

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN ÇOCUK HASTALARDA
SCNIA GEN MUTASYONU DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslıhan TURPCU İLKBAHAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2024

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN ÇOCUK HASTALARDA
SCNIA GEN MUTASYONU DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslıhan TURPCU İLKBAHAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2024

ÖNSÖZ

Başından sonuna tüm tıp fakültesi ve asistanlık eğitimim süresince iyi bir çocuk hekimi olarak yetişmem için tecrübeleri ve bilgileriyle bana büyük katkı sağlayıp örnek olan, bana pediatriyi sevdiren ,tercih etmemde katkıları çok büyük olan, bu ailenin içinde yer aldığım için her zaman kendimi şanslı hissettiren, hoşgörülerini ile desteklerini hiç esirgemeyen kliniğimizin değerli hocaları, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ'a, Prof. Dr. İ. Etem PİŞKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e , Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e, Dr. Öğr. Üyesi Meliha Esra BİLİCİ'ye , Dr. Öğr. Üyesi Tunç TUNÇER'e, Uzm. Dr. Coşkun EKEMEN'e ve Uzm. Dr. Tuğba KAZLI'ya sonsuz minnet ve saygılarımı sunuyorum.

İnsanlığı, hekimliği konusunda her zaman örnek aldığım, ihtiyacım olan her konuda daima kapısı açık olan, hayat tecrübeleriyle bir baba gibi yolumuza ışık tutan, her zaman arkamızda olduğunu hissettiren, bilimsel bir çalışmanın içinde yer alırken, tezimi yürütürken yol gösteren, benden anlayışını hiç esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mutlu Yüksek'e,

Ayrıca teşekkür etmek istediğim, öncelikle benim hayatımda ve eğitimimde büyük yeri olan, BEÜ pediatriyi tercih etmemde katkısı çok büyük olan, hekimliğini hep örnek aldığım, tecrübeleri ve bilgisinden uzmanlık eğitimim boyunca çokça faydalandığım, kızımın hayatındaki en kritik yenidoğan yoğun bakım ve sonraki döneminde tüm özverisiyle hep yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. Cumhuriyet Aydemir'e,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, başta Uzm. Dr. Arda HATİPOĞLU, Uzm. Dr. Giray GİRGİN, Arş. Gör. Dr. Fatih Ahmet EROL ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Bir bütünün parçaları olarak, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz, kliniğimizin olmazsa olmazları tüm değerli hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize,

Tez çalışmamın istatistiğinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL ve Araş. Gör. Dr. Aslısu Akdeniz VURUNBİĞİ'ye,

Hayatım boyunca her zaman şanslı olduğumu hissettiren, benden maddi manevi desteğini hiç esirgemeyen ve bu günlere gelmemde katkısı en büyük olup

teşekkürü en çok hakeden canım babam Yüksel TURPCU, annem Zehra TURPCU ve ablam Ceren TURPCU PAMUK’a,

Desteği, neşesi, sevgisi ve kalbiyle hep yanımda olan ve hissettiren iyikim canım eşim İbrahim İLKBAHAR’a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle..

Ve son olarak bu tezi, hayatımdaki en doğru kararım, en zorlu en güzel en değerli armağanım, varlığıyla hayatımıza neşe ve mutluluk katan canım kızım Bade’me armağan ediyorum..

Zonguldak, 2024

Dr. Aslıhan TURPCU İLKBAHAR



ÖZET

Aslıhan TURPCU İLKBAHAR, Febril Konvülziyon Geçiren Çocuk Hastalarda SCN1A Gen Mutasyonu Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2024

Giriş ve Amaç: Febril konvülziyonlar, çocukluk çağı konvülziyonlarının en sık nedenidir. Febril nöbetler, genellikle selim karakterde olup bazı olgularda nöbetlerin tekrarlama özelliği göstermesi ve nadir de olsa epileptik nöbete dönüşme riskleri taşıması nedeniyle, önem ve güncelliğini korumaktadır. Febril konvülziyon nedenleri hala tam olarak bilinmesede genetik predispozisyonun önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Literatürde febril konvülziyon ile ilgili yayınlara bakıldığında, çok büyük bir kısmının risk faktörleri, kalıtım özellikleri, epilepsi gelişimi ve tekrarlama riski üzerine olduğu görülmektedir. Bu nedenle rutin değerlendirmeler sırasında, dikkatli aile öyküsü ve aile ağacının çıkarılması bize febril konvülziyonla gelen hastanın ilerde epilepsi riski taşıyıp taşımadığı konusunda yardımcı olabileceği gibi ayrıca tanı, tedavi ve prognoz kararında da katkıda bulunabilecektir. Bu çalışmanın amacı; febril konvülziyon geçiren çocuklar ile febril konvülziyon geçirmemiş sağlıklı bireylerde SCN1A gen mutasyonunu saptayarak; febril konvülziyon ile SCN1A gen mutasyonu birlikteliğinin anlamlılığını araştırmaktır. Febril konvülziyon geçiren hastalarda ilgili gen mutasyonu olan hastaları teşhis ederek, hiç geçirmemiş olanlarda gen taraması yapılarak geçirebilme, tekrarlama ihtimalini belirleyerek gerekli önlemleri önceden alabilme olanağı sağlanabilir.

Materyal-Metod: Kasım 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arası Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve Çocuk Acil Polikliniğine başvuran hastalardan 6 ay-5 yaş arasında febril konvülziyon geçiren veya daha önce geçirmiş olan 36 çocuk hasta çalışmaya alındı. Toplumdan fk yaş grubunu içermeyen, herhangi bir ek hastalığı olmayan, konvülziyon öyküsü olmayan, nörolojik semptomu olmayan 34 yetişkin kontrol grubu olarak belirlendi. Hastalardan genetik analiz için 1 tüp mor (EDTAlı) tüpe en az 2 ml olacak şekilde kan alındı. SCN1A gen tetkiki INTERGEN Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki 36 hastanın ilk FK geçirme yaşı 10 ay ile 57 ay arasında olup yaş ortalaması $22,3 \pm 11,55$ idi. Çalışma grubunun çoğu (%69,4) erkek cinsiyetteydi. 10 hastanın (%27,8) ailesinde FK öyküsü mevcuttu. 2 hastanın (%5,6) ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu. Hastaların ebeveynlerinde akrabalık öyküsü yoktu. Febril konvülziyon geçiren hastaların ilk FK geçirdiklerindeki ateş ortalaması $38,35 \pm 0,61$ °C olduğu saptandı. Basit FK geçiren olgular 25 kişi (%69,4) iken, komplike FK geçirenler 10 kişi (%27,8) ve febril status geçirenler 1 kişi (%2,8) olarak tespit edildi. Çalışmamızda FK rekürrens oranı %33,3 olarak saptandı. Ortalama nöbet

süresi $2,97 \pm 4,12$ dk olup minimum 1dk, maksimum 20 dk olarak belirlendi. 7 hastaya (%19,4) konvülsiyon sırasında antiepileptik uygulanma öyküsü mevcuttu. Antiepileptik uygulananların %100'ünde FK rekürrensi gözlemlendi. Nöbet sırasında antiepileptik uygulanması ve rekürrens arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p=0,040$). SCN1A mutasyonu sadece 1 hastada (%2,7) saptandı. Hastada rekürrens gözlenmedi. Gen analizi sonucu; yüksek olasılıkla patojenik bir değişiklik c.3734G>A (p.R1245Q) (p.Arg1245Gln) (Heterozigot) olarak sonuçlandı. Ek olarak rs2298771 heterozigot polimorfizm (benign) tespit edildi. SCN1A rs2298771 polimorfizmi açısından FK geçiren 36 hastanın 8 tanesinde (%22,2) değişiklik tespit edilmediği, 1 tanesinde (%2,8) mutasyona ek heterozigot polimorfizm olduğu, 11 tanesinde (%30,6) homozigot polimorfizm olduğu, 14 tanesinde (%38,9) heterozigot polimorfizm olduğu ve 2 kişide (%5,6) de homozigot polimorfizme ek heterozigot benign değişiklik olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki 34 kişinin hiçbirinde SCN1A patojenik mutasyonu tespit edilmedi. 26 kişide bu gende (%76,4) herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 2 kişide (%5,8) rs2298771 heterozigot polimorfizmi, 1 kişide rs2298771 homozigot polimorfizmi ve 5 kişide (%14,7) SCN1A geninde farklı polimorfizmler (rs6432860, rs7580482, rs3812719, rs10198801, rs67636132) tespit edildi. Gruplar arasında SCN1A rs2298771 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). SCN1A polimorfizminin hasta grubunda klinik etkisine bakıldığında hasta grubunda cinsiyet, ilk FK yaşı, FK sırasında ateş derecesi, nöbet tipi, ailede FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, çocuk nörolojisi başvurusu ve antiepileptik ilaç kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,214$; $p=0,955$; $p=0,813$; $p=0,388$; $p=0,397$; $p=0,400$, $p=0,388$, $p=1$).

Sonuç: FK etiyopatogenezinde SCN1A gen mutasyonunu sadece 1 hastamızda saptadık ve FK ile SCN1A gen mutasyonu ilişkisi açısından anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Ek olarak FK genetik temelinde rs2298771 polimorfizminin FK'ya yatkınlık oluşturabileceği sonucuna ulaştık. Fakat FK'nın multifaktöriyel bir etiyopatogenezinin olması, çalışmamızın kısıtlı sayıda hastada yapılması, lokal bir bölgede olması, hasta verilerinin bazılarında ailelerin FK zamanındaki bazı bilgileri net hatırlayamaması nedeniyle; elde edilen bulguların FK prognozuna ve tedavisine yönelik katkıların nasıl olacağı konusunda daha fazla çalışma ve daha çok sayıda hasta grubuna ihtiyaç vardır. Her ne kadar FS'lerin çoğu kendi kendini sınırlasa da, kötü prognozlu tekrarlayan FS, febril status epileptikus veya infantil FS'yi takip eden epileptik sendromların gelişimi için genetik yatkınlığın temellerinin tanımlanması, araştırmacılar için önemli bir gelecek hedefi temsil edecektir. Çalışmamız FK genetik geçiş, risk faktörleri ve tedavi konularında yeni çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Febril Konvülsiyon, SCN1A geni, rs2298771, Polimorfizm

ABSTRACT

Aslıhan TURPCU İLKBAHAR, Evaluation of SCN1A Gene Mutation in Children with Febrile Convulsion, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis in Medicine, Zonguldak, 2024

Introduction and Aim: Febrile convulsions are the most common cause of childhood convulsions. Febrile seizures, generally benign, may exhibit a recurrence feature in some cases and, albeit rarely, carry the risk of developing epileptic seizures, maintaining its importance and relevance. Although the exact causes of febrile convulsions are not fully known, studies have shown the significant role of genetic predisposition. A large portion of the literature on febrile convulsions focuses on risk factors, hereditary characteristics, epilepsy development, and recurrence risk. Therefore, during routine evaluations, careful consideration of family history and pedigree analysis may not only help determine whether a patient with febrile convulsions is at risk of developing epilepsy in the future but also contribute to the diagnosis, treatment, and prognosis decisions. The aim of this study is to investigate the significance of the association between febrile convulsions and SCN1A gene mutation by detecting SCN1A gene mutation in children with febrile convulsions and healthy individuals who have not experienced febrile convulsions. Identifying patients with relevant gene mutations in children with febrile convulsions and performing genetic screening in those who have never experienced them may provide an opportunity to determine the likelihood of experiencing and recurring febrile convulsions and take necessary precautions in advance.

Material-Methods: Thirty-six pediatric patients aged 6 months to 5 years who experienced febrile convulsions or had previously experienced them and presented to the Pediatric Clinics and Pediatric Emergency Clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Training and Research Hospital between November 2018 and November 2021 were included in the study. As a control group, 34 adult patients without febrile convulsion history, neurological symptoms, or any other accompanying diseases were selected from the community. Blood samples for genetic analysis were collected in 1 tube containing EDTA from the patients. SCN1A gene analysis was performed on the blood samples at the INTERGEN Genetic and Rare Diseases Diagnosis Research and Application Center.

Findings: The mean age at the first febrile convulsion episode in the study group of 36 patients ranged from 10 months to 57 months, with a mean age of 22.3 ± 11.55 months. The majority of the study group (69.4%) were male. Ten patients (27.8%) had a family history of febrile convulsions, and two patients (5.6%) had a family history of epilepsy. There was no consanguinity history in the parents of the patients. The mean fever at the onset of the first febrile convulsion episode was

38.35±0.61°C. Twenty-five patients (69.4%) had simple febrile convulsions, ten patients (27.8%) had complex febrile convulsions, and one patient (2.8%) had febrile status. The recurrence rate of febrile convulsions in our study was 33.3%. The mean duration of seizures was 2.97±4.12 minutes, with a minimum of 1 minute and a maximum of 20 minutes. Seven patients (19.4%) had a history of antiepileptic drug administration during seizures, and 100% of those who received antiepileptic drugs experienced recurrence. A statistically significant relationship was found between the administration of antiepileptic drugs during seizures and recurrence ($p=0.040$). SCN1A mutation was detected in only one patient (2.7%) in the study. Recurrence was not observed in this patient. The genetic analysis resulted in a likely pathogenic change c.3734G>A (p.R1245Q) (p.Arg1245Gln) (Heterozygous) in this patient. Additionally, rs2298771 Heterozygous polymorphism (benign) was detected. Regarding SCN1A rs2298771 polymorphism, no changes were detected in 8 out of 36 patients with febrile convulsions (22.2%), an additional heterozygous polymorphism was observed in 1 patient (2.8%), homozygous polymorphism was found in 11 patients (30.6%), heterozygous polymorphism was observed in 14 patients (38.9%), and two patients (5.6%) had heterozygous benign changes in addition to homozygous polymorphism. No pathogenic mutations were detected in the control group, and no changes were observed in 26 out of 34 individuals (76.4%). Different polymorphism types were detected in 5 patients (14.7%), and heterozygous polymorphism was observed in 2 patients (5.8%) and homozygous polymorphism in 1 patient (2.9%) in the control group. While polymorphism was detected in 77.8% of patients with febrile convulsions, it was observed in only 10.7% of the control group. A statistically significant difference was found between the groups in terms of SCN1A rs2298771 polymorphism ($p<0.001$). When the clinical effect of SCN1A polymorphism was evaluated in the patient group, no statistically significant relationship was found with gender, age at the first febrile convulsion, fever degree during febrile convulsion, seizure type, family history of febrile convulsions, family history of epilepsy, pediatric neurology referral, and antiepileptic drug use (respectively, $p=0.214$; $p=0.955$; $p=0.813$; $p=0.388$; $p=0.397$; $p=0.400$, $p=0.388$, $p=1$).

Conclusion: We concluded that rs2298771 polymorphism may predispose to febrile convulsions genetically. However, due to the multifactorial etiopathogenesis of febrile convulsions, the limited number of patients in our study, its location in a local region, and the inability of some families to accurately recall certain information about the time of febrile convulsions, further studies with larger patient groups are needed to determine how the findings obtained will contribute to the prognosis and treatment of febrile convulsions. Although most FSs resolve spontaneously, identifying the genetic predisposition to recurring FSs with poor prognosis, febrile status epilepticus, or the development of epileptic syndromes following infantile FSs represents an

important future goal for researchers. Our study will shed light on new studies on the genetic transmission, risk factors, and treatment of FSs.

Keywords: Febrile Convulsion, SCN1A gene, rs2298771, Polymorphism



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	İİİ
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİİ
İÇİNDEKİLER	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	Xİİ
TABLolar DİZİNİ	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Febril Konvülziyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyopatogenez	3
2.1.3.1. Ateş	4
2.1.3.2. Yaş	5
2.1.3.3. Genetik	5
2.1.3.3.1. SCN1A Gen Mutasyonu	7
2.1.3.4. Diğer Faktörler	8
2.1.4. İmmünopatoloji	9
2.1.5. Tipleri ve Özellikleri	11
2.1.5.1. Basit Febril Konvülziyon	11
2.1.5.2. Komplike Febril Konvülziyon	11
2.1.5.3. Febril Status Epileptikus	12
2.1.6. Ayırıcı Tanı	13
2.1.7. Değerlendirme	14
2.1.8. Tedavi	17
2.1.9. Profilaksi	19
2.1.10. Risk ve Nüks	20
2.1.11. Morbidite ve Mortalite	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubu	23
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.1.2. Çalışma Dışlanma Kriterleri	24
3.2. Çalışma Yöntemi	24
3.3. İstatiksel Yöntemler	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	67
Ek 1: Etik Kurul Onayı	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge /Kısaltma	Açıklamalar
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AGE	Akut Gastroenterit
AOM	Akut Otitis Media
BFK	Basit febril konvülziyon
FK	Febril Konvülziyon
FNTLE	Febril nöbet artı temporal lob epilepsisi
FNJE	Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
FSE	Febril Status Epileptikus
GABA	Gama-amino bütirik asit
GABRG	GABA(A) reseptör subuniti G
GABRD	GABA(A) reseptör subuniti D
HHV	Human herpes virüs
İHB	İndirekt Hiperbilirubinemi
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KFK	Komplike febril konvülziyon
LP	Lomber Ponksiyon
SCN	Sodyum kanal subunit geni
SÇME	Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi
SNP	Single nucleotide polymorphism
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
YD	Yenidoğan

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Febril konvülziyon patogenezinin sorumlu kromozomlar, gen lokusları ve referanslar	6
2	Basit ve Komplike Febril konvülziyonların özellikleri	12
3	AAP Kılavuzuna Göre Febril Konvülziyon ile Gelen Hastalarda LP Gereksinimi	15
4	Febril konvülziyon tekrarı için tanımlanan risk faktörleri	21
5	Febril konvülziyon sonrası daha sonra epilepsi gelişimi için risk faktörleri	21
6	Hasta grubunun demografik özellikleri	25
7	FK geçiren hastalarda ailede FK ve epilepsi öyküsü	26
8	Çalışma grubunda nöbete ilişkin parametrelerin dağılımı	27
9	Hasta grubu ve Kontrol grubunun genetik analizi verileri	29
10	FK rekürrensi ile ilk FK geçirilen yaş ve FK süresi arasındaki ilişki	29
11	Hasta grubunda FK rekürrensi için risk faktörleri	31
12	Polimorfizm ve FK rekürrensi arasındaki ilişki	31
13	Polimorfizm FK geçirilen yaş(ay) ve FK süresi (dk)	32
14	FK geçiren hastaların verileri ile polimorfizm arasındaki ilişki	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülziyon (FK), çocuklarda genellikle 6 ay ila 5 yaş arasında görülen, herhangi bir yöntemle ölçülen ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$ eşlik ettiği, beraberinde eşlik eden intrakranial bir durumun (santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma, epilepsi) ve metabolik anormalliğin olmadığı nöbet olarak tanımlanır (1,2). 6 ila 60 ay arasındaki çocukların %2 ila %5'ini etkiler (1). FK'ya yatkınlık açısından aile öyküsü ve genetik önemli faktörlerdir (3). Febril konvülziyonlarla ilişkili genlerden en önemlileri SCN1A ve SCN1B dir. Nöbet özelliklerine göre febril konvülziyonlar basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülmektedir. Basit febril nöbetler, 15 dakikadan kısa süren veya 24 saat içinde tekrarlamayan, tonik-klonik şeklinde olan ve genellikle erken çocukluk döneminde iyi huylu olarak kabul edilen nöbetlerdir. Komplike febril nöbetler ise, 15 dakikadan uzun süren, tekrarlayan (24 saatte bir defadan fazla) ve/veya postiktal nörolojik anormalliklerin eşlik ettiği (en yaygın olarak postiktal paraliziler (Todd felci)) ya da fokal bir nörolojik bozukluk ile olan nöbetlerdir (4).

