, annelerin önceki ateşin farkında olmadığı belirlenmiştir [12, 29]. Ateş yüksekliğinin ateş pikinden daha önemli olduğunu gösteren bir çalışma yapılmamıştır [30, 31]. FK demek için gerekli olan ateşin en düşük seviyesinin halen belirli olmaması tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda ateş sınırı 38°C olarak bulunurken ateş sınırınının 38.4°C kabul edildiği çalışmalar da vardır [32]. Ateş pikinin rekürren FK'la ilişkili olduğu düşünülmektedir [30, 33]. Antipiretiklerin FK riskini azalttığı gösterilememiş, buna neden olarak FK'nın tek etkeninin yüksek ateş olmaması gösterilmiştir [29, 34].

Hipertermi nöronlarda elektriksel aktivite başta olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri etkiler. Bazı nöronal iyon kanallarının fonksiyonları fizyolojik olarak 36°C - 42°C arasındaki sıcaklığa bağlıdır. Majör iyon kanallarının kinetiğinin ve genişliğinin ayarlanmasında ısı önemli bir faktördür. Artmış nöronal ısı nöbete yönlendirir bu nedenle çocuklarda hipertermi oluşturan sıcak banyo ve antikolinergik ilaçlar nöbeti tetikleyebilir. Hayvan modellerinde yapılan intradural ısı ölçümünde, hipertermi sırasında beyin ısısının nöbet başlamadan hemen önce yükseldiği görülmüştür [35]. Ancak, artmış ısının tek başına nöbet oluşturduğu gösterilememiştir. Hiperterminin belli iyon kanallarının aktivitesini değiştirerek uyarılabilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Ateş inflamatuvar mediatörlerin ve IL-1B, IL-6, TNF α gibi sitokinlerin salınımını artırır. Bu sitokinler prostaglandin E2 üretimini uyararak termoregülasyonu etkiler. Beyindeki hipertermi endojen interlekin1 beta (IL-1B)'nin hızla salınmasına neden olur. Başta IL-1B olmak üzere bazı sitokinler glutamat reseptör fonksiyonunu ve nöbeti tetikleyen ajanların hareketini arttırarak nöronal uyarılabilirliği artırır. Hiperterminin bir diğer önemli etkisi immatür beyinde alkalozu neden olmasıdır. FK başında daima görülen alkaloz, nöronal uyarılabilirliği nöronlardaki alkalozun arttırdığını düşündürmüştür [35, 36]. Hipertermi, kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak hızlanmış eksitator sinaptik iletiye ve inhibitör γ -aminobütirik asit salınımını azaltarak azalmış hipokampus inhibisyonuna neden olur böylece

nöbet ortaya çıkar. Proepileptojenik özellikleri olan IL-1B'nin artışının diğer bir sebebi ise enfeksiyonlardır [37]. Diğer bir görüş ise ateşli nöbete eğilimin, SSS olgunlaşmasında gecikme nedenli santral termoregülasyondaki bozukluğa bağlı olduğudur [38]. Hayvan çalışmalarında FK geçirenlerle, ateşleri konvülsiyon geçirmeden düşürülenler karşılaştırıldığında hipokampal ve hipotalamik IL-1B düzeyi FK geçirenlerde artmış olarak bulunurken; interlökin 1 reseptör agonist (IL-1ra) seviyeleri arasında fark gözlenmemiştir. Hipokampus dahil SSS'de yaygın bir şekilde bulunan, endojen antikonvülzan olarak isimlendirilen, sıçanlarda nöbet eşiğini arttırarak nöbetleri önlediği bilinen Nöropeptid Y ile ilgili bir çalışmada; tipik FK geçiren hastaların serumundaki Nöropeptid Y düzeyi atipik FK geçiren hastalarinkinden daha yüksek bulunmuştur. Böylece FK uzaması, tekrarlaması ve epilepsi riskinin artmasında cinsiyetten bağımsız düşük NöropeptidY düzeylerinin etkili olduğu düşünülmüştür [39].

Febril konvülsiyonlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonlarla kıyaslandığında viral enfeksiyonlar (özellikle influenza, Human herpes virüs 6 (HHV-6), Human herpes virüs 7 (HHV-7) daha sık görülmektedir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada viral enfeksiyon etkenleri incelendiğinde %35 HHV-6, %14 Adenovirus, %11 RSV, %9 HSV saptanmıştır. Özellikle 2 yaş üstü ilk kez febril konvülsiyon geçirenlerde en sık etken HHV-6 olarak saptanmıştır. HHV-6 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş sıklıkla 39.5°C ve üzerinde ölçülmektedir. 12-15 ay arasında febril konvülsiyonlu çocuklarda tahmini HHV-6 insidansı %36'dır. HHV-6 kaynaklı konvülsiyonların kompleks febril konvülsiyon ve febril status epileptikus olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. FK'nın HHV-6'nın SSS'e girerek replike olduğu sırada görüldüğü, daha sonraki hastalıklarda virüsün tekrar aktif olarak FK'ya neden olduğu öne sürülmüştür [40].

Febril konvülsiyonların sık görüldüğü spesifik enfeksiyonlardan biri olan Shigella enfeksiyonlarında febril konvülsiyon görülme insidansını Lahat ve ark. %19.7, Bell ve ark. ise %30 olarak bulmuştur [41]. Fakat bu hastalarda nöbetin nedeninin ateş mi nörotoksik bir ensefalopati mi olduğu halen tartışılmaktadır.

Aşı sonrası gelişen ateş de febril konvülsiyona neden olabilir. Aile öyküsü pozitif FK geçiren çocuklarda konvülsiyon geçirmeden önceki 2 hafta içinde aşı yapılma öyküsü %1.4 olarak saptanmıştır .En yüksek riske sahip aşı difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) aşısıdır. FK riski DBT aşısına bağlı 3-7/10.000 olarak raporlanmıştır. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşılarının da çok sık olmamakla birlikte risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. MMR aşısındaki risk ise 25-34/100.000 olup, aşı sonrası 8-14 gün içerisinde konvülsiyon geçirme riski devam etmektedir. Aşıların tetiklediği febril konvülsiyonu olan hastalar ise daha çok Dravet sendromu gibi Na kanallarında mutasyonlu hastalardır [42].

2.2.2.3 Genetik

Risk faktörlerine bakıldığında en önemli etkenin aile öyküsü olduğu görülmektedir. FK'lı olguların yaklaşık % 25-40'nda pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Kardeşlerin %9-22'sinde, ana-babaların ise %8-17'sinde pozitif FK öyküsü gözlenmektedir. Monozigot ikizlerde (%35-69), dizigot ikizlerden (%14-20) daha yüksek oranda görülmesi, FK'da genetiğin rolünü desteklemektedir. Anne de geçirilmiş FK öyküsü babaya göre riski daha fazla arttırır. FK sıklığı FK geçirmiş anne-babanın çocuğunda 4 kat, FK geçiren çocuğun kardeşinde 3,5 kat artmıştır. Bir çocuğunda FK olan annenin diğer çocuğunda FK riski % 10, ebeveynin her ikisi de FK geçirmişse risk % 33, anne-babadan biri ile bir çocuğu geçirmişse risk % 50 olarak bildirilmektedir. FK'nın genetik temeli olduğu bilinmektedir fakat kalıtım şekli kesinleştirilememiştir. Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif modeller tanımlanmakla birlikte otozomal dominant geçişin en uygun kalıtım şekli olduğu ileri sürülmüştür [43]. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit genlerinin (SCN1A, SCN1B, SCN2A), GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinin ve FEB 1-11 genlerinin FK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [44, 45]. FK ile ilişkili literatürde bildirilen genler ve lokasyonları şu şekildedir:FEB1geni 8q18-21, FEB2 geni 19p13.3, FEB3 geni 2q24, FEB4 geni 5q14-q15, FEB5 geni 6q22-24, FEB6 geni 18p11.2, FEB7 geni 21q22, FEB8 geni 5q34, FEB9 geni 3p24.2-p23, FEB10 geni 3q26.2-

q26.33 ve FEB11 geni 8q13 CPA6. Bunlardan sadece FEB2 nin fonksiyonun sodyum kanal geni, SCNA1 olduğu bilinmektedir.

Febril konvülziyonların da bir parçası olduğu 2 önemli genetik temelli hastalık söz konusudur bunlar; Febril nöbetli jeneralize epilepsi + (generalized epilepsy with febril seizures plus (GEFS+)) ve Dravet sendromu'dur. Dravet sendromu diğer adı ile süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisinde hastaların yaklaşık 2/3'ünde saptanan mutasyonlar febril nöbetli jeneralize epilepsi + (GEFS+) deki gibi SCN1A genindedir. GEFS+ son dönemde tariflenmiş otozomal dominant geçişli, hastanın ailesinde değişik nöbet fenotipleri öyküsünün olduğu bir sendromdur. Ateşli nöbetlerin altı yaşından sonra da görülmeye devam ettiği febril nöbetli jeneralize epilepsi + (GEFS+) de SCN1A mutasyonları hafif görülürken Dravet sendromu'nda daha ağır görülür [46].

Febril konvülziyonların nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Anormal prenatal veya natal olaylar ileriki dönemde febril nöbet oluşmasını ve prognozu etkileyebilir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada gebelikte sigara içiminin ileride febril nöbet riskini arttırdığı gösterilmiştir. FK sıklığının postnatal dönemde bebeğin pasif içiciliği olduğunda geçirilen akciğer enfeksiyonu sayısının artmasıyla birlikte arttığı görülmüştür [47].

12-24 ay arası 3372 çocukta yapılan erken fetal yaşam çalışmasında fetal büyüme geriliği ve gebelik sırasında olumsuz genetik ve çevresel faktörlerin febril konvülziyon gelişiminde önemli olabileceği sonucuna varılmıştır [48]. Düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftasının önemli risk faktörleri olduğu Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada da gösterilmiştir [49].

Serum selenyum, çinko düzeyleri düşüklüğü ve demir eksikliğinin febril konvülziyonlu çocuklarda daha sık olduğu saptanmıştır [50, 51].

2.2.3 Febril Konvülziyonun Klinik Özellikleri ve Sınıflandırma

Febril konvülziyonların klinik bileşenlerinden en önemlisi nöbetlerdir. Epileptik nöbetleri (özellikle tonik klonik nöbeti) taklit eden durumlardan

katılıklar (rigors), senkop, refleks anoksik nöbetler, katılma nöbetleri (breath holding spells), bilinç bozuklukları ve apne gibi klinik olaylar da ateşli bir hastalıkla beraber bulunabileceği için dikkatli bir anamnez alınarak bu durumlar mutlaka dışlanmalıdır. Literatürde febril konvülsiyon olarak bildirilmiş çocuklara bakıldığında aralarında FK yerine bu paroksizmal, epileptik olmayan bozukluklardan birine sahip olanlar olabileceği düşünülmektedir [32].

Febril konvülsiyonların büyük bir kısmı kısa süreli, jeneralize tonik klonik tarzda, nadiren tonik, klonik veya atoniktir. Genellikle birkaç dakikada müdahale edilmeden durur. FK başlangıcında ağlama, bilinç kaybı ve kaslarda sertleşme (tonik faz), apne görülürken sonrasında klonik fazda yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan sızramalar (jerkler) görülebilir.

Febril konvülsiyonlar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki gruba ayrılır.

1. Basit FK: Febril konvülsiyonlu çocukların %80-85'lik büyük bir çoğunluğunu bu grup oluşturur. Fokal özellik göstermez. Jeneralize, onbeş dakikadan kısa süren, 24 saatte bir kez görülen, nörolojik ve postiktal bulgusu olmayan nöbetlerdir. Aile bireylerinde FK öyküsü pozitif saptanabilir. Ateş genellikle 38.5° C'nin üzerindedir.

2. Kompleks (Komplike) FK: Febril konvülsiyonlu çocukların %15-20'sini bu grup oluşturur. On beş dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal özellik gösteren nöbetlerdir. Ateş 38°C'nin altında olabilir. Uzun süren uyku ve yorgunluk gibi postiktal nörolojik bulgular görülebilir.

Febril konvülsiyonun 30 dakikadan uzun sürmesi ise febril status epileptikus olarak tanımlanmaktadır. 24 saat içinde tekrarlayan febril konvülsiyonlar için "basit febril konvülsiyon +" (simple febrile seizure plus) terimini kullanlarda vardır [46].

2.2.4 İlk Febril Konvülsiyonda Risk Faktörleri

Febril konvülsiyonda bilinen en önemli risk faktörleri ateş ve yaş olmakla birlikte tanımlanan diğer risk faktörleri şunlardır;

-Birinci derece akrabalarda FK öyküsünün pozitif olması; FK geçiren akraba sayısı ne kadar fazla ise risk de o kadar fazladır.

-Prematür doğum, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (>30gün) kalmak,

-Nörolojik gelişme geriliği durumları,

-Gündüz bakım evine devam etmenin de riski artırdığı iddia edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda bu faktörlerden en az ikisine sahip olan çocukların FK geçirme riski %28 olarak bulunmuştur [26, 52].

2.2.5 Febril Konvülsiyonda Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım

Febril konvülsiyon tanısında ayrıntılı bir anamnez çok önemlidir. Nöbetin tipi (fokal veya generalize), kaç kez olduğu ve süresi ile ilgili bilgi alınması basit ve kompleks FK ayırımını yapabilmek için gereklidir. Ateşin ne zaman başladığı, derecesi ve olası enfeksiyon kaynakları öğrenilmelidir. Yakın zamanda antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı sorgulanarak tedavisi yarım kalmış bir menenjit olasılığı dışlanmalıdır. Hastanın daha önce nöbet geçirip geçirmediği, nörolojik gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı, nöbete sebep olabilecek diğer faktörler (toksik madde alımı, travma, zehirlenme gibi) sorgulanmalıdır. Alınan ayrıntılı anamnezle birlikte iyi bir fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Menenjit, ensefalit (kore, atetoz, tremor, tik), epidural ve subdural enfeksiyonlar gibi SSS enfeksiyonları epidural hematoma, bakteriyemi (paroksizmal titreme ve kasılmalar), sepsis, status epileptikus, intoksikasyon, hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi gibi elektrolit dengesizlikleri, kafa travması, senkop, özellikle 4-6 aylık bebeklerde kızgınlık ve korkuyla ortaya çıkan titremeler (Shuddering ataklar) dışlanmalıdır [53-55].

Febril konvülziyon tanısal yaklaşımında en tartışmalı noktalardan birisi tetkiklerin istenmesinin gerekliliği ve ne zaman isteneneceğidir. FK'lı çocuğu değerlendirme, ateşli bir çocuğu değerlendirir gibi olmalıdır [22].

2.2.5.1 Kan Testleri

Laboratuvar çalışmaları, ateşin kaynağını bulmaya yönelik yapılmalıdır ve fizik muayene ile ateş odağının bulunamadığı durumlarda özellikle önem kazanmaktadır. Tam kan sayımı görülmesi bakteriyemi riski nedeniyle önerilmektedir. Basit FK için afebril konvülziyonlarda bakılan serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), glikoz ölçümleri genellikle gereksizdir. Bu tetkikler FK'ya kusma, ishal, dehidratasyon, bilinç bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda yararlı olacaktır. İdrar tetkiki ateş odağı hala bulunamıyorsa yapılmalıdır [56].

2.2.5.2 Lomber Ponksiyon (LP)

Febril konvülziyonlu hastada SSS enfeksiyonlarını dışlamak için yapılan lomber ponksiyonun kimlere yapılması gerektiği önemli bir sorundur. Febril konvülziyon olgularında menenjit sıklığı %2-5 oranında bildirilmiştir [1].

Febril konvülziyonda lomber ponksiyon endikasyonları Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011' de yayınladığı kılavuza göre şunlardır [2];

- Meningeal irritasyon semptom veya bulguları olan, intrakraniyal enfeksiyon veya menenjit ile ilgili diğer klinik özelliklere sahip her çocuğa mutlaka lomber ponksiyon yapılmalıdır.

- 6-12 ay arasındaki infantlarda Haemophilus influenza tip b veya Streptococcus pneumoniae aşılama eksik veya bilinmiyorsa lomber ponksiyon düşünölmelidir.

- İlk komplike febril konvülziyonda ve letarji ısrarla devam ediyorsa yapılabilir.

- Öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olan ve FK yakınması ile başvurmuş çocuklarda, 5 yaşından büyük ilk kez febril konvülziyon

geçirenlerde (ensefalit ve menenjit dışlamak için) klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirerek yapılabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi önerilerinde bulunmamakla birlikte 6 aydan küçük ateşli nöbet geçiren bütün çocuklarda LP yapılmalıdır [46].

2.2.5.3 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Febril konvülsiyon geçirme yakınması ile başvurularda bir diğer önemli sorun SSS görüntülemesi endikasyonlarıdır. Basit FK öyküsü olanlarda SSS görüntülemesi endikasyonu bulunmamaktadır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) fokal nöbet, fokal nörolojik bulgu, kafa içi basınç artışı ya da status epileptikus gibi klinik gereklilik halinde yapılabilir [2]. Hangi yöntemin kullanılacağına hastanın klinik durumu, görüntüleme yapma endikasyonu ve maliyet-etkinliğe göre karar verilmelidir.

2.2.5.4 Elektroensefalografi (EEG)

Febril konvülsiyonun takip, tedavi ve prognozunu belirlemede EEG'nin yeri yoktur. FK sonrası rekürrens veya epilepsi gelişimini belirlemez. Febril konvülsiyona spesifik EEG bulgusu bulunmamaktadır. Basit FK'lı çocuklarda tanısız değeri sınırlı olduğu için önerilmez [57]. Yapılan çalışmalar basit FK'lı çocukların büyük kısmında EEG nin normal olduğunu göstermektedir. EEG afebril nöbet, status epileptikus, uzamış postiktal dönem, nörolojik defisit veya gelişme geriliği bulunması ve tekrarlayan febril nöbetlerde önerilmektedir [43]. FK sonrası ilk hafta içinde çekilen EEG lerin 1/3'ünde anormal nonspesifik bozukluklar görülecektir. Bu sebeple EEG çekimi nöbetten en az bir hafta sonra yapılmalıdır [55].

2.2.6 Prognoz

Febril konvülsiyon prognozu her zaman iyidir. FK'nın (basit veya kompleks) beyin hasarına neden olduğu gösterilmemiştir. FK geçiren çocuklarda nörolojik defisit gelişme riski yoktur, zeka seviyeleri ve kognitif fonksiyonlar etkilenmez [32, 58]. Prospektif kohort çalışmalarında ölüm

bildirilmemiştir [6]. FK %60-70 oranında tekrarlamaz, %30-40 tekrarlama olasılığı vardır. Sadece %10 hastada 3 veya daha fazla nöbet görülür [26].

Febril konvülsiyon geçiren olgularda tekrarlama ve epilepsi gelişimi için saptanmış belirli risk faktörleri vardır (Tablo 1 ve Tablo 2) [46].

Tablo 1. Febril konvülsiyonda tekrarlama riskini artıran faktörler

Major	Minor
<ul style="list-style-type: none">Yaş < 12 ay38-39 °C arasında ateşle olan nöbetAteş başlangıcından sonraki ilk 24 saatte nöbet	<ul style="list-style-type: none">Ailede febril konvülsiyon öyküsüAilede epilepsi öyküsüKomplike febril konvülsiyonBakımevinde kalan çocuklarErkek cinsiyetSerum sodyum düzeyinin düşük olması

Eğer risk faktörü yoksa tekrarlama riski %12, 1 risk faktörü varsa tekrarlama %25-50, 2 risk faktörü varsa %50-59, 3 veya daha fazla risk faktörü varsa tekrarlama riski %73-100'dür

Tablo 2. Febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişimini etkileyen risk faktörleri

Risk Faktörü	Epilepsi gelişme riski
Basit febril konvülsiyon	%1
Nörogelişimsel anomaliler	%33
Fokal kompleks febril nöbet	%29
Ailede epilepsi öyküsü	%18
Ateşten sonraki 1 saat içindeki nöbet	%11
Kompleks febril nöbetler (15 dakikadan uzun süren veya 24 saat içinde tekrarlayan)	%6
Tekrarlayan febril nöbetler	%4

2.2.7 Tedavi

Febril konvülziyon tedavisinde temel prensipler, akut konvülziyonu durdurmak, tekrarlamasını önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirip ateş korkusunu azaltmak olmalıdır. FK'ların büyük bir çoğunluğu hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında kendiliğinden sonlanır [59]. Hasta başvurduğunda konvülziyon devam ediyorsa akut tedavi yapılmalıdır.

Febril konvülziyonun tedavisi akut ve profilaktik tedavi olarak iki şekilde yapılır.

2.2.7.1 Febril Konvülziyonda Akut Tedavi

Hastaneye başvurduğunda çocuk konvülziyon geçirmeye devam ediyorsa ilk ve temel yaklaşım hastanın konvülziyonunu durdurmaktır. Akut nöbet ile gelen çocukta ilk olarak hava yolu açıklığı sağlanır. Hastada dolaşım ve solunum değerlendirilir. Yapılacak ilk işlem olan hava yolu açıklığının sağlanması için sekresyonların aspirasyonu, başa uygun pozisyonun verilmesi ve "airway" takılması gerekir. Hastaya kanül veya maske ile oksijen desteği verilir. Hipovolemi ve hipotansiyon var ise erken tedavileri önemlidir. Bu sebeple solunum stabilizasyonundan sonraki aşama hızlıca dolaşım sisteminin değerlendirilmesidir. Solunum ve dolaşım sisteminin değerlendirilmesinden sonra ivedilikle intravenöz girişim yolu açılır [60]. İlk tercih olarak intravenöz yoldan midazolam (0,05-0,2 mg/kg/doz), diazepam (0,2-0,3 mg/kg/doz) veya lorazepam (0,1 mg/kg, ülkemizde mevcut değil) verilir, 5 dakika sonra konvülziyon hala devam ediyorsa aynı doz tekrarlanır. İkinci doz sonrasında konvülziyon durmamışsa fenitoin 20 mg/kg (iv) dozundan yüklenir. Konvülziyonun devam etmesi halinde dirençli status epileptikus kabul edilerek hasta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır [43, 55]. Akut tedavide damar yolu açılmaması durumunda rektal diazepam (0.5 mg/kg) veya bukkal midazolam (0.2-0.5 mg/kg, ülkemizde mevcut değil), intranazal midazolam (0.2 mg/kg, ülkemizde mevcut değil) tedavileri uygulanabilir. Eğer konvülziyon ısrarla devam ederse ek doz verilebilir. Yapılan çalışmalarda bukkal/intranazal midazolamın etkinliğinin rektal

diazepamı göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [61, 62]. Ancak nazal/bukkal midozalam ve lorazepam ülkemizde bulunmamaktadır. Nöbet durdurulduktan sonra ateş semptomatik olarak tedavi edilmeli, ılık uygulama ve antipiretiklerle düşürülmelidir.

2.2.7.2 Febril Konvülsiyonda Uzun Süreli Profilaktik Tedavi

Profilaktik tedavi tekrarlama riskini azaltsa da yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle FK geçiren her çocuğa uzun süreli profilaktik tedavi verilmemelidir [63]. FK geçiren çocukların aileleri hastalık konusunda bilgilendirilmeli, FK'nın özellikleri, nöbet sırasında neler yapılması gerektiği ve ateş kontrolünün nasıl yapılacağı anlatılmalı, ailelerin kaygıları giderilmelidir.

Febril konvülsiyonun uzun süreli profilaktik tedavisi hastalar 3 gruba ayrılarak düzenlenir [64].

Birinci grup; risk faktörü olmayan, 1 veya 2 kez FK geçiren hastalardan oluşur. Bu hastalarda profilaksi gerekmez, sadece izlem önerilir.

İkinci grup; 15 dakikadan uzun süren nöbet öyküsü olan, 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip olup 2 veya daha fazla FK geçiren, sık tekrarlayan FK (12 saatte 2 kez, 6 ayda 3'ün üzerinde veya 1 yılda 4'ün üzerinde tekrarlayan FK) öyküsü olan hastalardan oluşur. Bu hastalara aralıklı (intermittan) diazepam profilaksisi önerilir. Ateş 37,5°C veya üzerinde ise diazepam 0,4-0,5 mg/kg/doz (maksimum 10 mg) oral veya rektal yolla verilir. Antipiretik verme ve soğuk uygulama gibi ateş düşürücü müdahaleler yapılır. Eğer ateş devam ederse diazepam 8 saat arayla 0.5 mg/kg dozunda ateşli hastalık boyunca uygulanabilir. Bu tedavi genellikle 2 yıl boyunca ya da çocuk 4-5 yaşına gelene kadar devam ettirilir; eğer çocukta diazepam alerjisi, glokom, myastenia gravis varsa uygulanmaz.

Üçüncü grup; 38°C'nin altında 2 veya daha fazla FK geçiren, ailenin ateşi tanıyamaması ve diazepamın zamanında verilememesi nedeniyle 15 dakikadan uzun süren febril konvülsiyon öyküsü olan veya diazepamın zamanında verilmesine rağmen 15 dakikadan uzun süren febril konvülsiyon öyküsü olan hastalardan oluşur. Bu hastalarda günlük antiepileptik ilaç

tedavisi önerilir. Fenobarbital 3-5 mg/kg/gün 1 veya 2 dozda veya sodyum valproat 20-30 mg/kg/gün 2 dozda verilir. Bu tedaviye genellikle 2 yıl boyunca devam edilir.

2.2.8 Takip

Febril konvülsiyon geçiren çocukların genellikle hastaneye yatırılma gerekliliği yoktur. Basit FK geçiren, genel durumu iyi olan, yaşı 18 aydan büyük olan, enfeksiyon odağı tespit edilmiş hastalar acil serviste bilinç açıldıktan sonra yaklaşık 6 saat takip edilip sonrasında taburcu edilebilir. FK geçiren bir çocuğun postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa, klinik durumu stabil değilse, yaşı 18 ayın altında ise, kompleks tipte FK geçirmiş ise, ev koşulları uygun değilse, hastada meninks irritasyon bulguları varsa veya konvülsiyona neden olan enfeksiyon tanımlanamıyorsa hastanede yatırılıp takip edilmelidir [65].

2.3 DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ

Son yıllarda, hücresel ve moleküler düzeydeki demir metabolizması hakkında literatür bilgilerinde artış olduğu gözlenmektedir. Hücresel seviyede demirin bir çok görevi vardır ve eksikliğinde sinir sisteminin de aralarında olduğu bir çok organ ve sistem etkilenir. Demirin merkezi ve periferik sinir sistemindeki rolü hayvan modelleri ve klinik çalışmalar ile araştırılmıştır. Çocuklarda demir eksikliği gelişimsel anomaliler, iskemik stroklar, venöz trombozlar, katılma nöbeti epizodları başta olmak üzere bir çok nörolojik problemde etkin rol oynar.

2.3.1 Demir Eksikliği

Demir eksikliği pediatrik hastalarda en sık rastlanan nutrisyonel eksikliklerdir. Demir eksikliğinin en aşikar sonucu ise anemidir. ABD’de yapılan bir çalışmada 1-2 yaş arası çocukların %9’unda, 3-5 yaş arası çocukların %3’ünde ve 6-11 yaş arası çocukların %2’sinde demir eksikliği olduğu gözlenmiştir [66]. Ülkemizde çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran 2-6 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığı %38,8 olarak bulunmuştur [67]. Eroğlu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 2-6 yaş grubunda demir eksikliği anemisi sıklığını %19,1 olarak bulmuştur [68].

Çocuklarda demir eksikliğinin en sık sebebi besinlerle alınan demirin yetersiz olmasıdır. İspatlanmış risk faktörleri arasında altı aydan daha kısa süre anne sütü almış olmak, demir ile zenginleştirilmemiş formül mama kullanılması, bir yaştan önce inek sütü başlanması ve demirden eksik besin verilmesi sayılabilir.

Biyokimyasal olarak demir eksikliği heme proteinlerinde, demir içeren enzimlerde ve demirin kofaktör olarak katıldığı reaksiyonlarda azalmaya yol açar. Böylece nükleik asit biyosentezi, oksidatif solunum ve mitokondrial fonksiyonlar, metabolik yan ürünlerin detoksifikasyonu ve katekolamin metabolizması değişir.

Demir eksikliğinin klinik olarak en aşıkâr sonucunun anemi olması nedeniyle demir eksikliğinin gelişimi ve seyri hematolojik parametrelere bakılarak saptanabilir, ancak demir eksikliğinin erken dönemlerinde hematolojik parametreler normal olabilir. Demir eksikliği vücutta üç dönemde gelişir.

1. Prelatent Dönem: Demir depoları azalmış veya yoktur; serum demir yoğunluğu, hemoglobin ve hematokrit normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması ile demir eksikliğinin bu evresi tanınır.

2. Latent Dönem: Depo demirine ek olarak serum demiri (SD) ve transferrin satürasyonu azalmaktadır. Hemoglobin ve hematokrit normal sınırlar içindedir.

3. Belirgin Demir Eksikliği Anemisi: Depo demiri, serum demiri, transferrin satürasyonunun yanı sıra hemoglobin ve hematokrit değerleri de azalmıştır ve anemi ortaya çıkar.

Demir eksikliği olan bir çocukta sırasıyla bu evreler gelişeceği için tüm parametrelerde aynı anda değişiklik olmayabilir. Demir parametrelerini değerlendirirken dikkatli olmak gerekir. Vücut demir deposunun en iyi göstergesi serum ferritin düzeyidir ve demir eksikliğinde ilk azalan biyokimyasal değerşendir. Serum ferritin düzeyinin 10-12 µg/L'den daha

düşük olması demir eksikliğinin kuvvetli destekleyicisidir, ancak ferritin bir akut faz göstergesidir ve enfeksiyon, enflamasyonda artabileceği unutulmamalıdır. Plazma demiri, demir vücutta tüketildikçe azalır, değeri gün içerisinde değişiklik gösterdiğinden ve diyetten etkilendiğinden örneklerin sabah ve aç karnına alınması gerekir [69].

2.3.1.1 Demir Eksikliğinin Nörokimyasal Etkileri

Demir eksikliği nörotransmitterleri de etkilemektedirler. Demir eksikliğinde gözlenen klinik anormalliklerin nörotransmitter aktivitesindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür. İnhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asid (GABA), hipotalamo-hipofizyal akstan davranışla ilgili hormonların salınmasını düzenlemektedir. Beyinde demirin yoğun olarak bulunduğu ventral pallidum, globus pallidus, serebellar nukleuslar ve substantia nigra gibi alanlar GABA nöronlarının sonlandığı yerlere rastlamaktadır [70]. GABA ve metabolizması üzerine demir eksikliğinin etkilerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sıçanların gestasyonel dönemde demir eksikliğine maruz bırakılması ile GABA metabolizması ilişkili enzimlerin aktivitesinde düşme saptanmış ve bu durumun demirden zengin beslenmeyle bile düzelmediği gözlenmiştir [71]. Demirin GABA metabolizması düzenlenmesinde rol oynadığı hipotezini öne süren diğer bir çalışmada demir eksikliği olan sütten kesilmiş sıçanlarda normal GABA aktivitesi ile beraber gaba metabolizmasında yer alan glutamik asid dekarboksilaz (GAD : GABA sentezleyici enzim) ve GABA transaminaz (GABA-T: GABA indirgeyici enzim) aktivitelerinde azalma olduğu saptanmıştır [70].

Demirin serotonin depolanmasında da rol oynadığı, sinaptik veziküllerdeki özgül bir proteine serotoninin bağlanmasını arttırdığı; demir eksikliği olan sıçanlarda, beynin sinaptik veziküllerinde serotonin bağlanmasında azalma olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada normal sıçanlarda serotonerjik ilaç alımı sonrasında görülen hiperaktivite, demir eksikliği olan farelerde gözlenmemiş ve böylece demir eksikliği durumunda

santral sinir sisteminde serotonin aktivitesinde azalma olabileceği düşünölmüştür [72].

Demir eksikliğinde azalan bir diğere kimyasal ise beyin gelişiminde rol oynayan poliaminlerindir. Glutasyon metabolizması da demir eksikliğınden etkilenmekte ve demir eksikliğınde oksidasyondan serebral korunma azalmaktadır. Demir eksikliğinin, beyinde önemli görevleri olan dopamin metabolizmasında da değışikliklere yol açtığı bilinmektedir. Demir eksikliğınde, striatumda, dopamin D2 reseptörü yoğunluğunda azalma olduğı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada demir eksikliğı olan sıçanlarda, dopaminerjik aktiviteyi azaltan ilaçlarla tedavi edilen sıçanlardakine benzer davranışlar saptanmıştır. Demirin, beyin gelişiminde önemli etkisinin olduğı; demir eksikliğinin erken dönemden itibaren, beyinde yapısal ve fonksiyonel bazı anormallikler oluşturduğı, dopamin metabolizması ve miyelinizasyonda değışikliklere neden olduğı bilinmektedir [73].

2.3.2 Demir Eksikliğı ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar

2.3.2.1 Gelişimsel Anormallikler

Demir eksikliğı bebeklikten adolesan çağı kadar her çocukta gelişimsel problemlerin nedeni olabilir. Yapılan bir çok çalışmada demirin nörolojik gelişimde önemli olduğı sonucuna varılmıştır. Lozoff ve arkadaşlarının demir eksikliğı ve nörolojik gelişim üzerine yaptıkları bir çok çalışma mevcuttur. Bebeklikten adolesan çağı kadar takip edilen bir grup çocukta, erken dönemdeki demir eksikliğinin gelişim üzerine olan etkisini araştırmak için yaptıkları çalışma bunlardan bir tanesidir. Bu çalışma, demir durumunu incelemek için hematolojik testleri yapılmış 12-23 aylık 191 sağlıklı bebeğı kapsayan bir kohorttu. Çalışma grubuna plasebolu bir kontrol grubu ile beraber çalışmanın başlangıcında, demir tedavisinin (intramüsköler veya oral) 1.haftasında ve 3.ayında Bayley Bebek Gelişim Skalası uygulandı. Orta derecede ciddi demir eksikliğı anemisi olan bebeklerin (hemoglobilin 10g/dL'den daha az) başlangıçtaki mental ve motor skorları düşük bulundu. Demir tedavisi alan (oral veya intramüsköler) grupların hiçbirinde ilk hafta sonunda test sonuçlarında değışiklik gözlenmedi. Üç ayın sonunda tedavi

verilen bütün bebeklerde anemi düzelirken %64'ünde hala demir eksikliği devam ediyordu. Üç ayın sonunda inatçı demir eksikliği devam eden bebeklerin skorları kontrol deneklerin skorları ile kıyaslandığında yine belirgin derecede düşüklük gözlemlendi. Demir eksikliği anemisi düzelen çocukların (%36) test skorlarında ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Bu çalışmada anemiyi düzeltmek için verilen demir tedavisi nörodavranışsal değişiklikleri geri döndüremedi. Sonuç olarak kronik demir eksikliğinin geri dönüşsüz değişiklikler yapmış olabileceği kanaatine varıldı [74]. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada da altı ay süre ile oral demir tedavisi verilen çocuklarda benzer şekilde kognitif defektlerin geri dönüşsüz olduğu saptanmıştır [75].

Aynı kohort grubu ile yapılan ikinci ve üçüncü grup çalışmalarda benzer şekilde, uzun süreli ağır demir eksikliği anemisi olan çocukların demir eksikliği olmayanlara göre bir çok alanda mental ve motor gelişim bakımından geri kaldığı, 11-14 yaş IQ skorlarının düşük olduğu, konuşma ve yazmada, matematikte spesifik problemlerle karşılaştığı, sınıf tekrarları yaşadığı, davranış problemleri sergiledikleri ortaya konulmuştur.

Walter ve arkadaşları ise çalışmalarında 196 bebeği bebeklikten beş yaşa kadar takip etmişler ve yine aynı şekilde demir eksikliği olanların başlangıçtaki düşük mental ve psikomotor test skorlarının üç aylık demir tedavisiyle düzelmediğini gözlemlemişlerdir. Demir eksikliği düzeltilse bile bebeklikte uzun süreli demir eksikliği ve ciddi anemi yaşayanlarda geri dönüşsüz gelişimsel bozukluklar oluştuğunu saptamışlardır [76].

Daha önce demir eksikliği olan bebeklerin okul ve adölesan dönemlerinde izlenmesiyle yapılan çalışmalarda; bir grupta bebekliklerinde anemik olan çocukların yaşitlarına göre daha geri kaldıkları görülürken [77], bir başka grupta ise bebeklikteki demir eksikliği ile mental retardasyon arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir [78].

Demir eksikliği olan bebeklerde gözlemlenen değişikliklerin geri dönüşsüz olduğunu ortaya koyan çalışmalar çoğunlukta olsa da tüm çalışmalar aynı görüşte değildir. 12-18 aylık bir grup bebekle yapılan çalışma

da başlangıçta mental ve psikomotor testlerde saptanan bozuklukların 4 aylık demir tedavisinden sonra düzeldiği gösterilmiştir [79]. Ayrıca Moffat ve arkadaşları da demir eksikliği olan Kanadalı bebekleri kapsayan bir kohortta psikomotor gelişimde geçici bir düşüş görürken ileriki dönemde davranış ve mental gelişimde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır [80].

2.3.2.2 Pediatrik İnme (Stroke)

Demir eksikliği ile stroke arasındaki ilişki üç hipotez ile açıklanmıştır. Birinci hipotez demir eksikliğine sekonder gelişen trombositoz mekanizmasıdır. Demir, trombositozu engelleyip trombosit üretimini düzenler. Bu sebeple hafif ve orta derecede demir eksikliğinde trombositoz görülür. Ağır demir eksikliği ise trombositopeniye neden olur. Erişkinlerde miyeloproliferatif bozukluklar gibi durumlarda görülen trombositoz trombotik olaylara neden olabilir. Bu durum benign karakterdeki reaktif trombositozun görüldüğü çocuklarda farklılık gösterir.

İkinci teori ise demir eksikliğinin hiperkoagülabiliteye neden olduğudur. Venöz tromboz riskini deforme olmuş eritrositler artırır. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda hipoksemi sonucu görülen hiperviskozitenin demir eksikliği ile şiddetlenip venöz trombozlara yol açması da bu mekanizmaya dayandırılır. Bu çocuklarda serebrovasküler dilatasyon da vardır ve bu da kan akımını yavaşlatarak oluşacak trombozlara ortam yaratmaktadır [81].

Son teori ise geçici hemipleji ve serebellar infarktın anemik hipoksiye bağlı olduğudur. Anemik durum viral hastalıklar gibi metabolik gereksinimleri arttıran bir olay araya girene kadar iyi tolere edilir. Metabolik süreçler için gerekli olan, demire bağımlı enzimler azaldığında enerji metabolizması ve oksijen kullanımı bozulur. Bunun sonucunda end-arterler tarafından beslenen beyin bölgelerindeki iskemik hasarlar kendisini geçici hemipleji veya infarkt olarak göstermektedir. Bu teoriyi demir eksikliği olan hastalarda kan transfüzyonu sonrasında geçici hemiplejinin çözülmesi desteklemektedir [82].

2.3.2.3 Katılma nöbetleri (Breath Holding Spells)

Demir eksikliği ile ilişkilendirilen bir diğer nörolojik bozukluk katılma nöbetleridir. Tüm çocukların % 27'sinde görülür [83, 84]. Her ne kadar katılma nöbetleri benign karakterde olsa da ebeveynlerde endişeye neden olurlar. Patofizyolojisi henüz açıklanamamıştır ancak aşırı vagal tonusun neden olduğu serebral hipoperfüzyon nedeni ile oluştuğu iddia edilmiştir [84, 85]. Demir eksikliğinin katılma nöbetine yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Çünkü demir eksikliğine bağlı düşük hemoglobin düzeyleri, oksijen taşıma kapasitesinde azalma nedeniyle daha hızlı serebral anoksi oluşmasına neden olur [83, 85].

Holowach ve arkadaşları yaptıkları çalışmada katılma nöbeti epizodları ile demir eksikliği arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir [85]. Yine benzer çalışmalarda demir eksikliği anemisi ve katılma nöbetleri arasında ilişki saptanmış ve demir tedavisi sonrasında epizodlarda azalma veya çözülme olduğu gösterilmiştir [83].

2.3.2.4 Psödotümör Serebri

Demir eksikliğine sekonder gelişen psödotümör serebrinin hangi mekanizma ile oluştuğu açık değildir. Bir teoriye göre doku hipoksisi kapiller geçirgenlikte artışa ve primer beyin ödemeine sebep olup sonrasında artmış kafa içi basınç yüzünden papil ödemi oluşturur. Başka bir teori ise hemodinamik anormalliklerin serebral kan akımında artışa sebep olarak kafa içi basıncı arttırıp papilödem oluşturduğudur. Psödotümör serebri oluşumunda demir içeren enzimlerdeki azalmanın da rol oynadığı düşünülmektedir ve psödotümör serebri demir tedavisi ile geriye dönebilen bir durumdur.

Demir eksikliği anemisi ile beraber gözlenen bir başka nörolojik anormallik de artmış kafa içi basıncın veya fokal pontin iskeminin sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülen VI. kraniyal sinirin bilateral felcidir [86, 87].

2.4 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kolesterol D vitaminin ana kaynağı olmakla beraber ultraviyole ışınlarının da D vitamini sentezinde önemli rolü vardır. Epidermiste 7-

dehidrokolesterolün B halkasının UVB ışınları (290–315 nM) etkisiyle ayrılmasıyla vitamin D sentezi başlar. Bir sekosteroid olan kolekalsiferol (vitamin D3) fotoizomerizasyonla oluşur. D vitamini sırasıyla deri, karaciğer ve böbrekte metabolize edilmektedir. Vitamin D3, stabil bir prekürsör olan 25 hidroksi vitamin D3 (25OHD3)'e karaciğerde bulunan mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz ile dönüşür. 25OHD3 vücutta vitamin D deposunu en iyi yansıtan D vitamini formudur. 25OHD3 böbrekte 1- α hidroksilaz enzimi ile aktif şekli olan 1,25 dihidroksi-vitamin D3 (1,25(OH)₂ D3) formuna dönüşür. Parathormon, kalsiyum ve fosfat seviyelerine göre böbrek distal tübüllerinden sentezlenen bu enzimin aktivitesi düzenlenmektedir [88-90]. Vitamin D'nin major metabolitleri olan 25OHD3 , 1,25(OH)₂ D3 ve 24,25OH₂ D3'ün kan beyin bariyerini geçtiği ve dolayısıyla beyinde metabolizmalarının olduğu tespit edilmiş olup, son yıllarda vitamin D ve nörolojik hastalıkların ilişkisi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

2.4.1 Vitamin D Eksikliği

D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması ve kemik dışı dokulardaki görevleri göz önüne alındığında D vitamini eksikliğinin belirlenmesi, risk faktörlerinin saptanması ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması önemlidir. 2011 yılında Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye'de 6-17 aylık 2504 çocukta yaptığı D vitamini düzeyi belirleme araştırmasında D vitamini eksikliği %26,8 ve D vitamini yetersizliği %66,7 olarak saptanmıştır [91]. Çocuklarda D vitamini eksikliği için kesinleştirilmiş bir eşik 25-OH D düzeyi bulunmamaktadır. D vitamini eksikliği ve yetersizliğini araştıran çalışmalarda farklı eşik değerleri kabul edilmiştir. 'British Pediatric and Adolescent Bone Group' tarafından 25-OH D düzeyi 10 ng/mL altında iken kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25-OH D düzeyi <10 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 10-20 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği olarak kabul etmiştir [92]. Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği 25-OH D düzeyi; 15-20 ng/mL arasında ise yetersizlik; <15 ng/mL ise eksiklik; <5 ng/mL ise ağır eksiklik olarak bildirmiştir [93]. Fakat D vitamini eksikliğinde beklenen bulgulardan biri olan PTH artışının, 25-OH D'nin 30 ng/mL altında iken geliştiğini gösteren ve vitamin D eksikliği için eşik değerini 30 ng/mL olarak alınmasını öneren çalışmalar da

bulunmaktadır [94]. 'Endocrine Society' 2016 yılında bu konuda bir uzlaşma raporu yayınlamış; bu raporda, 25-OH D düzeyi; <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak tanımlamıştır [95].

D vitamini eksikliği açısından tanımlanan risk faktörleri; koyu deri rengi, yüksek enlemde yaşama, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, besinlerle yetersiz D vitamini alımı, obezite, gebelik ve laktasyon dönemleri, malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu, enflamatuvar barsak hastalığı), kronik ilaç kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungal ilaçlar), kronik karaciğer hastalıkları, granülomatöz hastalıklardır. Mevsimler ise D vitamini düzeyini etkileyen en önemli çevresel faktördür. D vitamini düzeyi yaz aylarında en yüksek seviyelerde bulunurken, kış aylarında en düşük seviyelerdedir [93].

2008 yılından beri dünya genelinde tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliğini önlemek için D vitamini desteği programları yürütülmektedir. 2011 yılında 'Endocrine Society' tarafından D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşımayan tüm bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir [92]. Ülkemizde doğan tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Fakat sağlıklı veya kronik bir hastalığı olan çocuk ve adölesanlarda D vitamini düzeyleri ve desteği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Vitamin D düzeyi son yıllarda ülkemizde hastanelerde rutin olarak tayin edilebilmektedir.

2.4.2 Vitamin D ve Beyin

Vitamin D nörolojik sistemde hücre proliferasyonu, differansiyasyonu ve nörotransmisyonu gibi görevlere sahip olup; nörotrofik ve nöroprotektif etki göstermektedir. Son yıllarda D vitaminin bir nörosteroid olarak sınıflandırılması gerektiği savunularak, beyinde farklı işlevleri araştırılmaya başlanmıştır. Vitamin D metabolizması ile ilgili yapılan araştırmalar

sonucunda beyinde glial hücrelerde, sitokrom P450 enzim sistemlerinden olan CY- P24A1 tarafından hidroksilasyon ile vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂ D₃ sentezlendiği gösterilmiştir. 1,25(OH)₂ D₃, VDR üzerinden etkisini göstermektedir. VDR bir nükleer steroiddir. VDR serebellum, talamus, hipotalamus, bazal ganglionlar, hipokampus, olfaktor sistem, temporal ve orbital bölgelerde bulunmaktadır. İleri yaşlarda sıklıkla görülen parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların etyopatogeneğinde, vitamin D seviyeleri ve VDR yer almaktadır. D vitamini, nöroprotektif etkisini L-tipi kalsiyum kanallarının ekspresyonunu azaltarak veya VDR seviyesini artırarak gösterir. Bu nedenle vitamin D eksikliği nörolojik hastalıkların oluşma riskini arttıran bir faktör olarak kabul edilebilir. Embriyolojik dönemde VDR ekspresyonunun, hücre proliferasyonunu apoptozu artırıp mitozu azaltarak etkilediği böylece nöron gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [96, 97]. Ancak henüz beyinde 1,25(OH)₂ D₃'nin görevi tam olarak aydınlatılamamıştır. 1,25(OH)₂ D₃ 'nin özellikle gelişmekte olan nöronlarda belirgin olan nöron büyüme faktörü (NGF)'nin sinyal iletiminde güçlü regülatör etkisinin olduğu ve böylece beyinde nöronların gelişiminde, migrasyonunda önemli olabileceği savunulmuştur. Hücre kültürü çalışmalarında NGF aktivitesiyle korele şekilde, 1,25(OH)₂ D₃ 'nin nöronlarda akson uzunluğunu arttırdığı böylece sinyal yollarının gelişiminin modülasyonunu, beyinde nöronların migrasyonu ve fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur [98]. 1,25(OH)₂ D₃ 'nin nöroaktif bir steroid ve güçlü bir bağışıklık modülatörü olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)₂ D₃, T-helper hücrelerinde ki vitamin D reseptörü (VDR)'ne bağlanarak T-helper hücrelerini baskılar. Vitamin D seviyesinin otoimmün hastalığı bulunanlarda düşük olduğu tespit edilmiştir [99]. Deneysel çalışmalarda, travmatik beyin hasarı oluşturulmuş ratlarda, travma sonrası oluşan inflamasyonun 1,25(OH)₂ D₃ verilmesinden sonra azaldığı tespit edilmiş, böylece 1,25(OH)₂ D₃ 'nin nöroprotektif etkiye sahip olduğu teyit edilmiştir [98]. Vitamin D'nin reaktif oksijen substratlarının (ROS) seviyesini azaltması nöroprotektif etkisini açıklayan diğer bir mekanizmadır. 1,25(OH)₂ D₃ 'nin

glia ve nöronlarda antioksidan etkiyi arttırıp ölü hücrelerde ROS'u azalttığı bilinmektedir [100].

Vitamin D'nin sadece bir vitamin olarak kabul edilemeyeceği, beyinde de birçok mekanizmada rol oynadığı ve dolayısıyla eksikliğinin bazı nörolojik hastalıkların gelişimiyle sıkı ilişkisi olduğu aşikardır.



3 GEREÇ – YÖNTEM

3.1 Olgular ve Çalışma Planı

Bu çalışma retrospektif kesitsel, kontrol grubu içeren bir çalışma olarak düzenlendi.

Çalışmanın hasta grubuna DPÜ Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2015 – Aralık 2016 tarihleri arasında basit ve komplike febril konvülsiyon tanıları ile yatırılan 6 ay-5 yaş arasındaki hastalar dahil edilirken; afebril konvülsiyon, serebral palsi, mental retardasyon gibi nörolojik bozukluğu, kan elektrolit dengesizliği olan, antiepileptik ilaç kullanan ve SSS enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna ise aynı tarihlerde, aynı yaş gruplarında, MSS enfeksiyonu dışında ateşli bir hastalık nedeniyle klinikte tedavi görmüş, epilepsi tanısı bulunmayan, febril konvülsiyon öyküsü olmayan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalara ait hemogram, demir, biyokimya parametreleri ve vitamin D düzeyleri hastane arşivindeki dosyalardan ve hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı olan bilgilerden alındı. Hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaş,cinsiyet), febril konvülsiyon özellikleri (nöbetin süresi, sayısı, kaç kez nöbet geçirdiği, ateşi kaç derece iken nöbet geçirdiği), ailedeki febril konvülsiyon-epilepsi-akraba evliliği öyküsü, annedeki anemi varlığı-vitamin D düzeyi, annelerin ve hastaların vitamin D –demir takviyesi alma durumu hasta dosyalarında kayıtlı olan bilgilerden alındı. Febril konvülsiyon hastalarında sosyo-demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, vitamin D ve anemi parametrelerinin analiz edilmesi, anemi sıklığının belirlenmesi, ateşli hastalık grubuyla vitamin D ve anemi parametreleri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya katılanlarda bakılan vitamin D düzeylerinin, hemogram, biyokimya ve demir parametrelerinin hasta yatış tarihinden bir ay önce veya bir ay sonra alınan kan örneklerinden çalışılmış olması şartı arandı. Bu şartları sağlayan 78 febril konvülsiyonlu hasta, 118 ateşli hastalık öyküsü olan kontrol grubu ile çalışma yapıldı.

Çalışmamızda Amerikan Pediatri Akademisi kriterlerine göre hastalarda serum demir düzeyi <30 ug/dl ve serum ferritin düzeyi <12 ng/ml olan değerler anlamlı kabul edildi. Hb değerlerinin yaşa göre normal değerlerinin -2SD altında olması anemi olarak tanımlandı, Endocrine Society'nin 2016 yılında yayınladığı uzlaşma raporuna göre 25-OH D düzeyi; <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak kabul edildi.

Çalışma için 2015-KAEK-86/02-10 sayılı, 08/02/2017 tarihli etik kurul onayı alındı.

3.2 Hematolojik ve Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan tam kan sayımı için, EDTA'lı tüpe venöz kan alınarak 30 dk içinde çalıştırılmış; biyokimya tüplerine kan örneği alınıp, hastalardan alınan kan örneklerinin serumu 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılmıştır.

Demir parametreleri ve 25-OH-Vitamin D düzeylerinin belirlenmesi alınan kan örneklerinin 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlardan kemiluminesans yöntemi ile (BECKMAN COULTER firmasının Unicel Dxl 600 cihazı, Beckman Coulter marka ticari kiti) yapılmıştır.

3.3 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel

analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4 BULGULAR

4.1 Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

Febril konvülziyon grubunun yaş ortalaması 2.5 ± 1.2 yıl (median 2 yıl, 1-5 yıl arasında), ateşli hastalık grubunun 3.8 ± 1.2 yıldır (median 4 yıl, 1-5 yıl arasında). Ateşli hastalık grubunun yaş ortalaması febril konvülziyon grubundan daha yüksekti ($p < 0.001$).

Febril konvülziyon grubunun % 43.6'sı kız, % 56.4'ü erkekti, ateşli hastalık grubunun % 57.6'sı kız, % 42.4'ü erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 3. Hastaların sosyo-demografik özellikleri

		Febril Konvülziyon (n=78)	Ateşli hastalık (n=118)	p
Yaş (Ort \pm SS)* (Yıl)		2.5 ± 1.2	3.8 ± 1.2	<0.001
Cinsiyet n (%)**	Erkek	34 (43.6)	68 (57.6)	0.059
	Kız	44 (56.4)	50 (42.4)	

**Bağımsız gruplarda t testi **Ki-kare testi*

Febril konvülziyon hastalarının % 26.9'unda anemi, % 22.4'ünde annesinde anemi öyküsü vardı. Hastaların % 27.6'sı demir profilaksisi kullanıyordu. Hastaların % 3.4'üne profilaksi 15.günde başlanmışken, % 20.7'sine 4.ayda başlanmıştı. Hastaların % 32.8'i vitamin D profilaksisi kullanıyordu. Profilaksi kullanan hastalar ortalama 3.6 ± 1.2 damla vitamin D kullanıyordu. Hastaların % 8.6'sında akraba evliliği, % 22.4'ünde ailede nöbet öyküsü, % 12.1'inde ailede epilepsi öyküsü vardı. Hastaların % 74.1'i ilk defa febril konvülziyon geçirmişti. % 15.5'i ikinci defa, % 6.9'u üçüncü defa, % 3.4'ü dördüncü defa nöbet geçirmişti. Febril konvülziyon süresi hastaların % 20.7'sinde bir dakikadan kısa, % 50'sinde bir-beş dakika arasında, % 20.7'sinde beş-on dakika arasında, % 8.6'sında on-on beş dakika

arasındaydı. Hastaların % 25.9'u 38 °C'nin altında nöbet geçirirken, % 74.1'i 38 °C'nin üzerinde nöbet geçirmişti.



Tablo 4. Febril konvülsiyon hastalarının klinik özellikleri

		Febril Konvülsiyon
		N (%)
Anemi	(+)	21 (26.9)
	(-)	57 (73.1)
Annede anemi	(+)	13 (22.4)
	(-)	45 (77.6)
Demir profilaksisi	(+)	16 (27.6)
	(-)	42 (72.4)
Profilaksi başlangıç yaşı	15.günde başlanan	2 (3.4)
	4.ayda başlanan	14 (20.7)
Vitamin D profilaksisi	(+)	19 (32.8)
	(-)	39 (67.2)
Vitamin D profilaksi miktarı (Ort ± SS)	Damla	3.6 ± 1.2
	(IU)	478 ± 169
Vitamin D profilaksisi kullanan anne	(+)	2 (3.4)
	(-)	56 (96.6)
Akraba evliliği	(+)	5 (8.6)
	(-)	53 (91.4)
Ailede nöbet öyküsü	(+)	13 (22.4)
	(-)	45 (77.6)
Ailede epilepsi öyküsü	(+)	7 (12.1)
	(-)	51 (87.9)
Kaçıncı nöbet	İlk nöbet	43 (74.1)
	Tekrarlayan nöbet	15 (25.9)
Febril konvülsiyon süresi	1 defa	43 (74.1)
	2 defa	9 (15.5)
	3 defa	4 (6.9)
	4 defa	2 (3.4)
	< 1 dk	12 (20.7)
	1-5 dk	29 (50.0)
Nöbet sırasında vücut sıcaklığı	5-10 dk	12 (20.7)
	10-15 dk	5 (8.6)
	< 38 °C	15 (25.9)
	> 38 °C	43 (74.1)

4.2 Hastaların Hemogram Analizleri

Febril konvülziyon grubunun ortalama Hb seviyesi 11.5 ± 1.0 g/dl (median 11.7 g/dl, 8.1-13.6 g/dl aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama Hb seviyesi 11.9 ± 0.9 g/dl idi (median 12.1 g/dl, 8.4-13.6 g/dl aralığında). Ateşli hastalık grubunun Hb seviyesi, febril konvülziyon grubunda daha yüksekti ($p=0.004$).

Febril konvülziyon grubunun ortalama Htc seviyesi $\% 34.4 \pm 3.2$ (median 34.2, 24.5-46.0 aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama Hct seviyesi $\% 36.6 \pm 3.4$ 'tü (median 36.7, 26.0-44.5 aralığında). Ateşli hastalık grubunun Htc seviyesi, febril konvülziyon grubundan daha yüksekti ($p<0.001$).

Febril konvülziyon grubunun ortalama RBC seviyesi $4.6 \pm 0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (median 4.6, 4.0-6.1 aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama RBC seviyesi $4.7 \pm 0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ydi (median 4.7, 3.7-5.7 aralığında). RBC seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.239$).

Febril konvülziyon grubunun ortalama MCV seviyesi 75.0 ± 5.1 fL (median 75.9 fL, 62.8-86.0 fL aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama MCV seviyesi 78.1 ± 5.7 fL idi (median 77.8 fL, 61.4-97.2 fL aralığında). Ateşli hastalık grubunun MCV seviyesi, febril konvülziyon grubunda daha yüksekti ($p<0.001$).

Febril konvülziyon grubunun ortalama WBC seviyesi $9.8 \pm 3.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (median 9.4, 3.4-17.3 aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama WBC seviyesi $9.2 \pm 2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi (median 8.8, 3.3-17.3 aralığında). WBC seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.188$).

Febril konvülziyon grubunun ortalama PLT seviyesi $277 \pm 80 \times 10^3/\mu\text{L}$ (median 271, 117-428 aralığında), ateşli hastalık grubunun ortalama PLT seviyesi $279 \pm 74 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi (median 278, 118-430 aralığında). PLT seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.877$).

Tablo 5. Hastaların hemogram sonuçları ve dağılımı

		Febril Konvülziyon (n=78)	Ateşli hastalık (n=118)	P
Hb (Ort ± SS)*	g/dL	11.5 ± 1.0	11.9 ± 0.9	0.004
HCT (Ort ± SS)*	(%)	34.4 ± 3.2	36.6 ± 3.4	<0.001
RBC (Ort ± SS)*	(10 ³ /μL)	4.6 ± 0.3	4.7 ± 0.3	0.239
MCV (Ort ± SS)*	(fL)	75.0 ± 5.1	78.1 ± 5.7	<0.001
WBC (Ort ± SS)*	(10 ³ /μL)	9.8 ± 3.6	9.2 ± 2.9	0.188
PLT (Ort ± SS)*	(10 ³ /μL)	277 ± 80	279 ± 74	0.877

*Bağımsız gruplarda t testi, **Hb; hemoglobin, Hct; hematokrit, RBC; red blood cell, MCV; mean corpuscular volume, WBC, white blood cell, PLT; platelet

4.3 Hastaların Biyokimya Analizleri

Febril konvülziyon grubunun ortalama vitamin B12 seviyesi 262 ± 133 pg/mL (median 233 pg/mL, 88-727 pg/mL aralığında), ateşli hastalık grubunun vitamin B12 seviyesi 302 ± 170 pg/mL idi (median 255 pg/mL, 19-872 pg/mL aralığında). Vitamin B12 seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu (p=0.068).

Febril konvülziyon grubunun ortalama folik asit seviyesi 12.9 ± 5.8 ng/mL (median 11.5 ng/mL, 4.1-24.2 ng/mL aralığında), ateşli hastalık grubunun folik asit seviyesi 11.0 ± 5.8 ng/mL idi (median 9.2 ng/mL, 3.4-25.0 ng/mL aralığında). Febril konvülziyon grubunun folik asit seviyesi, ateşli hastalık grubundan daha yüksekti (p=0.022).

Febril konvülziyon grubunun ortalama Ca seviyesi 9.4 ± 0.6 mg/dL (median 9.5 mg/dL, 7.0-10.6 mg/dL aralığında), ateşli hastalık grubunun Ca seviyesi 9.6 ± 0.6 mg/dL idi (median 9.7 mg/dL, 5.3-11.4 mg/dL aralığında).

Febril konvülsiyon grubunun Ca seviyesi, ateşli hastalık grubundan daha düşüktü ($p=0.014$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama P seviyesi 4.3 ± 0.9 mg/dL (median 4.1 mg/dL, 2.6-6.4 mg/dL aralığında), ateşli hastalık grubunun P seviyesi 4.5 ± 0.7 mg/dL idi (median 4.7 mg/dL, 2.4-6.3 mg/dL aralığında). Febril konvülsiyon grubunun P seviyesi, ateşli hastalık grubundan daha düşüktü ($p=0.042$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama fT4 seviyesi 0.94 ± 0.16 pg/mL (median 0.90 pg/mL, 0.60-1.40 pg/mL aralığında), ateşli hastalık grubunun fT4 seviyesi 0.92 ± 0.16 pg/mL idi (median 0.90 pg/mL, 0.50-1.39 pg/mL aralığında). fT4 seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.372$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama TSH seviyesi 2.1 ± 1.4 mU/L (median 1.9 mU/L, 0.4-6.2 mU/L aralığında), ateşli hastalık grubunun TSH seviyesi 2.4 ± 1.6 mU/L idi (median 2.0 mU/L, 0.3-8.8 mU/L aralığında). TSH seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.267$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama ALP seviyesi 205 ± 62 U/L (median 191 U/L, 110-452 U/L aralığında), ateşli hastalık grubunun ALP seviyesi 172 ± 44 U/L idi (median 167 U/L, 102-324 U/L aralığında). Febril konvülsiyon grubunun ALP seviyesi, ateşli hastalık grubundan daha yüksekti ($p<0.001$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama PTH seviyesi 27.7 ± 16.0 ng/L (median 22.0 ng/L, 10.0-70.5 ng/L aralığında), ateşli hastalık grubunun PTH seviyesi 35.2 ± 16.6 ng/L idi (median 33.0 ng/L, 12.0-84.0 ng/L aralığında). Febril konvülsiyon grubunun PTH seviyesi, ateşli hastalık grubundan daha düşüktü ($p=0.002$).

Tablo 6. Hastaların biyokimya analizleri

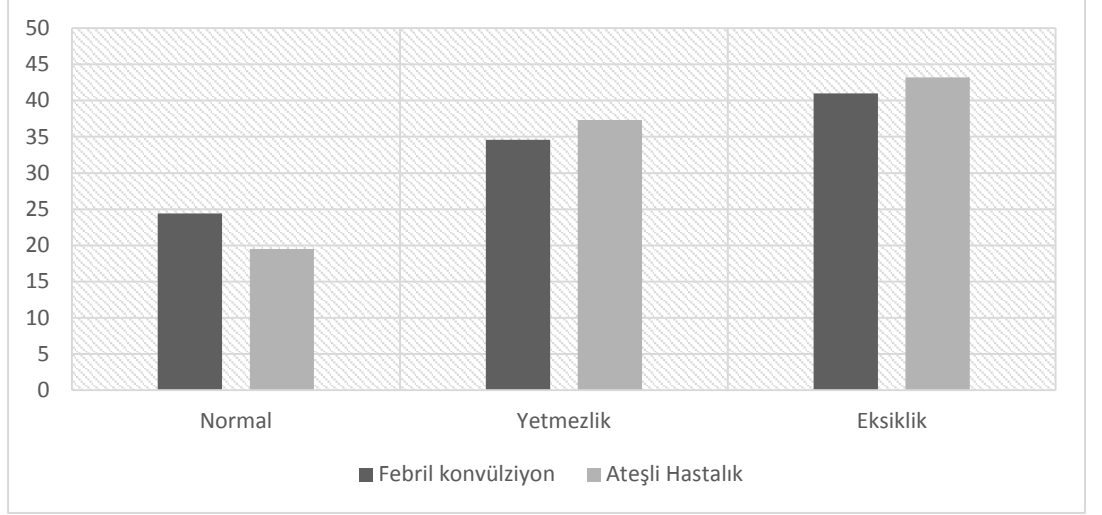
		Febril Konvülziyon (n=78)	Ateşli hastalık (n=118)	P
B12 (Ort ± SS)*	(pg/mL)	262 ± 133	302 ± 170	0.068
Folik asit (Ort ± SS)*	(ng/mL)	12.9 ± 5.8	11.0 ± 5.8	0.022
Ca (Ort ± SS)*	(mg/dL)	9.4 ± 0.6	9.6 ± 0.6	0.014
P (Ort ± SS)*	(mg/dL)	4.3 ± 0.9	4.5 ± 0.7	0.042
fT4 (Ort ± SS)*	(pg/mL)	0.94 ± 0.16	0.92 ± 0.16	0.372
TSH (Ort ± SS)*	(mU/L)	2.1 ± 1.4	2.4 ± 1.6	0.267
ALP (Ort ± SS)*	(U/L)	205 ± 62	172 ± 44	<0.001
PTH (Ort ± SS)*	(ng/L)	27.7 ± 16.0	35.2 ± 16.6	0.002

*Bağımsız gruplarda t testi, **B12, Vitamin B12, Ca; Kalsiyum, P; Fosfor, fT4, serbest T4, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, ALP; Alkalin Fosfataz, PTH; Parathormon

4.4 Hastaların Demir Parametreleri ve Vitamin D Düzeyleri

Febril konvülziyon grubunun ortalama vitamin D seviyesi 23.2 ± 13.8 ng/mL (median 21.1 ng/mL, 4.0-100 ng/mL aralığında), ateşli hastalık grubunun vitamin D seviyesi 23.0 ± 10.8 ng/mL idi (median 22.1 ng/mL, 4-63 ng/mL aralığında). Vitamin D seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu (p=0.910).

Febril konvülziyon grubunda, hastaların % 34.6'sında (n=27) Vitamin D yetmezliği, %41'inde (n=32) vitamin D eksikliği vardı. Ateşli hastalık grubunda hastaların % 37.3'ünde (n=44) Vitamin D yetmezliği, % 43.2'sinde (n=51) vitamin D eksikliği vardı. Vitamin D yetmezliği veya eksikliği sıklığı gruplar arasında farklılık göstermiyordu (p=0.717).



Şekil 1. Gruplar arasında vitamin D düzeylerinin dağılımı

Febril konvülsiyon grubunun ortalama Fe seviyesi 18.8 ± 17.0 mg/dL (median 15.0 mg/dL, 3-95 mg/dL aralığında), ateşli hastalık grubunun Fe seviyesi 43.7 ± 33.0 mg/dL idi (median 33.9 mg/dL, 2-144 mg/dL aralığında). Ateşli hastalık grubunda Fe seviyesi Febril konvülsiyon grubundan daha yüksekti ($p < 0.001$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama ferritin seviyesi 36.3 ± 35.6 mg/L (median 26.5 mg/L, 4-167 mg/L aralığında), ateşli hastalık grubunun ferritin seviyesi 43.7 ± 33.0 mg/L idi (median 25.0 mg/L, 2.7-308 mg/L aralığında). Ferritin seviyesi gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p = 0.911$).

Febril konvülsiyon grubunun ortalama TDBK seviyesi 316 ± 63 µg/dL (median 316.5 µg/dL, 124-508 µg/dL aralığında), ateşli hastalık grubunun TDBK seviyesi 282 ± 66 µg/dL idi (median 288 µg/dL, 114-474 µg/dL aralığında). Ateşli hastalık grubunda total demir bağlama kapasitesi (TDBK) seviyesi Febril konvülsiyon grubundan daha düşüktü ($p < 0.001$).

Febril konvülsiyon grubunda hastaların % 26.9'unda anemi izlenirken, ateşli hastalık grubundaki hastaların % 11.9'unda anemi mevcuttu. Anemi sıklığı Febril konvülsiyon grubunda ateşli hastalık grubundan daha yüksekti ($p = 0.007$).

Tablo 7. Hastaların demir parametreleri ve vitamin D düzeyleri

		Febril Konvülsiyon (n=78)	Ateşli hastalık (n=118)	P
Vitamin D*	(ng/mL)	23.2 ± 13.8	23.0 ± 10.8	0.910
	Normal n (%)	19 (24.4)	23 (19.5)	
	Yetmezlik n (%)	27 (34.6)	44 (37.3)	0.717**
	Eksiklik n (%)	32 (41.0)	51 (43.2)	
Fe (Ort ± SS)*	(mg/dL)	18.8 ± 17.0	43.7 ± 33.0	<0.001
Ferritin (Ort ± SS)*	(mg/L)	36.3 ± 35.6	35.6 ± 45.3	0.911
TDBK (Ort ± SS)*	(µg/dL)	316 ± 63	282 ± 66	<0.001
Anemi (+)	N (%)	21 (26.9)	14 (11.9)	0.007

Bağımsız gruplarda t testi, **Ki-kare testi, *Fe; Demir, TDBK; Total Demir Bağlama Kapasitesi*

Febril konvülsiyon hastaları nöbet sırasındaki vücut sıcaklığına göre ikiye ayrıldığında, 38 °C ve üzerinde nöbet geçirenlerin ferritin seviyelerinin 38 °C altında nöbet geçirenlerinden daha yüksek olduğu görüldü (p=0.009).

Tablo 8. Febril konvülsiyon hastalarında, vücut sıcaklığına göre anemi parametrelerinin dağılımı

		Vücut sıcaklığı <38 °C (n=15)	Vücut sıcaklığı ≥38 °C (n=63)	P
Fe (Ort ± SS)*	(mg/dL)	24.0 ± 20.7	18.4 ± 18.7	0.063
Hb (Ort ± SS)*	(mg/dL)	11.5 ± 1.2	11.7 ± 0.8	0.418
Ferritin (Ort ± SS)*	(mg/L)	26.2 ± 24.5	42.2 ± 38.2	0.009
TDBK (Ort ± SS)*	(µg/dL)	350 ± 85	306 ± 56	0.092

*Mann-Whitney U testi

4.5 Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Febril Konvülsiyon Üzerine Etkisi

Febril konvülsiyon grubunda, kız hastaların vitamin D düzeyi 24.2 ± 17.5 ng/mL, erkek hastaların vitamin D düzeyi 22.4 ± 10.2 ng/mL idi. Cinsiyetler arasında vitamin D seviyesi açısından farklılık yoktu (p=0.568).

Febril konvülsiyon grubunda, anemisi olanlarda vitamin D düzeyi 27.9 ± 21.8 ng/mL, anemisi olmayanlarda vitamin D düzeyi 21.5 ± 9.0 ng/mL idi. Vitamin D seviyesi anemi varlığından etkilenmiyordu (p=0.069).

Febril konvülsiyon grubunda, demir profilaksisi alanlarda vitamin D düzeyi 21.4 ± 10.3 ng/mL, almayanlarda vitamin D düzeyi 23.4 ± 16.2 ng/mL idi. Vitamin D seviyesi demir profilaksisi varlığından etkilenmiyordu (p=0.650). Demir profilaksisi 15.günde başlayanların vitamin D düzeyi 27.9 ± 6.9 ng/mL, 4.ayda başlayanların vitamin D düzeyi 23.2 ± 9.7 ng/mL idi. Vitamin D seviyesi demir profilaksisi başlama tarihinden etkilenmiyordu (p=0.533).

Febril konvülziyon grubunda, annesinde anemi olanlarda vitamin D düzeyi 25.2 ± 15.4 ng/mL, anemi olmayanlarda vitamin D düzeyi 22.2 ± 14.6 ng/mL idi. Vitamin D seviyesi anemi varlığından etkilenmiyordu ($p=0.516$).

Febril konvülziyon grubunda, annesi vitamin D profilaksisi alan hastalarda vitamin D düzeyi 66.4 ± 47.4 ng/mL, almayanlarda vitamin D düzeyi 21.3 ± 10.7 ng/mL olup, annesi vitamin D profilaksisi alanların Vitamin D seviyesi almayanlardan daha yüksekti ($p<0.001$).

Febril konvülziyon süresi <1 dk olan hastaların vitamin D seviyesi 18.0 ± 9.0 ng/mL, 1-5 dk arasında olanların 25.1 ± 16.4 ng/mL, 5-10 dk arasında olanların 20.7 ± 15.4 ng/mL, 10-15 dk arasında olanların 26.7 ± 14.0 ng/mL idi. Febril konvülziyon süresi Vitamin D seviyesinden etkilenmiyordu ($p=0.516$). İlk defa Febril konvülziyon geçiren hastaların vitamin D düzeyi 23.2 ± 16.4 ng/mL, daha önce Febril konvülziyon geçiren hastaların vitamin D düzeyi 22.0 ± 9.0 ng/mL idi. Vitamin D seviyesinin Febril konvülziyonun tekrarlaması açısından risk faktörü olmadığı görüldü ($p=0.782$). 38°C 'nin altında nöbet geçiren hastaların vitamin D düzeyi 20.0 ± 10.4 ng/mL, 38°C 'nin üzerinde geçirenlerin vitamin D düzeyi 23.9 ± 16.0 ng/mL idi. Vücut ısısına göre belirlenen iki grup arasında Vitamin D düzeyi açısından farklılık görülmedi ($p=0.385$).

Akraba evliliği öyküsü olan hastaların vitamin D düzeyi 15.2 ± 6.9 ng/mL, olmayan hastaların vitamin D düzeyi 23.6 ± 15.1 ng/mL'ydi. Vitamin D seviyesi akraba evliliği öyküsünden etkilenmiyordu ($p=0.225$).

Ailede nöbet öyküsü olan hastaların vitamin D düzeyi 23.9 ± 13.6 ng/mL, olmayan hastaların vitamin D düzeyi 22.6 ± 15.2 ng/mL olup, Vitamin D seviyesi ailede nöbet öyküsünden etkilenmiyordu ($p=0.780$). Diğer taraftan ailede epilepsi öyküsü olan hastaların vitamin D düzeyi 26.0 ± 8.1 ng/mL, olmayan hastaların vitamin D düzeyi 22.4 ± 15.4 ng/mL olup, Vitamin D seviyesi ile ailede epilepsi öyküsü arasında ilişki görülmedi ($p=0.549$).

Tablo 9. Febril konvülsiyon hastalarında klinik özelliklerin vitamin D düzeyine etkisi

		Vitamin D düzeyi (ng/mL) (Ort ± SS)
Cinsiyet	Kız	24.2 ± 17.5
	Erkek	22.4 ± 10.2
	P	0.568
Anemi	(+)	27.9 ± 21.8
	(-)	21.5 ± 9.0
	P	0.069
Demir profilaksisi	(+)	21.4 ± 10.3
	(-)	23.4 ± 16.2
	P	0.65
Demir profilaksisi başlama tarihi	15.gün	27.9 ± 6.9
	4.ay	23.2 ± 9.7
	P	0.533
Annede anemi	(+)	25.2 ± 15.4
	(-)	22.2 ± 14.6
	P	0.516
Annenin vitamin D profilaksisi	(+)	66.4 ± 47.4
	(-)	21.3 ± 10.7
	P	<0.001
Febril Konvülsiyon süresi	< 1 dk	18.0 ± 9.0
	1-5 dk	25.1 ± 16.4
	5-10 dk	20.7 ± 15.4
	10-15 dk	26.7 ± 14.0
	P	0.476
Nöbet sayısı	İlk	23.2 ± 16.4
	Tekrarlayan	22.0 ± 9.0
	P	0.782
Nöbet sırasında vücut sıcaklığı	< 38 °C	20.0 ± 10.4
	> 38 °C	23.9 ± 16.0
	P	0.385
Akraba evliliği	(+)	15.2 ± 6.9
	(-)	23.6 ± 15.1
	P	0.225
Ailede nöbet öyküsü	(+)	23.9 ± 13.6
	(-)	22.6 ± 15.2
	P	0.78
Ailede epilepsi öyküsü	(+)	26.0 ± 8.1
	(-)	22.4 ± 15.4
	P	0.549

*Ki-kare testi

Febril konvülziyon grubunda, kız hastaların % 32.4'ünde anemi varken, erkek hastaların % 22.7'sinde anemi vardı. Anemi sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi ($p=0.342$).

Demir profilaksisi 15.günde başlayan hastaların hiçbirinde anemi yokken, 4.ayda başlayan hastaların % 16.7'sinde anemi vardı. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı ($p=0.533$).

Annesinde anemi olanların % 46.2'sinde anemi varken, annesinde anemi olmayan hastaların % 17.8'inde anemi vardı. Annesinde anemi olanlarda anemi sıklığı daha fazlaydı ($p=0.035$).

Vitamin D profilaksisi alanların % 36.8'inde anemi varken, profilaksi almayan hastaların % 17.9'unda anemi vardı. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.115$).

Annesi vitamin D profilaksisi alanların % 50'sinde anemi varken, profilaksi almayanların % 23.2'sinde anemi vardı. Febril konvülziyon süresi <1 dk olanların % 16.7'sinde, 1-5 dk arasında olanların %27.6'sında, 5-10 arasında olanların % 25'inde, 10-15 dk arasında olanların % 20'sinde anemi vardı. Anemi sıklığı febril konvülziyon süresinden etkilenmiyordu ($p=0.895$).

İlk defa febril konvülziyon geçiren hastaların % 27.9'unda anemi varken, daha önce febril konvülziyon geçirenlerin % 13.3'ünde anemi vardı. Febril konvülziyon sayısı anemi sıklığı üzerinde etkili değildi ($p=0.256$).

38 °C'nin altında nöbet geçirenlerin % 40'ında anemi varken, 38 °C'nin üzerinde nöbet geçirenlerin % 18.6'sında anemi vardı. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.095$).

Akraba evliliği öyküsü olanların % 40'ında anemi varken, olmayanların % 22.6'sında anemi vardı. Akraba evliliği öyküsü anemi sıklığını etkilemiyordu ($p=0.386$).

Ailesinde nöbet öyküsü olanların % 23.1'inde anemi varken, olmayanların % 24.4'ünde anemi vardı. Ailede nöbet öyküsü anemi sıklığını etkilemiyordu ($p=0.919$).

Ailesinde epilepsi öyküsü olanların hiçbirinde anemi yokken, olmayanların % 27.5'inde anemi vardı. Ailede epilepsi öyküsü anemi sıklığını etkilemiyordu ($p=0.111$).



Tablo 10. Febril konvülsiyon hastalarında klinik özelliklerin anemi varlığına etkisi

		Anemi (+)
		N (%)
Cinsiyet	Kız	11 (32.4)
	Erkek	10 (22.7)
	P	0.342
Demir profilaksisi başlama tarihi	15.gün	0 (0)
	4.ay	2 (16.7)
	P	0.533
Annede anemi	(+)	6 (46.2)
	(-)	8 (17.8)
	P	0.035
Vitamin D profilaksisi	(+)	7 (36.8)
	(-)	7 (17.9)
	P	0.115
Annenin vitamin D profilaksisi	(+)	1 (50)
	(-)	13 (23.2)
	P	0.384
Febril Konvülsiyon süresi	< 1 dk	2 (16.7)
	1-5 dk	8 (27.6)
	5-10 dk	3 (25.0)
	10-15 dk	1 (20)
	P	0.895
Nöbet sayısı	İlk	12 (27.9)
	Tekrarlayan	2 (13.3)
	P	0.256
Nöbet sırasında vücut sıcaklığı	< 38 °C	6 (40.0)
	> 38 °C	8 (18.6)
	P	0.095
Akraba evliliği	(+)	2 (40.0)
	(-)	12 (22.6)
	P	0.386
Ailede nöbet öyküsü	(+)	3 (23.1)
	(-)	11 (24.4)
	P	0.919
Ailede epilepsi öyküsü	(+)	0 (0)
	(-)	14 (27.5)
	P	0.111

*Ki-kare testi

5 TARTIŞMA

5.1 Genel Giriş

Febril konvülsiyon özellikle 6 ay-5 yaş arasında, vücut sıcaklığı 38 °C ve üzerindeyken, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik bozukluklar olmadan ortaya çıkan nöbetleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Nörolojik açıdan sağlam olan çocukların % 2-5'inde ortaya çıkan febril konvülsiyonlar sıklıkla 18-24. aylarda ortaya çıkmaktadır, bu yaş aralığı aynı zamanda özellikle demir eksikliği anemisinin de en sık görüldüğü yaşlardır [1, 50].

Tüm dünyada en sık görülen nütresyonel eksiklik olan demir eksikliğinde nöronların fonksiyonu stimüle edilmektedir ve konvülsiyon riski artmaktadır [101, 102]. Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Huzursuz Bacak Sendromunun altında yatan mekanizmalardan birinin de demir eksikliği olduğu ileri sürülmektedir [103]. Ancak FK ve demir eksikliği arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır, bazı çalışmalarda demir eksikliği anemisi FK gelişiminde suçlanırken [104-106], bazı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir [107, 108].

Demir eksikliğinin FK üzerindeki etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen FK hastalarında vitamin D seviyelerini değerlendiren çalışma sayısı literatürde sınırlıdır. Ancak vitamin D'nin sinir sisteminin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Beyin hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve korunmasında etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin D eksikliği Alzheimer hastalığı ve demans, Parkinson hastalığı, multiple sklerozis, şizofreni, afektif bozukluklar ve epilepsi gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir [109]. Özellikle epilepsi patogenezinde rol oynaması vitamin D'nin Febril konvülsiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bu nedenle, Febril konvülsiyon hastalarında sosyo-demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, vitamin D ve anemi parametrelerinin analiz edilmesi, anemi sıklığının belirlenmesi, ateşli hastalık grubuyla vitamin D ve anemi parametreleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

5.2 Vitamin D

Vitamin D ile febril konvülsiyon ilişkisini değerlendiren çalışma literatürde sınırlıdır. Çalışmamızda febril konvülsiyon hastalarında vitamin D seviyeleri değerlendirilmiş, ancak ateşli hastalık grubuyla karşılaştırıldığında farklılık izlenmemiştir ($p=0.910$). Bununla birlikte febril konvülsiyon grubunun sadece %24.4'ünde vitamin D seviyeleri normal bulunmuştur. Santral sinir sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilen vitamin D'nin özellikle epilepsi patogenezinde rol oynaması febril konvülsiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak epilepsi patogenezi febril konvülsiyonla tam olarak örtüşmemekle birlikte, anti-epileptik ilaçların vitamin D üzerindeki direkt etkisi de vitamin D seviyelerini düşürmektedir [110]. Bu nedenle vitamin D'nin epilepsi ile olan ilişkisi febril konvülsiyon ile olan ilişkisinden farklı olması beklenebilir. Sonuç olarak, bulgularımız febril konvülsiyon hastalarında vitamin D seviyelerinin konvülsiyonun eşlik etmediği febril hastalıklarda izlenen seviyelerle benzer olduğuna işaret etmektedir. Ancak çalışmamız pilot çalışma niteliğinde olup, vitamin D ile ilişkili bulgularımız dikkatli yorumlanmalıdır. Bu konunun netlik kazanması için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin D seviyeleri ile birlikte febril konvülsiyondan sadece bir vaka sunumunda bahsedilmiştir. Hoecker ve ark'ı tarafından yayınlanan vaka sunumunda, vitamin D eksikliğine bağlı rikets gelişen 13 aylık erkek hastada, rekürren febril nöbetler görüldüğü ifade edilmiştir [111]. Çocuklarda rikets sıklıkla osteopeni, kırık riskinde artış, motor gelişimde gerilik, kraniotabes, fontanellerin kapanmasında gecikme ve hipokalsemiye bağlı tetani ve nöbet ile birlikte görülmektedir, ancak nöbetlerin febril konvülsiyon şeklinde olması oldukça nadirdir. Hoecker ve ark'ı hastanın hipokalsemi nedeniyle nöbet eşiğinin düştüğünü, bu nedenle febril hastalık sırasında rekürren nöbetler yaşadığını ifade etmiştir. Bu nedenle vitamin D'nin febril konvülsiyonla direkt olarak ilişkili olmadığı, ancak şiddetli eksiklik vakalarında hipokalseminin neden olduğu nöbet eşiğinde azalmanın febril konvülsiyonların rekürrensini arttırabileceği söylenebilir. Ancak vitamin D eksikliğine bağlı rikets sıklığı giderek azalma göstermektedir. Özellikle ulusal çapta tarama ve tedavi

programlarının başlatılması, bazı ülkelerde yiyeceklerin vitamin D ile zenginleştirilmesi, annelerin daha sık vitamin D takviyesi kullanması rikets sıklığının azalmasını sağlamıştır [112].

5.3 Demir Eksikliği Anemisi ve Febril Konvülsiyon İlişkisi

Çalışmamızda febril konvülsiyon hastalarında anemi sıklığı, ateşli hastalık grubundan yüksek bulunmuştur (%26.9 & %11.9, p=0.007). Çalışmamızda izlenen anemi oranı, diğer çalışmalarda bildirilen anemi oranlarıyla örtüşmekteydi.

Kwak ve ark'ı tarafından 2017 yılında yapılan meta-analizde, febril konvülsiyonu olan 2416 çocuk, 2387 kontrol hastasından oluşan toplamda 17 çalışma değerlendirilmiştir, meta-analizin sonucunda demir eksikliği anemisinin febril konvülsiyon riskini arttırdığı ifade edilmiştir [113].

2017 yılında Aziz ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, febril konvülsiyon grubunda hemoglobin, hematokrit ve MCV seviyeleri ateşli hastalık grubundan daha düşük saptanmıştır [114]. Sonuç olarak anemi sıklığının da daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Sharif ve ark'ı tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, 6-60 ay arasında 200 çocuk değerlendirilmiştir, demir eksikliği anemisi, ateşli hastalık grubundan daha yüksek izlenmiştir (%45 & %22) [115].

Srinivasa ve ark'ı tarafından 2014 yılında yapılan prospektif dizayndaki çalışmada, 6 ay-5 yaş arası 208 hasta değerlendirilmiştir. Febril konvülsiyon grubunda demir eksikliği anemisi ateşli hastalık grubundan daha yüksek izlenmiştir [116].

Sherjil ve ark'ı tarafından Pakistan'da yapılan çalışmada 6 ay – 6 yaş arası 157 febril konvülsiyon hastası ve 153 ateşli hastalığı olan çocuk değerlendirilmiştir, anemi sıklığı febril konvülsiyon grubunda %31.8, ateşli hastalık grubunda %19.6 bulunmuştur [117]. Naveed ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada febril konvülsiyon hastaları, ateşli hastalık grubuyla karşılaştırılmış, febril konvülsiyon grubunda demir eksikliği anemisi daha sık izlenmiştir (p<0.001) [105].

Momen ve ark'ı tarafından 2003 yılında İran'da yapılan çalışmada 9 ay-5 yaş arası febril konvülsiyonu olan 100 çocuk değerlendirilmiş, anemi sıklığı %29 bildirilmiştir [118]. Pisacane ve ark'ı tarafından 1996 yılında İtalya'da yapılan çalışmada 6-24 ay arasında 156 çocuk değerlendirilmiş, anemi sıklığını vaka grubunda %30, hastane grubunda %14, sağlıklı kontrol grubunda %11.6 bildirmiştir [104].

Bu çalışmaların haricinde anemi sıklığını daha yüksek (%40-68) veya daha düşük (%6) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ghasemi ve ark'ı tarafından 2014 yılında İran'da yapılan çalışmada 5 ay- 5 yaş arasında, febril konvülsiyon, ateşli hastalık ve sağlıklı kontrol grubunda (300 hasta) anemi sıklığını değerlendirmiş, febril konvülsiyon grubunda %40, ateşli hastalık grubunda %26, sağlıklı kontrollerde %12 olduğu ifade edilmiştir [119]. Vaswani ve ark'ı tarafından 2010 yılında, Hindistan'da yapılan çalışmada 6 ay- 6 yaş arası 100 hasta değerlendirilmiş, febril konvülsiyon vakalarının %68'inde demir eksikliği olduğunu, ateşli hastalık grubunda bu oranın %30 olduğunu ifade edilmiştir [15]. Kumari ve ark'ı tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada, 6 ay- 3 yaş arası 154 febril konvülsiyon hastası ve 154 ateşli hastalığı olan çocuk değerlendirilmiş, febril konvülsiyon hastalarında anemi sıklığı demir eksikliği %63.6, ateşli hastalık grubunda ise %24.7 ifade edilmiştir. Bidabadi ve ark'ı tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada 6 ay-5 yaş arası 200 febril konvülsiyon hastası değerlendirilmiştir, anemi sıklığı %44 ifade edilmiştir. Bu çalışmaların aksine anemi sıklığını çok daha düşük bildiren çalışmalar mevcuttur. Hartfield ve ark'ı tarafından 2009 yılında Kanada'da yapılan çalışmada 361 febril konvülsiyon hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir [101]. Hastaların sadece %6'sında demir eksikliği anemisi olduğu ifade edilmiştir. Sadeghzadeh ve ark'ı ise 6 ay-3 yaş arası 100 ateşli hastalık, 100 febril konvülsiyon hastasını değerlendirmiştir, her iki grupta da demir eksikliği anemisi sıklığını %6 olduğunu ifade etmiştir [120]. Çalışmalar arasında anemi sıklığının farklı olmasının altında, anemi tanısında farklı kriterler kullanılması, çalışmaların kesitsel dizaynda planlanmaması, farklı coğrafyalarda yapılması ve farklı yaş grubundan hastaları değerlendirmeleri rol oynamaktadır.

Aziz ve ark'ı tarafından yakın bir zamanda yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, febril konvülziyon grubunda hemoglobin, hematokrit ve MCV seviyeleri ateşli hastalık grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir [114].

Ghasemi ve ark'ı demir eksikliği anemisi olan çocuklarda febril konvülziyon sıklığının daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (%51.3 & %27, $p<0.001$) [119]. Ayrıca febril konvülziyon grubunda Hb, Htc değerlerinin daha düşük, TDBK seviyesinin daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Habibian ve ark'ı tarafından 2014 yılında yapılan meta-analizde, 21 çalışma değerlendirilmiş ve demir eksikliği anemisinin febril konvülziyon riskinde orta dereceli bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir [121].

Çalışmamızda febril konvülziyon grubu ile ateşli hastalık grubu arasında ferritin seviyelerinin benzer olduğu görülmüştür ($p=0.911$). Daoud ve ark'ı, Vaswani ve ark'ı, Modaresi ve ark'ı, Sherjil ve ark'ı, Köksal ve ark'ı tarafından yapılan çalışmalarda febril konvülziyon hastalarında ferritin seviyesinin düşük olduğu ifade edilmiştir [15, 117, 122-124]. Ghasemi ve ark'ı, Bidabadi ve ark, Derakhhanfar ve ark'ı ise febril konvülziyon hastalarında kontrollere kıyasla ferritin seviyelerinin artış gösterdiğini ifade etmiştir [50, 107, 119].

Ancak kontrol grubunun ateşli hastalıklardan oluşması bir akut faz reaktanı olan ferritin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır. Ferritin seviyeleri ateş şiddetinde de etkilenmektedir, vücut sıcaklığı arttıkça ferritin seviyeleri de artış göstermektedir. Yine benzer şekilde, febril konvülziyon grubunda da hem altta yatan hastalık, hem de vücut sıcaklığı ferritin seviyelerini etkileyebilmektedir [119]. Çalışmamızda vücut sıcaklığın 38°C ve üzerinde nöbet geçirenlerde ferritin seviyesinin daha yüksek olması bu durumu doğrulamaktadır ($p=0.009$). Anemi sıklığı FK da artış göstermesine rağmen, ferritin seviyelerinin iki grup arasında benzer olması ferritin seviyelerini etkileyen çok sayıda faktör olmasına bağlıdır.

Çalışmamızda ayrıca konvülsif hastalarda folik asit ($p=0.022$) ve ALP ($p<0.001$) seviyeleri daha yüksek, kalsiyum ($p=0.014$), fosfor ($p=0.042$) ve PTH ($p=0.002$) seviyeleri daha düşük bulunmuştur.

Febril konvülziyon hastalarında folik asit seviyelerini değerlendiren çalışma sayısı sınırlı olup. Özkale ve ark'ı tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada febril nöbet geçiren çocuklarda folik asit seviyesinin çalışmamızın aksine daha düşük olduğu ifade edilmiştir [125].

Önceki çalışmalarda febril nöbet geçiren hastalarda bazı elektrolit anormallikleri olabileceği ifade edilmiştir. Namakin ve ark'ı tarafından yakın bir zamanda yapılan çalışmada febril konvülziyon hastalarında kontrollere kıyasla kalsiyum seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir [126]. Akbayram ve ark'l tarafından ülkemizde yapılan çalışmada da kalsiyum seviyelerindeki azalma doğrulanmıştır [127].

Papadimitriou ve ark'ı febril konvülziyon hastalarının hiperkalsiüri sıklığının daha yüksek olduğunu ifade etmiştir [128]. Diğer taraftan serum kalsiyum seviyelerinin azalmasının nöbet eşliğini düşürdüğü oldukça net bilinmektedir [129]. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak kalsiyum seviyeleri daha düşük bulunmuştur.

Thompson ve ark'ı ise nöbet sırasında ALP seviyelerinin yükseldiğini ifade etmektedir [130]. Çalışmamızda da bulgularımız bu doğrultuydu.

5.4 Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı.

- 1- Çalışmamız retrospektif kesitsel çalışma dizaynında olduğu için neden-sonuç ilişkisi değerlendirilememektedir.
- 2- Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmamakla birlikte normal Vitamin D ve demir seviyelerini belirlemede literatürden faydalanıldı. Diğer taraftan, vitamin D seviyelerinden ziyade vitamin D reseptör seviyesi epilepsi hastalarında olduğu gibi febril konvülziyon hastalarında farklı olabilirdi. Ancak analizlere vitamin D reseptörü dahil edilemedi.

- 3- Çalışmamıza dahil edilen ateşli hastalık grubunun yaş ortalaması febril konvülsiyon grubundan daha yüksekti, grupların yaş açısından benzer olmasının anemi parametreleri sonuçlarını etkilememesi için hastalar kendi yaş gruplarının -2SD altı değerleri anemi olarak değerlendirildi.



6 SONUÇ

Çalışmamızda febril konvülsiyon hastalarında Vitamin D seviyeleri değerlendirilmiş, febril hastalıklarla karşılaştırılmıştır. Vitamin D seviyelerinin epilepsi, parkinson ve demans gibi diğer SSS'i ilişkili hastalıklarla ilişkisinin aksine, febril konvülsiyon grubunda farklılık göstermediği görüldü. Ancak çalışmamız pilot çalışma niteliğinde olup, vitamin D ile ilişkili bulgularımız dikkatli yorumlanmalıdır. Bu konunun netlik kazanması için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın diğer dikkat çeken bulgusu, demir eksikliği anemisinin febril konvülsiyon grubunda daha sık izlenmesiydi. Konvülsiyon riskini arttırması nedeniyle demir eksikliği anemisinin özellikle 6 ay-5 yaş arası çocuklarda tedavi edilmesi, febril hastalıkların nöbetle birlikte seyretmesini engelleyecektir. Diğer bir ifadeyle, febril konvülsiyon hastalarının akut tedavisi sonrasında, anemi parametrelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Aneminin sadece konvülsiyonlarla değil, motor ve kognitif fonksiyonlarla da yakından ilişkili olması, anemi tedavisinin önemini arttırmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Shinnar S, *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. Febrile seizures, ed. Swanman K and Ashwal S. 2012: Elsevier Saunders.
2. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics, *Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure*. 2011. p. 389-94.
3. Neyzi O, *Konvulziyonlar*, in *Pediatrici.*, Ertuğrul T, Editor. 2002, Nobel Tıp Kitapevi. p. 1343-51.
4. Fetveit A., *Assessment of febrile seizures in children*. 2008,. p. 17-27.
5. Sugai, K., *Current management of febrile seizures in Japan: an overview*. Brain and Development, 2010. **32**(1): p. 64-70.
6. Yakut A., *Febril Konvüziyon*. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003. s.53-7.
7. Nelson, K.B. and J.H. Ellenberg, *Prognosis in children with febrile seizures*. Pediatrics, 1978. **61**(5): p. 720-727.
8. Tsuboi, T., *Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan*. Neurology, 1984. **34**(2): p. 175-175.
9. Özaydın, E., et al., *Febril konvüziyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2011. **5**(1).
10. Verity, C., N. Butler, and J. Golding, *Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6478): p. 1307-1310.
11. Offringa, M., A.A. Hazebroek-Kampschreur, and G. Derksen-Lubsen, *Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren*. Paediatric and perinatal epidemiology, 1991. **5**(2): p. 181-188.
12. Kobrinsky, N.L., et al., *Does iron deficiency raise the seizure threshold?* Journal of child neurology, 1995. **10**(2): p. 105-109.
13. Tanabe, T., et al., *Cerebrospinal Fluid and Serum Neuron-Specific Enolase Levels After Febrile Seizures*. Epilepsia, 2001. **42**(4): p. 504-507.
14. Wallace, S.J., *Factors predisposing to a complicated initial febrile convulsion*. Archives of disease in childhood, 1975. **50**(12): p. 943-947.
15. Vaswani, R.K., et al., *Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure*. Indian pediatrics, 2010. **47**(5): p. 437-439.
16. Kalueff, A., K. Eremin, and P. Tuohimaa, *Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3*. Biochemistry (Moscow), 2004. **69**(7): p. 738-741.
17. Haussler, M.R., et al., *Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2 vitamin D 3: genomic and non-genomic mechanisms*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2011. **25**(4): p. 543-559.
18. Przybelski, R.J. and N.C. Binkley, *Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2007. **460**(2): p. 202-205.
19. Consensus., s., *Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures*. Pediatrics, 1980. **66**(6): p. 1009-1012.
20. Epidemiology, C.o. and I.L.A.E. Prognosis, *Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. Epilepsia, 1993. **34**(4).
21. Hodgson, E.S., et al., *Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures*. American Academy of Pediatrics,, 2008. **121**(6): p. 1281-1286.
22. Sadleir LG and Scheffer IE., *Febrile seizures*, ed. BMJ. 2007. 307-11. .
23. Gökyiğit, A. and A. Çalışkan, *Prävalenz der fiberKrämpfe in Istanbuler grundschulen*. Internationale Pädiatre, 1988. **19**: p. 69-73.
24. Öztürk, M., A. Önal, and Y. Tümerdem, *Prevelance of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul*. Med Bull İstanbul, 2002. **35**: p. 79-84.
25. Okumura, A., et al., *Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures*. Pediatric neurology, 2004. **30**(5): p. 316-319.

26. Knudsen, F.U., *Febrile seizures—treatment and outcome*. Brain and development, 1996. **18**(6): p. 438-449.
27. Özmen M and Çalışkan M., *Febril konvülsiyonlar İst Çocuk Klin Derg 1995 116-21*
28. Jensen, F.E. and R.M. Sanchez, *Why Does the Developing Brain Demonstrate Heightened Susceptibility to Febrile and Other Provoked Seizures?*, in *Febrile seizures*. 2002, Elsevier. p. 153-168.
29. Camfield, P.R., et al., *The first febrile seizure—antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence*. The Journal of pediatrics, 1980. **97**(1): p. 16-21.
30. Berg, A.T., *Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature?* American Journal of Diseases of Children, 1993. **147**(10): p. 1101-1103.
31. Minchom, P. and S. Wallace, *Febrile convulsions: electroencephalographic changes related to rectal temperature*. Archives of disease in childhood, 1984. **59**(4): p. 371-373.
32. Waruiru, C. and R. Appleton, *Febrile seizures: an update*. Archives of Disease in childhood, 2004. **89**(8): p. 751-756.
33. Sahib El-Radhi, A., K. Withana, and S. Banajeh, *Recurrence rate of febrile convulsion related to the degree of pyrexia during the first attack*. Clinical pediatrics, 1986. **25**(6): p. 311-313.
34. Bethune, P., et al., *Which child will have a febrile seizure?* American Journal of Diseases of Children, 1993. **147**(1): p. 35-39.
35. Dubé, C., et al., *Endogenous neuropeptide Y prevents recurrence of experimental febrile seizures by increasing seizure threshold*. Journal of molecular neuroscience, 2005. **25**(3): p. 275-284.
36. Autret, E., et al., *Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures*. The Journal of pediatrics, 1990. **117**(3): p. 490-494.
37. Baulac, S., et al., *Fever, genes, and epilepsy*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(7): p. 421-430.
38. Lahat, E., et al., *Interleukin-1 β levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures*. Pediatric neurology, 1997. **17**(1): p. 34-36.
39. Lin, L.-C., et al., *Lower plasma neuropeptide Y level in patients with atypical febrile convulsions*. The Kaohsiung journal of medical sciences, 2010. **26**(1): p. 8-12.
40. Epstein, L.G., et al., *Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study*. Epilepsia, 2012. **53**(9): p. 1481-1488.
41. Lahat, E., et al., *Recurrent seizures in children with Shigella-associated convulsions*. Annals of neurology, 1990. **28**(3): p. 393-395.
42. Cendes, F. and R. Sankar, *Vaccinations and febrile seizures*. Epilepsia, 2011. **52**(s3): p. 23-25.
43. Özmen M ve ark, P.N., Febril konvülsiyon, Temel Pediatri, (Hasanoğlu and D.R. E, Bideci A)Güneş Kitabevi, . 2010, Ankara.
44. Nakayama, J. and T. Arinami, *Molecular genetics of febrile seizures*. Epilepsy research, 2006. **70**: p. 190-198.
45. Nakayama, J., *Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes*. Brain and Development, 2009. **31**(5): p. 359-365.
46. Mohamad A. Mikati and A.J. Hani, *Febril Seizures*, in *Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition*. 2015. p. 2829-2831.
47. Dervent A., *Febril konvülsiyonlar (çeviri: D. Uludüz)*. İstanbul Tıp Kitabevi. 2007. 220-34.
48. Visser, A.M., et al., *Fetal growth retardation and risk of febrile seizures*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. e919-e925.
49. Vestergaard, M. and J. Christensen, *Register-based studies on febrile seizures in Denmark*. Brain and Development, 2009. **31**(5): p. 372-377.
50. Derakhshanfar, H., et al., *Association between iron deficiency anemia and febrile seizure in children*. Med Glas (Zenica), 2012. **9**(2): p. 239-42.
51. Kumari, P.L., et al., *Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures—a case control study*. Indian pediatrics, 2012. **49**(1): p. 17-19.
52. Millichap, J.J. and J.G. Millichap, *Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures*. Pediatric neurology, 2008. **39**(6): p. 381-386.
53. Jankowiak, J. and B. Malow, *Seizures in children with fever: Generally good outcome*. Neurology, 2003. **60**(2): p. E1-E2.

54. Rosman, N.P., *Evaluation of the child who convulses with fever*. Pediatric Drugs, 2003. **5**(7): p. 457-461.
55. Yakut A. *Febril konvülsiyon*. *T Klin J Ped* 2003. 119-27.
56. Wallace KA. , *Febrile seizure*. 2005: Australian Family Physician 12-15.
57. Wolf P, S.S., *Febrile seizures*. *Current Management in Child Neurology* 2005 p.83-88
58. Verity, C.M., *Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence*. Archives of disease in childhood, 1998. **78**(1): p. 78-84.
59. Warden, C.R., et al., *Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings*. Annals of emergency medicine, 2003. **41**(2): p. 215-222.
60. Saltık, S., *Akut Nöbet ve Tedavisi* ,*Pediyatrik Aciller Sempozyumu* 2001: İstanbul. p. 115-24.
61. McIntyre J, R.S., Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al., *Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children*. Lancet, 2005: p. 205-210.
62. Bhattacharyya, M., V. Kalra, and S. Gulati, *Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures*. Pediatric neurology, 2006. **34**(5): p. 355-359.
63. Offringa, M. and R. Newton, *Prophylactic drug management for febrile seizures in children*. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2013. **8**(4): p. 1376-1485.
64. Capovilla, G., et al., *Recommendations for the management of "febrile seizures" Ad hoc task force of LICE guidelines commission*. Epilepsia, 2009. **50**(s1): p. 2-6.
65. Baumann, R.J. and P.K. Duffner, *Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter*. Pediatric neurology, 2000. **23**(1): p. 11-17.
66. Looker, A.C., et al., *Prevalence of iron deficiency in the United States*. Jama, 1997. **277**(12): p. 973-976.
67. Yılmaz E, Doğan Y, and G.S.v. ark., *2-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı*. Klinik Bilimler ve Doktor 2002: p. 481-485.
68. Eroğlu, Y. and G. Hiçsönmez, *Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi 'nde anemi görülme sıklığı ve nedenleri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1994. **37**: p. 267-271.
69. Oski, F.A., *Iron deficiency in infancy and childhood*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(3): p. 190-193.
70. Li, D., *Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in young rat brain tissues*. [Hokkaido igaku zasshi] The Hokkaido journal of medical science, 1998. **73**(3): p. 215-225.
71. Taneja, V., K. Mishra, and K. Agarwal, *Effect of maternal iron deficiency on GABA shunt pathway of developing rat brain*. Indian journal of experimental biology, 1990. **28**(5): p. 466-469.
72. Youdim, M.B., *Nutrient deprivation and brain function: iron*. 2000, Elsevier.
73. Georgieff, M.K., *Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency*. Nutrition reviews, 2011. **69**(s1).
74. Lozoff, B., et al., *Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance*. Pediatrics, 1987. **79**(6): p. 981-995.
75. Lozoff, B., A.W. Wolf, and E. Jimenez, *Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy*. The Journal of pediatrics, 1996. **129**(3): p. 382-389.
76. Walter, T., et al., *Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development*. Pediatrics, 1989. **84**(1): p. 7-17.
77. Palti, H., A. Meijer, and B. Adler, *Learning achievement and behavior at school of anemic and non-anemic infants*. Early human development, 1985. **10**(3-4): p. 217-223.
78. Hurtado, E.K., A.H. Claussen, and K.G. Scott, *Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation*. The American journal of clinical nutrition, 1999. **69**(1): p. 115-119.
79. Idjradinata, P. and E. Pollitt, *Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron*. The Lancet, 1993. **341**(8836): p. 1-4.
80. Moffatt, M., et al., *Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial*. The Journal of pediatrics, 1994. **125**(4): p. 527-534.
81. Cottrill, C.M. and S. Kaplan, *Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease*. American Journal of Diseases of Children, 1973. **125**(4): p. 484-487.

82. Young RSK, R.D., Hilmo A, et al. , *Severe anemia in childhood presenting as transient ischemic attacks*. *Stroke* 1983. p. 622-23.
83. Colina, K.F. and H.T. Abelson, *Resolution of breath-holding spells with treatment of concomitant anemia*. *The Journal of pediatrics*, 1995. **126**(3): p. 395-397.
84. Daoud, A.S., et al., *Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells*. *The Journal of pediatrics*, 1997. **130**(4): p. 547-550.
85. Holowach, J. and D.L. Thurston, *Breath-holding spells and anemia*. *New England Journal of Medicine*, 1963. **268**(1): p. 21-23.
86. Tugal, O., et al., *Recurrent Benign Intracranial Hypertension Due to Iron Deficiency Anemia: Case Report and Review of the Literature*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1994. **16**(3): p. 266-270.
87. Trujillo, M., J. Desenne, and H.B. Pinto, *Reversible papilledema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure*. *Annals of ophthalmology*, 1972. **4**(5): p. 378.
88. Ohyama, Y., et al., *Identification of a vitamin D-responsive element in the 5'-flanking region of the rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase gene*. *Journal of Biological Chemistry*, 1994. **269**(14): p. 10545-10550.
89. Hoenderop, J.G., et al., *Regulation of gene expression by dietary Ca²⁺ in kidneys of 25-hydroxyvitamin D 3-1 α -hydroxylase knockout mice*. *Kidney international*, 2004. **65**(2): p. 531-539.
90. Ünal, T., et al., *Is low serum 25 (OH) vitamin D a risk factor for childhood pneumonias&63*. *Dicle Medical Journal*, 2012. **39**(4): p. 531-535.
91. B., T., *Bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi programı ve değerlendirilmesi. XII. Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 1-5 Ekim 2013, Edirne: Kongre Kitabı*, . 2013.
92. Saggese, G., et al., *Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement*. *European journal of pediatrics*, 2015. **174**(5): p. 565-576.
93. Özkan B, K.G., *Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma*. Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşa, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* . 2014.
94. Han, S.W., et al., *Subclinical vitamin D insufficiency in Korean school-aged children*. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 2013. **16**(4): p. 254-260.
95. Munns, C.F., et al., *Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets*. *Hormone research in paediatrics*, 2016. **85**(2): p. 83-106.
96. Eyles, D.W., T.H. Burne, and J.J. McGrath, *Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2013. **34**(1): p. 47-64.
97. Walbert, T., G. Jirikowski, and K. Prüfer, *Distribution of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat*. *Hormone and metabolic research*, 2001. **33**(09): p. 525-531.
98. Sanchez B, R.J., Gallego R, et al. , *1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum*. 2009: p. 723-732.
99. van Etten, E., B. Decallonne, and C. Mathieu, *1, 25-dihydroxycholecalciferol: endocrinology meets the immune system*. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2002. **61**(3): p. 375-380.
100. Ibi, M., et al., *Protective effects of 1 α , 25-(OH) 2 D 3 against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture*. *Neuropharmacology*, 2001. **40**(6): p. 761-771.
101. Hartfield, D.S., et al., *The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009. **48**(4): p. 420-6.
102. Hartfield, D., *Iron deficiency is a public health problem in Canadian infants and children*. *Paediatrics & Child Health*, 2010. **15**(6): p. 347-350.
103. Johnston, M.V., *Iron deficiency, febrile seizures and brain development*. *Indian Pediatr*, 2012. **49**(1): p. 13-4.
104. Pisacane, A., et al., *Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years*. *BMJ*, 1996. **313**(7053): p. 343.
105. Naveed ur, R. and A.G. Billoo, *Association between iron deficiency anemia and febrile seizures*. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2005. **15**(6): p. 338-40.

106. Kumari, P.L., et al., *Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures--a case control study*. Indian Pediatr, 2012. **49**(1): p. 17-9.
107. Bidabadi, E. and M. Mashouf, *Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study*. Seizure, 2009. **18**(5): p. 347-51.
108. Heydarian, F. and H. Vatankhah, *The role of anemia in first simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years old*. Neurosciences (Riyadh), 2012. **17**(3): p. 226-9.
109. Pendo, K. and C.M. DeGiorgio, *Vitamin D3 for the Treatment of Epilepsy: Basic Mechanisms, Animal Models, and Clinical Trials*. Frontiers in Neurology, 2016. **7**: p. 218.
110. Hollo, A., Z. Clemens, and P. Lakatos, *Epilepsy and vitamin D*. Int J Neurosci, 2014. **124**(6): p. 387-93.
111. Hoecker, C.C. and J.T. Kanegaye, *First place winner*. Journal of Emergency Medicine. **23**(4): p. 367-370.
112. Thacher, T.D., et al., *Increasing Incidence of Nutritional Rickets: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2013. **88**(2): p. 176-183.
113. Kwak, B.O., et al., *Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis*. Seizure, 2017. **52**: p. 27-34.
114. Aziz, K.T., N. Ahmed, and A.G. Nagi, *Iron Deficiency Anaemia As Risk Factor For Simple Febrile Seizures: A Case Control Study*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017. **29**(2): p. 316-319.
115. Sharif, M.R., et al., *The Relationship between Iron Deficiency and Febrile Convulsion: A Case-Control Study*. Global Journal of Health Science, 2016. **8**(2): p. 185-189.
116. Srinivasa, S. and S.P. Reddy, *Iron deficiency anemia in children with simple febrile seizures-A cohort study*. Current Pediatric Research, 2014. **18**(2).
117. Sherjil, A., et al., *Iron deficiency anaemia--a risk factor for febrile seizures in children*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2010. **22**(3): p. 71-3.
118. Momen, A. and M. Hakimzadeh, *Case-control study of the relationship between anemia and febrile convulsion in children between 9 months to 5 years of age*. Vol. 1. 2003. 50-54.
119. Ghasemi, F., F. Valizadeh, and N. Taei, *Iron-deficiency Anemia in Children with Febrile Seizure: A Case-Control Study*. Iranian Journal of Child Neurology, 2014. **8**(2): p. 38-44.
120. Sadeghzadeh, M., P. Khoshnevis Asl, and E. Mahboubi, *Iron Status and Febrile Seizure- A Case Control Study in Children Less Than 3 Years*. Iranian Journal of Child Neurology, 2012. **6**(4): p. 27-31.
121. Habibian, N., A. Alipour, and A. Rezaianzadeh, *Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Iranian Journal of Medical Sciences, 2014. **39**(6): p. 496-505.
122. Daoud, A.S., et al., *Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure*. Epilepsia, 2002. **43**(7): p. 740-3.
123. Modaresi, M., et al., *Is Iron Insufficiency Associated With Febrile Seizure? Experience in an Iranian Hospital*. Vol. 3. 2012. 21-24.
124. Koksai, A.O., et al., *The Association Between Plasma Ferritin Level and Simple Febrile Seizures in Children*. J Pediatr Hematol Oncol, 2016. **38**(7): p. 512-6.
125. Ozkale, Y., et al., *Serum vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in children with febrile seizure*. Turk J Pediatr, 2015. **57**(4): p. 345-52.
126. Namakin, K., et al., *Serum Trace Elements in Febrile Seizure: A Case-Control Study*. Iranian Journal of Child Neurology, 2016. **10**(3): p. 57-60.
127. Akbayram, S., et al., *Major and minor bio-element status in children with febrile seizure*. Vol. 113. 2012. 421-3.
128. Papadimitriou, A., et al., *Hypercalciuria in children with febrile convulsions*. Pediatr Int, 2001. **43**(3): p. 231-4.
129. Han, P., B.J. Trinidad, and J. Shi, *Hypocalcemia-Induced Seizure: Demystifying the Calcium Paradox*. ASN NEURO, 2015. **7**(2): p. 1759091415578050.
130. Thompson, M.D., et al., *Hyperphosphatasia with neurologic deficit: a pyridoxine-responsive seizure disorder?* Pediatr Neurol, 2006. **34**(4): p. 303-7.