



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROTAVİRUS GASTROENTERİTİ İLE FEBRİL KONVULZİYON
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Neslihan BALTACI**

Ankara 2015



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROTAVİRUS GASTROENTERİTİ İLE FEBRİL KONVULZİYON
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Neslihan BALTACI**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Nüket YÜKSEL**

Ankara 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Nüket YÜKSEL'e, bu uzun ve zorlu süreçte birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında bana koşulsuz güvenen ve destek olan sevgili aileme

Sonsuz Teşekkür Ederim...

ÖZET

BALTACI, N. Rotavirus Gastroenteriti ile Febril Konvulziyon Arasındaki İlişkinin Saptanması, Uzmanlık Tezi, Ankara (2015).

Giriş ve Amaç: Rotavirüs (RV) enfeksiyonları genellikle gastroenterit tablosuyla karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında RV'ün ilişkili olduğu bazı klinik durumlar bulunmakta olup nörolojik tutulum bunlardan biridir. RV'nin nörolojik tutulum açısından en sık oluşturduğu klinik tablo benign konvulziyonlardır.

Bu çalışmanın amacı; RV ile febril konvulziyon (FK) arasındaki ilişkinin saptanması ve FK oluşumuna etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç-Yöntem: Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında gastroenterit nedeniyle Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'ne başvuran, yaşları 6 ay-6 yaş arasında değişen ve dışkıda hızlı immuno-kromatografik ölçüm yöntemi ile RV antijeni bakılan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.

Bulgular: 5542 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan %22'si RV(+) ve %78'i RV(-)ti. FK geçiren 50 hastanın 21'i (%42) RV(+); 29'u (%58) RV(-) olarak bulundu. Bütün hastalarda FK sıklığı %0.9; RV(+) olan hastalarda %1.7, RV(-) olanlarda %0,7 olarak saptandı. FK görülme riski, RV(+) hastalarda RV(-) hastalardan 2.59 kat yüksek olarak tespit edildi (güven aralığı=1.47-4.55).

Yaş [RV(+),FK(+)] hastalarda [RV(+),FK(-)] hastalara göre daha küçük saptandı ($p<0.05$). RV(+) ve RV(-) hastaların her ikisinde de FK'nın en fazla görülme riskine sahip olduğu yaş 13-18 ay olarak belirlendi.

FK(+) hastalarda RV değişkenine göre; cinsiyet, önceki FK öyküsü, aile öyküsü, nöbet tipi, ilk 24 saat içinde nöbetin tekrarı açısından bir fark bulunmadı. Gastroenterit ile FK arası süre [RV(+),FK(+)] hastalarda daha kısa olarak belirlendi (1.41 ± 0.11 gün).

[RV(+),FK(+)] grupta [RV(+),FK(-)] gruba göre sodyum (Na), magnezyum (Mg) düzeyleri düşük saptandı. FK(+) hastaların Na, Mg ve hemoglobin (Hb) değerleri FK(-) hastalardan düşük tespit edildi ($p<0.05$). Laboratuvar değişkenlerinden Na değerindeki 1 mmol/l'lik azalmanın FK geçirme olasılığını RV(+) hastalarda 1.47 kat, RV(-) hastalarda ise 1.24 kat arttırdığı görüldü (sırasıyla

odds oranı: 0.679, 0.809). RV(+) hastalarda Mg değerindeki 1 mg/dl'lik azalmanın FK riskini 5000 kat arttırdığı bulundu (odds oranı=0.0002).

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri RV(+) hastalarda RV(-)'lere göre yüksek saptandı ($p<0.05$); fakat FK ile ilişkilendirilemedi. Kalsiyum (Ca) [RV(+),FK(+)] grupta [RV(+),FK(-)] gruba göre daha düşük olup ($p<0.05$), FK açısından anlamlı bir fark belirlenmedi ($p=0.879$).

Sonuç: RV FK geçirme riskini 2.5 kat arttırmakta; ancak FK kliniğini değiştirmemektedir. Yaş, Na, Mg gibi değişkenler RV ile FK ilişkisi üzerinde etkili olabilir. Ancak geniş vaka serileri üzerinde çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, gastroenterit, RV, FK

SUMMARY

BALTACI, N. Determination Of The Relationship Between Rotavirus Gastroenteritis and Febrile Seizures, Thesis Of Expertise In Medicine, Ankara (2015).

Objective: Rotavirus (RV) infections usually emerge with gastroenteritis. Neurological involvement is an other clinical presentation of RV infection. Benign convulsions are the most common clinical presentation of the RV infections with neurological involvement. The aim of this study is to determine the relationship between RV and febril convulsion (FC) and identification of factors affecting the formation of FC.

Method: The records of patients whom ages ranged between 6 months and 6 years admitted to Turgut Ozal University School of Medicine Child Health and Diseases Department with gastroenteritis between January 2010 and January 2014 were evaluated retrospectively. The patients who undergone the quickly measurement of immuno-RV antigen with chromatographic method in the stool were included in the study.

Results: 5542 patients were found eligible for the study. 22% of the patients were RV(+) and 78% of the patients were RV(-). 50 patients had febrile convulsions and 21 (42%) of the patients were found RV(+) and 29 (58%) of the patients were found RV(-). FC incidence was found 0.9% for all patients. This rate was 1.7% and 0.7% for RV(+) and RV(-) patients respectively. The risk of FC in RV(+) patients was determined as 2:59 fold higher than in RV(-) patients (confidence interval = 1:47 to 4:55). The ages of [RV(+),FC(+)] patients were found smaller than the ages of [RV(+),FC(-)] patients ($p < 0.05$). The most risky age for FC was found 13-18 months both in RV(+) and RV(-) patients. In FK(+) patients according to RV variable there was no significant difference in terms of, gender, previous FC history, family history, seizure types, reoccurrence of seizure within 24 hours. The time passed between gastroenteritis and FC was determined to be shorter in [RV(+),FS (+)] patients. (1.41 ± 0.11 days). In [RV(+),FK(+)] group, sodium (Na), magnesium (Mg) levels were significantly lower when compared to [RV(+),FK(-)] group. In FK (+) patients,

Na, Mg, and hemoglobin (Hb) values it were found lower than the FK(-) patients ($p < 0.05$).

1 mmol / l reduction of Na value, was shown to improve FC possibility 1.47 and 1.24 fold in RV(+) and RV(-) patients respectively (odds ratio:0.679, 0.809) respectively). 1 mg/dl reduction of Mg value was found to increase the risk of FC 5000 times in RV (+) patients (odds ratio = 0.0002).

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) values were higher in RV(+) patients ($p < 0.05$); but there was no significant correlation between FC and these values. Calcium (Ca) level was lower in [RV(+),FS(+)] group than [RV(+),FK(-)] group, ($p < 0.05$) but there was no significant correlation between FC and these values.

Conclusion: RV increased the risk of FC 2.5 fold, but it has not changed the FC clinic. The variables such as age, Na and Mg levels can be effective on RV and FC relation. However there is need for research with the large case series.

Key words: Child, gastroenteritis, FC, RV

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ROTAVİRÜS (RV)	3
2.1.1. Viral Yapı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Bulaş Yolları	7
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Klinik.....	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.7. Tedavi.....	12
2.1.8. Korunma.....	13
2.2. ROTAVİRÜS VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU	14
2.2.1. Giriş.....	14
2.2.2. Sıklık	14
2.2.3. Patofizyoloji	14
2.2.4. Klinik.....	17
2.2.5. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Bulguları	19
2.2.6. Elektroensefalografi (EEG) Bulguları.....	19
2.2.7. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme Bulguları.....	19
2.2.8. Hastaların Nörolojik Açından Yönetimi	20

2.2.9. Prognoz	20
2.3. FEBRİL KONVULZİYON (FK)	21
2.3.1. Giriş.....	21
2.3.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	21
2.3.2.1. Enfeksiyonlar	21
2.3.2.2. Aşılar.....	22
2.3.2.3. Predispozan Faktörler	23
2.3.2.4. Genetik Yatkınlık.....	24
2.3.2.5. Hipokampal Lezyonlar	24
2.3.3. Klinik Özellikler.....	25
2.3.4. Ayırıcı Tanı	27
2.3.5. Tanısal Değerlendirme	28
2.3.6. Tedavi Seçenekleri	29
2.3.7. Önleyici Tedavinin Rolü	29
2.3.7.1. Antiepileptik Tedavi	29
2.3.7.2. Antipiretik Tedavi.....	30
2.3.8. Prognoz	30
2.3.8.1. Tekrarlayan Febril Konvulziyon.....	30
2.3.8.2. Takip Eden Epilepsi.....	31
2.3.8.3. Takip Eden Temporal Lob Epilepsisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ.....	33
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ADEM	: Akut Dissemine Ansefalomyelit
AFK	: Afebril Konvulziyon
Ark.	: Arkadaş
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
Cr	: Kreatinin
CP	: Serebral Palsi
CWG	: Hafif Gastroenterit Esnasında Görülen Benign Konvulziyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift Zincirli Ribonükleik Asit Genomu
DTaP	: Difteri, Tetanus Toksoid ve Asellüler Boğmaca
DTP	: Difteri, Tetanoz Toksoidleri ve Tam Hücreli Boğmaca
EEG	: Elektroensefalografi
ELİSA	: Enzim-Linked İmmunosorbent Assay
EM	: Elektron Mikroskopi
ENS	: Enterik Sinir Sistemi
ER	: Endoplazmik Retikulum
FK	: Febril Konvulsiyon
FK (-)	: Febril Konvulziyon Geçirmemiş
FK (+)	: Febril Konvulziyon Geçirmiş
FSE	: Febril Status Epileptikus
GABA	: Gama-Aminobutirik Asit
GEFS	: Jeneralize Epilepsi Sendromu
Hb	: Hemoglobin
HHV-6	: Human Herpes Virus-6
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
Hib	: Hemofilus İnfluenza B

5-HT3	: 5-Hidroksi Triptamin
IPV	: İnaktive Polio
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KKK	: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
KKKV	: KKK-Varisella Kombine
LP	: Lomber Ponksiyon
MERS	: Geri Dönüşümlü Splenial Lezyonlu Hafif Ansefalopati/Ansefalit
MR	: Manyetik Rezonans
Na	: Sodyum
NEC	: Nekrotizan Enterokolit
NO	: Nitrik Oksit
NSP	: Non-Strüktürel Protein
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
OD	: Otozomal Dominant
ORS	: Oral Rehidratasyon Sıvısı
Ort.	: Ortalama
PAGE	: Poliakrilamid Jel Elektforezi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RV	: Rotavirus
RV(-)	: Rotavirus Antijeni Negatif
RV(+)	: Rotavirus Antijeni Pozitif
RVGE	: Rotavirus Gastroenteriti
[RV(-),FK(+)]	: Rotavirus Antijeni Negatif FK Geçiren Grup
[RV(+),FK(+)]	: Rotavirus Antijeni Pozitif FK Geçiren Grup
SD	: Standart hata
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Sn	: Saniye
VP	: Viral Protein

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Elektron mikroskopisinde RV görünümü	3
Şekil 2. 11 RNA segmentinin kodlanması ve RV tabakaları	4
Şekil 3. Reovirus ailesinden RV ve serotiplendirilmesi.....	5
Şekil 4. RVGE-Türkiye ve dünya çapındaki prevalansına ilişkin tahminler	6
Şekil 5. RV ishalinde villuslarda atrofi ve kısalma.....	7
Şekil 6. RVGE'nde patofizyolojik mekanizma	8
Şekil 7. RV ile enfekte barsak epitel hücreesindeki olaylar	9
Şekil 8. FK ile ilişkili genler ve lokalizasyonları	24
Şekil 9. FK'nın klinik sınıflandırılması	25
Şekil 10. FK'ya tanısal yaklaşım	29
Şekil 11. Hastaların dağılımı.....	35

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. RV(+) ve RV(-) hastaların FK(+) ve FK(-) olma sıklıkları.....	36
Tablo 2. FK(+) hastalarda klinik ve görüntüleme bulgularının yüzdelerik oranları.....	36
Tablo 3. FK(+) ve FK(-) hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. FK(+) hastaların RV, Na ve Mg değişkenine göre incelenmesi.....	38
Tablo 5. FK(+) hastaların RV ve yaş değişkenine göre incelenmesi.....	38
Tablo 6. FK(+) hastaların RV(+) ve RV(-) olmasına göre klinik ve görüntüleme bulgularının yüzdelerik oranları	39
Tablo 7. FK(+) hastaların RV(+) ve RV(-) olmasına göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 8. RV(+) hastaların FK(+) ve FK(-) olmasına göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. RV ve FK için grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

RV (rotavirüs) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen ciddi ishallerin başlıca nedenidir (1,2). Sosyoekonomik koşullara ve hijyen kurallarına bağlı olmaksızın 0-5 yaş arası çocukların çoğunluğu RV ile enfekte olmaktadır (2).

RV, reoviridae ailesinin bir üyesidir (3). 11 segmentli ve çift zincirli (dsRNA) bir RNA (ribonükleik asit) genomuna sahiptir (4). Her bir RV genom segmenti yapısal olan veya yapısal olmayan viral protein kodlar. Bu segmentlerin altısı virüs partiküllerinde bulunan yapısal proteinleri (VP1-7) ve diğer altı segment ise yapısal olmayan proteinleri (non-strüktürel protein; NSP1-6) kodlar (5).

RV enfeksiyonları genellikle gastrointestinal sisteme lokalize olur, bununla birlikte bazı klinik durumlarla RV'ün ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (6). Alt ve üst solunum solunum yolu enfeksiyonu, febril ve afebril konvulziyon (FK ve AFK) meningoensefalit, ensefalit gibi santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları, ani bebek ölümü, hepatit, nekrotizan enterokolit, invajinasyon, biliyer atrezi gibi klinik durumlara neden olduğu bildirilmiştir (7,8,9).

RV'ün SSS ile ilgili komplikasyonlara ne şekilde sebep olduğu anlaşılammıştır. Direkt SSS tutulumunun, RV ile ilişkili nöbetlerin en sık olası nedeni olduğuna inanılmaktaysa da son yapılan çalışmalarda virüsün sekonder etkilerinin de nörolojik tutulumu neden olabileceği gösterilmiştir (10).

Virüs herhangi bir elektrolit veya sıvı dengesizliğine ve metabolik anormalliğe neden olmaksızın nörolojik bazı semptomlara neden olabilmektedir (10).

RV enterositleri toksin benzeri aktivite (NSP4 gibi) ile hasarlamaktadır. RV'ün nitrik oksit (NO) metabolitlerini indükleyerek, NSP4 aracılığıyla veya kalsiyum (Ca) mobilizasyonunu stimüle ederek nörotoksositeye yol açtığı gösterilmiştir (11-14).

Farklı çalışmalarda RV enfeksiyonu seyri sırasında gelişen nörolojik tutulumun sıklığı %2 ile %5 olarak bildirilmektedir (15-18). Johansen ve ark.'ları (19), nöbet insidansını %4 olarak bildirmişlerdir.

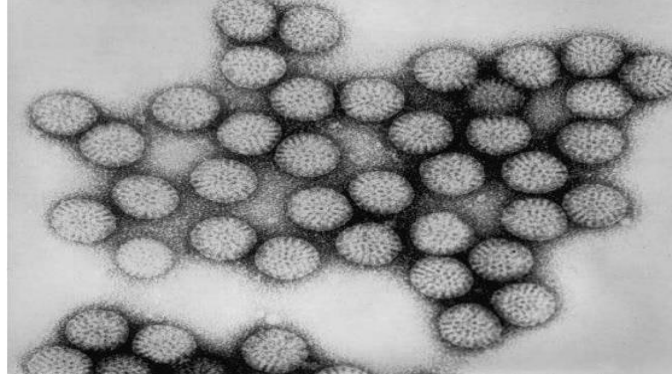
FK çocuklarda nöbetlerin yaygın sebeplerinden biridir. 5 yaş altı çocukların %2 ile %4'ünde görülebilir ancak bu insidans bazı toplumlarda %15'e kadar çıkabilir. FK 3 ay-6 yaş arası, herhangi bir SSS enfeksiyonu veya inflamasyonu, konvulsiyon oluşturabilecek akut sistemik, metabolik anormalliği, afebril nöbet hikayesi olmayan 38°C ve üzerindeki yüksek ateş ile ilişkili nöbetlerdir (20).

Bu çalışmanın amacı çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümüne başvuran rotavirus gastroenteriti (RVGE) olduğu tespit edilen hastalarda, RV ile FK arasındaki ilişkinin saptanması ve FK oluşumuna etki eden faktörlerin belirlenmesidir. RVGE esnasında geçirilen FK'nın sıklığının saptanması, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROTAVİRÜS (RV)

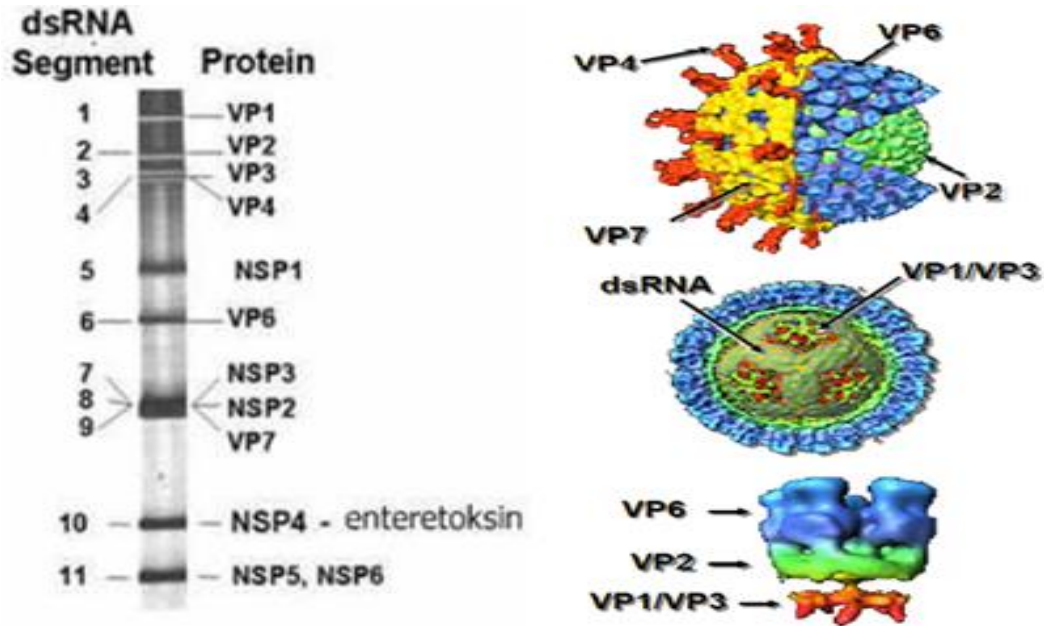
RV ilk olarak 1973 yılında, Avustralya’da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog ve arkadaşları tarafından bakteri dışı ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir (21). Virüs tekerleğe benzediği için 1978 yılında Latince tekerlek anlamına gelen rota ismi verilmiştir (22) (Şekil 1).



Şekil 1. Elektron mikroskopisinde RV görünümü (21,22)

2.1.1. Viral Yapı

RV, reoviridae ailesinin bir üyesidir (3). Reovirüsler, RNA virüsü olup solunum ve sindirim kanalını enfekte eder (4). RV çıplak (zarfsız), 65-75 nm yarı çapındadır. RV'ün kapsidi ikozahedral yapıdadır. 11 segmentli ve çift zincirli (dsRNA) bir RNA genomuna sahip olup genetik materyeli arasında değişim görülebilir (4). Her bir RV genom segmenti yapısal olan veya yapısal olmayan viral protein kodlar. Bu segmentlerin altısı virüs partiküllerinde bulunan yapısal proteinleri (VP1-7) ve diğer altı segment ise yapısal olmayan proteinleri (Non-strüktürel protein; NSP1-6) kodlar (Şekil 2). Yalnızca 11.segment 2 protein kodlar (5). Genomik materyal her bir tabakası antijenik ve infeksiyöz özellik açısından önemli proteinleri içeren üç katlı kapsid ile çevrilidir. RV dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek olmak üzere 3 tabakadan oluşur (23) (Şekil 2).