Febril nöbetler, genellikle selim karakterde olup bazı olgularda nöbetlerin tekrarlama özelliği göstermesi ve nadir de olsa epileptik nöbete dönüşme riskleri taşıması nedeniyle, önem ve güncelliğini korumaktadır. Febril konvülziyon nedenleri hala tam olarak bilinmesede genetik predispozisyonun önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Literatürde febril konvülziyon ile ilgili yayınlara bakıldığında, çok büyük bir kısmının risk faktörleri, kalıtım özellikleri, epilepsi gelişimi ve tekrarlama riski üzerine olduğu görülmektedir. Bu nedenle rutin değerlendirmeler sırasında, dikkatli aile öyküsü ve aile ağacının çıkarılması bize febril konvülziyonla gelen hastanın ilerde epilepsi riski taşıyıp taşımadığı konusunda yardımcı olabileceği gibi ayrıca tanı, tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde da katkıda bulunabilecektir.

Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve acil polikliniğine başvuran ve febril konvülziyon tanımına uygun 6 ay – 5 yaş arasında basit ve komplike febril nöbet geçiren hastalarda ve febril ya da afebril konvülziyon öyküsü bulunmayan, epilepsi tanısı olmayan hastalarda, çalışma ve kontrol grubu oluşturularak febril konvülziyon etiopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen gen mutasyonlarından

voltaj kapılı sodyum kanal subunit genlerinden kromozom 2q24.3'te bulunan SCN1A gen mutasyonunun varlığı araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı; febril konvülziyon geçiren çocuklar ile febril konvülziyon geçirmemiş sağlıklı bireylerde SCN1A gen mutasyonunun sıklığını saptayarak; febril konvülziyon ile SCN1A gen mutasyonu birlikteliğinin anlamlılığını araştırmaktır. Febril konvülziyon geçiren hastalarda ilgili gen mutasyonu olan hastaları teşhis ederek, hiç geçirmemiş olanlarda gen taraması yapılarak geçirebilme, tekrarlama olasılığını belirleyerek gerekli önlemleri önceden alabilme olanağı sağlanabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Konvülziyon

2.1.1. Tanım

Febril konvülziyon (FK), çocuklarda genellikle 6 ay ila 5 yaş arasında görülen, herhangi bir yöntemle ölçülen ateşin $\geq 38^{\circ} \text{C}$ eşlik ettiği, beraberinde eşlik eden intrakranial bir durumun (örneğin; santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma, epilepsi) ve metabolik anormalliğin olmadığı nöbet olarak tanımlanır (1,2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Febril konvülziyonlar, çocukluk çağında en sık görülen konvülziyon türüdür (2). 6 ila 60 ay arasındaki çocukların %2 ila %5'ini etkiler (1). Febril konvülziyonların görülme sıklığı ve prevalansının coğrafi, sosyoekonomik farklılıklar ve genetik yatkınlığa bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. ABD ve Avrupa'da prevalans %2-5, Japonya'da %6-9 ve Guam'da %14 olarak bildirilmektedir (5). Türkiye'deki prevalansı belirsizdir, ancak FK'nın prevalansı Diyarbakır'daki ilkokul çocuklarında ve İstanbul Üniversitesi son sınıf öğrencilerinde sırasıyla %8,9 ve %5,5 olarak rapor edilmiştir (5). Aydın ve ark. İzmir ilinde yaptıkları çalışmada yaşam boyu FK prevalansını %9,7 olarak bildirmişlerdir (6).

2.1.3. Etiyopatogenezi

Febril konvülziyonun etiyopatogenezi net değildir. Genetik yatkınlık sonucu henüz immatür olan sinir sisteminin, ateşe olan duyarlılığı nedeniyle oluşturduğu yaşa bağımlı bir olaydır (7). Bu hipotez FK'nın çoğunun 6 ay ile 3 yaş arasında gerçekleşmesi ile desteklenir (8). Genetik, yaş, sitokinler ve çevresel (viral enfeksiyon, aşı) faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. FK'ya yatkınlık açısından aile öyküsü ve genetik önemli faktörlerdir (3) .

2.1.3.1. Ateş

Febril konvülziyon için ateş olması şarttır ancak gerekli ateş düzeyi için kesin bir kanıt yoktur. Ateşi ölçme yöntemleri ve kaydetmede zorluklar yaşanabilmektedir. Normal ortalama vücut sıcaklığı 37 °C'dir. Ancak gün içinde değişiklikler gösterir; egzersiz, sıkı giyinme, sıcak hava, sıcak yiyecek ve içecekler ile vücut sıcaklığı 38-38.5 °C arasında seyredebilir. Sıcaklık ölçümünün; rektal 38 °C, oral 37.8 °C, aksiller 37.2 °C' nin üzerinde oluşu çoğu kaynakta ateş olarak tanımlanmaktadır (9). Febril konvülziyon, ateş ortaya çıkmadan önce olabileceği gibi hastalığın seyrindeki erken ve geç dönemlerde de görülebilir (10,11). Düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (12). Aslında ateşin derecesi kadar yükselme hızı da çok önemlidir (13).

Son yıllarda, ateşe neden olan enfeksiyona bağlı salgılanan IL-1 ve INF- α gibi sitokinlerin ateşli çocuklarda genetik yatkınlığı da varsa nöbet oluşturma eşiğini düşürerek konvülziyona neden olduğu ileri sürülmüştür (14). Ayrıca yapılan çalışmalarda, yüksek ateşin, veziküllerden sinaptik aralığa GABA salınımını azalttığı ve bu durumun inhibitör etkiyi azaltarak konvülziyon eşiğini düşürdüğü saptanmıştır (15). Ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel popülasyona göre daha sık rastlanır (16). Akut gastroenteritte (AGE) ise FK insidansı düşüktür ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir (17). FK'ların %70-80 oranında viral enfeksiyonlarla birlikte olduğu düşünülmektedir. Roseola infantum, adenovirus, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. Son yıllarda Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK, sıklıkla bildirilmektedir. HHV6, FK olgularının %26'sında saptanmış ve vakaların %19'unda da kültür pozitif olduğu görülmüştür (18,19). Aşı sonrası ortaya çıkan konvülziyonlar da FK'a benzer özellik göstermektedir. Febril konvülziyonun aşıya bağlı komplikasyon olarak değerlendirilebilmesi için inaktive aşıları takiben 72 saat, canlı aşıları takiben 7-14 gün süre içinde görülmesi gerekmektedir (20). Kızamık Kabakulak Kızamıkçık (KKK),

influenza ve Difteri-Boğmaca-Tetanoz aşılarının FK riskini artırdığı bildirilmiştir (20–22). Aşı ilişkili FK genetik yatkınlığı olan çocuklarda daha çok önem taşır (20).

2.1.3.2. Yaş

Febril konvülziyonlar yaşa bağımlı olarak en sık 6 ay ila 5 yaş arasında görülmektedir. Ateşli nöbetlerin çoğu 6 ay ile 3 yaş arasında meydana gelir ve en yüksek insidans 18. ayda gerçekleşir. Yaklaşık %6-15'i 4 yaşından sonra ortaya çıkar (23). 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi nadir olup her iki dönem için oran %3-4 arasındadır. Gelişmekte olan beyinde inhibitör ve eksitator nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmaması ve inhibitör sistemin daha zayıf olması nedeniyle konvülziyona duyarlılığın arttığı ileri sürülmektedir. Bu da FK'da dahil olmak üzere konvülziyonların küçük çocuklarda daha sık görüldüğünü açıklamaktadır (24).

2.1.3.3. Genetik

Febril konvülziyona yatkınlık açısından aile öyküsü ve genetik önemli birer faktördür. Birçok hastada febril nöbetler için pozitif aile öyküsü olması, genetiğin febril nöbet insidansına katkısını ortaya koymaktadır. Aile öyküsünde genetiğin, mutasyonların patogenezdaki rolünden sonra ülkemizde ve dünyada aile öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalar literatürle uyumlu ve ilgi çekicidir. Birinci derece akrabalarda FK sıklığı %34'e kadar çıkabilmektedir (25). FK geçiren çocukların ailesinde %25-40 oranında ve kardeşlerde %9-22 oranında FK öyküsü olduğu literatürde bildirilmektedir (26). Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha yüksek oranda görülmesi de genetiğin katkısını desteklemektedir (27). Yine ailesel yapılan çalışmalar; ebeveynlerden birinin yerine her iki ebeveynin de FK öyküsü olması durumunda çocuklarda riskin iki katına çıktığını göstermektedir (28). İlk kez geçirilen FK için, tekrarlama riski açısından ve devamında epilepsi gelişiminde aile öyküsü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Febril konvülziyonların kesin kalıtım şekli ve sorumlu genler henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, poligenik ve otozomal resesif modeller tanımlanmış olup otozomal dominant geçişin en uygun kalıtım şekli olduğu ileri sürülmüştür (29). Değişen oranlarda çevresel faktörler de etkilemektedir. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit genlerinde (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (28,30). Bugüne kadar Avustralya, Japonya, Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İtalya, Fas ve Belçika'da gerçekleştirilen farklı çalışmalarda 11 genetik lokus (FEB1'den FEB11'e kadar adlandırılmıştır) haritalanmıştır (31). FK patogenezinin sorumlu kromozomlar, gen lokusları ve yapılan genetik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (31).

Tablo 1: Febril konvülziyon patogenezinin sorumlu kromozomlar, gen lokusları ve referanslar

FEB1	8q13_q21	Wallace ve ark. (1996)
FEB2	19p	Johnson ve ark. (1998)
FEB3	2q23_q24 FEB3A_2q23_SCN1A FEB3B_2q24_SCN9A	Baulac ve ark. (1999) Mantegazza ve ark. (2005) Peiffer ve ark. (1999)
FEB4	5q14q15_GPR98	Nakayama ve ark. (2000)
FEB5	6q22_q24	Nabbout ve ark. (2002)
FEB6	18p11_IMPA2	Nakayama ve ark. (2004)
FEB7	21q22	Hedera ve ark. (2006)
FEB8	5q31 GABRG2 geni	Baulac ve ark. (2001) Wallace ve ark. (2001) Kananura ve ark. (2002)
FEB9	3p24,2_p23	Nabbout ve ark. (2007)
FEB10	3q26	Dai ve ark. (2008)
FEB11	8q13 CPA6 gen	Salzmann ve ark. (2012)

Genom ilişkili yapılan büyük çalışmalarda izole febril nöbetler, diğerlerinin yanı sıra SCN1A ve SCN1B gibi sodyum kanalı genlerini içeren lokuslardaki ortak genetik varyantlarla ilişkilendirilmiştir (32).

Hemen hemen her tür epilepsiden önce ateşli nöbetler olabilir. Birkaç tanesi tipik olarak febril nöbetlerle başlar; bunlar febril nöbet artı jeneralize epilepsi

(FNJE+), süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi (SCME veya Dravet sendromu) ve mezial temporal sklerozan ikincil febril nöbet artı temporal lob epilepsisidir (FNTLE). Febril konvülziyonla seyreden genetik epilepsiler (Febril nöbet artı jeneralize epilepsi, FNJE+) genellikle otozomal dominant kalıtım paterni ile ilişkili; SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2, GABRD genlerinde polimorfizm görülen, FK ile başlayan epilepsilerdir (27,29). FNJE+, ortak genetik duyarlılığa sahip birçok sendromun bileşimi olarak tanımlanmıştır (33). Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu), erken çocukluk döneminde febril nöbetlerle başlayan iyi bilinen bir başka genetik epilepsidir.

Bir çalışmada, kromozom 5'in uzun kolunda bulunan GABRG2 geninin heterojen R43Q mutasyonları, febril nöbetleri olan hastalarda kontrol grubuna oranla (%36'ya karşı %2) belirgin şekilde fazla ortaya çıkmıştır (34).

Febril konvülziyonlarla ilişkili genlerden en önemlileri SCN1A ve SCN1B dir.

2.1.3.3.1. SCN1A Gen Mutasyonu

Sodyum kanalları por şeklindeki alfa ve düzenleyici beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bilinen 11 alfa alt tipi, 3 beta alt tipi mevcuttur. Sodyum kanalının spesifik mutasyonu, sıklığı bilinmemekle birlikte febril nöbetler gibi selim, kendini sınırlayan hastalıklardan dirençli nöbetlere ve ciddi epilepsilere kadar değişen epilepsi sendromlarıyla ilişkilidir (35).

SCN1A kromozom 2q24.3'te bulunan nöronal voltaj kapılı sodyum iyon kanalı tip 1'in alfa alt birimini kodlar. SCN1A geni doğumda yapılmaya başlanıp erişkinlikte yapımı devam etmektedir. Santral sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampusu da içeren epileptogenezde önemi olduğu bilinen beyin alanlarında yaygın olarak bulunmaktadır. SCN1A proteini, sodyum iyonlarının akışını kontrol eder ve böylece nöronal uyarılabilirliği düzenler. SCN1A'daki mutasyonlar nöronal hücrelerin kendiliğinden ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır (36). SCN1A geninde çeşitli epilepsi sendromlarına neden olan 1500'den fazla patojenik ve olası patojenik mutasyon rapor edilmiştir. SCN1A mutasyonlarına basit febril nöbetler ve febril nöbet artı jeneralize epilepsi (GEFS+) gibi daha hafif nöbet bozukluklarında rastlanmasına rağmen, bu genin mutasyonlarının belirlenmesi Dravet sendromu gibi bilişsel

sonuçları kötü olan epilepsi bozukluklarında önemlidir. SCN1A ile ilişkili nöbet bozukluklarının kalıtımı otozomal dominanttır. Mutasyonların %80'i de novo (kendiliğinden) mutasyonlardır. Bu tür de novo mutasyonları çoğu Dravet sendromu vakasında görülür. Gözenek ve voltaj kapılı kanallarda yer alan mutasyonlar daha şiddetli fenotipe neden olur (36). SCN1A gen mutasyonlarının ebeveyn ayrımıyla incelenmesi klinik gidişatı öngörebilir.

Mutasyonların fonksiyonel değerlendirilmesi için yapılan birkaç çalışmada, FNJE'li ailelerde üç mutasyon üzerinde odaklanılmıştır. Bunlar T875M, W1204R ve R1648H'dir (37). Bu fonksiyonel çalışmalar sodyum kanal mutasyonlarının sodyum geçişini değiştirerek nöronal hipereksitabiliteye neden olduğunu göstermiştir (38). FNJE'li geniş bir ailede, kromozom 2q23-24'de haritalanan SCN1A'da D188V mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yüksek frekanslı kanal aktivitesi süresince sodyum geçişinin kümülatif inaktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır ve sonuç olarak membran hipereksitabilitesiyle uyumlu bir etki oluşturmakta ve bu da nöbet eşliğini düşürmektedir. Bu mekanizma sodyum kanallarında mutasyonun neden olduğu epilepsilerin patolojisinde temel teşkil etmektedir (35).

2.1.3.4. Diğer Faktörler

Febril konvülsiyon oluşumunu kolaylaştıran etiyolojik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda prenatal ve perinatal bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Prenatal dönemde annenin alkol ve kahve tüketimine bağlı olmaksızın nikotin tüketimine bağlı olarak bebekte febril nöbet riskinde artış olmaktadır (39). İntrauterin büyüme geriliği, yenidoğan döneminde 28 günden fazla hastanede yatış öyküsü ve nöromotor gelişim geriliği (NMGG) öyküsü olması FK riskini arttırmaktadır (40). FK geçiren çocuklarda bu risk faktörlerinin bulunması ilk nöbetin komplike tipte olmasına ve sonrasında da afebril nöbetlerin gelişmesine yol açarak prognozu etkilemektedir (41).

Son yıllarda demir eksikliği anemisinin olası bir risk faktörü veya patojenik mekanizma olduğu öne sürülmüştür (42,43). 150 çocuğu içeren prospektif bir çalışmada, ilk kez febril nöbet geçiren çocukların ortalama ferritin düzeyi, ateşli hastalığı olan fakat konvülsiyon geçirmeyen çocuklara göre daha düşük saptanmıştır

(29,5'e karşı 53,3mcg/l) (44). Ülkemizde de Köksal ve ark.'nın bir çalışmasında düşük ferritin düzeylerinin FK gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (45).

Hintli çocuklarda febril nöbetler üzerine yapılan bir çalışmada, FK geçirenlerde, aynı yaştaki FK geçirmeyen ateşli çocuklara kıyasla daha düşük çinko düzeyleri bulunmuş ve nöbet sıklığını azaltmak için çinko takviyesinin araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (46). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada FK geçiren çocuklarda serum çinko düzeyinde anlamlı bir düşüklük olduğu bulunmuştur. FK rekürrensini önlemede çinko takviyesinin etkili ve güvenli olduğu öne sürülmüş fakat ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir (47).

Alerjik rinit insidansı, febril nöbet geçirmiş çocuklarda nöbeti olmayan kontrol grubu çocuklara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ateşli nöbet geçiren çocuklar ile astım dahil olmak üzere diğer atopik hastalıklarla arasında yüksek bir ilişki saptanmıştır. Febril nöbetlerin muhtemel nedenleri arasında alerjiler ve immün reaksiyonlar da öne sürülmektedir (48).

Ateşli nöbet riski, difteri, tetanoz toksoidi, tam hücreli boğmaca (DTwP) ve kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) dahil olmak üzere belirli aşının uygulanmasından sonra artar; ancak mutlak risk küçüktür. Risk, aşının hazırlanışına ve aşının uygulandığı çocuğun yaşına göre, genetiğine göre değişmektedir. Genel olarak aşılama sonrası ortaya çıkan FK'nın diğer nedenlerden kaynaklanan FK'dan farklı olmadığı bulunmuştur (49).

2.1.4. İmmünopatoloji

Son yıllarda FK ile hümmoral veya hücrel bağışıklık sistemi arasındaki ilişki üzerine araştırmalar yapılmaktadır. FK geçiren çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada bazı hastaların serum immünglobülin A düzeyleri düşük saptanmış, immünglobülin A 'nın kan beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (50). Yapılan başka bir çalışmada ise FK' lı hastalarda %16,2 oranında IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG3, IgG4) tespit edilmiş ve FK gelişimiyle immünolojik sistem arasındaki ilişki gündeme getirilmiştir (51). Yine FK geçiren çocukların serebrospinal sıvı örneklerinin incelendiği bir çalışmada hücrel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesi olan

neopterin düzeyi artmış olarak saptanmış ve bu bulgunun FK ile hücrel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir, sonuçta daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (52). Yine FK geçiren çocukların serebrospinal sıvı örneklerinin incelendiği bir çalışmada hücrel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesi olan neopterin düzeyi artmış olarak saptanmıştır ve bu bulgunun febril konvülsiyon ile hücrel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir (52).

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında arjinin ve vazopressinin febril konvülsiyon patogeneğinde önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir (53). Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda serum arjinin ve vazopressin düzeylerinin, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. BOS seviyelerinde ise anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir (54). İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA BOS düzeylerinin 15 dakikadan uzun süren febril konvülsiyonlarda ve epileptik nöbetlerde düşük bulunması dikkat çekicidir (55).

Son yıllarda sitokin salınımının FK patogeneindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Enfeksiyona yanıt olarak yükselen ateş, proinflatuar (IL-1 β , IL-6, TNF-alfa) ve antiinflatuar (IL-10) sitokinler ile oluşturulan immün cevap ile düzenlenmektedir (56). Proinflatuar sitokinler, özellikle IL-1 β 'nın nöronal uyarılabilirliği artırdığı bilinmektedir. Ateş yüksekliği endojen IL-1 β salınımını artırmaktadır. Nöronal uyarılabilirliği arttıran bu sitokin konvülsiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. IL-1 β genindeki mutasyonlar insanlarda sitokin artışına yol açar, bunun da FK'a yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (57). Bir endojen pirojen olan interlökin-1 alfa (IL-1 α) ateş oluşumunda rol aldığı için FK geçirenlerde yüksek bulunmuştur (58). Yapılan bir çalışmada IL-1 α 'nın ateş etiyolojisinde rolü olduğu gösterilmiş; ancak, ateşli olup konvülsiyon geçirenlerle, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyenler arasında fark bulunamamış olup bu nedenle IL-1 α 'nın FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür (58,59).

2.1.5. Tipleri ve Özellikleri

Nöbet özelliklerine göre febril konvülziyonlar basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülmektedir. Basit. FK'lar çocuklarda en sık görülen nöbet tipi olup, FK'ların %80-85'ini oluşturmaktadır. Tablo 2'de basit ve komplike FK'nın klinik bulguları gösterilmiştir.

2.1.5.1. Basit Febril Konvülziyon

Basit FK 15 dakikadan kısa sürer ve 24 saat içinde tekrarlamaz. En yaygın nöbet tipi generalize tonik-kloniktir fakat atonik ve tonik nöbetler de görülebilir. Tanımı gereği, basit bir ateşli nöbetin süresi 15 dakikaya kadar çıkabilmesine rağmen, çoğu basit FK'lar çok daha kısa olup, ortalama süre üç ila dört dakikadır (60). Ateş genellikle 38,5°C 'nin üzerindedir.

Hastalar tipik olarak basit FK sonrası hızla normale dönerler. Postiktal dönemde; çok kısa süren konfüzyon, ajitasyon ve bilinç bulanıklığı görülebilir. Bilinç bulanıklığının uzaması ya da klinikte kasılma olmadan açık ve deviyeye gözlerin varlığı basit FK' da beklenen bir durum değildir ve buna sebep olabilecek diğer durumlar (menenjit, travma, non-konvülfik status epileptikus) açısından hasta değerlendirilmelidir (61).

2.1.5.2. Komplike Febril Konvülziyon

Fokal başlangıçlı, 15 dakikadan uzun süren veya 24 saat içinde tekrarlayan ateşli nöbetlere komplike febril konvülziyon denir. Ateşli nöbetlerin yaklaşık %20'sini oluşturur (62). FK geçiren çocuklarda uzun süren nöbetler %10'dan, fokal nöbetler ise %5'den az görülür. İlk basit febril nöbet sonrası komplike nöbetler görülebilir. Ancak kompleks FK geçiren çocuklara bakıldığında çoğunlukla ilk nöbetleridir. Bununla birlikte, başlangıçta geçirilen kompleks FK, sonraki nöbetlerin mutlaka kompleks olmasını gerektirmez.

Çoğunlukla ateş hafif yüksekken konvülziyon ortaya çıkar. Genellikle ailede FK öyküsü vardır. Komplike febril nöbetleri olan çocuklar genellikle daha küçük

yaşadadır ve anormal gelişim gösterme eğilimindedirler. İlk kez ateşli nöbet geçiren 158 çocuğa yönelik bir çalışmada, hastaların %18'inde (> 10 dakika) uzun süreli nöbetler görülmüş ve bu hastalarda gelişimsel gecikme olduğu ve daha erken yaşta ilk febril nöbetlerini geçirdikleri saptanmıştır (60). Postiktal nörolojik anormalliklerden en yaygın olarak postiktal paraliziler (Todd felci) eşlik eder (4).

2.1.5.3. Febril Status Epileptikus

Bazı hastalarda FK; bilinç açılmadan sürekli veya aralıklı devam eden nöbetler şeklinde gerçekleşir ve bu durum febril status epileptikus (FSE) olarak adlandırılır (63). %5 olguda görülmektedir. Kapalı gözlerin varlığı ve derin bir nefes nöbetin sona erdiğine dair önemli klinik ipuçlarıdır. Sürekli açık ve deviye gözleri olan çocuklar, konvülsif hareketler durmuş olsa bile hala nöbet geçiriyor olabilir. Tarihsel olarak FSE, 30 dakika veya daha uzun süren nöbetler olarak tanımlanmış olsa da; bu tanım, 2015 yılında beş dakikadan uzun süren nöbetlerin büyük çoğunluğunun tedavi gerektirmesi ve uygun tedavi erken başlanmadığında dirençli olma olasılığının arttığının görülmesi nedeniyle, 5 dakika veya daha uzun süren sürekli nöbetleri içerecek şekilde güncellenmiştir (63).

Tanım olarak FSE; menenjitten dolayı ateşli çocuklardaki status epileptikus ataklarını içermez. Hastanın ilk başvurduğu anda bu ayrımı yapmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle FSE olan hastalarda lomber ponksiyon düşünülmelidir.

Tablo 2: Basit ve Komplike Febril konvülsiyonların özellikleri

	Basit Febril Konvülsiyon	Komplike Febril Konvülsiyon
Süre	<15 dakika	>15 dakika
Konvülsiyon Tipi	Generalize tonik-klonik	Fokal
Tekrarlama	24 saatte 1 kez görülür	24 saat içinde tekrarlar
Muayene	Nörolojik patoloji yok	Nörolojik patoloji var
Sıklık	%80-85	%15-20
Postiktal Bulgu	Yok, kısa süreli	Var
Ateş	Genellikle 38 derece üzerinde	Genellikle hafif yüksekken ortaya çıkar
Todd Paralizi	Yok	%0.4 eşlik edebilir

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Ateşle birlikte konvülziyon geçiren bir çocukta öncelikle FK olup olmadığına karar verilmelidir. Her ateşle birlikte konvülziyon geçiren çocuğun FK olarak değerlendirilmemesi gerekir.

Febril konvülziyon ayırıcı tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir.

- 1) Akut semptomatik konvülziyonlar
- 2) Nonkonvülzif nörolojik nedenler
- 3) Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler

1.Akut semptomatik konvülziyon nedenleri: Beyin hasarı veya epilepsisi olan çocuklarda ateşe bağlı konvülziyon eşiği düşebilir.

- a) SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse, Reye Sendromu)
- b) Metabolik bozukluklar (Hiponatremi, Hipokalsemi, Hipoglisemi)
- c) Dehidratasyon
- d) Salmonella, shigella enfeksiyonları
- e) İntoksikasyon
- f) Konvülzif ilaçlar (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, oral antidiyabetikler, amfetamin, kokain türevi ilaçlar, antikolinergik etkileri olan tüm ilaçlar)

2.Nonkonvülzif nörolojik nedenler:

- a) Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında olan koreatetoz
- b) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c) Shuddering ataklar : 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar

3.Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler:

- a) Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olup genellikle bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu kez FK ile karıştırılabilir. Ancak bilinç kaybı görülmez. Yüz veya solunum kasları tutulmaz.

b) Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği vagal senkoptur. Fakat FK yaş grubunda nadir görülür.

2.1.7. Değerlendirme

Febril konvülziyon genellikle benignidir ve klinik olarak tanı konmaktadır:

- 38 dereceden yüksek ateşle ilişkili konvülziyon
- 6 aydan büyük 5 yaşından küçük bir çocuk
- MSS enfeksiyon veya hasarının olmaması
- Ateşsiz nöbet öyküsü olmaması

Basit FK öyküsü olup, güven verici muayenesi olan ve fokal bulgusu olmayan çocuklarda, çoğu durumda tanı testleri gereksizdir (64). Fakat febril nöbet geçiren her çocuk, ayrıntılı bir öykü ve kapsamlı bir genel ve nörolojik muayene ile değerlendirilmelidir. Hastayı değerlendirirken ateşin derecesi, özellikleri, nöbete eşlik eden diğer semptomlar, nöbetin karakteri, hastanın nöromotor gelişimi, ailede FK ve epilepsi öyküsü sorgulanmalıdır (17). Hastanın ilk değerlendirilmesinde ateşe neden olan altta yatan hastalığın saptanmasına odaklanılmalıdır. Anne ve baba hastada ateşli nöbetin tekrarlama ihtimali ile hastanın gelecekte epilepsi olma ihtimali hakkında bilgilendirilmelidir. Laboratuvar testleri altta yatan hastalığı saptama dışında FK için rutin değildir. Ateş odağının bulunamadığı durumlarda ateş nedenini bulmaya yönelik olmalıdır.

Uzun süreli veya fokal FK ile başvuran çocuklar; özellikle ilk nöbeti ise menenjit ya da bilinmeyen yapısal veya metabolik bir neden açısından değerlendirilmelidir. Komplike FK ile başvuran çocukların ayaktan değerlendirilmesine yönelik standart bir yaklaşım yoktur. Hastayı tedavi eden klinisyen ve pediatrik nöroloğun görüşleri ile her hastaya özel bir plan geliştirilmelidir.

İlk febril nöbet geçiren tüm çocuklarda öncelikle santral sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit/ ensefalit) ayırt edilmesi önemlidir. Komplike febril konvülziyon geçiren ve MSS enfeksiyon şüphesi olanlarda lomber ponksiyon

yapılmalıdır. Klinik menenjit bulguları olmaması durumunda hasta yakından takip edilerek tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

Lomber Ponksiyon (LP): Febril konvülziyon ile gelen hastalarda lomber ponksiyon (LP) kararı klinik bulgulara ve yaşa göre verilmelidir. Menenjitli çocukların yaklaşık %25'i ilk başvuru veya öncesinde nöbet geçirmektedir ve hastalarda bilinç bulanıklığı, peteşiyel döküntü, meningeal irritasyon bulguları bulunmaktadır (65). Tablo 3'te AAP'nin FK ile başvuran hastalarda LP önerileri verilmiştir (1).

Tablo 3: AAP Kılavuzuna Göre Febril Konvülziyon ile Gelen Hastalarda LP Gereksinimi

1) 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 mutlaka LP yapılmalıdır.
2) H. influenza tip b ve S.pneumonia aşılarında eksiklik ya da aşı durumu belirlenemeyen 6-12 ay arası bebeklerde LP düşünülmelidir.
3) Hasta antibiyotik kullanırken; antibiyotik tedavisi menenjitin belirti ve semptomlarını maskeleyebileceğinden, LP yapılması düşünülmelidir.
4) Ateşli hastalık sonrası ikinci günden sonra gelişen FK durumunda da LP düşünülmelidir.
5) İlk KFK'da ve letarji uzun sürüyorsa LP yapılabilir.

AAP önerilerinde bulunmasa da 6 aydan önce febril nöbet geçiren çocukların hepsine LP yapılmalıdır (66). AAP kılavuzlarına dahil edilmese de olgu serilerine dayanılarak, FSE hastalarının lomber ponksiyon için başka bir olası endikasyon olduğu öne sürülmüştür (67,68).

FK ile başvuran olgularda menenjit insidansı %2-5 oranında bildirilmiştir (69). Febril nöbetlerde postiktal dönemin ardından normale dönen ve iyi görünen çocuklarda LP yapılmasına gerek yoktur (1,70).

Ateşli nöbeti olan bir hastada BOS' ta pleositoz bulgusu, aksi kanıtlanana kadar bakteriyel menenjit belirtisi olarak kabul edilmelidir. Epileptik nöbetlerden sonra da BOS' ta pleositoz olabilir ancak FK durumunda nadirdir ve bir dışlama tanısı olarak düşünülmelidir (71).

Laboratuvar Testleri: FK tanısını koyduracak bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Rutin serum biyokimyasal değerlendirmesi, idrar analizi, göğüs filmi ve tam kan sayımı tetkikleri sadece ateşin nedenini belirlemede kullanılabilir, febril konvülziyon açısından herhangi bir değer taşımazlar (72). Tam kan sayımı ve serum elektrolitleri, kan şekeri ve üre ölçümü yalnızca hastada kusma, ishal ve anormal sıvı alımı öyküsü olduğunda, dehidratasyon veya ödemin fiziksel bulguları mevcut olduğunda ölçülmelidir (1). LP yapılmasına karar verilmişse kan kültürü ve serum glukoz testi eş zamanlı olarak yapılmalıdır.

Komplike FK ile başvuran çocuklarda, hiponatremi daha yaygındır ve tekrarlayan nöbet riski ile ilişkilendirilmiştir (73). Bu sebeple ateşli nöbetleri olan çocuklarda hipotonik sıvılarla agresif tedaviden kaçınmak gerekir. FK görülen 69 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların %52' sinin serum sodyum seviyeleri 135 mmol/L altında; ortalama serum sodyum seviyesi 134,4 mmol/L olarak bulunmuştur (74). FK geçiren çocuklarda serum sodyumunun ölçülmesi FK tekrarı açısından değerli bir tetkik olarak kabul edilmiş ve sodyum ne kadar düşükse, nöbetin tekrarlama olasılığının o kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (74,75).

Nörogörüntüleme: BFK geçiren çocuklara bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nörogörüntüleme yapılmasına gerek yoktur (1). Kompleks febril nöbetlerle başvuran çocuklarda da intrakranyal patoloji insidansı çok düşük görülmektedir (76).

Makrosefali, intrakranial basınç artışı belirti ve semptomları, fokal özellikli anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalara acil nörogörüntülemenin kontrastlı BT veya MRG ile yapılması önerilmektedir (77,78).

Elektroensefalogram (EEG): Özellikle basit ateşli nöbet geçiren nörolojik açıdan sağlıklı bir çocukta rutin EEG gerekli değildir (1). Fokal veya uzun süren KFK geçiren, atipik bulgular içeren, nörolojik defisit veya gelişme geriliği olan, tekrarlayan FK geçiren ve epilepsi gelişme riski yüksek olan çocuklar için EEG ve nörolojik takip gerekebilir (1). EEG çekiminin FK tanısının koyulmasında, takip ve tedavisinde yeri bulunmamaktadır. FK'nın tekrarlama riski ve epilepsi gelişiminin tespitinde rolü yoktur (79). FK'ya özgü bir EEG bulgusu yoktur. FK geçiren hastalarda ilk bir haftada EEG'de geçici olarak nonspesifik bulgular görülebilmektedir (80,81). Bu sebeple FK geçiren hastalarda EEG çekimi en az bir hafta ertelenmelidir (82).

Genetik Testler: Basit FK ile başvuran hastalarda aile öyküsü pozitif olsa bile genetik tetkik önerilmez. Fakat, yaşamın ilk 12 ila 18 ayında çok sayıda uzamış ve fokal tarzda FK geçiren hastalarda Dravet Sendromu ya da diğer FNJE+ sendromları ayırıcı tanısı için genetik testler endike olabilir. Genetik testler tanı için şart olmasa da, SCN1A ve diğer mutasyonlar (SCN1B, SCN2A, GABRG2, GABRD) açısından şüphelenilen çoğu hastada önerilmektedir (83,84).

Kuzey Amerika konsensus paneli, bir çocuğun nörogelişiminin normal olması, MRG’ de nöbete sebep olacak bir lezyon gösterilmemesi ve nöbet etiyolojisinin bilinmemesi koşuluyla, aşağıdaki klinik durumlarda genetik testlerin yapılmasını önermektedir (83):

- 1) 12 ayın altındaki çocuklarda 2 ve daha fazla; vücudun karşı tarafını etkileyen 15 dakikadan uzun, fokal FK
- 2) 12 ayın altındaki çocuklarda 2’den fazla; vücudun aynı tarafını etkileyen 15 dakikadan uzun, fokal FK
- 3) 12 ayın altındaki çocuklarda 2 ve daha fazla; 15 dakikadan uzun, en az biri fokal, biri jeneralize olan nöbet
- 4) 12 ila 25 aylık çocuklarda, ilk 18 ayda 1 ve daha fazla; 15 dakikadan uzun ateşli nöbeti olan ve 1 veya daha fazla antiepileptik ilaca dirençli miyoklonik ve/veya atipik absans nöbet
- 5) 12 ila 25 aylık çocuklarda, ilk 18 ayda 1’den fazla; 15 dakikadan kısa ateşli nöbeti olan ve 1 veya daha fazla antiepileptik ilaca dirençli miyoklonik ve/veya atipik absans nöbet

2.1.8. Tedavi

Febril konvülziyon geçiren çocukların tedavi değerlendirmesinde, ilk ve en önemli basamak; çoğunluğu ebeveynlerin gözetimindeyken gerçekleşmesi nedeniyle ebeveynlerin febril konvülziyon ve ateş hakkında bilgilendirilmeleri ve çocuklarının nöbet geçirmesi halinde yapacakları konusunda ayrıntılı olarak eğitilmeleridir. Nöbetin 5 dakika veya daha fazla sürmesi durumunda ambulans çağrımları, acil başlangıç tedavisi uygulamaları veya acil servise başvurmaları konusunda

eğitilmelidir. 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.

FK geçiren hastaların hastaneye yatırılması özellikle BFK'da genellikle gerekmez. Fakat febril konvülziyonun ilk 24 saat içerisinde tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle 24 saat takip edilmesi ve stabil oluncaya kadar gözlem altında tutulması önerilmektedir (85).

On sekiz aydan küçük çocuklarda, ilk FK komplike ise, FSE geçirdiyse, meningeal irritasyon bulguları varsa veya nöbete neden olan enfeksiyon tanımlanamıyorsa, hastanın ev koşulları ve ailesinin sosyokültürel düzeyi evde takibe uygun değilse, yatırılarak takibi uygundur. Hastayı yatırma endikasyonu yoksa acil serviste tercihen 6 saat gözlenmelidir (86,87).

FK'lı çocukların çoğu konvülziyon durduktan sonra doktora getirilir. Bu çocuklarda acil tedavi diğer konvülziyonlardaki gibidir önce vital fonksiyonlar kontrol edilir; sonrasında ateşin tanı ve tedavisine yönelik girişimler yapılır. Bu durumda benzodiazepinlerle müdahale etmeye gerek yoktur. Nöbetin devamı halinde intravenöz (IV) benzodiazepinler ile müdahale edilmelidir. Benzodiazepin; intravenöz (IV), intramüsküler (IM), oral, intranazal veya rektal formlarda kullanılabilir. En sık kullanılan üç benzodiazepin; lorazepam, diazepam ve midazolamdır.

Hastanın konvülziyonu devam ediyorsa hava yolu güvenliği sağlanmalıdır, dolaşımı ve solunumu hızlıca değerlendirilmelidir. Hasta monitorize edilmeli, başa uygun pozisyon verilerek airway takılmalıdır ve oksijen desteği verilmelidir. Solunum ve dolaşım sistemi değerlendirildikten sonra hızlıca damar yolu açılmalıdır (88). Beş dakikadan uzun süren nöbetlerde, damar yolu açılmayan hastaya rektal diazepam 0,5 mg/kg, intranazal midazolam 0,2mg/kg, bukkal midazolam 0,5 mg/kg uygulanabilir (89–91). Başvuru esnasında nöbeti devam eden ve damar yolu açılabilen hastalarda intravenöz (iv) diazepam etkili bir ilaçtır. İv diazepam 0,3- 0,5 mg/kg/doz (maksimum doz 10 mg), 1 mg/dk hızında, 10 dakika ara ile iki kez tekrarlanabilir. İlk tercih olarak iv midazolam 0,2 mg/kg/doz da verilebilir, 5 dk sonra konvülziyon hala devam ediyorsa tekrarlanabilir. Lorazepam da (0,1 mg/kg, max 4 mg) İv kullanılabilir. Diazepam en hızlı etkili benzodiazepindir ancak etki süresi

kısadır. Lorazepam daha uzun etkiye sahiptir fakat etkisinin diazepamı göre daha yavaş başlamaktadır (92,93). İv lorazepam ülkemizde bulunmamaktadır.

2.1.9. Profilaksi

Profilaktik antiepileptik ilaçlar tekrarlayan ateşli nöbet riskini azaltabilir, ancak çoğu nöbetin iyi huylu olması göz önüne alındığında, yan etkilerinin zararları genellikle faydalardan daha ağır basmaktadır (94–96). Ateş ilk belirti olarak ortaya çıktığında antipiretik kullanımı tekrarlayan ateşli nöbetleri engellemez.

Antiepileptik ilaçların etkinliği, tekrarlayan ateşli nöbetlerin önlenmesine yönelik yapılan çalışmaların meta-analizinde değerlendirilmiştir (96). Fenobarbital, valproat veya aralıklı oral/rektal diazepam ile tedavi, kısa vadede (altı aydan iki yıla) tekrarlayan nöbet riskinde azalma ile ilişkili iken, aynı zamanda çocukların %30-40'ında yan etki ile de ilişkili bulunmuştur (96,97). Kronik antiepileptik ilaç kullanımı veya tekrarlayan ateşli nöbetlerin önlenmesinin, epilepsi riskinde azalma ile ilişkisi bulunamamıştır. (94,95).

Komplike febril nöbetlerin tekrarını önlemek için antipiretiklerin, fenobarbitallerin, klobazamın veya rektal diazepamın aralıklı kullanımını destekleyen kanıtlar vardır (98). Fakat komplike olan nöbetler, basit nöbetlerden açıkça ayırt edilemediği, göreceli durumlar nedeniyle de bu ilaçların kullanımı ile ilgili çelişkiler de mevcuttur (98).

Profilaktik tedavi; ateşli dönemde yapılan kısa süreli intermittan tedavi ve uzun süreli profilaktik tedavi olarak 2 başlık altında incelenir. İntermittan profilaksi; çocuk ateşlendiği sırada antipiretik kullanımı ve ateş düşürücü önlemler yanında oral veya rektal diazepam verilmesi şeklinde yapılmaktadır. Diazepamın profilaktik kullanımına rağmen uzun veya tekrarlayan febril konvülsiyonu olan hastalarda düzenli olarak antiepileptik ilaç kullanımı düşünülebilir (99). Karbamazepin ve fenitoin febril nöbetlerin tekrarını önlemede etkili değildir ve bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (99). Uzun süreli profilaktik tedavide fenobarbital ve valproik asit kullanımı yan etkileri gözönüne ve dikkate alınarak kullanılabilir. Yan etkisi en az olan ilaç tercih edilmelidir ve tedavi süresi hastanın klinik durumuna göre değişmekle birlikte en az 2 yıldır.

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından geliştirilen klinik uygulama kılavuzunda ise bir veya daha fazla basit febril nöbet geçiren çocuklarda sürekli ya da aralıklı antiepileptik tedavi önerilmemektedir (95). Kılavuz, tekrarlayan ateşli nöbet ataklarının bazı ebeveynlerde ve çocuklarında endişe yaratabileceğini ve bu nedenle uygun eğitimsel ve duygusal desteğin sağlanabileceğini kabul etmektedir.

Febril nöbet geçiren çocukların ateşli hastalık dönemlerinde antipiretiklerle tedavi edilmesi, rahatsızlığı hafifletebilir ve genel tedavide yardımcı olabilir ancak ateşli nöbetlerin tekrarlama oranını etkilemez (95,100,101). Antipiretiklerin febril nöbetleri önlememesini açıklayan çeşitli fizyolojik nedenler vardır. Antipiretik ilaçlar vücut sıcaklığının düşmesini kolaylaştırır ancak başlangıç aşamasında nöbeti tetikleyen ateş yükselmesini geciktirmez ve eşik konvülsif sıcaklığı düşürmez (102).

2.1.10. Risk ve Nüks

Nörolojik olarak sağlıklı süt çocuklarının ve çocukların %2-5 'i en az bir kez, sıklıkla basit febril nöbet geçirir. Febril nöbetler ilk atağı geçirenlerin yaklaşık %30'unda tekrarlar (103,104). Nüks oranını etkileyen önemli bir faktör bebeğin ilk nöbet anındaki yaşıdır. İlk nöbet sırasında bir yaştan altındaki çocuklarda yüzde 50 ila 65 kadar yüksek, daha büyük çocuklarda ise yüzde 20 kadar düşük bir orandır (105). Berg ve ark. ilk FK'sını geçiren 428 çocuk üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada çocukların %17' sinde bir, %9' unda iki ve %6' sında üç veya daha fazla FK tekrarı tespit etmişlerdir ve neredeyse tamamı iki yıl içinde meydana gelmiştir (106). FK tekrarı için tanımlanan risk faktörleri Tablo 4'te verilmiştir (103,104,106,107).

Tablo 4: Febril konvülziyon tekrarı için tanımlanan risk faktörleri

Majör	Minör
İlk fk için yaş <12 ay	Birinci derece akrabalarda FK öyküsü
Ateş 38-39 C (düşük sıcaklıkta fk geçirme)	Epilepsi için aile öyküsü
Ateş süresi <24 saat (ateşin başlaması ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması)	Komplike febril nöbet
	Kreşe gitme
	Gelişme geriliği
	Başvuru sırasında düşük serum sodyumu
	Sık ateşli hastalık geçirme
	Erkek cinsiyet

Hiçbir risk faktörünün olmaması yaklaşık %12 nüks riski taşır, 1 tane risk faktörü %25-50; iki risk faktörü %50-59; üç ve daha fazla risk faktörü %73-100 nüks riski taşımaktadır.

Epilepsi, ateşli nöbet geçiren çocuklarda genel popülasyona göre daha sık görülür. Epilepsili çocukların yaklaşık %15'i febril nöbet geçirmiş olsa da basit ateşli nöbet geçiren normal bir çocukta epilepsi gelişimi için risk yaklaşık yüzde 1 ila 2 olup, genel popülasyonun yalnızca biraz üzerindedir (108). FK sonrası ileri dönemde epilepsi gelişmesi açısından risk faktörleri Tablo 4'de verilmiştir (108–110).

Tablo 5: Febril konvülziyon sonrası daha sonra epilepsi gelişimi için risk faktörleri

Risk Faktörü	Epilepsi Gelişme Yüzdesi
Basit febril nöbet	%1
Rekürren febril nöbet	%4
Komplike febril nöbet (>15 dk süren veya 24 saat içinde tekrarlayan)	%6
Febril nöbetten <1 saat önce ateş	%11
Epilepsi için aile öyküsü	%18
Komplike febril nöbet (fokal)	%29
Nörogelişimsel anormallikler	%33

2.1.11. Morbidite ve Mortalite

Febril konvülziyon geçiren çocukların prognozu iyidir. Nörogelişimsel hasara ve ikincil nörolojik sonuçlara neden olmaz. Hastaların zeka, davranış ve akademik başarıları konvülziyon geçirmeyen çocuklardan farklı olmadığı görülmüştür (111). Nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bozukluklar gelişebileceği ve artmış epilepsi riski ile ilişki olabileceği bildirilmiştir (112,113).

Daha önceki yapılan çalışmalar, ateşli nöbetlerin ani ölüm riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüş olsa da, geniş popülasyonlu bir kohort çalışmasında; febril nöbetleri olan çocuklarda az sayıdaki mortalitenin komplike febril nöbetleri olanlar ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (114). Ayrıca, bu hastalardaki artmış risk, önceden var olan nörolojik anormallikler ve daha sonra gelişen epilepsi ile de ilişkilendirilmektedir. Nelson ve Ellenberg, febril konvülsiyonlu 1821 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, doğrudan febril konvülziyona bağlanabilecek ölüm saptamamışlardır (108).

Aileler nöbetlerin tekrarlaması halinde çocuklarının beyinlerinde kalıcı sekellerin kalabileceği endişesi taşır ve bu nedenle FK geçiren çocukların aileleri tedavi beklentisi içindedirler. Aile bireyleriyle ilk FK'dan sonra klinik tablonun özellikleri ve tedavi olanakları üzerine konuşulmalı; özellikle de klinik tablonun genellikle selim gidişi hakkında aile bilgilendirilmelidir. Febril konvülziyon geçiren çocukların klinik geçmişinde 2'den fazla risk faktörü olup, tekrarlama riski gösteriyorsa veya komplike FK kriterlerini karşılıyorsa, çocuk nörologuna yönlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arası Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve Çocuk Acil Polikliniğine başvuran hastalardan 6 ay-5 yaş arasında febril konvülziyon geçiren veya daha önce geçirmiş olan 36 çocuk hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak toplumdan farklı tanımı yaş grubunu içermeyen herhangi bir ek hastalığı olmayan, febril konvülziyon öyküsü olmayan, nörolojik semptomu olmayan 34 yetişkin seçildi.

Hastaların başvurularında yasal vasisinden çalışma için onam alındı. Hastaların ailelerinden ayrıntılı konvülziyon öyküsü alındı özgeçmiş ve soygeçmişleri detaylı sorgulanarak form dolduruldu. Hastalardan genetik analiz için 1 tüp mor (EDTA'lı) tüpe en az 2 cc olacak şekilde kan tetkiki alındı Alınan kan tetkiklerinden SCN1A gen tetkiki INTERGEN Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalıştırıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Basit, komplike ya da tekrarlayan febril konvülziyon geçiren, afebril nöbet öyküsü olmayan ve altta yatan merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik hastalığı olmayan, bilinen epilepsi ya da nörolojik ek hastalığı olmayan 6 ay-5 yaş arasında toplamda 36 hastayı içeriyordu. Kontrol grubu; toplumdan farklı tanımı yaş grubunu içermeyen herhangi bir ek hastalığı olmayan, konvülziyon öyküsü olmayan, nörolojik semptomu olmayan 34 yetişkin hasta çalışmaya alındı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 6 ay-5 yaş arasında febril konvülziyon geçirilmiş olması
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler
- Ek nörolojik hastalığı olmayanlar

3.1.2. Çalışma Dışlanma Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Afebril nöbet öyküsü olanlar
- Ek nörolojik hastalığı olanlar

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışma grubundaki hastalardan genetik analiz için 1 adet EDTA'lı tüpe 2 cc periferik kan örneği alındı. Örnekler +4C' de saklandı. Alınan kan tetkiklerinden SCN1A gen tetkiki İNTERGEN Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalıştırıldı. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile (Miseq-Illumina) tüm gen dizi analizi (tüm kodlayan bölgeler ve kodlayan ekzonların ekzon intron bağlantı bölgeleri) yapılarak mutasyon ve polimorfizmler saptanmıştır. Bulunan değişiklikler homozigot heterozigot olarak da sonuçlandırılmıştır.

Kontrol grubu olarak da daha önce İNTERGEN laboratuvarında tüm gen dizi analizi yapılmış olan, fk yaş grubunda bulunmayan, ek nörolojik hastalığı ve konvülziyon öyküsü bulunmayan rastgele 34 kişi seçilerek, elde edilen sonuçlarından SCN1A geni değerlendirilerek sonuçlar çalışmaya alınmıştır.

3.3. İstatiksel Yöntemler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0, R ve Excel paket programlarında yapılmıştır. Çalışmada yer alacak nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Nitel değişkenlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında Fisher ki-kare, Yates ki-kare, Pearson ki-kare ve Fisher Freeman Halton ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız; Kasım 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arası Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve Çocuk Acil Polikliniğine başvuran hastalardan 6 ay-5 yaş arasında febril konvülziyon geçiren veya daha önce geçirmiş olan 36 çocuk hasta ve kontrol grubu olarak toplumdan FK tanımı yaş grubunu içermeyen herhangi bir ek hastalığı olmayan, febril konvülziyon öyküsü olmayan, nörolojik semptomu olmayan 34 yetişkin hasta olmak üzere toplam 70 hasta ile yapılmıştır.

Çalışmamızda 2. kromozomun uzun kolunda lokalize (2q24.3) nöronal voltaj kapılı sodyum iyon kanalı tip 1'in alfa alt birimini kodlayan SCN1A geninde mutasyon varlığı araştırılmıştır. Çalışmamıza katılan hasta grubunun yaşları 1 yıl ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $4,16 \pm 3,07$ yıldır. Çalışma grubundaki 36 hastanın ilk FK geçirme yaşı 10 ay ile 57 ay arasında olup yaş ortalaması $22,3 \pm 11,55$ aydı. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%61,1) 12-23 ay arasındaydı. Çalışma grubunun çoğu (%69,4) erkek cinsiyetteydi. (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunun demografik özellikleri

		Min-Max	Ort $\pm$ SS
İlk FK yaşı (ay)		10-57	22,36 $\pm$ 11,55
		n	%
İlk FK yaşı (ay)	6-11 ay	1	2,8
	12-23 ay	22	61,1
	24-35 ay	8	22,2
	36-47 ay	3	8,3
	48-59 ay	2	5,6
Cinsiyet	Kız	11	30,6
	Erkek	25	69,4

Febril konvülziyon geçiren hastaların ek kronik hastalıkları sorgulandığında; 6 (%16,7) hastada alerjik rinit, 2 (%5,6) hastada astım, 1 hastada FMF, 1 hastada kardiyak hastalık, 1 hastada myelosel, 1 hastada nefrolitiazis ve 1 hastada da hemolitik anemi olmak üzere toplamda 13 (%36) hastada ek kronik hastalık mevcuttu.

Febril konvülziyon geçiren hastaların 8'inde (%22,2) yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi (İHB) nedeni yatış öyküsü mevcuttu. 7 (%19,4) hastada yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü olup sadece 2'sinde geç prematürite öyküsü mevcuttu. Hasta grubunun 12'sinde (%33,3'ünde) prenatal dönemde sigara maruziyeti öyküsü mevcuttu.

Febril konvülziyon geçiren hasta grubunun soygeçmişi incelendiğinde; 4 hastanın annesinde, 1 hastanın babasında, 2 hastanın kardeşinde ve 3 hastanın 2. derece akrabalarında olmak üzere toplamda 10 hastanın (%27,8) ebeveyn ve akrabalarında FK öyküsü mevcuttu. Ailede epilepsi öyküsü incelendiğinde sadece 2 hastanın (%5,6) ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. FK geçiren hastalarda ailede FK ve epilepsi öyküsü

		n	%
Ailede	Var	10	27,8
FK öyküsü	Yok	26	72,2
Ailede Epilepsi öyküsü	Var	2	5,6
	Yok	34	94,4

Febril konvülziyon geçiren hastaların ilk FK geçirdiklerindeki ateş dereceleri değerlendirildiğinde; saptanan en düşük ateş derecesi 37,5⁰C, en yüksek ateş 40⁰C, ortalaması 38,35±0,61⁰C olduğu saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunda (%52,8) 38-38,5⁰C aralığında ateş yüksekliği varken FK geçirme durumu mevcuttu.

Febril konvülziyon ile başvuran hastaların ateş nedenlerine bakıldığında; 29 hastada (%80,5) viral üst solunum yolu enfeksiyonu, 1 hastada (%2,7) orta kulak enfeksiyonu, 4 hastada (%11,1) akut gastroenterit ve 2 hastada (%5,6) viral döküntülü hastalık saptandı. Çalışma grubunun hiçbirine fk sonrası LP yapılmadı. Enfeksiyon etkenleri açısından incelendiğinde; 30 (%83,3) hastada etken saptanmazken 6 (%16,6) hastada enfeksiyon etkeni tespit edildi. Tüm vakalar incelendiğinde; 1 hastada eş zamanlı bocavirüs, influenza A ve covid, 1 hastada rhinovirüs, 1 hastada adenovirüs ve 3 hastada covid pozitifliği saptandı.

Çalışmaya alınan hastalar ilk geçirdikleri nöbet tiplerine göre basit FK, komplike FK ve febril status olarak 3 gruba ayrıldı. Basit FK 25 hasta (%69,4),

komplike FK 10 hasta (%27,8) ve febril status 1 hastada (%2,8) olarak tespit edildi (Tablo 8).

Çalışmamızda 5 yaşına kadar birden fazla FK öyküsü olan vakaları FK rekürrensi olarak belirledik. Olgular incelendiğinde 24 hastada (%66,7) FK rekürrensi görülmezken, 12 hastada (%33,3) FK rekürrensi olduğu görüldü. 2 nöbet tekrarı olan 8 hasta (%22,2), 3 nöbet tekrarı olan 2 hasta (%5,6) ve 4 nöbet tekrarı olan 2 hasta (%5,6) olarak tespit edildi. Çalışmamızda FK rekürrens oranı %33,3 olarak saptandı (Tablo 8).

Febril konvülziyonlu hastaların 32'sinde (%89,9) 5 dk altı ve 5 dk, 4'ünde (%11,1) 5 dk üstünde nöbet süresi mevcuttu. Ortalama nöbet süresi $2,97 \pm 4,12$ dk olup minimum 1dk, maksimum 20 dk olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunda nöbete ilişkin parametrelerin dağılımı

		n	%
Nöbet tipi	Basit	25	69,4
	Komplike	10	27,8
	Febril Status	1	2,8
Nöbet süresi	5dk ve 5 dk altı	32	89,9
	5dk üstü	4	11,1
Nöbet tekrar sayısı	1	24	66,7
	2	8	22,2
	3	2	5,6
	4	2	5,6

Çalışma grubunda 7 kişide (%19,4) FK sırasında antiepileptik uygulanma öyküsü mevcuttu.

Febril konvülziyon geçiren hastalardan 11 (%30,6) tanesi çocuk nörolojisine başvuruda bulunduğu öğrenildi. Çocuk nörolojiye başvuran hastaların hiçbirinin EEG'sinde anlamlı patoloji tespit edilmediği öğrenildi. Antiepileptik kullanımı sorgulandığında da tekrarlayan FK nedenli 2 hastanın (%5,6) antiepileptik tedavi aldığı öğrenildi. Çalışmamızın takip süresi boyunca hiçbir hastanın epilepsi tanısı almadığı öğrenildi.

SCN1A gen mutasyonu çalışılan FK geçiren 36 hastadan sadece 1 tanesinde yüksek olasılıkla patojenik bir değişiklik tespit edilmiştir c.3734G>A (p.R1245Q)

(p.Arg1245Gln) (Heterozigot) olarak sonuçlandı. Ek olarak SCN1A rs2298771 (Heterozigot) polimorfizmi (benign) tespit edildi. Patolojik değişiklik tespit edilen hastanın özelliklerine bakıldığında; bir yaşında, bir dakika süren, 38°C civarında BFK geçirdiği, konvülziyonun tekrarlamadığı, çocuk nöroloji başvurusunda bulundukları EEG çekildiği ve normal sonuçlandığı öğrenildi. Hastanın astım dışında ek hastalığı olmadığı ve aile öyküsünde babasının diğer eşinden olan çocuğunda da FK öyküsü olduğu öğrenildi.

SCN1A rs2298771 polimorfizmi (tek nükleotid polimorfizmi) açısından FK geçiren hastalar değerlendirildiğinde 36 hastanın 8 tanesinde (%22,2) değişiklik tespit edilmedi, 1 tanesinde (%2,8) mutasyona ek heterozigot polimorfizm, 11 tanesinde (%30,6) homozigot polimorfizm, 14 tanesinde (%38,9) heterozigot polimorfizm ve 2 kişide (%5,6) de homozigot polimorfizme ek heterozigot benign değişiklik tespit edildi (Tablo 9).

Kontrol grubundaki 34 kişinin hiçbirinde SCN1A patojenik mutasyonu tespit edilmedi. 26 kişide bu gende (%76,4) herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 2 kişide (%5,8) rs2298771 heterozigot polimorfizmi, 1 kişide rs2298771 homozigot polimorfizmi ve 5 kişide (%14,7) SCN1A geninde farklı polimorfizmler (rs6432860, rs7580482, rs3812719, rs10198801, rs67636132) tespit edildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu gen analizleri karşılaştırıldığında, febril konvülziyon geçirenlerin %77,8'inde polimorfizm saptanırken, geçirmeyen kontrol grubunun %10,7'sinde polimorfizm saptanmıştır (Tablo 9). Gruplara göre, SCN1A rs2298771 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Kontrol grubundaki 5 kişi farklı lokuslarda polimorfizm gösterdiği için karşılaştırmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 9: Hasta grubu ve Kontrol grubunun genetik analizi verileri

	POLİMORFİZM					Toplam n(%)	p
	Değişiklik yok n(%)	SCN1A geninde patolojik değişiklik n(%)	SCN1A rs2298771 homozigot polimorfizm n(%)	SCN1A rs2298771 heterozigot polimorfizm n(%)	SCN1A rs2298771 homo, polimorfizm ile homozigot polimorfizm birlikteliği n(%)		
Hasta grubu	8 (22,2)	1(2,8)	11(30,6)	14(38,9)	2(5,6)	36(100,0)	<0,001
Kontrol grubu	26(89,3)	0(0,0)	1(3,0)	2(6,1)	0(0,0)	29(100,0)	

FK geçiren olgularda FK rekürrensi ile ilk FK geçirilen yaş ve FK dakikası arasındaki ilişki incelendiğinde; FK rekürrensi saptanan olguların ortalama yaşı $23,08 \pm 14,02$ ay iken, rekürrens saptanmayan olguların ortalama yaşı $22 \pm 10,42$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,801$) (Tablo 10). FK rekürrensi saptanan olguların ortalama FK süresi $2,27 \pm 1,48$ dk iken, rekürrens saptanmayan olguların ortalama FK süresi $3,32 \pm 4,95$ dk olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,552$) (Tablo 10).

Tablo 10. FK rekürrensi ile ilk FK geçirilen yaş ve FK süresi arasındaki ilişki

	FK rekürrensi		p
	Yok	Var	
Yaş (ay)	$22 \pm 10,42$ 19 (10-54)	$23,08 \pm 14,02$ 18 (12-57)	0,801
FK süresi (dk)	$3,32 \pm 4,95$ 1 (1-20)	$2,27 \pm 1,48$ 2(1-5)	0,552

Erkeklerin %36'sında, kızların %27,3'ünde FK rekürrensi görülmüştür. Cinsiyet ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,609$) (Tablo 11).

İlk FK yaşı 18 ayın altında olanların %35,7'sinde, ilk FK yaşı 18 ay ve üzerinde olanların %31,8'inde FK rekürrensi görülmüştür. İlk FK yaşı ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,809$) (Tablo 11).

İlk FK tipi basit FK olanların %28'sinde, komplike FK veya status olanların %45,5'inde FK rekürrensi görülmüştür. İlk FK tipi ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,306$) (Tablo 11).

FK sırasında ateş değeri 38°C altında olanların %37,5'inde, $38-38,5^{\circ}\text{C}$ arasında olanların %36,8'inde, $38,5-39^{\circ}\text{C}$ arası olanların %25'inde, $39-40^{\circ}\text{C}$ olanların %20'sinde FK rekürrensi görülmüştür. Nöbet sırasındaki ateş değeri ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,875$) (Tablo 11).

Ek hastalığı olanların %30,8'inde, olmayanların %34,8'inde FK rekürrensi saptanmıştır. Ek hastalığa sahip olmak ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,806$) (Tablo 11). Ek hastalığı olanlardan astımı olan hastalarda FK rekürrensi gözlenmemiştir. Yine ek hastalığı olan hastalardan alerjik riniti olan hastaların %33,3'ünde FK rekürrensi gözlenmiştir. Alerjik rinit ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,00$).

YD yatış öyküsü olan hastaların %14,3'ünde rekürrens saptanırken, yatış öyküsü olmayanların %37,9'unda rekürrens vardı YD yatış öyküsü ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,234$) (Tablo 11).

İHB öyküsü olan hastaların %25'inde, olmayanların %35,7'sinde FK rekürrensi saptanmıştır. İHB öyküsü ile FK rekürrensi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,571$) (Tablo 11).

Prenatal sigara maruziyeti olan hastaların %50'sinde, olmayanların %25'inde FK rekürrensi saptanmıştır. Prenatal sigara maruziyeti ile FK rekürrensi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,134$) (Tablo 11).

Ailede FK öyküsü olanların %30'unda, olmayanların %34,6'sında FK rekürrensi saptanmıştır. Ailede FK öyküsü ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,792$) (Tablo 11).

Ailede epilepsi öyküsü olmayanların %35,3'ünde FK rekürrensi gözlenirken, ailede epilepsi öyküsü olanların hiçbirinde FK rekürrensi gözlenmemiştir. Ailede epilepsi öyküsü ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,303$) (Tablo 11).

Nöbet sırasında antiepileptik uygulananların %100'ünde FK rekürrensi gözlenirken, antiepileptik uygulaması yapılmayanların %29,4'ünde FK rekürrensi

geliştiği gözlemlendi. Nöbet sırasında antiepileptik uygulanması ve rekürrens arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,040) (Tablo11).

Tablo 11. Hasta grubunda FK rekürrensi için risk faktörleri

		FK rekürrensi		p
		Yok n(%)	Var n(%)	
Cinsiyet	Erkek	16(64,0)	9(36,0)	0,609
	Kız	8(72,7)	3 (27,3)	
Yaş	<18 ay	9(64,3)	5(35,7)	0,809
	18 ay ve >18 ay	15(68,2))	7(31,8)	
İlk FK tipi	Basit	18 (72,0)	7 (28,0)	0,306
	Komplike veya status	6 (54,4)	5 (45,5)	
Ateş derecesi	37-37,9C	5(62,5)	3(37,5)	0,875
	38-38,5C	12 (63,2)	7(36,8)	
	38,6-38.9C	3(75,0)	1(25,0)	
	39-40C	4(80,0)	1(20,0)	
Ek hastalık	Yok	15(65,2)	8(34,8)	0,806
	Var	9(69,2)	4(30,8)	
YD yatış öyküsü	Yok	18(62,1)	11(37,9)	0,234
	Var	6(85,7)	1(14,3)	
İHB öyküsü	Yok	18(64,3)	10 (35,7)	0,571
	Var	6(75,0)	2(25,0)	
Prenatal sigara maruziyeti	Yok	18(75,0)	6(25,0)	0,134
	Var	6(50,0)	6(50,0)	
Ailede fk öyküsü	Yok	17(65,4)	9(34,6)	0,792
	Var	7(70,0)	3(30,0)	
Ailede epilepsi öyküsü	Yok	22(64,7)	12(35,3)	0,303
	Var	2(100,0)	0(0,0)	
Nöbet sırasında antiepileptik uygulanması	Yok	24(70,6)	10(29,4)	0,040
	Var	0(0,0)	2(100,0)	

SCN1A'da patolojik mutasyon sadece 1 hastada olup, hastada rekürrens izlenmemiştir.

Tablo 12. Polimorfizm ve FK rekürrensi arasındaki ilişki

		FK rekürrensi		p
		Yok n(%)	Var n(%)	
Polimorfizm	Yok	7 (87,5)	1 (12,5)	0,156
	Var	17(60,7)	11 (39,3)	

Hasta grubu SCN1A rs2298771 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde; polimorfizm olanların %39,3'ünde FK rekürrensi gözlenirken, olmayan hastaların %12,5'inde saptanmıştır. FK rekürrensi ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,156$) (Tablo 12). FK geçiren olgularda polimorfizm ile ilk FK geçirilen yaş ve FK dakikası arasındaki ilişki incelendiğinde; polimorfizm saptanan olguların ilk FK geçirdiği yaş ortalaması $22,29\pm11,24$ ay iken, polimorfizm saptanmayan olguların ortalama yaşı $22,62\pm13,42$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,955$) (Tablo 13). Polimorfizm saptanan olguların ortalama FK süresi $3,23\pm4,59$ dk iken, polimorfizm saptanmayan olguların ortalama FK süresi $2,0\pm1,29$ dk olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,880$) (Tablo 13).

Tablo 13. Polimorfizm FK geçirilen yaş(ay) ve FK süresi (dk) arasındaki ilişki

	Polimorfizm		p
	Yok	Var	
İlk FK geçirilen yaş (ay)	$22,62\pm13,42$ 19,5 (10-54)	$22,29\pm11,24$ 18 (12-57)	0,955
FK süresi (dk)	$2,0\pm1,29$ 1 (1-4)	$3,23\pm4,59$ 1 (1-20)	0,880

Hasta grubunda SCN1A rs2298771 polimorfizmi olanların %25'i kız, %75'i erkek cinsiyette saptanmıştır. Cinsiyet ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,214$) (Tablo 14).

Hasta grubunda SCN1A rs2298771 polimorfizmi olanların %64,3'ü basit tipte, %35,7'si komplike FK veya febril status geçirmiştir. FK tipi ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,388$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %21,4'ü 38°C altında, %50'si $38-38,5^{\circ}\text{C}$ de, %10,7'si $38,5-39^{\circ}\text{C}$ arasında ve %17,9'u 39 derece üstünde ateş ile FK geçirmiştir. Polimorfizm saptanmayan olguların %2'si 38°C altında, %62,5'i $38-38,5^{\circ}\text{C}$ de, %12,5'i $38,5-39^{\circ}\text{C}$ arasında ateş ile FK geçirmiştir. FK sırasındaki ateş derecesi ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,813$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptananların %32,1'inde ailede FK öyküsü olup, saptanmayan olguların %12,5'unda ailede FK öyküsü mevcuttur. Ailede FK öyküsü ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,397$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanmayan olguların %12,5'unda ailede epilepsi öyküsü olup, polimorfizm saptananların %3,6'sında ailede epilepsi öyküsü mevcuttur. Ailede epilepsi öyküsü ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,400$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %32,1'inde ek hastalık mevcutken, saptanmayan olguların %50'sinde ek hastalık mevcuttur. Ek hastalık bulunması ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,354$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %78,6'sında yenidoğan yatışı olmayıp, %21,4'ünde yenidoğan yatışı mevcuttur. Polimorfizm saptanmayan olguların %12,5'unda yenidoğan yatış öyküsü olup, %87,5'inde yenidoğan yatışı yoktur. Yenidoğan yatış öyküsü ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %78,6'sında ihb öyküsü olmayıp, %21,4'ünde ihb öyküsü mevcuttur. Polimorfizm saptanmayan olguların %25'inde ihb öyküsü olup, %75'inde ihb yoktur. İHB öyküsü ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %67,9'unda prenatal sigara maruziyeti olmazken, %32,1'inde maruziyet öyküsü alınmıştır. Polimorfizm saptanmayan olguların %37,5'inde prenatal sigara maruziyeti varken, %62,5'inde prenatal sigara maruziyeti saptanmamıştır. Prenatal sigara maruziyeti ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %64,3'ünde çocuk nörolojisi başvurusu olmayıp, %35,7'sinde çocuk nörolojisi başvurusu mevcuttur. Polimorfizm saptanmayan olguların %12,5'inde çocuk nörolojisi başvurusu olup, %87,5'inde çocuk nörolojisi başvurusu yoktur. Çocuk nörolojisi başvurusu ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,388$) (Tablo 14).

Polimorfizm saptanan olguların %92,9'unda FK sonrası antiepileptik kullanımı olmayıp, %7,1'inde FK sonrası antiepileptik kullanımı mevcuttur. Polimorfizm

saptanmayan olguların hiçbirinde FK sonrası antiepileptik kullanım öyküsü yoktur. FK sonrası antiepileptik kullanımı ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1,000) (Tablo 14).

Tablo 14. FK geçiren hastaların verileri ile polimorfizm arasındaki ilişki

		Polimorfizm		P
		Yok n(%)	Var n(%)	
Cinsiyet	Erkek	4 (50)	21(75)	0,214
	Kız	4(50)	7 (25)	
İlk FK tipi	Basit	7 (87,5)	18 (64,3)	0,388
	Komplike veya status	1 (12,5)	10 (35,7)	
Ateş derecesi	37-37,9C	2(25)	6(21,4)	0,813
	38-38,5C	5(62,5)	14(50)	
	38,6-38,9C	1(12,5)	3(10,7)	
	39-40C	0(0,0)	5(17,9)	
Ailede FK öyküsü	Yok	7(87,5)	19(67,9)	0,397
	Var	1(12,5)	9(32,1)	
Ailede epilepsi öyküsü	Yok	7(87,5)	27 (96,4)	0,400
	Var	1(12,5)	1(3,6)	
Ek hastalık	Yok	4(50,0)	19(67,9)	0,354
	Var	4(50,0)	9(32,1)	
Yd yatış	Yok	7(87,5)	22(78,6)	1,000
	Var	1(12,5)	6(21,4)	
İHB öyküsü	Yok	6(75,0)	22(76,0)	1,000
	Var	2(25,0)	6(21,4)	
Prenatal sigara maruziyeti	Yok	5(62,5)	19(67,9)	1,000
	Var	3(37,5)	9(32,1)	
Çocuk nöroloji başvurusu	Yok	7(87,5)	18(64,3)	0,388
	Var	1(12,5)	10(35,7)	
FK sonrası antiepileptik kullanımı	Yok	8(100)	28(92,9)	1,000
	Var	0(0,0)	2(7,1)	

5. TARTIŞMA

Febril konvülziyon; çocukluk çağıının en sık görülen nöbet tipidir. 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 tanımlanmaktadır (1). 6 ila 60 ay arasındaki çocukların %2 ila %5'ini etkiler (1). Febril konvülziyonlar genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen tekrarlayabilmeleri ve epilepsiye dönüşüm gösterebilmeleri sebebiyle önem taşırlar. Ebeveynlerde ciddi anksiyeteye neden olması ve sık görülmesi nedeniyle çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinik ve acil başvurularında önemli bir yer tutmaktadır. Çocuklarda ilk FK gelişimi ve FK tekrarında bireysel ve çevresel faktörler önemlidir. FK genellikle iyi seyirli bir durumdur ancak olguların %23-42'sinde tekrarladığı bilinmektedir (104,115). FK çocukluk çağıının en sık izlenen nöbet tipi olmasına rağmen; hala etiyopatogenezi tam belirlenememiştir. Ailesel kalıtımın olması nedeniyle patogeneizde genetik üzerinde durulmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda iyon kanallarındaki mutasyonların FK ve epilepsi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (116–118). Çalışmamızda febril konvülziyonda en önemli genlerden biri olan SCN1A genindeki mutasyon ve polimorfizm ile febril konvülziyon ilişkisini değerlendirdik.

FK sıklıkla 6 ay ve 5 yaş arası çocuklarda görülür. En sık görüldüğü yaş 12-30 ay arasında olup 18. ayda pik yapar. Ling ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 19,8 ay (1-72 ay) olarak bulunmuştur (119). Kölfen ve ark.'nın yaptığı araştırmada ilk FK yaşı %25 1 yaştan altında, %46 1-2 yaş arasında, %29 2 yaştan üstünde olduğu görülmüştür (120). 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 çalışmada ise ortalama yaş 22 ay olarak bildirilmiştir (25,121,122). Bizim çalışmamızda hastaların ilk FK geçirme yaşı 10 ay ile 57 ay arasında olup yaş ortalaması $22,3 \pm 11,55$ aydı. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%61,1) 12-23 ay arasındaydı. Çalışmamızda FK görülme sıklığının yaş dağılımı literatürle uyumluydu.

Febril konvülziyon erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Literatürde erkek/kız oranı 1,6/1 olarak bildirilmiştir (102). Okumura ve ark. 'nın 203 hasta ile yaptığı bir çalışmada erkek/kız oranı 1,3/1 iken, Knudsen'in yaptığı çalışmada

bu oran 1,4/1, Tsuboi ve ark. yaptığı çalışmada ise 1,42/1 olarak bulunmuştur(123–126). Ülkemizde ise Özmen ve ark. yaptıkları çalışmada erkek/kız oranını 1,36/1 olarak bildirmişlerdir (127). Çalışmamızdaki hastaların %69,4 'ü erkek ve erkek/kız oranı 2,2/1 olup bu oran literatür verileri paralelinde ancak bu oranlardan yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda alerjik hastalıklar ile febril konvülziyon arasında ilişki üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Lin ve ark.'nın Taiwan'da, FK geçiren 1304 çocuk ile yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmasında febril konvülziyon ve alerjik rinit arasında artan ilişki değerlendirilmiş ve vaka grubunda alerjik rinit insidansı kontrol grubuna göre %4 daha yüksek bulunmuş ve 11 yıllık takip sonrasında da FK geçiren çocuklarda alerjik rinit gelişim riski de (0,94'e karşı 18,9) arttığı bulunmuştur(48). Sadri ve ark.'nın nöbetlerin astım ve alerjik hastalıklar ile ilişkisini araştırdığı 1300 hasta üzerinde yaptıkları kesitsel bir anket çalışması sonucunda febril konvülziyonlu hastalarda eşlik eden alerjik hastalıkların sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (128). Lin ve ark.'nın Taiwan'da fk geçiren 1304 çocuk ile yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmasında febril konvülziyon geçiren çocuklarda artan astım riski değerlendirilmiş ve 11 yıllık takip sonrasında fk geçiren çocuklarda astım insidansı %5 daha yüksek bulunmuş ve astım gelişme riskinin de (0,96'a karşı 3,62) arttığı bulunmuştur (129). Bizim çalışmamızda da febril konvülziyon geçiren hastaların % 16,7'sinde alerjik rinit, %5,6'sında da astım öyküsü mevcuttu. Alerjik rinit , astım ile febril konvülziyon arasındaki artan risk ilişkisi; sitokin profilindeki benzerlik ve 2 hastalığın spesifik viral enfeksiyonla ilişkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Febril konvülziyonun prenatal risk faktörleri incelendiğinde sigaranın üzerinde durulmuştur. Prenatal nikotin tüketiminin FK riskini artırdığı öne sürülmektedir. Vahidnia ve ark.'nın 10108 hamile kadın ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında %36'sında nikotin kullanımı olduğu ve maruz kalan bebeklerde FK riskinin %30 arttığı bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile paralel olarak, FK geçiren hastaların annelerinde prenatal dönemde %33,3 sigara kullanımı mevcuttu.

FK etiyopatogenezinde genetik yatkınlık önemli bir yer tutmaktadır. FK geçiren çocukların ailesinde %25-40, kardeşlerde %9-22 oranda FK öyküsü olduğu literatürde bildirilmiştir (26). Offringa ve ark.'nın yaptığı çalışmada FK geçiren hastaların %24'ünde ailede FK öyküsü saptanmıştır (131). Wallace ve ark.'nın çalışmasında

birinci derece akrabalarda FK öyküsü oranı %17, Kölfen'in çalışmasında ise bu oran %16,3 olarak bulunmuştur (120,132). Özaydın ve ark.'nın çalışmasında ailede FK öyküsünü %34 olarak bulmuşlardır (25). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak %27,8 oranda ailede FK öyküsü bulundu. Mevcut sonuçlarla FK patogenezinde aile öyküsünün önemli bir yer tuttuğunu desteklemiş olduk.

Yenidoğan sarılığı ile FK geçirme riski açısından literatürde sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Hiperbilirubinemi ile FK riski arasındaki ilişkiyi inceleyen yalnızca bir çalışmada, serum bilirubin düzeyi 300 µmol/L'nin üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ile febril nöbetler arasında hiçbir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (133). Maimburg ve ark.'nın yaptığı yenidoğan sarılığı ile ateşli nöbetler ve epilepsi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada da epilepsi ile ilişki saptamış fakat FK risk artışı ile ilişki saptanmamıştır (134). Bizim çalışmamızda ise FK geçiren hastaların %22,2'sinde yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi nedeni yatış öyküsü mevcuttu. İHB ile ilgili istatistiksel anlamlı veri elde edemesek de FK geçirenlerde yüksek oranda İHB öyküsü olmasının ilerideki çalışmalar için ön veri oluşturabileceğini düşündük.

Okumura ve ark. nin çalışmasında FK geçiren çocuklarda ortalama vücut ısısı 39.4°C olarak verilmiştir (123). Ülkemizde FK geçiren Aksay ve ark.nın 500 çocuk ile yaptığı bir çalışmada hastaların %88,6 'sında FK sırasında ateş 39°C ve altında, %11,4'ünde ise 39°C' nin üzerinde bulunmuştur, bu çalışma ateş yüksekliği ile FK arasında bir ilişki olmayabileceğini, ateşin yüksekliğinin değil yükselme hızının önemli olduğunu düşündürmektedir (135). Çalışmamızdaki hastaların ilk FK sırasındaki ateş ortalaması 38,35±0,61 °C idi ve hastaların %52,8'si 38-38,5°C aralığında ateş ile FK geçirmişti. Bu veri FK' da ateş yüksekliğinin değil yükselme hızının belirleyici olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak araştırmamızda hastaların bazılarında ateşinin ilk çıktığı anın bilinmemesi, aile tarafından hastane başvurusu öncesinde ateşin ölçülmemesi, hastaneye gelmeden önce ateş düşürücü verilmiş olması gibi nedenler kaynaklı ateşin ilk çıktığı an ve tepe noktasına ulaşma süresi ile ilgili verilere ulaşlamayı olanaksız kılmıştır.

Literatür verilerine göre basit febril konvülziyonlar FK'ların %80-85'ini, komplike FK'lar yaklaşık %20 'sini oluşturmaktadır. Chung ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada ilk FK tipini %84 basit, %16 komplike FK olarak tespit etmişlerdir (136).

Nelson ve ark.'nın FK geçiren 1706 olgu ile yaptığı çalışmada; komplike FK oranı %28 olarak bulunmuştur (4). Türkiye'de ise Canpolat'ın çalışmasında basit FK %82, komplike FK %18, Özaydın ve ark.'nın çalışmasında basit FK %90, komplike FK %10 olarak bulunmuştur (25,121). Bizim çalışmamızda ise basit FK geçiren olgular %69,4, komplike FK geçirenler %27,8 ve febril status geçiren %2,8 olarak tespit edildi. İlk FK tipi ile ilgili verilerimiz literatürle uyumlu olarak bulundu.

EEG çekiminin FK tanısının koyulmasında, takip ve tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Aynı zamanda FK'nın tekrarlama ve epilepsi gelişiminin tespitinde de rolü yoktur (79). AAP, BFK'da rutin EEG önermemektedir (1). Yapılan çalışmalarda FK geçiren çocuklarda EEG'de anormallik görülme sıklığı %2-86 oranında değişmektedir (137). KFK geçiren çocuklarda EEG daha yüksek oranda anormal saptanmaktadır (137). Bizim çalışmamızda 11 hastanın (%30,6) çocuk nörolojisi başvurusu olup başvuranların hepsine EEG çekildi. Hastaların EEG'lerinde anlamlı patoloji tespit edilmediği ailelerden öğrenildi. Sonuçlarımızdan yola çıkarak literatürde de belirtildiği üzere EEG çekiminin FK'da çok da yeri olmadığını desteklemiş olduk.

Nelson KB ve ark.'nın çalışmasında basit FK geçiren sağlıklı bir çocukta epilepsi gelişme riski genel popülasyondan hafif yüksek olarak %1-2, komplike FK geçiren, anormal gelişim öyküsü veya ailede epilepsi öyküsü olan çocuklarda ise %5-10 olarak bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda da çalışmamızın takip süresi boyunca hiçbir hastanın epilepsi tanısı almamıştır. Bu sonuç çalışmamızdaki hastaların çoğunun (%69,4) basit tipte FK geçirmesine, takip sürecimizin sınırlı olmasına bağlı olabilir.

FK öyküsü olan çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Daha önceki yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekteydi (138). Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (17,139). Bizim çalışmamızdaki hastalarda da sadece 2'sinin (%5,6) tekrarlayan FK nedeniyle antiepileptik tedavi aldığı öğrenildi. Bu hastaların birinde 3 kez, birinde 4 kez FK tekrarı mevcuttu. Takip süresinde antiepileptik profilaksisi altında tekrar FK geçirmediikleri öğrenildi.

Literatürde 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 (4,8,10,140,141). Ülkemizde ise Ateşoğlu ve ark.'nın çalışmasında %33, Canpolat ve ark.'nın çalışmasında %25, Özaydın ve ark.'nın çalışmasında %42 olarak bulunmuştur (25,121,122). Çalışmamızda %33,3 olguda FK rekürrensi olduğunu saptadık. Literatür verileri ile rekürrens oranımız uyumlu olarak sonuçlandı.

Febril konvülziyon rekürrensi için major risk faktörleri olarak; 1 yaş altında başlangıç, ailede febril konvülziyon öyküsü olması, ilk febril konvülziyonda ateşin 39°C altında olması ve ateş nöbet arasındaki sürenin 1 saatten az olması alınmıştır.

Febril konvülziyonun başlangıç yaşı rekürrens için en önemli risk faktörüdür (138,142). İlk febril konvülziyonun 12 ya da 18 ayın altında görülmesinin önemli bir risk faktörü olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır (138,142). Erken yaşlarda SSS immatüritesine bağlı olarak aktivator ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin kurulamaması sonucu nöbet aktivitesinin olduğu düşünülmektedir (143,144). Çalışmamızda ilk FK yaşı 18 ayın altında olanların %35,7'sinde, ilk FK yaşı 18 ay ve üzerinde olanların %31,8'inde FK rekürrensi geliştiği saptanmıştır. 18 ayın altında ilk FK'sını geçirenlerin rekürrens oranı, 18 ay üzerinde ilk FK'sını geçirenlere göre daha yüksek saptanmıştır, fakat yaş ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,809$).

Ailede FK öyküsü bulunması FK tekrar riskini artıran faktörler arasındadır. Offringa ve ark. da ailede FK öyküsü olmasının FK tekrarı açısından önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (104). Çalışmamızda ailede FK öyküsü olması ile FK rekürrensi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da ($p=0,792$), ailede FK öyküsü olanların %30'unda FK rekürrensi saptanmıştır.

Çalışmalarda düşük ateşin FK tekrar riskini artırdığı üzerinde durulmaktadır. FK sırasında ateşin tepe noktası 38,3 °C olan çocuklarda 1 yıl içinde FK tekrarlama olasılığının %42; 40,6 °C olan çocuklarda %12 olduğu saptanmıştır (3,145). Ülkemizde yapılan bir araştırmada; ateş ve nöbet arasındaki sürenin 1 saatten kısa olmasının FK tekrar riskini 17,8 kat, nöbet öncesi ateşin 39 °C'nin altında olmasının FK tekrar riskini 17,55 kat artırdığı saptanmıştır (146). Ateşin derecesi düşük iken FK

görülmesi nöbet eşiğinin düşük olması nedeni ile olabilir. Berg ve ark. da ateş ile nöbet arasındaki sürenin kısa olmasını ve nöbet sırasında ateşin düşük olmasını FK tekrarı ile ilişkili bulmuş ve düşük ateşin FK tekrar riskini artırdığı düşüncesini desteklemişlerdir (103). Bizim çalışmamızda da 38,5°C altında FK geçiren hastaların tekrar oranları yüksek ateş değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Fakat nöbet sırasındaki ateş değeri ve FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,875$). Daha önce de belirttiğimiz gibi hastaların bazılarında net bilgiler alınamaması nedeni ateşin ilk çıktığı an ve tepe noktasına ulaşma süresi ile ilgili verileri değerlendirmeye alamadık.

FK rekürrensinde diğer risk faktörlerinden ailede epilepsi öyküsünün etkisine bakacak olursak; literatürde ailede epilepsi öyküsünün FK tekrarı olası risk faktörü olduğu görüşü yaygındır (17,25,145). Ancak Berg ve ark. birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsü olmasının FK tekrarı açısından risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (103). Bizim çalışmamızda da ailede epilepsi öyküsü olan hastaların hiçbirinde FK rekürrensi gözlenmemiş olup, ailede epilepsi öyküsü ile FK rekürrensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,303$).

Çalışmaların çoğunda FK rekürrensi için ilk FK tipinin öneminin olmadığı bildirilmektedir (4,8,147). İlk nöbet tipi komplike olanlarda FK rekürrensini daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (148). Pavlidou ve ark.'nın 260 çocuktan oluşan prospekti yöntemle yaptıkları çalışmada ilk nöbet tipinin komplike özellikte olması FK rekürrensi olarak önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda da ilk FK tipi basit FK olanların %28'sinde, komplike FK veya status olanların %45,5'inde FK rekürrensi görülmüştür. Basite göre anlamlı bir yüksek oran mevcuttur. Fakat ilk FK tipi ile FK rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,306$).

FK erkek çocuklarda daha sık görülse de literatürde FK tekrarlama açısından cinsiyetler arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir (106,115,149,150). Bu görüşün aksine Japonya'da yapılan bir çalışmada erkek çocuklarda FK tekrarlama olasılığının kız çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Nedeninin erkek çocuklarda FK sıklığının daha fazla olması ve erkek çocukların beyinlerinde inhibitör mekanizmaların (Potasyum-Klor taşıyıcı ekspresyonu ve GABA-A reseptörlerinin depolarizasyondan hiperpolarizasyona geçişi) kız cinsiyete göre daha yavaş olması

olabileceğini bildirmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda da literatürdeki yaygın görüşü destekler nitelikte erkek çocuklarda FK geçirme oranı daha yüksek olsa da tekrar açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,609$).

FK rekürrensi ile ilişki açısından değerlendirdiğimiz prenatal sigara maruziyeti, yd yatış öyküsü, ek hastalıklar ile FK rekürrensi ile istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Çalışmamızda FK sırasında antiepileptik uygulanan hastaların %100'ünde FK rekürrensi gözlenirken, antiepileptik uygulaması yapılmayanların %29,4'ünde FK rekürrensi geliştiği gözlemlendi. Nöbet sırasında antiepileptik uygulanması ve rekürrens arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,040$). Bu veri bize FK sırasında antiepileptik uygulamasına gerek olan hastaların rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuç antiepileptik uygulanan hastaların çoğunun komplike FK olması ile de açıklanabilir. Literatürde benzer çalışma gözlenmemiş olup, bu sonuç ileride yapılacak olan çalışmalara öncül bir çalışma olabilir.

FK etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; FK geçirenlerin ailelerinde febril veya afebril nöbet sıklığının normal popülasyondan yüksek olması nedeni son yıllarda genetik yatkınlık ön planda düşünülmektedir. Henüz FK 'dan sorumlu spesifik bir gen tanımlanamamıştır (152). Güncel çalışmalarda iyon kanallarının etkisi üzerinde durulmaktadır. Olası genetik mekanizmalar arasında SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2, GABRD genlerinde polimorfizm sayılmaktadır (28,30). Gen polimorfizmleri, ürünleri olan proteinlerde fonksiyon kaybı, azlığı veya fazlalığına yol açabilmektedir. Gen polimorfizmlerinin çalışılması;

- Hastalıkların etiyoloji ve patogeneze ışık tutmak,
- Hastalıklara yatkınlık, şiddeti ve prognozunu belirlemek,
- Tedaviye yanıt farklılıklarının değerlendirilmesi,
- Korunma yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Tek nükleotid polimorfizmleri, insan genomunda en çok bulunan DNA dizi varyasyonu türleridir (153,154). DNA üzerinde kişiden kişiye değişen tek bir baz çiftidir. Tek nükleotid polimorfizmleri, FK 'lar gibi karmaşık genle ilişkili hastalıkları tanımlamanın yeni bir yolunu sağlayabilecek belirteçlerdir.

SCN1A kromozom 2q24.3'te bulunan nöronal voltaj kapılı sodyum iyon kanalı tip 1'in alfa alt birimini kodlar. SCN1A proteini, sodyum iyonlarının akışını kontrol eder ve böylece nöronal uyarılabilirliği düzenler. SCN1A'daki mutasyonlar nöronal hücrelerin kendiliğinden ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır (36). Bu çalışmada, SCN1A'daki genetik varyasyonun çocuklarda FK'lara duyarlılık oluşturup oluşturmadığını inceledik. Gen daha önce 2q21–q34 kromozomu ile eşlenmiştir (155–158). Hastalığa neden olan gen mutasyonlarının tespit edilmesine olanak tanıyan SCN1A (SNP2298771) polimorfik tekrar belirteci tanımlanmıştır.

Baulac ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; GABRG2 geninde mutasyon olan 4 aile, SCN1A geninde mutasyon olan 14 aile, febril konvülsiyon ve diğer epileptik sendromlar açısından incelenmiş ve febril konvülsiyonun her iki grupta en sık görülen nöbet tipi olduğu saptanmıştır. İzole ateşli nöbet olguları, GABRG2 mutantlarda (%46) SCN1A mutantlara göre (%17) daha sık; jeneralize epilepsi febril nöbet artı sendromu olguları SCN1A mutantlarda (%57) GABRG2 mutantlara göre (%13) daha sık tespit edilmiştir. Zamanla ateşli nöbetlerden ateşsiz nöbetlere geçiş, SCN1A mutasyonlarında GABRG2 mutasyonlarına göre daha sık, ateşsiz ve epileptik nöbetler SCN1A geninde (%83) GABRG2 genindeki (%54) mutasyonlara göre daha sık saptanmıştır (117).

Çalışmamızda SCN1A gen analizi çalışılan febril konvülsiyon geçiren 36 hastadan sadece 1 kişide patolojik değişiklik saptanmıştır. Bu hastanın gen analizi sonucu; yüksek olasılıkla patojenik bir değişiklik tespit edilmiştir; c.3734G>A (p.R1245Q) (p.Arg1245Gln) (Heterozigot) olarak sonuçlanmıştır. Ek olarak Ekzon 10'da A1067T (Heterozigot) polimorfizm (benign) tespit edilmiştir. Tek bir hastada mutasyon saptanması hasta sayımızın az sayıda olması ile ilişkili olabileceğini ve FK oluşumun tek mutasyonla açıklanamayacağı multifaktöryel etkinin daha baskın olduğunu düşündürdü.

Çalışmaların daha çok SCN1A ile epilepsi ilişkisi ve antiepileptik ilaç yanıtı üzerine yapılmış olması nedeni FK ile SCN1A geni arasındaki ilişki değerlendirilen çalışmalar az sayıdadır (159–166). Literatür tarandığında Chou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada febril konvülsiyonlar ile SCN1A gen polimorfizmleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve SCN1A polimorfizmleri (rs2298771) ile FK arasında anlamlı ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (167). Zhang ve ark. Çinli hastalarda febril

konvülziyon ile SCN1A polimorfizm arasındaki ilişkiyi incelemiş, fakat bu çalışmada daha önce FK öyküsü olan epilepsili hastalar çalışmaya alınmıştır ve SCN1A polimorfizmleri ile FK arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (168). Mantegazza ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bir ailenin üyelerinde FK ve SCN1A gen ilişkisini değerlendirmiş, yeni bir mutasyon tespit etmişlerdir (169). Bizim çalışmamızda ise SCN1A geninde Ekzon 10'da A1067T polimorfizmi (rs2298771 missense varyantı, tek nükleotid polimorfizmi) açısından febril konvülziyon geçiren hastalar değerlendirildiğinde 36 hastanın 8 tanesinde (%22,2) değişiklik tespit edilmediği, 1 tanesinde (%2,8) mutasyona ek heterozigot polimorfizm olduğu, 11 tanesinde (%30,6) homozigot polimorfizm olduğu, 14 tanesinde (%38,9) heterozigot polimorfizm olduğu ve 2 kişide (%5,6) de homozigot polimorfizme ek heterozigot benign değişiklik olduğu tespit edildi. Kontrol grubunun SCN1A gen analizine bakıldığında; hiçbirinde patojenik mutasyon olmadığı tespit edildi. 34 hastanın 26 tanesinde (%76,4) değişim saptanmamış, 5 tanesinde (%14,7) farklı polimorfizm çeşitleri saptanmış, 2 tanesinde (%5,8) Ekzon 10'da A1067T heterozigot ve 1 tanesinde (%2,9) Ekzon 10'da A1067T homozigot polimorfizm saptanmıştır.

Hasta grubu ve kontrol grubu SCN1A gen analizleri karşılaştırıldığında, febril konvülziyon geçirenlerin %77,8'inde mutasyon ya da polimorfizm saptanırken, geçirmeyen kontrol grubunun %10,7'sinde polimorfizm saptanmıştır. Gruplara göre, SCN1A genetik polimorfizm açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Çalışmamızın bu sonucu ile SCN1A rs2298771 polimorfizminin iyi huylu olmasına rağmen FK'ya yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Hasta grubunda rs2298771 polimorfizmi açısından bakıldığında; değişim saptanmayan hastaların %12,5'inde FK rekürrensi gözlenirken, polimorfizm olanların %39,3'ünde saptanmıştır. Polimorfizm saptananlarda rekürrens oranı daha fazla olsa da FK rekürrensi ile polimorfizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,156$).

Literatürde FK ile başvurup SCN1A gen polimorfizmi saptanan hastaların; FK rekürrensi ve uzun dönem takiplerde epilepsiye dönme prevalansı ve risk faktörlerini araştıran bir çalışma yoktur. Bu nedenle verilerimiz literatürle karşılaştırılamadı. Çalışmamızda SCN1A rs2298771 polimorfizmi ile hasta verileri arasındaki ilişkilere

bakıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. SCN1A 2298771 polimorfizminin FK'lı hastaların demografik ve klinik verilerine bir etkisi olmadığını belirledik. Bunun sebebi ön planda olarak hasta sayımızın kısıtlı olması nedenli olabileceği düşünüldü. Yine de bulduğumuz sonuçlarla polimorfizm saptananların ailesinde FK öyküsünün saptanmayanlara göre daha yüksek oranda (%32,1'e %12,5) bulunması da SCN1A rs2298771 polimorfizmin genetik temelde rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak biz FK genetik temelinde rs2298771 polimorfizminin FK yatkınlık oluşturabileceği sonucuna ulaştık. Fakat FK'nın multifaktöriyel bir etiyopatogenezinin olması, çalışmamızın kısıtlı sayıda hastada yapılması, lokal bir bölgede olması, hasta verilerinin bazılarında ailelerin FK zamanındaki bazı bilgileri net hatırlayamaması elde edilen bulguların FK prognozuna ve tedavisine yönelik katkıların nasıl olacağı konusunda daha fazla çalışmaya gereksinimine gerek vardır.

Her ne kadar FK'ların çoğu kendi kendini sınırlasa da kötü prognozlu tekrarlayan FK, febril status epileptikus veya infantil FK'ları takip eden epileptik sendromların gelişimi için genetik yatkınlığın temellerinin tanımlanmasının önemli olduğu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki bulgularımız FK genetik geçiş, risk faktörleri ve tedavi konularında yeni çalışmalara ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2. Kromozomun uzun kolunda lokalize (2q24.3) nöronal voltaj kapılı sodyum iyon kanalı tip 1'in alfa alt birimini kodlayan SCN1A geninde mutasyon varlığı araştırılmıştır.

- 1- FK geçiren çalışma grubundaki erkeklerin oranı (%69,4), kızlardan daha fazlaydı. Erkek/kız oranını 2,2/1 olarak tespit ettik.
- 2- Çalışma grubunda ilk FK geçirme yaşı ortalama 22,3 ($\pm 11,55$) aydı. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%61,1) 12-23 ay arasındaydı.
- 3- 10 hastanın (%27,8) ailesinde FK öyküsü mevcuttu. 2 hastanın (%5,6) ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu. FK geçiren hastaların ebeveynleri arasında akrabalık yoktu.
- 4- İlk FK geçirdiklerindeki ateş ortalaması 38,35($\pm 0,61^{\circ}\text{C}$) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunda (%52,8) 38-38,5 $^{\circ}\text{C}$ aralığında FK geçirme öyküsü mevcuttu.
- 5- FK için ateş odağı en sık ÜSYE olarak saptandı. Etken saptananlarda en sık coronavirüs tespit edildi.
- 6- İlk FK tipi olarak basit FK 25 hastada (%69,4), komplike FK 10 hastada (%27,8) ve febril status 1 hastada (%2,8) tespit edildi.
- 7- İlk FK sonrası 12 hastada FK tekrarı izlenmiş olup, rekürrens oranını %33,3 olarak saptadık.
- 8- 7 kişide (%19,4) FK sırasında antiepileptik uygulanma öyküsü mevcuttu. Antiepileptik uygulananların %100'ünde FK rekürrensi gözlemlendi. Nöbet sırasında antiepileptik uygulanması ve rekürrens arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p=0,040$).
- 9- 11 kişi (%30,6) çocuk nörolojisine başvurdu. Hiçbirinin EEG'sinde anlamlı patoloji tespit edilmediği öğrenildi. Tekrarlayan FK nedeni 2 hastanın (%5,6) antiepileptik tedavi aldığı öğrenildi. Çalışmamızın takip süresi boyunca hiçbir hasta epilepsi tanısı almadı.
- 10- SCN1A mutasyonu sadece 1 hastada (%2,7) saptandı. Hastada rekürrens gözlenmedi. Gen analizi sonucu; yüksek olasılıkla patojenik bir değişiklik

c.3734G>A (p.R1245Q) (p.Arg1245Gln) (Heterozigot) olarak sonuçlandı. Ek olarak rs2298771 Heterozigot polimorfizm (benign) tespit edildi.

- 11- SCN1A rs2298771 polimorfizmine bakıldığında, FK geçiren 36 hastanın 8 tanesinde (%22,2) değişiklik tespit edilmediği, 1 tanesinde (%2,8) mutasyona ek heterozigot polimorfizm olduğu, 11 tanesinde (%30,6) homozigot polimorfizm olduğu, 14 tanesinde (%38,9) heterozigot polimorfizm olduğu ve 2 kişide (%5,6) de homozigot polimorfizme ek heterozigot benign değişiklik olduğu tespit edildi.
- 12- Kontrol grubundaki 34 kişinin hiçbirinde SCN1A patojenik mutasyonu tespit edilmedi. 26 kişide bu gende (%76,4) herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 2 kişide (%5,8) rs2298771 heterozigot polimorfizmi, 1 kişide rs2298771 homozigot polimorfizmi ve 5 kişide (%14,7) SCN1A geninde farklı polimorfizmler (rs6432860, rs7580482, rs3812719, rs10198801, rs67636132) tespit edildi.
- 13- Hasta grubu ve kontrol grubu gen analizleri karşılaştırıldığında, febril konvülziyon geçirenlerin %77,8'inde polimorfizm saptanırken, kontrol grubunun %10,7'sinde polimorfizm saptandı. Gruplar arasında SCN1A rs2298771 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).
- 14- SCN1A rs2298771 polimorfizminin hasta grubunda klinik etkisine bakıldığında hasta grubunda cinsiyet, ilk FK yaşı, FK sırasında ateş derecesi, nöbet tipi, ailede FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, çocuk nörolojisi başvurusu ve antiepileptik ilaç kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,214$; $p=0,955$; $p=0,813$; $p=0,388$; $p=0,397$; $p=0,400$, $p=0,388$, $p=1$).

