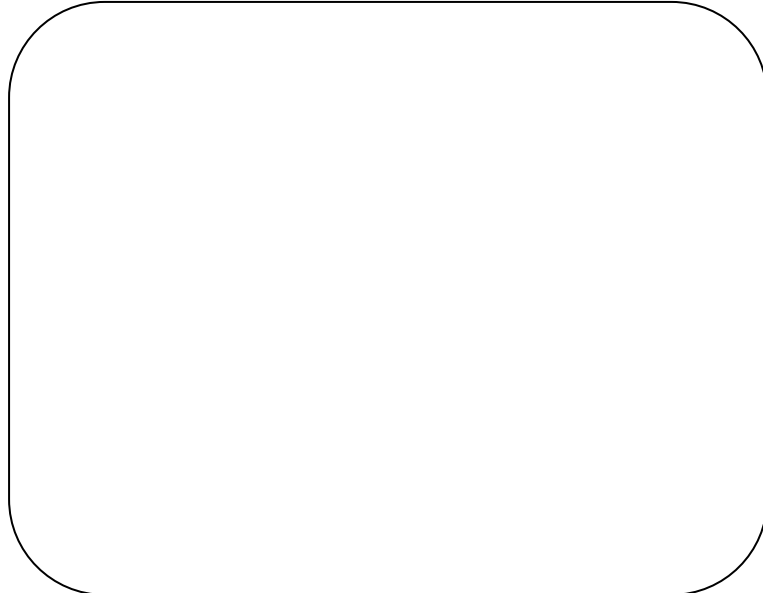




**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**





**FEBRİL KONVÜLSİYON GEÇİREN HASTALARDAKİ
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ VE KIRMIZI KÜRE
DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN İNCELENMESİ VE FEBRİL
KONVÜLSİYON KLASİFİKASYONUNDAKİ ROLÜNÜN
SAPTANMASI**

Arş. Grv. Dr. Pelin BALIKOĞLU

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi: Ayşe Tolunay OFLU**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVÜLSİYON GEÇİREN
HASTALARDAKİ NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANLARININ VE KIRMIZI KÜRE DAĞILIM
GENİŞLİĞİNİN İNCELENMESİ VE FEBRİL
KONVÜLSİYON KLASİFİKASYONUNDAKİ
ROLÜNÜN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Pelin BALIKOĞLU

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tolunay OFLU

AFYONKARAHİSAR 2019

KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı :

Tezi Hazırlayan :Arş. Grv. Dr. Pelin BALIKOğLU

Tez Danışmanı :Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tolunay OFLU

Tez Savunma Tarihi: 25.11.2019

İşbu alışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAşKAN: Doç. Dr. Ayşeğöl BÜKÜLMEZ

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tolunay OFLU

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Zeren BARIş

ONAY

DEKAN V.

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren başta değerli hocamız Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ'e ve diğer tüm hocalarıma, emeğinden ve bilgisinden yararlandığım değerli tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi Dr. Ayşe Tolunay OFLU'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim bu günlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük desteği veren çok kıymetli babam Ufuk Feridun BALIKOĞLU, annem Tijen BALIKOĞLU'na;

Asistanlık hayatımdan uzmanlığıma dek desteğini hep hissettiğim sevgili yol arkadaşım Dr. Melih Utku ÖZCAN'a; asistanlığa başladığım ilk günden son güne kadar yardımlarını esirgemeyen, bilgisi ve dostluğu ile hep yanımda olan Dr. Ecenur ÖZEKE'ye; asistanlığım süresince her türlü mutluluk ve hüznümü paylaşan, birlikte bu mesleği yapmaktan gurur duyduğum değerli asistan arkadaşım Dr. Lütfi MOLON'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
I-GİRİŞ.....	1
II- GENEL BİLGİLER	2
2. 1. FEBRİL KONVÜLZİYON.....	2
2. 1. 1. FEBRİL KONVÜLZİYONUN TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2. 1. 2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2. 1. 4. FEBRİL KONVÜLZİYONLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI	6
III. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3. 1. ARAŞTIRMANIN ETİK ONAMI	23
3. 2. VERİLERİN ANALİZİ	24
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA	38
VI. SONUÇLAR.....	45
VII. ÖZET	47
VIII. SUMMARY	49
IX.KAYNAKLAR	51
X.EKLER.....	68

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: Hastaların Demografik Özellikleri	25
Tablo II: Hastaların konvülziyon tipine göre demografik özellikleri	27
Tablo III: Nöbetin ilk 24 saatte tekrarlama durumuna göre hastaların dağılımı ..	28
Tablo IV: On beş dakikadan uzun süren nöbet durumuna göre hastaların dağılımı	29
Tablo V: Hastaların hastaneye yatma durumu ve hastanede kalış süresinin febril konvülziyon tipi ile ilişkisi.....	30
Tablo VI: Nöbetin 24 saat içerisinde tekrarlama durumunun hastaneye yatma durumu ve hastanede kalış süresi ile ilişkisi	32
Tablo VII: Basit febril konvülziyon ve Komplike febril konvülziyon geçiren hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo VIII: Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan ve tekrarlamayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	36
Tablo IX: Hastanede yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Hastaların cinsiyet dağılımı.....	26
Şekil 2: Hastaların febril konvülziyon tiplerine göre dağılımı	26
Şekil 3: Konvülziyon tiplerine göre cinsiyet dağılımı.....	27
Şekil 4: Nöbetin ilk 24 saatte tekrarlama durumuna göre hastaların dağılımı	28
Şekil 5: On beş dakikadan uzun süren nöbet durumuna göre hastaların dağılımı	29
Şekil 6: Hastaların nöbet tipine ve hastaneye yatma durumlarına göre dağılımı .	31
Şekil 7: Hastaların nöbetin 24 saat içinde tekrarlama durumuna ve cinsiyete göre dağılımı	32
Şekil 8: Hastaların nöbetin 24 saat içinde tekrarlama durumuna ve hastaneye yatma durumuna göre dağılımı	33

KISALTMALAR LİSTESİ

FK	: Febril Konvülziyon
BFK	: Basit Febril Konvülziyon
KFK	: Komplike Febril Konvülziyon
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
KKDG	: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
HHV	: Human Herpes Virüs
MR	: Manyetik Rezonans
LP	: Lomber Ponksiyon
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
IV	: İntravenöz
DZP	: Diazepam
FB	: Fenobarbital
VPA	: Valproik asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
CRP	: C-reaktif protein
HB	: Hemoglobin
BK	: Beyaz Küre
KK	: Kırmızı Küre
PLT	: Platelet
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi

I-GİRİŞ

Febril konvülziyon (FK) küçük çocuklarda konvülziyonların en yaygın nedeni olup tipik olarak 6 ay ve 6 yaş arasında görülür. Klinik özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere göre 2 gruba ayrılan FK'ların basit tipi merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya enflamasyonu ile tetiklenmez, genellikle kısadır, 24 saat içerisinde tekrarlamaz ve bilişsel harabiyete yol açmaz (1). Komplike Febril Konvülziyon (KFK) da ise nöbetler 24 saat içerisinde tekrarlar, fokal nörolojik bulgular eşlik eder, 15 dakikadan uzun sürer. FK'ların %20-30 unun komplike olduğu bilinmektedir (2,3,4).

Komplike FK geçiren çocuklarda epilepsi gelişme riskinin arttığı ve epilepsi oranının %21-49 arasında değiştiği bildirilmiştir (5,6).

Febril konvülziyon sınıflaması klinisyenler tarafından klinik özelliklerine göre kolaylıkla yapılsa da basit ve komplike FK ayrımında önemli bir kriter olan nöbet süresi ve nöbetin tipi aileler tarafından doğru şekilde ifade edilemeyebilir. Bu ayrımı kolaylaştırması bakımından laboratuvar testleri fayda sağlayabilir (7).

Bu çalışmanın amacı FK geçiren hastalardaki nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG)'nin incelenmesi ve febril konvülziyon klasifikasyonundaki rolünün saptanmasıdır. Bu amaçla 01/01/2014-31/12/2017 tarihleri arasında febril konvülziyon ile hastanemize başvuran yaşları 6 ay – 5 yaş arasında değişen 112 çocuğun klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

II- GENEL BİLGİLER

2. 1. FEBRİL KONVÜLZİYON

2. 1. 1. FEBRİL KONVÜLZİYONUN TANIMI VE TARİHÇESİ

Febril konvülziyonlar çocuklarda en sık görülen nöbet tipidir ve tüm çocukların %2-5'inde görülür (8). Antik Yunanlılar'dan beri bilinmektedir. Ancak epilepsiden ayrı bir sendrom olarak değerlendirilmesi bu yüzyılda mümkün olabilmıştır. İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü FK'yı 'Bebeklik veya çocukluk çağında genellikle üç ay ile beş yaş arasında ateşle birlikte görülen, ancak merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyon bulgusu olmayan, nöbet için belli bir sebep yokken ortaya çıkan bir olay' olarak tanımlamıştır (9). International League Against Epilepsy (ILAE) ve National Institute of Health (NIH)'a ise FK'yı "3 ay - 5 yaş arasında görülen, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülziyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülziyon" olarak tanımlamaktadır (10,11).

FK'nın ateş ve yaşla ilişkili olduğu ilk defa Hipokrat tarafından milattan önce 4. yüzyılda ortaya konulmuştur (12). Günümüzde erken çocukluk döneminin konvülziyon eşiğinin düşük olması, enfeksiyona eğilimin sık olması ve ateş yanıtının daha yoğun olması nedeniyle FK açısından daha riskli bir dönem olduğu bilinmektedir (13,14).

2. 1. 2. EPİDEMİYOLOJİ

Febril konvülziyon küçük çocuklarda konvülziyonların en yaygın nedeni olup sıklığı %2-5 arasında değişmektedir ve pik yaşı 18 aydır. Belirgin ırk ve cinsiyet farkı olmamasına rağmen Asya ırklarında ve erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Nöbetler genellikle benign karakterdedir fakat nöbetin tekrarlama özelliği göstermesi ve epileptik nöbete dönüşme riski olması nedeniyle

önemini korumaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde FK insidansının gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır. Sıklık Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da %2-4, Japonyada %9-10, Doğu Hindistan'da %5-10 oranında, Guam'da %14 olarak tespit edilmiştir (15,16,17,18). Türkiye'de FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın araştırmasında sıklık %5,8 olarak saptanırken, Özmen ve arkadaşlarının ilkökul çocuklarında yaptığı bir araştırmada %5,5 olarak saptanmıştır (12,19).

Kız çocuklarda erkek çocuklara oranla daha az sıklıkta görülmektedir (20). FK sıklığını sosyoekonomik durum değiştirmemektedir (21). Birinci derece akrabalarda FK öyküsü olan hastalarda görülme sıklığı genel popülasyona göre 4 kat artmaktadır (22). Mevsimlerin nöbet insidansına etkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda kış aylarında ve öğleden sonra daha sık olduğu görülmüştür (23).

2. 1. 3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Febril konvülziyon gelişimi için çeşitli risk faktörleri öne sürülmüştür. Genetik altyapısı olan ailelerin çocuklarında FK gelişme riskinin arttığı ve yaş faktörünün de önemli olduğu görülmüştür (24) . FK gelişme olasılığı kardeşinde ve ebeveynlerinde nöbet öyküsü olan çocuklarda sırasıyla yaklaşık %20 ve %33 oranında artmaktadır. Risk oranı monozigotik ikizlerde ortalama %35 - 69 iken dizigotik ikizlerde %14 - 20 olarak bulunmuştur (25,26).

FK riski ile ilgili yapılan genetik araştırmalarda gen haritasındaki 2q23-34, 5q14-15, 6q22-24, 8q13-21, 18p11.2, 19p 13,3 ve 19p lokasyonlarının varlığı dikkati çekmiştir (27,28,29).

Yapılan son çalışmalarda gamma-aminobütirik asit A (GABA-A) reseptörlerinin γ -2 subünitelerindeki mutasyonların FK ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (27).

FK'nın 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülme olasılığı oldukça düşüktür.

Yenidoğan korteksinin inhibitör yapıda olması nedeniyle herhangi bir anormal deşarj jeneralize tonik klonik vasıfta nöbete neden olamamaktadır. FK'lar 6 ay ile 6 yaş arası görülmesinin nedeni bu dönemde büyümekte ve olgunlaşmakta olan korteksin nöbet eşiğinin düşük olmasıdır. Altı yaşından sonra korteks matürasyonunun tamamlanması ile tekrar deşarjlara direnç gelişir ve FK sıklığı azalır (30,31,32,33).

FK ile ateşin ilişkisi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bir nöbete FK denilebilmesi için ateş olması şarttır. Ateş sınırı ve seyri ile FK arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir çalışma serisinde hastaların %75'inde konvülziyon sırasında rektal ateş 39°C üzerinde ve %25'inde ise 40,2°C üzerinde saptanmıştır (21,34). Ateş yüksekliği, nöron membranında kalsiyumun hücre dışından hücre içine girişini azaltarak eksitator iletilerin hızlanmasına ve sinaptik aralığa GABA salınımını azaltarak inhibitör etkinin azalmasına yol açar ve nöbet oluşumuna zemin hazırlar (30,35).

FK patogenezinde santral termoregülasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikme, eksitator aminoasitlerin artması ve çinko eksikliği suçlanan diğer mekanizmalardır (20,36). Son yıllarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisi ve konvülziyon arasındaki ilişki araştırılmış ve serum demir düzeyindeki azalmanın konvülziyon eşiğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da arttırdığı görülmüştür (37).

Bakteriyel veya viral herhangi bir ateşli hastalık FK'yı provoke edebilir. FK'ya neden olan ateş odağını belirlemek için Japonya'da 197 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %65'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %7'sinde bronşiolit veya pnömoni, %5'inde gastroenterit, %6'sında viral döküntülü hastalık ve %2'sinde otitis media tespit edilmiştir. Bu serideki hastaların %82'sinde viral, %13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır (32). FK'ların %70-80 oranında viral enfeksiyonlarla oluştuğu bilinmektedir. Hatta viral hastalık seyri sırasında

konvülziyon görülme bile elektroensefalografide (EEG) anormal bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (38).

Roseola infantum, Adenovirus, Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve 7, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. FK olgularının %26'sında HHV 6 saptanmış ve vakaların %19'unda da kültür pozitif olduğu görülmüştür (22,38). HHV 6 hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %30 unda febril status epileptikus görülmüştür (39).

Aile öyküsü olan FK'lı çocukların %1.4'ünde konvülziyon geçirmeden önceki iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü olduğu görülmüştür. Genellikle Difteri, Boğmaca, Tetanoz aşısı sonrası ilk 48 saat içinde FK görülebilmektedir (2).

FK'nın hümmoral ve hüccresel bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. FK geçiren çocukların bazılarında serum immünglobülin A düzeyleri düşük saptanmış, immünglobülin A'nın kan beyin bariyerinde önemli bir rolü olduğu ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği düşünülmüştür (40). FK hastalarının serebral sıvı örnekleri incelenmiş ve neopterin düzeyinin arttığı görülmüştür. Neopterin artışı hüccresel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesidir ve febril konvülziyon ile hüccresel bağışıklık sistemi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (41).

FK geçiren çocuklarda etyolojik faktörler ile ilgili diğer araştırmalarda annenin gebeliğinde sigara, alkol veya ilaç kullanımı, toksemi geçirilmesi, tekrarlayan vajinal kanamalar veya düşük tehditi hikâyesi, annede tirotoksikoz, kronik böbrek hastalığı, epilepsi, hipertansiyon veya otoimmun hastalıklar gibi prenatal ve perinatal risk faktörleri olduğu görülmüştür. Yenidoğan sepsisi, düşük doğum tartısı ve doğumda prezentasyon bozuklukları da diğer risk faktörleri arasındadır. Bu risk faktörleri bulunan çocuklarda ilk nöbetin komplike tipte olma olasılığı yüksektir (42).

2. 1. 4. FEBRİL KONVÜLZİYONLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Febril konvülziyonların süresi kısadır. Nöbetler genellikle %75-80 oranında jeneralize tonik klonik vasıftadır. Tek başına tonik nöbetlerin görülme sıklığı %20 dir. Atonik ya da diğer atipik formlu nöbetler genellikle %5 sıklıkta görülür (22,43).

Nöbetler genellikle birkaç dakika içerisinde kendiliğinden sonlanır. Nöbet başlangıcında ağlama, bilinç kaybı ve kaslarda tonus artışı (tonik faz) ve apne görülürken, klonik fazda yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan sıçramalar (jerkler) oluşur (24).

Çocuklarda özelliklerine göre nöbetler iki tiptir;

1.BASİT FK: FK'ların %80-%85' i basit tiptedir. Basit FK'lar fokal özellik göstermez, jeneralize tonik klonik karakterdedir, süresi 15 dakikadır ve 24 saat içerisinde tekrarlamaz. Nöbet sonrası nörolojik ve postiktal bulgu görülmez. 38°C'nin üzerinde seyreden ateş mevcuttur. Soygeçmişte FK öyküsü olabilir (4,13,24,44).

2.KOMPLİKE FK: FK nöbetlerinin yaklaşık %15-20'si komplike tiptedir. Amerikan National Collaborative Perinatal Project (NCPP), komplike FK nöbeti “15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal özellik gösteren konvülziyonlar” şeklinde tanımlar (2). Basit febril konvülziyonların aksine ateş her zaman 38,5°C' in üzerinde değildir ya da hasta uzun süre ateşlidir. Nöbet sonrası nörolojik bulgu olabilir (24,44). FK parsiyel başlarsa Todd Paralizi olarak adlandırılan, %0,4 sıklıkla görülen, nöbetin başladığı tarafta genellikle kısa süreli ve kendiliğinden düzelen paralizi gelişebilir (4).

ATİPİK KONVÜLZİYON: Febril konvülziyonların tipik özelliklerini taşımayan ateş seviyesinin düşük olduğu altı aydan küçük ya da 6 yaştan büyük çocuklarda görülen nöbetler atipik konvülziyon olarak tanımlanır (24).

FEBRİL STATUS EPİLEPTİKUS: Konvülziyonlu çocukların %5'inde görülen nöbet tipidir. Bilincin açılmadığı otuz dakika veya otuz dakikadan daha uzun süren arka arkaya tekrarlayan ateşli konvülziyonlardır. Çocukluk çağı status epileptikusunun %25'i febril karakterlidir ve 3 nöbetten ikisi yaşamın ilk iki yılında görülmektedir (24). Bununla birlikte bazı çalışmalarda altmış dakikadan daha uzun süren FK'ların klinik ve prognostik özelliklerinin diğer konvülziyonlardan farklı olması nedeniyle 60 dakikadan uzun süreli konvülziyonların status epileptikus olarak değerlendirilmesi belirtilmiştir (45).

2. 1. 4. 1. RİSK FAKTÖRLERİ

Febril konvülziyon açısından risk taşıyan çocuk nöbet açısından kritik yaşa geldiğinde ilk ateşli nöbet gelişir. Yapılan bir çalışmada ateş sınırının FK geçiren çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır; fakat yine de konvülziyon her zaman ateşin pik yaptığı ya da ateşin başlangıç döneminde görülmeyebilir (46).

Birinci derece akrabalarda FK öyküsü olması tanımlanmış en kesin risk faktörüdür. FK geçiren çocukların kardeşlerinde risk %10-45 arasında değişmektedir (47). Berg ve ark. tarafından yapılan bir çalışma FK için belirlenen risk faktörlerini; aile bireylerinde FK öyküsü olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 28 günden fazla yatış öyküsü olması, nöromotor gelişme geriliği ve yuvada bakım alması şeklinde ortaya koymuştur. Bu risk faktörlerinden en az ikisinin bulunduğu çocuklarda FK geçirme riskinin %28 olduğu bulunmuştur (46). Viral enfeksiyonlar FK'yı tetikleyen yaygın bir nedendir. HHV-6 FK için risk faktörüdür ve genellikle hayatın ilk 2 yılında geçirilir (48). Bunun yanında FK ile hastaneye başvuran çocukların %50'sinde tanımlanabilen risk faktörü bulunmamaktadır (29).

2. 1. 5. FEBRİL KONVÜLZİYONDA TEKRARLAMA RİSKİ

Febril konvülziyonlar hastaların üçte birinde tekrarlama özelliğine sahiptir. 2. kez FK geçiren hastaların yarısının 3. kez FK geçirdiği bildirilmiştir. Tüm febril konvülziyonlu hastalarda 3. FK geçirme oranı %15'dir. Üç nöbetten fazlası seyrek ve hastaların %5'inden azında görülür (4,17,49,50). İlk nöbet zamanındaki yaş nüks için risk faktörüdür. Bir çalışmada ilk FK'sını 1 yaşın altında geçiren çocukların %50'sinde nöbetlerin tekrarladığı görülmüştür. Buna karşılık ilk nöbetini 3 yaşından sonra geçiren çocuklarda oran %20'ye düşer (51).

Nöbetin 1 yaşından önce görülmesi, ailede FK öyküsü olması, ateş derecesinin düşük olması, nöbet öncesi ateş süresinin bir saatten kısa olması rekürrensi etkileyen önemli faktörlerdendir (24,52).

İlk FK'da çocuğun ateşi göreceli olarak daha düşükse rekürrens daha sık meydana gelir (51,53,54). Aynı ateşli dönemde çoklu nöbetlerin görülmesi de rekürrensi artırır (55). Eğer ilk nöbet uzun sürmüş ise rekürren FK'ların da uzun süreli olması olasıdır (3).

2. 1. 6. EPİLEPSİ RİSKİ

FK sonrası epileptik nöbet gelişme riski %2-5 arasında değişir (6). Eğer hasta epilepsi tanılı ise FK ile epileptik nöbetlerin tetiklenme riski genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Epilepsi gelişimi için en önemli risk faktörleri; büyüme ve gelişmenin geri olması, eşlik eden nörolojik anormallikler, FK'nın komplike tipte olması ve birinci derece akrabalarda epilepsi olmasıdır. Uzamış FK ve febril status epileptikus epilepsi gelişimi için diğer önemli risk faktörlerindendir (5,56,57,58).

FK sonrası epilepsi gelişim mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Epilepsi gelişimi mevcut konjenital, perinatal, metabolik, genetik sorunlar ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada febril status epileptikus geçiren hastaların beyin

Manyetik rezonans (MR)'larda görüntülemeleri incelenmiş ve hipokampüsün çeşitli noktalarında hasar saptanmıştır. Bu hasarın febril status epileptikusa neden olduğu düşünülmüştür. Hastaların takiplerinde mezial temporal lop epilepsisinin geliştiği saptanmıştır (57,59).

AYIRICI TANI

Ayrıntılı bir anamnez alınması, iyi bir fizik ve nörolojik muayene yapılması ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. FK ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar; menenjit, ensefalit (kore, atetoz, tremor, tik), epidural ve subdural enfeksiyonlar, epidural hematoma, bakteriyemi (paroksizmal titreme ve kasılmalar), malarya hastalığı, sepsis, status epileptikus, intoksikasyon, elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi ve kafa travmalarıdır. Ayrıca 4-6 aylık bebeklerde kızgınlık ve korkuyla ortaya çıkan titremeler FK ile sıklıkla karışmaktadır (14,24,60,61). Bir çalışmada ateşli nöbet geçiren hastalar incelendiğinde hastaların %2'sinde menenjit saptanmıştır. Aynı çalışmada menenjitli hastaların %24'ünde ilk bulgunun nöbet olduğu bulunmuştur (62).

Ateş kaynağının belirlenmesi, konvülsiyonun ateş başlangıcı ile ilişkisi ve nöbet tipinin belirlenmesi açısından ayrıntılı anamnez alınması önemlidir (63). Yakın zamanlı antibiyotik kullanımı, aşılama ve yuvaya gitme öyküsü sorgulanmalıdır. Nöromotor gelişim geriliği, merkezi sinir sistemi travması, önceki konvülsiyonlar, toksin maruziyeti öyküsü, ailede febril veya afebril konvülsiyon öyküsü araştırılmalıdır (63).

Ayrıntılı fizik muayenenin yapılması ateş odağını belirleyebilmek için önemlidir. Pulsatil fontanel, ense sertliği, irritabilite, Kernig veya Brudzinski belirtileri gibi menenjiti düşündüren fizik muayene bulguları gözden kaçırılmamalıdır. 18 aydan küçük çocuklarda menenjit bulgularından biri olan ve saptanması güç olan fokal nörolojik anormallikleri de gözden kaçırmamak gerekir (63).

TANI

Febril konvülziyona yönelik tanısal spesifik bir tetkik yoktur. Yapılacak tetkikler febril konvülziyon etyolojisini özellikle ateşin sebebini belirlemeye yöneliktir.

LABORATUVAR TETKİKLERİ

Laboratuvar tetkiklerine ateş etyolojisini aydınlatmak için başvurulur. Fizik muayene ve anamnez ile ateşin kaynağı belirlenemeyen hastalarda laboratuvar tetkikleri faydalı olacaktır (64). Bakteriyeminin bulgularından biri olan lökositöz varlığını araştırmak amacıyla tam kan sayımı yapılmalıdır (65). Kusma, ishal, dehidratasyon, bilinç bozukluğunun eşlik etmesi durumunda serum glukoz ve elektrolit düzeylerine bakılmalıdır. Uzun süren postiktal dönemi olan hastalarda kan şekerinin bakılması önemlidir (14,65,66). Ateş odağı belirlenemeyen hastalarda idrar tetkiki olası idrar yolu enfeksiyonunun dışlanması için yapılmalıdır (65). Vücut ısı 38°C'nin üzerinde seyreden 3 aydan küçük çocukların %10'unda bakteriyel enfeksiyon ve menenjit görülür, 3 aydan büyük çocukların ise %2'sinde bakteriyemi saptanır (67). Bu nedenle FK'lı hastalarda bakteriyemi ve menenjit varlığı açısından gerekli görülen vakalarda sırasıyla kan kültürü alınması ve lomber ponksiyon yapılması düşünülmelidir.

LUMBAL PONKSİYON (LP)

Ateş ve nöbetle gelen herhangi bir hastada MSS enfeksiyonları mutlaka dışlanmalıdır. Menenjit ve meningoensefalit durumlarında LP tanıya yardımcıdır.

Gelişmiş ülkelerde FK geçiren çocuklarda menenjit riski %0,23 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %0,4 ile %1,2 arasında değişmektedir (68,69). Çalışmalar incelendiğinde menenjit geçiren çocukların %24'ünde ilk bulgunun ateşli nöbet olduğu görülmüştür (70). Yapılan başka bir çalışmada ise febril status epileptikus tanısı alan çocukların %18'inde bakteriyel menenjit görülmüştür (71).

Hastada menenjitü dūřündüren durumlar; meninks irritasyon bulguları, irritabilite, letarji, çocukta beslenme bozukluğu, hipotansiyon, fokal nöbet, siyanoz, peteşi, çoklu nöbetin aynı ateşli hastalık süresince görölmesi, postiktal dönemin uzaması, nörolojik defisit veya bilinç değişikliği olması, nöbetten 48 saat önce bir hekim tarafından muayene edilmiş olması, yakın zamanda oral antibiyotik tedavisi almış olması ve konvülziyonunun hastaneye başvuru halen devam ediyor olmasıdır (47,72,73). Bir çalışmada 18 ay altındaki çocuklarda menenjit klinik bulgu ve semptomları gözden kaçabileceği için rutin LP yapılması önerilmiştir, 18 ayın üzerinde ise bulguların daha belirgin olması nedeniyle rutin LP önerilmemiştir (74). İki yař üzerindeki çocuklarda peteşi, meningeal irritasyon, komplike FK yoksa menenjit nadir görülür. İki yař altındaki hastalarda meninks irritasyon bulgusu görülemeyebilir. Hastalarda birkaç gün içerisinde genel durum bozukluğu, kusma, uykuya meyil, peteşi, beslenme bozukluğu, komplike FK bulguları görülürse menenjit açısından daha dikkatle inceleme yapılmalıdır (75). 2006 yılında yapılan bir çalışmada ateř derecesinin yüksekliği ile LP yapılma kararı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (76).

Amerikan Pediatri Akademisi 2011 yılında ateşli nöbet geçiren hastalarda şu durumlarda LP yapılmasını önermiştir;

- 1) Haemophilus influenzae tip B veya Streptococcus pneumoniae için immünizasyon durumu yetersiz veya belirsiz yetersiz olan 6-12 ay arasında olgular
- 2) Muayenesinde veya öyküsünde menenjit veya intrakranial enfeksiyon şüphesi olan olgular
- 3) Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski gibi meninks irritasyon bulguları olan olgular
- 4) Menenjit kliniği baskılanabileceği için önceden antibiyotik almış olgular (77).

Ayrıca sonradan genel durum bozukluğu gelişen çocuklarda önceki normal LP bulguları menenjitü ekarte ettirmez (65).

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Basit FK'da nörogörüntüleme yöntemleri rutin olarak yapılmamalıdır (77). Fokal nörolojik bulgu, nöromotor gelişme geriliği, nörolojik bir hastalığı düşündürecek cilt bulguları, tekrarlayan komplike FK, intrakranial basınç artışı, fizik muayene ve öyküde kafa travması şüphesi, nöbeti takiben birkaç saatten uzun süren postiktal nörolojik defisit olması durumunda hastalara MR görüntülemesi yapılmasında fayda vardır (65,79,80).

Komplike FK tanılı hastaların ilk FK ataklarında çekilen kranial MR görüntüleri retrospektif olarak incelendiğinde hastaların %12'sinde kranial anormallik saptanmıştır (81). Komplike FK hastaları arasında sadece uzamış veya fokal nöbeti olan hastalarda kranial anormallikler olduğu görülmüştür (82).

ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)

Amerikan Pediatri Akademisi basit FK geçiren bir çocukta rutin EEG çekimini önermemekle birlikte hastada komplike veya atipik nöbet varsa ve epilepsi yönünden ek risk faktörleri taşıyorsa EEG çekilmesini önermektedir (83).

Nöbet takip, tedavi ve prognozunu belirlemede EEG'nin yeri yoktur (84). EEG'nin normal sınırlarda olması epilepsiyi ekarte ettirmediği gibi, anormal deşarjların olması FK rekürrens riskini göstermez veya epilepsi tanısı koydurmaz (30).

Ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmesi nedeniyle EEG 7-10 gün sonra çekilmelidir. Konvülziyondan sonraki bir hafta içerisinde EEG'de geçici olarak bioksipital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilmektedir (24).

Bir çalışmada komplike FK'lı hastaların EEG'leri incelenmiş, epileptik

deşarjların 3-5 yaş aralığında tespit edildiği ve 4-8 yaş civarında kaybolduğu bildirilmiştir. Basit FK ve komplike FK karşılaştırıldığında, komplike FK'da epileptiform bozukluk %6-11 oranında daha sık görülmektedir. FK'lı hastaların %4'ünde rolandik deşarjlar görülmüştür. Epileptiform deşarjlar epilepsi gelişimini tahmin ettirmez, FK tekrarı veya sonlanması hakkında bilgi vermez (85).

KOMPLİKASYONLARI

1) Status Epileptikus

Febril konvülziyon sırasında bilincin tam olarak açılmadığı veya nöbetin 30 dakikadan uzun sürdüğü durum febril status epileptikus olarak tanımlanır (3,21,30,33,86,87,88). Tüm status epileptikus ataklarının %25'inin febril status epileptikus olduğu bildirilmiştir (33). Febril konvülziyon hastalarının ilk başvurusunda %5 oranında febril status epileptikus görülür (88). Aileyi ve hatta hekimi bile oldukça tedirgin eden status epileptikusun kalıcı beyin hasarı yarattığı ile ilgili herhangi bir bilimsel kanıt bulunamamıştır (3,33,87). Bilinen herhangi bir nörolojik anomalisi olmayan hastada febril status epileptikusun tekrarlama riski %3 bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların tekrar febril konvülziyon geçirme riski, basit FK geçiren hastalardan farklı değildir (33). Fakat febril status epileptikus geçiren hastanın eşlik eden nörolojik anomalisi mevcutsa statusun tekrarlama riski %60'lara çıkmaktadır ve bu hastalara antikonvülsan tedavinin profilaktik olarak başlanması düşünülmelidir (33).

2) Hipokampal Skleroz

Uzamış febril konvülziyonlardan sonra hipokampal skleroz veya temporal lob epilepsi gelişme riski üzerinde net bir uzlaşa sağlanamamıştır. Ateşle tetiklenen uzamış konvülziyon geçiren immatür farelerin EEG'leri incelendiğinde hipokampal hasar geliştiği ve buna bağlı temporal lob kaynaklı epileptik ataklar görüldüğü bildirilmiştir (89,90). Uzamış ateşli nöbetler ile hipokampal skleroz arasındaki ilişki insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (59,91). Ateşli nöbetler gelişmeden önce hipokampusun normal olmadığı, uzamış febril

konvülziyona yatkınlık oluşturduğu ve sonuçta tekrarlayan uzamış nöbetlerle hipokampal skleroz geliştiği kabul edilmektedir. Fakat hipokampal skleroz ile uzamış febril konvülziyon birlikteliği nadirdir. Berg ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada uzamış febril konvülziyon atakları geçiren 24 hastanın 12 yıllık izleminde hiçbirinde hipokampal skleroz görülmemiştir (92).

Komplike febril konvülziyon geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda temporal lob epilepsisi insidansında artış olmadığı görülmüştür (6,56,92). Buna karşılık retrospektif çalışmalarda, dirençli temporal lob epilepsili erişkinlerin %40'ında çocukluk döneminde uzamış komplike FK öyküsü olduğu bulunmuştur (93,94). Trinka ve arkadaşlarının çalışmasında, uzamış ve fokal FK ile temporal lob epilepsisi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (95).

PROGNOZ

Febril konvülziyonun prognozunun oldukça iyi olduğu, kalıcı yapısal beyin hasarına yol açmadığı bilinmektedir. Literatürde febril status epileptikusa bağlı ölüm vakası bildirilmemiştir (33,77).

Basit veya komplike FK sonrası beyinde hasar oluşmaz. Nöbet öyküsü olan çocuklarda daha sonra nörolojik defisit gelişme riski yoktur, zeka seviyeleri normaldir ve kognitif fonksiyonları etkilenmez (28,29,96).

Almanya'da 6 ile 9 yaş arası FK öyküsü olan çocuklarla yapılan bir çalışmada nöropsikolojik testlerin FK'nın başlangıç yaşından etkilenmediği görülmüştür (97).

İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi çalışmasında (British National Child Development Study) FK öyküsü olan çocuklar ve kontrol grubu arasında belirgin davranışsal farklılıklar izlenmemiştir. FK'lı çocukların okul performanslarında düşüş gözlenmemiştir (98).

TEDAVİ

Febril konvülziyonlarda prognoz iyi olmasına rağmen ailelerde yoğun anksiyeteye sebep olmaktadır. Çoğu aile çocuk her ateşlendiğinde nöbet geçireceği korkusu nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. Nöbetin çocuklarının beyinde kalıcı hasara neden olabileceği kaygısını taşımakta ve bu nedenle tedavi beklentisi altına girmektedir.

Hekimlerin tedavi yaklaşımlarındaki amacı akut konvülziyona müdahale etmek, rekürrensleri azaltmak, epilepsi riskini azaltmak ve aileleri aydınlatmaktır. FK'nın tedavisinde akut ve profilaktik tedavi olmak üzere iki seçenek mevcuttur.

1) AKUT TEDAVİ

Febril konvülziyonların acil tedavisi diğer konvulsiyonlardan farklı değildir. Acil müdahale kapsamında yapılması gerekenler; hava yolu açıklığının sağlanması, nazal kanül veya maske ile oksijen verilmesi, hastanın aspire etmesini engellemek için hastaya uygun pozisyon verilmesi ve vital bulguların kontrol edilmesidir. En kısa zamanda damar yolu açılması ve uygun medikal tedavinin başlanması esastır.

Nöbet sırasında tercih edilecek ilk ilaç intravenöz (IV) yoldan verilen benzodiazepinlerdir. En sık kullanılan benzodiazepin diazepam (DZP) olup 0.3-0.5 mg/kg dozunda 1mg/dk hızında olacak şekilde uygulanır. Ataksi, sedasyon, bazen eksitasyon ve hiperkinezi gibi etkileri doz bağımlıdır ve çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir. Toksisite aralığı oldukça geniştir. Ek olarak DZP miyorelaksan, anksiyolitik, sedatif bazen de hipnotik amaçlarla da kullanılabilir. (99,100). Ayrıca küçük çocuklarda likit DZP içeren rektal tüpler güvenli, etkili ve mantıklı bir tedavi seçeneğidir. Rektal yoldan uygulanan likit DZP'nin emilimi hızlıdır, etkinliği IV uygulama ile eşittir. Yaklaşık 2-4 dakika içerisinde etkin plazma konsantrasyonu düzeyine ulaşılır. Bu nedenle akut nöbet kontrolünde etkinliği oldukça iyidir. En önemli avantajlarından biri de aileler tarafından uygulanmasının kolay olmasıdır (78,99). Febril konvülsiyon

tedavisinde kullanılan diğ er bir benzodiazepin midazolamdır. Midazolam suda     nen, kısa etkili bir benzodiazepin olup nazal, IV veya rektal yolla uygulanabilir. FK'larda intranazal midazolam tedavisi ile IV DZP nöbet kontrolünü sağlamada aynı etkinliğe sahiptir (101).  ocuk bir sağlık kurulu u dışında 5 dakikadan daha uzun süre nöbet geçiriyorsa vakit kaybetmeden ambulans çağırılmalıdır ve rektal diazepam 0,5 mg/kg, intranazal midazolam 0,2 mg/kg veya bukkal midazolam 0,4-0,5 mg/kg uygulanmalıdır (102,103,104).

FK'da diğ er bir tedavi yöntemi ateşi düşürmektir. Parasetamol ve ibuprofen bu amaçla kullanılan antipiretiklerdir. Parasetamol 10-15 mg/kg/doz 4-6 dozda veya ibuprofen 5-10 mg/kg/doz 3 dozda kullanılır (22,78,105,106).

Parasetamol, hipotalamik ısı regülasyon merkezini direkt olarak etkileyip vücut ısısını vazodilatasyon ve terleme yoluyla azaltır, ibuprofen ise prostoglandin oluşumunu inhibe ederek etkisini ortaya çıkarır. Bu ilaçların ateşi d   rmedeki etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen antipiretik tedavinin FK rek rrenslerini  nleyebildiğine dair kanıtlar henüz bulunamamıştır (77,91,107-112).

Febril konvülziyon geçiren çocukların kliniği stabil olup bilinç a ılana kadar acil gözlemde takip edilmeleri yeterlidir, genellikle hastaneye yatırılmaları gerekmez. Ancak letarjisi devam eden, klinik durumu stabil olmayan, 18 aylıktan küçük olan hastalar ile komplike FK veya febril status epileptikus geçiren hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Bununla birlikte MSS enfeksiyonu ya da epileptik nöbet şüphesi olan hastalar hospitalize edilmelidir. Ayrıca hastanın ev koşulları ve ailesinin sosyokültürel düzeyi evde takibe uygun değilse hasta yatırılarak takip edilmelidir (108,113,114).

2) PROF LAKT K TEDAV 

Basit FK benign karakterli olduğu için profilaktik tedavi  onerilmez. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi ba lamak için kabul edilen risk faktörleri; ' lk FK geçirme ya ının 1 ya  altında olması, soyge mi te FK  yk s  bulunması, komplike FK geçiren, bilinen nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği

olan hastalar, nöbetlerin sık (3'den fazla) tekrarlaması' olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi başlanması önerilebilir (99,115).

Profilaktik tedavi, ateşli dönemlerde kısa süreli intermitant tedavi ve uzun süreli profilaktik tedavi olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır;

KISA SÜRELİ İNTERMİTTAN TEDAVİ

Ateşli dönemlerde uygulanan intermittan diazepam profilaksisi, uzun süreli tedaviye göre daha avantajlıdır. Kısa süreli intermittan tedavi önerilen FK'lu çocukların birkaç defadan daha sık tedavi almadığı gözlenmiştir. Toksikite aralığının oldukça geniş olması ve farmakokinetik etkinlikleri nedeniyle uygun bir ilaçtır. Çocuğun günlük yaşamını etkilemez, bilişsel fonksiyonlarını bozmaz ve davranış ya da uyku bozukluğu gibi yan etkiler oluşturmaz (78,99,106,108,116).

Febril konvülsiyon profilaksisinde tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri rektal likit DZP'dir. 0.5 mg/kg/doz olarak uygulanır. Vücut ısı 38.5°C'nin üstüne çıktığında 12 saat arayla önerilmektedir. Günde 4 dozdan fazla uygulanmamalıdır (78,99,106,108,116). DZP'ın profilakside kullanılan oral ve suppozituar formları da mevcuttur. Oral yoldan 0.2 mg/kg/gün verildiğinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Oral yoldan 0.33 mg/kg/gün alındığında ise rekürrensi önlemekle birlikte; irritabilite, somnolans ve ataksi gibi bulgulara neden olduğu ya da MSS'yi baskıladığı bildirilmiştir. Rektal solüsyona göre suppozituar formun emiliminin daha geç olması nedeniyle FK profilaksisinde rektal solüsyona göre daha az tercih edilmektedir. Rektal DZP uygulaması pratik, güvenli ve profesyonel olmayan personel ve ailelerce kolay uygulanabilen bir yöntemdir (78,99,106,108,116).

UZUN SÜRELİ PROFİLAKTİK TEDAVİ

Uzun süreli profilaktik tedavide kullanılan ilaç fenobarbitaldir (FB). Fenobarbital, epileptik odaktan deşarjı engelleyen ve nöronal ateşlenmeyi inhibe ederek selektif olarak anormal nöronları baskılayan antiepileptiktir. FB GABA-benzodiazepin reseptörü üzerindeki allosterik regülatör bölgeye bağlanarak klor kanallarının açılmasını uzatır ve GABA reseptör aracılığı ile iletilen akımı kuvvetlendirir. Bununla birlikte FB glutamatla indüklenen eksitator cevapları da bloke etmektedir (117, 118).

FB'nin gastrointestinal sistemden emilimi ve tüm vücuda dağılımı oldukça iyidir. Santral sinir sistemi depresyonu, solunum depresyonu ve karaciğerde metabolize olması nedeniyle karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu gibi doz bağımlı yan etkileri tanımlanmıştır. Toksisitenin ilk belirtisi sedasyondur ve toksik düzey kişiden kişiye değişmekle birlikte 35 µg/ml'nin altındaki düzeylerde belirgin bir sedasyon beklenmez. FB'nin diğer bir yan etkisi ise uykusuzluktur. Hiperkinetik davranışlar hastaların yaklaşık üçte birinde gözlenirse de bu hastaların FB kullanmadan önce bilinen bir davranış bozukluğu ya da santral sinir sistemi patolojisi mevcuttur (117,118).

Tedavi dozu kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 3-5 mg/kg/gündür ve 2 doza bölünmüş halde kullanılır. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşması için 3 haftayı beklemek gerekebilir. FK'da uzun süreli profilaksi tedavisinde antiepileptik ilaçlar arasında en sık kullanılan ilaçtır. Plasebo kontrollü ve geniş kapsamlı 62 araştırma sonucu incelendiğinde, profilaktik fenobarbital kullanımının FK'nın tekrarlama riskini %5-25'e kadar düşürdüğü görülmüştür (53,119).

Tedavi süresi klinik özelliklerine göre değişir, genellikle en az iki yıl sürmektedir. İlacı kesmek için en önemli kriter çocuğun en az iki yıl konvülsiyon geçirmemiş olmasıdır. FB tedrici olarak azaltılır. Kesme süresi klinik koşullara göre üç hafta altı ay arasında değişmektedir (117,118).

Valproik asit (VPA) uzun süreli tedavide kullanılan diğer bir ilaçtır. VPA, GABA transferaz ve süksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek antikonvülzan etki gösterir. VPA'nın biyoyararlanımı %80'den fazladır ancak yiyecekler emilimini yavaşlatabilir. Kalan %20'si valproatın direk konjugatı olarak atılır. Peroral 20-40 mg/kg/gün dozda 2 doza bölünerek kullanılır. Yarılanma ömrü 9 -18 saat arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda FK rekürrensini önlemedeki etkinliği fenobarbitale eş ya da daha düşük bulunmuştur. (117,118).

Valproik asitin sık yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması gibi gastrointestinal şikayetlerdir ve bu şikayetler doz bağımlıdır. Bu nedenle enterik kaplı tabletler ve yemeklerle birlikte alınması önerilir. Sık olmayan yan etkileri arasında iştah artışı, kilo alımı ve saç dökülmesi sayılabilir (117,118,120,121). Bununla birlikte VPA'nın en ciddi yan etkisi karaciğer üzerinedir ve toksisite doza bağımlı değildir. Çoklu ilaç alımı olan ve 2 yaş altındaki hastalarda bu risk daha fazladır. Tedaviye başladıktan sonraki 4 ay içinde ciddi hepatotoksisite gelişir. Bulantı ve kusma en sık görülen karaciğer toksisitesi bulgularındandır. Toksisite gelişen hastalarda semptomların başlangıcından bir hafta içerisinde ilaç kesilse de karaciğer hasarının düzelmediği bildirilmiştir. VPA'nın tedavi kesilmesini gerektiren diğer önemli yan etkisi geçici trombositopenidir (117,118,120,122). Bu nedenle tedavi başlanan hastalar düzenli kontrollere çağırılmalı, kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

AİLE EĞİTİMİ

Aileler için FK oldukça endişe verici bir durumdur. İlk kez FK geçiren bir çocuğun ailesi çocuğun öleceğinden korktuğu için aşırı kaygılıdır. Hasta stabilse öncelikle ailenin sakinleştirilmesi ve çocuğun durumu hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Stabil olmayan hastalarda ise ailenin FK hakkında bilgilendirilmesi ve önerilerde bulunulması hastaya müdahale bittikten sonra yapılmalıdır. Aile sakinleştğinde hastalık ve prognozu ile ilgili detaylı bilgi verilmelidir. Ailelere febril konvülziyonun çoğunlukla beyinde harabiyete sebep olmadığı anlatılmalıdır. Febril konvülziyon ile epilepsi nöbetinin aynı hastalık olmadığı ve

sonrasında epilepsi gelişme riskinin oldukça düşük olduğu söylenmelidir. Ama hastalığın devamı sırasında veya sonraki ateşli bir dönemde tekrar nöbet görülebileceği aileye açıklanmalıdır. Ateş ölçümünün nasıl yapılacağı, ateşe neden olabilecek faktörlerin nasıl azaltılacağı ve ateşli hastalık döneminde takibin nasıl yapılacağı konusunda aileye bilgi verilmelidir (22).

Ailelere sonraki nöbette yapılacakları hakkında bilgi verilmelidir.

Bunlar;

Öncelikle sakin olunması, çocuğa sekresyonları aspire etmemesi için yan ya da yüzü aşağı bakacak biçimde pozisyon verilmesi, dişlerin kilitlenmesi halinde dişlerin arasına cisim veya parmak sokulmaya çalışılmaması, ağzı açmak için kuvvet uygulanmaması, çırpınmalar ve kasılmalar esnasında hareketlerin durdurulmaya çalışılmaması ve kasılmanın tersi yönde baskı uygulanmaması' dır. Çocuğun nöbet esnasında yakından gözlenmesinin yeterli olacağı, eğer havale 10 dakika içerisinde sonlanmazsa ambulans ya da araba ile sağlık kuruluşuna başvurulması gerektiği anlatılmalıdır (22).

Ailelerden gelen sorulardan birisi de aşılama programının devam edip etmeyeceğidir. Yapılan çalışmalarda diğer ateşli hastalıklarla kıyaslandığında aşı sonrası ortaya çıkan FK riskinin eşit olduğu gösterilmiştir. Febril konvülziyonun tekrar riski önemli olmakla birlikte, bağışıklama sürecinin aksamaması gerektiği aileye anlatılmalıdır. Difteri-tetanoz-boğmaca aşısı sonrası ilk 48 saatte, kızamık aşısında ise 7-10 gün sonra FK geçirme riski vardır (22,78).

Aşırı efor, televizyon ya da bilgisayardan kaynaklı ani parlak ve titreşimli ışıklar ve santral sinir sistemini uyarıcı her türlü olaydan kaçınılması gerekir. Takipne respiratuar alkalozu neden olur ve konvülziyonları uyarıcı etki yapar bu nedenle takipne önlenmelidir (117).

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO)

İnflamasyon vücudumuzun sahip olduğu en güçlü koruyucu mekanizmalardan biridir ve immun sistemimizin hızlı bir şekilde tehlikeleri tanıyarak, hasar bölgelerine hücre toplamasına, yabancı maddeleri yok etmesine ve yaraları iyileştirmesine aracılık eden kalıtsal bir yanıttır. Nötrofiller antijenle karşılaşmaları ile ilgili hafıza oluşturmazlar, kısa süreli yaşayan hücrelerdir ve özellikleri tüm bireylerde benzer olmak üzere özellikleri ve fonksiyonları kalıtsal olarak aktarılır. Lenfositlerin yaşam süreleri dekatlarla ifade edilmektedir. Lenfositlerin immün yanıtta cevabı nötrofillerinden farklı olarak kişiye özgü olarak oluşur (122).

Günümüzde birçok hastalığın ayırıcı tanısında ve prognozunu belirlemede nötrofil/lenfosit oranının kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmakta ve araştırmaların temelinde lökositlerin uyarana karşı oluşturdıkları fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve nötrofiliye eşlik eden lenfosit sayısındaki rölatif düşüş yatmaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş olması nedeniyle yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (123).

NLO ile kardiyovasküler hastalıklara bağlı kronik inflamasyon, hepatik siroz, diabetes mellitus, Ailevi Akdeniz Ateşi ve maligniteler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda NLO'nun FK tiplerini ayırt etmek için de pratik bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (124,125).

KIRMIZI KÜRE DAĞILIM GENİŞLİĞİ (KKDG)

Kırmızı küre dağılım genişliği, anemi etyolojisini araştırmak için rutin olarak kullanılır ve kırmızı kan hücrelerinin hacim varyasyonlarını tanımlar. KKDG, ortalama eritrosit hacmindeki standart sapmayı ya da değişkenlik katsayısını gösterir ve eritrositlerdeki hacim değişikliklerinin (anizositoz)

kantitatif ölçümüdür. Rutin olarak tam kan sayımında çalışılmaktadır (125,126,127).

Kronik inflamasyon ve nörohumoral aktivasyona bağlı gelişen inefektif eritropoez KKDG’de artışa neden olmaktadır. İnflamasyon sırasında eritrosit maturasyonu inflamatuvar sitokinler tarafından baskılanır böylece dolaşıma juvenil eritrosit girişi olur ve eritrosit heterojenitesinin artmasına neden olur (128). Bazı hastalıklarda eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerle pozitif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir. Son araştırmalar KKDG’nin kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalığı, beyin damar hastalığı, sepsis ve kanser gibi çeşitli hastalıkların etkili bir tanılama ve prognostik belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur. KKDG ve bu hastalıklar arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamasa da inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (128).

Bu çalışma ile febril konvülsiyon geçiren hastalarda nötrofil/lenfosit oranlarını ve kırmızı küre dağılım genişliğini incelemeyi ve febril konvülsiyon klasifikasyonundaki rolünü saptamayı amaçladık

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra 01/01/2014-31/12/2017 tarihlerinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne febril konvülziyon şikayeti ile başvuran 6 ay - 5 yaş aralığında olan ilk defa konvülziyon geçirmiş, antiepileptik kullanmayan 112 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya katılan hastalara ait veriler hastane arşivindeki dosyalardan ve hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı verilerden elde edildi.

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek afebril konvülziyon, serebral palsi, mental retardasyon gibi nörolojik bozukluğu olan ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirme öyküsü olan, elektrolit bozukluğu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Febril konvülziyon için vücut sıcaklığındaki alt sınır 38°C olarak kabul edildi. 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özellik gösteren konvülziyonlar komplike FK olarak, 38 derecenin altındaki ateş seviyelerinde geçirilen konvülziyonlar afebril konvülziyon olarak değerlendirildi.

3. 1. ARAŞTIRMANIN ETİK ONAMI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılması planlanan araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan yazılı izin alınmıştır. (05. 01. 2018, Toplantı no: 2018/ 1, Karar: 8)

3. 2. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmanın amacı doğrultusunda elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalama karşılaştırılırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda ‘Bağımsız Grup T Testi’ , parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda ‘Mann Whitney U testi’ kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken ‘Ki - Kare testi’, iki sürekli verinin korelasyonunu değerlendirirken parametrik koşullar sağlanıyorsa ‘Pearson testi’ parametrik koşullar sağlanmıyorsa ‘Spearman testi’ kullanıldı. Verilerin analizi SPSS 20. 0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Analiz sonuçları %95 güven düzeyinde ele alındı ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

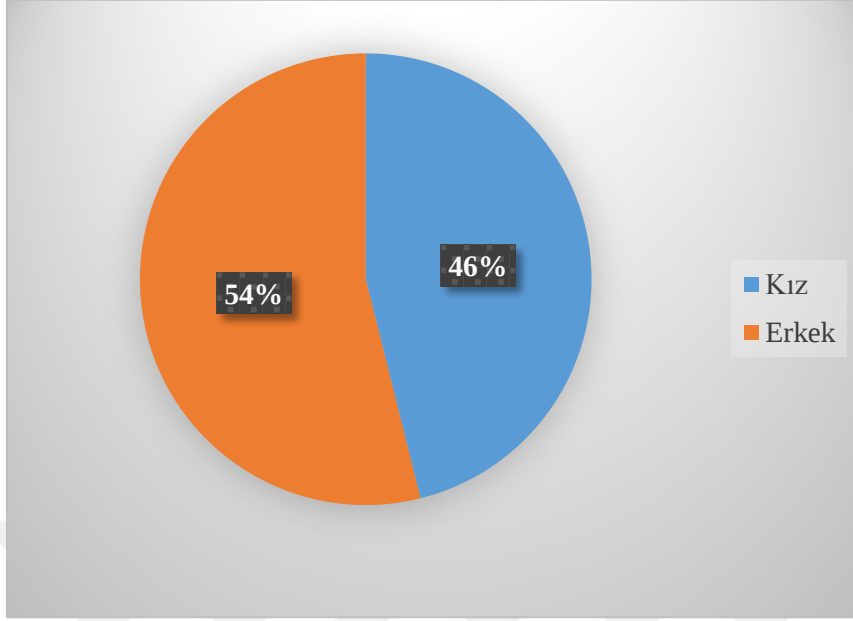
Bu bölümde çalışmanın amaçları doğrultusunda geliştirilen alt problemlere cevap bulmak için yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Analiz sonuçları tablolar halinde özetlenmiş ve her bir tablo detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen febril konvülziyonlu 112 olgunun 52'si (%46,4) kız, 60' ı (%53,6) erkek idi.

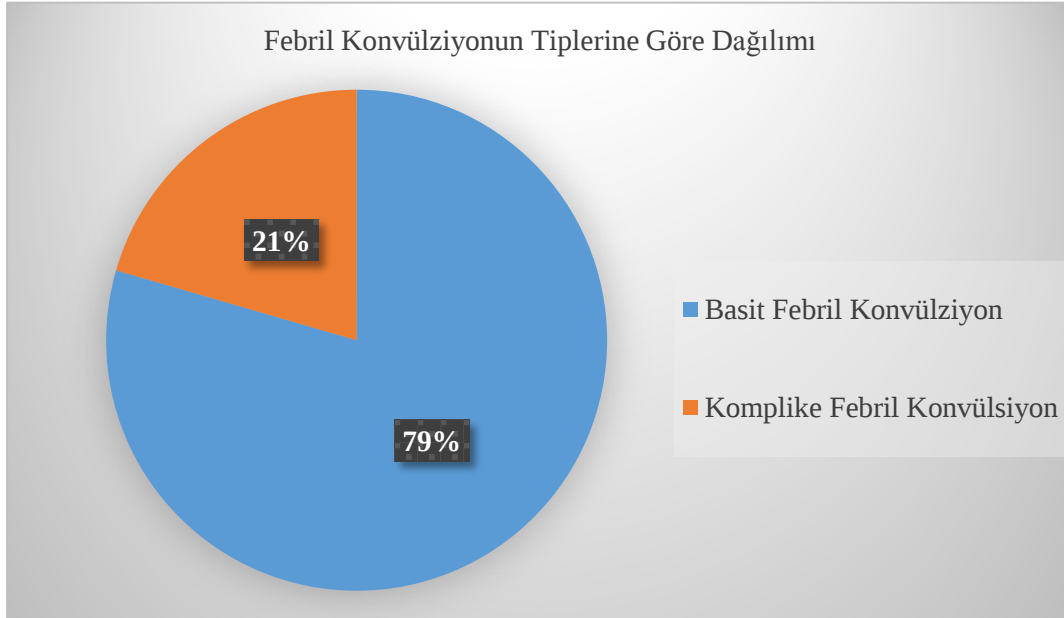
Hastaların 89'u (%79,5) basit febril konvülziyon, 23'ü (%20,5) ise komplike febril konvülziyon olarak sınıflandırıldı. Hastalarımızın demografik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri

Yaş(ay),ort±SD	Total	19,7 ±7,17
Cinsiyet, n (%)	Kız	19 ±7
	Erkek	20 ±7,3
	Kız	52 (46,4)
	Erkek	60 (53,6)
Febril konvülziyon tipi, n (%)	Basit	89 (79,5)
	Komplike	23 (20,5)



Şekil 1: Hastaların cinsiyet dağılımı

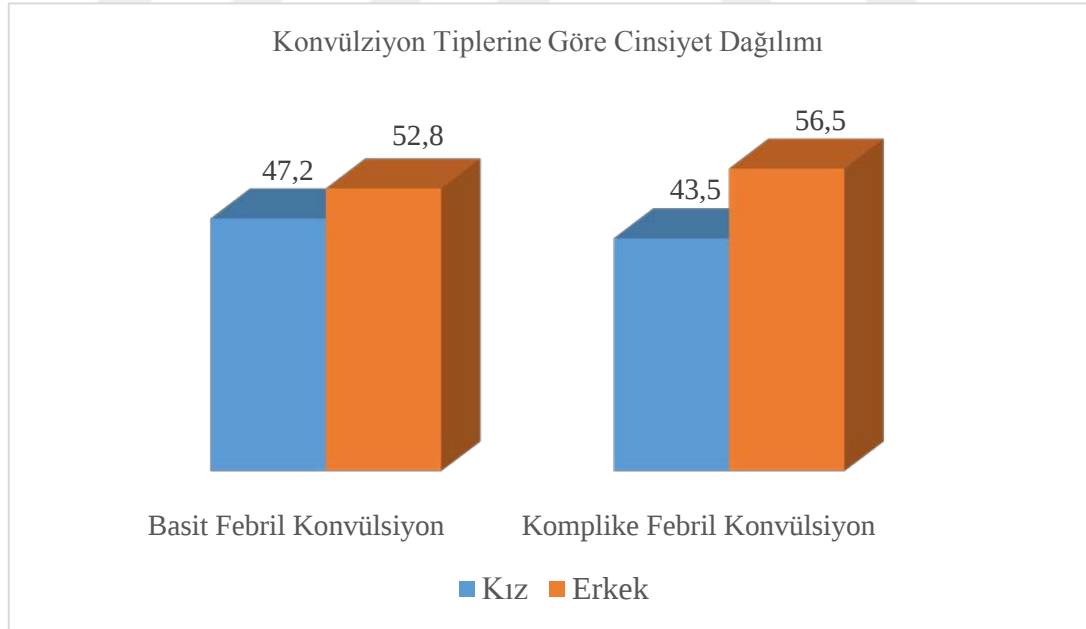


Şekil 2: Hastaların febril konvülsiyon tiplerine göre dağılımı

Basit febril konvülsiyon geçiren hastaların 42'si (%47,2) kız, 47'si (%52,8) erkek idi, komplike febril konvülsiyon geçiren hastaların ise 10'u (%43,5) kız, 13'ü (%56,5) erkek idi (Tablo II).

Tablo II:Hastaların konvülsiyon tipine göre demografik özellikleri

Febril konvülsiyonunun tipi		Hasta sayısı	%
Basit	Kız	42	47,2
	Erkek	47	52,8
Komplike	Kız	10	43,5
	Erkek	13	56,5

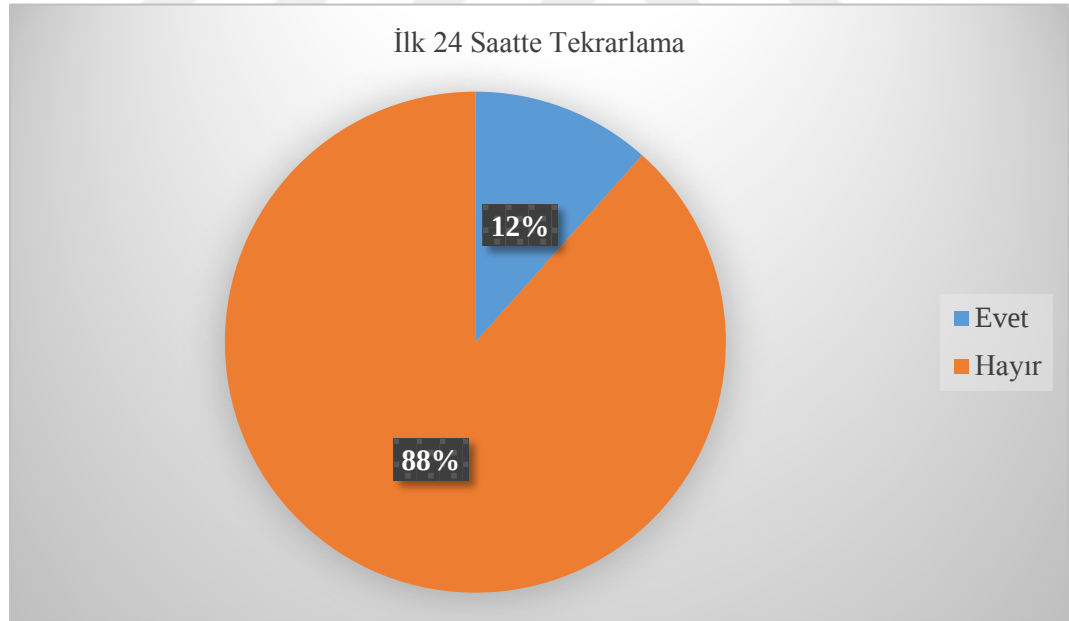


Şekil 3: Konvülsiyon tiplerine göre cinsiyet dağılımı

Konvülziyon geçiren hastaların 13'ünün (%11,6) ilk 24 saat içerisinde tekrar nöbet geçirdiği, 99'unun (%88,4) ise nöbetinin 24 saat içerisinde tekrarlamadığı görülmüştür (Tablo III).

Tablo III:Nöbetin ilk 24 saatte tekrarlama durumuna göre hastaların dağılımı

	Hasta sayısı	%
Evet	13	11,6
Hayır	99	88,4

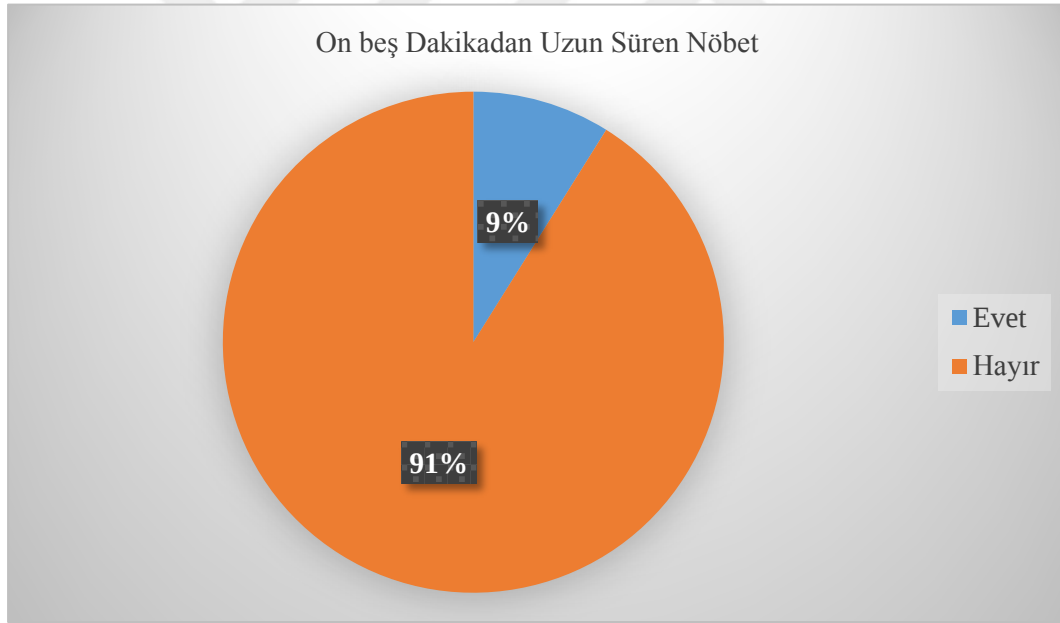


Şekil 4: Nöbetin ilk 24 saatte tekrarlama durumuna göre hastaların dağılımı

Hastaların 10'unda (%8,9) nöbet on beş dakikadan uzun, 102'sinde (%91,1) on beş dakikadan kısa sürmüştür (Tablo IV).

Tablo IV: On beş dakikadan uzun süren nöbet durumuna göre hastaların dağılımı

	Hasta sayısı	%
Evet	10	8,9
Hayır	102	91,1



Şekil 5: On beş dakikadan uzun süren nöbet durumuna göre hastaların dağılımı

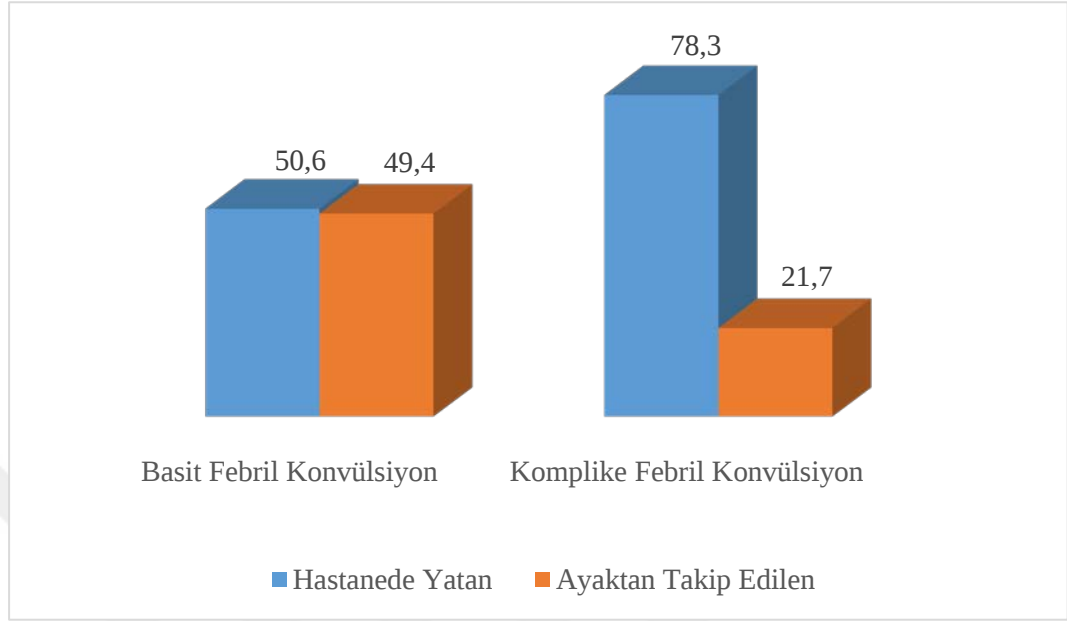
Tablo V:Hastaların hastaneye yatma durumu ve hastanede kalış süresinin febril konvülziyon tipi ile ilişkisi

	Basit febril konvülziyon	Komplike febril konvülziyon	p değeri
	n (%)	n (%)	
Hastaneye yatış			0.010
Evet	45 (%50.6)	18 (%78.3)	
Hayır	44 (%49.4)	5 (%21.7)	
Hastanede kalış süresi	1.37 ± 2.01	3.47 ± 3.17	<0,001

Basit febril konvülziyon hastalarının yaş ortalaması $20 \pm 7,32$ ay iken, komplike febril konvülziyon hastalarının yaş ortalaması $18.3 \pm 6,49$ ay olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,29$).

Basit febril konvülziyon hastalarının 45'inin (%50,6) hastaneye yatırılarak, 44'ünün (%49,4) ayaktan takip edildiği görüldü. Komplike febril konvülziyonda ise hastaların 18'inin (%78,3) hastaneye yatırılarak, 5'inin (%21,7) ayaktan takip edildiği görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.010$).

Basit febril konvülziyonda hastanede kalış süresi ortalama 1.37 ± 2.01 gün iken, komplike febril konvülziyonda ortalama 3.47 ± 3.17 gün olduğu görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

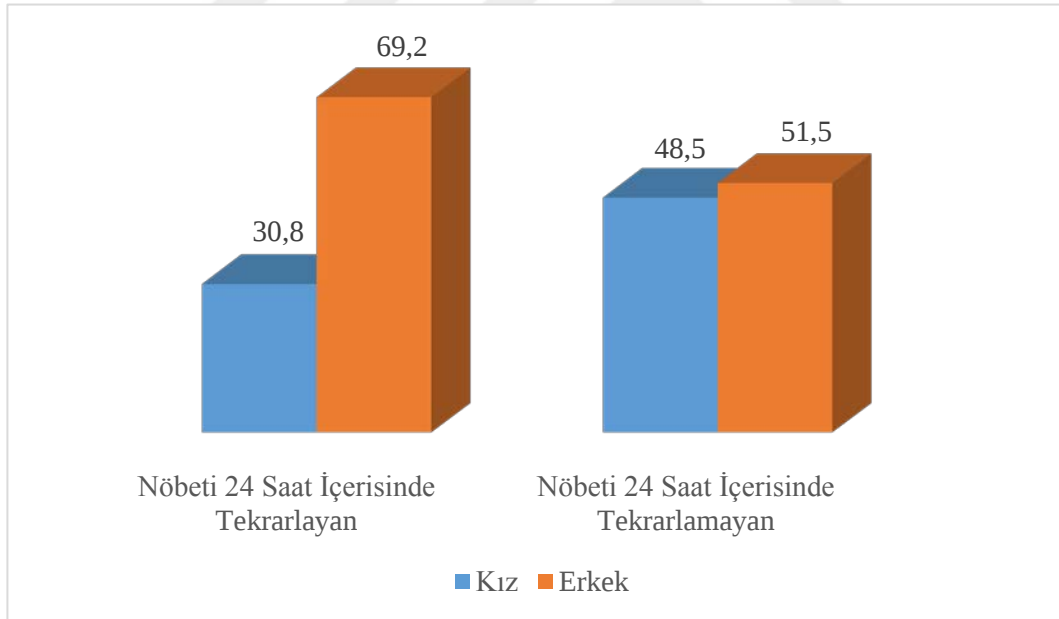


Şekil 6: Hastaların nöbet tipine ve hastaneye yatma durumlarına göre dağılımı

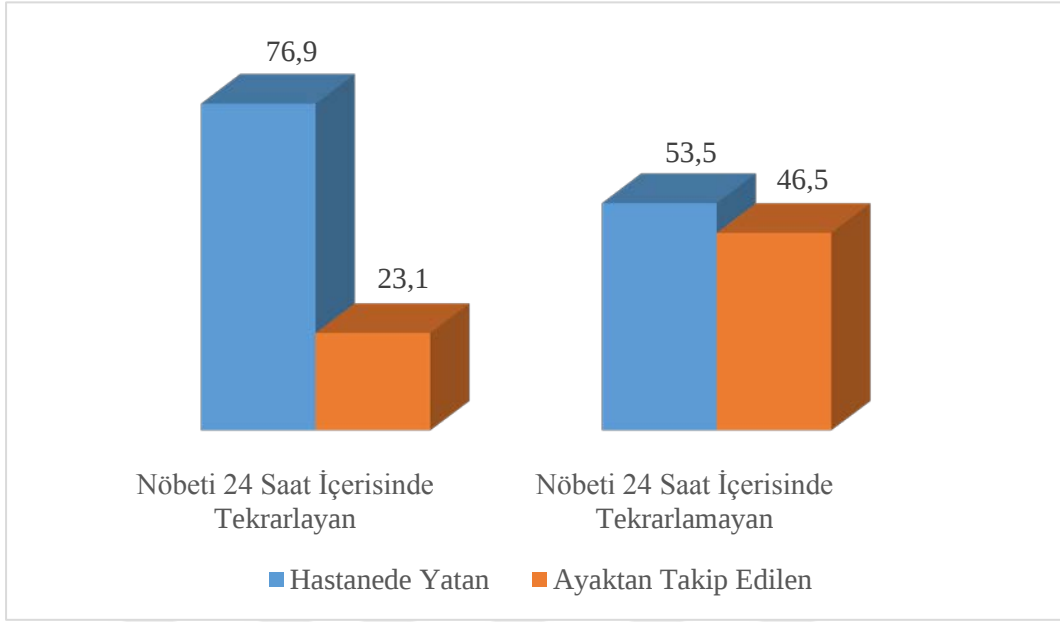
Nöbetin 24 saat içerisinde tekrarlama durumuna göre yaş ve cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde ise; tekrarlayan hastaların yaş ortalamalarının 16.7 ± 4.8 ay olduğu, tekrarlamayan hastalarda ise yaş ortalamalarının 20.1 ± 7.3 ay olduğu saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.100$). İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.229$). Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan hastaların 10'unun (%76.9) hastaneye yatırılarak, 3'ünün (%23.1) ayaktan takip edildiği görüldü. Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlamayan hastaların ise 53'ünün (%53.5) hastaneye yatırılarak, 46'sının (%46.5) ayaktan takip edildiği görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.110$). Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan hastalarda hastanede kalış süresi ortalama 3.3 ± 2.8 gün iken, tekrarlamayan hastalarda ise ortalama 1.6 ± 2.3 gün olduğu görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.017$).

Tablo VI:Nöbetin 24 saat içerisinde tekrarlamaya durumunun hastaneye yatma durumu ve hastanede kalış süresi ile ilişkisi

	24 saat içerisinde tekrarlayan n (%)	24 saat içerisinde tekrarlamayan n (%)	p değeri
Hastanede yatış			0.110
Evet	10 (%76.9)	53 (%53.5)	
Hayır	3 (%23.1)	46 (%46.5)	



Şekil 7: Hastaların nöbetin 24 saat içinde tekrarlamaya durumuna ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 8: Hastaların nöbetin 24 saat içinde tekrarlama durumuna ve hastaneye yatma durumuna göre dağılımı

Tablo VII: Basit febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon geçiren hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Basit febril konvülsiyon (n:105) Ort ± SD	Median	Min-Max	Komplike febril konvülsiyon (n:23) Ort ± SD	Median	Min-Max	p değeri
Beyz Küre	12.8± 6.9	10,2	4.4-38.8	14.3± 6.1	11,7	6.1-30.6	0,357
Kırmızı Küre Dağılım Genişliği	15.5 ± 2.17	15	12-22,3	15.3 ± 2.65	14,9	6.2-18.3	0,703
Ortalama Trombosit Hacmi	7.6 ± 1.13	7,6	5.3-13.6	8.32 ± 1.94	7,8	6-15,5	0,037
Nötrofil sayısı	7.1 ± 6.18	4,7	0.7-31.3	8.84 ± 6.24	6	2-27,1	0,179
Lenfosit sayısı	4.43 ± 2.09	4,1	0.9-12	4.24 ± 2.14	5	3.1-10.7	0,799
C-reaktif protein	1.99 ± 2.82	0,6	0.1-15	2.96 ± 3.05	1,1	0.2-9	0,153
Nötrofil Lenfosit Oranı	2.06 ± 1.99	1,3	0.12-8.3	3.30 ± 3.81	0,8	0.43-15.9	0,034
Nötrofil yüzdesi	49 ± 21.3	51,7	9.8-87.3	54.8 ± 20.9	41,4	27-88,5	0,249
Lenfosit yüzdesi	40.3 ± 20.3	38,3	10.1-82.1	34.4 ± 18.7	48,8	5.5-61.3	0,211
Ortalama Eritrosit Hacmi	74.4 ± 6.65	75,5	58.1-106	72.0 ± 15.3	75,4	07-83	0,26
Platelet	349.8 ± 105.1	338	164-601	325.3 ± 94.7	318	260-525	0,312

Basit febril konvülsiyon geçiren hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Hemoglobin (Hb): 11.6 ± 1.16 g/dl (8.3-17.7); Hematokrit: % 35.5 ± 3.33(28.1-53.1); Beyaz küre (BK): 12.8± 6.9/mm³ (4.4-38.8); Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): 15.4 ± 2.09 (12-22.3); Platelet (PLT): 349800 ± 105100 /mm³ (164000-601000); Ortalama trombosit hacmi (OTH): 7.6 ± 1.13 fL (5.3-13.6); Ortalama eritrosit hacmi (OEH): 74.4 ± 6.65 fL (58.1-106); Nötrofil sayısı: 7.1 ± 6.18 /mm³ (0.7-31.3); Lenfosit sayısı: 4.43 ± 2.09 /mm³ (0.9-12); Nötrofil yüzdesi: % 49 ± 21.3 (9.8-87.3) ; Lenfosit yüzdesi: %40.3 ± 20.3 (10.1-82.1); Nötrofil/lenfosit oranı: 2.06 ± 1.99 (0.12-8.3); CRP değeri: 1.99 ± 2.82 mg/dl (0.1-15).

Komplike febril konvülziyon geçiren hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Hemoglobin (Hb): 11.2 ± 1.31 g/dl (9.8-12.4); Hematokrit: % 34.1 ± 4.12 (29.8-38.9); Beyaz küre (BK): 14.3 ± 6.1 /mm³ (6.1-30.6); Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): % 15.3 ± 2.65 (6.2-18.3); Platelet (Plt): 325300 ± 94700 /mm³ (260000-525000); Ortama trombosit hacmi (OTH): 8.32 ± 1.94 fL (6-15.5); Ortalama eritrosit hacmi (OEH): 74.4 ± 6.65 fL (7-83); Nötrofil sayısı: 8.84 ± 6.24 /mm³ (2-27.1); Lenfosit sayısı: 4.24 ± 2.14 /mm³ (3.1-10.7); Nötrofil yüzdesi: % 54.8 ± 20.9 (27-88.5); Lenfosit yüzdesi: % 34.4 ± 18.7 (5.5-61.3); Nötrofil/lenfosit oranı: 3.30 ± 3.81 (0.43-15.9); CRP değeri: 2.96 ± 3.05 mg/dl (0.2-9).

OTH ve NLO değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $p=0.037$, $p=0.034$). Kırmızı küre dağılım genişliği değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Hemoglobin (Hb): 11.4 ± 1.33 g/dl (9.8-12); Hematokrit: % 34.9 ± 4.2 (29.8-36.8); Beyaz küre (BK): 13.6 ± 6.9 /mm³ (6.1-30.6); Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): % 14.9 ± 3.06 (6.2-18.3); Platelet (Plt): 296100 ± 86700 /mm³ (260000-525000); Ortama trombosit hacmi (OTH): 8.23 ± 1.37 fL (6.8-11.1); Ortalama eritrosit hacmi (OEH): 69.9 ± 19.6 fL (7-81,3); Nötrofil sayısı: 8.3 ± 7.1 /mm³ (2-27.1); Lenfosit sayısı: 4.32 ± 1.80 /mm³ (3.1-6.7); Nötrofil yüzdesi: % 54.5 ± 20.7 (27-88.5); Lenfosit yüzdesi: % 33.7 ± 17.4 (5.5-61.3); Nötrofil/lenfosit oranı: 3.10 ± 4.13 (0.43-15.9); CRP değeri: 3.25 ± 3.44 mg/dl (0.2-9).

Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlamayan hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Hemoglobin (Hb): 11.5 ± 1.19 g/dl (8.3-17.7) ; Hematokrit: $\%35.4 \pm 3.4$ (28.1-53.1); Beyaz küre (BK): $13 \pm 6.78/\text{mm}^3$ (4.4-38.8); Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): $\% 15.5 \pm 2.15$ (12-22.3); Platelet (Plt): $351.2 \pm 103.8 /\text{mm}^3$ (164000-601000); Ortama trombosit hacmi (OTH): 7.73 ± 1.35 fL (5.3-15.5); Ortalama eritrosit hacmi (OEH): 74.5 ± 6.62 fL (58.1-106); Nötrofil sayısı: $7.34 \pm 6.11/\text{mm}^3$ (0.7-31.3); Lenfosit sayısı: $4.40 \pm 2.14/\text{mm}^3$ (0.9-12); Nötrofil yüzdesi: $\%49.6 \pm 21.4$ (9.8-87.3); Lenfosit yüzdesi: $\%39.8 \pm 20.4$ (10.1-82.1); Nötrofil/lenfosit oranı: 2.21 ± 2.22 (0.12-8.3); CRP değeri: 2.05 ± 2.79 mg/dl (0.1-15).

Her iki grup karşılaştırıldığında NLO ve KKDG de dahil olmak üzere tüm laboratuvar değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo VIII:Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan ve tekrarlamayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	24 saat içerisinde tekrarlayan Ort $\pm$ SD	Median	Min-Max	24 saat içerisinde tekrarlamayan Ort $\pm$ SD	Median	Min-Max	p değeri
Beyaz Küre	13.6 ± 6.9	13,7	6.1-30.6	13 ± 6.78	10,5	4.4-38.8	0,756
Kırmızı Küre Dağılım Genişliği	14.9 ± 3.06	15,3	6.2-18.3	15.5 ± 2.15	15	12-22,3	0,357
Ortalama Trombosit Hacmi	8.23 ± 1.37	7,5	6.8-11.1	7.73 ± 1.35	7,6	5.3-15.5	0,214
Nötrofil sayısı	8.3 ± 7.1	6,5	2-27,1	7.34 ± 6.11	4,9	0.7-31.3	0,605
Lenfosit sayısı	4.32 ± 1.80	5	3.1-6.7	4.40 ± 2.14	4,15	0,9-12	0,89
C-reaktif protein	3.25 ± 3.44	1,4	0,2-9	2.05 ± 2.79	0,6	0,1-15	0,158
Nötrofil Lenfosit Oranı	3.10 ± 4.13	1,23	0.43-15.9	2.21 ± 2.22	1,3	0.12-8.3	0,234
Nötrofil yüzdesi	54.5 ± 20.7	45,3	27-88,5	49.6 ± 21.4	51,1	9.8-87.3	0,44
Lenfosit yüzdesi	33.7 ± 17.4	17,9	5.5-61.3	39.8 ± 20.4	38,3	10.1-82.1	0,306
Ortalama Eritrosit Hacmi	69.9 ± 19.6	73,6	7-81,3	74.5 ± 6.62	75,7	58,1-106	0,084
Platelet	296.1 ± 86.7	316,5	260-525	351.2 ± 103.8	339,5	164-601	0,07

Hastaneye yatırılarak takip edilen hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Ortalama trombosit hacmi (OTH): 7.84 ± 1.43 fL; CRP: 3.29 ± 3.24 mg/dl; Nötrofil/lenfosit oranı (NLO): 3.26 ± 2.80 ; Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): $\%15.6 \pm 2.33$ saptandı. Hastaneye yatırılmadan ayaktan takip edilen hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şu şekilde saptandı: Ortalama trombosit hacmi (OTH): 7.72 ± 1.27 fL; CRP: 0.77 ± 1.41 mg/dl; Nötrofil/lenfosit oranı (NLO): 1.09 ± 1.29 Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG): $\%15.37 \pm 2.19$ saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). CRP değerinde de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Her iki grup arasında OTH ve KKDG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo IX:Hastanede yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Hastanede yatışı olan	Hastanede yatışı olmayan	p değeri
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Nötrofil Lenfosit Oranı	3.26 ± 2.80	1.09 ± 1.29	<0.001
C-reaktif protein	3.29 ± 3.24	0.77 ± 1.41	<0.001
Ortalama Trombosit Hacmi	7.84 ± 1.43	7.72 ± 1.27	0.644
Kırmızı Küre Dağılım Genişliği	15.6 ± 2.33	15.37 ± 2.19	0.602

V. TARTIŞMA

Febril konvülziyon 38 derece ve üzerinde ateşin eşlik ettiği 6 ay-60 ay aralığındaki çocuklarda görülen konvülziyon tipidir. Bu hastalarda febril konvülziyona merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya inflamasyonu, akut sistemik metabolik anormallikler eşlik etmez. Ayrıca hastanın daha önce ateşsiz nöbet geçirme öyküsü bulunmaz. Febril nöbetler, bu yaş grubundaki çocukların %2-5'inde görülür (1,8). Kız çocuklarda görülme sıklığı erkek çocuklara oranla daha azdır (20). Çalışmamızda hastaneye FK ile başvuran hastaların yaşı 6-60 ay arasındaydı ve literatür ile uyumlu olarak 69'u (%53,9) erkekti.

Febril konvülziyonların klinik özelliklerine göre iki türü vardır: basit ve komplike febril konvülziyon. En sık görülen tip olan BFK'nın özellikleri; 15 dakikadan kısa sürmesi, 24 saatlik periyotta bir kez oluşması ve fokal özellik taşımamasıdır. Buna karşılık KFK, 10 dakikadan fazla sürer, 24 saat içinde tekrarlar, fokal bulgular veya postiktal parezi görülebilir. (2,4,24,44). Çalışmamızda basit FK geçiren hasta sayısı 105 iken, KFK geçiren hasta sayısı 23 olup literatürle uyumlu olarak saptandı.

FK etyolojisinde viral enfeksiyonlar, immünizasyon, BOS'ta düşük GABA seviyeleri, genetik yatkınlık gibi sebepler yer alır (2,24,30,35,37). Hastaların çoğunda tanı testlerine ihtiyaç duyulmaz. Seçilmiş hastalarda nörogörüntüleme, laboratuvar testi ve elektroensefalografiye başvurulabilir. Lumbal ponksiyon ise meningeal irritasyon bulguları varsa veya menenjitten şüpheleniliyorsa (6 ila 12 aylık bebeklerde Haemophilus influenzae tip B veya Streptococcus pneumoniae için immünizasyon durumu yetersiz veya belirsiz ise ve hasta daha öncesinde antibiyoterapi almışsa menenjit bulguları baskılanacağından) gereklidir. Çocuklarda FK'ya neden olan faktörlerin tanımlanması üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, FK'nın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (129). FK ile inflamasyon arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyonunun tetiklediği yüksek ateş oluşması ya da duyarlı bireylerde ateşin ani olarak yükselmesi nedensel mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir. Ateş oluşumu sırasında IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-1Ra ve IL-10 dahil olmak üzere birçok sitokin ve endojen aracı salınmaktadır. Bunlardan IL-1 β ve TNF- α , FK gelişiminde etkili olduğu bilinen sitokinlerdir (128,131). IL-1 β ve TNF- α 'nın nöronlar üzerinde doğrudan ve dolaylı modüle edici etkileri saptanmıştır (132). Yapılan çalışmalarda interlökin-1 β 'nin (IL-1 β) febril nöbetlerin ve epileptogenezin gelişiminde önemli bir rol oynadığı, nöbet eşiğini düşürdüğü ve nöbet aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (133-136). Fukuda ve arkadaşları IL-1 β 'nin farelerde ateşli nöbetlerin uzun sürmesi durumunda temporal lob epilepsisinin gelişimine yol açabileceğini gösterdiler (135). Bu veriler ışığında FK hastalarında yüksek IL-1 β düzeyinin hastalığın bir sonucu değil nedeni olduğu düşünülmektedir.

Nötrofiller, doğal bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olup fagositoz yapabilmeleri ve reaktif oksijen türlerini oluşturabilmeleri ile konak savunmasında büyük bir rol oynarlar (137,138). Önceki çalışmalar, radikal oksijen türleri üretimi ve epileptik nöbetler arasında neden ve sonuç ilişkisi olduğunu göstermiştir (139-140). Nötrofiller, konakçı savunma sisteminin bir parçası olarak hasarlı bölgeye ilk göç eden hücreler olup FK riski ile ilişkili çeşitli inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu indükleyebilir. Özellikle IL-1 β ve TNF- α , FK patogenezinde önemli bir rol oynar. Sonuç olarak düşük bir lenfosit sayısı, vücudun enfeksiyonla mücadele direncinin önemli ölçüde azaldığını belirtir. Böylece, nötrofiller ve lenfositler FK sürecinde önemli rol oynamaktadır. Yükselmiş NLO, artmış FK riski ile ilişkilidir (126).

Yapılan çalışmalarda nötrofil sayısı, FK'li çocuklarda nöbet geçirmeyen ateşli çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yoğun iskelet kası aktivitesi (örneğin nöbetler, titreme) sırasında nötrofillerin sayısının geçici ve hızlı artışı inflamatuvar reaksiyona (4-5 saat sonra) veya kanda dolaşan toksinlerin varlığına bağlı olabilir (131). Goksugur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BFK'lı çocuklarda ortalama nötrofil yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (125). Yigit ve ark. ise BFK olan çocuklarda nötrofillerin

KFK'lı çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (130). Çalışmamızda ise nötrofil sayıları ve nötrofil yüzdelere bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gontko-Romanowska K. ve arkadaşlarının yaptığı FK'lı çocuklar ile FK'sız ateşli çocukların karşılaştırıldığı çalışmada konvülziyon geçiren grupta lenfosit düzeyinin daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bulguyu konvülziyonsuz grubun hastalığın zirvesinde ve en yüksek vücut ısı değeriyle hastaneye başvurmalarıyla ilişkilendirmişlerdir ve daha ileri enflamatuvar süreçle ilişkili olduğunu savunmuşlardır (131). Goksugur ve ark. ile Yiğit ve ark. ise çalışmalarında KFK'lı çocuklarda lenfositlerin BFK olanlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (125,130). Çalışmamızda da lenfosit sayıları ve lenfosit yüzdelere bakıldığında KFK'lı çocuklarda lenfositlerin BFK olanlara göre daha düşük olduğu bulunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ateşli nöbetlerin çoğu sağlık kuruluşları dışında meydana gelir ve nöbetlerin karakterine dair bilgiler genellikle ebeveynlerden alınmaktadır. Mevcut literatürde bu iki tip nöbet arasında ayırım yapmak için objektif bir parametre bulunmamaktadır. Bu sebeple, hastanede olmayan nöbetlerin tipini belirlemek için objektif tanı göstergelerine ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında inflamatuvar belirteçler (NLO, PLT, OTH ve KKDG) ve FK tipleri arasındaki ilişkiyi araştıran ve NLO'nun FK tiplerini ayırt etmek için pratik bir belirteç olabileceğini öne süren az sayıda çalışma yapılmıştır (125,130). Bu çalışmada çocuklarda ateşli nöbet tipleri ile serum tam kan sayımı parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Febril konvülziyonun tipini belirlemede nötrofil/lenfosit oranı ve kırmızı küre dağılım genişliğinin rolünü inceledik.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılır ve nötrofillerin total sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen bir orandır. NLO, sistemik nötrofiller ve lenfositlerin oranının bir ölçüsüdür

ve çeşitli hastalıkların sistemik inflamasyon şiddetini yansıtan yeni bir parametre olarak sıklıkla araştırılmıştır (125).

NLO ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki karaciğer sirozu, maligniteler, diabetes mellitus, ailesel akdeniz ateşi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıklarda araştırılmış, NLO oranlarındaki artışın sistemik inflamasyon şiddetiyle korele olduğu bulunmuştur. (142,143,144). Son yıllarda yapılan çalışmalarda pratik bir belirteç olması nedeniyle NLO'nun FK tiplerini ayırt etmedeki rolü araştırılmıştır (125,130).

Zhigang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO'nun bağımsız ve güçlü bir şekilde, FK riskindeki artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (128). Altta yatan mekanizma karmaşık olsa da artmış nötrofil bağımlı inflamasyonun artışı ve lenfosit aracılı anti-inflamasyon azalması NLO oranındaki artışa yol açtığı öne sürülmektedir. (145,146). Febril konvülziyonun tiplerinde NLO'nun anlamlı derecede farklılık gösterdiği ve bunun ayırıcı kullanılabilecek pratik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda KFK'lı hastalarda BFK'lu hastalara oranla NLO'nun anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulduk (125,130). Özellikle acil servislerdeki takipleri sırasında NLO'nun yüksek olduğu vakaların 24 saat içerisinde tekrarlama özelliği göstererek KFK olma riski taşıdığı öngörülebilir. Bu öngörü ile hastanın gözlem süresini uzatmak faydalı bir yaklaşım olabilir.

Goksugur ve ark. ve Yiğit ve ark. yaptıkları çalışmalarda NLO'yu komplike febril konvülziyonlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve NLO'nun basit ve komplike febril nöbetlerin ayırımında yararlı bir parametre olduğunu önermişlerdir (125,130). Çalışmamızda da her iki grup karşılaştırıldığında NLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu nedenle NLO'nun basit ve komplike febril konvülziyonların ayırımında yararlı bir parametre olduğu görülmüştür.

Kırmızı küre dağılım genişliği, kırmızı kan hücrelerinin hacim varyasyonlarını tanımlamak ve anemi etyolojisini araştırmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Çeşitli hastalıklarda eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve inflamatuvar sitokinler gibi inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (127,148). Bu yüzden, sıklıkla bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilir. Son çalışmalar KKDG'nin kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, beyin damar hastalığı, sepsis ve kanser gibi çeşitli hastalıkların etkin bir tanısal ve prognostik göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (127,148,149).

Huang ve arkadaşları kalp yetmezliğinde, KKDG değeri daha yüksek olan hastaların, KKDG değeri daha düşük olanlardan daha kötü prognoza sahip olduğunu araştırmışlardır (150). Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; KKDG değerine bakılarak kronik hepatit B hastalarında fibrozis ve sirozun öngürülebileceğini göstermişlerdir (151).

Kırmızı küre dağılım genişliği ayrıca sepsisli hastalarda yüksek mortalite ve akciğer kanserli hastalarda düşük yaşam şansı ile ilişkilidir. Her ne kadar KKDG ve bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi vurgulayan mekanizmalar halen bilinmese de enflamasyonla arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir (152).

Göksugür ve ark. yaptıkları çalışmada KKDG'nin komplike febril konvülsiyon geçiren hastalarda basit febril konvülsiyon geçiren hastalara oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle KKDG'nin konvülsiyon tipini belirlemede hassas bir parametre olduğunu düşünmüşlerdir (125). Yiğit ve ark. yaptıkları benzer çalışmada basit ve komplike nöbetler arasında ayırım yapmak için KKDG seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (130). Çalışmamız da her iki grup arasında KKDG değerleri incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Trombosit aktivasyonunun kardiyovasküler hastalıklarda ve bazı malignitelerde sık görülen bir fenomen olduğu bildirilmiştir ve trombosit aktivasyonunun inhibe edilmesi inflamasyonu iyileştirebilir (153,154). Platelet aktivasyonunu değerlendirmek için OTH ve platelet sayısı kullanılır (155).

Yüksek OTH, artan trombosit döngüsünden kaynaklanan daha büyük, daha reaktif trombositlerin bir göstergesidir ve trombosit aktivasyonunun ve inflamasyonun şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (156).

Son çalışmalar, FK'lı çocuklarda FK'lı olmayan ateşli çocuklara göre trombosit sayısının anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ve OTH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (131,157,158). Zhigang Liu ve arkadaşlarının (128) 2018 yılında yaptıkları çalışmada da febril konvülsiyon geçiren hastalarda, konvülsiyon geçirmeyen hastalara göre trombosit sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda FK tiplerini ayırt etmede OTH'nin rolü araştırılsa da elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. Örneğin Özaydın ve arkadaşları, OTH düzeylerinin BFK'da KFK grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (159). Ancak benzer iki çalışmada, iki grup arasında OTH değerleri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (125,130). Bu nedenle, iki FK tipinin ayırıcı tanısında OTH'nin rolü tartışmalıdır. Çalışmamızda her iki grubun OTH değerleri istatistiksel olarak farklı bulundu, Özaydın ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda OTH değerinin komplike febril konvülsiyonda daha yüksek olduğu saptandı. Bu nedenle OTH'nin febril konvülsiyondaki rolünün aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamasyon sırasında karaciğerden salgılanan akut faz reaktanı olan CRP, inflamatuvar belirteçlerin en önemlilerinden biri olarak kabul edilir. Romanowska ve ark. (131) çalışmasında CRP düzeylerinin FK'lı çocuklarda, nöbet geçirmeyen ateşli çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulguyu nöbetin CRP düzeyi henüz yükselmeden gerçekleşmesine bağlamışlardır. Nöbet geçirmeyen ateşli çocuklarda ise inflamatuvar sürecin daha yavaş ilerlemesi CRP'nin daha yüksek düzeylere ulaşmasını mümkün kılmaktadır (131). Yapılan başka bir çalışmada da yine CRP düzeylerinin FK'lı çocuklarda, nöbet geçirmeyen ateşli çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (128). CRP düzeyi ile basit ve komplike febril nöbet grupları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde

Çalışmamızda da iki grup arasındaki CRP düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastaneye yatırılarak ve ayaktan takip edilen hastaların laboratuvar değeri karşılaştırıldığında hastaneye yatırılarak takip edilen grupta CRP düzeylerinin ve NLO'nun anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatüre bakıldığında CRP ve NLO değeri FK nedeniyle hastaneye yatış ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak çeşitli çalışmalar ile febril konvülsiyon nedeniyle tetkik edilen hastaların başvuru anında yapılan basit laboratuvar testlerinden FK tipini yordayıcı parametreler belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda konvülsiyonunun tipini öngörmeye nötrofil/lenfosit oranının değeri bir belirteç olduğu saptanmıştır. Öte yandan Kırmızı küre dağılım genişliğinin ise FK tipini öngörmeye faydalı bir belirteç olmadığı bulunmuştur.

VI. SONUÇLAR

- 1- Basit febril konvülziyon geçiren 89 hasta ve komplike febril konvülziyon geçiren 23 hasta çalışmaya dahil edildi.
- 2- Hastaların 52'si kız (%46.4), 60'ı erkek (%53.6) idi.
- 3- Hastaların yaş ortalaması basit febril konvülziyon geçirenlerde $20 \pm 7,32$ ay, komplike febril konvülziyon geçirenlerde $18.3 \pm 6,49$ ay idi. Her iki grup yaş ortalamaları kıyaslandığında anlamlı fark görülmedi ($p=0.29$).
- 4- İlk 24 saat içerisinde konvülziyon geçiren hastaların 13'ünün (%11,6) tekrar nöbet geçirdiği, 99'unun (%88,4) ise nöbetinin 24 saat içerisinde tekrarlamadığı bulundu.
- 5- Hastaların 10'unda (%8,9) nöbetin on beş dakikadan uzun, 102'sinde (%91,1) ise nöbetin on beş dakikadan kısa sürdüğü saptandı.
- 6- Basit febril konvülziyon hastalarının 45'inin (%50,6) hastaneye yatırılarak tedavi edildiği, 44'ünün (%49,4) ayaktan tedavi edildiği görüldü. Komplike febril konvülziyonda ise hastaların 18'inin (%78,3) hastaneye yatırılarak tedavi edildiği, 5'inin (%21,7) ayaktan tedavi edildiği görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.010$).
- 7- Hastanede kalış süresi basit febril konvülziyon geçiren hastalarda ortalama 1.37 ± 2.01 gün iken, komplike febril konvülziyon geçiren hastalarda ortalama 3.47 ± 3.17 gün olduğu görüldü. KFK'lı hastalarda hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$).
- 8- Basit febril konvülziyonda OTH değeri ortalama 7.67 ± 1.13 fL (5.3-13.6), komplike febril konvülziyonda ise ortalama 8.32 ± 1.94 fL (6-15.5) idi. KFK'lı hastalarda OTH değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.037$).
- 9- Basit febril konvülziyonda nötrofil/lenfosit oranı ortalama 2.06 ± 1.99 (0.12-8.3) , komplike febril konvülziyonda ise ortalama 3.30 ± 3.81 (0.43-15.9) idi. KFK'lı hastalarda NLO değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.034$).

- 10- Basit ve komplike febril konvülziyon geçiren hastalarda kırmızı küre dağılım genişliği değeri ortalaması kıyaslandığında, BFK geçiren hastaların ortalaması % 15.4 ± 2.09 , KFK geçiren hastaların ortalaması % 15.3 ± 2.65 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.703$).
- 11- Hastanede kalış süresi nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan hastalarda ortalama 3.3 ± 2.8 gün iken, nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlamayan hastalarda ortalama 1.6 ± 2.3 gün olduğu görüldü. Nöbeti 24 saat içerisinde tekrarlayan hastalarda hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p=0.017$).
- 12- Hastaneye yatırılarak takip edilen hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortalama 3.26 ± 2.80 iken, hastaneye yatırılmadan ayaktan takip edilen hastaların Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortalama 1.09 ± 1.29 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).
- 13- Hastaneye yatırılarak takip edilen hastaların CRP değeri ortalama 3.29 ± 3.24 mg/dl olup, hastaneye yatırılmadan ayaktan takip edilen hastaların CRP değeri ortalama 0.77 ± 1.41 mg/dl idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).
- 14- Sonuç olarak bu çalışmada febril konvülziyon geçiren hastalardaki nötrofil/lenfosit oranı ve kırmızı küre dağılım genişliği incelendi ve febril konvülziyon klasifikasyonunda NLO'nun faydalı bir belirteç olduğu görüldü. Fakat KKDG'nin klasifikasyonda rolü olmadığı düşünüldü.

VII. ÖZET

Febril konvülziyon tipik olarak altı ay ve altı yaş arasındaki çocuklarda görülen, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya enflamasyonunun tetikleyici olmadığı konvülziyon tipidir. Klinik özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki gruba ayrılır. Febril konvülziyon sınıflaması genellikle klinik özelliklerine göre kolaylıkla yapılırsa da febril konvülziyonların çoğu hastane dışında meydana geldiği ve nöbetlerin karakteri hakkında bilgi genellikle ebeveynlerden elde edildiği için ayırım yapmak güçleşir. Halen bu iki nöbet tipini ayırt edebilecek objektif parametreler bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastane dışında geçirilen nöbetlerde nöbet tipini belirleyecek objektif tanısal belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu araştırma ile nötrofil lenfosit oranı ve kırmızı küre dağılım genişliğinin febril konvülziyon tipini belirlemedeki rolünü incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olup Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na febril konvülsiyon şikayetleri ile başvuran 112 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Basit ve komplike febril konvülziyon geçiren hastaların izlemleri sırasında rutin olarak bakılan laboratuvar tetkiklerinden hemogram ve C-reaktif protein değerleri karşılaştırıldı. Basit febril konvülziyonlu ve komplike febril konvülziyonlu hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalama $\pm$ SS değerleri sırasıyla 2.06 ± 1.99 (0.12-8.3) ve 3.30 ± 3.81 (0.43-15.9) olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.034$). Ortalama kırmızı küre dağılım genişliği değerleri kıyaslandığında, basit febril konvülziyon geçiren hastalarda $\%15.4 \pm 2.09$ (12-22.3) iken komplike febril konvülziyon geçiren hastalarda $\%15.3 \pm 2.65$ olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.703$).

Sonuç olarak febril konvülziyon geçiren çocuklarda nöbet tipini belirlemek için objektif belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma ile nötrofil lenfosit oranının febril konvülziyonun tipini belirlemede faydalı bir belirteç olduğunu buna karşılık kırmızı küre dağılım genişliğinin bu ayırimda faydalı bir belirteç olmadığını saptadık. Febril konvülziyonun tipini belirlemede başka objektif belirteçler bulabilmek için daha büyük örneklem içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Febril konvülziyon, nötrofil/lenfosit oranı, kırmızı küre dağılım genişliği



VIII. SUMMARY

Febrile convulsion is a type of convulsion typically seen in children between six months and six years of age, in which central nervous system infection or inflammation is not triggering. Febrile seizures are divided into two groups based on their clinical features: simple and complicated febrile seizures. Although the classification of febrile seizure is usually made easily according to clinical characteristics, it is difficult to distinguish as most of the febrile seizures occur outside the hospital and information about the character of seizures is usually obtained from parents. Currently, there are no objective parameters to distinguish between these two types of seizures. Hence, objective diagnostic indicators to determine the type of seizures in non-hospital seizures are needed. The aim of this study was to investigate the role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Red blood cell Distribution Width in determining the type of febrile seizures.

Our study was designed as a retrospective study and the files of 112 patients who had been presented to the Department of Pediatrics of Afyonkarahisar University of Health Sciences Hospital with febrile convulsion, were retrospectively reviewed.

Hemogram and C-reactive protein values, which are routine laboratory tests during follow-up were compared in patients with simple and complicated febrile seizures. The mean $\pm$ SD value of neutrophil / lymphocyte ratio of patients with simple febrile seizures and complicated febrile seizures were 2.06 ± 1.99 (0.12-8.3) and 3.30 ± 3.81 (0.43-15.9); respectively. The difference between two groups were statistically significant ($p = 0.034$). Comparing the means of red blood cell distribution width values, it was founded that the mean was $15.4 \pm 2.09\%$ (12-22.3) in patients with simple febrile seizures and $15.3 \pm 2.65\%$ in patients with complicated febrile seizures. There was no significant difference between the two groups ($p=0.703$).

In conclusion, objective markers are needed to determine seizure type in children with febrile seizures. In this study, we found that Neutrophil-Lymphocyte

Ratio is a useful marker in determining the type of febrile seizures whereas the Red blood cell Distribution Width is not useful in this differentiation.

Key words: Febrile seizure, neutrophil / lymphocyte ratio, red blood cell distribution width



IX.KAYNAKLAR

1. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012; 53: 3-8.
2. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II-Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J* 1985; 290(6478):1311-1315.
3. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37(2):126-133.
4. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61(5):720-727.
5. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J* 1991; 303: 1373-1376.
6. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-498.
7. Balta S, Demirkol S, Arslan Z, Demir M, Öztürk C. The neutrophil lymphocyte ratio in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 141.
8. Berg AT. Febrile seizures and epilepsy: the contribution of epidemiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:145-152.
9. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. Consensus development conference of febrile seizures. 1980. National Institute of Health. *Pediatrics* 1980;66:1009-1012.
10. National Institutes of Health Consensus Statement Febrile seizures Long term management in children with fever associated seizures 1980;66:1009-1014.

11. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34;592-596.
12. Özmen M. Konvülziyonlar. Düzenleyen: Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülviz ilaç tedavisi İstanbul: Sanal matbaacılık, 1986:93-107.
13. American Academy of Pediatrics: 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;103:1307-1309.
14. Rosman NP. Evaluation of the child who convulses with fever. *Paediatr Drugs* 2003;5:457-461.
15. Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 2018; 7: 212536.
16. Camfield P, Camfield C, Kurlmann G, Rager J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Walf P. *Epileptic syndromes in Infancy, childhood and Adolescence*. 3rd ed London. John Libbey 2002; 145- 152.
17. Berg AT, Shinnar S, Nauser WA. A prospective study of recurrent febrile seizures *N Engl J Med* 1992;327:1122–1127.
18. Nelson KB, Dodson EW, Pellock JM. Febrile seizures. *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and Treatment*. New York 1993; 129-133.
19. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1988;19: 10-17.
20. Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. *A Textbook of Epilepsy*. Laidlaw J, Richens A, 2nd ed. New York, Churchill Livingston, 1982:68-88.

21. Johnston MV. Seizures in childhood. Nelson Textbook of Pediatrics, (Nelson W.E), seventeenth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004; 1993-2009.
22. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997;18:5-9.
23. Manfredini R, Vergine G, Boari B, Faggioli R, Borgna-Pignatti C. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures, *J Pediatr* 2004; 145(6):838–839.
24. Yakut A. Febril konvülziyon. *Turkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics*. 2003;1(2):119-127.
25. Van Zeijl, JH, Mullaart RA, Galama JM. The pathogenesis of febrile seizures: Is there a role for specific infections? *Rev Med Virol* 2002; 12:93-106.
26. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17: 44-52.
27. Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABA_A receptor gamma 2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature dependent trafficking deficiencies. *J Neurosci* 2006; 26:2590-2597.
28. Mukherjee A, Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002; 100:317-319.
29. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004; 89:751-756.
30. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician* 2005; 34:1021-1025.
31. Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:428–433.

32. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Ped Neurol* 1997; 17: 34-36.
33. Freeman JM, Vinig EP. Decision making and the child with febrile seizures. *Pediatr Rev* 1992; 13:298-304.
34. Tanabe T, Suzuki S, Hara K, Shimakawa S, Wakamiya E, Tamai H. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 504-507.
35. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. *Med J Aust* 1990; 152:183-186.
36. Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon-alpha to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol* 2002; 27:289-292.
37. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43:740-743.
38. Teach SJ, Wallace HL, Evans MJ, Duffner PK, Hay J, Faden HS. Human herpesviruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 21:699-703.
39. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, Pellock JM, Frank LM, Lewis DV, Moshe SL, Shinnar RC, Sun S. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012; 53:1481-1488.
40. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülziyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji* 1992; 12:69-73.
41. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in

- cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev* 1999; 21:458-460.
42. Kaleli Ö. Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu 1998; 51-55.
 43. Berg A, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999; 53:1742-1748.
 44. Topçu M. Febril Konvülziyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 6:458-463.
 45. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain and Development* 1997;19:369-374.
 46. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36:334-341.
 47. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Duijn CM, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Van Steensel-Moll HA. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Eur J Pediatr* 1998; 157:340-344.
 48. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, Roma ES, Papageorgiou F, Kakourou T, Theodoridou M. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol* 2010; 42:28-31.
 49. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J Pediatr* 1990; 116:329-337.
 50. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, Goldensohn ES, Hauser WA. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85:1076-1085.
 51. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser AW. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:371-378.

52. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. *Pediatr Rev* 1999; 20:285.
53. Knudsen FU. Recurrence risk after a first febrile seizure and effect of shortterm diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60:1045–1049.
54. Al-Eissa YA. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol* 1995; 10:315–19.
55. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, Annegers JF, el-Radhi AS, Habbema JD, Derksen-Lubsen G. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124:574–584.
56. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295:1029-1033.
57. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J, Pellock JM, Nordli DR, Frank LM, Moshe SL, Gomes W, Shinnar RC, Sun S; FEBSTAT Study Team. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79:871-877.
58. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007; 165:911-918.
59. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993; 43:1083-1087.
60. Jankowiak J, Malow B. Seizures in children with fever: Generally good outcome. *Neurology* 2003; 60:1-2.

61. Owusu-Ofori A, Agbenyega T, Ansong D, Scheld WM. Routine lumbar puncture in children with febrile seizures in Ghana: should it continue? *Int J Infect Dis* 2004; 8: 353-361.
62. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis child* 2002; 87:238-240.
63. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001; 8:781–787.
64. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29:83-93.
65. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984; 34:175-181.
66. Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2002; 24:745-749.
67. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, Finch SA, Wasserman RC. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004; 291:1203-12.
68. Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46:39-44.
69. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001; 323:1111–1114.
70. Chang YC, Guo NW, Wang ST, Huang CC, Tsai JJ. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology* 2001; 57:37-42.
71. Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90:66-69.

72. Haspolat Ş. Febril konvülziyonlar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008; 4:29-33.
73. Joffe A, McCormick M, DeAngelis C. Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach. Am J Dis Child.1983; 137:1153-1156.
74. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of febrile seizures Epilepsia 2009; 50:2–6.
75. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, Hesdorffer D. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. Pediatrics 2006;117:304-308.
76. Hampers LC, Thompson DA, Bajaj L, Tseng BS, Rudolph JR. Febrile seizure: measuring adherence to AAP guidelines among community ED physicians. Pediatr Emerg Care 2006; 22: 465-469.
77. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011; 12:389-394.
78. Knudsen FU. Febrile convulsions: Treatment and Prognosis. Epilepsia 2000; 41:2-9.
79. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update Arch Dis Child 2004; 89:751– 756.
80. Chadwick DJ. Febrile seizures: an overview. Minn Med 2003; 86:41-43.
81. Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, Allen Hauser W, Dayan P, Leary LD, Hinton VJ. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? Epilepsia 2008; 49:765–771.

82. Yucel O, Aka S, Yazicioglu L, Ceran O. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatr Int* 2004; 46:463–467.
83. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures, Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97:769–772.
84. Ostergaard JR. Febrile seizures. *Acta Paediatr* 2009; 98:771-773.
85. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: An overview. *Brain Dev* 2010; 32:64-70.
86. Hirtz DG, Nelson KB. Febrile seizures. In: *Child and Adolescent Neurology*, David RB. (ed), Neurology Psychiatry Access Series, Mosby Year Book Inc. 1998; 551-561.
87. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592–596.
88. Ayata A. Febril konvülziyonda yeni yaklaşımlar. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2004; 11:27-30.
89. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BGR, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126:2551-2557.
90. Dube C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129:911-922.
91. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334:307-311.
92. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996; 47:562-568.

93. Camfield PR, Camfield CS. Management and treatment of febrile seizures. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27:6-14.
94. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34:774-780.
95. Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, Haffner B, Bauer G. Childhood febrile convulsions which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002; 50:283-292.
96. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long term intellectual and behavioural outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 1998; 338:1723-1728.
97. Kolfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:667-671.
98. Royal College of Physician and British Pediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ* 1991; 303:634-636.
99. Knudsen FU. Febrile seizures treatment and outcome. *Brain Dev* 1996; 18:438-449.
100. Haslam RH. Nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18:39-49.
101. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bristitzer T. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; 321:83-86.
102. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of

- seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205-210.
103. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ* 1991; 303:634-636.
 104. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:355-359.
 105. Tarkka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003; 60:215-218.
 106. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol* 2000; 23:11-17.
 107. Rutter N, Metcalfe DH. Febrile convulsions what do parents do? *Br Med J* 1978; 2:1345-1346.
 108. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-995.
 109. Sahib El-Radhi A, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003; 88:641-642,
 110. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro S, Cummings D. The first febrile seizure antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent a recurrence. *J Pediatr* 1990; 97:16-21.
 111. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic use. *Eur J Pediatr* 1993; 152:747-759.

112. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, Goldenberg ED, Hanson R, Lulejian GA, Nelson MA, Treitman P, Weinstein A. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics* 1977; 59:378-385.
113. Baumann RJ. Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103:86.
114. Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double blind randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117:490-495.
115. Özmen M, Çalışkan M. Febril Konvülziyonlar. *İstanbul Çocuk Klinik Dergisi* 1995; 30:116-121.
116. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998; 102:51-54.
117. Menkes JH: Seizure disorders; Rabe EF: Febrile convulsions *Pediatric Therapies*. Rakel Series 1988;67-68.
118. McKinlay I, Newton R. Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or phenobarbitone. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 617-625.
119. Huang CC, Wang ST, Chang YC, Huang MC, Chi YC, Tsai JJ. Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999; 40:719-725.
120. Mamelie JC, Pleasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention recurrent febrile convulsions a randomized therapeutic assay: sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics* 1984; 15:37-42.

121. Miller V, Onotera RT, Deinard AS. Denver Developmental Screening Test: cultural variations in Southeast Asian children. *J Pediatr* 1984; 3:481-483.
122. Scheffner D, König S, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann WJ, Unkelbach S. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29:530-542.
123. Goronzy JJ, Weyand CM. Immunosuppression in atherosclerosis: mobilizing the opposition within. *Circulation* 2006; 114:1901–1904.
124. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
125. Goksugur SB, Kabakus N, Bekdas M, Demircioglu F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:3380-3385.
126. Yeşil A, Senateş E, Bayoğlu IV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2011; 5:460-467.
127. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158:659-666.
128. Liu Z, Li X, Zhang M, Huang X, Bai J, Pan Z, Lin X, Yu D, Zeng H, Wan R, Ye X. The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Sci Rep* 2018; 8:15123.
129. Jan MM, Girvin JP. Febrile seizures. Update and controversies. *Neurosciences* 2004; 9:235–242.

130. Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli HC, Ozbek AE, Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21:554–559.
131. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P, Steinborn B, Szemień M, Lukasik-Glebocka M, Ratajczak K, Górny J. The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav* 2017; 7:720.
132. Hopkins, S. J. The pathophysiological role of cytokines. *Leg Med* 2003; 45–57.
133. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 2005; 57:152-155.
134. Dube M, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, Andres AL, Nalcioğlu O, Obenaus A, Vezzani A, Baram TZ. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci* 2010; 30:7484-7494.
135. Fukuda M, Hino H, Suzuki Y, Takahashi H, Morimoto T, Ishii E. Postnatal interleukin-1 beta enhances adulthood seizure susceptibility and neuronal cell death after prolonged experimental febrile seizures in infantile rats. *Acta Neurol Belg* 2014; 114:179-185.
136. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, Perego C, De Simoni MG. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002 ;43:30-35.
137. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, Zhang J, Chen L, Yao J, Zhang Y, Yang Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with

Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44:967–981.

138. Mantovani A, Cassatella M, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:519–531.
139. Abuhandan M, Calik M, Taskin A, Yetkin I, Selek S, Iscan A. The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizure patients. *J Pak Med Assoc* 2013; 63:594–597.
140. Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J* 1993; 34:1–10.
141. Sobaniec W, Solowiej E, Kulak W, Bockowski L, Smigielska-Kuzia J, Artemowicz B. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy. *J Child Neurol* 2006; 21:558–562.
142. Sahan E, Polat S. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42:415.
143. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5:2.
144. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial mediterranean fever? *Biomed Res Int* 2013; 2013:185317.
145. Hernberg M, Mattila PS, Rissanen M, Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, von der Maase H, Schmidt H, Stierner U, Tarkkanen J. The prognostic role of blood lymphocyte subset distribution in patients with resected high-risk

- primary or regionally metastatic melanoma. *J Immunother* 2007; 30:773–779.
146. Brandau S, Dumitru CA, Lang S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Semin Immunopathol* 2013; 35:163–176.
 147. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:628-632.
 148. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25:557-560.
 149. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:40-47.
 150. Huang N, Wang L, Guo Y, Hao P, Niu Z. Modeling spatial patterns of soil respiration in maize fields from vegetation and soil property factors with the use of remote sensing and geographical information system. *PLoS One* 2014; 9:105150.
 151. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One* 2013; 8:68780.
 152. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, Kang KW, Kim J, Rhee JE. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med* 2013; 31:545- 548.
 153. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro Ade M, Nicolau JC, Ramires JA, D'Amico EA, Serrano CV Jr. Platelet activation in different clinical forms of

the coronary artery disease (role of P-selectin and others platelet markers in stable and unstable angina). *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:446–450.

154. Stegner D, Dutting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res.* 2014; 133:149–157.
155. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561–1571.
156. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17:47–58.
157. Abuhandan M, Solmaz A, Geter S, Kaya C, Guzel B, Yetkin I, Koca B. Evaluation of selenium levels and mean platelet volume in patients with simple febrile convulsion. *Iran J Pediatr* 2014; 24:401–405.
158. Jun YS, Bang HI, Yu ST, Shin SR, Choi DY. Relationship between iron deficiency anemia and febrile convulsion in infants. *Korean J Pediatr* 2010; 53:392.
159. Ozaydin E, Arhan E, Cetinkaya B, Ozdel S, Değerliyurt A, Güven A, Köse G. Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure* 2012; 21:211–214.

X.EKLER

EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

T.C. AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI						
Toplantı Tarihi	05.01.2018	Toplantı Numarası	2018/1	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu 2011 -KAEK-2
KARAR – 8 Yrd.Doç.Dr. Ayşe Tolunay OFLU'nun sorumluluğunda yürütülecek olan "Febril Konvülsiyon Geçiren Hastalardaki Nötrofil/Lenfosit Oranlarının ve Kırmızı Küre Dağılım Genişliğinin İncelenmesi ve Febril Konvülsiyon Klasifikasyonundaki Rolünün Saptanması" başlıklı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.						
ASLİGİBİDİR 05.01.2018 Yrd. Doç. Dr. Evrim Suna ARİKAN TERZİ 