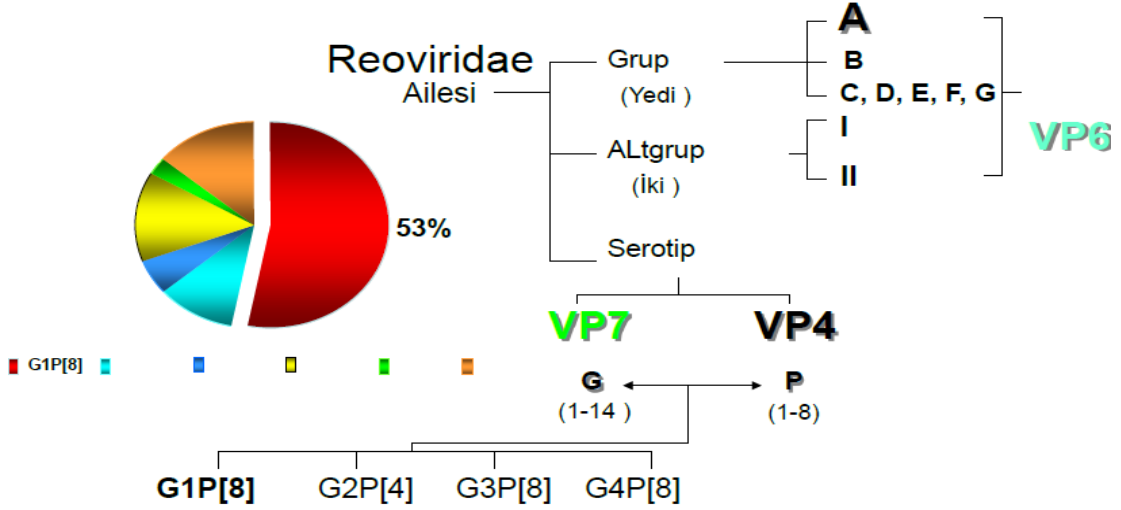
Şekil 2. 11 RNA segmentinin kodlanması (5) ve RV tabakaları (24)

Viral genom, VP1 ve VP3 ile birlikte merkezde bulunur ve bunu çevreleyen iç tabaka VP2'den oluşur. Çekirdekte baskın olarak VP2 bulunur (25,26) dsRNA ile etkileşim halindedir. VP2 proteini RV çekirdek yapısının oluşumunda ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Viral RNA'ya bağlanarak çift zincirli RNA'nın kapsidle kaplanmasında ve replikasyonun gerçekleşmesinde görevi vardır (27).

Viral genomu çevreleyen VP6, VP2 ile birlikte çift katlı ara katmanı oluşturmaktadır. Antikor bağlanma kısımlarının yer aldığı VP6 serogruplarda önem taşımaktadır (28,29). Kapsid içinde yer alan proteinlerin antijenik özellikleri, RV'ün gruplara, alt gruplara ve serotiplere sınıflandırılmasını sağlar. Yedi RV grubu (A-B-C-D-E-F-G) tanımlanmıştır. A, B ve C grubu insan ve hayvanları; D-G grupları ise sadece hayvanları enfekte eder (30). RVGE'ye neden olan ve endemik enfeksiyona en sık sebep olan A grubudur (4,30).

Dış kapsid, VP4 ve VP7'den oluşur. Her iki protein de enfeksiyonun doğal seyri sırasında nötralizan antikor yanıtını uyarabilirler ve koruyucu bağışıklıkta rol oynar. VP4'e göre P serotipleri, VP7'ye göre ise G serotipleri tanımlanmıştır. Klinik önemi dolayısıyla değerlendirmede en sık G serotiplendirmesi kullanılmaktadır (30). A grubundan dört RV serotipi dünyada baskın şekilde bulunmaktadır: G1P[8],

G2P[4], G3P[8] ve G4P[8]; G1P1 A8 küresel olarak en yaygın olan tiptir (31) (Şekil 3).



Şekil 3. Reovirus ailesinden RV ve serotiplendirilmesi (31)

2.1.2. Epidemiyoloji

RV'ler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen ciddi ishallerin başlıca nedenidir (1,2). Sosyoekonomik koşullara ve hijyen kurallarına bağlı olmaksızın 0-5 yaş arası çocukların çoğunluğu RV ile enfekte olmaktadır (2). Gastroenterit nedeniyle hastaneye yatışların %20-60'ından RV'ün sorumlu olduğu gösterilmiştir (28).

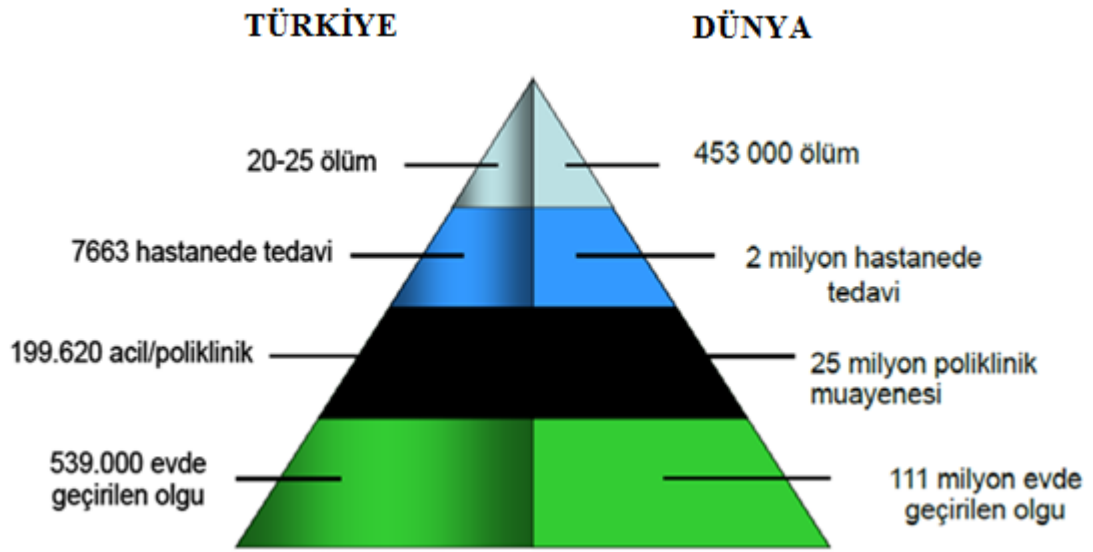
İshal, 5 yaş altındaki çocuklarda %15 oranında ölümle sonuçlanmakta ve RV ishal etkenlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Dolayısıyla RVGE 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %5 inden sorumludur (32).

5 yaş altındaki çocuklarda RVGE sırasında dünyada her yıl 111 milyon vaka ev bakımına, 25 milyon vaka klinik kontrole, 2 milyon vaka hastanede yatışa ihtiyaç duymakta ve 352,000-592,000 (ortalama 440,000) vaka ise ölümle sonuçlanmaktadır (32) (Şekil 4).

RVGE'den ölümlerin %80'den fazlası Güney Asya ve Afrika gibi az gelişmiş bölgelerde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise mortalite düşük ancak morbidite yine yüksektir (1).

Türkiye'de ise dört büyük ilimizde 2005-2006 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ishal nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı çocukların %53'ünde RV saptanmıştır (33).

5 yaş altı çocuklarda RVGE nedeniyle Türkiye'de her yıl 539.000 vaka ev bakımına, 199.620 vaka acil/poliklinik kontrolüne, 7663 vaka hastanede yatarak tedaviye ihtiyaç duymakta ve 20-25 ölüm vakası görülmektedir (34) (Şekil 4).



Şekil 4. RVGE-Türkiye ve dünya çapındaki prevalansına ilişkin tahminler (32,34)

RVGE'nin şiddeti yaşa göre değişir (35,36). Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirken, primer enfeksiyon 9-23 aylık çocuklarda pik yapar (2). Özellikle 5-24 aylık çocuklarda klinik olarak daha ağır seyirlidir (37). Enfeksiyonun yenidoğanlarda daha az şiddette görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılamamakla beraber anneden geçen antikorların etkili olabileceği öne sürülmüştür (36).

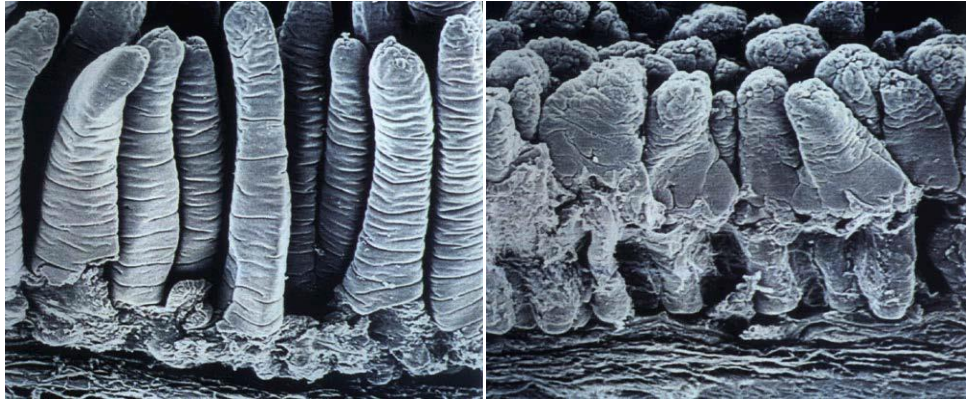
RVGE, tüm yıl boyunca saptanabilmekle beraber en sık soğuk aylarda kış ve ilkbaharda artış göstermektedir (38). Amerika ve Avrupa'da yoğunluk aralık ve mart ayları arasındadır (39). Ülkemizde yapılan çalışmalarda en yüksek sıklık ocak ve şubat aylarında görülmüştür (40).

2.1.3. Bulaş Yolları

RV'ün klasik olarak fekal-oral yolla bulaştığı düşünülmektedir (41). Ayrıca kişiden kişiye direkt temas ve kontamine çevre aracılığı ile de bulaşmaktadır. Araştırmacılar, bez atılan kutularda, oyuncaklarda, musluklarda, bez değişim yerlerinde, el yıkama yerlerinde RV saptamışlardır. Küçük çocuklarla yakın temasta bulunan erişkinler, bakım evlerinde olan ve hastanede yatan yaşlılar ve sık seyahat eden yetişkinler de bulaş açısından risk grubundadır (42). Soğuk aylarda enfeksiyon sıklığının artması solunum yolu ile yayılımı düşündürmektedir (42).

2.1.4. Patogenez

RVGE ince barsakta sebep olduğu histopatolojik bulgular; villuslarda atrofi ve kısalma (Şekil-7), kript hiperplazisi, endoplazmik redikulumun (ER) sisternasında şişme ile birlikte enterosit vakuolizasyonu ve intestinal lamina propriyada mononükleer hücre infiltrasyonudur.

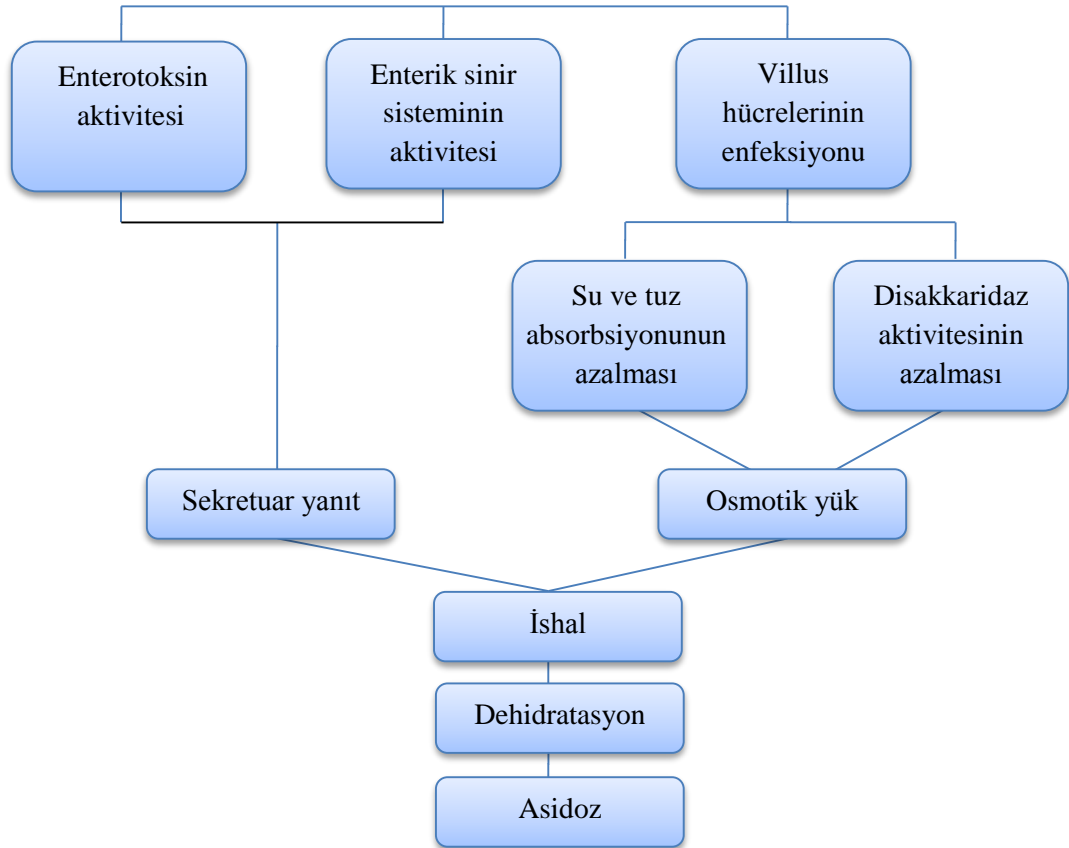


Şekil 5. RV ishalinde villuslarda atrofi ve kısalma (43)

Hastalığın oluşmasında ve seyrinde, hem viral hem de konak faktörleri etkilidir. RVGE patogenezinde malabsorbsiyon, viral enterotoksin ve enterik nöronal sistemin uyarılması etkin faktörlerdir (44) (Şekil 6).

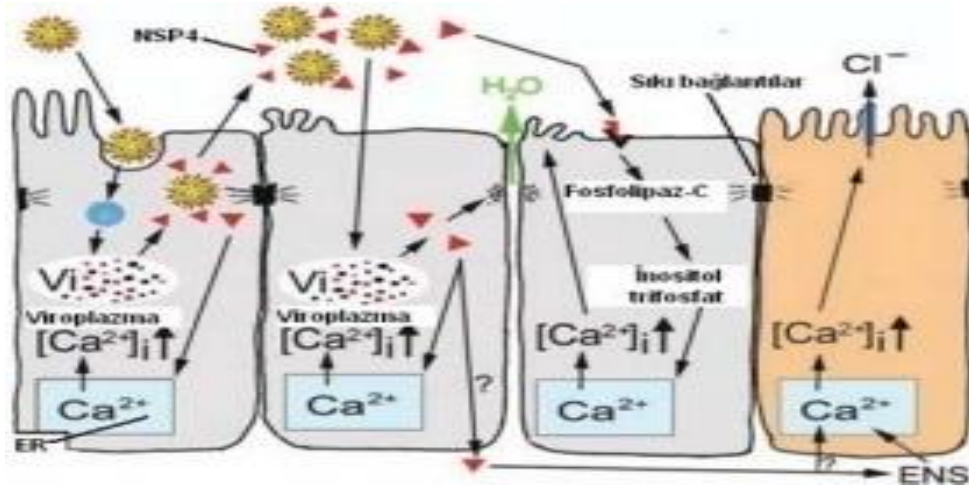
RVGE sırasında oluşan patolojik değişiklikler temel olarak ince barsakla sınırlıdır. RV mikrovillus yapısındaki faktin, villin ve tubulin proteinlerini etkileyerek mikrovillus iskeletinin bozulmasına neden olur. Enfekte enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan alkalin fosfataz, sükroz, maltaz gibi sindirim enzimlerinin

aktiviteleri azalır. Sindirilmemiş monosakkarit ve disakkaritler, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin kolona geçmesi sonucunda osmotik ishal oluşur. RV plazma membran geçirgenliğini artırır (44).



Şekil 6. RVGE'nde patofizyolojik mekanizma (44)

Villus enterositlerinin enfeksiyonu, hem plazma membranında hem de ER'da Ca geçirgenliğinin artışı, hücre içi Ca artışı ve hücre ölümüyle sonuçlanan olayları tetikler. RV enfeksiyonu, hücre içi Ca artışıyla, enfekte olan hücrelerden salınan ve viral enterotoksin olan NSP-4 aracılığıyla enfekte olmayan hücrelerde parakrin etki oluşturur. Şekil 7'de belirtildiği gibi, NSP4 bu hücrelere reseptör aracılığıyla bağlanarak fosfolipaz C-inositol trifosfat kaskadını tetikler. ER'dan Ca salınmasına neden olur ve hücre içi Ca artar (44).



Şekil 7. RV ile enfekte barsak epitel hücresindeki olaylar (44)

NSP4'ün enterositteki diğer etkisi ise sıkı kavşakların bozulmasıdır. Bu etki sonucunda hücrenin çevresinden su ve elektrolit kaybı oluşur. Gastrointestinal kanalda villus epitelinin hemen altında bol miktarda enterik sinir sistemi (ENS) bulunur (46). NSP4 enterokromafin hücrelerine bağlanarak 5-hidroksi triptamin (5-HT) salınımını indükleyerek ENS'yi uyarır. ENS'nin uyarılmasıyla, kript hücrelerinden su ve elektrolit salınır. Enfekte hücrelerden kemokin ve prostaglandin sekresyonu da ENS'yi uyarabilir. NSP4 ve ENS RVGE'de oluşan sekretuar ishalde önemli rol oynamaktadır (44,45).

2.1.5. Klinik

RV'ün oluşturduğu temel klinik tablo akut gastroenterittir. RV enfeksiyonları belirtisiz enfeksiyondan ağır dehidratasyonla seyreden ölümcül gastroenterite kadar geniş bir klinik yelpaze gösterebilir. Hemen her çocuk 5 yaşından önce belirtili veya belirtisiz olarak RV ile enfekte olmaktadır (43). Hastalık bulguları çoğunlukla virusla temastan 12 saat-4 gün sonra başlar ve 4-8 gün sürer (7). RVGE olan çocuklarda hastalığın erken dönemlerinde genellikle kusma ve ateş ortaya çıkar. Hafif ateş, çocukların %30-50'sinde görülür. Kusma sık görülür ve diğer enfeksiyon ajanlarının neden olduğu gastroenteritlerle karşılaştırıldığında daha uzun sürer. Dışkı genellikle suludur, kan içermez ama vakaların yaklaşık %20'sinde mukus vardır. Tipik olarak günde 10 -20 kez sulu dışkılama olur (8).

İmmün eksikliği olan hastalar, İnsan bağışıklık yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu olan kişiler, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu olgularında ishal daha şiddetli ve daha uzun sürmektedir (46). Özellikle küçük çocuklarda elektrolit bozuklukları ve dehidratasyon gelişir (47). Uzun süreli ishal, ikincil disakkaridaz eksikliğine neden olarak ishal süresini uzatabilir (8).

RVGE nedeniyle hastaneye yatan çocukların yaklaşık %67'sinde karaciğer enzimlerinin geçici olarak arttığı görülmüştür (7). RV'ün üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, ateşli ve ateşsiz konvulziyon (FK ve AFK), meningoensefalit, ensefalit, polimyelit benzeri sendrom, santral pontin myelinozis, invaginasyon, nekrotizan enterokolit (NEC), Kawasaki hastalığı, Reye sendromu, karaciğer absesi, pankreatit, miyozit, ani bebek ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (7,8).

Yenidoğanlarda RVGE'nin daha az görüldüğü bilinmektedir (48). Yenidoğanlarda enfeksiyonlar çoğunlukla asemptomatik veya hafif derece olduğu için tespit edilemiyor olabilir (49). Anneden plasenta yolu ile geçen antikolar ve barsağın fizyolojik olgunlaşma eksikliği yenidoğanlarda enfeksiyonunun hafif olmasında önemli rol oynayabilir. Ancak yenidoğanlarda akut gastroenterit, NEC ve beslenme intoleransı birlikteliği de bildirilmiştir (50). Prematürlerde anneden geçen antikolar eksiktir ve bu nedenle belirtili RVGE olasılığı artar. Prematür yenidoğanlarda karında distansiyon, barsak anslarının dilatasyonu, kanlı mukuslu ishal daha sık görülmektedir (51).

RV genellikle ince barsaktaki epitel hücrelerinde yerleşir (50). Son çalışmalar bağışıklığı normal ve immün yetersizliği bulunan enfekte çocuklar ve hayvanlarda, RV antijen veya nükleik asitlerinin barsak dışı yerleşim gösterdiğinden de bahsetmektedir. Bunlar kan, lamina propria, mezenterik lenf nodları, akciğer, karaciğer, kalp, santral sinir sistemi (SSS), endotelial hücreler, böbrek ve safra kanalları gibi bölgelerdir (52). Enfeksiyon sırasında RV'ün barsaklarda sınırlı kaldığı varsayımına aykırı olarak, immün sistemi normal, RVGE olan çocukların %67 sinde RV antijenemisi bildirilmiştir. Kanda RV RNA'sının saptanma oranları %0 ile %64'e kadar değişkenlik göstermiştir. Ancak, kanda virusa ilişkin RNA varlığının her zaman hastalık göstergesi olup olmayacağı noktası da tartışılmaktadır (50).

2.1.6. Tanı

RVGE'nin yalnızca klinik bulgularla ayırt edilmesi mümkün değildir. Tanının doğrulanması için laboratuvar yöntemlerine gereksinim vardır (53). Dışkı örneklerinde RV'ü saptamak için, 1980'lerden önce elektron mikroskopisi gerekirken, 1980'li yıllarda enzim-linked immunosorbent assay (ELISA), elektron mikroskopisi (EM)'nin yerini almıştır (54). EM etkili, güvenilir bir yöntem olmasına rağmen özel araç gereç ve deneyim gerektirmesi ve virüsün tesbiti için her bir ml dışkı örneğinde en az 100 000 yapısı bozulmamış sağlam viral partikül içermesi gerektiğinden pratik bir yöntem değildir (55).

Pratikte en sık kullanılan testler dışkıda viral antijen tayini yapan lateks aglütinasyon, ELISA ve immün kromatografik testlerdir. Bu testler çok zor olmayıp özel araç ve deneyim gerektirmezler. Kolay, çabuk sonuçlanan, oldukça duyarlı (%70-98) ve özgül (%71-100) olan testlerdir. Yenidoğanlarda ve altta yatan başka barsak hastalığı olanlarda, yanlış pozitif sonuçlar verebilir (56). Bu testlerle sadece RV grup A tespit edilir. Grup B ve C RV tanısı için VP6 antijenlerine karşı grup spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir (57). Çocuklarda akut gastroenterit yapan viral enfeksiyöz ajanların tanısı için reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) gibi yeni moleküler yöntemler bunların yanında hücre kültürü teknikleri geliştirilmiştir (58). RV grup A'nın tespit edildiği tanı testleri arasında RT-PCR epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan esas tanı tekniğidir. RV'ün P ve G serotiplerinin tanımlanmasını sağlar. İshalin başlangıcından 4-57 gün sonrasına kadar virusun atılımı belirlenebilir (58).

Virus izolasyonu, lateks aglütinasyon ve ELISA'ya göre daha duyarlıdır, ancak virusun hücre kültüründe büyütülmesi zor olduğu için tanıda nadiren kullanılır (55). PAGE, RV RNA bölümlerinin göç biçimine bağlı olarak sınıflandırılmasında ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (59). Pratikte kullanılan testler 6 aydan küçük bebeklerde yanlış sonuç verebildiğinden, 6 aydan küçük bebeklerde, ELISA IgG, M, A tanıda daha değerlidir. RV, ELISA IgA, yenidoğanlarda serolojik cevabın gösterilmesinde oldukça değerlidir (60).

2.1.7. Tedavi

RVGE'nin temel tedavisi, kusma ve ishale kaybedilen sıvıların ağızdan veya intravenöz yolla yerine konulmasıdır. Tedaviye erken başlamak ciddi dehidratasyon gelişmesini önlemede etkilidir (61).

Oral rehidratasyon sıvısı (ORS) ishalin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır ve 5 yaş altındaki çocuklarda ishalin neden olduğu mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır (62). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği standart ORS'de, sodyum (Na) (90 mmol/ L), potasyum (K) (20 mmol/L), klor (Cl) (80 mmol/L), sitrat (10 mmol/L), ve glukoz (111 mmol/L) bulunur. Standart ORS ishale kaybedilen sıvı ve elektrolit kaybını yerine koyar. Standart ORS yanısıra hipoosmolar, pirinç bazlı, çinko ilaveli, alanin, glutamin, glisin aminoasitleri içeren farklı ORS çeşitleri geliştirilmiştir (63). Hastalar ORS'yi ağızdan alamaz ise nazogastrik sonda ile verilebilir (64). Şiddetli dehidratasyon ve şok durumunda, ciddi elektrolit ve kan gazı bozukluğunda, paralitik ileusta, kayıpların ORS ile karşılanamadığı durumlarda, siyanotik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalık varlığında intravenöz mayi verilmelidir (62). ORS ile ishale bağlı ölümlerde belirgin azalma görülmüştür. ORS düşük kalorili olduğu için, dehidratasyon düzeltildikten sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede beslenmeye başlanması gerekir (56). Çocuklara yaşına uygun kompleks karbonhidrat içeren besinler verilmeli, şeker oranı yüksek gıdalar osmotik yükünden dolayı tercih edilmemelidir (65).

Anne sütünde viral enfeksiyonlara karşı laktoferrin ve laktadherin ve Ig A bulunduğundan anne sütü alan bebekler, anne sütüyle beslenmeye devam etmelidir (61). Antiemetikler sedasyon ve distoni gibi yan etkileri olduğundan gastroenterit tedavisinde önerilmemektedir. Ondansetron, 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek kusmayı önler ancak kusmanın tekrarlamasını azaltmaz. Bu ilaçlar üzerine yeterli çalışmalar yapılmadığı için akut gastroenteritlerin tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (66). İmmunglobulin preparatlarının virusün atılım süresi ve ishal süresinde etkili olduğu gösterilmiştir ama rutin olarak kullanılmamaktadır (61).

Özetle; sıvı, elektrolit ve beslenme önerileri dışında, antibiyotikler, ishal kesici ilaçlar gibi diğer tedavilerin RVGE tedavisinde yeri yoktur (61).

Ayrıca racecadotril isimli bir ilaç (enterik enkefalinaz inhibitörü) yurt dışında RV ishalinin tedavisinde kullanılmakta olup RV'nin enterik sinir sistemi üzerindeki etkisini azaltmaktadır (67).

2.1.8. Korunma

RVGE'nin sağlık ve ekonomik yönden ağır yükü nedeni ile bu hastalıktan korunma gereksinimi vardır. Anne sütü, el yıkama ve oyuncakların dezenfeksiyonu gibi genel önlemler akut gastroenteritlerden korunmada önemlidir. Ancak RVGE'nin tam olarak önlenmesini sağlamaz. RV'ların sebep olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Bu sebeple RVGE'nin önlenmesinde esas etkili yöntem RV'e karşı aşılama (68).

RV aşısından beklenen, doğal RV enfeksiyonuna benzer bağışıklık oluşturarak, orta/ciddi enfeksiyona karşı korunma, morbidite ve ekonomik kayıpların azaltılması ve hastalığın süre ve ciddiyetini hafifletmesidir (69).

Son zamanlarda lisans almış iki RV aşısı RIX4414 suşundan hazırlanan "tek valanlı insan rotavirus" aşısı olan Rotarix ve "beş valanlı insan-sığır rotavirus" aşısı olan RotaTaq'dir (70). RotaTaq, G1-G4 ve P1A[8] antijenlerine karşı antikorları ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır (71). Herhangi bir RV ishaline karşı %74, şiddetli RV ishaline karşı ise %98 koruma sağladığı gösterilmiştir. Yaşamın 2, 4, 6 aylarında uygulanması önerilmektedir (72).

Rotarix, doğal enfeksiyonların tekrarlaması sonrasında oluşan çapraz koruma temel alınarak üretilmiştir. Şiddetli RVGE'ye karşı hem homolog hem de heterolog koruma sağlar. G1P1A[8] monovalan şusu içeren aşının 2. ile 4. aylarda uygulanması önerilmektedir (71). Herhangi bir RV ishaline karşı %79, şiddetli RV ishaline karşı ise %96 korunma sağladığı gösterilmiştir (72).

RV ile ilişkili nöbetlerin en sık olası nedeni olduğuna inanılmakla birlikte son yapılan çalışmalarda virüsün sekonder etkilerinin de nörolojik tutulumu neden olabileceği gösterilmiştir (10).

Primat beynine virüs direkt inoküle edildiği zaman nörolojik bulguların oluştuğu, enfeksiyonun histolojik kanıtlarının geliştiği görülmüştür (10). Direkt tutulum görüşünü destekleyen bulgular, beyin omirilik sıvısı (BOS)'nda virüse spesifik antikorların gösterilmiş olması, EM'nde RV partiküllerinin tespiti, RV RNA'sının PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile saptanması ve farelerde yapılan çalışmalarda ekstra intestinal olarak da RV replikasyonu olduğunun gösterilmiş olmasıdır (77,78). Ancak yapılan çalışmalarda RV PCR pozitifliği oranı beklendiği kadar yüksek saptanamamıştır (79).

RV replikasyonunun SSS'nde gerçekleştiği ya da lenfositlerin varlığı nedeniyle RV RNA'sının BOS'ta gösterilebildiği konusu net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca RV'ün SSS'ne hangi şekilde invaze olduğu konusu da net değildir.

Virüs sekonder etkileri nedeniyle de SSS tutulumuna neden olabilmektedir. Virüs enterositleri toksin benzeri aktivite (NSP4 gibi) ile hasarlamaktadır. NSP4'ün tek başına veya RV ile beraber NO metabolitlerini indüklediği gösterilmiştir. RVGE ile ortaya çıkan konvülziyonlarda, serum ve BOS NO metabolitlerinin arttığı gösterilmiş ve bunun da nörotoksositeye yol açabileceği düşünülmüştür (11,12).

İn vitro olarak, RV nöron hücrelerini enfekte edip replike olmakta ve bu sayede viral proteinlerden olan NSP4, dentritik hücrelerde saptanabilmektedir. Ayrıca NSP4, enfekte gastrointestinal hücrelerde hücre içi Ca mobilizasyonunu stimüle ederek gastrointestinal hücrelerde sitolize neden olmaktadır (13). NSP4'ün Ca kanalına etkisi nörotoksosite ve nörotransmitter regülasyonunda bozukluk ile sonuçlanmaktadır ve NSP4'ün membranı destabilize edici özelliklere sahip olduğu da gösterilmiştir (14).

Serum IL-6 düzeylerinin RV serebellitinde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (80). Bu bulgu, SSS enflamasyonunun RV'ün direkt invazyonu olmaksızın, artmış sitokinler aracılığı ile olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, enterik enfeksiyonlara maruz kalmanın bazı kişilerde epilepsiye neden

olabileceği ve nöroenterik proteinlerin hızlandırıcı etkisinin bunu açıklayabileceği öne sürülmüştür (81).

RV ciddi dehidratasyon, elektrolit imbalansı, hipoglisemi olmaksızın FK, AFK ve ansefalopatiye yol açabilmektedir. Hafif bir viral gastroenterit durumunda görülen AFK ilk kez Japonya'da tanımlanmıştır (82). Bu farklı klinik durum artık ‘‘hafif gastroenterit esnasında görülen benign konvulziyon (CWG: convulsions with mild gastroenteritis)’’ ismiyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak RV ilişkili nöbetlerle ilgili çalışmalarda CWG’ye odaklanılmıştır. CWG hafif ishal esnasında görülen şiddetli dehidratasyon, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), elektrolit dengesizliği, menenjit, ensefalit olmaksızın sağlıklı bebek ve çocuklarda görülen konvulziyon olarak tanımlanmaktadır. CWG için RVGE sırasında görülen benign AFK da denebilir (83,85,87,89,90). RV CWG ile en sık ilişkilendirilen viral etkindir (83). Akut hastalık sırasındaki (gastroenterit dahil) ateş varlığında görülen benign nöbetler FK olarak düşünülmesine rağmen; hafif gastroenterit sırasında görülen ateşsiz benign nöbetler CWG olarak kabul edilmiştir (84). FK ve CWG bebeklerde ve küçük çocuklarda fonksiyonel bozukluk ve immatür beyin ile ilişkilendirilmiştir (85,86).

Literatürde birkaç istisna dışında, RVGE sırasında görülen FK, CWG’nin bir formu olarak kabul edilmez; fakat klinik, laboratuvar, tedaviye cevap ve prognoz açısından yapılan kıyaslamalarda iki grubun benziyor olması birbirinin alt grubu olabileceğini akla getirmektedir (87). Viral gastroenterit sırasında görülen FK ve CWG’nin kıyaslandığı bir çalışmada, FK’lı hastalarda CWG’li hastalara göre gastroenterit ve FK arasındaki sürenin daha kısa olması FK’yı daha ziyade ateşin tetiklediği görüşünü desteklemektedir; küme nöbetlerin sıklığının FK ve CWG’li hastalarda benzer oranda olması nöbeti bizzat virüsün kendisinin tetiklediğini düşündürmektedir (87). RVGE sırasında görülen FK, klasik FK’nın genel özelliklerini yansıtmakla birlikte CWG’nin genel özelliklerine daha yakındır. Bu nedenle RVGE’i sırasında görülen FK’nın klasik FK ’lardan farklı bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olma ihtimali vardır (87). Bu ön görülere rağmen direkt RV ve FK ilişkisine yönelik farklı bir patofizyolojik mekanizma açıklanabilmiş değildir.

2.2.4. Klinik

RVGE sırasında izlenebilen nörolojik tutulumlar, benign konvülziyonlardan letal ansefalit veya ansefalopatiye kadar geniş bir dağılım göstermektedir. Benign konvülziyonlar en sık görülen klinik tablodur (88). RVGE ile ilişkili nöbetler için farklı kaynaklarda şu tanısal kriterler önerilmektedir:

1. Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen 6 ay-3 yaş arası çocuklarda görülmektedir (15.ayda pik yapar).
2. Kızlarda erkeklere göre daha sıktır.
3. Sıklıkla kış ve bahar aylarında gözlenmektedir.
4. Kısa jeneralize tonik klonik vasıfta nöbetlerdir.
5. Viral gastroenteritin 1-5. günleri arasında geçirilmektedir (özellikle 3.gün) (2,8±1).
6. Hafif dehidratasyon bulgusu görülür.
7. Nöbetlerin 24-72 saat içinde tekrarlama eğilimi vardır. Tekrar sayıları ortalama 1-8 arasında değişir.
8. Nöbet süresi 5 dakikadan daha azdır (genellikle 30sn-5dk).
9. İnteriktal EEG'de epileptik deşarjlar yoktur.
10. Gaitada RV antijeni pozitifdir.
11. BOS'da ve serumda elektrolit ve glukoz değerleri normal sınırlardadır.
12. Prognoz genelde oldukça iyidir.
13. Ayrıntılı tetkik ve antiepileptik ilaç tedavisi önerilmemektedir (83-90).

RVGE esnasında ateş, FK, CWG görüldüğü bilinmesine rağmen FK ve CWG karşılaştırma verileri yetersizdir. Son zamanlarda Ben ve ark.'larının (84) yaptığı çalışmada hafif RVGE ile ilişkili FK ve AFK'ların klinik farklılıklarını açıklığa kavuşturmak amaçlanmıştır. Bu çalışmaya göre; önceki nöbet öyküsü FK geçiren hastalarda daha fazla görülmüştür. Nöbet ve gastroenterit semptomları arası süre FK geçiren grupta daha kısa bulunmuştur. Tekrarlayan nöbet açısından iki grup arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Tekrarlayan nöbetleri olan hastalarda akut ve devamlı tedavi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki gruptaki hastaların taburcu olduktan sonra antiepileptik tedavi ihtiyacı olmadığı ve 1-5 yaş arası takibinde epilepsi gelişmediği bulunmuştur. Her iki grupta da prognoz oldukça iyidir. Eşlik eden alt ve üst solunum yoluna ait semptomlar FK geçiren grupta daha sık

görülmüştür. Eşlik eden solunum semptomlarının koenfeksiyon olup olmadığının bilinmesinin güç olduğu ve bu semptomların ateşi yükselterek FK'ya neden olabileceği düşünülmüştür. Fokal nöbetlerin, sekonder jeneralizasyon olsun ya da olmasın, AFK'da daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Son zamanlarda yapılan retrospektif bir başka çalışmada ise FK ve AFK'lı hastalarda nöbet süresi ve türü karşılaştırılmış iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (91).

Serebellar tutulum RVGE sırasında diğer bulgulara göre daha fazla sayıda bildirilmiştir. Takanashi ve ark.'larının (92) 13 vakalık RV serebelliti serisinde, vakaların tamamında ateşle beraber bilinç değişikliği, kusma ve ishal olduğu bildirilmiştir. Vakaların 10'unda dikkat çekici olarak mutizm görülmüştür. Hastaların manyetik rezonans (MR) bulguları akut dönemde geri dönüşümlü splenial lezyon, akut-subakut evrede serebellar beyaz cevher ve nükleusta anormal sinyal değişiklikleri, ardından serebellar kortekste sinyal artışı ve sonunda serebellar atrofi gelişimidir. Serilerde en dikkat çekici bulgu, bilinç değişikliğini takiben gelişen dizartri mutismdir. Mutizm gibi ağır konuşma bozuklukları, çocuklardaki akut serebellitte sık görülmeyen klinik bulgulardır (93).

Geçici splenial lezyonları olan hastalar hafif ansefalopati kliniği gösterebilmektedirler. Bu nedenle bazı otörler bu klinik tabloyu geri dönüşümlü splenial lezyonlu hafif ansefalopati/ansefalit [mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS)] olarak adlandırmışlardır (94). Tüm MERS'li hastalar hafif bir klinik gidiş göstermekte ve sekelsiz olarak iyileşmektedirler (95). Farklı olarak Pang ve ark.'ları (96), 19 aylık bir kız çocukta RVGE ile ilişkili olarak opsoklonus miyoklonus sendromu tariflemiştir. Bu vakada, dikkati çeken bir diğer bulgu da serum alkalin fosfataz düzeylerindeki artış ve geçici hiperfosfatemidir. Vaka tamamen sekelsiz olarak iyileşmiştir.

Literatür gözden geçirildiğinde RV ilişkili olarak pediatrik akut dissemine ansefalomiyelit (ADEM), Guillain-Barre vakası ve çocuk felcine bağlı olmayan paralizi görülmüştür (97,98). Nadiren de olsa, akut nekrotizan ansefalit ve bifazik nöbetler ve geç azalmış difüzyonla giden akut ansefalopati vakası da bildirilmiştir (75).

2.2.5. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Bulguları

Hastaların BOS incelemelerinde bazı vakaların normal BOS glukoz ve protein değerlerine sahip olduğu, bazılarının ise lenfositik veya monositik pleositoz gösterdikleri görülmüştür (17,99). Ayrıca BOS'da virüse spesifik antikorlar, elektron mikroskopisinde RV partikülleri ve RV genomik RNA PCR yöntemi ile gösterilmiş olsa da vakaların önemli bir kısmında BOS'ta RV tespit edilememiştir (100).

2.2.6. Elektroensefalografi (EEG) Bulguları

İktal EEG posterior serebral alanın tutulduğunu göstermektedir (101). İnteriktal EEG'de ise normal beyin aktivitesi, orta derecede jeneralize yavaşlama veya bilateral bağımsız temporoparietal deşarjlar gözlenebilmektedir; ancak bu bulguların akut ataktan sonra tamamen düzeldiği bildirilmiştir (102).

2.2.7. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme Bulguları

Farklı çalışmalarda pek çok görüntüleme bulgusu kaydedilmiştir. Korpus kallozumda izlenen geçici splenial lezyon, en sık raporlanan bulgulardan biridir. Geçici splenial lezyon sadece RV ile ilişkili olarak değil aynı zamanda influenza virüs, adenovirüs ve kabakulak virüsü ile gelişen ansefalit ve ansefalopatilerde de gösterilmiştir (94,103).

Bazı otörler, splenial lezyonlu hastaları hafif ansefalopati kliniği gösterdikleri için MERS olarak adlandırmıştır (94). Bu reversible beyin lezyonunda olası mekanizmanın miyelin içinde aksonal ödem veya enflamatuvar infiltrat gelişimi olabileceği düşünülmüştür.

Takanashi ve ark.'ları (94), MERS'li hastaların çoğunda hafif hiponatremi olduğunu belirlemişlerdir. Hiponatreminin beyine su girişini artırarak serebral ödeme neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Takanashi ve ark.'larının 13 vakalık RV serebelliti serilerinde, 4-6. günler arasında yapılan ilk MR'de vakaların altısında homojen azalmış difüzyon ile splenial lezyon gözlenmiş ancak devam eden çalışmalarda bu görünümün tamamen düzeldiği görülmüştür. Bu altı vakanın tamamında serebellar tutulum da izlenmiştir. Hastalığın 5-7. günleri arasında (akut evrede) serebellar beyaz cevher/nükleusta geçici lezyonlarla beraber azalmış difüzyon izlenmiştir. Vakaların hiçbirinde akut serebellitte tipik olarak gözlenen ağır

serebellar ödem görülmemiştir. Başvurudan bir ay sonra yapılan görüntüleme ise, dört hastada yüksek sinyal dansitesi izlenirken vakaların 10'unda serebellar atrofi görülmüştür. Sonuç olarak, bu serideki hastaların MR bulguları akut evrede geri dönüşümlü splenial lezyon, akut-subakut evrede serebellar beyaz cevher ve nükleusta anormal sinyal değişiklikleri ardından serebellar kortekste sinyal artışı ve sonunda gelişen serebellar atrofidir.

Shiira ve ark.'larının (80) RV serebellitli iki vakasında ise, beyaz cevher tutulumu rapor edilmemiştir, ancak bu çalışmada MR geç dönemde (29 ve 180. günler arasında) çekildiği için erken lezyonların görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

2.2.8. Hastaların Nörolojik Açıdan Yönetimi

Hasta basit FK geçirmiş ve stabil ise, gastrointestinal hastalık tolere ediliyor elektrolit ve sıvı dengesizliği yoksa hastanın yatışı gerekmebilir. Bu hastalara FK kontrolü için rektal diazepam önerilebilir. Hastaneye yatan hastalarda, ansefalit-ansefalopati ve menenjit düşündüren tutulum bulguları olmadıkça rutin olarak lomber ponksiyon (LP), otörlerce önerilmemektedir (104,105). RV'ün neden olduğu gastrointestinal hastalıkla ilişkili olarak, devam eden veya küme nöbetleri olan çocukların tanısı ve tedavi planı için hastaneye yatışı düşünülmelidir.

EEG ve elektrolit taraması bu durumların açıklanması açısından önemlidir. Hasta stabil ve nöbetsiz olduğunda eve ilaçlı veya ilaçsız gönderme hastanın klinik durumuna, laboratuvar ve EEG bulgularına ve ailenin anksiyetesine bağlı olarak değişebilir (105). Gastroenteritle ilişkili nöbetlerde uzun süreli anti-epileptik tedavi önerilmemektedir (106). Hasta özel klinik durumlarla başvurduysa (Guillain-Barre gibi) ilişkili durumların tedavisi düşünülmelidir.

2.2.9. Prognoz

RVGE sırasındaki SSS tutulumunda prognoz genellikle iyidir. İlginç olarak bazı çalışmalarda daha önceden kontrol edilemeyen epilepsi veya West sendromu olan çocuklarda RVGE ilişkili nöbetlerden sonra nöbetlerin şiddetinin azaldığı not edilmiştir (107). Bu bulgu, RV'le indüklenmiş inflamatuvar yanıtla ilişkili olabilir. SSS tutulumlu RVGE'li hastaların çoğu tamamen iyileşse de, az sayıda hastada ağır

sekeller görülebilmektedir. Bunlar, mental retardasyon, takip eden AFK veya anormal nörolojik bulgular olup ölüm de bildirilmiştir (76).

2.3. FEBRİL KONVULZİYON (FK)

2.3.1. Giriş

FK çocuklarda nöbetlerin yaygın sebeplerinden biridir. 5 yaş altı çocukların %2 ile %4'ünde görülebilir ancak bu insidans bazı toplumlarda %15'e kadar çıkabilir (20).

FK için genel olarak kabul gören kriterler:

1. 38°C üzerindeki yüksek ateş ile ilişkili konvulziyonlar
2. Hasta 3 ay-6 yaş arasında olmalı
3. Herhangi bir SSS enfeksiyonu veya inflamasyonu olmamalı
4. Konvulziyon oluşturabilecek herhangi bir akut sistemik, metabolik anormallik olmamalı
5. Afebril nöbet hikayesi olmamalı (20).

2.3.2. Etyoloji ve Patogenez

Ateşe yanıt olarak nöbetlerin nasıl veya neden tetiklendiği bilinmemektedir. Ateş sonucu üretilen bazı mediyatörler (örneğin: İnterlökin-1beta) beyin gelişimi seviyesine ve genetik yatkınlığa da bağlı olarak duyarlı olan bireylerde prokonvulzif etki oluşturabilir (108,109). Beyindeki bazı iyon kanalları ısıya duyarlıdır ve ateşe bağlı olarak senkronize nöronal aktivite oluşturabilir (110,111). Ayrıca hiperterminin yol açtığı hiperventilasyon ve alkalozun da FK'na neden olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (112).

2.3.2.1. Enfeksiyonlar

FK hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar esnasında görülebilir. Johansen ve ark.'ları (19), 11 yıllık sürede, hastane yatışı yapılan 984 RVGE'li hastada FK insidansını %4 olarak bildirmişlerdir.

RV herhangi bir elektrolit veya sıvı dengesizliğine ve metabolik anormalliğe neden olmaksızın FK'ya yol açabilmektedir (10). RV'ün direkt veya sekonder etkileri nedeniyle nörolojik tutulumu neden olabileceği bilinmektedir (10). RVGE sırasında

ateş varlığında görülen benign nöbetler FK olarak düşünülmektedir. Buna rağmen RVGE sırasında görülen FK'nın diğer ateşli hastalıklar sırasında görülen FK'dan farklı bir mekanizma ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. RVGE sırasında oluşan, benign karakterdeki AFK (CWG) gibi, FK da bebeklerde ve küçük çocuklarda fonksiyonel bozukluk ve immatür beyin ile ilişkilendirilmiştir (85,86).

Chung B ve ark.'ları (113) tarafından yapılan tek hastane tabanlı bir çalışmada viral enfeksiyonları takiben gelişen FK insidansı; influenza, adenovirus ve parainfluenza enfeksiyonlarında birbirlerine yakın; ancak respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve RV enfeksiyonlarında daha düşük olarak bildirilmiştir (adenovirüs %20.8, parainfluenza %20, influenza 18.4, RSV %5.3 ve RV %4.3). Bu beş virus arasında tekrarlayan FK geçirilmesi ve komplike FK geçirilmesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Komplike FK veya nökslerle herhangi bir spesifik virüs ilişkilendirilememiştir. Bazı çalışmalar 12-15 aylık grup içerisinde HHV-6 enfeksiyonlarında FK oranının %36'ya kadar ulaştığını bildirmektedir. Ayrıca komplike FK, rekürrens FK ve febril status epileptikus (FSE) oranları da HHV-6 enfeksiyonlarında yüksek olarak rapor edilmiştir (114-116).

2.3.2.2. Aşılar

FK riski mevsimsel influenza üç valanlı inaktive aşı, difteri, tetanoz toksoidleri ve tam hücreli boğmaca (DTP), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşılardan sonra artmaktadır. Risk aşının yapıldığı zamana ve hazırlanışına göre değişmektedir (117,118).

DTP bağışıklaması için, aşının uygulandığı gün FK riski yüksektir (121). Difteri, tetanoz toksoid ve asellüler boğmaca (DTaP), inaktive polio (IPV) haemophilus influenzae b (Hib) aşısında risk ilk gün veya tekrarlanan dozlarda 3-6 kat artmıştır (119). Buna karşın tek başına DTaP verilen 430.000 çocukta bu aşından sonraki 0-3 gün arasında risk artışı saptanmamıştır (120).

KKK aşısı, DBT ile karşılaştırıldığında FK riski hafif yüksektir ve risk aşı sonrası 8-14. günde pik yapar (11). Cochrane'nin bir derlemesinde ise 530.000 çocuk üzerinde çalışma yapılmış, KKK aşısı sonrası ilk iki haftada FK riskinin biraz arttığı

(%0.1 FK) tespit edilmiştir. Bu durum aşı ile değil, aşı sonrası ateşle ilişkilendirilmiştir (118).

KKK-varisella kombine (KKKV) aşısı her iki aşının ayrı ayrı verilmesinden iki kat daha yüksek FK riskine sahiptir. Bununla birlikte bu kombine aşı ile ilişkili FK oranı halen oldukça düşüktür (122,123).

Aşının uygulanma yaşı da önemlidir. Kızamık içeren bir aşının 12-15 ay arasında yapılması 16-23 ay arasında yapılmasından daha az FK riski oluşturur. KKK-KKKV'nin ikinci dozu, 4-6. yaş arasında çocuklara verildiğinde FK riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır (124,125).

RVGE'li 698 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada aşılanmış ve aşılanmamış çocuklar kıyaslanarak, aşının nöbet üzerindeki klinik etkisi araştırılmış, aşı yapılanlarda nöbet duyarlılığının arttığı tespit edilmiştir (88).

2.3.2.3. Predispozan Faktörler

FK'ya yatkınlık nörotransmitterlerdeki anormalliklerle ilişkilendirilmektedir. Ancak gözlenen nörotransmitter anormalliklerinin primer mi yoksa konvulziyonlara sekonder olarak mı geliştikleri net olarak bilinmemektedir. Örneğin, bir inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobutirik asit (GABA) BOS konsantrasyonu, yapılan bir çalışmada azalmış olarak bulunmuştur. Alınan BOS örnekleri konvulziyon sonrasında alınmış olup bu sonuçlar nöbetin sebebinden çok sonucunun göstergesi olarak düşünülmüştür (126). FK'lı çocuklarda BOS'daki GABA konsantrasyonlarının düşük olması diğer çalışmalarda gösterilememiştir (127).

FK geçiren çocuklarda BOS'da aktive makrofajlardan salgılanan neopterin konsantrasyonları artabilmektedir. Bu gözlem SSS içerisinde immun aktivasyona işaret etmektedir (128).

Demir ve çinko eksikliğinin de FK patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (129-131). Demir eksikliği olan çocuklarda FK riskinin iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir (130). Hintli çocuklarda yapılan bir çalışmada 3 ay-5 yaş arasında serum çinko düzeyleri düşük olan hastalarda FK riski daha yüksek bulunmuştur (131).

2.3.2.4. Genetik Yatkınlık

FK'ların oluşmasında, takibinde ve bazı çocuklarda epilepsi gelişiminde genetik ve ailesel faktörler önemli rol oynar. FK geçiren çocukların birinci derece akrabaları arasında, kardeşlerin ve ebeveynlerin %10-20'sinin FK geçirdiği tespit edilmiştir. Monozigot ikizler dizigot ikizlere oranla çok daha yüksek risk altındadır (132,133).

Son yapılan genetik çalışmalar ile FK'nun otozomal dominant (OD) kalıtıldığı gösterilmiştir. Çok sayıda genetik lokus bildirilmiştir (Şekil 8) (132,134).

Lokalizasyon	Gen/lokus
2q24.3	SCN1A, GEFSP2, SMEI, FEB3A, EIEE6, FHM3
2q24.3	SCN9A, NENA, PN1, FEB3B, GEFSP7, SFNP, HSN2D
3p24.2-p23	FEB9
3q26.2-q26.33	FEB10
5q14.3	GPR98, MASS1, VLGR1, KIAA0686, FEB4, USH2C
5q34	GABRG2, GEFSP3, CAE2, ECA2
6q22-q24	FEB5
8q13-q21	FEB1
8q13.2	CPA6, CPAH, ETL5, FEB11
18p11.2	FEB6
19p13.3	FEB2
21q22	FEB7

Şekil 8. FK ile ilişkili genler ve lokalizasyonları (135)

FK'ya yatkınlık genleri FK geçiren hastaların çoğunda tanımlanamamıştır (108).

2.3.2.5. Hipokampal Lezyonlar

FK ile epilepsiyi birbiriyle ilişkilendiren bir yaklaşım, ailesel FK 'ları olan iki ailenin değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır. Çalışmada önceden var olan hipokampal malformasyonun FK oluşumunda etkili olabileceği ve temporal lob

epilepsisi olan hastaların takiplerinde hipokampal skleroz gelişebileceği ileri sürülmüştür. Hipokampal malformasyon FK'ların bir sonucu olarak ortaya çıkmadığı ve dolayısıyla epilepsi gelişimiyle ilişkili olan bir predispozan faktör olabileceği düşünülmektedir (139).

2.3.3. Klinik Özellikler

FK çocuklarda çoğunluğu 12-18 aylar arasında olmak üzere 3ay-6 yaş arasındaki dönemde görülebilir. FK 6 yaş üzerindeki çocuklarda da rapor edilmektedir. Ancak büyük çocuklarda FK tanısı, bu bireylerin yüksek ihtimalle FK'yı takip eden AFK olacağından bu tanı dışlanmalıdır (137).

Çocukların çoğunda FK'lar hastalığın ilk gününde oluşur ve bazı vakalarda hastadaki ilk bulgudur. FK ile ilişkili ateş derecesi değişkendir ve çocuğun konvulsif ısı eşiğine bağlıdır. Ölçülen ateş en sık 39 C ve üzerinde olurken, yaklaşık %25'inde 38-39 C arasındadır. FK, ateş hızla artarken daha sık görülür; fakat ısı yükseliş hızı ile değil altta yatan neden ile ilişkilidir (138).

FK, klinik özellikleri bakımından basit ve komplike olarak ikiye ayrılmaktadır (Şekil 9).

	Basit FK	Komplike FK
Süre	< 15 dakika	≥15 dakika
Konvulziyon tipi	Jeneralize	Fokal
Tekrarlama	24 saat içinde bir kez	24 saat içinde birden fazla
Anamnez	Nörolojik özellik yok	Nörolojik patoloji var (genellikle CP* gibi)

Şekil 9. FK'nın klinik sınıflandırılması (139)

*CP: serebral palsi

Basit FK; jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve 24 saatte bir kez oluşan nöbetlerdir. Çocuklarda en sık görülen nöbet tipidir. Çoğunlukla jeneralize klonik tarzda olmaktadır. Ancak atonik ve tonik nöbetler de görülebilmektedir. Yüz ve solunum kasları da genel olarak nöbete dahil olur. Basit FK genellikle 3-4 dakika sürer (140).

Basit FK sonrası çocuklar tipik olarak temel aktivitelerine dönerler. Ateşsiz nöbetlerde olduğu gibi postiktal faz, konfüzyon, ajitasyon ve uyku hali görülebilir. Uzamış sersemlik hali basit FK için tipik değildir ve alternatif bir etyolojiyi (menenjit, yapısal beyin patolojisi gibi) veya devam eden nöbet aktivitesini düşündürmelidir (140).

Kompleks FK pek çok seride FK'ların %20'sini oluşturur. FK lu çocukların %10'undan azında uzamış FK'lar, %5'inden azında fokal özellikler oluşur. Başlangıçta basit febril nöbet iken kompleks nöbetler takip edebilir, fakat kompleks FK gelişen çocukların çoğunluğu ilk nöbetlerini bu şekilde geçirir. Ancak başlangıçta kompleks FK olması sonraki nöbetlerin de kompleks olmasını gerektirmez. FK'nu takiben geçici hemiparezi (Todd parazisi) nadiren görülmekle beraber sıklıkla kompleks veya fokal FK'da görülür (%0.4 ve %2) (132,141).

Kompleks FK'lu çocuklar genellikle yaşça daha küçüktür ve sıklıkla anormal gelişime sahiptir. İlk kez FK geçiren 158 çocuktan oluşan bir çalışmada çocukların %18 inde uzamış nöbetler saptanmış ve bunların gelişimsel gecikme ve genç yaş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140).

Bazı hastalar da FSE tablosu ile başvurmaktadır, yani nörolojik düzelme olmaksızın çoğunlukla 30 dakika veya daha uzun süren süren nöbetler görülmektedir (142).

Klinik özellikler açısından FSE, kısa süreli FK'dan çok farklı değildir. Çok merkezli bir kohort çalışmasında ortalama en yüksek ateş 39.4°C (103°F) olarak gözlenmiş ve hastaların büyük çoğunluğunda tanımlanmış viral veya bakteriyel hastalık bulunmuştur. Ailesel FK öyküsü oranı tahmin edilenden daha yüksek saptanmıştır (%25) (142).

Bir başka prospektif çalışmada, FSE geçiren hastalarda, FK geçiren hastalara oranla, ailede epilepsi öyküsünün fazla olduğu, nörolojik anormallik ve epilepsinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (143).

FSE nadiren spontan olarak sonlanmaktadır. Sıklıkla kontrolünde birden fazla ilaç kullanılması gerekmektedir (142,144).

2.3.4. Ayırıcı Tanı

FK ayırıcı tanısı epileptik olmayan olaylar veya hareketler, SSS enfeksiyonu ile ortaya çıkan nöbetler ve özellikle ateşle birlikte görülen nadir genetik epilepsilerle yapılmalıdır (132).

Hasta çocuklarda istemsiz hareketler gözlenebilir ve bunlar nöbetlerle karıştırılabilir. Üşümeye bağlı titremeler nöbetlerden kolaylıkla ayırt edilebilir, yaygın görülür ve eklemlerin saf, ritmik, salınımsal hareketleri ile karakterizedir. Yüz ve solunum kasları nadiren olaya karışır. Çocuklarda jeneralize nöbetlerin aksine üşümeye bağlı titremede vücudun her iki yarısı eş zamanlı olarak olaya dahil olur ve bilinç kaybı görülmez. Hareketlerin bilateral ve belirgin bilinç kaybı olmaksızın görülmesi konvulsif olmadığını göstermektedir (132).

FK ile gelen bir hastada menenjit veya ansefaliti takiben tetiklenen nöbetler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastaların %40 kadarında (özellikle genç infantlarda) menenjitin başlangıç bulgusu nöbet olmakla birlikte meningeal bulgular olmayabilir. Bu hastalarda bilinç değişikliği, peteşiyel döküntüler gibi bulgular kesin tanıyı destekler. FSE'lu ve ateşli çocukların kısa nöbet geçiren çocuklara kıyasla bakteriyel menenjit geçiriyor olmaları daha olasıdır. Menenjit, FSE ile gelen çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (145).

Ateşli çocuklarda altta yatan metabolik bir bozukluğun kendini nöbet şeklinde gösterdiği durumlar nadirdir. Bu tür çocuklarda anamnez ve fizik muayene altta yatan probleme yönelik ipuçları vermektedir. Kusma, ishal ve bozulmuş sıvı alımı hikayesi olan infantlarda elektrolit anormallikleri de nöbetlere sebep olabilir (146).

Erken çocukluk döneminde FK geçiren çocuklarda jeneralize epilepsi sendromu (GEFS) tanımlanmıştır (147). Bu hastalarda FK'nın aksine nöbetler 6 yaş üzerinde de devam etmekte ve diğer nöbet çeşitleri kadar afebril tonik klonik nöbetlerle ilişkilendirilmektedir. GEFS tipik olarak adolesan ortalarında hafiflemektedir, ancak yetişkin dönemde de devam edebilmektedir. Bu bozukluk genellikle OD kalıtılmaktadır (148).

2.3.5. Tanısal Değerlendirme

Tanısal testler basit FK ile gelen hastaların çoğunluğunda gerekli değildir (152). FK olan çocuklarda menenjit veya ansefalit tanısının dışlanması için BOS örneği almak amaçlı LP yapma gerekliliği tartışmalıdır (150).

FK olan çocuklara rutin LP uygulanması desteklenmese de, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin LP uygulanmasına yönelik tavsiyeleri şunlardır (151):

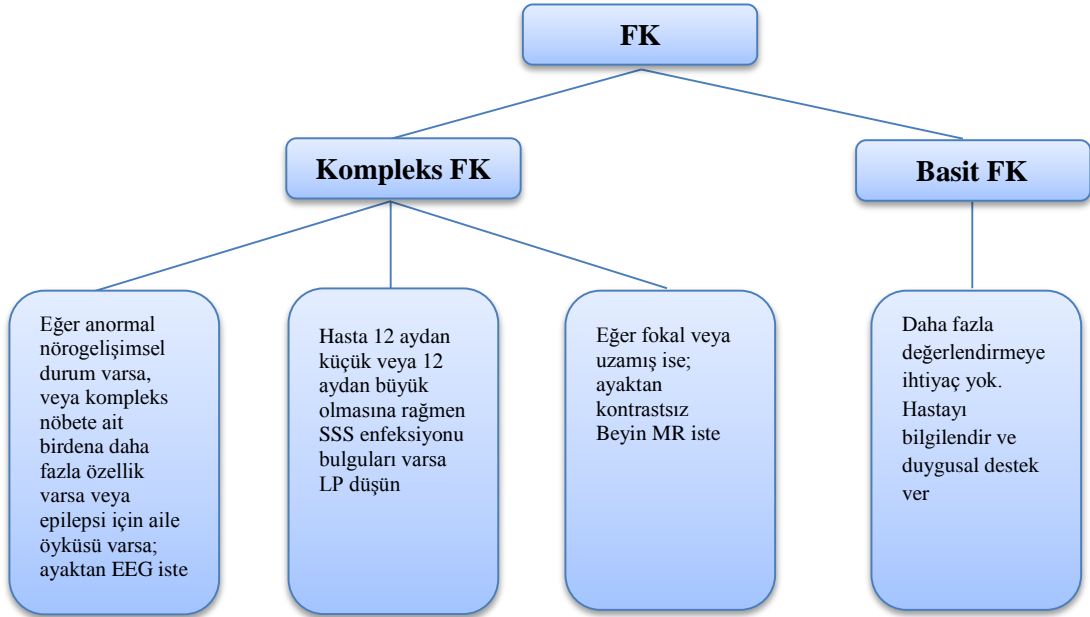
1. Olası menenjit veya intrakraniyal enfeksiyon olduğunu gösteren meningeal bulgular ve semptomlar olması veya klinik özellikler gözlenmesi durumunda
2. Haemophilus influenza tip b veya Streptococcus pneumonia için aşılardan eksik olduğu veya bilinmediği durumlarda 6-12 ay arası çocuklarda
3. Hasta antibiyotik tedavisi alıyorsa semptom ve bulgular baskılanabilir bundan dolayı LP yapılmalıdır.

LP yapılma kararı alındıktan sonra, kan kültürü alınmalı ve kan şekeri bakılmalıdır. FK hastalığının ikinci gününden sonra ortaya çıkıyorsa, anamnez ve fizik muayeneye göre halen olası bir SSS enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa LP yapılması düşünülmelidir. FSE'nin de LP için bir başka olası endikasyon olabileceğini söyleyen yayınlar vardır. Bunlar AAP klavuzunda bulunmamaktadır (152-154).

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan şekeri ve üre ölçülmesi gibi testlerin rutinde yapılması önerilmemektedir. Bu parametreler yalnızca hastada ateşin nedeni belli değilse; kusma, ishal, anormal sıvı kaybı varsa veya fizik muayenede dehidratasyon bulguları varsa yapılmalıdır (151).

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR basit FK geçiren çocuklar için gerekli değildir (151,154,157). Kompleks FK ile gelen çocuklarda da intrakraniyal patoloji görülme insidansı düşüktür (158,159). Acil nörogörüntüleme (kontrast BT veya MR) anormal derecede büyük başı olan çocuklarda, anormal fizik muayene bulguları olanlarda, fokal özellikleri olan hastalarda, artmış kafa içi basınç bulgu ve semptomları olan hastalarda yapılmalıdır (154,157,158).

Rutin elektroensefalografi (EEG) özellikle de basit FK geçiren nörolojik açıdan sağlıklı çocuklarda önerilmemektedir (154). Komplike FK geçiren hastalarda EEG çekilebilir (160) (Şekil-10).



Şekil 10. FK'ya tanısal yaklaşım (160)

2.3.6. Tedavi Seçenekleri

Aktif nöbetleri olan hastalarda hava yolu, solunum ve dolaşım durumu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Antiepileptik ilaçlar intravenöz (İV) olarak verilmelidir. Mümkünse diazepam (0,1-0,5 mg/kg), lorazepam (0.05-0.1 mg/kg) gibi kısa etkili benzodiazepinler ile başlanmalıdır. FK nadiren ısrarcıdır. Eğer nöbet uzamışsa fenitoin yükleme tedavisi (15-20 mg/kg IV) verilebilir. Ulaşım mümkün değilse veya hasta evde tedavi ediliyorsa rektal diazepam kullanılabilir (0.5 mg/kg). Nöbetler kontrol altına alınmaya çalışılırken ateş de tedavi edilmelidir (161).

İV yol kullanılmadığı veya elde edilemediği durumlarda, bukkal ve intranazal midazolam etkili bir alternatiftir. FSE tedavisinde İV diazepam kadar etkilidir ve nöbet kontrolünü sağlamada bukkal midazolam rektal diazepamdan üstündür (162).

2.3.7. Önleyici Tedavinin Rolü

2.3.7.1. Antiepileptik Tedavi

FK geçiren çocuklar AFK ve tekrarlayan FK açısından risk altındadır. Bu durum antiepileptik ilaçlarla profilaktik tedavi verilmesini öngörmektedir. Ancak

tekrarlayan FK'ların benign özellikleri dikkate alındığında antiepileptik ilaçların yan etkilerinden dolayı verilmesi tartışmalıdır (163,164).

Tekrarlayan FK'nın önlenmesinde antiepileptik ilaçların etkisi bir meta analiz çalışmasıyla tespit edilmiştir. Fenobarbital, valproat veya ateşli hastalık başlangıcında aralıklı diazepam uygulanması oral veya rektal diazepam tedavisi (intermittan tedavi) kısa dönemde (6 ay-2 yıl arası) tekrarların azalmasına neden olurken çocukların %30-40'ında yan etkilere neden olmuştur (164,165).

Sürekli antiepileptik ilaçların kullanımı veya tekrarlayan FK'yı önlemenin epilepsi riskini azalttığını gösteren bir kanıt bulunmamaktadır (20).

Kompleks FK'ları olan çocuklarda profilaksi ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (164). Bu tür vakalarda tedavi altta yatan risk faktörleri esas alınarak kişiye özgü verilmelidir.

2.3.7.2. Antipiretik Tedavi

FK geçirmiş çocuklarda, ateşli bir hastalık esnasında antipiretik tedavi uygulanması hastalığın genel yönetimi açısından faydalıdır, ancak bu yaklaşım tekrarlama veya FK oranını etkilememektedir (20,164,165).

FK geçiren 231 çocuk hasta üzerinde yapılan bir klinik randomize bir çalışmada da, hastalara takip eden febril epizodlarda verilen antipiretiklerin vucut ısısını düşürmede ve tekrarı önlemede etkili olmadıkları gözlenmiştir (166).

2.3.8. Prognoz

FK geçiren çocuklarda prognoz iyidir. Nadiren ölümcül seyretmektedir. Geniş bir populasyon üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada FK'lı çocuklar arasında görülen küçük mortalite artışının kompleks FK, önceden bulunan nörolojik anormallikler ve takip eden epilepsi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (167).

2.3.8.1. Tekrarlayan Febril Konvulziyon

FK geçiren çocuklarda nöbetler tekrar edebilir. Tekrarlama oranı ortalama %30-35 arasındadır (168,169). Tekrarların çoğunluğu (%50-75) ilk nöbeti takiben bir yıl içerisinde olmuş; neredeyse tamamı da iki yıl içerisinde gerçekleşmiştir (170).

Farklı çalışmalarda tanımlanan riski artıran diğer faktörler ise şunlardır:

1. İlk FK öncesinde anormal gelişim
2. Ebeveyn veya kardeşlerde FK hikayesi
3. Aynı hastalık içerisinde nöbetlerin tekrarı
4. İlk rekurrens anındaki yaş
5. Epilepsi açısından aile hikayesi olması
6. Acilde iken düşük ateş seviyesi
7. Ateş başlangıcı ile nöbet başlangıcı arasında kısa bir süre olması (168-171).

Kompleks nöbetler tekrarlama riski ile ilişkilendirilmemiştir (171).

2.3.8.2. Takip Eden Epilepsi

Genel populasyona oranla epilepsi FK geçiren çocuklarda daha sık görülmektedir. Basit FK geçiren normal bir çocukta, risk genel populasyona oranla az miktarda artmaktadır. Anormal nörolojik gelişimi olan ve ilk FK'yı kompleks geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar AFK geçirme riski FK hikayesi olmayan çocuklara kıyasla 18 kat fazladır. Basit FK geçiren çocuklardan ise 8 kat daha fazla bulunmuştur (172).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada da FK olan çocuklar yetişkinlik dönemlerine kadar takip edilmiştir. Ailesinde epilepsi, CP hikayesi ve düşük apgar skoru olanlarda epilepsi riski 5 kat fazla bulunmuştur (173).

2.3.8.3. Takip Eden Temporal Lob Epilepsisi

Uzamış FK'ların temporal lob epilepsisi geliştirdiğine dair tartışmalar bulunmaktadır. Cerrahi düşünülen refrakter temporal lob epilepsisi olan hastaların bu durumunun infant döneminde geçirilen FK'lar ve özellikle de uzamış nöbetlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (174).

Epilepsi için cerrahi düşünülen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda temporal lob epilepsisinin FK ile diğer epilepsi tiplerinden daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %25.2 ve %5.6) (173). Bazı çalışmalar da FK ile temporal lob epilepsisinin arasında ilişki olmadığı yönündedir (176).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'ne gastroenterit nedeniyle başvuran ve yaşları 6 ay-6 yaş arasında değişen ve dışkıda hızlı immuno-kromatografik ölçüm yöntemi ile RV antijeni bakılan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Epilepsi tanısı ile takipli ve tedavi gören
2. Herhangi bir SSS enfeksiyonu veya inflamasyonu olan
3. Herhangi bir konvulziyon oluşturabilecek akut sistemik metabolik anormalliği olan
4. AFK hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uygun hastalar RV antijeni pozitif [RV(+)] ve RV antijeni negatif [RV(-)] olarak iki gruba ayrıldı. RV(+) grup FK geçiren [RV(+),FK(+)] ve FK geçirmeyen [RV(+),FK(-)] olarak; gastroenteriti olup RV(-) olanlar FK geçiren [RV(-), FK(+)] ve FK geçirmeyen [RV(-),FK(-)] olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen [RV(+),FK(+)], [RV(-),FK(+)] hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki vücut ısısı, gastroenterit semptomları başlangıcı ile FK arasındaki süre, önceki nöbet öyküsü, FK'lı aile bireyi öyküsü, nöbet tipi, EEG, görüntüleme (BT ya da MR) bulguları kaydedildi.

Ayrıca [RV(+),FK(+)], [RV(+),FK(-)], [RV(-),FK(+)], [RV(-),FK(-)] hastaların glukoz, üre, kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), Ca, fosfor (P), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), tam kan sayımı [lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), trombosit (PLT)], C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

Hastalardan alınan dışkı örneklerinden tek adımda RV ve adenovirus birleşik test cihazı (abon-biofarm) kitleri kullanılarak RV varlığı araştırıldı. Test sonuçları pozitif ve negatif olarak verildi. Bu yöntem insan gaita örneğinde RV ve adenovirusun kalitatif saptanması için RV ve adenovirüse özel antikor içeren 10 dk

içinde sonuç veren hızlı immuno-kromatografik bir ölçüm metodudur. Test lateks aglütinasyon testiyle kıyaslanmış olup yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (%99).

Bu araştırma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2015/01 sayılı etik kurulu kararıyla onay alındı ve Helsinki Deklarasyon Kuralları'na uygun olarak çalışıldı.

3.1. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Hasta dışkı örneklerinden alınan antijenler Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarında, olguların serumları ise Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Mikrobiyoloji laboratuvarında dışkı örneklerinde RV ve adenovirus birleşik test cihazı (abon-biofarm, Hangzhou, China) kitleri kullanılarak RV varlığı araştırıldı. Biyokimyasal olarak glukoz (mg/dl), üre (mg/dl), Cr (mg/dl), Na (mmol/l), K (mmol/l), Cl (mmol/l), Ca (mg/dl), P (mg/dl), Mg (mg/dl), AST (U/l), ALT (U/l), CRP (mg/l), Hb (g/dl), HCT(%), WBC ($\times 10^9/l$), PLT($\times 10^3/\mu l$) değerleri kaydedildi. Serum glukoz, üre, Cr, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, CRP düzeyleri Cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Tam kan sayımı (WBC, Hb, HCT, PLT) Beckman Coulter LH-780 cihazında (Beckman Coulter, Inc. Tokyo, Japan) çalışıldı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

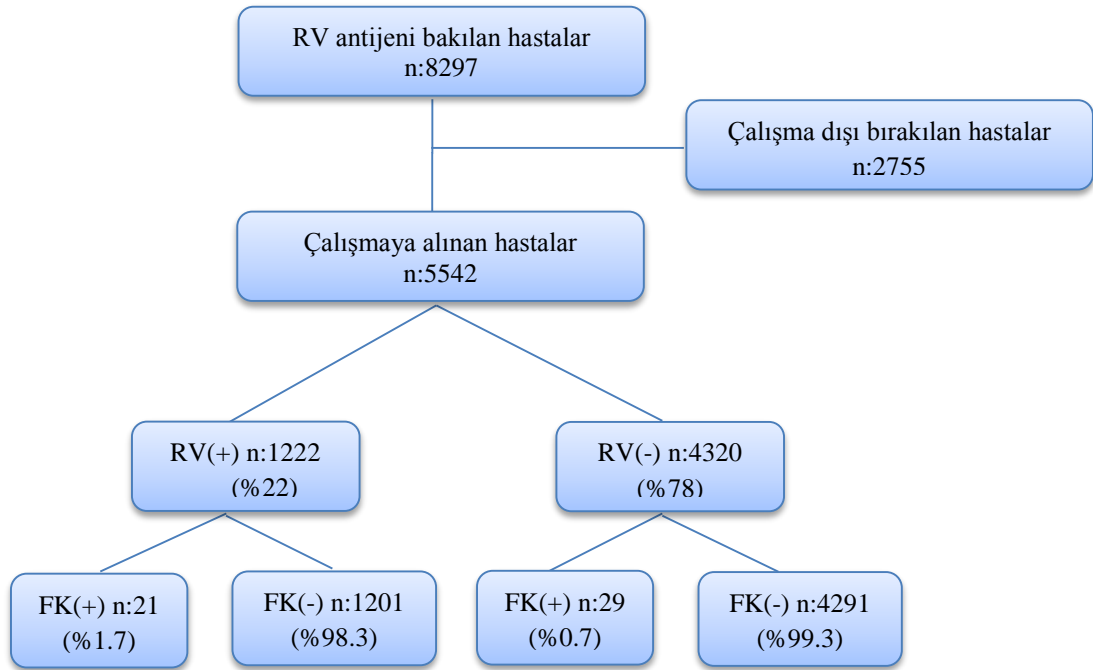
Çalışma kriterlerine uygun hastalardan elde edilen veriler, bilgisayar ortamına aktarılarak ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanıldı. İkili verilerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare testi', FK(+) ve FK(-) hastalarda laboratuvar sonuçlarını karşılaştırmak için normal dağılıma uyan sürekli değişkenleri incelemek için parametrik testlerden 'Independent t-test', uymayan değişkenler için parametrik olmayan testlerden 'Mann Whitney U' testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu incelemek için ise 'Kolmogorov Simirnov' testinden yararlanıldı. [RV(-), FK(-)], [RV(-), FK(+)], [RV(+), FK(-)] ve [RV(+), FK(+)] alt gruplarında laboratuvar sonuçlarını karşılaştırmak için normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerde parametrik testlerden 'ANOVA', uymayan değişkenler için parametrik olmayan testlerden 'Kruskal-Wallis' testi kullanıldı. Sonuçlar

ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Çalışmada $P<0.05$ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'ne gastroenterit nedeniyle başvuran ve yaşları 6 ay-6 yaş arasında değişen ve dışkıda hızlı immuno-kromatografik ölçüm yöntemi ile RV antijeni bakılan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. RV antijeni bakılan 8297 hastadan 6ay-6 yaş arası çalışma kriterlerine uygun 5542 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar RV(+) 1222 hasta ve RV(-) 4320 hasta olarak ikiye ayrıldı. RV(+) gruptan FK geçiren [RV(+), FK(+)] 21 hasta; RV(-) gruptan FK geçiren [RV(-), FK(+)] 29 hasta tespit edildi.



Şekil 11. Hastaların dağılımı

Çalışmaya katılan hastalardan 1222 (%22)'si RV(+) ve 4320 (%78)'si RV(-)'ti (Şekil 11). Çalışmaya katılan bütün hastaların %0.9'u FK geçirdiği saptandı. [RV(+),FK(+)] 21 hasta (%1.7), [RV(-),FK(+)] 29 (%0.7) hasta tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. RV(+) ve RV(-) hastaların FK(+) ve FK(-) olma sıklıkları

	FK(+) n (%)	FK(-) n (%)	Toplam n (%)
RV(-) n(%)	29 (0,7)	4291 (99,3)	4320 (100)
RV(+) n(%)	21 (1,7)	1201 (98,3)	1222 (100)
Toplam n(%)	50 (0,9)	5492 (99,1)	5542 (100,0)

Tablo 2'de yer alan bilgiler FK(+) hastalardan elde edildi. Çalışmaya katılanlardan FK(+) kız ve erkek hasta sayısı eşit olarak bulundu. FK(+) hastaların %28'inin aile öyküsü pozitif olarak saptandı. Bu hastaların %20'si daha önce FK geçirmiş olup %80'ninde ise daha önce FK gözlenmedi. Nöbet geçirenlerin %90'unda JTK tipi nöbet görüldü. FK(+) hastaların %36'sına EGG, %10'una MR çekildiği ve normal olarak raporlandığı tespit edildi. Hiçbir hastaya LP yapılmadığı saptandı.

Tablo 2. FK(+) hastalarda klinik ve görüntüleme bulgularının yüzdelik oranları

Değişkenler	n (%)
Aile öyküsü tespit edilen	14 (28)
Önceden FK öyküsü saptanan	10 (20)
Nöbet Tipi	
JTK	45 (90)
Fokal	5 (10)
Nöbeti tekrar eden	5 (10)
EGG	18 (36)
MR	5 (10)

Çalışmaya katılan hastalardan FK(+) olanların yaş ortalaması 25.1±1.91 ay, FK(-) olanların yaş ortalaması 36.6±2.06 aydır. FK(+) olanların yaş ortalaması daha düşük bulundu ($p<0.05$). FK(+) ve FK(-) hastaların laboratuvar analizi sonucunda elde edilen değişkenlerin ortalaması, standart hataları ve bağımsız iki örneklem test istatistikleri Tablo 3’de özetlendi. RV ile FK arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu belirlendi (ki-kare test istatistiği=11.684, $p=0.001<\alpha=0.05$). Odds oranı yorumlandığında, RV(+) hastalarda FK(+) geçirme olasılığı RV(-) olanlardan 2.59 kat daha fazla olarak bulundu (güven aralığı: 1.47; 4.55).

Tablo 3. FK(+) ve FK(-) hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	FK(+)	FK(-)	p değeri
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Glukoz	89.760±2.836	88.490±2.044	0.407 ^a
Üre	23.044±0.834	26.618±1.195	0.144 ^a
Cr	0.288±0.012	0.354±0.023	0.118 ^a
Na	135.660±0.338	137.110±0.281	0.003 ^{*a}
K	4.168±0.063	4.115±0.040	0.668 ^a
Cl	100.918±0.518	101.816±0.331	0.436 ^a
Ca	9.658±0.082	9.612±0.062	0.807 ^a
P	4.480±0.088	4.576±0.075	0.430 ^a
Mg	1.990±0.026	2.043±0.020	0.049 ^{*a}
AST	37.646±2.146	35.293±1.498	0.221 ^a
ALT	20.405±1.788	21.382±1.122	0.203 ^a
CRP	21.401±4.071	15.048±2.430	0.013 ^{*a}
WBC	10988.0±710.008	9535.5±335.895	0.087 ^a
Hb	11.878±0.247	12.296±0.095	0.041 ^{*a}
HTC	35.774±0.523	36.637±0.273	0.108 ^b
PLT	296160.0±10481.72	313180.0±6905.53	0.167 ^b

^a:Mann-Whitney U testi ^b: t testi kullanılmıştır. * $p<0.05$ Ort.±SD: ortalama±standart hata

RV(+) ve RV(-) hastalar için, FK bağımlı değişken, yaş ve Tablo 3’de yer alan değişkenler bağımsız değişkenler kabul edilerek lojistik regresyon analizi

uygulandı. Yaş sınıflandırması 6-12 ay, 13-18 ay, 19-24 ay ve 25 ay üstü olarak yapıldı (Tablo 4,5).

Tablo 4. FK(+) hastaların RV, Na ve Mg değişkenine göre incelenmesi

	RV(+) Ort±SD	p değeri	RV(-) Ort±SD	p değeri
Na (mmol/l)	134.9±0.46	0.047	136.1±0.46	0.049
Mg (mg/l)	1.96±0.04	0.004	2.01±0.04	0.100

Ort±SD: ortalama±standart hata

Tablo 5. FK(+) hastaların RV ve yaş değişkenine göre incelenmesi

	RV(+) n (%)	p değeri	RV(-) n (%)	p değeri
6-12 ay	2 (9,5)	0.907	2 (6,9)	0.342
12-18 ay	9 (42,9)	0.001	10 (34,5)	0.034
19-24 ay	3 (14,3)	0.568	2 (6,9)	0.358
25 ay ve üstü	7 (33,3)	0.575	15 (51,7)	0.675

RV(+) hastalarda Na ve Mg değerleri ile hasta yaşının FK geçirilmesi üzerinde etkisi olduğu saptandı. FK geçirme riskini Na miktarındaki 1 mmol/l'lik azalma, 1.47 kat; Mg miktarındaki 1 mg/dl'lik azalma ise 5000 kat arttırmaktadır (sırasıyla odds=0,679, 0.0002) (Tablo 4,5). Ayrıca FK geçirme riskinin, 25 ay ve üstünde olan hastalara göre, 12-18 aylık hastalarda 483.56 kat, 6-12 aylık hastalarda 1.15 kat, 19-24 aylık hastalarda ise 2.35 kat fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla odds=483.560, 1.148, 2.349).

RV(-) olan hastalarda incelenen değişkenlerden Na ile hasta yaşının FK geçirilmesi üzerine etkisi olabileceği düşünüldü. Na miktarındaki 1 mmol/l'lik azalmanın FK geçirme riskini 1.24 kat arttırdığı tespit edildi (odds oranı=0.809) (Tablo 4,5). FK geçirme riski 25 ay ve üstünde olan hastalara göre, 12-18 aylık hastalarda 3.91 kat, 6-12 aylık olanlarda 2.28 kat, 19-24 aylık hastalarda ise 2.67 kat daha fazla bulundu (sırasıyla odds=3.911, 0.438, 2.674).

FK geçirmenin RV(+) veya RV(-) gruplar arasında cinsiyete göre farklılık göstermediği bulundu (ki-kare test istatistiği=0.001; RV(-)'lerde $p=0.981 > \alpha=0.05$, RV(+)'lerde $p=0.977 > \alpha=0.05$) (Tablo 6). FK(+) hastalarda RV değişkeni ile cinsiyet, aile öyküsü, önceki FK öyküsü, nöbet tipi ve ilk 24 saat içinde nöbetin tekrarı açısından ilişki incelendi ve sonuçlar Tablo 6'da özetlendi. Yapılan analizler sonucunda FK(+) hastalarda RV değişkenine göre cinsiyet, aile öyküsü, önceki FK öyküsü, nöbet tipi arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Tablo 6. FK(+) hastaların RV(+) ve RV(-) olmasına göre klinik ve görüntüleme bulguları'nın yüzdeler oranları

		FK(+)		(χ^2) P değeri
		RV(+) n, (%)	RV(-) n,(%)	
Cinsiyet	Kız	11 (52.4)	14 (48.3)	(0.082)
	Erkek	10 (47.6)	15 (51.7)	0.774
Aile Öyküsü		5 (23.8)	9 (31.0)	(1.032) 0.310
Önceki FK Öyküsü		2 (9.5)	3 (10.3)	0.654 ^a
Tekrarlama ^b		7 (24.1)	3 (17.3)	0.312 ^a
Nöbet Tipi	JTK	19 (90.5)	26 (89.7)	0.654 ^a
	Fokal	2 (9.5)	3 (10.3)	
EGG		8 (38.1)	10 (34.5)	(0.069) 0.793
MR		2 (9.5)	3 (10.3)	0.654 ^a

^a: Fisher'ın kesin χ^2 testi kullanılmıştır. ^b: 24 saat içinde nöbetin tekrarlaması

FK(+) hastalardan elde edilen ortalama gastroenterit ile FK arası süre, yaş, ateş, nöbet süresi, glukoz, üre, K, Cl, P, Mg, Na, Ca, ALT, CRP, WBC, Hb, HTC ve PLT miktarları açısından [RV(+),FK(+)] ve [RV(-),FK(+)] gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ca, Cr ve AST ortalamaları açısından ise [RV(+),FK(+)] ve

[RV(-),FK(+)] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. [RV(+),FK(+)] hastaların [RV(-),FK(+)] hastalara göre Cr ve Ca değerinin daha düşük ve AST değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0.023, 0.046, 0.013) (Tablo 7).

Tablo 7. FK(+) hastaların RV(+) ve RV(-) olmasına göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	FK(+)		p değeri
	RV(+)	RV(-)	
	Ort.±SD	Ort±SD	
Yaş (ay)	24.571±3.547	25.414±2.123	0.350 ^b
Ateş (°C)	38.433±0.137	38.452±0.127	0.923 ^a
Nöbet Süresi (sn)	146.905±48.413	163.103±42.116	0.887 ^b
Süre (sn)**	1.143±0.078	1.414±0.117	0.097 ^b
Glukoz	87.676±3.864	91.276±4.044	0.537 ^a
Üre	24.061±1.622	22.307±0.832	0.344 ^a
Cr	0.257±0.016	0.310±0.016	0.023* ^b
Na	134.952±0.460	136.172±0.460	0.074
K	4.100±0.077	4.217±0.094	0.337 ^a
Cl	100.790±0.559	101.010±0.804	0.476 ^b
Ca	9.43±0.09	9.80±0.08	0.046*
P	4.457±0.120	4.497±0.125	0.827 ^a
Mg	1.962±0.041	2.010±0.035	0.385 ^b
AST	42.776±3.487	33.931±2.535	0.013*
ALT	22.440±2.538	18.931±2.476	0.111 ^b
CRP	16.411±3.990	25.014±6.377	0.609 ^b
WBC	11176.1±927.6	10851.7±1036.5	0.467 ^b
Hb	11.981±0.256	11.803±0.387	0.829 ^b
HTC	35.286±0.783	36.128±0.706	0.510 ^b
PLT	292809.5±166246	298586.2±13712.7	0.789 ^a

* p<0.05, **Süre: gastroenterit FK arası süre, sn: saniye, Ort.±SD: ortalama±standart hata, ^a: independent t testi, ^b: Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalardan RV(+) olanların yaşları ve laboratuvar analizi sonucunda elde edilen diğer değişkenlerin ortalama, standart hataları ile bağımsız iki örneklem test istatistikleri FK(-) ve FK(+) olmalarına göre Tablo 8'de özetlendi.

RV(+) olan hastalardan elde edilen glukoz, üre, Cr, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, CRP, WBC, Hb, HTC ve PLT miktarları arasında FK geçirme bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş, Na, Mg değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Yaş ortalaması [RV(+),FK(+)] hastalarda [RV(+),FK(-)] hastalara göre daha küçük tespit edildi ($p=0,046$). [RV(+),FK(+)] grupta [RV(+),FK(-)] gruba göre ortalama Na ve Mg değerleri düşük saptandı (sırasıyla $p=0.018$, 0.012).

Tablo 8. RV(+) hastaların FK(+) ve FK(-) olmasına göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	RV(+)		P değeri
	FK(+)	FK(-)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Yaş	24.571±3.547	36.400±2.935	0.046* ^b
Glukoz	87.676±3.864	85.900±2.857	0.344 ^b
Üre	24.061±1.622	28.940±1.844	0.316 ^b
Cr	0.257±0.016	0.368±0.042	0.067 ^b
Na	134.952±0.460	136.740±0.435	0.018* ^b
K	4.100±0.077	4.000±0.061	0.248 ^b
Cl	100.790±0.077	101.900±0.587	0.352 ^b
Ca	9.43±0.09	9.54±0.09	0.879 ^a
P	4.457±0.120	4.546±0.129	0.985 ^b
Mg	1.962±0.041	2.072±0.022	0.012* ^a
AST	42.776±3.487	41.680±2.499	0.532 ^b
ALT	22.440±2.538	24.620±1.735	0.190 ^b
CRP	16.411±3.990	14.712±3.882	0.142 ^b
WBC	11176.1±927.6	9977.0±495.5	0.236 ^b
Hb	11.981±0.256	12.312±0.141	0.230 ^a
HTC	35.286±0.783	36.580±0.413	0.116 ^a
PLT	292809.5±16624.6	317520.0±10266.4	0.201 ^a

* $p<0.05$ Ort.±SD: ortalama±standart hata

^a: independent t testi, ^b: MW=Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Laboratuvar analizi sonucunda elde edilen değişkenlerin RV ve FK için birlikte etkisini incelemek için [RV(-),FK(-)], [RV(-),FK(+)], [RV(+),FK(-)] ve [RV(+),FK(+)] olarak üzere 4 grup oluşturuldu. Her bir grup için laboratuvar analizi sonucunda elde edilen değişkenlerin ortalama, standart hataları ile test istatistikleri Tablo 9’da özetlendi.

Hastalardan elde edilen ortalama glukoz, üre, Cr, Cl, P, K, Mg, CRP, WBC, Hb, HTC ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Na değerleri [RV(-),FK(-)], [RV(-),FK(+)], [RV(+),FK(-)] hastalar için benzer özellik gösterirken, [RV(+),FK(+)] hastaların ölçümleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.003). AST ve ALT değerleri [RV(-),FK(-)] ve [RV(-),FK(+)] gruplarda anlamlı olarak düşük, [RV(+),FK(-)] ve [RV(+),FK(+)] gruplarda ise daha yüksek tespit edildi (p<0,01). Ca ise [RV(+),FK(-)] ve [RV(+),FK(+)] gruplarda düşük, [RV(-),FK(-)] ve [RV(-),FK(+)] gruplarda ise daha yüksek değerlerde saptandı (p=0.006).

Tablo 9. RV ve FK için grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	[RV(+),FK(+)]	[RV(+),FK(-)]	[RV(-),FK(+)]	[RV(-),FK(-)]	p değeri
	Ort± SD	Ort± SD	Ort± SD	Ort± SD	
Glukoz	87.68±3.86	85.90±2.86	91.28±4.04	91.08±2.91	0.259 ^b
Üre	24.06±1.62	28.94±1.84	22.31±0.83	24.29±1.46	0.055 ^b
Cr	0.26±0.02	0.37±0.04	0.31±0.02	0.34±0.02	0.076 ^b
Na	134.95±0.46	136.74±0.43	136.17±0.46	137.48±0.35	0.003* ^a
K	4.10±0.08	4.00±0.06	4.22±0.09	4.23±0.05	0.057 ^b
Cl	100.79±0.56	101.90±0.59	101.01±0.80	101.73±0.31	0.699 ^b
Ca	9.43±0.09	9.54±0.09	9.80±0.08	9.82±0.14	0.006* ^a
P	4.46±0.12	4.55±0.13	4.97±0.12	4.61±0.08	0.474 ^b
Mg	1.96±0.04	2.07±0.02	2.01±0.04	2.01±0.03	0.100 ^b
AST	42.78±3.49	41.68±2.50	33.93±2.53	28.91±1.08	0.000* ^b
ALT	22.44±2.54	24.62±1.74	18.93±2.48	18.14±1.28	0.000* ^b
CRP	16.41±3.99	14.71±3.88	25.01±6.38	15.38±2.96	0.100 ^b
WBC	11176±927.6	9977±495.5	10852±1036.5	9094±449.8	0.132 ^a
Hb	11.98±0.26	12.32±0.14	11.80±0.39	12.28±0.13	0.220 ^a
HTC	35.29±0.78	36.58±0.41	36.13±0.71	36.69±0.36	0.321 ^a
PLT	292809±1665	317520±10266	298586±13713	308840±9302	0.503 ^a

* p<0.05 ^a:ANOVA, ^b: Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

RV'nin nörolojik tutulumu neden olduğu bilinmektedir. RV'nin nörolojik tutulum açısından en sık oluşturduğu klinik tablo FK ve AFK'dır (88). Çalışmamızda RVGE ile FK ilişkisi, bu ilişkiye etki eden faktörler ve FK sıklığının tespit edilmesi amaçlandı.

RV'yi tespit etmek için pratikte en sık kullanılan testler dışkıda viral antijen tayini yapan testlerdir (56). Çalışmamızdaki hastalarda immuno-kromatografik ölçüm metodu kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla bu ölçüm metodu kullanılmış olup nadiren PCR ya da EM'de RV partiküllerinin tespiti yöntemi kullanılmıştır (77,78).

FK, SSS enfeksiyonu veya inflamasyonu, konvulziyon oluşturabilecek akut sistemik metabolik anormallik veya ateşsiz nöbet öyküsü olmayan 3 ay-6 yaş arasında çocuklarda görülen 38°C üzerindeki yüksek ateş ile ilişkili konvulziyonlardır (20). Çalışmamıza FK tanı kriterlerine uygun olan hastalar dahil edildi. RV antijenini tespit etmekte kullandığımız ölçüm metodu nadiren de olsa 6 aydan küçük bebeklerde ve altta yatan başka barsak hastalığı olanlarda yanlış pozitif sonuçlar verebildiğinden 6 aydan küçük ve kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı (56,60).

Akut gastroenterit çocuklarda nöbet riskini 2,3 kat arttırmaktadır (177,179). Çalışmamızda RV'nin FK riskini 2.59 kat arttırdığı bulundu. Farklı çalışmalarda RV enfeksiyonu sırasında gelişen nörolojik tutulumun sıklığı %2 ile %5 olarak bildirilmektedir (15-18). Çalışmamızda RVGE sırasındaki FK sıklığı %1.7 olarak bulundu. Lloyd ve ark.'ları (91) 1292 RV(+) hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada nöbet geçiren hastaların %0,9'unun FK geçirdiğini bildirmişlerdir. 755 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise FK prevalansı %2.2 olarak verilmiştir (84). Johansen ve ark.'ları (19) 984 RVGE'li hastada FK insidansını %4 olarak bildirmişlerdir. RV ile FK ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma olup çalışmamızdaki veriler literatürle uyumludur.

Çalışmamızda RV(+) ve RV(-) her iki grupta da FK'nın en fazla görülme riskine sahip olduğu yaş 13-18 ay olarak belirlendi. RV(+) grupta RV(-) gruba göre

13-18 aylık dönemde FK görülme riski daha fazla bulundu (sırasıyla odds Oranı: 483.560; 3.911). Literatürde bu yaş grubu FK 'nın pik yaptığı döneme (12-18 ay) karşılık gelmektedir (137). Ayrıca bu yaş grubu RV'nin ağır seyrettiği (5-24 ay) dönem olarak bilinmektedir (37). Elde ettiğimiz sonuç, FK'nın bu yaşta pik yapmasına ve RV'nin ağır seyretmesine bağlı olabileceği gibi, 13-18 aylık dönem RVGE'nin FK 'ya en fazla neden olduğu yaş grubu olarak yorumlanabilir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel olarak RV ilişkili nöbetlerle ilgili çalışmalarda CWG'ye odaklanılmıştır. Hitoshi ve ark.'larına (87) göre RVGE sırasında görülen FK, diğer ateşli hastalıklarda görülen FK'nın genel özelliklerini yansıtmakla birlikte CWG'nin genel özelliklerine daha yakındır. Bu nedenle RVGE sırasında görülen FK'nın klasik FK'dan farklı bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olabileceği düşünülmektedir. RV ciddi dehidratasyon, elektrolit imbalansı, hipoglisemi oluşturmadan FK, AFK ve ansefalopatiye yol açabilmektedir (88). Çalışmamızda hastalarda ılımlı bir gastroenterit tablosu hakim olup ciddi elektrolit bozukluğu veya dehidratasyon bulgusu saptanmadı.

RV'ye bağlı nöbetlerde elektrolit düzeyleri ve bunların nöbetle ilişkisini açıklayan sınırlı sayıda çalışma vardır. Motoyama ve ark.'larının (181) çalışmasına göre serum Na ve Cl düzeyleri RV(+) nöbetsiz bireylere kıyasla RV(+) nöbet görülen hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Nöbet görülen grupta ortalama Na düzeyi 135 ± 2 olarak verilmiştir. Aynı çalışmada nöbetlerde karbamazepin tedavisinden başarı sağlanmış ve bu durum RV ilişkili nöbetlerin Na kanallarıyla ilişkisine bağlanmıştır. Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde Na değerlerinin normal veya normale yakın değerler olmasına rağmen [RV(+),FK(+)] hastalarda [RV(+),FK(-)]'lere göre Na değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (84). Çalışmamızda [RV(+),FK(+)] grupta ortalama Na $134,9 \pm 0,4$ saptandı ve diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Normal sınırlarda da olsa Na düzeylerindeki değişikliklerin RV FK ilişkisinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda FK(+) ve FK(-) hastalar kıyaslandı, Na düzeyi FK(+) olan hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). Prospektif bir çalışmada FK'lu 69 çocuk konvülsiyonu olup ateşi olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında serum ortalama Na değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (155). Çalışmamızda FK

geçirme riskini, RV(+) grupta Na düzeyindeki 1 mmol/l'lik azalma, 1.47 kat; RV(-) grupta ise 1.24 kat artırdığı saptandı (sırasıyla odds=0.679, 0.809). RVGE sırasında geçirilen FK'nın Na değerindeki düşmelerden daha fazla etkilendiği kanatındeyiz.

Yeom ve ark.'larının (177) çalışmasına göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, Cl nöbet geçirenlerde düşük bulunmuş, bu durum villuslarda Ca bağımlı Cl sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda Cl düzeyi ile ilgili gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı; normal düzeylerde olsa da, [RV(+),FK(+)] grupta daha düşük görüldü. Bu durum RV bağılı FK'da Cl'un etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

RVGE'de, villus enterositlerinin enfeksiyonu ile plazma membranında Ca geçirgenliği artar ve hücre içi Ca düzeyi artar. Hücre içi Ca artışıyla salınan NSP4, enfekte olmayan hücrelerde parakrin etki oluşturur. ER'dan Ca salınmasına neden olur (44). Perez ve ark.'ları (180) RV enfeksiyonlarında plazma geçirgenliğinin Ca için 10 kat arttığını, buna bağılı olarak da intraselüler Ca konsantrasyonunun 2-3 kat arttığını göstermişlerdir. Yeom ve ark.'ları (177) ise RV bağımlı nöbetlerde Ca seviyesinin azaldığını ve bu durumun nöbeti tetiklediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda RV(+) grupta RV(-) gruba göre Ca düzeyi düşük tespit edildi ($p<0.05$). [RV(+),FK(+)] hastalarda [RV(+),FK(-)] hastalara göre anlamlı bir fark olmasa da Ca düzeyi daha düşük bulundu (9.43 ± 0.09). RVGE sırasında serum Ca düzeyinin düştüğü ve bu durumun FK'yı tetiklediği düşünülmele birlikte daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Mg düzeyleri de değerlendirilmiştir. Mg eksikliği en yetersiz teşhis edilen elektrolit anormalliği olarak tanımlanır (182). Çalışmamızda Mg eksikliği nöbet ilişkisi tespit edildi. RV'ye bağılı FK geçirme riskinin Mg değerindeki 1 mg/dl'lik azalma nedeni ile 5000 kat artırdığı bulundu. FK(+) hastaların Mg değerleri FK(-) olanlardan daha düşük saptandı ($p<0.05$). Ayrıca [RV(+),FK(+)] grupta [RV(+),FK(+)] gruba göre Mg düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı (1.96 ± 0.04 , $p<0.05$).

Bir çok yazar hipomagnezeminin nörolojik bulgularının sıklıkla hipokalsemi ile alakalı olduğunu ortaya koymuştur. Mg voltaj kanallarına etki ederek hücre içine Ca girişini bloke etmektedir (183). Mg'un nöral iskemi üzerinde koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (184). Hipomagnezemi N-Metil-D-Aspartik Asit (NMDA)

tipi glutamat reseptörü üzerinden inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak nöronal depolarizasyona neden olabilir (185,186). NMDA reseptörüne spesifik olarak Mg, voltaj duyarlı Na kanalını inhibe ederek, post sinaptik eksitator potansiyelin oluşmasını önler (187). Hipomagnezemi muhtemelen bu elektrolitlerin inhibitör etkisini ortadan kaldırarak nöronal uyarılabilirliği ve nöbet duyarlılığını arttırmaktadır (185,186).

Çalışmamızda laboratuvar sonuçlarından Cr için [RV(-),FK(-)], [RV(-),FK(+)], [RV(+),FK(-)] hastalar benzer özellik gösterirken, anlamlı olmasa da [RV(+),FK(+)] hastalarda daha düşük saptandı (0.26 ± 0.02). Başka bir çalışmada FK(+)'lerde üre ve Cr değerlerinin normal düzeylerde olduğu, bir kaç düşük değer ise o anki açlık durumu, düşük proteinli diyet, dehidratasyon, hipertermi ve küçük yaşa bağlı olabileceği bildirilmiştir (188). Motoyama ve ark.'larının (181) çalışmasında ise RV'ye bağlı AFK'da, nöbet görülmeyen gruba göre, hastaların vücut ağırlıkları yüksek ve Cr düzeyleri düşük bulunmuş ve konuyla ilgili herhangi bir yorum yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda Cr düzeyi [RV(+),FK(+)] hastalarda daha düşük bulundu. Bunun hangi patofizyolojik nedene bağlı olduğunu bilmiyoruz; ancak konunun daha fazla sayıda çalışma ile aydınlığa kavuşabileceği görüşündeyiz.

RVGE nedeniyle hastaneye yatan çocukların yaklaşık %67'sinde karaciğer enzimlerinin geçici olarak arttığı görülmüştür (7). Kawashima ve ark.'larının (189) çalışmasında nöbet olsun veya olmasın RV'ün karaciğer enzimlerini yüksettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise AST ve ALT değerleri [RV(+),FK(-)] ve [RV(+),FK(+)] gruplarda [RV(-),FK(-)] ve [RV(-),FK(+)] gruplara göre daha yüksek saptandı. RV(+) hastalardan FK geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında AST ve ALT açısından fark bulunmadı. Ancak FK geçiren hastalarda RV (+) grupta, RV(-) gruba göre AST anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). ALT yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı. Bizce RVGE sırasında karaciğer enzimleri artış göstermektedir; ancak bu durumun FK'ya doğrudan bir etkisi yoktur.

Çalışmamızda hastaların tam kan sayımını da (WBC, Hb, HCT, PLT) incelendi. Hb düzeyi FK(+) grupta FK(-) gruba göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Valia ve ark.'larının (192) çalışmasına göre anlamlı olmasa da Hb, FK geçiren grupta geçirmeyen gruba göre düşük bulunmuştur. İran'da yapılan bir başka geniş çaplı çalışmada ise FK geçiren grupta Hb düzeyi yüksek saptanmıştır (191). Çalışmamızda

Hb düzeyi FK geçiren hastalarda daha düşük bulursa da RVGE' ye bağlı FK'da Hb düzeyi ile ilgili herhangi bir fark tespit edilmedi.

RVGE' nin oluşmasında ve seyrinde, viral faktörler etkili olduğu gibi konak faktörleri de etkilidir (44). Konağın immun cevabı viremi kontrolünde önemli rol oynar. RVGE kaynaklı FK'nın, virusun sistemik dağılımı ile ilişkisi ve konağın immun cevabının bu ilişkiyi nasıl ve ne derece etkilediği bilinmemektedir. Çalışmamızda inflamatuvar yanıt göstergelerinden CRP ve WBC ile ilgili anlamlı fark bulunmadı. Bir başka çalışmada ise bu değerler RV'ye bağlı nöbet görülen grupta daha düşük saptanmıştır (177). Konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanatindeyiz.

Hiperterminin yol açtığı hiperventilasyon ve alkalozun FK'na neden olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (112). FK ile ilişkili ateş derecesi değişkendir ve çocuğun konvulzif ısı eşiğine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda ölçülen ateş en sık 39°C ve üzerinde saptanırken, yaklaşık %25'inde 38-39°C arasında bulunmuştur (132). Çalışmamızda ortalama ateş 38,4°C olup, [FK(+),RV(+)] ve [FK(+),RV(-)] arasında anlamlı fark görülmedi. RV'ye bağlı FK 'da alkaloz lehine bulguların tespit edildiği çalışmalar bulunmaktadır (177,84). Bizde kan gazı değerleri ile ilgili veriler yetersiz olduğundan konu ile ilgili herhangi bir yorum yapılamadı.

RVGE de bulgular çoğunlukla virusla temastan 12 saat-4 gün sonra başlar (7). Çalışmamızda gastroenterit FK arası süre [RV(-),FK(+)] grupta 1.14±0.08 gün, [RV(-),FK(+)] grupta 1.41±0.11 gün olarak bulundu. Bu süre [RV(+), FK(+)] grupta daha kısa saptandı. Bu çalışmada FK'nın RV(+) grupta daha erken görülmesi bizzat RV'nin, ateşten bağımsız olarak, nöbeti tetiklediğini düşündürmektedir. RV'ye bağlı FK ve AFK'ların klinik özelliklerinin kıyaslandığı farklı bir çalışmada RV FK birlikteliğinde aradaki sürenin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, RV'nin direkt ve indirekt etkileri yanında, ateş nedeniyle nöbeti daha hızlı tetiklendiği şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada RVGE FK arası süre 1.3-0.8 gün olarak verilmiştir (84). Bu değer bizim çalışmamıza yakın bir değerdir. Hitoshi ve ark.'larının (87) çalışmasında ise bu süre 0.7±1.1 gün olarak verildiyse de, bu çalışmada norovirus sonrası FK geçiren hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

RV'ün SSS'ne direkt ve indiret etkileri nedeniyle, nörolojik tutulumu neden olduğuna inanılmaktadır (10). Direkt tutulum görüşünü destekleyen bulgular, BOS'da

virüse spesifik antikorların gösterilmiş olması, elektron mikroskopisinde RV partiküllerinin tespiti, RV RNA'sının PCR yöntemi ile saptanması ve farelerde yapılan çalışmalarda ekstraintestinal olarak da RV replikasyonu olduğunun gösterilmiş olmasıdır (77,78). Çalışmamız retrospektif olduğundan RV FK ilişkisinde RV'nin SSS'ye direkt etkisi olup olmadığını, varsa ne şekilde etkili olduğunu bilmemekteyiz. Konu ile ilgili daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda [RV(+),FK(+)] ile [RV(-),FK(+)] gruplar arasında yaş, cinsiyet, ateş, aile öyküsü, önceki nöbet öyküsü, 24 saat içinde nöbetin tekrarı, nöbet tipi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç RV'nin FK'nın kliniğini değiştirmedeği şeklinde yorumlandı. İki grup arasında anlamlı fark olmasa da RV(+) grupta 24 saat içinde nöbet tekrarının daha çok hastada görülmesi RV'nin FK'yı tetiklediği görüşünü desteklediğini düşünmekteyiz.

FK'ların oluşmasında ve takibinde genetik ve ailesel faktörler önemli rol oynar. FK geçiren çocukların birinci derece akrabaları arasında, ebeveyn ve kardeşlerin %10-20'sinin FK geçirdiği tespit edilmiştir (132,133). Çalışmamızda tüm FK'lı hastaların %28'inde aile öyküsü vardı. Aile öyküsü [RV(+),FK(+)] grupta; daha az oranda görüldü. Ben ve ark.'larının (84) yaptıkları çalışmada RVGE ile ilişkili FK'da önceki nöbet öyküsü (%18) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda önceki nöbet öyküsü [RV(+),FK(+)] grupta %9,5, [RV(-),FK(+)] grupta %10,3 bulundu. Aile öyküsü ve önceki nöbet öyküsünün [RV(+),FK(+)] grupta, anlamlı olmasa da, daha az görülmesi FK'nın genetik, ailesel ve yapısal faktörlerden bağımsız olarak RV tarafından tetiklendiğini düşündürmektedir.

Komplike FK pek çok seride FK'ların %20'sini oluşturur. FK'lu çocukların %10'nundan azında uzamış FK'lar, %5'inden azında fokal nöbetler gelişmektedir (132,141). Çalışmamızda [RV(+),FK(+)] hastaların %9,5'inde fokal nöbet ve %24,1'inde 24 saat içinde nöbetin tekrarı tespit edildi. Hastalar çoğunlukla basit FK özellikleri göstermekteydi. Bu nedenle hastaların takibinde hastayı bilgilendirip duygusal destek vermenin yeterli olacağını düşünmekteyiz (Şekil 10).

Chung B ve ark.'ları (113) tarafınca yapılan bir çalışmada RV komplike FK veya nökslerle ilişkilendirilememiştir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan nöksler açısından yeterli veriye sahip değiliz.

İnteriktal EEG’de normal beyin aktivitesi, orta derecede jeneralize yavaşlama veya bilateral bağımsız temporoparietal deşarjlar gözlenebilmektedir; ancak bu bulguların akut ataktan sonra tamamen düzeldiği bildirilmiştir (102). Hastalarımıza akut dönemde EEG çekilmemiş olup, [RV(+),FK(+)] hastaların %38.1’ine EEG çekilmiş ve hepsi normal olarak değerlendirilmiştir.

RV'nin SSS tutulumunda hastaların MR bulguları akut dönemde geri dönüşümlü splenial lezyon, akut-subakut evrede serebellar beyaz cevher ve nükleusta anormal sinyal değişiklikleri, ardından serebellar kortekste sinyal artışı ve sonunda serebellar atrofi gelişimidir (93). Bizde [RV(+),FK(+)] hastaların %9.5’ine MR çekilmiş ve hepsi normal olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç akut dönemde çekilmemiş olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların BOS incelemelerinde bazı vakaların normal BOS glukoz ve protein değerlerine sahip olduğu, bazılarının ise lenfositik veya monositik pleositoz gösterdikleri görülmüştür (17,99). Hastalarımızın hiçbirine endikasyon gelişmediğinden LP yapılmamıştır.

RVGE, tüm yıl boyunca saptanabilmekle beraber en sık soğuk aylarda kış ve ilkbaharda artış göstermektedir (38). RV FK ilişkisini incelediğimiz bu çalışmada mevsimsel verilere sahip değiliz fakat bir başka çalışmada RV’ün tetiklediği nöbetlerin mevsimlerle alakalı olmadığı belirtilmiştir (91). Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

RVGE'nin sağlık ve ekonomik yönden ağır yükü nedeni ile bu hastalıktan korunma gereksinimi vardır. Bu sebeple RV ishalinin önlenmesinde esas etkili yöntem RV'e karşı aşılama (68). RVGE'li 698 hasta üzerinde yapılan aşılama ve aşılama yapmayan çocukların karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise aşının nöbet üzerindeki klinik etkisi araştırılmış, aşı yapılanlarda nöbet duyarlılığının arttığı tespit edilmiştir (88). Çalışmamızda hastaların aşı kayıtları yeterli olmadığından RV aşısının FK üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir.

RVGE ile ilişkili nöbetler için farklı kaynaklarda (83-90) sunulan tanısal kriterleri çalışmamızla kıyaslayacak olursak:

1. Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen 6 ay-3 yaş arası çocuklarda görülmektedir ve 15. ayda pik yapar. Çalışmamızda hastalar 6 ay-6 yaş arası hastalardan seçildi ve 12-18 aylık dönem risk grubu olarak belirlendi.

2. Kızlarda erkeklere göre daha sıktır. Çalışmamızda, %52 kızlarda görüldü, cinsiyete göre anlamlı fark bulunmadı.
3. Jeneralize tonik klonik (JTK) vasıfta nöbetlerdir. Çalışmamızda %90,5 JTK, %9,5 fokal nöbet tespit edildi.
4. Nöbetler viral gastroenteritin 1-5. günleri arasında geçirilmektedir (özellikle 3.gün). Çalışmamızda RVGE ile FK arası süre 1.14 ± 0.08 gün olarak bulundu. Bu süre hastaların hiçbirinde 5 günden daha uzun değildi.
5. Hafif dehidratasyon bulgusu görülmektedir. Çalışmamızda hafif ve orta dehidratasyon tespit edildi.
6. Nöbetlerin 24 ile 72 saat içinde tekrarlama eğilimi vardır. [RV(-), FK(+)] grupta %17.3; [RV(+),FK(+)] grupta %24.1 oranında ilk 24 saat içinde nöbet tekrarı görüldü.
7. Nöbet süresi 5 dakikadan daha kısadır (genellikle 30sn ile 5dk). Çalışmamızda nöbetlerin ortalama süreleri $2,4 \pm 0,8$ dakikadır.
8. İnteriktal EEG'de epileptik deşarjlar bulunmamaktadır. Bizde hastaların %38,1'ine EEG, %9.5'ine MR çekildi ve normal olarak değerlendirildi.
9. Prognoz genelde oldukça iyidir. Çalışmamızda prognozla ilgili yeterli veri bulunmadı. Hastaların nöbet süreleri kısa, akut tedaviye cevap iyi; ancak retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların uzun dönem takipleri hakkında yeterli veriye ulaşılamadı.
10. Ayrıntılı tetkik ve antiepileptik ilaç tedavisi önerilmemektedir. Çalışmamızda hastaların tetkik sonuçları genel olarak normal sınırlardaydı ancak hastaların sonraki dönemlerde antiepileptik ilaç ihtiyaçları olup olmadığı bilinmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RV ve FK ilişkisinin incelendiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastalarımızda ılımlı bir gastroenterit tablosu hakimdi ve ciddi elektrolit bozukluğu veya dehidratasyon bulgusu saptanmadı.
2. RV(+) olan hastaların %1.7'si, RV(-) olanların %0,7'si FK (+) bulundu.
3. FK görülme riski, RV(+) hastalarda RV (-) hastalardan 2.59 kat yüksek olarak tespit edildi (güven aralığı=1.47-4.55).
4. Yaş [RV(+),FK(+)] hastalarda [RV(+),FK(-)] hastalara göre anlamlı olarak daha küçük saptandı ($p<0.05$).
5. RV(+) ve RV(-) hastaların her ikisinde de FK'nın en fazla görülme riskine sahip olduğu yaş 13-18 ay olarak belirlendi. Bu yaş grubundaki RV(+) hastalarda RV(-)'lere göre FK riski daha yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla odds oranı=483.56; 3.91).
6. Nöbetler çoğunlukla kısa jeneralize tonik klonik (JTK) olup (JTK:%90,5; fokal nöbetler:%9,5); [RV(+),FK(+)] hastalarda ortalama nöbet süresi $2,4\pm 0,8$ dakika saptandı.
7. Ortalama ateş $38,4^{\circ}\text{C}$ saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
8. [RV(+), FK(+)] ile [RV(-), FK(+)] gruplar arasında yaş, cinsiyet, ateş, aile öyküsü, önceki nöbet öyküsü, 24 saat içinde nöbetin tekrarı, nöbet tipi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç RV'nin FK'nın kliniğini değiştirmedeği şeklinde yorumlandı.
9. Bazı sonuçlar FK'nın RV tarafından tetiklendiği görüşünü desteklemiştir:
 - a. Gastroenterit ile FK arası süre: [RV(+), FK(+)] hastalarda [RV(-), FK(+)] hastalara göre daha kısa olarak bulundu (sırasıyla 1.41 ± 0.11 ; 1.14 ± 0.08).
 - b. Aile öyküsü ve önceki nöbet öyküsü: [RV(+), FK(+)] grupta, [RV(-), FK(+)] gruba göre daha az görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak [RV(+), FK(+)] grupta daha düşük oranda tespit edildi.

- c. İlk 24 saat içinde nöbet tekrarı: [RV(+), FK(+)] grupta %24.1, [RV(-), FK(+)] grupta %17.3 görüldü. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ancak RV(+) grupta 24 saat içinde nöbet tekrarı daha çok hastada görüldü.
10. [RV(+),FK(+)] hastaların %38.1'ine EEG, %9.5'ine MR çekildi, hepsi normal olarak değerlendirildi.
11. Laboratuvar değişkenlerinden Na değerindeki 1 mmol/l'lik azalmanın FK geçirme olasılığını RV(+) hastalarda ise 1.47; RV(-) hastalarda 1.24 kat arttırdığı tespit edildi (sırasıyla odds oranı=0.809, 0.679). RV(+) hastalarda Mg değerindeki 1 mg/dl'lik azalmanın FK riskini 5000 kat arttırdığı bulundu (odds oranı=0.0002).
12. [RV(+),FK(+)] grupta Na ve Mg düzeyleri [RV(+),FK(-)] gruba göre düşük saptandı (Na=134.95±0.46, Mg=1.96±0.04, p<0.05). Na ve Mg'un RV'ye bağımlı FK'da etkili olabileceği düşünüldü.
13. AST ve ALT değerleri RV(+) hastalarda RV(-)'lere göre daha yüksek bulundu (p<0,01), fakat bu durum FK ile ilişkilendirilemedi.
14. RV'ye bağlı FK'da Ca, Cl, Cr, CRP, WBC, Hb gibi laboratuvar değerlerinin etkisinin olup olmadığının tespiti için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.
- a. Ca RV(+)'lerde RV(-)'lere göre düşük bulundu (p<0,05). [RV(+),FK(+)] grupta [RV(+),FK(-)] gruba göre anlamlı bir fark olmamakla birlikte Ca düzeyi düşük saptandı.
- b. Cl düzeyi ile gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı; fakat [RV(+),FK(+)] grupta düzey daha düşük tespit edildi (100.79±0.56).
- c. Cr düzeyi [RV(+),FK(+)] grupta diğer gruplara göre düşük bulundu (0.257±0.016).
- d. CRP ve WBC değerleriyle ilgili bazı farklılıklar olsa da sonuçlarla ilgili anlamlı bir yorum yapılamadı.
- e. FK(+) hastaların Hb değerleri FK(-)'lerden düşük saptandı (p<0.05); ancak diğer gruplarda anlamlı bir fark bulunmadı.
15. Çalışmanın Kısıtlılıkları:

- a. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların uzun dönem takipleri ve prognozla ilgili yeterli veriye ulaşılamadı. Hastaların sonraki dönemlerde antiepileptik ilaç ihtiyaçları olup olmadığı ve nöksler açısından yeterli veriye sahip olunamadı.
- b. RV'nin FK ile ilişkisinde direkt veya indiret SSS etkisi olup olmadığını, varsa ne şekilde olduğu bilinmemektedir. Konu ile ilgili daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.
- c. Nöbetlerin 24-72 saatteki sıklığı ile ilgili yeterli veriye ulaşılamadı.
- d. Kan gazı değerleri ile ilgili veriler yetersiz olduğundan alkaloz nöbet ilişkisi açısından herhangi bir kıyaslama yapılamadı.
- e. Hastaların aşı kayıtları yeterli olmadığından RV aşısının FK üzerindeki etkisi değerlendirilemedi.
- f. Mevsimsel veriler tespit edilemedi.
- g. Hastaların hiçbirine, endikasyon gelişmediğinden LP yapılmamış olduğundan BOS bulguları tespit edilemedi.

Öneriler:

Çalışmamızdaki veriler ışığında, gastroenterit nedeniyle başvuran RV(+) hastaların RV(-) hastalara kıyasla FK geçirme riski daha fazla bulundu. Bu nedenle akut gastroenterit sırasında görülen FK'da RV mutlaka düşünülmelidir. RVGE sırasında görülen FK çoğunlukla basit FK kliniği göstermekte olup yapılan tetkikler normal sınırlara yakın bulunmuştur. Bu sebeple hastalara klasik FK gibi yaklaşılmalı gereksiz tahlil ve tetkikten kaçınılmalıdır. Çalışmamız retrospektif olup bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu yüzden RV FK ilişkisine yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12: 304-306.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresse JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 565-572.
3. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 30-41.
4. Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology.* 2004;78(19):10213-10220.
5. American Academy of Pediatrics. Summaries of Infections Diseases. In Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA (eds). *Red Book:2006 Report of the Committee on Infections Diseases (27h):* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2006; 201-735.
6. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infections. *Arch Virol Suppl.* 1996; 12: 119-128.
7. Matson D. Rotavirus. In: Sarah S, Lang MD, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 2nd ed,* Churchill Livingstone. 2002; Chapter 232: 465-470.
8. Leung AK, Kellner JD, Davis HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther.* 2005; 22(5): 476-487.
9. Bresse J. Rotaviruses. In: Long S, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practise of Pediatric Infectious Diseases. 3th edition.* Churchill Livingstone. Elsevier. 2008;1078-1081.
10. Goldwater P, Rowland K, Power R et al. Rotavirus encephalopathy: pathogenesis reviewed. *J Paediatr Child Health.* 2001; 37: 206-209.

11. Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, et al. Serum and cerebrospinal nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci.* 2004; 74: 1397-1405.
12. Zhang J, Dawson V, Dawson T, Snyder S. Nitric oxide activation of poly (ADP-Ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science.* 1994; 263: 687-689.
13. Morris AP, Scott JK, Ball JM, Zeng CQ, O'Neal WK, Estes MK. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca(2+) mediated I(-) influx into intestinal crypts of CF mice. *Am J Physiol.* 1999; 277: 431-444.
14. Tian P, Ball J, Zeng C, Estes M. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP-4 possesses membrane destabilization activity. *J Virol.* 1996; 70: 6973-6981.
15. Schumacher RF, Forster J. The CNS symptoms of rotavirus infections under the age of two. *Klin Paediatr.* 1999; 211: 61-64.
16. Gregorio L, Sutton CL, Lee DA. Central pontine myelinolysis in a previously healthy 4-year-old child with acute rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics.* 1997; 99: 738-743.
17. Lynch M, Lee B, Azimi P et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 932-938.
18. Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J Child Neurol.* 2001; 16: 906-910.
19. Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: Report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40: 958-964.
20. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics.* 2008; 121: 1281.

21. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*. 1974;1: 149-151.
22. Bishop RF, Davidson GP, Holmes H: Virus particules in epithelial cells of duedonal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973; 2: 1281- 1283.
23. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrabio JO. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infant and young children. *J Pediatrics*. 1997; 90: 188-193.
24. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders. 2004; 2110- 2133.
25. L. Hung, S. Wong, L. Chan et al. Epidemiology and strain characterization of rotavirus diarrhea in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10: 470-474.
26. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1902-1913.
27. Mansell EA, Patton JT. Rotavirus RNA replication: VP2, but not VP6, is necessary for viral replicase activity. *J. Virol*. 1990; 64: 4988-4996.
28. Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, et al. Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(1):161-165.
29. Kapikian A, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DH, Howley PM (eds). *Fields Virology* (4th ed). Philadelphia PA: Lippincotts Williams and Wilkins. 2001; 1787-1833.
30. Santas N, Hoshino Y. Global Distribution of Rotavirus Serotypes/Genotypes and It's Implication for the Development and Implementation of an Effective Rotavirus Vaccine. *Rev Med Viral*. 2005; 15: 29-56.

31. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4(4):561-70.
32. Dr Jacqueline E Tate, Anthony H Burton, Cynthia Boschi-Pinto, A Duncan Steele, Jazmin Duque, Umesh D Parashar. WHO-Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 136-141.
33. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugöl Z, Yildirim I, Celik U, Keser M, Koturoglu G, Tezer H, Bulbul EK, Karabocuoglu M, Halicioglu O, Anis S, Pawinski R. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006; a hospital-based study. *J Infect Dis.* 2009; 1:200,1:234-238.
34. TC Sağlık Bakanlığı. Dünya Sağlık Örgütü verileri. 2008.
35. Kurugöl Z. Rotavirüs Aşılı. *Turk Arch Ped.* 2007;42:36-42.
36. Ceyhan M. Viral gastroenteritler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2002; 21: 34-64.
37. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004; 2110-2133.
38. Inouye S, Yamashita K, Yamadera S et al. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidens. *The Journal of Infectious Diseases.* 2000; 181: 270-274.
39. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotavirus in Europe. *Acta Pediatr.* 1999; 88: 31-41.
40. Biçer S, Bezen D, Sezer S, ve ark. Acil çocuk servisindeki akut gastroenterit olgularında Rotavirüs ve Adenovirüs enfeksiyonları. *Ankem Dergisi.* 2006; 20(4): 206-209.
41. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomera M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull.* 2009; 90: 37-51.
42. Cook S, Glass R, Lebaron C, et al. Global seasonality of Rotavirus infections. *Bull World Health Org.* 1990; 68: 171-177.

43. Zuckerman et al, eds. Principles and Practice of Clinical Virology. 2nd ed. London: John Wiley & Sons. 1990; 182.
44. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol*. 2004; 78(19): 10213–10220.
45. Lorrot M, Vasseur M. How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? *Virology*. 2007; 4(31):1-6.
46. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(3):585-602.
47. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(12): 1099–1105.
48. Herruzo R, Omeñaca F, Garcia S, Diez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(3): 280–285.
49. Ramani S, Kang G. Burden of disease and molecular epidemiology of group A rotavirus infections in India. *Indian J Med Res*. 2007; 125(5): 619–632.
50. Dennehy PH, Cortese MM, Běguš RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R. A case–control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(12): 1123-1131.
51. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(2): 91-99.
52. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, Bennett BL et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med*. 2007; 4(4):121.
53. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 50–53.
54. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr*. 2006; 149(4): 441-447.

55. Al-Yousif Y, Anderson J, Bergstrom C, Bustamante A, Muenzenberger M, Austin K et al. Evaluation of a latex agglutination kit (Virogen Rotatest) for detection of bovine rotavirus in fecal samples. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8(3): 496–498.
56. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, Yavuzcan D, Gemici H, Engerek N et al. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. *Çocuk Enf Dergisi*. 2008; 3: 96-99.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006; 55(RR-12):1-16.
58. Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang Z. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol*. 1990; 28(2):276-282.
59. Arens M, Swierkosz EM. Detection of rotavirus by hybridization with a nonradioactive synthetic DNA probe and comparison with commercial enzyme immunoassays and silver-stained polyacrylamide gels. *J Clin Microbiol*. 1989; 27(6): 1277-1279.
60. Rahman M, Matthijnssens J, Yang X, Delbeke T, Arijs I, Taniguchi K et al. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *J Virol*. 2007; 81(5):2382–2390.
61. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomera M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull*. 2009; 90: 37-51.
62. D'Agostino J. Considerations in assessing the clinical course and severity of rotavirus gastroenteritis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45(3):203-212.
63. Atia AN, Buchman AL. Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(10): 2596–2604.
64. Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr*. 2001; 33: 36-39.

65. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(33): 539-548.
66. Ramsook C, Sahagun-Carreon I, Kozinetz CA, Morro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med.* 2002; 39(4): 397-403.
67. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med.* 2000; 343: 463.
68. Procop GW. Gastrointestinal infections. *Infect Dis Clin North America.* 2001; 15(4): 1073-1108.
69. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(1): 98–208.
70. Enteric Viral Disease, Craiqheed John E, editor. *Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease*, 1nd ed. Academic Press. 2000; Chapter 32, 431-440.
71. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 30-41.
72. Buttery JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(3): 253-258.
73. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6: 170-176.
74. Bresee J. Rotaviruses. In: Long S, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practise of Pediatric Infectious Diseases*. 3th edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2008; 1078-1081.
75. Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev.* 2009; 31: 521-528.

76. Salmi T, Arstila P, Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis.* 1978; 10: 29-31.
77. Ushijima H, Bosu K, Abe T, Shinozaki T. Suspected rotavirus encephalitis. *Arch Dis Child.* 1986; 61: 692-694.
78. Keidan I, Shif I, Keren G, Passwell JH. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 773-775.
79. Nagatomi T, Nakagomi O. Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol.* 2005; 150:1927-1931.
80. Shiihara T, Watanabe I, Honma A, et al. Rotavirus associated encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases. *Brain Dev.* 2007; 29: 670-673.
81. Elomaa E, Lehtovaara R, Bardy A. Do the peptide hormones common to intestine and brain participate in the genesis of epilepsy? *Med Hypotheses* 1978; 4: 189-192.
82. Morooka K. Convulsions and mild diarrhea. *Shonika (Tokyo).* 1982;23: 131–137
83. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Molins-Castiella T. Infantile convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study of 25 patients. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 273-278.
84. Ben Kang, Dong Hyun Kim A, Young Jin Hong, Byong Kwan Son, Dong Wook Kim, Young Se Kwona. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure.* 2013; 560–564
85. Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe, K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2002; 24,745-749.
86. Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev.* 1995; 17: 334-337.

87. Hitoshi Ueda et al. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. *Epilepsy Research*. 2015; 146-154.
88. Yeom JS et al. Impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus-associated seizures and a related possible mechanism. *J Child Neurol*. 2015; 729-734.
89. Tingsong Li, Siqi Hong, Xing Peng, Min Cheng, Li Jiang. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: An electroclinical study of 34 patients. *Seizure*. 2014; 16-19.
90. Alberto Verrotti et al. Long-term follow-up in children with benign convulsions associated with gastroenteritis. *European journal of paediatric neurology*. 2014; 572-577.
91. Lloyd M.B., Lloyd J.C., Gesteland P.H., Bale J.F. Jr. Rotavirus gastroenteritis and seizures in young children. *Pediatric Neurology*. 2010; 42(6): 404-408.
92. Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 1591-1595.
93. Dimova P, Bojinova VS, Milanov IG. Transient mutism and pathologic laughter in the course of cerebellitis. *Pediatr Neurol*. 2009; 41: 49-52.
94. Tada H, Takahashi J, Barkovich AJ et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004; 63: 1854-1858.
95. Mori T, Morii M, Kuroiwa Y, Hotsubo T, Fuse S, Tsustumi H. Rotavirus encephalitis and cerebellitis with reversible magnetic resonance signal changes. *Pediatr Int*. 2011; 53: 252-255.
96. Ki Pang K, Lynch BJ, Osborne JP, Pike MG. Dancing Eye Syndrome associated with spontaneous recovery and normal neurodevelopment. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14: 178-181.
97. Smeets CC, Brussel W, Leyten QH, Brus F. First report of Guillain-Barré syndrome after rotavirus-induced gastroenteritis in a very young infant. *Eur J Pediatr*. 2000; 159:224.

98. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002; 110: 21.
99. Iturriza-Gómara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 4797-4799.
100. Yoshida A, Kawamitsu T, Tanaka R, et al. Rotavirus encephalitis: detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14: 914-916.
101. Imai K, Otani K, Yanagihara K, et al. Ictal video-EEG recording of three partial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis. *Epilepsia*. 1999; 40: 1455-1458.
102. Specchio N, Vigevano F. The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res*. 2006; 70: 156-167.
103. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza associated encephalitis/encephalopathy with reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: A case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 798-802.
104. Hickey PW, Difazio MP. Management of neurologic complications of rotavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 935-936.
105. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol*. 2007; 22: 1367-1370.
106. Lee WL, Ong HT. Afebrile seizures associated with minor infections: comparison with febrile seizures and unprovoked seizures. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 157-164.
107. Yamamoto H, Yamano T, Niijima S, Kohyama J, Yamanouchi H. Spontaneous improvement of intractable epileptic seizures following acute viral infections. *Brain Dev*. 2004; 26: 377-379.

108. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev.* 2009; 31: 359.
109. Heida JG, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev.* 2009; 31: 388.
110. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci.* 2007; 27: 1566.
111. Thomas EA, Hawkins RJ, Richards KL, et al. Heat opens axon initial segment sodium channels: a febrile seizure mechanism? *Ann Neurol.* 2009; 66: 219.
112. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med.* 2006; 12: 817.
113. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 589.
114. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994; 331:432.
115. Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 62.
116. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2012; 53: 1481.
117. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001; 345:656.
118. Centers for Disease Control and Prevention. Update: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010-11. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59 (31): 989-992.

119. Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA*. 2012; 307: 823.
120. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010; 126:263.
121. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD004407.
122. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2014; 186: 824.
123. Marin M, Broder KR, Temte JL, et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59: 1.
124. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*. 2014; 133:e1492.
125. Klein NP, Lewis E, Baxter R, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012; 129: 809.
126. Löscher W, Rating D, Siemes H. GABA in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia*. 1981; 22: 697.
127. Knight M, Ebert J, Parish RA, et al. Gamma-Aminobutyric acid in CSF of children with febrile seizures. *Arch Neurol*. 1985; 42: 474.
128. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, et al. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev*. 1999; 21: 458.
129. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*. 2002; 43: 740.

130. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009; 48(4): 420-426.
131. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008; 47(2): 164-166.
132. Millichap JJ, Millichap GJ. Clinical features and evaluation of febrile seizures. *Uptodate*. 2015; 6183,22.0.
133. Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain Dev* 2010; 32: 57.
134. Nakayama J, Fu YH, Clark AM, et al. A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol*. 2002; 52: 654.
135. <http://omim.org/phenotypicSeries/PS121210>.
136. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*. 1998; 50: 909.
137. Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure with fever after 6 years of age. *Pediatr Neurol*. 2010; 43: 122.
138. Millichap JG. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics*. 1959; 23: 76.
139. Millar JS, M.D. Evaluation and Treatment of the Child with Febrile Seizure *Am Fam Physician*. 2006; 73(10): 1761-1764.
140. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011; 70: 93.
141. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978; 61: 720.
142. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2008; 71: 170.
143. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2001; 42: 47.

144. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014; 55: 388.
145. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 222.
146. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28: 316.
147. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997; 120: 479.
148. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*. 2007; 130: 100.
149. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24: 259.
150. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*. 2009; 123: 6.
151. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011; 127: 389.
152. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 66.
153. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 222.
154. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ*. 2007; 334:307.

155. Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr*. 1995; 154:403.
156. Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr*. 1995; 84: 1372.
157. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1996; 97: 769.
158. Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006; 117: 304.
159. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28: 316.
160. AD ett all. Complex Febrile Seizures. A Practical Guide to Evaluation and Treatment. *J Child Neurol*. 2013; 28(6):762-767.
161. Millichap JJ, Millichap GJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. *Uptodate*. 2015; 96573: 7.0
162. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010; 17: 575.
163. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1999; 103: 1307.
164. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4: CD003031.
165. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev*. 2010; 32: 42.

166. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:799.
167. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008; 372: 457.
168. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994; 124: 574.
169. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1968; 24: 197.
170. Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology.* 2012; 79: 871.
171. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, et al. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol.* 2000; 47: 336.
172. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med.* 1976; 295:1029.
173. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:911.
174. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology.* 1999; 53: 1742.
175. Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology.* 1998; 50: 917.
176. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology.* 1999; 53: 1742.

177. Yeom JS, Kim YS, Park JS, Seo JH, Park ES, Lim JY, Park CH, Woo HO, Youn HS. Role of Ca²⁺ homeostasis disruption in rotavirus-associated seizures. *J Child Neurol.* 2014; 29(3): 331-335.
178. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Molins-Castiella T. Infantile convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study of 25 patients. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 273-278.
179. Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J Child Neurol.* 2001; 16: 906-910.
180. Perez JF, Chemello ME, Liprandi F, et al. Oncosis in MA104 cells induced by rotavirus infection through an increase in intracellular Ca²⁺ concentration. *Virology.* 1998; 252: 17-27.
181. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol.* 2009; 24(5):557-561.
182. Işık Z, Solak Görmüş, Neyhan Ergene. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg.* 2003; 12(2):69-75.
183. Tsau YK, Tsai WY, Lu FL, Tsai WS, Chen CH. Symptomatic hypomagnesemia in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1998; 39(6):393-397.
184. Ravn HB. Pharmacological effects of magnesium on arterial thrombosis-mechanisms of action. *Magnes Res.* 1999; 12: 191-199.
185. Avoli M, Louvel J, Pumain R, et al. Seizure-like discharges induced by lowering [Mg²⁺] in the human epileptogenic neocort exmaintained in vitro. *Brain Res.* 1987; 417:199-203.
186. Mody I, Lambert JD, Heinemann U. Low extra cellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol.* 1987; 57: 869-888.

187. Weisleder P, Tobin JA, Kerrigan JF, Bodensteiner JB. Hypomagnesemic seizures: case report and presumed pathophysiology. *J Child Neurol.* 2002; 17(1): 59-61.
188. Yousefichaijan P, Dorreh F, Abbasian L, Pakniyat AG. Assessing the prevalence distribution of abnormal laboratory tests in patients with simple febrile seizure. *J Pediatr Neurosci.* 2015; 10(2): 93-97.
189. Kawashima H, Ishii C, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Int.* 2012; 54(1): 86-88.
190. Akbayram S, Cemek M, Büyükben A, Aymelek F, Karaman S, Yilmaz F, Dogan M, Caksen H. Major and minor bioelement status in children with febrile seizure. *Bratisl Lek Listy.* 2012; 113(7): 21-423.
191. Zareifar S, Hosseinzadeh H, Cohan N. Association between iron status and febrile seizures in children. *Europion Journal Of Paediatric Neurologi* 2015; 21: 603-605.
192. Valia P, Euthymia V, Eleutherios K, Panagiotis K, Marina E, Miranta A-Mataxa, Fenella K, Dimitrios I. Zafeiriou. Association between iron deficiency and febrile seizures. *Europion Journal Of Paediatric Neurologi* 2015.