7.KAYNAKLAR

1. Seizures S on F, Pediatrics AA of. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics [Internet]. 2011;127(2):389–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3318>
2. Steering Committee on Quality Improvement and Management S on FSAA of P. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics [Internet]. 2008;121(6):1281–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0939>
3. Seinfeld S, Glauser Ta, Shinnar S., Nordli DR, Sankar R, Wheless jW, et al. febrile seizures. In: Pellock's Pediatric Epilepsy. fourth. new york: Demos medical publishing; 2017. p. 505–16.
4. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics [Internet]. 1978;61(5):720–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/662510>
5. 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 [Internet]. 2018;55:36–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.007>
6. Aydin A, Ergor A, Ozkan H. Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence. Pediatr Int [Internet]. 2008;50(2):216–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02562.x>
7. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. J Clin Diagn Res [Internet]. 2016;10(5):SC10-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/18635.7853>
8. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Br Med J (Clin Res Ed) [Internet]. 1985;290(6478):1307–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.290.6478.1307>

9. Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. sürekli tıp eğitimi dergisi. 2003;12(1):10–4.
10. Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. Dev Med Child Neurol [Internet]. 1992;34(1):15–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb08559.x>
11. Reisdorff EJ, Roberts MR. Febrile Seizures and Status Epilepticus. Pediatric Emergency Medicine. 1993;1012–3.
12. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure--antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. J Pediatr [Internet]. 1980;97(1):16–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80122-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80122-3)
13. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? Am J Dis Child [Internet]. 1993;147(1):35–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160250037013>
14. Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon-alpha to febrile seizures in influenza. Pediatr Neurol [Internet]. 2002;27(4):289–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00452-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00452-6)
15. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, Brunson K, Soltesz I, Baram TZ. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. Ann Neurol [Internet]. 2000;47(3):336–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716253>
16. Camfield P, Camfield C, Kurlemann G. Febrile seizures. Malaysia: John Libbey Co. 2002;3:145–52.
17. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. J Child Neurol [Internet]. 2002;17 Suppl 1:S44–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/08830738020170010601>

18. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* [Internet]. 1997;17(1):34–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(97\)00034-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(97)00034-9)
19. Yakut A. Febril konvülsiyon. *T Klin J Ped Sp Iss*. 2003;1:119–27.
20. N.Pirincipi, S.Esposito. “Vaccines and febrile seizures.” *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(8):885–92.
21. Margaret A. Maglione, Lopamudra Das, Laura Raaen, Alexandria Smith, Ramya Chari, Sydne Newberry et al. “Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review.” *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):325–37.
22. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ, et al. Effect of Age on the Risk of Fever and Seizures Following Immunization With Measles-Containing Vaccines in Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2013 Dec 1;167(12):1111–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2745>
23. Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AA, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 1991;5(2):181–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.1991.tb00699.x>
24. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. San diego: Academic Press. 2002;153–68.
25. E. Özaydın, M.Z. Yaşar, A. Güven, A. Değerliyurt, S. Vidinlisan, G. Köse. Febril konvülziyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011 May;11–8.
26. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* [Internet]. 1985;35(9):1268–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.35.9.1268>

27. Corey LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* [Internet]. 1991;41(9):1433–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.41.9.1433>
28. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* [Internet]. 2006;70 Suppl 1:S190-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.11.023>
29. Özmen M. Febril Konvülziyon. In: *Temel Pediatri*. ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010. p. 1264–7.
30. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev* [Internet]. 2009;31(5):359–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.014>
31. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci* [Internet]. 2014;25(1):129–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2013-0053>
32. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, Carstensen L, Wang T, Huang F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet* [Internet]. 2014;46(12):1274–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3129>
33. Nordli Jr DR. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2005;46 Suppl 9:48–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00313.x>
34. Hancili S, Önal ZE, Ata P, Karatoprak EY, Gürbüz T, Bostancı M, et al. The GABAA receptor $\gamma 2$ subunit (R43Q) mutation in febrile seizures. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2014;50(4):353–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.002>
35. H. Seğmen. İdyopatik jeneralize epilepsilerde genetiğin yeri ve SCN1A geninde D188V mutasyonu [uzmanlık tezi]. 2005.

36. Parihar R, Ganesh S. The SCN1A gene variants and epileptic encephalopathies. *J Hum Genet* [Internet]. 2013;58(9):573–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2013.77>
37. 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* [Internet]. 2001;68(6):1327–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/320609>
38. Alekov AK, Rahman MM, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, Lerche H. Enhanced inactivation and acceleration of activation of the sodium channel associated with epilepsy in man. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2001;13(11):2171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01590.x>
39. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics* [Internet]. 2005;116(5):1089–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2210>
40. Syndi Seinfeld DO, Pellock JM. Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J Neurol Neurophysiol* [Internet]. 2013;4(165). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9562.1000165>
41. Kaleli Ö. Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. In: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. 1998. p. 51–5.
42. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* [Internet]. 2017;52:27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.009>
43. Sulviani R, Kamarullah W, Dermawan S, Susanto H. Anemia and Poor Iron Indices Are Associated With Susceptibility to Febrile Seizures in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Child Neurol* [Internet]. 2023;38(3–4):186–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/08830738231170333>

44. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* [Internet]. 2002;43(7):740–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.32501.x>
45. 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* [Internet]. 2016;38(7):512–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000646>
46. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2007;47(2):164–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0009922807306165>
47. 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* [Internet]. 2015;31(11–12):1358–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.024>
48. 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* [Internet]. 2013;50(4):329–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.011>
49. Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2011;52 Suppl 3:23–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03032.x>
50. Deda G., Karagöl U., Gürer Y. Febril konvülsiyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji*. 1992;12:69–73.
51. Lenti C, Masserini C, Barlocco A, Peruzzi C, Morabito A. IgG2 deficiency in children with febrile convulsions: a familial study. *Ital J Neurol Sci* [Internet]. 1993;14(7):561–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02339215>

52. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev* [Internet]. 1999;21(7):458–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(99\)00052-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(99)00052-2)
53. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arginin-vasopressin concentration in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev*. 1990 Dec;544–6.
54. Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev*. 1990 Dec;542–3.
55. Schmiegelow K, Johnsen AH, Ebbesen F, Mortensen T, Berg AM, Thorn I, et al. Gamma-aminobutyric acid concentration in lumbar cerebrospinal fluid from patients with febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1990;79(11):1092–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11389.x>
56. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2002;43(8):920–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.02002.x>
57. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* [Internet]. 2005;46(11):1724–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x>
58. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, Nakazato S, Hamasaki Y. Increased IL-1 β production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006;35(2):102–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.12.005>
59. Köse G., Güven A., Doru U., Kızılateş S. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interleukin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi*. 2001;18(3):145–7.

60. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* [Internet]. 2011;70(1):93–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22368>
61. S. Shinnar et al. “Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study.” *Neurology*. 2008 Jul;71(3):170–6.
62. K. B. Nelson, J. H. Ellenberg. “Prognosis in children with febrile seizures.” *Pediatrics*. 1978;61(5):720–7.
63. E. Trinka et al. “A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus.” *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23.
64. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2012;24(2):259–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283506765>
65. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* [Internet]. 1993;92(4):527–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8414822>
66. Mohamad A., Mikati, A.J. Hani. *Febrile Seizures*. 20th ed. 2015. 2829–31 p.
67. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006;368(9531):222–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69043-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69043-0)
68. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005;90(1):66–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.038844>

69. G. Kurlermann. “Febrile Seizures.” *Monatsschr Kinderheilkd.* 2020;44–52.
70. Natsume J., Hamano SI, Ivoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M et al. “New guidelines for management of febrile seizures in Japan.” *Brain Dev.* 2017 Jan;39(1):2–9.
71. G.M. Haeusler, M. Tebruegge, N. Curtis. “Question 1. Do febrile convulsions cause CSF pleocytosis?” *Arch Dis Child.* 2012 Feb;97(2):172–5.
72. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* [Internet]. 1996;97(5):769–72; discussion 773–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628629>
73. J.G. Millichap, J.A. Madsen, L.M. Aledort. “Studies in febrile seizures. V. Clinical and electroencephalographic study in unselected patients.” *Neurology.* 1960;10:643–53.
74. Hugon CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1995;154(5):403–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02072115>
75. T. Kiviranta, E.M. Airaksinen. “Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures.” *Acta Paediatr.* 1995 Dec;84(12):1372–4.
76. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2012;28(4):316–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e31824d8b0b>
77. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(2):304–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0759>

78. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, et al. Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015;22(11):1290–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/acem.12798>
79. Wolf P SS. Febrile Seizures. In: *Current Management Child Neurology*. 2005. p. 83–8.
80. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev* [Internet]. 2009;32(1):64–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.019>
81. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain Dev* [Internet]. 2009;32(1):37–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.015>
82. Yakut A. Febril konvülsiyon. *T Klin Ped*. 2003;119–27.
83. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA et al. “Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel.” *Pediatr Neurol*. 2017;68:18–34.
84. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM et al. “SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice.” *Epilepsia*. 2013 May;54(5):946–52.
85. Uzm. Dr. Özdem Ertürk. Ateşli Nöbetler. In: *Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı*. 2015. p. 27–31.
86. Baumann RJ. Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* [Internet]. 1999;103(6):e86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.6.e86>
87. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018;15(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15102232>

88. Saltık S. Akut Nöbet ve Tedavisi. In: *Pediatric Aciller Sempozyumu*. İstanbul; 2001. p. 115–24.
89. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2014;57(9):384–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2014.57.9.384>
90. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* [Internet]. 1998;50(4):909–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.50.4.909>
91. Byeon JH, Kim GH, Kim JY, Sun W, Kim H, Eun BL. Cognitive Dysfunction and Hippocampal Damage Induced by Hypoxic-Ischemic Brain Injury and Prolonged Febrile Convulsions in Immature Rats. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2015;58(1):22–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.58.1.22>
92. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol* [Internet]. 2000;23(1):11–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00148-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00148-x)
93. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* [Internet]. 2000;41(1):2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01497.x>
94. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* [Internet]. 2015;56(8):1185–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13057>
95. Steering Committee on Quality Improvement and Management S on FSAA of P. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* [Internet]. 2008;121(6):1281–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0939>.

96. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2(2):CD003031. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003031.pub3>
97. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev* [Internet]. 2009;32(1):42–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.016>
98. Sattar S, Saha SK, Parveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed AU, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J* [Internet]. 2014;23(4):676–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481585>
99. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* [Internet]. 2009;50 Suppl 1:2–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x>
100. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002;2002(2):CD003676. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003676>
101. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* [Internet]. 1995;126(6):991–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70231-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70231-8)
102. Millichap JG: Febrile Convulsions. New York: Macmillan; 1968.
103. 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* [Internet]. 1997;151(4):371–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170410045006>.

104. 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* [Internet]. 1994;124(4):574–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83136-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83136-1)
105. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1968;24(3):197–212. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90001-1](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(68)90001-1)
106. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* [Internet]. 1992;327(16):1122–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199210153271603>
107. E. Pavlidou, M. Tzitziridou, E. Kontopoulos, C.P. Panteliadis. “Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study.” *Brain Dev.* 2008 Jan;30(1):7–13.
108. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* [Internet]. 1976;295(19):1029–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197611042951901>
109. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS. . 2017. 1403 p.
110. Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat Ş, Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure* [Internet]. 2017;53:62–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.005>
111. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci* [Internet]. 2007;30(10):490–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2007.07.006>
112. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(24):1723–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806113382403>

113. Chang YC, Guo NW, Wang ST, Huang CC, Tsai JJ. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology* [Internet]. 2001;57(1):37–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.57.1.37>
114. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9637):457–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61198-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61198-8)
115. R. Tarkka, H. Rantala, M. Uhari, T. Pokka. “Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure.” *Pediatr Neurol*. 1998 Mar;18(3):218–20.
116. Graves TD. Ion channels and epilepsy. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Apr 1;99(4):201–17. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl021>
117. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* [Internet]. 2004;3(7):421–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442204008087>
118. Macdonald RL, Kang JQ. Molecular Pathology of Genetic Epilepsies Associated with GABAA Receptor Subunit Mutations. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2009 Jan 1;9(1):18–23. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.01278.x>
119. Ling SG. Febrile convulsions: acute seizure characteristics and anti-convulsant therapy. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2000;20(3):227–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02724936.2000.11748139>
120. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1998;40(10):667–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb12326.x>

- 121.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* [Internet]. 2018;55:36–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.007>
- 122.Ateşoğlu M, İnce T, Lüleci D, Ergör A, Aydın A. Sociodemographic risk factors for febrile seizures: A school-based study from Izmir, Turkey. *Seizure* [Internet]. 2018;61:45–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.019>
- 123.Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2004;30(5):316–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.010>
- 124.Knudsen FU. Febrile seizures--treatment and outcome. *Brain Dev* [Internet]. 1996;18(6):438–49. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(96\)00059-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00059-9)
- 125.Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* [Internet]. 1984;34(2):175–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.34.2.175>
- 126.Tsuboi T. Genetic analysis of febrile convulsions: twin and family studies. *Hum Genet* [Internet]. 1987;75(1):7–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00273830>
- 127.Özmen M, Çaliskan M. Febril konvülziyonlar. *İst Çocuk Klin Dergl*. 1995;30:116–21.
- 128.Sadri H, Madanipour A, Toami N, Bakhtiari M, Montazerlotfelahi H, Zahmatkesh E, et al. A Survey on the association of seizure disorders with asthma and allergies in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.328>

129. Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Risk of subsequent asthma in children with febrile seizures: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2014;51(6):795–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.017>
130. Vahidnia F, Eskenazi B, Jewell N. Maternal smoking, alcohol drinking, and febrile convulsion. *Seizure* [Internet]. 2007;17(4):320–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2007.10.003>
131. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* [Internet]. 2001;323(7321):1111–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.323.7321.1111>
132. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, Barnett S, Wallace GB, Sutherland GR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* [Internet]. 2002;58(9):1426–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.9.1426>
133. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J, Nyström L. Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1991;80(2):218–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11837.x>
134. Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2016;124:67–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.004>
135. Aksay A, Kumandaş S, Per H, Poyrazoğlu G, Gümüş H. Demographic Characteristics of Patients Presented to Pediatric Emergency Department with Febrile Seizure and Identification of Risk Factors for Recurrence. *Journal of Behcet Uz Children's Hospital* [Internet]. 2018;8(3):159–66. Available from: <https://dx.doi.org/10.5222/buchd.2018.58076>
136. Chung B, Wat LCY, Wong V. Febrile seizures in southern Chinese children: incidence and recurrence. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006;34(2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.007>
137. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* [Internet]. 2004;89(8):751–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ad.2003.028449>

138. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsi*. 1996;2(1):28–33.
139. Hirtz DG. Febrile seizures. *Pediatr Rev* [Internet]. 1997;18(1):5–8; quiz 9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/pir.18-1-5>
140. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1985;60(11):1045–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.60.11.1045>
141. 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* [Internet]. 1995;36(4):334–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01006.x>
142. Gérard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepietowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia* [Internet]. 2002;43(6):581–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.43001.x>
143. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* [Internet]. 1999;53(8):1742–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.53.8.1742>
144. 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* [Internet]. 2009;86(2–3):209–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.07.001>
145. S. Seinfeld, S. Shinnar. *Febrile Seizures*. Elseiver Inc. 2017;sixth.
146. Canpolat M., Per H, Gümüş H, Elmalı F, Kumandaş S. “‘Kayseri İli Febril Konvülsiyon Prevalansının Araştırılması’, Febril Konvülsiyon Rekürrensi ve Epilepsi Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. In: XV Ulus Çocuk Nöroloji Kongresi Özet Kitabı. 2013. p. 93–4.
147. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of “chronic” epilepsy? *Epilepsia* [Internet]. 1996;37(8):701–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00639.x>

148. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* [Internet]. 1996;37(2):126–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00003.x>
149. A.R. Ojha, K.N. Shakya, U.R. Aryal. “Recurrence risk of febrile seizures in children.” *J Nepal Paediatr Soc.* 2012;32(1):33–6.
150. Tosun A., Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gokben S. “Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures.” *Pediatr Neurol.* 2010 Sep;43(3):177–82.
151. Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Isono H, Numata H, Suzuki T, et al. Predictors of recurrent febrile seizures during the same febrile illness in children with febrile seizures. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;411:116682. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.116682>
152. Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, Sanefuji M, Takemoto M, Sakamoto K, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain Dev* [Internet]. 2009;32(1):57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.018>
153. Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* (1979) [Internet]. 1997;278(5343):1580–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.278.5343.1580>
154. Kwok PY, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Mol Med Today* [Internet]. 1999;5(12):538–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1357-4310\(99\)01601-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1357-4310(99)01601-9)
155. 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* [Internet]. 1999;65(4):1078–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/302593>
156. Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, Mouthon D, Buresi C, Malafosse A. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999;65(5):1396–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/302621>

157. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* [Internet]. 1999;46(4):671–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(199910\)46:4<671::aid-ana20>3.0.co](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(199910)46:4<671::aid-ana20>3.0.co)
158. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George Jr AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* [Internet]. 1998;19(4):366–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/1252>
159. Zhou Z, Wu S, Zou X, Gu S. Association between SCN1A polymorphism and risk of epilepsy in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* [Internet]. 2023;112:40–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2023.09.012>
160. Zhu J, Lu J, Shen X, He Y, Xia H, Li W, et al. SCN1A Polymorphisms and Haplotypes Are Associated With Valproic Acid Treatment Outcomes in Chinese Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2023;146:55–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.010>
161. Mousavi SF, Hasanpour K, Nazarzadeh M, Adli A, Bazghandi MS, Asadi A, et al. ABCG2, SCN1A and CYP3A5 genes polymorphism and drug-resistant epilepsy in children: A case-control study. *Seizure* [Internet]. 2022;97:58–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.009>
162. Ashfaq A, Saleem T, Sheikh N, Maqbool H. Genetic Analysis of Sodium Channel Genes in Pediatric Epilepsy Patients of Pakistan. *Genet Res (Camb)* [Internet]. 2022;2022:1168703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1168703>
163. Abduljabbar R, Eid TD, Yousef AM, Mukred SR, Zawiah M. SCN1A polymorphisms influence the antiepileptic drugs responsiveness in Jordanian epileptic patients. *J Med Biochem* [Internet]. 2023;42(2):214–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.5937/jomb0-34544>
164. Zhang X, Liu J, Ye J. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine responsiveness in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res* [Internet]. 2021;176:106627. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106627>

165. Zhao GX, Zhang Z, Cai WK, Shen ML, Wang P, He GH. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res* [Internet]. 2021;173:106615. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106615>
166. