



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLZİYON İLE BAŞVURAN HASTALARDA VE
IL-1 β (-511) VE IL-10 (-1082) GEN POLİMORFİZMİ
SAPTANANLARDA REKÜRRENS İLE UZUN VADEDE
EPİLEPSİYE DÖNME PREVALANS, RİSK FAKTÖRLERİ VE
PROGNOZUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aşlı AKAN

Antalya, 2020



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FEBRİL KONVÜLZİYON İLE BAŞVURAN HASTALARDA VE
IL-1 β (-511) VE IL-10 (-1082) GEN POLİMORFİZMİ
SAPTANANLARDA REKÜRRENS İLE UZUN VADEDE
EPİLEPSİYE DÖNME PREVALANS, RİSK FAKTÖRLERİ VE
PROGNOZUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı AKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şenay HASPOLAT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimi süresince usta çırak ilişkisi doğrultusunda bilgi ve tecrübelerini sakınmayan tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince ihtiyacım olan her konuda daima kapısı açık olan, engin bilgi ve tecrübeleriyle bende hayranlık uyandıran, ülkemizin değerli bilim insanı tez hocam sayın Prof. Dr. Şenay HASPOLAT'a,

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, ahlaki yönleriyle de kendime örnek aldığım sayın Doç. Dr. Banu NUR'a,

Bu çalışmanın istatistiksel analizini yapan Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışmanlık Uygulama ve Araştırma Merkezine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık eğitimimin zorlu yollarında artık ailem gibi olan tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve personellerimize,

Her daim yanımda olan, beni yetiştiren, en zor günlerimde desteğini esirgemeyen canım anneme,

Hoşgörü ve sabrıyla beni motive eden, sevgi ve desteğini sürekli hissettiren sevgili eşim Batuhan Kerem AKAN'a

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tanım	4
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Etyopatogenez	6
2.3.1 Yaş	6
2.3.2 Ateş	6
2.3.3 Sitokinler ve İmmün Yanıt	10
2.3.4 Genetik	11
2.3.5 Aşı	13
2.3.6 Diğer Faktörler	14
2.4 Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri	14
2.5 Ayırıcı Tanı	16
2.6 Tedavi	17
2.6.1 Akut Tedavi	17
2.6.2 Profilaktik Tedavi	18
2.7 Risk Faktörleri	19
2.7.1 İlk Febril Konvülziyon Risk Faktörleri	19
2.7.2 FK Tekrarlama Riski	20
2.7.3 İlk FK Sonrası Epilepsi Gelişme Riski	21
2.8 Prognoz	22
2.9 Aile Eğitimi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	53

6. SONUÇLAR	70
7. ÖZET	74
8. ABSTRACT	77
9. KAYNAKLAR	80
10. EKLER	97
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	97
Ek 2. FK ile Başvuran Hastaları Değerlendirme Formu	98



KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AGE	Akut Gastroenterit
AOM	Akut Otitis Media
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
BT	Beyin Tomografisi
CMV	Sitomegalovirüs
EEG	Elektroensefalografi
FK	Febril Konvülziyon
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi
GABA	Gama-aminobütirik asit
GESF+	Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus
HHV-6	Human Herpes Virüs-6
HHV-7	Human Herpes Virüs-7
HSV-1	Human Simplex Virüs-1
IL-1α	İnterlökin 1 Alfa
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
IL-10	İnterlökin 10
IL-18	İnterlökin 18
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği
İV	İntravenöz
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KKK	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
LP	Lomber Ponksiyon
LPS	Lipopolisakkarit
M.Ö.	Milattan önce

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
PGE2	Prostaglandin E2
RSV	Respiratuvar Sinsitiyal Virüs
SSS	Santral Sinir Sistemi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VZV	Varicella Zoster Virüs



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Febril konvülziyon patogenezinin sorumlu kromozomlar, gen lokusları ve referanslar	12
2.2	İlk FK için risk faktörleri	19
2.3	FK rekürrensi için risk faktörleri	20
2.4	FK sonrası epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri	22
4.1	1. gruptaki olguların ilk FK başvuru sırasındaki demografik özellikleri	34
4.2	1. gruptaki olguların yapılan görüntüleme tetkiklerine göre dağılımı	35
4.3	1. gruptaki olguların EEG tetkikine göre dağılımı	36
4.4	1. gruptaki olgularda FK rekürrensi için risk faktörleri	39
4.5	1. gruptaki olgularda FK sonrası epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri	43
4.6	Genetik polimorfizm saptanan olguların demografik özellikleri	46
4.7	2. gruptaki olguların yapılan görüntüleme tetkiklerine göre dağılımı	47
4.8	2. gruptaki olguların EEG tetkikine göre dağılımı	47
4.9	IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK rekürrensi arasındaki ilişki	49
4.10	IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK sonrası epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki	50
4.11	IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK sonrası gelişen epilepsi tipi arasındaki ilişki	51
4.12	IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan alleller ile FK sonrası epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	1. gruptaki olguların cinsiyete göre dağılımı	27
Şekil 2.	1. gruptaki olguların ilk FK geçirme yaşına göre dağılımı	27
Şekil 3.	1. gruptaki olguların aksiller vücut ısılarına göre dağılımı	28
Şekil 4.	1. gruptaki olguların ilk 24 saatte geçirdikleri nöbet sayılarına göre dağılımı	28
Şekil 5.	1. gruptaki olguların ilk FK tipine göre dağılımı	29
Şekil 6.	1. gruptaki olguların FK tiplerine ve komplike FK çeşitlerine göre dağılımı	29
Şekil 7.	1. gruptaki olguların febril konvülziyon geçirme sayıları	30
Şekil 8.	1. gruptaki olguların ateş odaklarına göre dağılımı	30
Şekil 9.	1. gruptaki olguların tespit edilebilen enfeksiyon etkenleri açısından dağılımı	31
Şekil 10.	Gestasyonel yaşlarına göre hastaların dağılımı	32
Şekil 11.	Nöromotor gelişimlerine göre hastaların dağılımı	32
Şekil 12.	1. gruptaki olgulara eşlik eden ek hastalıklar açısından dağılımı	32
Şekil 13.	1. gruptaki olguların ailede FK öyküsüne göre dağılımı	33
Şekil 14.	1. gruptaki olguların ailede epilepsi öyküsüne göre dağılımları	33
Şekil 15.	Olguların LP işlemine göre dağılımı	35
Şekil 16.	1. gruptaki olguların epilepsi tanısı açısından dağılımı	36
Şekil 17.	1. gruptaki olguların antiepileptik kullanımlarına göre dağılımı	37
Şekil 18.	2. gruptaki olguların ilk FK tiplerine göre dağılımı	44
Şekil 19.	2. gruptaki olguların ilk FK sonrası rekürrense göre dağılımları	45
Şekil 20.	2. gruptaki olguların nöromotor gelişimlerine göre dağılımı	45
Şekil 21.	2. gruptaki olguların epilepsi tanısı almaları açısından dağılımı	48
Şekil 22.	2. gruptaki olguların genetik polimorfizme göre dağılımı	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE) tarafından febril konvülziyon (FK); 1 aydan büyük çocuklarda daha öncesinde neonatal nöbetler, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, intoksikasyon ve akut elektrolit bozukluğu olmadan görülen ateşin eşlik ettiği nöbet olarak tanımlanır (1). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından FK; 6-60 ay yaşları arasında görülen, SSS enfeksiyonu, metabolik bozukluk ve afebril konvülziyon öyküsü olmayanlarda, 38°C üzerinde ateşin eşlik ettiği, ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan konvülziyonlar olarak tanımlanır (2). Çocuklarda en sık rastlanan konvülziyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en sık görülür. Görülme sıklığı %2-5 arasındadır (3).

FK etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. İmmün ve inflammatuar süreç, genetik faktörler ve sitokin aktivasyonu arasındaki etkileşimler FK patogenezinde rol alır (4). Literatürde epilepsi ve FK oluşumunda en çok sodyum kanallarındaki mutasyonlar ve ateş cevabıyla tetiklenen proinflammatuar ve antiinflammatuar medyatörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin konvülzif ateş eşik değerini yükselttiğine dair çalışmalar mevcuttur. Salınan çeşitli pirojen maddelerle nöronal uyarılabilirlik artar. Lipopolisakkarit (LPS) gibi ekzojen pirojenler ve monosit-makrofaj, glial ve nöronal hücrelerden salınan endojen pirojenler ateş cevabını uyarır. Ateş ile inflammatuar süreç tetiklenir. Proinflammatuar ve antiinflammatuar sitokinler, enfeksiyonlar sırasında ateşli yanıtın düzenlenmesinde önemli rol alırlar. Salınan proinflammatuar sitokinlerden bazıları interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 1 alfa (IL-1 α), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'dır. Bu sitokinlerle hipotalamustan prostoglandin-E2 (PGE2) sentezi uyarılır ve ateş yanıtı oluşur. Antiinflammatuar sitokinler; interlökin 10 (IL-10), IL-1 reseptör antagonisti ve interlökin 18 (IL-18)'dir. Bunlar makrofajlardan proinflammatuar sitokinler, kemokin ve inflammatuar enzim sentezini inhibe ederler (5-7).

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. Bir gen veya kromozomun bir toplumda iki ya da daha fazla sıklıkta rastlanan allelinin varlığıdır. Bazı tek nükleotid polimorfizm allelleri direk olarak hastalığa katkısı

olan gen fonksiyonunda veya regülasyonunda farklılığa yol açan DNA sekans varyantlarıdır. Bazı tek gen nükleotidleri DNA promotor bölgesinde yer alır ve protein regülasyonunu ve ekspresyonunu etkiler. Sitokin gen polimorfizmlerinin çalışılması; hastalıkların etyoloji ve patogenezi aydınlatmak, hastalıklara olan yatkınlıkları belirlemek ve prognozu öngörmek açısından önemlidir. Tek nükleotid polimorfizmi, bireylerin ilaçlara duyarlılığı ve yan etkiler gibi konularda da önem taşır. Böylece hastanın genotipine göre bireysel tedavi seçenekleri geliştirilebilecektir (8).

IL-1 β ve IL-10 genleri oldukça polimorfik genlerdir ve bazı haplotipler farklı sitokin ekspresyonuna yol açar. Literatürde IL-1 β , IL-6 ve IL-10 üretimiyle ilgili genlerdeki polimorfizmlerin ve bu sitokin düzeylerinin, febril nöbetlerin patogenezi ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin üretimi sitokin geninin kodlama bölgesi içindeki tek nükleotid polimorfizminden etkilenmiş gibi görünmektedir (9).

ILAE tanımlamasına göre bir hastaya epilepsi tanısı; 24 saatten uzun aralıklarla en az 2 tane uyarılmamış nöbet geçirmesi, bir epilepsi sendromu tanısının koyulmuş olması ve nöbet tekrarı olasılığının tetiklenmemiş tek nöbetle %60'dan fazla olması kriterlerinden birisinin olması ile koyulabilir (10). ILAE 2017 sınıflamasına göre epilepsi; genetik, metabolik, yapısal, immün, enfektif ve bilinmeyen nedenlerden görülebilir. Nöbet patogenezi göre temel sınıflama 3 kriter ile belirlenmektedir. İlk kriter; nöbet tipinin tespiti. Fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı nöbetler olarak sınıflandırılabilir. İkinci kriter; epilepsi tipinin belirlenmesidir. Jeneralize, fokal, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ya da bilinmeyen olarak sınıflandırılabilir. Üçüncü kriter; epilepsi sendromu tanısının olmasıdır. Epilepsi sendromu; nöbet tipleri, EEG ve görüntüleme özellikleri gibi birçok özelliği içermektedir (11). Basit FK geçiren normal bir çocukta uzun vadede epilepsi gelişme riski %1-2 olarak bulunmuştur. Komplike FK, nöromotor gelişim geriliği ve ailede epilepsi öyküsü olanlarda ise bu risk %5-10 olarak bildirilmiştir (12). FK çocukluk çağında iyi gidişatlı bir durum gibi gözükse de, yapılan önemli bir çalışmada tedaviye dirençli temporal lob epilepsisi olan hastaların %70'inin geçmişinde FK öyküsü bulunmuştur (13). FK sonrası epilepsi gelişen çocukların risk faktörlerine bakıldığında literatürde farklı görüşler ve çalışmalar mevcuttur.

FK rekürrensi ve FK sonrası uzun vadede gelişebilecek epilepsi prevalansı, prognozu ve risk faktörleriyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürü taradığımızda sitokin gen polimorfizmi saptanan hastaların FK rekürrensi ve uzun vadede epilepsiye dönme prevalansını, bu hastaların prognozunu ve risk faktörlerini araştıran bir çalışma yoktur. Literatürde daha önceden FK geçirenler ve sitokin gen polimorfizmi tespit edilen hastaların prognozunu, FK rekürrensini ve epilepsi gelişmesinde etkili risk faktörlerini eş zamanlı araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu çalışma ile literatüre sitokin gen polimorfizmine sahip hastaların prognozu ve epilepsi gelişmesi için sitokin gen polimorfizminin bir risk faktörü olup olmayacağı hakkında yeni bilgiler eklemeyi amaçlıyoruz. Gelecekte sitokin gen polimorfizmiyle ilgili çalışma sayısı arttıkça bu hastalarda febril nöbet sonrası epilepsi gelişme riski öngörülecek hatta tek nükleotid polimorfizmi saptanan hastalardan yüksek riskli olanlara kişiye özel bireysel tedavi olanakları sağlanabilecektir. FK geçiren hastaların izlemlerinde gelişebilecek epilepsi tanısını erken koymak, tedavilerine erken sürede başlamak ve uzun vadede bilişsel süreçlerini kontrol etmenin önemini vurgulamayı amaçlıyoruz. Hastaların prognozu hakkında aileye daha net bilgi verilmesi, ailelerin endişelerini azaltmayı sağlayacaktır. Bu çalışma; FK rekürrensini öngörülmesi, gelecekteki yaşamında epilepsi geliştirebilecek yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve yakın takibi açısından önemlidir. Bu hastalarda nöbet kontrolünü sağlamak ve bilişsel fonksiyonları iyileştirmek için yeni tedavi seçeneklerinin bulunabileceği kanısındayız.

Bu çalışmada; 1 Eylül 2005 ve 1 Eylül 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde muayene olarak FK tanısı almış hastaların demografik özelliklerini, FK rekürrensi ve uzun vadede epilepsi tanısı için risk faktörlerini araştırmayı planladık. Eş zamanlı ikinci bir çalışma olarak da; IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan hastaların ileri vadedeki epilepsi riskinin ve FK rekürrensini sitokin gen polimorfizmiyle olan ilişkisini belirlemeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

FEBRİL KONVÜLZYON

2.1. Tanım:

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE) tarafından FK; 1 aydan büyük çocuklarda daha öncesinde neonatal nöbetler, SSS enfeksiyonu, intoksikasyon ve akut elektrolit bozukluğu olmadan görülen, ateşin eşlik ettiği nöbet olarak tanımlanır. FK tekrarlayan ateşsiz nöbetler ile karakterize bir epilepsi şekli olarak kabul edilemez. Daha önce afebril nöbet geçirme öyküsü olan hastalar bu tanımın dışında tutulur (1).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından FK; bebeklik veya çocuklukta, genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında görülen, ateş ile ilişkili olan ancak intrakraniyal enfeksiyon ve nöbete neden olabilecek başka bir neden yokken meydana gelen bir olay olarak tanımlanır (2).

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Konferansı tarafından FK; 3 ay ve 5 yaş arasındaki çocuklarda görülen, 38,3°C'den yüksek ateşin eşlik ettiği, SSS enfeksiyonu ve tespit edilen başka bir nedenin olmadığı nöbet olarak tanımlanır. Nöbet sonrasına kadar vücut sıcaklığında artış olmayabilir (14).

2.2 Epidemiyoloji:

FK, 1 ay ve 6 yaş arasında meydana gelir. FK görülme sıklığı %2-5 arasındadır. FK insidans çalışmalarında pik yaşı 18 ay olarak bulunmuştur. Olguların yarısının yaşı 12 ile 30 ay arasındadır (15). Nöbetlerin %90'ı ilk 3 yaşta görülür. FK görülme insidansı 6 aydan önce %4, üç yaşından sonra %6'dır. FK çocuklukta en sık görülen nöbet şeklidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluktur (3).

FK görülme sıklığı yapılan çalışmalara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Literatür tarandığında gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelere göre daha sık FK görülmektedir. Amerika'da ve Batı Avrupa'da FK insidansı

yaklaşık %2-4 olarak saptanmıştır (4,12,16). Brezilya’da yapılan bir çalışmada FK görülme sıklığı %6,4 olarak bulunmuştur (17). Japonya’da FK prevalansı %3-9 oranında değişmektedir (18). Japonya’nın Tokyo şehrinde, zorunlu sağlık taramaları sırasında 3 yaşındaki çocukların retrospektif yöntemlerle araştırıldığı bir çalışmada FK prevalansı %6-8 olarak bulunmuştur (19). En yüksek FK oranı; Guam bölgesindeki Marina Adaları’nda %14 olarak bildirilmiştir (20). Finlandiya’da retrospektif çalışmalardan farklı olarak, prospektif yöntemle yapılan bir araştırmada FK insidansı %6,9 olarak tespit edilmiştir (21). 1998-2003 yılları arasında Çin’de yapılan retrospektif bir çalışmada FK insidansı yıllık %0,35 olarak saptanmıştır (22). McCorrie ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada; 2000–2013 yılları arasında İngiltere ve İskoçya ile aynı yıllar arasında Avrupa ülkelerine olan FK başvuru sayıları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre; 2009–2013 yılları arasındaki FK insidansı, 2000-2008 yıllarına göre İngiltere ve İskoçya’da daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün; 2006’da rutin uygulanmaya giren pnömokok aşılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür, ancak yazarlar verilerin yetersiz olduğunu bildirmiştir (23). 2009 ve 2013 yılları arasında Kore’de yapılan bir çalışmada 5 yaşından küçük çocuklarda FK prevalansı %6,9 olarak bildirilmiştir (24). 2014 yılında İran’da 600 hasta ile yapılan bir çalışmada FK prevalansı %3,5 olarak tespit edilmiştir (25).

Literatür tarandığında Türkiye’de yapılan eski çalışmalardaki FK prevalansı, yeni çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. 2005 yılında İzmir’de yapılan çalışmada FK prevalansı %9,7 olarak bulunmuştur. Son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda 2018 yılında İzmir’de FK prevalansı %4,8 olarak saptanmıştır (26,27). 2015’de Kayseri’de yapılan bir FK prevalans çalışmasında bu oran %4,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FK geçiren hastalarda erkek/kadın oranı 1,01/1 olarak saptanmıştır (28).

FK’nın meydana gelmesinde; Amerika, Finlandiya ve Japonya’daki araştırmacılar tarafından mevsimsel ve günlük farklılıklar gözlenmiştir. Bu çalışmalarda FK’ların çoğunun kış aylarında ve öğleden sonra görüldüğü belirtilmektedir (29–31).

Ülke ve çalışma yapılan bölgelere göre saptanan prevalans değerlerindeki değişkenliğin; vaka tanımlarındaki farklılıklar, tespit yöntemleri, coğrafi değişiklik ve sosyokültürel farklılıklar nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (32).

2.3 Etyopatogenezi:

FK, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluk olmasına rağmen patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Genetik yatkınlık sonucu henüz immatür olan sinir sisteminin, ateşe olan duyarlılığı nedeniyle oluşturduğu yaşa bağımlı bir olaydır (33). Bu hipotez FK'nın çoğunun 6 ay ile 3 yaş arasında gerçekleşmesi ile desteklenir (16).

2.3.1 Yaş:

FK, yaş ile ilişkili bir olaydır. Genellikle 7 yaşından sonra çocuklarda FK görülmez. En sık FK görülme yaşı; 12-30 ay arası olarak tespit edilmiştir. FK görülme sıklığı çocuklarda genellikle 18. ayda pik yapmaktadır (32). Ülkemizde Özaydın ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FK için yaş ortalaması 22 ay olarak saptanmıştır (34). Canpolat ve ark.'nın bir araştırmasında FK yaş ortalaması 18-24 ay arası olarak bulunmuştur (28).

FK gelişmesinde yaş faktörünün mekanizması net değildir. Erken yaşlarda SSS immatüritesine bağlı olarak aktivatör ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin kurulamaması sonucu nöbet aktivitesinin olduğu düşünülmektedir (35). Yang ve ark.'nın araştırdığı hayvan modellerinde normal bir beynin olgunlaşması sırasında nöronal uyarılabilirliğin arttığı ve immatür beyinde tekrarlayan febril nöbetler sonucu uzun süreli belleğin bozulabileceği gösterilmiştir (36).

2.3.2 Ateş:

Ateş tanımı ölçüldüğü vücut yüzeyine göre farklılık gösterir (37). Normalde vücut ısısı ortalama 37°C'dir. Aksiller yolla yapılan ölçümün 37,2°C, rektal yolla 38°C ve oral yöntemle 37,8°C'den yüksek olması ateş olarak tanımlanır (38).

FK etyopatogeneziinde rol alan en önemli faktörlerden biri ateştir. FK meydana gelmesi için en az 38°C'den yüksek bir vücut ısısı olmalıdır (15). FK

geçirmeden hemen önce, henüz ateş cevabı oluşmadan erken veya geç dönemde nöbet görülebilir (39). Benzer mekanizmayla, sıcak su epilepsisi (banyo epilepsisi) tanısı olan hastalar incelenmiş ve yüksek sıcaklıkta banyo ile nöbet aktivitesi olduğu görülmüştür (40). Gökçil ve ark.'nın incelediği 8 hastada ortalama 41.4°C sıcak su ile hastaların nöbetleri tetiklenmiş, 7 hastada jeneralize tonik klonik, 1 hastada parsiyel nöbet gözlenmiştir (41).

Yüksek vücut ısısı, hücre içine olan kalsiyum girişini azaltır. Böylece eksitator sinaptik iletim hızlanır ve gama-aminobütirik asit (GABA) salınımı azalır. Bunun sonucunda hipokampus inhibisyonu azalır ve nöbet aktivitesi ortaya çıkar (42,43).

Ateş sırasında bazı mediatörler salınır, oluşan bu mediatörler de FK oluşumunu tetikler. Ateş ile inflamatuvar süreç tetiklenir. Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler, enfeksiyonlar sırasında ateşli yanıtın düzenlenmesinde önemli rol alırlar. Salınan proinflamatuvar sitokinlerden bazıları; IL-1 β , IL-1 α , IL-6 ve TNF- α dır. Bu sitokinlerle hipotalamustan PGE2 sentezi uyarılır ve ateş yanıtı oluşur (5,6). Antiinflamatuvar sitokinler; IL-10, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-18'dir. Bunlar; makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler, kemokin ve inflamatuvar enzim sentezini inhibe ederler (7).

Bu sitokinler arasında, IL-1 ilk endojen pirojen olarak tanımlanmıştır ve ateşi indüklemeye özelliği vardır. IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonistinden oluşur. IL-1 β , SSS'nin gelişmesinde ve nöroimmün cevap oluşturmada önemli rol oynar. SSS'de mikroglialar ve astrositler tarafından sentezlenir (44). Sistemik olarak salgılanan IL-1'in BOS'a geçtiği gösterilmiştir (45). Deney hayvan modelleri ile IL-1 β ye karşı doğal olarak oluşan IL-1 reseptör antagonistinin güçlü bir antikonvülzan etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Endojen IL-1 β 'nın ise; hipertermi kaynaklı nöbet gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (46).

Viral enfeksiyonlar FK'yı tetikleyen yaygın bir ateş nedenidir, ateşli nöbetlere sıklıkla eşlik eder. Bakteriyel enfeksiyonlar ise daha nadir görülür (47). HHV-6 ve influenza A en sık saptanan etkenlerdendir (48). Viral patojenlerin FK oluşturmak için etki mekanizmaları; ateş cevabı oluşturup hastanın konvülziyon eşiğinin düşmesi, enfeksiyona bağlı sitokin üretiminde artış ve nörotropik virüs varlığıdır (49). Bertolani ve ark.'nın İtalya'da yaptıkları bir çalışmada ilk basit FK

geçirenler ile ateşi olan ancak nöbeti olmayan vakalarda saptanan viral etkenler karşılaştırılmıştır. HHV-6; FK geçiren hastaların %35'inde, nöbeti olmayan ateşi olan kontrol grubunun %50'sinde tespit edilmiştir. HHV-7; FK geçirenlerin %2'sinde, nöbeti olmayan ateşli kontrol grubunun %7'sinde saptanmıştır. İlk kez basit FK geçiren hastalarda saptanan diğer viral etkenler sıklık sırasına göre; HHV-6 (%35), adenovirus (%14), RSV (%11), HSV-1 (%9), CMV (%3), HHV-7 (%2) olarak bulunmuştur (50). Ülkemizde Özyayın ve ark.'nın bir çalışmasında FK'da enfeksiyon odağı en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olarak bildirilmiş, ancak etken izole edilememiştir (34). Fransa'da yapılan bir çalışmada da FK sırasında ateş odağının en sık ÜSYE ve akut otitis media (AOM) olduğu gösterilmiştir (51).

FK için spesifik bir viral risk etkeni olan HHV-6, tipik olarak yaşamın ilk 2 yılında izlenir. HHV-6 nörotropik bir virüstür ve febril nöbetler, status epileptikus veya ensefalite sekonder akut semptomatik nöbetlere neden olabilir. HHV-6, altıncı hastalık (roseola infantum) etkenidir. En sık 6 ay ve 2 yaş arasında görülen, çocukluk çağıının yaygın, akut ateşli hastalıklarından birisidir. Yapılan bir vaka-kontrol çalışması ile ilk FK ile başvuran 55 çocuğun 10'unda akut HHV-6 enfeksiyonu bulunduğu saptanmıştır (52). İlk FK sonrası başvuran ve primer HHV-6 enfeksiyonu olan çocuklarda, diğer FK geçiren olgulara göre fokal nöbet sayısı daha fazla, nöbet süresi daha uzun ve postiktal paralizi oranı daha yüksek bulunmuştur (53). Kondo ve ark.'nın bir çalışmasında; FK geçiren olgularda roseola infantum öyküsünden 9-31 ay sonra beyin omirilik sıvısı (BOS)'ta HHV-6 DNA saptanmıştır. Bu çalışmada HHV-6'nın SSS'yi latent olarak enfekte ettiği, çeşitli nedenlerle yeniden aktive olduğu ve böylece bu hastalarda tekrarlayan FK'lar meydana getirdiği düşünülmüştür (54).

ABD'de FK'ya en sık eşlik eden viral etken HHV-6 olarak tespit edilmiştir (53). Bir Avrupa çalışmasında ilk kez FK geçirenlerde HHV-6 görülme oranı %35 olarak saptanmıştır (50). Asya'da FK geçiren çocuklarda en sık influenza A saptanmıştır; Hong Kong'da yapılan bir araştırmada tüm vakaların %20'sini oluşturur (48).

Naric ve ark.'nın bir araştırmasında FK geçiren çocuklarda solunum yollarından bakılan multipleks PCR analizi ile viral etkenler saptanmıştır. Sıklık

sirasına göre; adenovirus, bocavirus, enterovirus, rhinovirus, RSV, human coranovirus ve human metapneumovirus izole edilmiştir (55).

Chen ve ark.'nın FK tanısı olan hastalarda yaptığı bir incelemede; influenza A, influenza B ve parainfluenza tip 3 virüslerinin FK ile ilişkili olduğu, diğer solunum yolu virüslerinin FK riskini arttırmada anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu yüzden FK riski olan çocuklara mevsimsel grip aşısı yapılması önerilmektedir (56).

Hu ve ark.'nın akut gastroenterit (AGE) tanılı çocuklarda yaptığı bir çalışmada norovirus etkeni izole edilen çocuklarda eşlik eden FK saptanmıştır (57). Rotavirüs gastroenteriti sonrası FK veya ateşsiz nöbetler görülmektedir, bu nöbetlerin prognozunun iyi olduğu belirtilmiştir (58). Rotavirüs aşısı yapıldıktan sonra 2 yıla kadar FK görülme sıklığı ve hastaneye yatış oranlarında azalma görüldüğü bildirilmiştir (59).

Enfeksiyon etkeni nöbet karakterini de etkileyebilmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada tekrarlayan febril nöbetler ile influenza A arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (60). İnfluenza A ile ilişkili nöbetlerin genellikle çok uzun sürdüğü ve komplike tipte olduğu, ensefalopatiden ayırıcı tanılarının zor olduğu bildirilmiştir (49,61). Kawada ve ark.'nın bir araştırmasında influenza ile ilişkili ensefalopati ve ateşli nöbetlerin sistemik immün yanıt sonucu olduğu ve viral enfeksiyonun ciddiyetinden bağımsız olduğu öne sürülmüştür (61). Ekstrand ve ark.'nın bir çalışmasında 2009 yılında pandemik influenza A ile takip ettikleri 303 hastanın 18'inde nörolojik komplikasyon saptanmış ve bu vakaların 5'inin FK tanısı aldığı bildirilmiştir (62). Bazı vakalarda hem influenza hem de HHV-6 veya HHV-7 etken olarak saptanabilir. SSS'de latent kalan HHV, influenza tarafından aktif hale gelerek, ensefalopati veya FK'lara neden olduğu öne sürülmüştür (63). İnfluenza A'nın ateşli nöbetlerle olan ilişkisinin mevsimsel olduğu bildirilmiştir (49). Masuyama ve ark.'nın bir çalışmasında influenza enfeksiyonlarında görülen nöbetlerin interferon alfa ve IL-6 sitokin düzeylerinin artışı ile olası ilişkili olduğu saptanmıştır (64).

RSV genellikle yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkar ve yaşam boyunca reaktivasyonu sık görülür. Genellikle kışın ve ilkbaharın erken dönemlerinde salgınlar şeklinde görülür. FK riski en çok ilk 3 yılda izlenmektedir. RSV'ye bağlı

febril nöbetler ve ensefalopati gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (65). Sweetman ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; RSV bronşioliti tanısı almış 964 çocuk arasında %1,3'ünde basit FK veya önceden mevcut nöbet bozukluklarının tetiklendiği görülmüştür (66).

Adenovirüs de nadiren FK nedeni olabilir. İnfluenza ve HHV-6'ya kıyasla FK'lı vakalarda daha az görüldüğü bildirilmiştir (48,50). Enterovirüsler bu vakalara eşlik edebilir ve genellikle nöbetler ensefalit şeklinde ortaya çıkar (67).

Bakteriyel enfeksiyonlar da nadir de olsa FK'ya yol açabilir. Trainor ve ark.'nın bir çalışmasında ilk kez basit FK geçiren 455 olgu araştırılmış, bunlardan bakteriyel etken saptanan 4 hastanın kan kültürlerinin tamamında Streptococcus pneumonia ürettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada BOS kültürü alınan 135 çocuktan hiçbirinde bakteriyel patojen saptanmadığı bildirilmiştir (68).

2.3.3 Sitokinler ve immün yanıt:

Enfeksiyonlara bağlı olarak meydana gelen ateş, immün sistemin oluşturduğu bir yanıttır. IL-1 β , IL-1 α , IL-6 ve TNF- α vücut ısısının düzenlenmesinde rol alan temel sitokinlerdir (6).

Deneyssel olarak konvülziyon sonrasında hipokampustaki sitokin protein miktarı ve IL-1 β gen ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bu çalışmada IL-1 β 'nın glutamat salınımı üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğu düşünülmüştür (69). Ayrıca SSS'de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle IL-1 β üretiminin arttığı bildirilmektedir (70). IL-1 β , nöronal deşarja iyonik akımlar üzerinde doğrudan etki ederek, GABA-A reseptörlerinin fonksiyonunu inhibe ederek veya hücre dışı glutamat düzeyini arttırarak neden olur. IL-1 β ayrıca, nöbet duyarlılığını arttırmak için nitrik oksit oluşumunu arttırabilir (71,72).

IL-10, antiinflamatuvar bir sitokindir. CD8 (+) T hücreleri, Th 2, monositler ve aktive B hücreleri tarafından sentezlenir. Aktive T hücrelerinden sitokin üretimini inhibe eder. LPS ile uyarılmış nötrofillerden IL-1 reseptör antagonisti üretimini arttırır. Hücre içi kollejenazı arttırarak antifibrotik etki gösterir (73).

İnterferon alfa (IFN- α) ve lenfotoksin üretimini azaltarak antiviral aktivite gösterir. Antitümoral etkileri de mevcuttur (74).

SSS hasarına proinflamatuvar sitokinler zemin oluşturur. Bu hasar; PGE2 artışı ve nöron, astrosit ve mikrogial hücrelere direk etki ile olur. Proinflamatuvar sitokin artışına cevap olarak sentezlenen IL-10 ve IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerle inflamatuvar cevap ve hastalık bulguları azalır (75).

IL-1 β ve IL-10 genleri oldukça polimorfik genlerdir ve bazı haplotipler farklı sitokin ekspresyonuna yol açar. Literatürde IL-1 β , IL-6 ve IL-10 üretimiyle ilgili genlerdeki polimorfizmlerin ve bu sitokin düzeylerinin, febril nöbetlerin patogenezi ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; bu sitokinlerin üretimi, sitokin geninin kodlama bölgesi içindeki tek nükleotid polimorfizminden etkilenmiş gibi görünmektedir. Febril nöbetlere bireysel yatkınlığın oluşmasında; IL-1 β 'nin potansiyel immünmodülatör etkileri ve büyük bir proinflamatuvar sitokin olarak öneminden dolayı IL-1 β gen tek nükleotid polimorfizmi etkili olabilir (9).

2.3.4 Genetik:

FK etyolojisi arasında genetik yatkınlık uzun zamandır bilinmektedir ancak kalıtım şekli netleşmemiştir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve multifaktöryel modeller tanımlanmasına rağmen genetik geçişten sorumlu olan genler henüz tam olarak bilinmemektedir (76,77). FK geçiren çocukların soygeçmişleri sorgulandığında %10-20 oranda ebeveynler ya da kardeşlerde FK geçirme öyküsü mevcuttur. Monozigotik ikizlerde FK geçirme oranının diğer kardeşinkine benzer olduğu, dizigotik ikizlere kıyasla bu oranda daha fazla artış olduğu bulunmuştur (78). FK geçirme riskinin ebeveynlerinde FK öyküsü olanlarda %33, kardeşlerinde FK öyküsü olanlarda %20 olduğu bildirilmiştir (79).

8q13-q21, 19p, 2q24.3, 5q14.3, 6q22-q24, 18p11.2, 21q22, 5q34, 3p24.2-p23, 3q26.2-q26.33, 8q13.2 kromozomlarındaki FEB-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 gen lokusları FK etyolojisinde rol almaktadır (76). FK patogenezinin sorumlu

kromozomlar, gen lokusları ve yapılan genetik çalışmalar Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1-Febril konvülziyon patogenezinin sorumlu kromozomlar, gen lokusları ve referanslar

FEB1	8q13-q21	Wallace ve ark. (1996) (80)
FEB2	19p13.3	Johnson ve ark. (1998) (81)
FEB3	2q24.3	Baulac ve ark. (1999) (82) Mantegazza ve ark. (2005) (83)
FEB4	5q14.3	Nakayama ve ark. (2000) (84)
FEB5	6q22-q24	Nabbout ve ark. (2002) (85)
FEB6	18p11.2	Nakayama ve ark. (2004) (86)
FEB7	21q22	Hedera ve ark. (2006) (87)
FEB8	5q34	Baulac ve ark. (2001) (88) Wallace ve ark. (2001) (89) Kananura ve ark. (2002) (90)
FEB9	3p24.2-p23	Nabbout ve ark. (2007) (91)
FEB10	3q26.2-q26.33	Dai ve ark. (2008) (92)
FEB11	8q13.2	Salzmann ve ark. (2012) (93)

Aile öyküsü olan olgularda voltaj kapılı sodyum kanal subünit genleri (SCN1A, SCN1B, SCN2A) polimorfizimleri saptanmıştır. Sodyum kanalları alfa ve beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. 11 alfa, 3 beta alt ünitesi bulunmaktadır. Epilepsi, periyodik paralizi, miyotoni ve kardiyak aritminin nedeni olarak 11 alfa alt tipinin 4’ünde ve 3 beta alt tipinin 1’inde mutasyonlar saptanmıştır. Sodyum kanallarının mutasyonu sonucu; FK, dirençli epilepsiler ve ciddi entelektüel kayıplara neden olan epilepsi sendromları görülebilir (94). FK ile birlikte jeneralize epilepsi (GESF+) 6 yaşından sonra da devam edebilen, FK ile birlikte afebril jeneralize nöbetler olarak tanımlanan ailesel bir sendromdur. Otozomal dominant geçişlidir (95,96). Bu hastaların ailelerinde saptanan genetik mutasyonlara göre GESF+ 3 gruba ayrılmaktadır. Tip 1 SCN1B, tip 2 SCN1A, tip 3 GABRG2 gen mutasyonu ile ilişkilidir (97).

Dravet Sendromu voltaj kapılı sodyum kanallarının subünit geni olan SCN1A'nın alfa alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyon ile ilişkilidir. Genellikle ilk 1 yaşta görülür. Uzamış ateşli ya da ateşsiz jeneralize ve hemiklonik nöbetler izlenir. 1 yaşından sonra miyoklonik, fokal ve absans şeklinde nöbetler gelişebilir. Nöbetlerin kontrolü genellikle zordur ve epileptik ensefalopati gelişebilir (98). Claes ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada de novo heterozigot SCN1A mutasyonlarının Dravet sendromuna yol açtığı bildirilmiştir (99). Uzun yıllar yapılan çalışmalarda SCN1A genine ait 1000'den fazla sekans varyantı Dravet Sendromu ile ilişkili bulunmuştur (98).

FK ve çocukluk çağı absans nöbetleri etyolojisine yönelik araştırılan başka bir ailede GABA-A reseptörünün $\gamma 2$ alt biriminde (GABRG2) mutasyon saptanmıştır. GABA reseptör yanıtının bozulması sonucu hücre içine klor akımının etkilendiği ve nöronal hipereksitabilite stabilizasyonu engellenerek nöbet aktivitesine neden olduğu düşünülmektedir (100).

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF); MEVF gen mutasyonu sonucunda anormal pyrin proteini sentezi ile oluşan, tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, sıklıkla kendi kendini sınırlayan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Çomak ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; FMF tanısı alan 97 hasta incelenmiş ve bu çocuklarda FK insidansı %13,4 olarak saptanmıştır. FMF tanılı hastalarda FK görülme oranı genel popülasyona göre arttığı bildirilmiştir (101). Özen ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada FK tanısı alan 94 hastada MEFV gen mutasyonları incelenmiş ve en sık M694V mutasyonu saptanmıştır. FK ile MEFV gen mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (102).

Hipokampal anormallikler bazı hastalarda ve febril nöbetleri olan ailelerde tanımlanmıştır. Bu durumun genetik faktörler ve gelecekteki temporal lob epilepsisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. FK tanısı alanlarda, hipokampal malrotasyon da dahil hipokampusun gelişimsel anormalliklerinin görülme oranı %10,5 olarak bulunmuştur (103).

2.3.5 Aşılar:

FK riski; difteri-tetanoz-boğmaca aşısı için aşılanmanın yapıldığı ilk gün, KKK aşısında ise 8-14. günlerde artmaktadır. Yapılan bir çalışmada KKK'ya

bağlı FK insidansı 25-34/100000, difteri-tetanoz-boğmaca aşısına bağlı FK insidansı 6-9/100000 olarak bulunmuştur (104). Vestergaard ve ark.'nın bir çalışmasında aşı sonrası FK görülen çocuklarda uzun vadede FK rekürrensi izlendiği bildirilmiştir (105).

2.3.6 Diğer Faktörler:

Demir eksikliği anemisi ve FK arasındaki ilişki henüz net değildir. Pisacane ve ark.'nın İtalya'da yaptıkları bir çalışmada FK geçiren çocuklarda daha sık demir eksikliği anemisi tespit etmiştir (106). Bunun aksine Kobrinsky ve ark.'nın Kanada'da yaptıkları bir çalışmada FK ile başvuran çocuklarda demir eksikliğin nöbet eşiğini yükselttiği saptanmıştır (107). Jang ve ark.'nın yakın zamanda Güney Kore'de yapmış oldukları bir çalışmada FK geçiren 63 çocukta demir eksikliği anemisi olanlarda FK riskinde artış olduğu bulunmuştur (108). Ülkemizde de Köksal ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada düşük ferritin düzeylerinin FK gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (109).

Yapılan bir çalışmada Güney Kore'de FK geçiren çocuklarda serum çinko düzeyinde anlamlı bir düşüklük olduğu bulunmuştur. FK rekürrensini önlemede çinko takviyesinin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (110). FK'nın astım, allerjik rinit gibi atopik hastalıklarla birlikteliği daha sık bulunmuştur (111).

Bazı ilaçlar epileptik aktiviteyi artırabilir. Yapılan bir çalışmada özellikle difenhidramin gibi bazı antihistaminiklerin epileptojenik etkisinin fazla olduğu tespit edilmiştir (112).

2.4 Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri:

Konvülsiyon çocukların yarısında ateşli hastalığın ilk gününde, hatta ilk 1-2 saat içinde ortaya çıkar. Nöbetin ateş yükseldikten 24 saat sonra görülmesi nadirdir (113). FK'ların çoğu kısa sürelidir. Jeneralize, tonik-klonik, atonik ya da fokal nöbetler şeklinde görülebilir. Genelde birkaç dakika sürüp kendiliğinden durur. Bazen fokal başlayıp jeneralize karakterde devam edebilir (114).

Nöbet özelliklerine göre 2 tip FK vardır (113):

- **Basit FK;** genel olarak jeneralize, sıklıkla tonik-klonik vasıfta, 15 dakikadan kısa süren, FK sonrası ilk 24 saat içerisinde tekrarlamayan, ateşin eşlik ettiği nöbetlerdir. Nörolojik ve postiktal bulgusu yoktur. Ateş genellikle 38,5°C'nin üzerindedir. FK ile başvuranların %80'inde basit FK görülür.
- **Komplike FK;** 15 dakikadan uzun, fokal karakterde ve/veya FK sonrası ilk 24 saat içerisinde tekrarlayan nöbetlerdir. Ateş çok yüksek olmayabilir. Postiktal dönemde uzun süren uyku, yorgunluk veya nörolojik bulgu görülebilir. Nadiren nöbetin başladığı tarafta paralizi gelişebilir, birkaç saat içinde ya da 1-2 günde düzelebilir.

Çocukluk çağı status epileptikuslarının bir parçası olan febril status epileptikus ise; 30 dakikadan uzun süren veya 30 dakika içinde üst üste tekrar eden, bilincin açılmadığı nöbetler olarak tanımlanır. FK'lı çocukların %5'inde görülür (113).

Ateş nedeninin saptanmasında öykü ve dikkatli bir fizik muayene önemlidir. Hastayı değerlendirirken ateşin derecesi, özellikleri, nöbete eşlik eden diğer semptomlar, nöbetin karakteri, hastanın nöromotor gelişimi, ailede FK ve epilepsi öyküsü sorgulanmalıdır (113).

Laboratuvar testleri altta yatan hastalığı saptama dışında FK için rutin değildir. Ateş odağının bulunamadığı durumlarda ateş nedenini bulmaya yönelik olmalıdır. Tam kan sayımı sepsis ve bakteriyeminin dışlanması açısından her hastaya yapılabilir. Ateş odağının bulunamadığı durumlarda idrar yolu enfeksiyonunu atlamamak için tam idrar tetkiki yapılmalıdır (2,115).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011 yılında yayınladığı kılavuza göre FK ile başvuranlarda lomber ponksiyon (LP) endikasyonları şunlardır (2):

- Fizik muayenede ense sertliği, Kernig veya Brudzinski's bulgusu gibi pozitif meninks irritasyon kanıtlarının olması ya da öykü veya fizik muayenede menenjit ya da intrakraniyal enfeksiyon düşündürecek ipuçları olan her çocuğa,
- 6-12 ay arası FK ile başvuran, Haemophilus influenza tip B ya da Streptococcus pneumoniae aşılı yapılmamış veya aşılama şeması tamamlanmamış her çocuğa,

- İlk kez komplike FK geçirmişse ya da letarjik durumu ısrarla devam ediyorsa,
- FK ile başvurup öncesinde antibiyotik kullanımı varsa, 5 yaşından büyük ilk kez FK geçiriyorsa klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilerek LP yapılabilir.
- 12 ay altında ilk kez FK ile başvuranlarda menenjit tablosunun tam oturmaması ve gözden kaçabilme riski nedeniyle rutin LP önerilmektedir.

BT veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle uzamış postiktal sedasyona sahip, nöbeti fokal özellikte olan, fokal nörolojik bulgu veya önceden var olan tanı almamış nörogelişimsel anomali öyküsü olan komplike FK'lı çocuklarda düşünülebilir. Uzamış FK sonrası ensefalopatisi olan çocukların diffüzyon ağırlıklı MRG'sinde sınırlı diffüzyon görülenlerde nörolojik sekel insidansı yüksek bulunmuştur (116). İlk basit FK ile başvuran çocuklarda santral görüntüleme yöntemleri gereksizdir (2,117).

Elektroensefalogram (EEG) basit FK'lı çocukların değerlendirilmesinde sınırlı bir öneme sahiptir. Nöbet sonrası ilk 24-48 saat içinde zemin aktivitesinde yavaşlama, disfonksiyon gibi özgün olmayan anormallikler görülebilir ancak bunların prognostik bir önemi yoktur. Komplike FK geçiren çocuklar arasında fokal yavaşlama akut dönemde görülebilir, sıklıkla 1 hafta içerisinde eski haline geri döner. Uzamış FK'lı nöbetlerde epilepsi için EEG bulgularını ve prognostik belirteçleri içeren prospektif çalışmalar devam etmektedir. EEG, bilincin geç düzeldiği febril status epileptikus devam eden nonkonvülsif status epileptikustan ayırmada yardımcı olabilir (116). İlk basit FK geçiren çocuklarda rutin EEG çekimi gereksizdir. EEG'nin FK ile başvuran çocuklarda FK rekürrensi ve epilepsiye dönme riskini belirlemede prediktif önemi yoktur (2).

2.5 Ayırıcı Tanı:

Her ateşli nöbet FK anlamına gelmez. FK ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmesi gereken durumlar şunlardır (18,118):

- SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse)
- Kafa travmaları
- Epilepsi

- İntoksikasyon
- Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi)
- Dehidratasyon
- Salmonella ve shigella enfeksiyonları
- Epileptik aktiviteye neden olabilecek ilaçların alımı (Difenhidramin, amfetamin, oral hipoglisemikler, antikolinerjik etkili ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, kokain, vb.)
- Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- Refleks anoksik ataklar (Ateşin tetiklediği vagal senkoplardır.)
- Rigor (Ateş sırasında meydana gelen paroksizmal titremeler veya kas kramplarıdır. Genellikle bakteriyemi ile birlikte olur. Bilinç kaybı olmaz.)

2.6 Tedavi:

FK tedavisinde ana amaç; akut konvülziyonun durdurulmasıdır. Çoğu febril nöbet beyne kalıcı zarar vermeden, birkaç dakika içerisinde kendiliğinden durmaktadır. Çoğu basit tipte olup, prognozları iyidir. Aileler ateş konusunda bilgilendirilip, nöbet sırasında neler yapılacağı anlatılıp, aileler rahatlatılmalıdır. FK'larda tedavi akut ve profilaktik tedavi olmak üzere 2'ye ayrılır (32).

2.6.1 Akut Tedavi:

Hastaneye başvuru sırasında nöbeti devam eden bir çocukta ilk yaklaşım nöbeti durdurmaaktır. Öncelikle hastanın havayolu açılır, gerekliyse oksijen desteği verilir. Ventilator desteği kısa nöbetler için genellikle gerekli değildir. Hasta monitörize edilir, damar yolu açılır. Nöbet aktivitesinin durdurulmasında rektal diazepam jel ve intravenöz (iv) diazepam etkilidir. Diazepam iv yoldan 0,3-0,5 mg/kg/doz, maksimum doz 10 mg olacak şekilde 1 mg/dk hızında uygulanabilir. Diazepam uygulanırken doza bağımlı ataksi, solunum depresyonu, sedasyon, hiperkinezi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Damar yolu açılmaz ise 0,5 mg/kg/doz rektal diazepam, 0,2 mg/kg/doz intramusküler midazolam ya da 0,5 mg/kg/doz bukkal yoldan midazolam verilebilir. Rektal yoldan verilen diazepam 2-4 dakika içerisinde antikonvülzan plazma konsantrasyonuna ulaşır ve oldukça etkilidir.

Nazal midazolam ve lorazepam ülkemizde bulunmamaktadır. Uygun dozda benzodiazepin verilmesine rağmen nöbet devam ederse status epileptikus protokolü uygulanmalıdır (116,119,120).

Ateş mutlaka kontrol altına alınmalıdır. Ateşi kontrol altına almak için asetaminofen veya ibuprofen kullanılabilir, ılık duş yaptırılabilir (32,121).

2.6.2 Profilaktik Tedavi:

Basit FK'da profilaktik tedavi gerekmez. İlk febril nöbet kısa sürse bile olaya tanık olan ebeveynlere çok korkutucu bir deneyim olabilir, yaşamı tehdit eden bir olay olarak görülebilir. Bu durumun doğal süreci hakkında, özellikle de basit FK'ların prognozunun iyi olduğu konusunda ebeveynleri bilgilendirmek önemlidir (116).

Anksiyete, refah düzeyi, ebeveynlerin beklentisi ve günlük yaşamın çocuk aktivitelerine etkisini içeren birçok faktör FK'nın önlenmesi için tedavinin olası risklerinin ve yararlarının belirlenmesini gerektirir (116).

Bazı özel durumlarda profilaktik tedavi düşünülebilir. Profilaktik tedavi verilebilen durumlar şunlardır (122,123):

- Komplike FK geçirenler
- Sık nöbet tekrarı olanlar (yılda 4'ten fazla ya da 6 ay içerisinde 3'ten fazla)
- Febril status epileptikus öyküsü ve riski olanlar
- Ailesi kaygılı ve evleri hastaneye uzakta olanlar

Profilaktik tedavi; ateş sırasında kısa süreli intermittan tedavi veya uzun süreli profilaktik tedavi şeklinde verilebilir. İntermittan tedavide; hastanın ateşi 37,5°C'nin üzerinde olduğunda, 0,3-0,5 mg/kg/doz (maksimum doz 10 mg olacak şekilde) rektal diazepam kullanılır. Ateş devam ediyorsa 8 saat sonra tekrarlanabilir. 3. doz ilk dozdan en erken 24 saat sonra uygulanabilir. Aileler diazepamın yan etkileri konusunda uyarılmalıdır. Kısa süreli aralıklı diazepam tedavisi; uzun süreli profilaktik tedaviye göre daha az yan etki ile FK rekürrensini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Aralıklı profilaksi ile FK rekürrensi %90 azalırken, epilepsi gelişmesi üzerine herhangi bir etkisi yoktur (122,123).

Antiepileptik ajanlarla uzun süreli profilaktik tedavide en sık tercih edilen ilaç; fenobarbitaldir. 5 mg/kg/gün dozunda uzun süreli kullanıldığında FK riskini %90 oranda azaltmıştır. Hiperaktivite, uyku sorunları, iritabilite, entellektüel gelişim üzerine uzun vadede olumsuz etkileri gibi yan etkileri bulunmaktadır. Uzun süreli profilaktik tedavide kullanılabilen diğer ilaç; valproik asittir. Valproik asit tedavi dozu 20-40 mg/kg/gün olup, 2 dozla oral yoldan verilebilir. FK rekürrensini azaltmada fenobarbital kadar etkili bulunmuştur. 2 yaş altı çocuklarda ciddi hepatotoksisite riski nedeniyle bu yaş grubunda dikkatli olunmalıdır (122).

2.7 Risk Faktörleri:

2.7.1 İlk Febril Konvülziyon Risk Faktörleri:

İlk FK geçirme için en önemli iki risk faktörü yaş ve ateştir. Risk faktörünün ateşin maksimum yüksekliği ya da pik değere ulaşma hızı olup olmadığı konusunda henüz net bir görüş yoktur (124). İlk kez FK geçirmek için saptanan risk faktörleri Tablo 2.2’de verilmiştir (113).

Tablo 2.2-İlk FK için risk faktörleri

1. veya 2. derece akrabada FK öyküsünün olması
Prematür doğum öyküsü
Yenidoğan döneminde 30 günden fazla yatış öyküsü olması
Nörolojik gelişim geriliği
Kreşe gitme öyküsü

Bu 5 faktörden 2’sinin olması durumunda FK geçirme riski %28 olarak saptanmıştır (113). Berg ve ark.’nın bir çalışmasında ilk febril nöbet geçirmek için gebelikte sigara içiminin bir risk faktörü olduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca gebelikte gastroenterit geçirme; FK riskinden koruyucu bir durum olarak belirtilmiştir (4). Japonya’da yapılan bir çalışmada FK sıklığında mevsimsel farklılıklar olduğu saptanmıştır. FK’nın iki zirve noktası Kasım-Ocak ve Haziran-Ağustos ayları arası olarak bulunmuştur. İlk tepe noktası çocuklarda üst solunum yolları enfeksiyonuna eğilimin kış aylarında artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. İkinci tepe noktası

ise; gastroenterit vakalarının yaz aylarında daha sık görülmesi ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (125).

2.7.2 FK tekrarlama riski:

Bir kez febril nöbet geçiren çocukların yaklaşık üçte biri tekrar febril nöbet geçirmektedir. İkinci bir febril nöbet geçiren çocukların ise yarısı üçüncü febril nöbet ile başvurmaktadır (116). %10'u üç ya da daha fazla nöbetle başvurur (3). FK tekrarlama riskini belirleyen en önemli faktör; ilk FK başvurusu sırasındaki yaştır. 1 yaşından küçük olanlarda rekürrens oranı %50-60 iken, daha büyük yaş gruplarında bu oran %20'dir (126). Diğer en önemli risk faktörü; ailede FK öyküsünün olmasıdır. Berg ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada nöbetin başlamasından 1 saatten az sürede ateşi olanların 1 yıldaki rekürrens oranı %46 iken, nöbetten 1-24 saat önce ateş başlayanlarda rekürrens %25, nöbetten 24 saatten fazla sürede ateşi olanlarda ise rekürrens %15 olarak bulunmuştur (127). FK tekrarlama açısından risk faktörleri Tablo 2.3'de verilmiştir (3).

Tablo 2.3-FK rekürrensi için risk faktörleri

FK rekürrensini arttıran kesin risk faktörleri
Ailede FK öyküsünün olması
İlk FK yaşının 18 aylıktan küçük olması
Pik ateş değerinin düşük olması
Ateş süresinin kısa olması
FK rekürrensini arttıran olası risk faktörleri
Ailede epilepsi öyküsünün olması
FK rekürrensi için risk faktörü olmayanlar
Nörogelişimsel gerilik
Komplike FK
Birden fazla komplike özelliğin olması
Cinsiyet
Etnik köken

Risk sayısı arttıkça FK rekürrensi için risk artar. 2 veya daha fazla risk faktörü olan çocuklarda 2 yıl içerisinde risk %30'dan fazlayken, 3 veya daha fazla risk faktörü olanlarda %60'dan daha fazladır (3,127).

Kumar ve ark.'nın Hindistan'da 528 FK tanısı alan çocuklarla yaptığı bir çalışmada; 1 yıllık izlemde FK rekürrens oranı %33 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada FK rekürrensi için risk faktörleri; nöbet başlamadan önce kısa ateş süresi, FK sırasında pik ateş değerinin düşük olması ve ailede FK öyküsü olarak bulunmuştur (128).

Sartori ve ark.'nın İtalya'da 5 yıllık izlemle yaptıkları bir çalışmada ise FK rekürrensi için risk faktörleri; önceden var olan nörogelişimsel anomaliler, ailede FK veya epilepsi öyküsü ve ilk 24 saatte birden fazla nöbet geçirmek olarak saptanmıştır (129).

Ülkemizde Tosun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, FK rekürrens oranı %33 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FK rekürrensi için risk faktörleri olarak; ailede FK öyküsü, yerleşim yeri ve ailenin gelir düzeyi anlamlı bulunmuştur (130). Canpolat ve ark.'nın bir çalışmasında ise; FK rekürrens insidansı %25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada birinci ve ikinci derece akrabalarda FK öyküsünün olması rekürrens riskini 7 kat arttırmıştır. Ayrıca pik ateş değeri 39°C'nin altında FK geçirenlerde ve FK'dan 1 saatten az sürede ateş başlaması ile rekürrens riski 17 kat artmış olarak saptanmıştır (28).

2.7.3 İlk FK sonrası epilepsi gelişme riski:

FK sonrası gelişen epilepsi genel popülasyona göre daha sık görülür. Basit FK geçiren normal bir çocukta risk genel popülasyonun çok az üzerinde %1-2'dir. Komplike FK, nöromotor gelişim geriliği ve ailede epilepsi öyküsü olanlarda epilepsi gelişme riski %5-10'dur (12).

Çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %15'i febril nöbetlerle başlamaktadır, fakat bu ilişki tartışmalıdır. Çoğu vakada febril nöbetler, genetik olarak saptanabilen nonspesifik bir yatkınlığın yansımasıdır fakat fokal kortikal displazi gibi beyin anomalileri ile de ilişkili olabilir. Febril status epileptikus, sıklıkla büyük çocuklarda ve temporal lob epilepsili erişkinlerde olduğu gibi mezial temporal sklerozun gelişimine neden olabilir. Bu bireylerin sıklıkla uzamış fokal

febril nöbet öyküsüne sahip olduğu bildirilmiştir (3). FK sonrası ileri dönemde epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri Tablo 2.4’de verilmiştir (3).

Tablo 2.4-FK sonrası epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri

Epilepsi gelişmesi için kesin risk faktörleri
Nörogelişimsel gerilik Komplike FK geçirmek Ailede epilepsi öyküsü Ateş süresinin kısa olması
Epilepsi gelişmesi için olası risk faktörleri
Birden fazla komplike özelliğin olması
Epilepsi gelişmesi için risk faktörü olmayanlar
İlk FK yaşı Pik ateş değeri Ailede FK öyküsü Cinsiyet Etnik köken

Risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan olgularda epilepsi gelişme riski %0,9, bir risk faktörü olanlarda %2, iki ve üzeri risk faktörü olanlarda %10 olarak saptanmıştır (12).

Tsai ve ark.’nın 7729 çocukla retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada; tekrarlayan FK’nın ileri vadede epilepsi gelişme insidansını kümülatif olarak arttırdığı gösterilmiştir. İlk FK başvurusu sonrası epilepsi insidansı %8, iki ve üzerinde FK geçiren çocuklarda epilepsi riski %26 olarak bulunmuştur (131).

2.8 Prognoz:

FK öyküsü olanlarda nörolojik defisit gelişme riskinin yüksek olup olmadığı henüz net değildir. Çalışmaların çoğunda FK geçirme öyküsü ile nörolojik defisit gelişimi, genel bilişsel işlevsellik veya hafıza bozuklukları arasında belirgin bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan Wallace ve ark.’nın bir çalışmasında FK

geçiren çocukların takip sürecinde yaklaşık %5'inde yeni nörolojik anomaliler olduğu bildirilmiştir (132). Febril status epileptikus durumunda nöbetin şiddeti ve süresine bağlı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar saptanmıştır (113). FK ile ilişkili ölüm oranı oldukça düşüktür. Bir İngiliz kohort çalışmasında FK sonrası ölüm bildirilmemiştir (16).

Epilepsideki en tartışmalı konulardan biri, uzun süreli ateşli nöbetlerin mezial temporal lob epilepsisine neden olup olmadığıdır. Uzun süren FK'lar genellikle fokal tip epilepsiye neden olmaktadır. Lewis ve ark.'nın bir çalışmasında 1-6 yaş arası febril status epileptikus olan çocuklar prospektif olarak incelenmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, febril status epileptikus sonrası görülen hipokampal T2 hiperintensitesinin, 1 yıl sonra hipokampal sklerozun radyolojik görünümüne verilen akut hasarı temsil ettiği saptanmıştır (133).

Beyin MRG yöntemiyle mezial temporal skleroz saptanan erişkinlerde çocukluk döneminde uzamış FK geçirme öyküsü saptanmıştır. Fakat popülasyon çalışmalarında iki durum arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Mezial temporal sklerozun FK geçirmeyenlerde de izlendiği ve etyolojisinde birden fazla neden olduğu için FK'nın nedeni veya sonucu olup olmadığı konusunda henüz net bir bilgi yoktur (134).

FK; temel bilim, genetik ve görüntüleme alanındaki gelişmeler ile aktif araştırma konusu olmaya devam ederek yeni bakış açıları kazandırmaktadır. Bir sonraki aşama; çok uzun süren ateşli nöbetlerin sonuçlarını önlemeyi amaçlayan girişimsel denemeleri sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak, ateşli nöbetlerin büyük çoğunluğunun korkutucu olmalarına rağmen uzun vadeli bir sekelleri olmadığını hatırlamak gerekmektedir (3).

2.9 Aile Eğitimi:

FK ile başvuran vakaların çoğunda tek tedavi; aile eğitimi ve danışmanlık şeklinde olacaktır. Aile eğitimi, korkutucu ve travmatik bir olay geçirmiş olan ebeveynleri güçlendirmenin anahtarıdır. Ebeveynlerde oluşan çocuklarındaki rahatsızlık algıları hayat kalitelerini etkileyecektir. FK'lar yaygın görülen ve iyi huylu çocukluk dönemi nöbetleridir. Gerçek öykünün ve prognozun anlaşılması;

doktorun etkilenen çocukların ailelerine güven vermesini ve gereksiz tanı ve tedavi girişimlerinden kaçınılarak uygun danışmanlık yapabilmesini sağlayacaktır (3).

Hollanda’da yapılan bir çalışma ile ebeveynlerin ateş ve FK korkusunun, günlük aile yaşamı için birkaç olumsuz sonucu olduğunu tespit etmişlerdir. FK hakkında yeterli bilgi sağlamak, ailelerin korku ve endişelerini azalttığı saptanmıştır (135). Flury ve ark.’nın bir çalışmasında FK bilgisi olan ebeveynlerde bile anksiyete düzeylerinin çok yüksek olduğunu ve nüks durumunda ebeveynlerin hala uygunsuz tepki verdiklerini bildirilmiştir (136).

Ailelerin FK sonrası merak ettiği konulardan bir tanesi de nöbet sonrası aşı uygulanıp uygulanamayacağı konusudur. Aşıdan sonra FK görülme insidansının, eğer aşı ateş yapacaksa, diğer ateşli hastalıklara göre çok farklı olmadığı tespit edilmiştir. FK rekürrensi riskine karşı alınacak önlemler, çocuğun bağışıklamasının aksamaması yönünde olmalıdır (137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2 farklı hasta grubunu inceledik. 1 Eylül 2005 ve 1 Eylül 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde muayene olmuş, FK tanısı almış 200 olgu elektronik hasta dosyalarından retrospektif olarak belirlendi (Karar tarihi: 31 Ekim 2018, Sayısı: 749) (Ek 1). Bu olgulardan FK tanımına uymayanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırma koşullarımıza uyan 191 hasta 1. çalışma grubunu oluşturdu. MİA-MED elektronik sistemi üzerinden hastaların arşiv dosyalarına erişildi. İlk FK başvurusu sonrasında FK rekürrensi ve uzun vadede epilepsi gelişmesi açısından prevalans, risk faktörleri ve prognozla ilişkili faktörleri belirlemek için çalışma formu oluşturuldu (Ek 2). Çalışma formuna bilgisayar kayıtları üzerinden elde edilen bilgiler kaydedildi.

2. çalışma grubu olarak; Doç. Dr. Banu Nur'un 2007 yılında yaptığı tez çalışmasında ilk kez FK geçiren çocuklardan IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan 94 olgunun bilgileri araştırıldı. IL-1 β (-511) gen polimorfizm analizinde RFLP-PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism-Polymerase Chain Reaction) yöntemi, IL-10 (-1082) gen polimorfizm analizinde ise ARMS-PCR (Amplification Reflecion Mutatia system-Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılmıştı (138). Elektronik hasta dosyalarından retrospektif olarak çalışmamıza alınacak olgular belirlendi (Karar tarihi: 31 Ekim 2018, Sayısı: 749) (Ek 1). Başhekimlik onayı ile hasta dosyaları arşivden alınarak incelendi. Bu hastalardan 44 olgunun bilgilerine erişilebildi. Araştırma koşullarımıza uyan 44 hasta 2. çalışma grubunu oluşturdu. Araştırma için oluşturulan çalışma formuna elde edilen bilgiler kaydedildi (Ek 2).

Araştırma retrospektif yöntemle yapıldığı için hastalardan çalışmaya katılmaları için onam alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalar yaş, cinsiyet, takip süresi, hastanın ilk FK yaşı, ilk FK tipi, nöbet süresi, ilk 24 saat içinde nöbetin tekrarlama öyküsü, nöbet sırasındaki pik ateş değeri, FK sırasındaki ateş odağı, tespit edilebilmişse enfeksiyon etkeni, gestasyonel yaş, nöromotor gelişim, LP yapılmışsa sonucu, ailede FK ve epilepsi öyküsü, anne-babanın eğitim düzeyi, anne-baba arasındaki akrabalık, takiplerde FK rekürrensini varlığı ve FK rekürrens sayısı, epilepsi tanısı, epilepsi tipi, eşlik eden ek hastalıklar, kullanılan

antiepileptikler, görüntüleme yapılanlarda beyin BT ve MRG sonucu, EEG sonucu açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi. Ayrıca 2. çalışma grubunda FK rekürrensi ve ileri vadede epilepsi riskinin sitokin gen polimorfizmiyle olan ilişkisini inceledik.

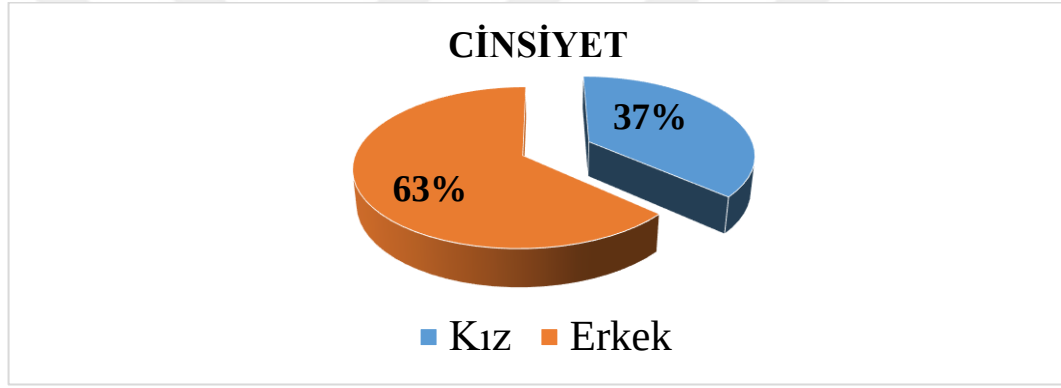
FK tanısı; 6-60 ay arasında görülmesi, FK' a eşlik eden 38° C'den yüksek bir vücut ısısının olması, daha önceden geçirilmiş afebril nöbetin olmaması, SSS enfeksiyonu ve inflamasyonunun, konvülziyona neden olabilecek akut sistemik ve metabolik nedenlerin, travmanın, intoksikasyonun, elektrolit bozukluklarının ekarte edilmesi kriterleri dikkate alınarak koyulmuştu. 15 dakikadan kısa süren, jeneralize ve 24 saat içinde tekrarlamayan nöbeti olanların FK tipi; basit FK olarak değerlendirildi. Komplike FK olan hastalar nöbetin fokal olması, nöbet süresinin 15 dakikadan uzun olması ve ilk 24 saat içinde nöbet tekrarı olması kriterlerinden en az birinin olması ile belirlendi. 5 yaşına kadar birden fazla FK öyküsü olan vakalar FK rekürrensi olarak belirlendi. Epilepsi tanısı; ILAE epilepsi kriterleri dikkate alınarak koyulmuştu (11). Gestasyon süresi 37 hafta ve altında olanlar preterm, 38-42 hafta arasında olanlar term olarak tanımlandı.

Tanımlayıcı istatistikler yüzde, frekans, ortalama, minimum, maksimum, standart sapma ve medyan değerlerleri ile belirtilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare, Fisher's Exact, göreceli orantı (OR) testleri ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Toplanan veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

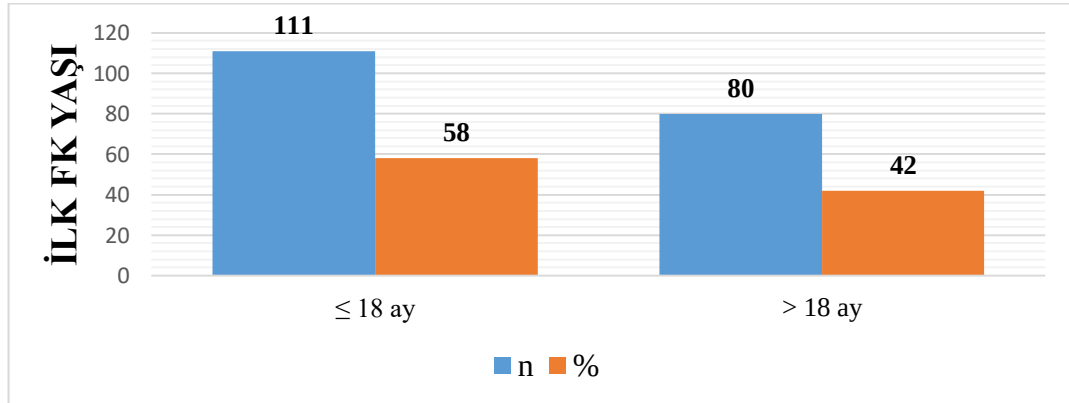
2005-2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi ve Pediatrik Nöroloji Polikliniğine başvurup FK tanısı almış 191 çocuk (1. grup) ve 2007 yılında FK ile başvurup IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan 44 çocuk (2. grup) iki ayrı çalışma grubunu oluşturdu.

1. çalışma grubuna toplam 191 hasta alındı. Olguların demografik bulguları Tablo 4.1’de özetlendi. Bu hastaların yaşları 17 ve 168 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaş 69 ± 30 aydı. Hastanemizdeki takip süreleri 6 ay ve 11 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,4\pm2$ yıldır. Olguların 121’i (%63) erkek, 70’i (%37) kızdı. Erkek/kız oranı 1,7/1 olarak saptandı (Şekil 1).



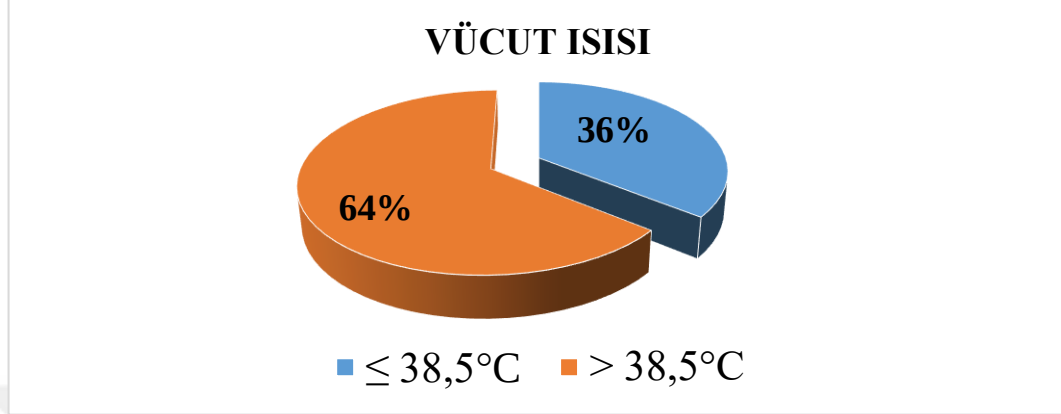
Şekil 1. 1. gruptaki olguların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların ilk FK geçirme yaşı 6 ay ile 60 ay arasında olup, ortalama 22 ay (±14), medyan 18 aydır. İlk FK geçirme yaşının 111 hastada (%58) 18 ay ve altında, 80 hastada (%42) 18 ayın üzerinde olduğu görüldü (Şekil 2).



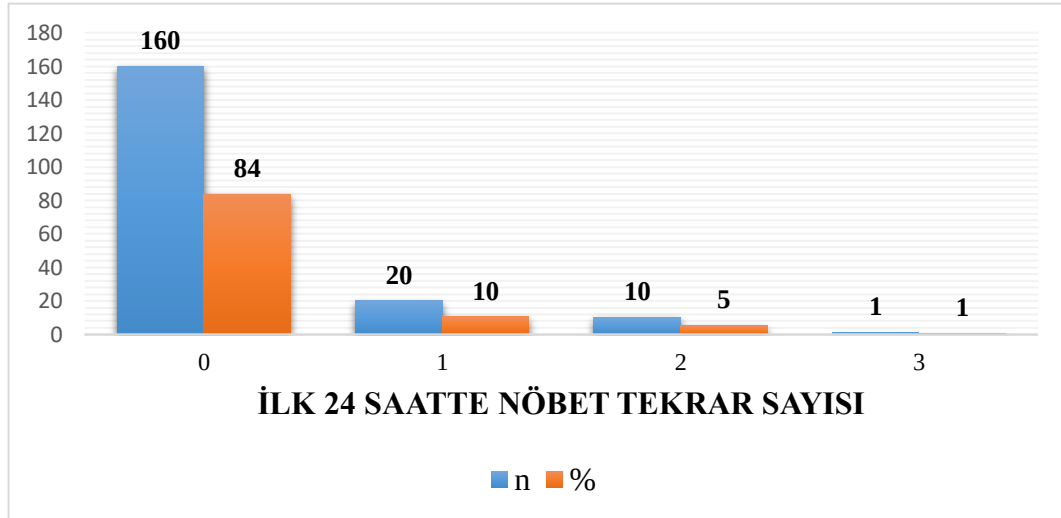
Şekil 2. 1. gruptaki olguların ilk FK geçirme yaşına göre dağılımı

İlk kez FK ile başvuran olgularda aksiller ölçüm yöntemiyle bakılan pik ateş değeri ortalama $38,8 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. Pik ateş değeri 68 hastada (%36) $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altı iken, 123 hastada (%64) $38,5^{\circ}\text{C}$ üzeri olarak ölçülmüştür (Şekil 3).



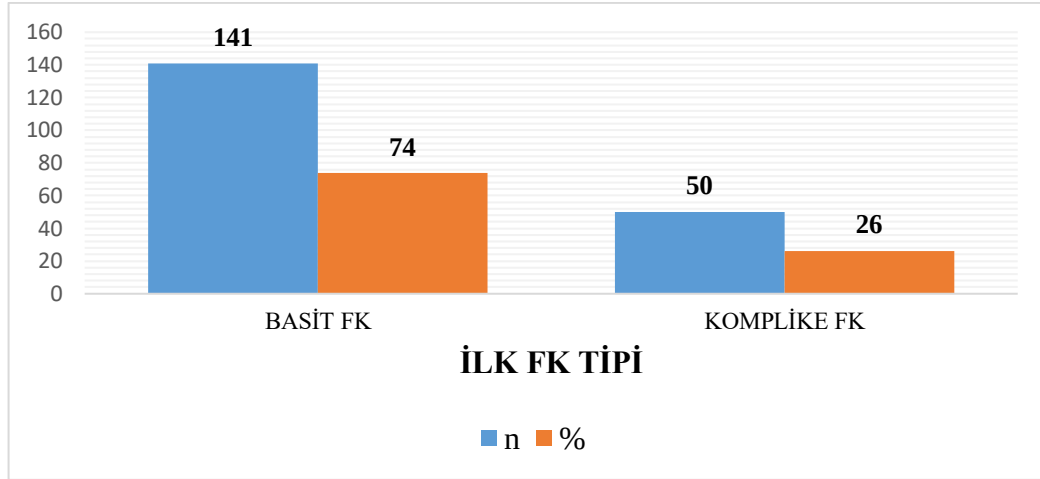
Şekil 3. 1. gruptaki olguların aksiller vücut ısılarına göre dağılımı

Olguların nöbet süreleri 1-30 dakika arasında, ortalama 6 dakikaydı. FK sonrası ilk 24 saatte 160 hastada (%84) nöbet tekrarı olmamıştır. 20 hastada (%10) 1 kez, 10 hastada (%5) 2 kez, 1 hastada (%1) 3 kez nöbet tekrarı olmuştur (Şekil 4).



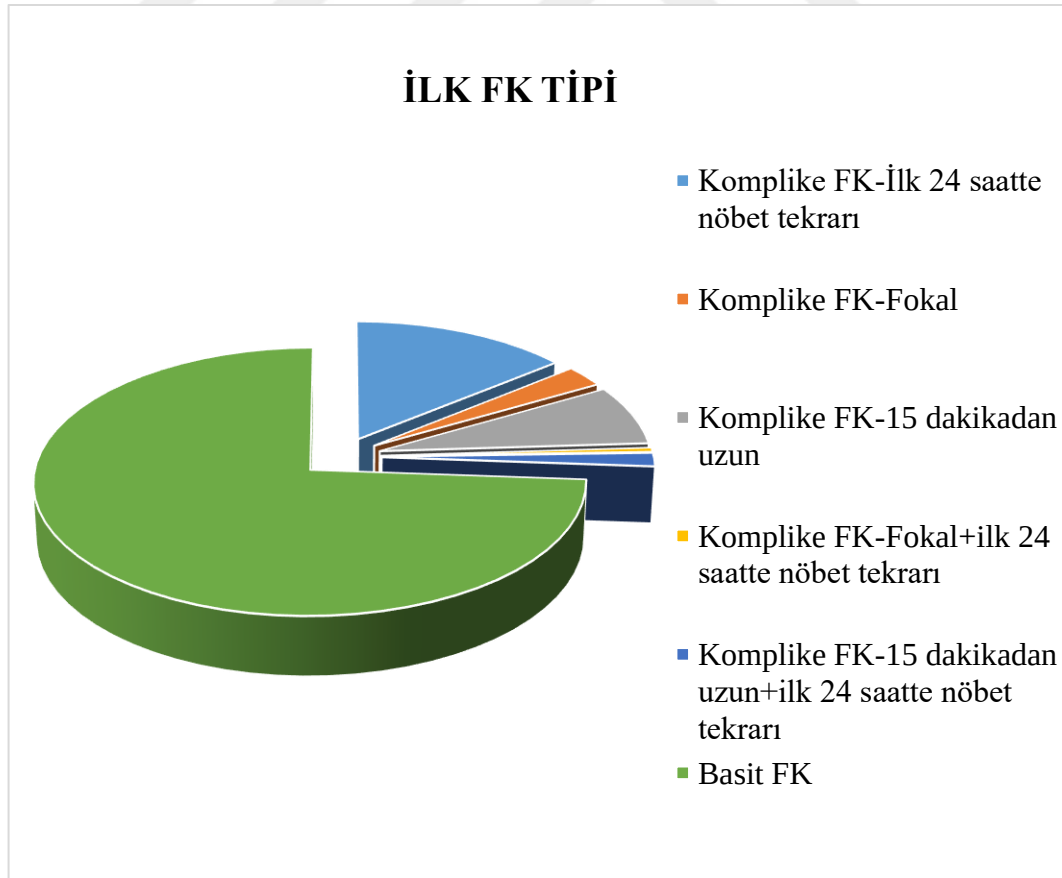
Şekil 4. 1. gruptaki olguların ilk 24 saatte geçirdikleri nöbet sayılarına göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastalar ilk geçirdikleri nöbet tiplerine göre basit ve komplike FK olarak 2 gruba ayrıldı. Komplike FK ayrımı; nöbetin fokal olması, nöbet süresinin 15 dakikadan uzun olması ve ilk 24 saat içinde nöbet tekrarı olması kriterlerinden en az birinin olması dikkate alınarak yapıldı. Basit FK geçiren olgular 141 kişi (%74) iken, komplike FK geçirenler 50 kişi (%26) olarak tespit edildi (Şekil 5).



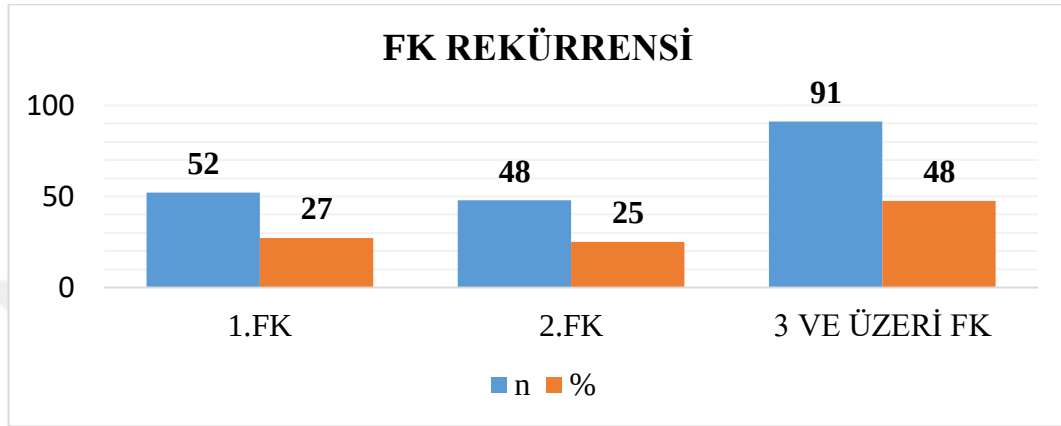
Şekil 5. 1. gruptaki olguların ilk FK tipine göre dağılımı

Komplike FK geçiren vakalar incelendiğinde; çalışmaya alınan tüm hastaların 27'sinde (%14) ilk 24 saatte birden fazla, 5'inde (%3) fokal, 14'ünde (%6) 15 dakikadan uzun süren nöbet izlenmiştir. 1 hastada (%1) fokal nöbet ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı görülürken, 3 hastada (%2) 15 dakikadan uzun nöbet ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı izlenmiştir (Şekil 6).



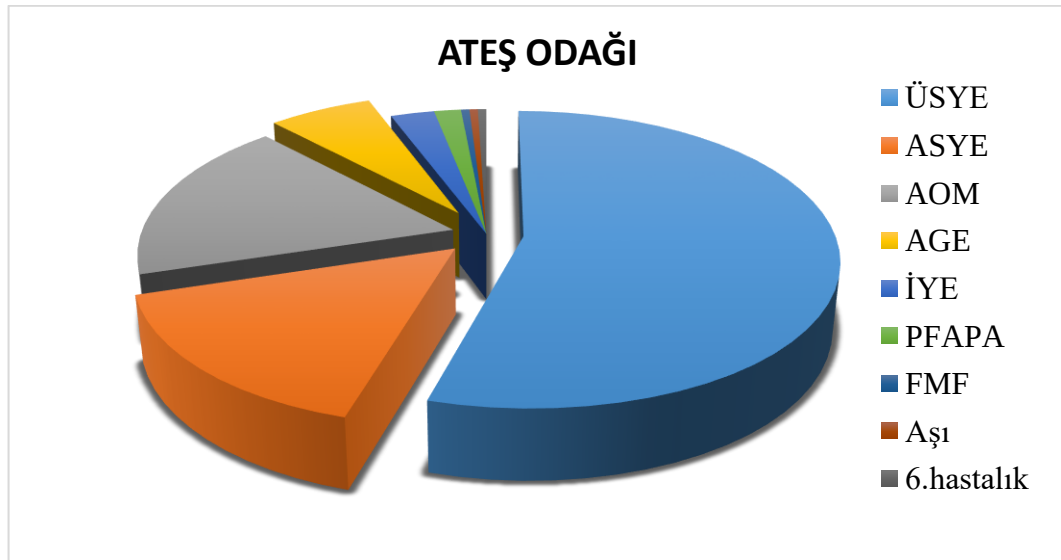
Şekil 6. 1. gruptaki olguların FK tiplerine ve komplike FK çeşitlerine göre dağılımı

Çalışmamızda 5 yaşına kadar birden fazla FK öyküsü olan vakaları FK rekürrensi olarak belirledik. Olgular incelendiğinde 52 hastada FK rekürrensi (%27) görülmezken, 139 hastada (%73) FK rekürrensi olduğu görüldü. 1 nöbet tekrarı olan 48 hasta (%25), 2 ve üzerinde nöbet tekrarı olan 91 hasta (%48) tespit edildi. Çalışmamızda FK rekürrens oranı %73 olarak saptandı (Şekil 7).



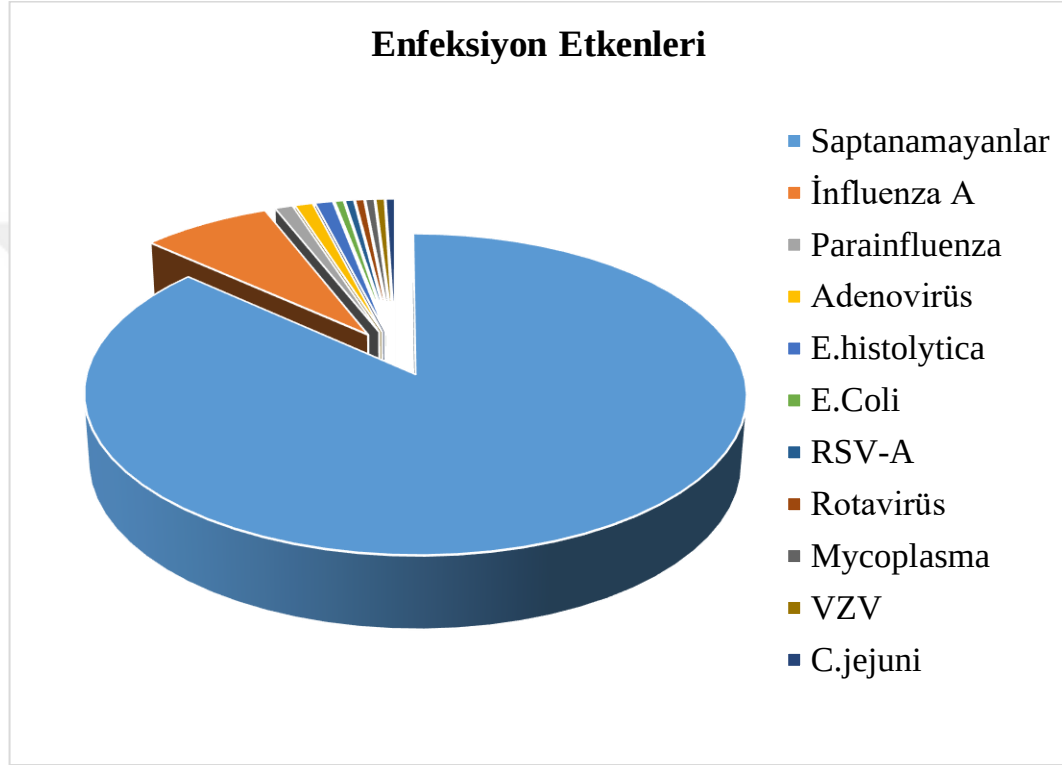
Şekil 7. 1. gruptaki olguların febril konvülziyon geçirme sayıları

FK geçiren çocuklarda ateş odağı 104 hastada (%54) ÜSYE, 34 hastada (%17) AOM, 30 hastada (%15) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), 12 hastada (%6) AGE, 5 hastada (%3) idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 3 hastada (%2) PFAPA, 1 hastada (%1) FMF, 1 hastada (%1) 6.hastalık, 1 hastada (%1) aşı olarak saptandı (Şekil 8).



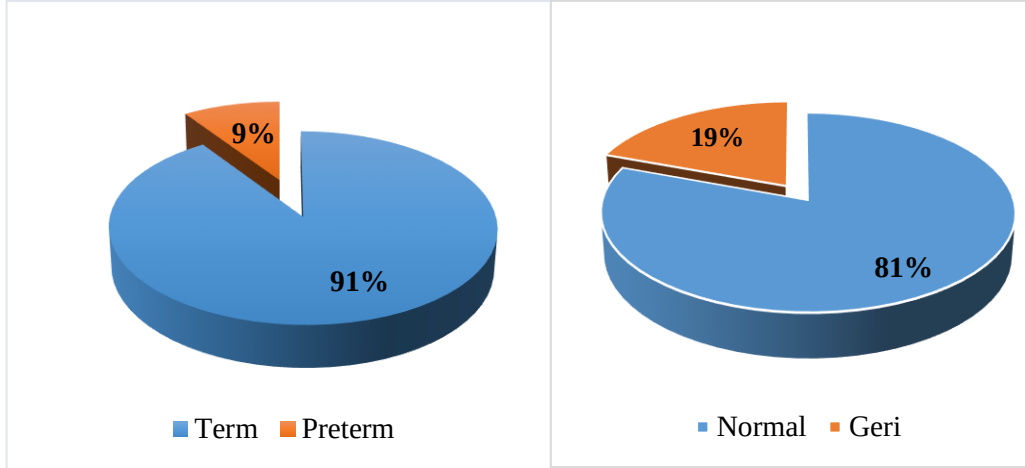
Şekil 8. 1. gruptaki olguların ateş odaklarına göre dağılımı

Enfeksiyon etkenleri açısından incelendiğinde; 165 hastada (%86) etken saptanamazken, 26 hastada (%14) enfeksiyon etkeni tespit edildi. Tüm vakalar incelendiğinde; 14 kişide (%8) influenza A, 2 kişide (%1) parainfluenza, 2 kişide (%1) adenovirüs, 2 kişide (%1) E. histolytica, 1 kişide (%0,5) E. coli, 1 kişide (%0,5) RSV-A, 1 kişide (%0,5) rotavirüs, 1 kişide (%0,5) Mycoplasma, 1 kişide (%0,5) VZV, 1 kişide (%0,5) C. jejuni saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. 1. gruptaki olgularda tespit edilebilen enfeksiyon etkenleri açısından dağılım

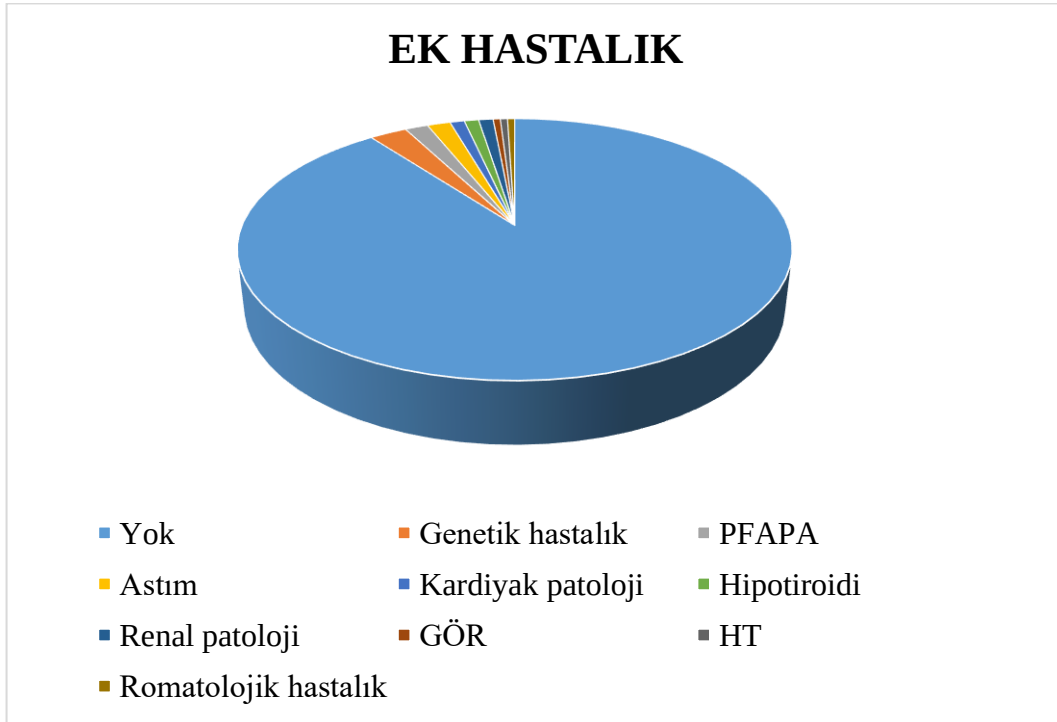
Özgeçmiş sorgulandığında hastaların 173'ü (%91) term, 18'i (%9) preterm doğum öyküsüne sahipti (Şekil 10). 154 hastanın (%81) nöromotor gelişimi normal iken, 37 hastanın (%19) nöromotor gelişim geriliği mevcuttu (Şekil 11).



Şekil 10. Gestasyonel yaşlarına göre hastaların dağılımı

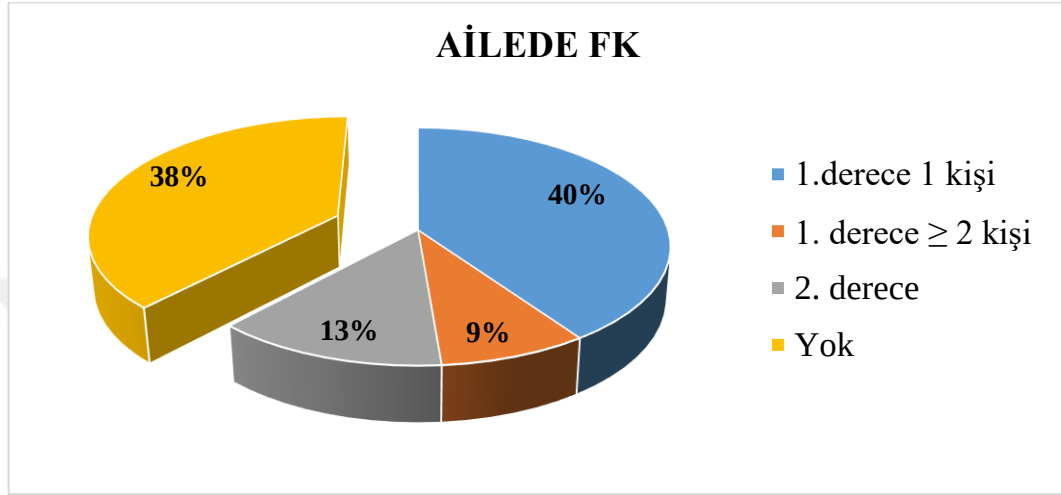
Şekil 11. Nöromotor gelişimlerine göre hastaların dağılımı

FK ile başvuran 171 hastada (%89) eşlik eden ek hastalık bulunmazken, 20 hastada (%11) ek hastalık olduğu saptandı. Tüm hastalardan 5'inde (%2,5) genetik hastalık, 3'ünde (%2) PFAPA, 3'ünde (%2) astım, 2'sinde (%1) kardiyak patoloji, 2'sinde (%1) hipotiroidi, 2'sinde (%1) renal patoloji, 1'inde (%0,5) gastroözefageal reflü (GÖR), 1'inde (%0,5) hipertansiyon (HT), 1'inde (%0,5) romatolojik hastalık tespit edildi (Şekil 12).



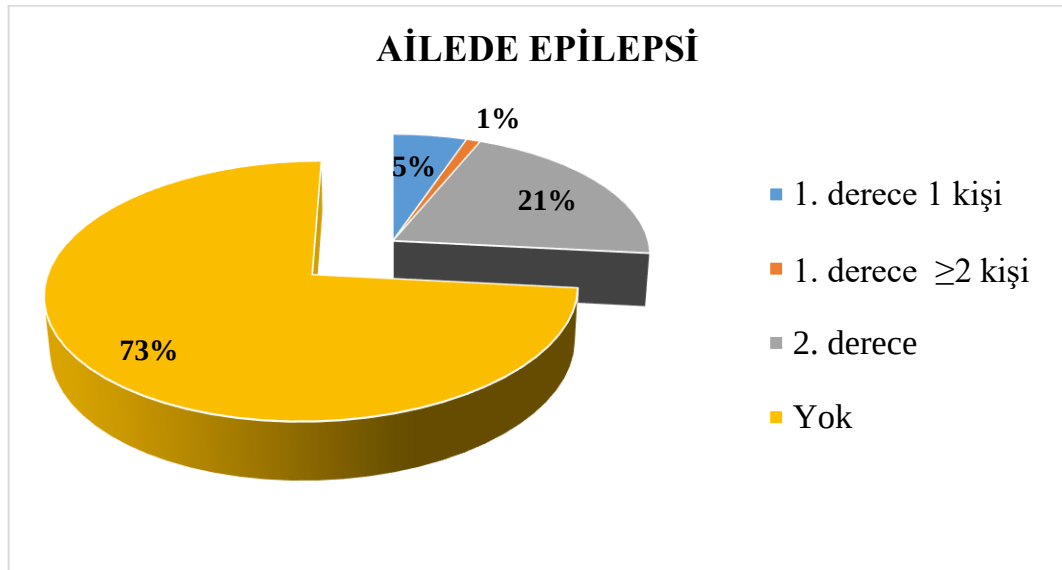
Şekil 12. 1. gruptaki olgulara eşlik eden ek hastalıklar açısından dağılımı

Olguların soygeçmişleri sorgulandığında 118 hastada (%62) ailede FK öyküsü bulundu. Tüm vakalar incelendiğinde; 77 olguda (%40) birinci derece akrabada bir kişide, 16 kişide (%9) birinci derece akrabada iki ve daha fazla kişide, 25 kişide (%13) ikinci derece akrabada geçirilmiş FK öyküsü vardı. 73 hastada (%38) ailede FK öyküsü bulunmadı (Şekil 13).



Şekil 13. 1. gruptaki olguların ailede FK öyküsüne göre dağılımı

140 hastada (%73) ailede epilepsi öyküsü yokken, 51 hastada (%27) ailede epilepsi öyküsü vardı. Tüm olgular arasında 10 hastada (%5) 1. derece akrabada bir kişide, 2 kişide (%1) 1. derece akrabada iki ve daha fazla kişide, 39 kişide (%21) 2. derece akrabada epilepsi öyküsü vardı (Şekil 14).



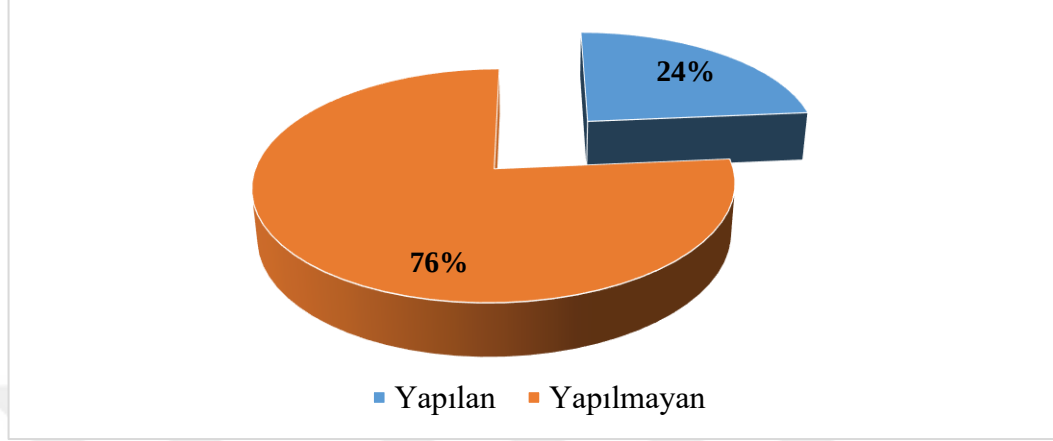
Şekil 14. 1. gruptaki olguların ailede epilepsi öyküsüne göre dağılımları

Ebeveynler arasında akraba evliliği 156 vakada (%82) yokken, 35 vakada (%18) vardı. İncelenen dosyaların 17'sinde (%9) anne ve babanın eğitim düzeyi ile ilgili veriler mevcuttu. FK geçiren çocukların ebeveynlerinin 1 vakada (%0,5) okuryazar olmadığı, 4 vakada (%2) ilkokul mezunu, 2 vakada (%1) ortaokul mezunu, 6 vakada (%3) lise mezunu, 4 vakada (%2) üniversite mezunu olduğu saptandı. 174 hastanın (%91,5) ebeveynlerinin eğitim düzeyi bilgilerine ulaşılamadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1-1. gruptaki olguların ilk FK başvuru sırasındaki demografik özellikleri

		n	%
Yaş	≤ 18 ay	111	58
	> 18 ay	80	42
Cinsiyet	Erkek	121	63
	Kız	70	37
Gestasyonel yaş	Term	173	91
	Preterm	18	9
Ailede FK öyküsü	Var	118	62
	Yok	73	38
Ailede epilepsi öyküsü	Var	51	27
	Yok	140	73
Akraba evliliği	Var	35	18
	Yok	156	82
Ebeveynlerin eğitim düzeyi	Okuryazar değil	1	0,5
	İlkokul	4	2
	Ortaokul	2	1
	Lise	6	3
	Üniversite	4	2
	Veri yok	174	91,5

FK sonrası 146 olguya (%76) LP yapılmazken, 45 olguya (%24) LP yapılmıştı. LP yapılan hastaların BOS biyokimya, kültür ve viral etkenler sonucu normal olarak sonuçlanmıştı (Şekil 15).



Şekil 15. Olguların LP işlemine göre dağılımı

124 olguya (%65) santral görüntüleme tetkiklerinden birisi yapılmıştı. Bu yöntemlerden beyin MRG 105 hastaya (%55) çekilmişti. Beyin MRG çekilen 85 hastada (%45) normal bulgular saptanırken, 20 hastada (%10) patolojik sonuç alınmıştı. Patolojik sonuçlar incelendiğinde; 6 hastada (%3) araknoid kist, 3 hastada (%1,5) hipokampal malrotasyon, 4 hastada (%2) korpus kallozumda incelleme veya atrofi, 2 hastada (%1) benign subaraknoid genişleme, 4 hastada (%2) serebral parankim hacminde azalma, 1 hastada (%0,5) ensefalomalazi saptandı. 19 kişiye (%10) BT çekilmiş olup, tamamı normal olarak sonuçlanmıştı. 67 olguya (%35) santral görüntüleme tetkiki yapılmamıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2-1. gruptaki olguların yapılan görüntüleme tetkiklerine göre dağılımı

	Normal BT	Anormal BT	Normal MRG	Anormal MRG	Toplam
n	19	0	85	20	124
%	10	0	45	10	65

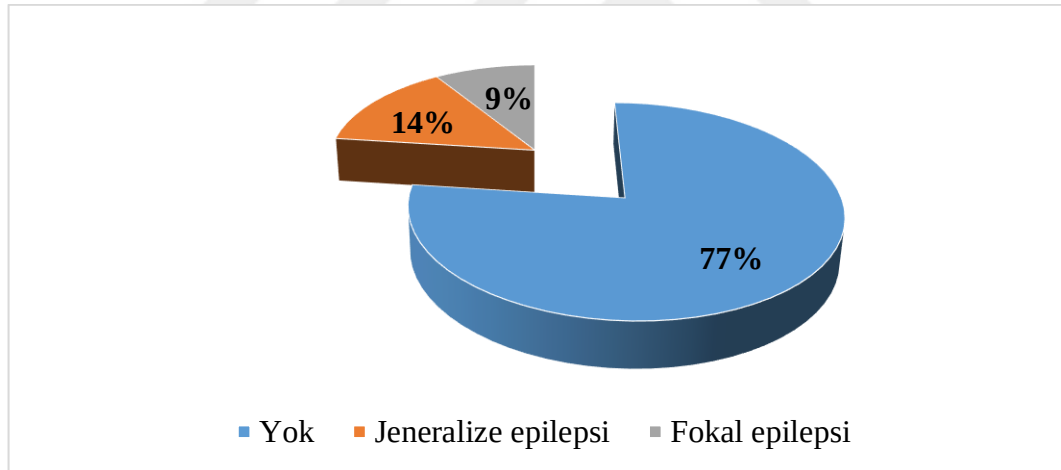
Olguların 143'üne (%75) EEG çekilmişti ve tüm hastalar arasında 115'inin (%60) sonucu normal, 28'inin (%15) patolojik olarak saptanmıştı. Patolojik

sonuçlar incelendiğinde; 17 hastada (%9) fokal epileptik aktivite, 9 hastada (%5) jeneralize epileptik aktivite, 2 hastada (%1) hafif serebral disfonksiyon tespit edildi. 48 hastaya (%25) EEG çekilmemişti (Tablo 4.3).

Tablo 4.3-1. gruptaki olguların EEG tetkikine göre dağılımı

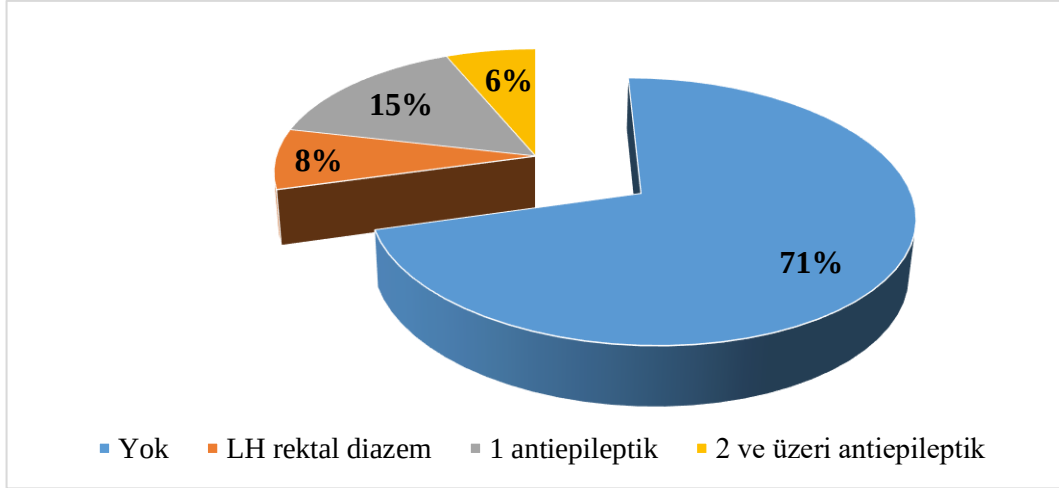
	Normal EEG	Anormal EEG	Toplam
n	115	28	143
%	60	15	75

FK geçiren hastaların dosyaları incelendiğinde; 147 çocukta (%77) epilepsi gelişmediği, 44 çocuğun (%23) ise uzun vadede epilepsi tanısı aldığı görülmüştür. Epilepsi tanısı alan 27 çocukta (%14) jeneralize nöbetler görülürken, 17 çocukta (%9) fokal nöbetler izlenmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. 1. gruptaki olguların epilepsi tanısı açısından dağılımı

FK sonrası takip edilen vakaların 135'i (%71) antiepileptik kullanmazken, 56'sı (%29) antiepileptik kullanarak takip edilmektedir. 15 vaka (%8) lüzum halinde rektal diazem, 29 vaka (%15) antiepileptik 1 ilaç, 12 vaka (%6) antiepileptik birden fazla ilaç kullanmaktadır (Şekil 17).



Şekil 17. 1. gruptaki olguların antiepileptik kullanımlarına göre dağılımı

Erkeklerin %73'ünde, kızların %71'inde FK rekürrensi görülmüştür. Rekürrens görülen olguların %64'ü erkek, %36'sı kızdır. Cinsiyet ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,517$) (Tablo 4.4).

İlk FK yaşı 18 ayın altında olanların %78'inde, ilk FK yaşı 18 ayın üzerinde olanların %66'sında FK rekürrensi görülmüştür. Rekürrens gelişenlerin %62'sinin yaşı 18 ayın altında iken, %38'inin yaşı 18 ayın üzerindedir. İlk FK yaşı ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,038$) (Tablo 4.4).

FK sırasında pik ateş değeri $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altı olanların %96'sında, $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde olanların %59'unda FK rekürrensi görülmüştür. Rekürrens görülen olguların %47'sinde FK sırasındaki pik ateş değeri $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altı iken, %53'ünde $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde saptanmıştır. Pik ateş değeri ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 4.4).

İlk FK tipi basit FK olanların %67'sinde, komplike FK olanların %86'sında FK rekürrensi görülmüştür. Rekürrens gelişenlerin %69'unun ilk FK tipi basit FK iken, %31'inin komplike FK'dır. İlk FK tipi ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,018$) (Tablo 4.4).

Rekürrens görülen olguların %88'i term iken, %12'si pretermdir. Gestasyonel yaşa göre term olanların %70'inde, preterm olanların %89'unda FK

rekürrensi görülmüştür. Gestasyonel yaş ile FK rekürrensi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,242$) (Tablo 4.4).

Rekürrens görülen hastaların %77'sinin nöromotor gelişimi normal iken, %23'ünün geridir. Nöromotor gelişimi normal olanların %69'unda, geri olanların %87'sinde FK rekürrensi görülmüştür. Nöromotor gelişim ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,005$) (Tablo 4.4).

Ek hastalığı olanların %80'inde, olmayanların %71'inde FK rekürrensi saptanmıştır. Rekürrens saptanan hastaların %88'inin ek hastalığı yok iken, %12'sinin vardır. Ek hastalığa sahip olmak ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,64$) (Tablo 4.4).

Ailede FK öyküsü olmayanların %62'sinde, olanların %79'unda FK rekürrensi saptanmıştır. Rekürrens saptananların %33'ünde ailede FK öyküsü yokken, %67'sinde vardır. Ailede FK öyküsü ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,014$) (Tablo 4.4).

Ailede epilepsi öyküsü olanların %78'inde, olmayanların %70'inde FK rekürrensi gelişmiştir. Rekürrens saptananların %71'inde ailede epilepsi öyküsü yok iken, %29'unda vardır. Ailede epilepsi öyküsü ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,084$) (Tablo 4.4).

Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi olmayanların %71'inde, olanların %77'sinde FK rekürrensi saptanmıştır. Rekürrens saptananların %80'inde ebeveynlerde akrabalık ilişkisi yok iken, %20'sinde vardır. Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,735$) (Tablo 4.4).

Santral görüntüleme sonucu normal saptananların %81'inde, anormal saptananların %85'inde FK rekürrensi saptanmıştır. Rekürrens saptanan hastaların %83'ünde santral görüntüleme sonucu normal iken, %17'sinde anormal saptanmıştır. Santral görüntüleme sonucu ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 4.4).

EEG sonucu normal saptananların %77'sinde, anormal saptananların %79'unda FK rekürrensi saptanmıştır. FK rekürrensi saptananların %80'inde EEG

sonucu normal, %20'sinde anormal saptanmıştır. EEG sonucu ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p=0,219) (Tablo 4.4).

Olguların ilk FK başvuruları sonrasında gelişen FK rekürrensi için risk faktörleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4-1. gruptaki olgularda FK rekürrensi için risk faktörleri

		Rekürrens Var		Rekürrens Yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	88	73	33	27	p=0,517
	Kız	50	71	20	29	
Yaş	≤ 18 ay	86	78	25	22	p=0,038
	> 18 ay	52	66	28	34	
İlk FK vücut ısısı (°C)	≤ 38,5 (°C)	65	96	3	4	p=0,000
	> 38,5 (°C)	73	59	50	41	
İlk FK tipi	Basit	95	67	46	33	p=0,018
	Komplike	43	86	7	14	
Gestasyonel yaş	Term	122	70	51	30	p=0,242
	Preterm	16	89	2	11	
Nöromotor gelişim	Normal	106	69	48	31	p=0,005
	Geri	32	87	5	13	
Ek hastalık	Var	16	80	4	20	p=0,64
	Yok	122	71	49	29	
Ailede FK	Var	93	79	25	21	p=0,014
	Yok	45	62	28	38	
Ailede epilepsi	Var	40	78	11	22	p=0,084
	Yok	98	70	42	30	
Akraba evliliği	Var	27	77	8	23	p=0,735
	Yok	111	71	45	29	
Santral görüntüleme	Normal	84	81	20	19	p=1,000
	Anormal	17	85	3	15	
EEG	Normal	88	77	27	23	p=0,219
	Anormal	22	79	6	21	

Epilepsi tanısı alanların %64'ü erkek, %36'sı kız cinsiyettedir. Erkeklerin %77'sinde epilepsi tanısı yokken, %23'ü epilepsi tanısı almıştır. Kızların %77'sinde epilepsi tanısı yokken, %23'ü epilepsi tanısı almıştır. Cinsiyet ve epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,96$) (Tablo 4.5).

Epilepsi tanısı alanların %52'sinin ilk FK geçirme yaşı 18 aydan küçük iken, %48'inin ilk FK geçirme yaşı 18 aydan büyüktür. İlk FK geçirme yaşı 18 aydan küçük olanların %79'unda epilepsi tanısı yokken, %21'i epilepsi tanısı almıştır. İlk FK geçirme yaşı 18 aydan büyük olanların %73'ünde epilepsi tanısı yok iken, %27'si epilepsi tanısı almıştır. İlk FK geçirme yaşı ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,52$) (Tablo 4.5).

Pik ateş değeri $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altı olanların %6'sına, $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde olanların %33'üne epilepsi tanısı koyulmuştur. Epilepsi tanısı alanların %9'unda $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altında, %91'inde $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde pik ateş değeri vardır. FK sırasındaki pik ateş değeri ve epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$) (Tablo 4.5).

Epilepsi tanısı alan hastaların %36'sının ilk FK tipi basit FK iken, %64'ünün komplike FK'dır. İlk FK tipi basit FK olanların %11'inde, komplike FK olanların %56'sında epilepsi gelişmiştir. İlk FK tipi ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 4.5).

Epilepsi tanısı alanların %86'sı term iken, %14'ü pretermdir. Gestasyonel yaşa göre term olanların %22'si, preterm olanların %33'ü epilepsi tanısı almıştır. Gestasyonel yaş ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,375$) (Tablo 4.5).

Epilepsi tanısı alanların %32'sinin nöromotor gelişimi normal iken, %68'inin geridir. Nöromotor gelişimi normal olanların %9'u, geri olanların %81'i epilepsi tanısı almıştır. Nöromotor gelişim ile epilepsi tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p= 0,000$) (Tablo 4.5).

Ek hastalığı olanların %45'i, olmayanların %21'i epilepsi tanısı almıştır. Epilepsi tanısı alanların %80'inin ek hastalığı yok iken, %21'inin vardır. Ek

hastalığa sahip olmak ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.022$) (Tablo 4.5).

Ailede FK öyküsü olmayanların %38'inde, olanların %14'ünde epilepsi tanısı vardır. Epilepsi tanısı alanların %64'ünde ailede FK öyküsü yokken, %36'sında vardır. Ailede FK öyküsü ve epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$) (Tablo 4.5).

Ailede epilepsi öyküsü olanların %73'ünde, olmayanların %5'inde epilepsi gelişmiştir. Epilepsi tanısı alanların %16'sında ailede epilepsi öyküsü yok iken, %84'ünde vardır. Ailede epilepsi öyküsü ile epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$) (Tablo 4.5).

Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi olmayanların %19'unda, olanların %40'ında epilepsi tanısı vardır. Epilepsi tanısı alanların %68'inde ebeveynlerde akrabalık ilişkisi yok iken, %32'sinde vardır. Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,008$) (Tablo 4.5).

Santral görüntüleme sonucu normal saptananların %30'u, anormal saptananların %60'ı epilepsi tanısı almıştır. Epilepsi tanısı alan hastaların %72'sinde santral görüntüleme sonucu normal iken, %28'inde anormal saptanmıştır. Santral görüntüleme sonucu ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,009$) (Tablo 4.5).

EEG sonucu normal saptananların %17'si, anormal saptananların %86'sı epilepsi tanısı almıştır. Epilepsi tanısı alanların %44'ünde EEG sonucu normal, %56'sında anormal saptanmıştır. EEG sonucu ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$) (Tablo 4.5).

FK rekürrensi görülen olguların %28'i epilepsi tanısı alırken, %72'sinde epilepsi gelişmemiştir. Epilepsi tanısı alan hastaların %87'sinde FK rekürrensi görülürken, epilepsi tanısı olmayan hastaların %68'inde FK rekürrensi bulunmuştur. FK rekürrensi ile epilepsi tanısı almak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,004$) (Tablo 4.5).

FK rekürrens sayısı 5'in altında olan hastaların %21'i, FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olan hastaların %46'sı epilepsi tanısı almıştır. FK rekürrens sayısı ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$) (Tablo 4.5). FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olma durumu, olmayanlara göre epilepsi gelişmesini 3,2 kat arttırmıştır (OR=3,2) (%95 CI: 1,4-7,1).

Olguların ilk FK ile başvuru sonrası epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri Tablo 4.5'de özetlenmiştir.



Tablo 4.5-1. gruptaki olgularda ilk FK sonrası epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri

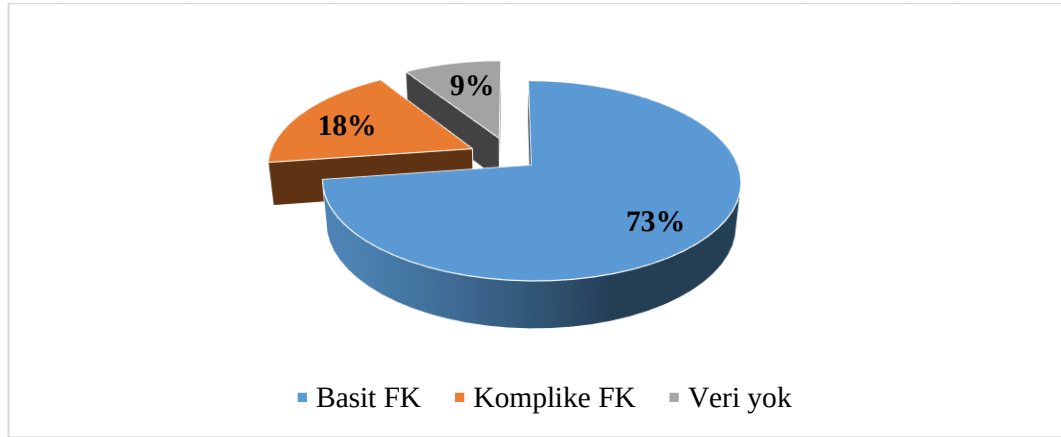
		Epilepsi (+)		Epilepsi (-)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	28	23	93	77	p=0,96
	Kız	16	23	54	77	
Yaş	≤ 18 ay	23	21	88	79	p=0,52
	> 18 ay	21	27	59	73	
İlk FK vücut ısı (°C)	≤ 38,5 (°C)	4	6	64	94	p=0,000
	> 38,5 (°C)	40	33	83	67	
İlk FK tipi	Basit	16	11	125	89	p=0,000
	Komplike	28	56	22	44	
Gestasyonel yaş	Term	38	22	135	78	p=0,375
	Preterm	6	33	12	67	
Nöromotor gelişim	Normal	14	9	140	91	p=0,000
	Geri	30	81	7	19	
Ek hastalık	Var	9	45	11	55	p=0,022
	Yok	35	21	136	79	
Ailede FK	Var	16	14	102	86	p=0,000
	Yok	28	38	45	62	
Ailede epilepsi	Var	37	73	14	27	p=0,000
	Yok	7	5	133	95	
Akraba evliliği	Var	14	40	21	60	p=0,008
	Yok	30	19	126	81	
Santral görüntüleme	Normal	31	30	73	70	p=0,009
	Anormal	12	60	8	40	
EEG	Normal	19	17	96	83	p=0,000
	Anormal	24	86	4	14	
FK rekürrensi	Var	38	28	101	72	p=0,004
	Yok	5	11	47	89	
FK rekürrens sayısı	5'in altı	21	21	79	79	p=0,003
	5 ve üzeri	18	46	21	54	

2. çalışma grubuna daha önceden IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) bölgelerinde G/G, G/A veya A/A polimorfizmi saptanan 44 hasta alındı. Olguların demografik bulguları Tablo 4.6’da özetlendi.

Olguların yaşları 14-30 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 18 $\pm$ 3 yaşı. Takip süreleri 3-25 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 13 $\pm$ 5 yıldır. İlk FK geçirme yaşları 6 ay ile 60 ay arasında, ortalama 25 $\pm$ 16 ay, medyan 18 aydır. İlk FK geçirme yaşının 25 hastada (%57) 18 ay ve altında, 19 hastada (%43) 18 ayın üzerinde olduğu görüldü. Olguların 25’i (%57) erkek, 19’u (%43) kızdır. Erkek/kız oranı 1,3/1 olarak saptandı (Tablo 4.6).

Çalışmaya alınan hastalar ilk geçirdikleri nöbet tiplerine göre basit ve komplike FK olarak 2 gruba ayrıldı. Komplike FK ayrımı; nöbetin fokal olması, nöbet süresinin 15 dakikadan uzun olması ve ilk 24 saat içinde nöbet tekrarı olması kriterlerinden en az birinin olması dikkate alınarak yapıldı. İlk FK tipi 32 hastada (%73) basit FK, 8 hastada (%18) komplike FK olarak saptandı. 4 hastanın (%9) dosyasında ilk FK tipi ile ilgili bilgi yoktu (Şekil 18).

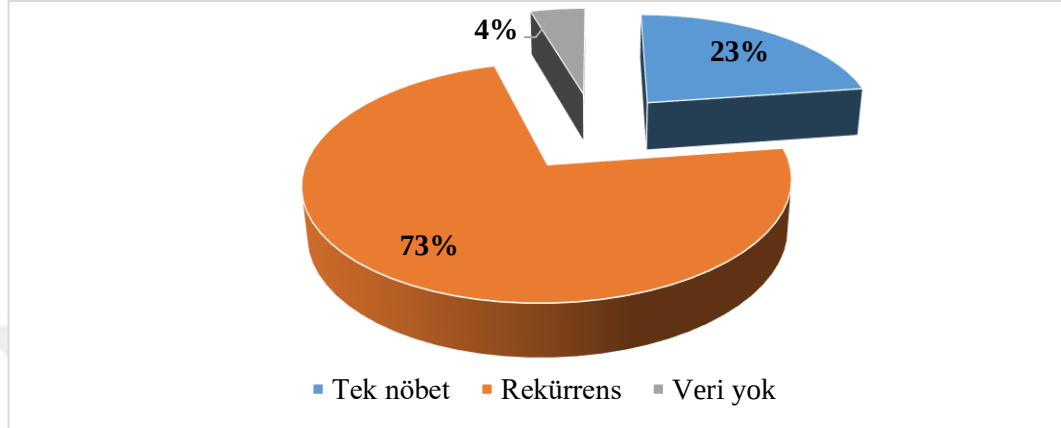
Şekil 18. 2. gruptaki olguların ilk FK tiplerine göre dağılımı



Olguların ortalama nöbet süreleri 1 ve 10 dakika arasında değişmekle birlikte, ortalama 4 $\pm$ 2 dakikaydı. FK sırasındaki pik ateş değerleri 38,8 $\pm$ 0,4 derece olarak ölçüldü. İlk 24 saatte nöbet tekrarı 36 vakada (%82) yokken, 7 vakada (%16) bildirilmiştir. 1 vakada (%2) ise veri bulunamadı.

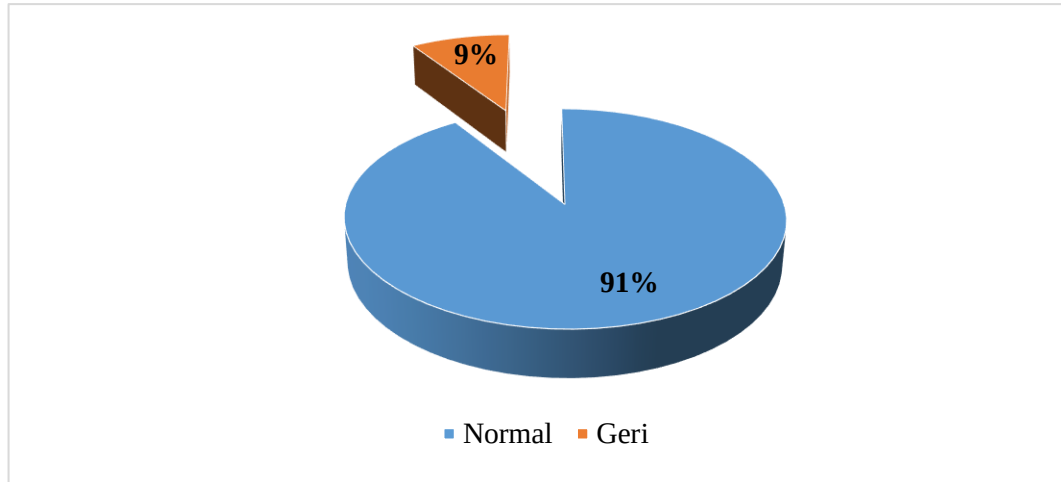
Olgular 6 yaşına kadar olan FK rekürrensi açısından incelendiğinde; 10 hasta (%23) tek nöbet geçirirken, 32 hastada (%73) nöbet tekrarı görüldü. 2 hastanın (%4) ise verilerine ulaşılamadı (Şekil 19).

Şekil 19. 2. gruptaki olguların ilk FK sonrası rekürrense göre dağılımları



Özgeçmişleri incelendiğinde; 40 vakada (%90) term doğum öyküsü varken, 2 vaka (%5) pretermdi. 2 vakanın (%5) bilgisine ulaşılamadı (Tablo 4.6). 40 vakanın (%91) nöromotor gelişimi normal, 4 vakanın (%9) geriydi (Şekil 20).

Şekil 20. 2. gruptaki olguların nöromotor gelişimlerine göre dağılımı



Soygeçmişleri incelendiğinde; tüm hastaların 31'inde (%70) ailesinde FK öyküsü olmadığı, 9'unda (%21) birinci derece akrabası olan bir kişide, 1'inde (%2) birinci derece akrabası olan birden fazla kişide, 3'ünde (%7) ikinci derece akrabalarında FK öyküsü olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Ailede epilepsi öyküsü tüm hastalar incelendiğinde; 37 olguda (%84) yokken, 1 olguda (%2) birinci derece akrabası olan bir kişide, 6 olguda (%14) ikinci derece akrabalarda mevcuttu. Tüm hastalar arasında 16 çocuğun (%36) ebeveynleri arasında akrabalık yokken, 3 çocuğun (%7) anne ve babası arasında akrabalık öyküsü vardı. 25 çocuğun (%57) ise verilerine ulaşılamadı (Tablo 4.6).

İncelenen dosyaların 2'sinde (%4) anne ve babanın eğitim düzeyi ile ilgili veriler mevcuttu. FK geçiren çocukların anne ve babalarının 1 vakada (%2) ilkokul mezunu, 1 vakada (%2) lise mezunu olduğu saptandı. 42 hastanın (%96) ebeveynlerinin eğitim düzeyi bilgilerine ulaşılamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6-Genetik polimorfizm saptanan olguların demografik özellikleri

		n	%
Yaş	≤ 18 ay	25	57
	> 18 ay	19	43
Cinsiyet	Erkek	25	57
	Kız	19	43
Gestasyonel yaş	Term	40	90
	Preterm	2	5
	Veri yok	2	5
Ailede FK öyküsü	Var	13	30
	Yok	31	70
Ailede epilepsi öyküsü	Var	7	16
	Yok	37	84
Akraba evliliği	Var	3	7
	Yok	16	36
	Veri yok	25	57
Ebeveynlerin eğitim düzeyi	İlkokul	1	2
	Lise	1	2
	Veri yok	42	96

40 olguda (%92) eşlik eden ek bir hastalık bulunmazken, 1 hastada (%2) PFAPA, 1 hastada (%2) kardiyak patoloji, 1 hastada (%2) genetik hastalık tespit edildi. 1 hastada (%2) ise veri yoktu.

FK ile başvuran 42 hastaya (%96) LP yapılmazken, 2 hastaya (%4) LP yapılmıştı. Bu hastaların BOS biyokimya, kültür ve viralleri normal olarak sonuçlandı.

29 hastaya (%66) santral görüntüleme tetkiklerinden birisi yapılmıştı. Bu yöntemlerden beyin MRG 26 hastaya (%59) çekilmişti. Beyin MRG çekilen 20 hastada (%45) normal bulgular saptanırken, 6 hastada (%14) patolojik sonuç bulunmuştu. Patolojik sonuç olarak; 3 hastada (%8) mezial temporal skleroz, 1 hastada (%2) migrasyon anomalisi, 2 hastada (%4) korpus kallozumda incelik saptandı. 3 hastaya (%7) BT çekilmiş olup, tamamı normal olarak sonuçlanmıştı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7-2. gruptaki olguların yapılan görüntüleme tetkiklerine göre dağılımı

	Normal BT	Anormal BT	Normal MRG	Anormal MRG	Toplam
n	3	0	20	6	29
%	7	0	45	14	66

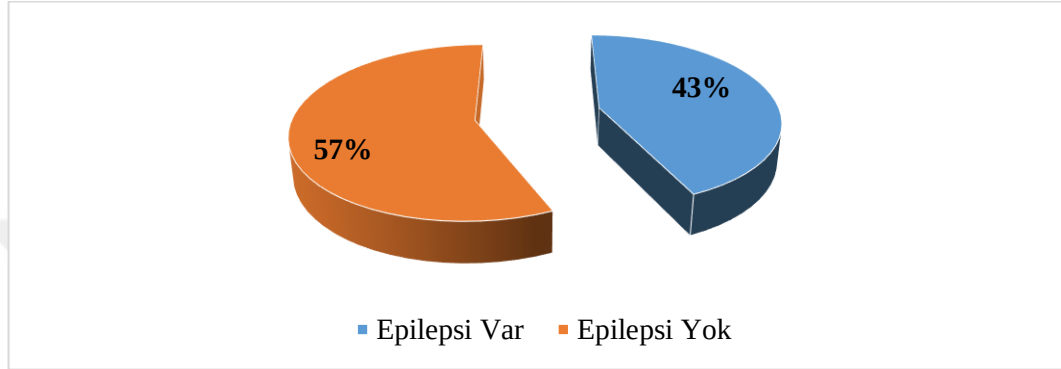
Olguların 33'üne (%75) EEG çekilmişti ve bu hastaların 16'sının (%36) sonucu normal, 17'sinin (%39) sonucu patolojik olarak bulundu. Patolojik olan sonuçlar incelendiğinde 11 hastada (%25) fokal epileptik aktivite, 6 hastada (%14) jeneralize epileptik aktivite tespit edildi. 11 hastaya (%25) EEG çekilmemişti (Tablo 4.8).

Tablo 4.8-2. gruptaki olguların EEG tetkikine göre dağılımı

	Normal EEG	Anormal EEG	Toplam
n	16	28	33
%	36	39	75

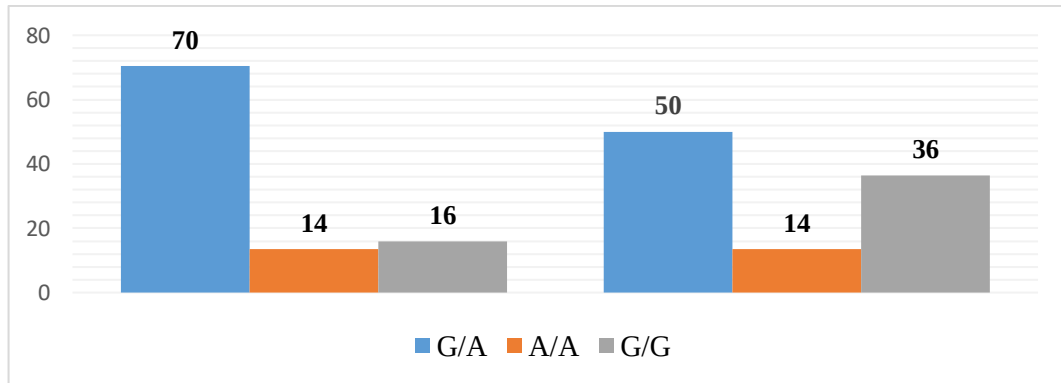
FK sonrası takiplerde 25 hastada (%57) epilepsi gelişmezken, 19 hasta (%43) epilepsi tanısı almıştır (Şekil 21). 8 hastada (%18) jeneralize, 11 hastada (%25) fokal epilepsi gelişmiştir. 33 hasta (%75) antiepileptik ilaç kullanmazken, 6 hasta (%14) antiepileptik 1 ilaç, 5 hasta (%11) antiepileptik 2 veya daha fazla ilaç kullanmaktadır.

Şekil 21. 2. gruptaki olguların epilepsi tanısı almaları açısından dağılımı



Çalışmamızdaki hasta grubunda IL-1 β (-511) bölgesinde G/A polimorfizmi 31 olguda (%70), A/A polimorfizmi 6 olguda (%14), G/G polimorfizmi 7 olguda (%16) saptanmıştır. IL-10 (-1082) bölgesinde G/A polimorfizmi 22 olguda (%50), A/A polimorfizmi 6 olguda (%14), G/G polimorfizmi 16 olguda (%36) bulunmuştur (Şekil 22).

Şekil 22. 2. gruptaki olguların genetik polimorfizme göre dağılımı



FK rekürrensi gelişen hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %77'sinde G/A, %9'unda A/A, %15'inde G/G polimorfizmi saptanmıştır. G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %84'ünde, A/A polimorfizmi saptanan hastaların %50'sinde, G/G polimorfizmi saptanan hastaların %71'inde FK rekürrensi

gelişmiştir. FK rekürrensi ve IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,131) (Tablo 4.9). Ancak çalışmamızdaki kişi sayısı daha fazla olsaydı bu iki parametre arasındaki ilişki anlamlı çıkabilirdi.

FK rekürrensi gelişen hastaların IL-10 (-1082) bölgesinde %56'sında G/A, %15'inde A/A, %29'unda G/G polimorfizmi saptanmıştır. G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %86'sında, A/A polimorfizmi saptanan hastaların %83'ünde, G/G polimorfizmi saptanan hastaların %63'ünde FK rekürrensi gelişmiştir. FK rekürrensi ve IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,219) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9-IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK rekürrensi arasındaki ilişki

		Rekürrens		Rekürrens		p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
IL-1β (-511) bölgesi	G/A	26	84	5	16	p=0,131
	A/A	3	50	3	50	
	G/G	5	71	2	29	
IL-10 (-1082) bölgesi	G/A	19	86	3	14	p=0,219
	A/A	5	83	1	17	
	G/G	10	63	6	37	

Epilepsi tanısı alan hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %79'unda G/A, %5'inde A/A, %16'sında G/G polimorfizmi saptanmıştır. G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %48'ine, A/A polimorfizmi saptananların %17'sine, G/G polimorfizmi saptananların %43'üne epilepsi tanısı koyulmuştur. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,407) (Tablo 4.10).

Epilepsi tanısı alan hastaların IL-10 (-1082) bölgesinde %68'inde G/A, %21'inde A/A, % 11'inde G/G polimorfizmi saptanmıştır. G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %59'una, A/A polimorfizmi saptanan hastaların

%67'sine, G/G polimorfizmi saptanan hastaların %13'üne epilepsi tanısı koyulmuştur. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,006) (Tablo 4.10). IL-10 (-1082) bölgesindeki polimorfizm sonucu saptanan G/A, A/A ve G/G genotipleri arasında epilepsi geliştirme riski açısından istatistiksel olarak fark mevcuttur. Bonferroni düzeltmesine göre; G/A ve A/A polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığı, G/G polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığına göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10-IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK sonrası epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki

		Epilepsi (+)		Epilepsi (-)		p
		n	%	n	%	
IL-1β (-511) bölgesi	G/A	15	48	16	52	p=0,407
	A/A	1	17	5	83	
	G/G	3	43	4	57	
IL-10 (-1082) bölgesi	G/A	13a	59	9	41	*p=0,006
	A/A	4a	67	2	33	
	G/G	2b	13	14	87	

*Ki-kare test sonucuna göre uygulanan Bonferroni düzeltmesine göre; farklı harfler fark olduğu anlamına gelmektedir.

Epilepsi tanısı olan hastalardan jeneralize epilepsi gelişen hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %88'inde G/A polimorfizmi, %13'ünde A/A polimorfizmi saptanmıştır. Epilepsi gelişen hastalardan G/G polimorfizmi saptananların hiçbir jeneralize epilepsi tanısı almamıştır. Epilepsi tanısı olup G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %47'sinde, A/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların % 100'ünde jeneralize epilepsi gelişmiştir (Tablo 4.11).

Epilepsi tanısı alanlardan fokal epilepsi gelişen hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %73'ünde G/A polimorfizmi, %27'sinde G/G polimorfizmi saptanmıştır. Epilepsi gelişen hastalardan A/A polimorfizmi saptananların hiçbir fokal epilepsi tanısı almamıştır. Epilepsi tanısı olup G/A bölgesinde polimorfizm

saptanan hastaların %53'ünde, G/G bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %100'ünde fokal epilepsi gelişmiştir (Tablo 4.11).

FK sonrası epilepsi gelişen hastalarda epilepsi tipi ve IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,228) (Tablo 4.11).

Epilepsi tanısı alanlardan jeneralize epilepsi gelişen hastaların IL-10 (-1082) bölgesinde %88'inde G/A polimorfizmi, %13'ünde A/A polimorfizmi saptanmıştır. Epilepsi gelişen hastalardan G/G polimorfizmi saptananların hiçbir jeneralize epilepsi tanısı almamıştır. Epilepsi tanısı olup G/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %54'ünde, A/A bölgesinde polimorfizm saptanan hastaların %25'inde jeneralize epilepsi gelişmiştir (Tablo 4.11).

Epilepsi tanısı alanlardan fokal epilepsi gelişen olguların IL-10 (-1082) bölgesinde %55'inde G/A polimorfizmi, %27'sinde A/A, %18'inde G/G polimorfizmi saptanmıştır. G/A polimorfizmi saptananların %46'sında, A/A polimorfizmi saptananların %75'i, G/G polimorfizmi saptananların %100'ü fokal epilepsi tanısı almıştır (Tablo 4.11).

FK sonrası epilepsi gelişen hastalarda epilepsi tipi ve IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,478) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11-IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan genetik polimorfizm ile FK sonrası gelişen epilepsi tipi arasındaki ilişki

		Jeneralize epilepsi		Fokal epilepsi		p
		n	%	n	%	
IL-1β (-511) bölgesi	G/A	7	47	8	53	p=0,228
	A/A	1	100	0	0	
	G/G	0	0	3	100	
IL-10 (-1082) bölgesi	G/A	7	54	6	46	p=0,478
	A/A	1	25	3	75	
	G/G	0	0	2	100	

FK sonrası IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalar G alleli genotipi taşıyanlar ve taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. G alleli genotipi taşıyan hastaların %47'si, G alleli genotipi taşımayanların %17'si epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,213$) (Tablo 4.12). Ancak çalışmamızdaki kişi sayısı daha fazla olsaydı bu iki parametre arasındaki ilişki anlamlı çıkabilirdi.

IL-1 β (-511) bölgesinde A alleli genotipi taşıyan hastaların %43'ü, A alleli genotipi taşımayanların da %43'ü epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=1,00$) (Tablo 4.12).

FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde G alleli genotipi olan hastaların %40'ı, G alleli taşımayanların %67'si epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,378$) (Tablo 4.12). Bu bölgede G alleli genotipi bulunmaması, G alleli genotipi bulunmasına göre epilepsi olasılığını arttırmaktadır.

IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunduran hastaların %61'i, A alleli genotipi taşımayanların ise %13'ü epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 4.12). IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunması durumu, A alleli genotipi bulunmamasına göre epilepsi gelişmesini 10,8 kat arttırmıştır (OR=10,8) (%95 CI: 2,04-57).

Tablo 4.12- IL-10 (-1082) ve IL-1 β (-511) bölgelerinde saptanan alleller ile FK sonrası epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki

		Epilepsi (+)		Epilepsi (-)		p
		n	%	n	%	
IL-1β (-511) bölgesi	G alleli	18	47	20	53	$p=0,213$
	A alleli	16	43	21	57	$p=1,00$
IL-10 (-1082) bölgesi	G alleli	15	40	23	60	$p=0,378$
	A alleli	17	61	11	39	$p=0,002$

5. TARTIŞMA

AAP tanımına göre FK; genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında görülen, ateş ile ilişkili olan ancak intrakraniyal enfeksiyon ve nöbete neden olabilecek başka bir neden yokken meydana gelen bir olay olarak tanımlanır (2).

Yapılan çalışmalarda FK görülme oranı erkeklerde kızlara göre daha fazla saptanmıştır. Chung ve ark.'nın bir çalışmasında erkek/kız oranı 1,4/1, Byeon ve ark.'nın bir çalışmasında 1,2/1 olarak saptanmıştır (22,24). Hindistan'da yapılan bir kohort çalışmasında ise erkek/kız oranı 1,8/1, Japonya'da Tsuboi ve ark.'nın bir çalışmasında erkek/kız oranı 1,4/1 olarak bildirilmiştir (139,140). Türkiye'de ise; Canpolat ve ark.'nın Kayseri'de yaptıkları bir çalışmada erkek/kız oranı 1/1, Öztürk ve ark.'nın İstanbul'daki bir çalışmasında erkek/kız oranı 1,1/1, Özaydın ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları bir çalışmada 1,4/1 olarak tespit edilmiştir (28,34,141). Tosun ve ark.'nın İzmir çalışmasında erkek/kız oranı 1,2/1 olarak bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak FK ile başvuran erkek sayısı kızlardan daha fazlaydı. Erkek/kız oranı 1,7/1 olarak literatürle uyumlu saptandı.

FK sıklıkla 6 ay ve 5 yaş arası çocuklarda görülür. En sık görüldüğü yaş 12-30 ay arasında olup 18. ayda pik yapar. Nöbetlerin %90'ı ilk 3 yaşta görülür. FK görülme insidansı 6 aydan önce %4 iken, 3 yaşından sonra %6'dır (3,32,142). FK için ortalama yaş; Byeon ve ark.'nın Kore'de yaptığı bir çalışmada 18-30 ay, Okumura ve ark.'nın Japonya'daki çalışmalarında 25 ay, Chung ve ark.'nın Çin'de yaptıkları çalışmalarında 18 ay, Dalbem ve ark.'nın Brezilya'da yaptıkları prevalans çalışmalarında 19 ay olarak tespit edilmiştir (17,22,24,143). Ülkemizde ise ilk FK geçirme yaşı; Canpolat ve ark.'nın Kayseri'deki çalışmalarında 18-24 aylıkken, Ateşoğlu ve ark.'nın İzmir'de yaptıkları çalışmalarında çoğunun 18 ay ve altında, Özaydın ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları çalışmasında ise ortalama yaş 22 ay olarak bildirilmiştir (27,28,34). Çalışmamıza dahil edilen 191 hastadan oluşan birinci grup için; ilk FK geçirme ortalama yaşı 21,5 ay, medyan 18 aydı. İlk FK geçirme yaşının 111 hastada (%58) 18 ay ve altında, 80 hastada (%42) 18 ayın üzerinde olduğu saptandı. Bu verilerimiz literatürle uyumlu olarak bulundu.

FK tanısı için geçerli olan ateş sınır değeri 38°C'dir. FK çoğunlukla ateş yükseldikten 1-24 saat sonra meydana gelir. FK ile başvuranların ortalama vücut ısısı Okumura'nın bir çalışmasında 39,4°C olarak bildirilmiştir (143). Nelson'un bir çalışmasında bu değer 39,7°C, Sfaihi'nin bir çalışmasında 39°C ve üzeri olarak bulunmuştur (15,144). Chung ve ark.'nın bir çalışmasında da benzer şekilde ortalama vücut ısısı 39,6°C ölçülmüştür (22). Özaydın'ın bir çalışmasında ise 39,2°C olarak tespit edilmiştir (34). Çalışmamızda FK sırasında pik ateş değeri ortalama 38,8°C olarak bulundu. Hasta dosyalarında ateş yükselme süresi ile ilgili verilere ulaşamadı.

FK'da ateşin kaynağı çoğunlukla viral enfeksiyonlardır. ÜS YE, alt solunum yolu enfeksiyonu, akut otitis media, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu ve roseola infantum ateşe neden olabilir. Enfeksiyöz olmayan nedenlerden aşılarda, FMF ve PFAPA gibi hastalıklar da ateş oluşturabilir. Ürdün'de 203 FK geçiren çocukla yapılan bir çalışmada ateş kaynağı olarak vakaların %53'ünde ÜS YE saptanmıştır (145). Kaputu ve ark.'nın bir çalışmasında da ateş kaynağı olarak en sık ÜS YE ve akut otitis media bildirilmiştir (51). Ülkemizde Özaydın ve ark.'nın çalışmasında da en sık ÜS YE tespit edilmiştir (34). Canpolat ve ark.'nın çalışmasında ÜS YE görülme oranı %48 olarak saptanmıştır (28). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ateş kaynağı olarak en sık ÜS YE saptandı. ÜS YE görülme oranı da literatürle uyumlu olarak %54 olarak tespit edildi. Diğer ateş odaklarını sırasıyla akut otitis media (%17), alt solunum yolu enfeksiyonu (%15), akut gastroenterit (%6), idrar yolu enfeksiyonu (%3), 6. hastalık (%1) oluşturdu. Ateş kaynağının enfeksiyöz olmayan nedenleri; 3 hastada (%2) PFAPA, 1 hastada (%1) FMF ve 1 hastada (%1) aşı olarak saptandı.

ABD'de yapılan bir kohort çalışmasında FK riskinin difteri-tetanoz-boğmaca aşısı için aşılanmanın yapıldığı ilk gün, KKK aşısı için 8-14. günlerde arttığı gösterilmiştir (104). Çalışmamızda aşıya sekonder FK ile başvuran 1 hastanın dosyası incelendiğinde; 18 aylık olduğu ve difteri-tetanoz-boğmaca aşısının yapıldığı gün aşıya bağlı nöbet geçirdiği görüldü. Bu veri literatürle uyumlu bulundu. FK için hangi aşılarda ne zaman risk faktörü olabileceği hakkında daha fazla olguya ihtiyaç vardır.

Çomak ve ark.'nın bir çalışmasında FMF tanılı hastalarda FK insidansı genel popülasyona göre artmış olarak saptanmıştır. FMF tanısı almak FK için bir risk faktörü mü, yoksa FK geçirmek FMF'in bir komplikasyonu mu sorularının cevabı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (101). Literatür tarandığında FMF ve FK ilişkisini, FMF'li çocuklarda FK insidansını araştıran yeterince çalışma olmadığı görülmüştür. FMF'li çocuklarda uzun vadede prognoz ve epilepsiye dönme riskini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tekrarlayan serözit, ateş atakları ve FK öykülerinde, FMF tanısını düşünmek gerekmektedir. Çalışmamızda 1 hastada tekrarlayan FK başvuruları olduğu, bu başvurularda ateş odağı saptanamayıp ileri dönemlerde FMF tanısı aldığı görülmüştür. Bu verimiz FMF'li hastalarda FK riskinin arttığını gösteren çalışmalarla benzer olarak literatürle uyumlu bulundu.

PFAPA; özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülen, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopatinin görüldüğü periyodik ateş sendromlarından bir gruptur (146). Hastalığın oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sitokin regülasyonundaki bozukluklara bağlanmaktadır (147). Literatürde PFAPA tanısı olan hastalarda FK riskinin arttığına dair bir çalışma bulunamamıştır. Frye'nin bir olgu sunumunda ilk defa, PFAPA tanısı alan 11 yaşında bir hastanın tekrarlayan aseptik ensefalit ve jeneralize tonik klonik nöbetle başvurusu bildirilmiştir (148). Çalışmamızda 3 hastanın tekrarlayan FK ile başvurduğu ve PFAPA tanısı aldığı, FK başvuruları sırasında ateş odağının hastalığına bağlı olduğu görüldü. Bunlardan 2 hastanın dosyasında tonsillektomi sonrası PFAPA atağı olmaması ve FK izlenmemesi dikkat çekiciydi. FK ve PFAPA ilişkisini araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Asya ülkelerinde FK'da en sık saptanan etken influenza A'dır. Chiu ve ark.'nın bir çalışmasında FK ile başvuran çocuklarda en sık %19 oranla influenza A, %12 parainfluenza ve %9 adenovirüs enfeksiyonu tespit edilmiştir (48). ABD'de yapılan araştırmalarda ise en sık HHV-6 saptanmıştır ve 2 yaşına kadar olan vakaların 1/3'ünde etken olarak gösterilmiştir (53,67). RSV enfeksiyonu genellikle ilk 2 yaşta, kış ve ilkbahar aylarında epidemilere neden olur. RSV enfeksiyonu olan çocuklarda da FK vakaları bildirilmiştir (67). Bertoloni'nin Avrupa çalışmasında, FK geçiren çocuklarda saptanan enfeksiyon etkenleri;

HHV-6 %35, adenovirus %14, RSV %11, HSV %9, CMV ve HHV-7 %3 oranda tespit edilmiştir (50). Rotavirüs gastroenteritleri sonucu FK ve afébril nöbetler olabileceği bir Kore çalışmasında gösterilmiştir (58). Bizim çalışmamızda hastaların %86'sında etken saptanamadı. Etken saptanabilen olgularda en sık influenza A (%8) saptandı. Bu bulgumuz literatür bilgileriyle uyumlu olarak bulundu. Diğer saptanan etkenler sırasıyla parainfluenza (%1), adenovirüs (%1) ve E. histolytica (%1) olarak bulundu. Bulgularımız Asya çalışmaları ile benzerlik gösterdi. Ayrıca çalışmamızda 1 kişide E. coli, 1 kişide RSV-A, 1 kişide Rotavirüs, 1 kişide Mycoplasma, 1 kişide VZV, 1 kişide C. jejuni saptandı. Çalışmamızda HHV-6 laboratuvarında çalışılmadığı için hiçbir hastada tespit edilemedi. Ancak 1 hasta klinik olarak roseola infantum tanısı almıştı. Bakteriyel etkenler FK'da düşük oranlarda saptandığı için E. coli'nin idrar yolu enfeksiyonuna neden olarak FK tablosuna yol açması dikkat çekicidir.

FK etyopatogenezinde genetik yatkınlık önemli bir yer tutmaktadır. FK geçiren çocukların ailesinde %25-40, kardeşlerde %9-22 oranda FK öyküsü olduğu literatürde bildirilmiştir (149). Soygeçmiş öykülerinde ailesinde FK ya da epilepsi tanısı olan çocuklarda FK geçirme riski belirgin olarak artmaktadır (113,150). Berg ve ark.'nın bir çalışmasında 1. derece akrabalarda FK öyküsü major, 2. ve 3. derece akrabalarda FK öyküsü minor risk olarak bulunmuştur (4). Bir Tunus çalışmasında ailede FK öyküsü olanlar %15, ailede epilepsi öyküsü olanlar %6 olarak bildirilmiştir (144). Malatya'da yapılan bir çalışmada ailede FK öyküsü %37, ailede epilepsi öyküsü %12 olarak bulunmuştur (151). Chung ve ark.'nın Çin'de yaptıkları bir çalışmada FK geçirenlerin %18'inde ailede FK, %3'ünde ailede epilepsi öyküsü saptanmıştır (22). Gururaj ve ark.'nın bir çalışmasında ise ailede FK öyküsü %39, ailede epilepsi öyküsü %12 olarak bildirmiştir (152). Özaydın ve ark.'nın çalışmasında ailede FK öyküsünü %34, ailede epilepsi öyküsünü %9 olarak tespit etmişlerdir (34). Shinnar'ın bir çalışmasında ailede epilepsi öyküsü %10 olarak bulunmuştur (113). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda %62 oranda ailede FK öyküsü bulundu. Bunlardan %40'ında 1. derece akrabada bir kişide, %9'unda 1. derece akrabada iki ve daha fazla kişide, %13'ünde 2. derece akrabada geçirilmiş FK öyküsü vardı. Mevcut sonuçlarla FK patogenezinde aile öyküsünün önemli bir yer tuttuğunu desteklemiş olduk. Çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü ise literatür

değerlerinin üzerinde; olguların %27'sinde tespit edildi. Bunlardan %5'inde 1. derece akrabada bir kişide, %1'inde 1. derece akrabada iki ve daha fazla kişide, %21'inde ise 2. derece akrabada epilepsi öyküsü vardı. Literatür çalışmaları ve bizim çalışmamızda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklara; katılımcı sayılarının az olması sonucu bu oranlarda değişiklik izlenmesi ya da akraba evliliklerinin sık olması neden olabilir. Çalışmamızda ebeveynler arası akraba evliliği yapanların oranı %18 olarak bulundu. Aynı köyden evlilik yapanların, akraba evliliği yapmadıklarını düşünerek anamnez vermeleri ihtimalini düşünürsek bu oran daha da yüksek saptanmış olabilir. Bu sonuçla; akraba evlilikleri sonucu insidansı artan genetik mutasyonlar ile epilepsi riskinin artacağı düşünülebilir.

FK geçirme riski olan çocukların hastalık dönemlerinde ateş ölçümlerinin düzenli yapılması gerekmektedir. FK çoğu hastalığın ilk zamanlarında gerçekleşse de, hastalığın seyri sırasında da hızla artan vücut sıcaklığı FK'ya neden olabilir. Bu nedenle ailelerin ateş ölçümü bilgileri yeterli düzeyde olmalıdır. Aileler uzun yıllardır ateş ve FK'nın beyin hasarı gelişiminde en büyük risk faktörü olduğunu düşünmektedir. Aileler, ateşli bir hastalık döneminde çok sık doz intervallerinde ve çocuğun ateşsiz olduğu zamanda bile antipiretik kullanarak bu endişelerini desteklemişlerdir (153). Wassmer ve ark.'nın bir çalışmasında eğitim düzeyi yüksek olan ailelerin FK sırasında daha bilinçli oldukları, daha iyi müdahalede bulundukları ve anksiyete oranlarında azalma olduğu görülmüştür (154). Çalışmamızda ailelerin eğitim düzeylerini belirlemeye çalıştık ancak hasta dosyalarında vakaların %91'inde gerekli bilgiler bulunamadı. Veri yetersizliği nedeniyle bu konuyla ilgili istatistiksel çalışma yapılamadı.

FK'lar; basit ve komplike tip olmak üzere 2'ye ayrılır. Basit FK; genel olarak generalize, sıklıkla tonik-klonik vasıfta, 15 dakikadan kısa süren, FK sonrası ilk 24 saat içerisinde tekrarlamayan, ateşin eşlik ettiği nöbetlerdir. Komplike FK; 15 dakikadan uzun, fokal karakterde ve/veya FK sonrası ilk 24 saat içerisinde tekrarlayan nöbetlerdir (113). Chung ve ark.'nın Çin'de yaptıkları çalışmasında ilk FK tipini %84 basit FK, %16 komplike FK olarak tespit edilmiştir (22). Literatür tarandığında basit FK ile başvuru oranı %55-90 arasında, komplike FK oranı ise; %9-44 olarak değişmektedir (16,144). Shinnar

ve ark.'nın çalışmasında FK geçiren 428 vakada komplike FK geçiren hastaların oranı %35 olarak tespit edilmiştir (155). Nelson ve ark.'nın FK geçiren 1706 olgu ile yaptığı çalışmada; komplike FK oranı %28 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %8'inde 15 dakikadan uzun süren nöbet, %16'sında ilk 24 saatte nöbet tekrarı, %4'ünde fokal nöbet aktivitesi görülmüştür (156). Türkiye'de Canpolat'ın çalışmasında basit FK %82, komplike FK %18, Özaydın ve ark.'nın çalışmasında basit FK %90, komplike FK %10 olarak bulunmuştur (28,34). Bizim çalışmamızda basit FK geçiren olgular %74, komplike FK geçirenler %26 olarak tespit edildi. Komplike FK geçiren vakalar incelendiğinde tüm hastaların %14'ü ilk 24 saatte birden fazla, %3'ü fokal, %6'sı 15 dakikadan uzun süre nöbet geçirmiştir. 1 hastada fokal ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı görülürken, 3 hastada 15 dakikadan uzun ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı izlenmiştir. İlk FK tipi ile ilgili verilerimiz literatürle uyumlu olarak bulundu.

İlk kez FK geçiren bir çocukta ayırıcı tanı olarak mutlaka menenjitin dışlanması gerekmektedir. FK ile başvuruda hastaların yaklaşık %2-5'i menenjit tanısı almaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin kılavuzuna göre; FM'de meningismus bulguları olan tüm hastalara, ilk kez komplike FK geçirmişse ya da letarjik durumu ısrarla devam ediyorsa, FK ile başvurup öncesinde antibiyotik kullanımı varsa, 5 yaşından büyük ilk kez FK geçiriyorsa klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilerek LP yapılabilir. 12 ay altında ilk kez FK ile başvuranlarda menenjit tablosunun tam oturmaması nedeniyle rutin LP önerilmektedir (2). Çalışmamızda 45 olguya (%24) LP yapılmıştı ve bu hastalar menenjit tanısı almamıştı.

FK ile başvuran çocuklarda EEG'nin tanısal değeri kısıtlıdır. Nöbet sonrası ilk 24-48 saat içinde zemin aktivitesinde yavaşlama, disfonksiyon gibi özgün olmayan anormallikler görülebilir. Komplike FK geçiren çocuklar arasında fokal yavaşlama akut dönemde görülebilir, sıklıkla 1 hafta içerisinde eski haline geri dönmektedir. İlk basit FK ile başvuran çocuklarda EEG çekilmesi önerilmemektedir (2,116). Sofijanov ve ark.'nın Makedonya'da 676 çocukla yaptıkları bir çalışmada FK ile başvuranların %22'sinde anormal EEG bulguları saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada; EEG bozukluklarının komplike FK'da daha sık saptandığı bildirilmiştir (157). Berg ve ark.'nın bir çalışmasında da benzer

şekilde, basit FK'da EEG'de anormallik görülme ve epilepsi gelişme olasılığı komplike FK'ya göre daha az bulunmuştur (158). Maytal ve ark.'nın bir çalışmasında komplike FK geçirenlerde postiktal dönemde çekilen EEG bozukluklarının oranı %8.6 olarak bulunmuştur (159). Shah ve ark.'nın araştırmasında; komplike FK sonrası EEG kullanımı ve zamanlamasını değerlendirmek için 2017 yılına kadar yapılan 41 çalışma incelenmiştir ancak randomize yüksek kaliteli bir kanıt bulunamamıştır (160). Çalışmamızda hastaların %75'ine EEG çekilmişti ve bu hastaların %60'ı normal, %15'i patolojik olarak saptanmıştı. Patolojik olan sonuçlar incelendiğinde hastaların %9'unda fokal epileptik aktivite, %5'inde jeneralize epileptik aktivite, %1'inde hafif serebral disfonksiyon tespit edildi. Literatür sonuçlarıyla uyumlu olarak EEG'de patolojik sonuç saptanan olguların 8'i basit FK, 20'si ise komplike FK ile başvurmuştu. Komplike FK ile başvuran hastalarda, anormal EEG bulguları literatüre benzer şekilde daha sık bulundu.

Santral görüntüleme yöntemleri, uzamış postiktal döneme sahip, nöbeti fokal özellikte olan, fokal nörolojik bulgu veya önceden var olan tanı almamış nörogelişimsel anomali öyküsü olan komplike FK'lı çocuklarda düşünülebilir. İlk basit FK'da santral görüntüleme önerilmemektedir (2,117). Çalışmamızda olguların %65'ine santral görüntüleme tetkiklerinden birisi yapılmıştı. Hastaların %55'ine MRG çekilmişti ve hastaların %10'unda patolojik sonuç alınmıştı. Patolojik sonuç saptanan 6 hastada araknoid kist, 3 hastada hipokampal malrotasyon, 4 hastada korpus kallozumda incelleme veya atrofi, 2 hastada benign subaraknoid genişleme, 4 hastada serebral parankim hacminde azalma, 1 hastada ensefalomalazi saptanmıştı. Hastaların %10'una BT çekilmiş olup, hepsi normal olarak sonuçlanmıştı. Çalışmamızda basit FK geçiren hastalarda literatüre göre daha fazla gereksiz santral görüntüleme tetkiki yapıldığını saptadık. Bunun nedeni; çocuk acil servisimiz protokolüne göre; kafa içinde yer kaplayan lezyonların herniasyon oluşturma riski nedeniyle LP öncesi rutin santral görüntüleme tetkiki yapılması olabilir.

Batı literatüründe FK'ların tekrarlama oranı %30-40 olarak yer almaktadır. İlk FK sonrası rekürrens oranı Nelson ve ark.'nın çalışmasında %31, Verity ve ark.'nın çalışmasında %35, Knudsen ve ark.'nın çalışmasında %37, Offringa ve

ark.'nın çalışmasında %37, Berg ve ark.'nın çalışmasında %32 olarak bulunmuştur (4,16,156,161,162). Chung ve ark.'nın Çin'de yapılan çalışmasında rekürrens oranı %21 olarak tespit edilmiştir (22). Ülkemizde Ateşoğlu ve ark.'nın çalışmasında %33, Canpolat ve ark.'nın çalışmasında %25, Özaydın ve ark.'nın çalışmasında %42 olarak bulunmuştur (27,28,34). Çalışmamızda FK rekürrensi %73 olarak bulunmuştur. 1 nöbet tekrarı olan 48 hasta (%25), 2 ve üzerinde nöbet tekrarı olan 91 hasta (%48) tespit edildi. Çalışmamızda rekürrens oranı, literatürdeki orana göre yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum bilinen kesin risk faktörleri incelendiğinde; çalışmamızdaki hasta grubunu 18 aylıktan küçük çocukların daha fazla sayıda oluşturması ve çalışmamızdaki hastalarda ailede FK öyküsünün fazla olması ile açıklanabilir. Hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması, hekim tarafından yetersiz bilgilendirme, ebeveynlerin bilinçsizliği ve ailelerin ateş izlemine ve verilen intermittan tedaviye uyumsuzlukları da FK rekürrensini yüksek bulunmasında neden olabilir.

İlk FK sonrası rekürrens için kesin risk faktörleri; ailede FK öyküsünün olması, ilk FK yaşının 18 aydan küçük olması, pik ateş değerinin düşük olması ve nöbet öncesi ateş süresinin kısa olmasıdır. Olası risk faktörü; ailede epilepsi öyküsünün olmasıdır (3). Risk sayısı arttıkça FK rekürrensi için risk artar. 2 veya daha fazla risk faktörü olan çocuklarda 2 yıl içerisinde risk %30'dan fazlayken, 3 veya daha fazla risk faktörü olanlarda %60'dan daha fazladır (3,127). Komplike FK geçirenlerde ve nörolojik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu oranlar değişebilir (144,163).

İlk FK geçirme yaşının 18 aydan az olması rekürrens için kesin risk faktörüdür. Erken yaşlarda SSS immatüritesine bağlı olarak aktivator ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin kurulamaması sonucu nöbet aktivitesinin olduğu düşünülmektedir (35,36). Çalışmaların çoğu FK rekürrensi için erken yaşın risk faktörü olduğu konusunda aynı görüştedir (22,164). Çalışmamızda rekürrens gelişenlerin %62'sinin yaşı 18 ayın altında iken, %38'inin yaşı 18 ayın üzerindedir. İlk FK yaşının 18 ayın altında olması FK rekürrensi açısından literatürle uyumlu olarak risk faktörü bulunmuştur (p=0,038).

İlk FK pik ateş değeri daha düşük olanlarda FK rekürrensi riski daha fazladır. FK sırasında vücut ısısı ve FK rekürrensi arasındaki ilişkiyi ilk inceleyen El-Radhi ve ark.'dır. Kuveyt'te 154 çocukla yaptığı çalışmada ilk FK sırasında vücut ısısı 40°C altında olanlarda rekürrens riski %66, 40°C ve üzerinde ise %10 olarak bulunmuştur (165). Berg ve ark.'nın çalışmasında da 40°C altında ilk FK'yı geçirenlerde rekürrens oranı %66, 40°C üzerinde geçirenlerde ise %10 olarak saptanmıştır (166). Çalışmamızda nöbet öncesinde ateş süresi ile ilgili veriler yetersiz olduğu için parametreler arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Vakalarımızın ilk FK sırasında pik ateş değeri 38,5°C ve altı olanların %96'sında, 38,5°C üzerinde olanların %59'unda FK rekürrensi görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak ilk nöbet pik ateş değerinin 38,5°C ve altında olması FK rekürrensi için risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0,000).

Literatürdeki çok sayıda çalışma; ailede FK öyküsünün tekrarlayan ateşli nöbetler için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve bu riskin FK öyküsüne sahip olan akraba sayısı ile arttığını bildirmiştir (4,22,126,163). Berg ve ark.'nın çalışmasında FK rekürrensi 1. derece akrabalarda FK öyküsü olanlarda %46 olarak bulunmuştur (164). Ailede FK öyküsü olanlarda rekürrens oranı %50-100 arasında değişmektedir (163). Tosun ve ark.'nın çalışmasında ailede FK öyküsü olan çocuklarda rekürrens oranı %57 olarak tespit edilmiş olup, FK rekürrensi için ailede FK öyküsü önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (130). Çalışmamızda FK rekürrensi saptanan hastaların %67'sinde ailede FK öyküsü vardır. Literatürle uyumlu olarak FK rekürrensi için ailede FK öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır (p=0,014).

Yapılan çalışmaların çoğunda FK rekürrensi için ilk FK tipinin öneminin olmadığını bildirilmektedir (16,155,156). İlk nöbet tipi komplike olanlarda FK rekürrensini daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (114). Sfaihi ve ark.'nın çalışmasında FK rekürrensi için ilk FK tipinin komplike olması risk faktörü olarak bulunmuştur (144). Pavlidou ve ark.'nın 260 çocuktan oluşan prospektif yöntemle yaptıkları çalışmada ilk nöbet tipinin komplike özellikte olması FK rekürrensi olarak önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (163). Çalışmamızda ilk FK tipi basit FK olanların %67'sinde, komplike FK olanların %86'sında FK rekürrensi görülmüştür. İlk FK tipi komplike olanlarda daha sık

rekürrens olduğu bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak ilk FK tipi ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,018$).

Çalışmaların çoğunda FK rekürrensi açısından nöromotor gelişim geriliği risk faktörü kabul edilmemektedir (113,126,167). Ancak, Verity ve ark.'nın bir çalışmasında nörolojik bozuklukları olan hastalarda FK rekürrensi riskinin arttığı gösterilmiştir (16). Benzer şekilde Wallace ve ark.'nın çalışmasında da nörolojik patolojiler ve FK tekrarı arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (168). Knudsen ve ark.'nın çalışmasında da hafif nöromotor gelişim geriliği olan çocuklarda FK rekürrensi ile nöromotor gelişim geriliği arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (15). Canpolat ve ark.'nın çalışmasında nöromotor gelişim geriliği FK tekrarı için risk faktörü olarak bildirilmiştir (28). Çalışmamızda nöromotor gelişimi normal olanların %69'unda, geri olanların %87'sinde FK rekürrensi görülmüştür. Nöromotor gelişim ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,005$).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; FK rekürrensi açısından cinsiyet, gestasyonel yaş, ek hastalıkların eşlik etmesi, ailede epilepsi öyküsü, ebeveynler arasında akrabalık olması, santral görüntüleme tetkikleri ve EEG sinucunun risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Bir çocuktaki febril nöbet öyküsü, ileride gelişecek olan epilepsinin ilk bulgusu olabilir. Dravet's sendromu ilk 1 yaşta febril nöbetlerle başlayıp, miyoklonik epilepsi olarak devam eder (169). Basit FK geçiren normal bir çocukta epilepsi gelişme riski %1-2'dir. Komplike FK, nöromotor gelişim geriliği ve ailede epilepsi öyküsü olanlarda ise %5-10'dur (12). Çin'de yapılan bir araştırmada FK geçirenlerde, normal popülasyona göre epilepsi gelişme riski 18 kat daha fazla bulunmuştur (170). Sfaihi ve ark.'nın çalışmasında FK sonrası epilepsi gelişme riski %1,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca komplike FK ve 39°C altında vücut ısısıyla nöbet geçirmenin epilepsi gelişmesi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (144). İlk FK sonrasında epilepsi riskini arttıran faktörler; ailede epilepsi öyküsü olması, nöromotor gelişim geriliği, ilk FK'nın komplike özellikte olması ve nöbet öncesi ateş süresinin kısa olmasıdır (3). Tsai ve ark.'nın bir çalışmasında;

tekrarlayan FK'nın ileri vadede epilepsi gelişme insidansını kümülatif olarak arttırdığı gösterilmiştir. İlk FK başvurusu sonrası epilepsi insidansı %8, iki ve üzerinde FK geçiren çocuklarda epilepsi riski %26 olarak bulunmuştur (131). FK sonrası gelişen epilepsilerin çoğu jeneralize tiptir. Fokal epilepsi geçiren hastaların fokal muayene bulgularının olduğu, erken yaşta FK geçirdiği ve ailede FK öyküsünün olduğu gösterilmiştir (126). Çalışmamızda 44 çocuğun (%23) uzun vadede epilepsi tanısı aldığı görülmüştür. Çalışmaya alınan tüm olgular incelendiğinde; 27 çocukta (%14) jeneralize nöbetler görülürken, 17 çocukta (%9) fokal nöbetler izlenmiştir. FK sonrası epilepsi gelişen vaka sayısındaki artışın literatüre göre fazla olma nedeni; hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması, vakalarımızda ilk FK tipi komplike olanların ve nörogelişimsel geriliği olan hastaların sayısındaki fazlalık olabilir.

Literatürde FK sonrası izlemde epilepsi gelişme insidansı ve risk faktörüyle ilgili farklı çalışmalar vardır. Bir İngiliz kohort çalışmasında; FK sonrası epilepsi insidansı %6 olarak bulunmuş ve komplike FK'nın (özellikle fokal tip) uzun vadede epilepsi gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (171). Bir ABD kohort çalışmasında ise; ilk FK sonrası epilepsi tanısı alma insidansı %6 olarak saptanmıştır. Risk faktörü olarak; ailede epilepsi öyküsü, nörogelişimsel gerilik, komplike ve tekrarlayan FK ile ateş süresinin kısa olması olarak bildirilmiştir (150). Bir Yunan kohort çalışmasında ise; ilk FK'nın komplike özellikte olması epilepsi riskini 3,6 kat, ailede epilepsi öyküsü olması 7 kat arttırdığı bulunmuştur. Epilepsi insidansı %5 olarak saptanmıştır. Farklı olarak ilk FK yaşının geç olmasının (>3 yaş) epilepsi riskini arttırdığı bildirilmiştir (172). Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında FK sonrası epilepsi insidansı %5 olarak saptanmıştır. Ailede epilepsi öyküsü, serebral palsi veya düşük APGAR skoru olanlarda risk daha fazla artmış olarak saptanmıştır (173). Hwang ve ark.'nın çalışmasında ise yeni prognostik bir gösterge olarak ebeveynlerin düşük eğitim düzeyleri gösterilmiştir (174). Kore'de yapılan çalışmada ise epilepsi için prognostik faktörler; erken doğum öyküsü, nörogelişimsel gerilik, EEG'de saptanan epileptiform aktivite ve ilk FK başvurusunda 24 saatte birden fazla nöbet geçirmek olarak saptanmıştır (175). Almojali ve ark.'nın bir çalışmasında Suudi Arabistan'da ilk febril nöbet sonrası epilepsi gelişme insidansı %6 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı

olarak epilepsi gelişmesi için risk faktörleri; ilk FK sırasında pik ateş değerinin düşük olması, gecikmiş aşılama, ilk FK süresinin uzun olması ve sık FK geçirmek olarak bulunmuştur (176). Ülkemizde ise Canpolat ve ark.'nın bir çalışmasında FK sonrası epilepsi gelişme insidansı %7 olarak saptanmıştır. FK için en önemli risk faktörü nörogelişimsel anomali olup, epilepsi riskini 21 kat arttırdığı bulunmuştur (28).

Çalışmamızda epilepsi tanısı alan hastaların %36'sının ilk FK tipi basit FK iken, %64'ünün komplike FK' dır. Literatürle uyumlu olarak ilk FK tipi ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$).

Çalışmamızda nöromotor gelişimi normal olanların %9'u, geri olanların %81'i epilepsi tanısı almıştır. Literatürle uyumlu olarak nöromotor gelişim ile epilepsi tanısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardır ($p= 0,000$).

Çalışmamızda epilepsi tanısı alanların %16'sında ailede epilepsi öyküsü yok iken, %84'ünde epilepsi öyküsü vardır. Literatürle uyumlu olarak ailede epilepsi öyküsü ile epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$).

Literatürde bazı çalışmalarda tekrarlayan FK'nın risk faktörü olduğunu gösteren araştırmalar vardır. Berg ve ark.'nın çalışmasında FK rekürrensi, ileride epilepsi gelişmesi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (150). Vestergaard ve ark.'nın Danimarka'da yaptıkları kohort çalışmasında da tekrarlayan FK öyküsü olan çocuklarda uzun vadede epilepsi gelişme riski artmış olarak bulunmuştur (173). Çalışmamızda FK rekürrensi görülen olguların %28'i epilepsi tanısı alırken, %72'sinde epilepsi gelişmemiştir. FK rekürrensi ile epilepsi tanısı almak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,004$). FK rekürrens sayısı 5'in altında olan hastaların %21'i, FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olan hastaların %46'sı epilepsi tanısı almıştır. Çalışmamızda FK rekürrens sayısı ile epilepsi gelişmesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olma durumu, olmayanlara göre epilepsi gelişmesini 3,2 kat arttırmıştır ($OR=3,2$) (%95 CI: 1,4-7,1).

Çalışmamızda ailede FK öyküsü ve ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi olan çocuklarda uzun vadede epilepsi riskinde artış saptanmıştır. Epilepsi tanısı alanların %64'ünde ailede FK öyküsü yokken, %36'sında vardır. Ailede FK öyküsü

ve epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi olanların %40'ında, olmayanların %19'unda epilepsi tanısı vardır. Ebeveynlerde akrabalık ilişkisi ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,008$). Bu sonuçlar henüz tespit edilemeyen ve akraba evlilikleri ile insidansları artan bazı genetik anomalilerin epilepsi riskini arttırdığını düşündürmektedir.

Sfaihi ve ark.'nın çalışmasında ilk FK sırasında pik ateş değerinin 39°C altında olan çocuklarda epilepsi riskinin arttığı saptanmıştır (144). Canpolat ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde ilk FK sırasında pik ateş değeri 39°C altında olanlarda uzun vadede epilepsi riskinin arttığı bildirilmiştir (28). Çalışmamızda epilepsi tanısı alanların %9'unda $38,5^{\circ}\text{C}$ ve altında, %91'inde $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde pik ateş değeri vardır. Araştırmamızda ilginç bir sonuç olarak; FK sırasındaki pik ateş değeri ve epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,000$). Hastaları pik ateş değeri $38,5^{\circ}\text{C}$ değerini referans alarak 2 gruba ayırmamız bu sonucu almamızda neden olabilir. Hastaları 39°C değerini referans alarak 2 gruba ayırdığımızda ise; ilk FK pik ateş değeri ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,096$).

FK sonrası gelişen epilepsiyi öngörmede EEG'nin rolü tartışmalıdır. Yapılan son araştırmalarda EEG özelliklerinin uzun vadede gelişebilecek epilepsi açısından prognozu belirleyebileceği gösterilmiştir. Özellikle frontal paroksizmal EEG anormalliklerinin ileride gelişebilecek epilepsi açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir (177). Kore'de 249 çocukla yapılan bir çalışmada da FK sonrası epilepsi gelişmesi için o dönemde çekilen EEG anormallikleri risk faktörü olarak bulunmuştur (175). Çalışmamızda epilepsi tanısı alanların %44'ünde EEG sonucu normal, %56'sında anormal olarak saptanmıştır. EEG sonucu ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$).

Literatür tarandığında beyin MRG ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin büyük oranda normal saptandığı ve epilepsi gelişimi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (28). Epilepsi tanısı alan hastaların %72'sinde santral görüntüleme sonucu normal iken, %28'inde anormal saptanmıştır. Literatür taramasından farklı

olarak santral görüntüleme sonucu ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p=0,009$).

Çalışmamızda hastalarda eşlik eden hastalık varlığında epilepsi riski artmış olarak bulunmuştur. Epilepsi tanısı alanların %80'inin ek hastalığı yok iken, %21'inin vardır. Ek hastalığa sahip olmak ile epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.022$).

Araştırmamızın sonucunda ilk FK yaşı, cinsiyet, gestasyonel yaş, ateş odağı ile takiplerde epilepsi gelişmesi açısından literatüre uygun olarak risk faktörü bulunmamıştır.

FK etyolojisine yönelik birçok çalışma mevcuttur ancak patofizyolojisi henüz net değildir. Hastanın yaşı, ateş, sitokinler ve immün yanıt, genetik faktörleri aşı ve eser element düzeyindeki değişiklikler gibi birçok neden etyoloji için tartışılmaktadır. Literatürü incelediğimizde son çalışmalarda, sitokin düzeyleri, sitokin gen polimorfizmleri ve FK ilişkisi araştırılmıştır. Fakat literatürde FK ile başvurup sitokin gen polimorfizmi saptanan hastaların; FK rekürrensi ve uzun dönem takiplerde epilepsiye dönme prevalansı ve risk faktörlerini araştırılan bir çalışma yoktur. Bu nedenle 2. hasta grubumuzda 2007 yılında ilk FK ile başvurup IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan çocukları araştırdık.

Literatürde FK etyopatogenezini aydınlatmak için sitokin gen polimorfizmini araştıran çalışmalar mevcuttur. Virta ve ark.'nın Finlandiya'da PCR-RFLP yöntemi kullanarak yaptığı bir çalışmada; FK tanısı alan hastaların IL-1 β (-511) 2. allelinde artış bulunmuştur (178). Serdaroğlu ve ark.'nın PCR-RFLP yöntemiyle yaptığı bir çalışmada; IL-1 β TT genotipinde ve tüm T allellerinde önemli bir artış saptanmıştır (179). Chou ve ark.'nın Tayvan'da PCR-RFLP yöntemi kullanarak yaptığı bir çalışmada; FK tanısı alan grup ve kontrol grup arasında IL-1 β promotor ve ekzon 5 bölgeleri ve IL-10 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (180). Haspolat ve ark.'nın ELISA yöntemi ile yaptığı bir çalışmada; FK tanısı alan çocukların BOS IL-1 β ve nitrit düzeyinde anlamlı bir artış bulunmuştur (181). Straussberg ve ark.'nın İsrail'de ELISA yöntemiyle yaptığı bir çalışmada; FK tanısı alanlarda periferik kanda mononükleer hücrelerde anlamlı bir IL-10 üretiminde artış saptanmıştır (182). Virta ve ark.'nın ELISA yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada; FK tanısı alanlarda, kontrol

grubuna göre plazmada IL-10 düzeyindeki artış anlamlı bulunmazken, plazma IL-1RA/IL1 β oranında anlamlı bir artış saptanmıştır (183). Al Morshedy ve ark.'nın Mısır'da PCR-RFLP ve ELISA yöntemleri kullanarak yaptığı bir çalışmada; FK tanısı alanlarda IL-1 β (-511) promotor bölgesinde T allel veya TT genotipi ve IL-1RA II/II genotipi varlığı risk faktörü olarak bulunmuştur (184). Nur ve ark.'nın PCR-RFLP ve ELISA yöntemleri kullanarak yaptığı bir çalışmada; IL-10 (-1082) G alleli genotipi taşımanın FK tanısı alan çocuklarda yüksek olduğu saptanmıştır. FK öyküsü olan çocuklarda periferal kanda IL-1 β ve IL-10 sentezinin anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuş, ancak üretimi artan sitokin sentezi ile IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) genotipleri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (185).

Çalışmamızda FK rekürrensi gelişen hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %77'sinde G/A, %9'unda A/A, %15'inde G/G polimorfizmi saptanmıştır. FK rekürrensi ve IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,131$). Belirttiğimiz sitokin gen polimorfizmi olan hastalarda FK rekürrensi görülme sıklığı aslında yüksek oranda saptanmış olup, çalışmamızdaki kişi sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olabilir. Literatürde benzer çalışma yoktur.

Çalışmamızda FK rekürrensi gelişen hastaların IL-10 (-1082) bölgesinde %56'sında G/A, %15'inde A/A, %29'unda G/G polimorfizmi saptanmıştır. FK rekürrensi ve IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,219$). Literatürde benzer çalışma yoktur.

Çalışmamızda epilepsi tanısı alan hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde %79'unda G/A, %5'inde A/A, %16'sında G/G polimorfizmi saptanmıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,407$). Literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda epilepsi tanısı alan hastaların IL-10 (-1082) bölgesinde %68'inde G/A, %21'inde A/A, %11'inde G/G polimorfizmi saptanmıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,006$). IL-10 (-1082)

bölgesindeki polimorfizm sonucu saptanan G/A, A/A ve G/G genotipleri arasında epilepsi geliştirme riski açısından istatistiksel olarak fark mevcuttur. Bonferroni düzeltmesine göre; G/A ve A/A polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığı, G/G polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığına göre daha yüksek bulunmuştur. Nur ve ark.'nın bir çalışmasında ilk FK ile başvurup ailede epilepsi öyküsü olan hastalarda IL-1 β (-511) bölgesinde G/G ve IL-10 (-1082) G/A polimorfizminin kontrol grubuna göre daha fazla saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız bu sonucu desteklemekte olup; ilk FK sonrası epilepsi gelişmesinde genetik zeminin önemi vurgulanmaktadır (185). Literatürde benzer başka bir araştırma bulunamamıştır.

FK sonrası IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalar G alleli genotipi taşıyanlar ve taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. G alleli genotipi taşıyan hastaların %47'si, G alleli genotipi taşımayanların %17'si epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,213$). Ancak çalışmamızdaki kişi sayısı daha fazla olsaydı bu iki parametre arasındaki ilişki anlamlı çıkabilirdi. Literatürde benzer bir araştırma yoktur.

IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalar A alleli genotipi taşıyanlar ve taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. A alleli genotipi taşıyan hastaların %43'ü, A alleli genotipi taşımayanların da %43'ü epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=1,00$). Literatürde benzer bir araştırma yoktur.

FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalar G alleli genotipi taşıyanlar ve taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. G alleli genotipi olan hastaların %40'ı, G alleli genotipi taşımayanların %67'si epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,378$). Bu bölgede G allelinin bulunmaması, G alleli genotipi bulunmasına göre epilepsi olasılığını arttırmaktadır. Literatürde benzer bir araştırma yoktur.

IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalar A alleli genotipi taşıyanlar ve taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. A alleli genotipini bulunduran hastaların %61'i, A alleli genotipini taşımayanların ise %13'ü epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$). IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunması durumu, A alleli bulunmamasına göre epilepsi gelişmesini 10,8 kat arttırmıştır (OR=10,8) (%95 CI: 2,04-57). Literatürde benzer bir araştırma yoktur.

Özellikle 2. çalışma grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar ile yaptığımız araştırma Türk popülasyonunda öncül çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızla ilgili sınırlayıcı faktörler; retrospektif olması nedeniyle verilerin bir kısmına ulaşamaması ve tek merkezli olmasıdır. Elde edilen bulguların FK prognozuna ve tedavisine yönelik katkıların nasıl olacağı konusunda daha fazla çalışma ve daha çok sayıda hasta grubuna ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya; 1 Eylül 2005 ve 1 Eylül 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde muayene olmuş, FK tanısı almış 191 hasta elektronik hasta dosyalarından taranarak retrospektif yöntemlerle dahil edildi. İlk FK başvurusu sonrasında FK rekürrensi ve uzun vadede epilepsi gelişmesi açısından prevalans, risk faktörleri ve prognozla ilişkili faktörleri belirlemek için oluşturduğumuz 1. çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şu sonuçlara ulaşıldı:

- İlk kez FK ile başvuran erkeklerin oranı, kızlardan daha fazlaydı. Erkek/kız oranını 1,7/1 olarak tespit ettik.
- İlk kez FK geçirme yaşı ortalama 22 ay (± 14), medyan 18 aydı. 111 hastanın (%58) yaşı 18 ay ve altındaydı.
- FK için ateş odağı en sık ÜS YE olarak saptandı. Diğer ateş odaklarını sırasıyla akut otitis media, alt solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, PFAPA, FMF, 6. hastalık ve aşı oluşturdu.
- Tespit edilebilen enfeksiyon etkeni en sık influenza A olarak bulundu. Diğer etkenler sırasıyla parainfluenza, adenovirüs, E. histolytica, E. coli, RSV-A, rotavirüs, Mycoplasma, VZV, C. jejuni olarak saptandı.
- Ailede FK öyküsü 118 hastada (%62), ailede epilepsi öyküsü 51 hastada (%27), ebeveynleri arasındaki akrabalık ilişkisi 35 hastada (%18) mevcuttu.
- İlk FK tipi olarak basit FK 141 hastada (%74), komplike FK 50 hastada (%26) tespit edildi. Tüm vakalar incelendiğinde; 27 hastada (%14) ilk 24 saatte birden fazla, 5 hastada (%3) fokal, 14 hastada (%6) ise 15 dakikadan uzun süren nöbet öyküsü mevcuttur. 1 hastada (%1) fokal nöbet ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı görülürken, 3 hastada (%2) ise 15 dakikadan uzun süren nöbet ve ilk 24 saatte nöbet tekrarı izlenmiştir.
- İlk FK ile başvuran 45 hastaya (%24) LP yapılmış olup, hiçbir vakada menenjit saptanmadı.
- 143 hastaya (%75) EEG çekilmiş olup 28 hastada (%15) patolojik sonuç saptandı. İlk FK tipi komplike olanlarda patolojik EEG sıklığı daha fazla bulundu.

- İlk FK ile başvuran 124 hastaya (%65) santral görüntüleme yapılmış olup, 20 hastanın (%10) sonucu patolojik olarak saptandı.
- İlk FK sonrası 139 hastada FK tekrarı izlenmiş olup, rekürrens oranını %73 olarak saptadık.
- İlk FK sonrası izlemde FK rekürrensi için risk faktörleri; hasta yaşının 18 ay ve altında olması, pik ateş değerinin 38,5°C ve altında olması, ailede FK öyküsü, nöromotor gelişim geriliği ve komplike FK ile başvurudur ($p<0,05$).
- İlk FK sonrası 44 hastanın (%23) uzun vadede epilepsi tanısı aldığı görülmüştür. Epilepsi tanısı alan 27 hastada (%14) jeneralize nöbetler, 17 hastada (%9) fokal nöbetler izlenmiştir.
- İlk FK sonrası izlemde epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri; nöromotor gelişim geriliği, komplike FK ile başvuru, ailede epilepsi öyküsü, ailede FK öyküsü, ebeveynler arası akrabalık öyküsü, EEG sonucunun patolojik olması, eşlik eden ek hastalığın olması, santral görüntüleme sonucunda anormallik olması ve tekrarlayan FK öyküsü olması olarak bulunmuştur ($p<0,05$).
- FK rekürrens sayısı 5'in altında olan 21 hasta (%21), FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olan 18 hasta (%46) epilepsi tanısı almıştır. FK rekürrens sayısı 5 ve üzerinde olma durumu, olmayanlara göre epilepsi gelişmesini 3,2 kat arttırmıştır (OR=3,2) (%95 CI: 1,4-7,1).

Doç. Dr. Banu Nur'un 2007 yılında yapmış olduğu tez çalışmasında febril nöbet geçiren çocuklardan; IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan 44 olgu elektronik hasta dosyalarından retrospektif yöntemlerle taranarak 2. çalışma grubumuza dahil edildi. İlk FK başvurusu sonrasında sitokin gen polimorfizmi saptanan hastalarda FK rekürrensi ve uzun vadede epilepsi gelişmesi açısından prevalans, risk faktörleri ve prognozla ilişkili faktörleri belirlemek için oluşturduğumuz 2. çalışma grubunda istatistiksel olarak şu sonuçlara ulaşıldı:

- İlk FK sonrası izlemde FK rekürrensi 32 hastada (%73) saptandı.
- FK rekürrensi gelişen hastaların IL-1 β (-511) bölgesinde G/A polimorfizmi saptanan 26 hastada (%84), A/A polimorfizmi saptanan 3 hastada (%50),

G/G polimorfizmi saptanan 5 hastada (%71) FK rekürrensi gelişmiştir. Belirttiğimiz sitokin gen polimorfizmi olan hastalarda FK rekürrensi görülme sıklığı aslında yüksek oranda saptanırken; FK rekürrensi ve IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0,131$). Çalışma grubundaki kişi sayısı artarsa anlamlı sonuç çıkma olasılığı yüksektir.

- İlk FK sonrası izlemde 19 hasta (%43) epilepsi tanısı almıştır.
- İlk FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde G/A polimorfizmi saptanan 13 hasta (%59), A/A polimorfizmi saptanan 4 hasta (%67), G/G polimorfizmi saptanan 2 hasta (%13) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). G/A ve A/A polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığı, G/G polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığına göre daha yüksek bulunmuştur.
- İlk FK sonrası IL-1 β (-511) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalardan G alleli genotipi taşıyan 18 hasta (%47) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-1 β (-511) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,213$). Ancak çalışmamızdaki kişi sayısı daha fazla olsaydı bu iki parametre arasındaki ilişki anlamlı çıkabilirdi.
- İlk FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde G alleli taşıyan 15 hasta (%40), G alleli taşımayan 4 hasta (%67) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde G alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,378$). Bu bölgede G alleli genotipi bulunmaması, G alleli genotipi bulunmasına göre epilepsi olasılığını arttırmaktadır.
- İlk FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunduran 17 hasta (%61) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$). IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunması durumu, A alleli genotipi bulunmamasına göre epilepsi gelişmesini 10,8 kat arttırmıştır (OR=10,8) (%95 CI: 2,04-57).

FK prognozu çoğunlukla iyidir ancak yüksek oranda tekrarlaması ve genel popülasyona kıyasla ileri vadede daha sık epilepsi riski taşıması nedeniyle bulduğumuz risk faktörlerine sahip hastaların daha yakından takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle FK rekürrensi ve epilepsi riski olan çocukların aileleri ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, ateşin kontrol altına alınması sağlanmalı, FK geliştiğinde gerekli önlemler alınmalıdır.

Epilepsi etyolojisindeki en önemli nedenlerden birisi genetik nedenlerdir. Ülkemizde akraba evliliği sık yapılmaktadır. Akraba evlilikleri sonucu epilepsi ve birçok genetik hastalığa yatkınlık artmakta olup, bu ailelere genetik tarama ve danışmanlık önerilmelidir.

FK rekürrensi ve takiplerde epilepsi gelişmesi açısından risk faktörlerini belirlemek için belirli merkezlerde kohort çalışması yapılması faydalı olacaktır. Literatürde FK rekürrensi ve epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri belirtilmesine rağmen farklılıklar söz konusudur. Kesin risk faktörlerini belirleyebilmek için belirli merkezlerde prospektif yöntemlerle yapılacak kohort çalışmaları gerekmektedir.

Çalışmamızın bulguları 1. grubun 3,5 yıl, 2. grubun ise 13 yıl takibiyle elde edilmiştir. Çalışmamızda IL-10 (-1082) bölgesinde G/A ve A/A polimorfizmi saptanması ile bu bölgede A alleli genotipi bulunması, uzun vadede epilepsi gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma ile epilepsi etyolojisinin netleşmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve sitokin gen mutasyonu olanların prognozları açısından literatüre katkıda bulunduk. Böylece çalışmamız FK oluşumu, genetik geçiş, risk faktörleri ve tedavi konularında yeni çalışmalara ışık tutacaktır.

7. ÖZET

Febril Konvülziyon ile Başvuran Hastalarda ve IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) Gen Polimorfizmi Saptananlarda Rekürrens ile Uzun Vadede Epilepsiye Dönme Prevalans, Risk Faktörleri ve Prognozun Araştırılması

Febril konvülziyon (FK); bebeklik veya çocuklukta, genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında görülen, ateş ile ilişkili olan ancak intrakraniyal enfeksiyon ve nöbete neden olabilecek başka bir neden yokken meydana gelen bir olay olarak tanımlanır. FK görülme sıklığı %2-5 arasındadır. FK insidans çalışmalarında pik yaşı 18 ay olarak bulunmuştur. FK, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluk olmasına rağmen patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Genetik yatkınlık sonucu henüz immatür olan sinir sisteminin, ateşe olan duyarlılığı nedeniyle oluşturduğu yaşa bağımlı bir olaydır.

Çalışmamızda 1 Eylül 2005 ve 1 Eylül 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde muayene olmuş, FK tanısı almış 191 hasta elektronik hasta dosyalarından retrospektif yöntemlerle taranarak 1. çalışma grubunu oluşturdu. 2007 yılında ilk kez FK ile başvuran çocuklardan; IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan 44 olgu elektronik hasta dosyalarından retrospektif yöntemlerle taranarak 2. çalışma grubunu oluşturdu. 2 çalışma grubunda da FK rekürrensi ile uzun vadede epilepsiye dönme prevalans, risk faktörleri ve prognozu belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki 191 hastadan oluşan 1. grupta; ilk kez FK ile başvuran erkeklerin oranı, kızlardan daha fazlaydı. Erkek/kız oranını 1,7/1 olarak tespit ettik. İlk kez FK geçirme yaşını ortalama 22 ay (± 14), medyan 18 ay olarak saptadık. 111 hastanın (%58) yaşı 18 ay ve altındaydı. FK için ateş odağı en sık üst solunum yolu enfeksiyonu olarak saptandı. Tespit edilebilen enfeksiyon etkeni en sık influenza A olarak bulundu. İlk FK tipi olarak basit FK 141 hastada (%74), komplike FK 50 hastada (%26) tespit edildi. İlk FK ile başvuran 45 hastaya (%24) LP yapılmış olup, hiçbir vakada menenjit saptanmadı. 143 hastaya (%75) EEG çekilmiş olup 28 hastada (%15) patolojik sonuç saptandı. İlk FK ile başvuran 124 hastaya (%65) santral görüntüleme yapılmış olup, 20 hastanın (%10) sonucu patolojik olarak

saptandı. İlk FK sonrası 139 hastada FK tekrarı izlenmiş olup, rekürrens oranını %73 olarak saptadık. İlk FK sonrası izlemde FK rekürrensi için risk faktörleri; hasta yaşının 18 ay ve altında olması, pik ateş değerinin 38,5°C ve altında olması, ailede FK öyküsü, nöromotor gelişim geriliği ve komplike FK ile başvuru (p<0,05). İlk FK sonrası 44 hastanın (%23) uzun vadede epilepsi tanısı aldığı görülmüştür. Epilepsi tanısı alan 27 hastada (%14) jeneralize nöbetler, 17 hastada (%9) fokal nöbetler izlenmiştir. İlk FK sonrası izlemde epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri; nöromotor gelişim geriliği, komplike FK ile başvuru, ailede epilepsi öyküsü, ailede FK öyküsü, ebeveynler arası akrabalık öyküsü, EEG sonucunun patolojik olması, eşlik eden ek hastalığın olması, santral görüntüleme sonucunda anormallik olması ve tekrarlayan FK öyküsü olması olarak bulunmuştur (p<0,05). IL-1 β (-511) ve IL-10 (-1082) gen polimorfizmi saptanan 44 hastadan oluşan 2. grupta ilk FK sonrası izlemde 32 hastada (%73) rekürrens saptandı. FK rekürrensi ve sitokin gen polimorfizmi saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. İlk FK sonrası izlemde 19 hasta (%43) epilepsi tanısı almıştır. İlk FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde G/A polimorfizmi saptanan 13 hasta (%59), A/A polimorfizmi saptanan 4 hasta (%67), G/G polimorfizmi saptanan 2 hasta (%13) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006). G/A ve A/A polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığı, G/G polimorfizmi sonucu epilepsi gelişme olasılığına göre daha yüksek bulunmuştur. İlk FK sonrası IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunduran 17 hasta (%61) epilepsi tanısı almıştır. FK sonrası epilepsi gelişmesi ile IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,002). IL-10 (-1082) bölgesinde A alleli genotipi bulunması durumu, A alleli genotipi bulunmamasına göre epilepsi gelişmesini 10,8 kat arttırmıştır (OR=10,8) (%95 CI: 2,04-57).

FK prognozu çoğunlukla iyidir ancak yüksek oranda tekrarlaması ve genel popülasyona kıyasla ileri vadede daha sık epilepsi riski taşıması nedeniyle riskli hastaların daha yakından takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle FK rekürrensi ve epilepsi riski olan çocukların aileleri ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, ateşin kontrol altına alınması sağlanmalı, FK geliştiğinde gerekli önlemler alınmalıdır.

Çalışmamızda ilk FK sonrası başvuran ve IL-10 (-1082) bölgesinde polimorfizm saptanan hastalarda ileri dönemlerde epilepsi gelişmesi risk faktörü olarak bulunmuştur. Epilepsi etyolojisinin netleşmesi ve sitokin gen mutasyonlarına sahip çocukların uzun vadedeki prognozları açısından daha fazla vaka sayısı ile çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece FK oluşumu, genetik geçiş, rekürrens ve tedavi konularında yeni yaklaşımlara ışık tutulacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Febril konvülziyon, rekürrens, risk faktörleri, polimorfizm



8. ABSTRACT

Study of Recurrence and in the Long-Term Epilepsy Development, Prevalence, Risk Factors and Prognosis in Patients Presenting with Febrile Convulsion and IL-1 β (-511) and IL-10 (-1082) Gene Polymorphism Identified

Febrile convulsion (FC) is defined as an event occurring between 6 months and 5 years of age, associated with fever when there is no other cause leading to intracranial infection and seizures. The incidence of FC is between 2-5%. The peak age of FC occurrence is 18 months of age. Although FC is the most common neurological disorder in childhood, underlying pathophysiology remains unclear. It is an age-dependent event caused by the central nervous system, which is immature as a result of genetic predisposition as being sensitive to fever.

In our study, 191 patients diagnosed with FC between September 1, 2005, and September 1, 2018, in the Pediatric Emergency Department and Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Akdeniz University Medical Faculty were retrospectively scanned and constituted the first study group. Among the children who referred with first FC in 2007; 44 patients with IL-1 β (-511) and IL-10 (-1082) gene polymorphisms were obtained as second study group that retrospectively scanned from patient files. We aimed to identify the prevalence, risk factors, and prognosis of epilepsy occurrence in the long-term with FC recurrence for both study groups.

In the first group involving 191 patients in our study; the rate of males who applied for the first time with FC was higher than that of females. We determined the male / female ratio as 1.7 / 1. The average age of FC occurrence was 22 months ($\pm$ 14) and the median was 18 months of age. The age of 111 patients (58%) was 18 months and lower. The most common fever focus of FC was found to be the upper respiratory tract infection. The most common detectable infection cause was found to be influenza A. As the first type of FC, simple FC was detected in 141 patients (74%) and complex FC in 50 patients (26%). LP was performed in 45 patients (24%) referring as the first FC and meningitis was not demonstrated in any case.

EEG was performed in 143 patients (75%), and 28 patients (15%) had pathological results. Central imaging was performed in 124 patients (65%) referring as the first FC, and the results of 20 patients (10%) were reported pathological. After the first FC, in 139 patients recurrence of FC is defined and we determined recurrence rate as 73%. Risk factors for FC recurrence in the follow-up after the first FC are patient age 18 month or below, peak fever 38.5°C or below, family history of FC, neuromotor developmental retardation and complex FC application ($p < 0.05$). After the first FC, 44 patients (23%) were diagnosed as epilepsy in the long-term. Generalized seizures were observed in 27 patients (14%) diagnosed with epilepsy, and focal seizures were observed in 17 patients (9%). Risk factors for the development of epilepsy in the follow-up after the first FC included neuromotor developmental retardation, complicated FC, family epilepsy history, family FC history, parental consanguineous history, pathological EEG outcome, accompanying additional disease, an abnormal result of central imaging and recurrent FC history ($p < 0.05$). In the second group consisting of 44 patients with IL-1 β (-511) and IL-10 (-1082) gene polymorphism, in the follow-up after the first FC, the recurrence was detected in 32 patients (73%). No statistically significant difference was found in terms of detection cytokine gene polymorphism and FC recurrence. In the follow-up after first FC, 19 patients (43%) were diagnosed with epilepsy. After the first FC, 13 patients (59%) with G / A polymorphism in the IL-10 (-1082) region, 4 patients (67%) with A / A polymorphism and 2 patients (13%) with G / G polymorphism were diagnosed with epilepsy. Development of epilepsy after first FC and detection polymorphism in the IL-10 (-1082) region was found statistically significant ($p = 0.006$). The probability of developing epilepsy with G / A and A / A polymorphism was higher than G / G polymorphism. 17 patients (61%) with the A allele genotype in the IL-10 (-1082) region were diagnosed as epilepsy in the follow up after first FC. A statistically significant relationship was found between the development of epilepsy after FC and carrying the A allele genotype in the IL-10 (-1082) region ($p = 0.002$). The presence of the A allele genotype in the IL-10 (-1082) region increased the development of epilepsy 10.8 times compared to the absence of the A allele genotype (OR = 10.8) (95% CI: 2.04-57).

The prognosis of FC is usually good, however, patients under risk should be followed-up more closely due to higher risk of recurrency and epilepsy in the future compared to the general population. In particular, families of children at risk of FC recurrence and epilepsy should be informed in detail, fever should be preserved under control, and necessary precautions should be taken when FC develops. The findings of our study were obtained by a follow-up of 3.5 years in the first group and 13 years in the second group. In our study, determination of polymorphism in the IL-10 (-1082) region in the patients who applied after the first FC was found to be a risk factor for development of epilepsy in the follow-up. Studies are needed with a higher number of cases in terms of the long-term prognosis of children with cytokines gene mutations and clarification of the etiology of epilepsy is required. Our study will lead to new studies on the formation, genetic transition, recurrence, and treatment of FC.

Keywords: Febrile convulsion, recurrence, risk factors, polymorphism

9. KAYNAKLAR

1. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy: commission on epidemiology and prognosis. *Epilepsia*. 1993;34(4):592–6.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline- Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389–94.
3. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS. Swaiman's pediatric neurology : principles and practice. 2017. 1403 p.
4. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995;36(4):334–41.
5. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1 β levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol*. 2007;22(6):689–92.
6. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends Neurosci*. 1995 Feb;18(2):83–8.
7. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19(1):683–765.
8. Peneş NO, Weber B, Păun SD. Role of genetic polymorphism in nutritional supplementation therapy in personalized medicine. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):53–8.
9. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott M, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun*. 1999 Sep 29;1(1):3–19.
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
12. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have

- experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029–33.
13. Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, Duhaime A, Dlugos DJ, Golden JA. Dysplasia: A common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003;61(3):365–8.
 14. National Institutes of Health Consensus Statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics*. 1980;66(6):1009–12.
 15. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*. 1994;124(4):574–84.
 16. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6478):1307–10.
 17. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: A population-based study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):529–34.
 18. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: An overview. Vol. 32, *Brain and Development*. 2010. p. 64–70.
 19. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology*. 1984;34(2):175–81.
 20. Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE. Convulsions among the chamorro people of guam, Mariana Islands: II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol*. 1972;95(3):299–304.
 21. Sillanpää M, Camfield P, Camfield C, Haataja L, Aromaa M, Helenius H, et al. Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol*. 2008;38(6):391–4.
 22. Chung B, Wat LCY, Wong V. Febrile seizures in southern chinese children: incidence and recurrence. *Pediatr Neurol*. 2006;34(2):121–6.
 23. Mccrorie K, Thorburn J, Symonds J, Turner SW. Falling admissions to hospital with febrile seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 2019;104(8):750–4.
 24. Byeon JH, Kim GH, Eun BL. Prevalence, incidence, and recurrence of

- febrile seizures in Korean children based on national registry data. *J Clin Neurol*. 2018;14(1):43–7.
25. Miri Aliabadi G, Khajeh A, Oveisi A, Poorjangi M. Prevalence of febrile seizures in children in Zahedan, south east of Iran. *Iran J child Neurol*. 2019;13(3):93–7.
 26. Aydin A, Ergor A, Ozkan H. Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence. *Pediatr Int*. 2008 Apr;50(2):216–20.
 27. Ateşoğlu M, İnce T, Lüleci D, Ergör A, Aydın A. Sociodemographic risk factors for febrile seizures: A school-based study from Izmir, Turkey. *Seizure. J Pediatr Res*. 2018;5(4):208-13.
 28. Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018;55:36–47.
 29. Mikkonen K, Uhari M, Pokka T, Rantala H. Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):424–7.
 30. Ogihara M, Shirakawa S, Miyajima T, Takekuma K, Hoshika A. Diurnal variation in febrile convulsions. *Pediatr Neurol*. 2010;42(6):409–12.
 31. Millichap JJ, Millichap JG. Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr Neurol Briefs*. 2015;29(4):29.
 32. Shinnar S. Febrile seizures. In: *Treatment of Pediatric Neurologic Disorders*. 2005. p. 73.
 33. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):SC10-3.
 34. Özeydin E, Yaşar MZ, Güven A, Değerliyurt A, Vidinlisan S, Köse G. The clinical characteristic and risk factors of 1385 cases with febrile convulsion. Vol. 5, *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis*. 2011.
 35. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1999;53(8):1742–8.
 36. Yang L, Li F, Zhang H, Ge W, Mi C, Sun R, et al. Astrocyte activation and memory impairment in the repetitive febrile seizures model. *Epilepsy Res*.

- 2009;86(2–3):209–20.
37. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of carl reinhold august wunderlich. *JAMA J Am Med Assoc.* 1992;268(12):1578–80.
 38. Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *Sted* 2003;12(1):10-14.
 39. Bergman DA, Baltz RD, Cooley JR, Hickson GB, Miles P V., Shook JE, et al. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. Vol. 103, *Pediatrics.* 1999. p. 1307–9.
 40. Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K. Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath. *Brain Dev.* 1997;19(3):212–6.
 41. Gokcil Z, Ipekdal HI, Ulas UH, Odabasi Z. Hot water epilepsy: seizure type, water temperature, EEG findings and treatment. *Neurologist.* 2010;16(2):109–12.
 42. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004 Jul;3(7):421–30.
 43. Liebrechts MT, McLachlan RS, Leung LS. Hyperthermia induces age-dependent changes in rat hippocampal excitability. *Ann Neurol.* 2002;52(3):318–26.
 44. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. Vol. 111, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003.
 45. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. Vol. 2, *NeuroImmunoModulation.* 1995. p. 241–8.
 46. Heida JG, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1 β in febrile seizures. Vol. 31, *Brain and Development.* 2009. p. 388–93.
 47. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):469–72.
 48. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics.* 2001;108(4):E63.

49. Millichap JG, Millichap JJ. Influenza virus and febrile convulsions. *J Infect Dis.* 2004;189(3):564–564.
50. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Child's Nerv Syst.* 1996;12(9):534–9.
51. Kaputu Kalala Malu C, Mafuta Musalu E, Dubru J-M, Leroy P, Tomat AM, Misson JP. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children. *Rev Med Liege.* 2013;68(4):180–5.
52. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, Roma ES, Papageorgiou F, Kakourou T, et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol.* 2010;42(1):28–31.
53. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331(7):432–8.
54. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis.* 1993;167(5):1197–200.
55. Naric J, Rissland J, Simon A, Poryo M, Gortner L, Meyer S. Role of multiplex PCR analysis in children with febrile seizures. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167(11–12):246–50.
56. Chen Y, Chong CY, Cook AR, Sim NTW, Horby P, La HH. Temporal relationship between occurrences of hand, foot and mouth disease, respiratory virus detection and febrile seizures in children in tropical Singapore: A time-series analysis. *Epidemiol Infect.* 2019;147.
57. Hu MH, Lin KL, Wu CT, Chen SY, Huang GS. Clinical characteristics and risk factors for seizures associated with norovirus gastroenteritis in childhood. *J Child Neurol.* 2017;32(9):810–4.
58. Kang B, Kim DH, Hong YJ, Son BK, Kim DW, Kwon YS. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure.* 2013;22(7):560–4.
59. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Febrile seizures in the

- era of rotavirus vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jun 10;5(2):207–9.
60. Van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, Galama JMD. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr.* 2004;145(6):800–5.
61. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis.* 2003 Sep;188(5):690–8.
62. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol.* 2010;68(5):762–6.
63. Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C, Asano Y. Influenza encephalopathy associated with infection with human herpesvirus 6 and/or human herpesvirus 7. *Clin Infect Dis.* 2002;34(4):461–6.
64. Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon- α to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol.* 2002 Oct;27(4):289–92.
65. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. Vol. 344, *New England Journal of Medicine.* 2001. p. 1917–28.
66. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol.* 2005;32(5):307–10.
67. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. Vol. 35, *Pediatric Neurology.* 2006. p. 165–72.
68. 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(8):781–7.
69. Donnelly S, Loscher C, Mills KH, Lynch MA. Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1 β and glutamate. *Neuroreport.* 1999;10(9):1821–5.
70. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, Nakai S, Hirai Y, Satoh M. Convulsants induce interleukin-1 β messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;171(2):832–7.
71. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from

- LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 79(8–9):810–6.
72. Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J. Interleukin-1 β inhibits γ -aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292(2):497–504.
 73. Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem*. 1998;273(1):302–8.
 74. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine. Vol. 226, *Immunological Reviews*. 2008. p. 205–18.
 75. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993;269(14):1829–35.
 76. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci*. 2014;25(1):129–61.
 77. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015;17(2):124–33.
 78. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. Epilepsy after febrile seizures: twins suggest genetic influence. *Pediatr Neurol*. 2016 Feb 1;55:14–6.
 79. Leung AKC, Robson WLM. Febrile seizures. *J Pediatr Heal Care*. 2007;21(4):250–5.
 80. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet*. 1996 Apr;33(4):308–12.
 81. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet*. 1998;7(1):63–7.
 82. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet*.

- 1999;65(4):1078–85.
83. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R, Schiavon E, Annesi F, Cassulini RR, et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18177–82.
 84. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet*. 2000;9(1):87–91.
 85. Nabbout R. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*. 2002;125(12):2668–80.
 86. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*. 2004;63(10):1803–7.
 87. Hedera P, Ma S, Blair MA, Taylor KA, Hamati A, Bradford Y, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia*. 2006;47(10):1622–8.
 88. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: A mutation in the $\gamma 2$ -subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28(1):46–8.
 89. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABAA receptor $\gamma 2$ -subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001;28(1):49–52.
 90. Kananura C, Haug K, Sander T, Runge U, Gu W, Hallmann K, et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol*. 2002;59(7):1137–41.
 91. Nabbout R, Baulac S, Desguerre I, Bahi-Buisson N, Chiron C, Ruberg M, et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology*. 2007;68(17):1374–81.
 92. Dai X-H, Chen W-W, Wang X, Zhu Q-H, Li C, Li L, et al. A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2-q26.33. *Hum Genet*. 2008 Nov;124(4):423–9.

93. Salzmänn A, Guipponi M, Lyons PJ, Fricker LD, Sapio M, Lamberg C, et al. Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum Mutat.* 2012;33(1):124–35.
94. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev.* 2009;31(5):359–65.
95. Escayg A, Heils A, Macdonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus-and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2001;68(4):866–73.
96. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood- onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45(1):75–81.
97. Polizzi A, Incorpora G, Pavone P, Ruggieri M, Annesi G, Gambardella A, et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus (GEFS +): molecular analysis in a restricted area. *Child's Nerv Syst.* 2012;28(1):141–5.
98. Brunklaus A, Ellis R, Stewart H, Aylett S, Reavey E, Jefferson R, et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):484–8.
99. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1327–32.
100. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABAA receptor mutation. *Brain.* 2003;126(1):230–40.
101. Çomak E, Tüfekçi Ö, Kılıçbay F, İsyel E, Sever AH, Aslanger A, et al. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: coincidence or association? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(5):572–6.
102. Özen F, Koçak N, Kelekçi S, Yıldırım IH, Hacimuto G, Özdemir Ö. The prevalence of familial Mediterranean fever common gene mutations in

- patients. 2014;19(8):657–60.
103. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*. 2007;130(1):100–9.
 104. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001;345(9):656–61.
 105. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *J Am Med Assoc*. 2004;292(3):351–7.
 106. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *Br Med J*. 1996;313(7053):343.
 107. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, Yatscoff RW, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol*. 1995;10(2):105–9.
 108. Jang HN, Yoon HS, Lee EH. Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatr*. 2019;19(1).
 109. Köksal AO, Özdemir O, Büyükkaragöz B, Karaömerlioglu M, Bulus AD. The association between plasma ferritin level and simple febrile seizures in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):512–6.
 110. Fallah R, Sabbaghzadegan S, Karbasi SA, Binesh F. Efficacy of zinc sulfate supplement on febrile seizure recurrence prevention in children with normal serum zinc level: a randomised clinical trial. *Nutrition*. 2015;31(11–12):1358–61.
 111. Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol*. 2014;50(4):329–33.
 112. Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2010;42(4):277–9.

113. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
114. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia.* 1996;37(2):126–33.
115. Rosman NP. Evaluation of the child who convulses with fever. Vol. 5, *Pediatric Drugs.* 2003. p. 457–61.
116. CD, Rudolph; AM, Rudolph; GE, Lister; LR, First; AA G. Rudolph's pediatrics; current pediatric diagnosis and treatment. 22th ed. 2013. 2330 p.
117. Curran MM, Haddad E, Patterson KP, Choy M, Dubé CM, Baram TZ, et al. Epilepsy-predictive magnetic resonance imaging changes following experimental febrile status epilepticus: Are they translatable to the clinic? *Epilepsia.* 2018;59(11):2005–18.
118. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile seizures. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2232.
119. Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician.* 2006;73(10):1761–4.
120. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):355–9.
121. Murata S, Okasora K, Tanabe T, Ogino M, Yamazaki S, Oba C, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics.* 2018;142(5).
122. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol.* 2000;23(1):11–7.
123. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41(1):2–9.
124. Visser AM, Jaddoe VW V, Hofman A, Moll HA, Steegers EAP, Tiemeier H, et al. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(4):e919-25.
125. Tsuboi T, Okada S. Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurol Scand.* 1984;69(5):285–92.
126. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: An update. *Arch Dis Child.*

- 2004;89(8):751–6.
127. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(4):371–8.
 128. Kumar N, Midha T, Rao YK. Risk factors of recurrence of febrile seizures in children in a tertiary care hospital in Kanpur: a one year follow up study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(1):31–6.
 129. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(1):82–90.
 130. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gokben S, et al. Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2010;43(3):177–82.
 131. Tsai JD, Mou CH, Chang HY, Li TC, Tsai HJ, Wei CC. Trend of subsequent epilepsy in children with recurrent febrile seizures: a retrospective matched cohort study. *Seizure.* 2018;61:164–9.
 132. Wallace SJ. Neurological and intellectual deficits: convulsions with fever viewed as acute indications of life-long developmental defects. *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions.* 1976;259–77.
 133. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014;75(2):178–85.
 134. Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol.* 1990;27(2):127–31.
 135. Stuijvenberg M van, Vos S de, Tjiang G, Steyerberg E, Derksen-Lubsen G, Moll H. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatr.* 2007;88(6):618–22.
 136. Flury T, Aebi C, Donati F. Febrile seizures and parental anxiety: does information help? *Swiss Med Wkly.* 2001;131(37–38):556–60.
 137. Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 3:23–5.

138. Nur B. Febril konvülziyon geçiren hastalarda Il-1 β (-511) ve Il-10 (-1082) gen polimorfizmlerinin, periferik kanda Il-1 β ve Il-10 salınımına ve hastalığın oluşumuna etkisi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, 2007.
139. Banerjee TK, Hazra A, Biswas A, Ray J, Roy T, Raut DK, et al. Neurological disorders in children and adolescents. *Indian J Pediatr.* 2009 Feb;76(2):139–46.
140. Tsuboi T, Endo S, Iida N. Long-term follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand.* 1991;84(5):369–73.
141. Öztürk B, Nalbantoglu B, Çelik Güzel E, Hatipoğlu S, Nalbantoğlu A. Çocuk acil ünitesi febril konvülziyon tanısıyla başvuran beş ay-beş yaş arasındaki çocukların retrospektif olarak incelenmesi. *Çocuk Derg.* 2011;11(3):114–21.
142. Hauser WA. The Prevalence and Incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia.* 1994;35:S1–6.
143. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, Suzuki Y, Maruyama K, Kubota T, et al. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev.* 2004;26(4):241–4.
144. Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, Aloulou H, Chabchoub I, Kamoun T. Febrile seizures: An epidemiological and outcome study of 482 cases. *Child's Nerv Syst.* 2012;28(10):1779–84.
145. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct.* 2000;30(1):25–7.
146. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43–6.
147. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2008;97(8):1090–2.
148. Frye RE. Recurrent aseptic encephalitis in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(5):463–5.

149. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985;35(9):1268–73.
150. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: Short-term outcome. *Neurology*. 1996;47(2):562–8.
151. Yakinci CC, Kutlu NO, Durmaz Y, Karabiber H, Eđri M. Prevalence of febrile convulsion in 3637 children of primary school age in the province of Malatya, Turkey. Vol. 46, *Journal of Tropical Pediatrics*. 2000. p. 249–50.
152. Gururaj AK, Bener A, Al-Suweidi EEK, Al-Tatari HMK, El Khadir A. Predictors of febrile seizure: a matched case-control study. *J Trop Pediatr*. 2001;47(6):361–2.
153. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001;107(6):1241–6.
154. Wassmer E, Hanlon M. Effects of information on parental knowledge of febrile convulsions. *Seizure*. 1999 Oct;8(7):421–3.
155. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of “chronic” epilepsy? *Epilepsia*. 1996;37(8):701–8.
156. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978;61(5):720–7.
157. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992;33(1):52–7.
158. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics*. 2000;106(3):527–32.
159. Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia*. 2000;41(2):219–21.
160. Shah PB, James S, Elayaraja S. EEG for children with complex febrile seizures. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. p. CD009196.
161. Knudsen UF. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short

- term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child*. 1985;60(11):1045–9.
162. Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol*. 2008;34(1):15–24.
 163. Pavlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence: a prospective study. *Brain Dev*. 2008;30(1):7–13.
 164. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J Pediatr*. 1990;116(3):329–37.
 165. El-Radhi AS, Withana K, Banajeh S. Recurrence rate of febrile convulsion related to the degree of pyrexia during the first attack. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986;25(6):311–3.
 166. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1101–3.
 167. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. Vol. 34, *Australian family physician*. 2005. p. 1021–5.
 168. Wallace SJ. Recurrence of febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1974 Oct;49(10):763–5.
 169. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? Vol. 31, *Brain and Development*. 2009. p. 394–400.
 170. Chiang LM, Huang GS, Sun CC, Hsiao YL, Hui CK, Hu MH. Association of developing childhood epilepsy subsequent to febrile seizure: a population-based cohort study. *Brain Dev*. 2018;40(9):775–80.
 171. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J*. 1991;303(6814):1373–6.
 172. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013;54(12):2101–7.
 173. 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(8):911–8.
 174. Hwang G, Kang HS, Park SY, Han KH, Kim SH. Predictors of unprovoked

- seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev.* 2015;37(3):315–21.
175. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2016;59(2):74–9.
 176. Almojali AI, Ahmed AE, Bagha MY. Prognostic factors for epilepsy following first febrile seizure in Saudi children. *Ann Saudi Med.* 2017;37(6):449–54.
 177. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev.* 2012;34(4):302–7.
 178. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin-1 β (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2002;26(3):192–5.
 179. Serdaroğlu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Özkinay F, Tekgül H, et al. Febrile seizures: interleukin 1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol.* 2009 Feb;40(2):113–6.
 180. Chou IC, Lin WD, Wang CH, Tsai CH, Li TC, Tsai FJ. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor α gene polymorphisms in patients with febrile seizures. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(3):154–9.
 181. Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümüslü S, Özbenm T, Yegin O. Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002 Oct 1;17(10):749–51.
 182. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol.* 2001 Jan;24(1):49–53.
 183. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 2002;43(8):920–3.
 184. Al Morshedy S, Elsaadany HF, Ibrahim HE, Sherif AM, Farghaly MAA, Allah MAN. Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures: a case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):6370.

185. Nur BG, Sahinturk D, Coskun M, Duman O, Yavuzer U, Haspolat S. Single nucleotide polymorphism and production of IL-1 β and IL-10 cytokines in febrile seizures. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):194–200.



10. EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
ETİK KURUL KODU		2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şenay HASPOLAT	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Febril Konvülsiyon Geçiren Hastalarda ve Febril Nöbet Geçirip IL-1β (-511) ve IL-10 (-1082) Gen Polimorfizmi Tespit Edilen Hastalarda Uzun Vadede Epilepsiye Dönüşme Prevelans, Risk Faktörleri ve Prognozun Araştırılması	
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 749	Tarih: 31.10.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arç T. TARGIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı (İzinli)

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Bilal KARSLI
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr. Gülşen Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr. Dilje KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye (Yardımcı Araştırmacı)

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Dr. Onal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet ATES
A.U.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Ek 2. FK ile Başvuran Hastaları Değerlendirme Formu

HASTA İZLEM FORMU

Hasta Adı, Soyadı/ Protokol numarası:

Hastanın yaşı:

Cinsiyet:

Hastanın takip süresi:

İlk febril nöbet geçirdiği sırada hastanın yaşı:

Febril konvülziyon tipi:

Nöbet süresi:

Nöbet sırasındaki pik ateş değeri:

İlk 24 saat içinde nöbet tekrarı:

Febril nöbet sırasında ateş odağı:

Tespit edilebilen enfeksiyon etkeni:

Geçirdiği toplam febril nöbet sayısı:

Epilepsi tanısı:

Epilepsi tanısı alanlarda epilepsi tipi:

Gestasyonel yaşı/preterm öykü? :

Nöromotor gelişim:

Ek hastalık:

Antiepileptik kullanımı :

Ailede febril konvülziyon öyküsü:

Ailede epilepsi öyküsü:

Akrabalık öyküsü:

Ailenin eğitim düzeyi:

LP yapılmış mı? / LP yapılanlarda BOS kültür ve virallerinin sonucu:

Beyin MRG sonucu:

Beyin BT sonucu:

EEG sonucu:

Genetik polimorfizm çalışılan hasta grubunda saptanan polimorfizm tipleri: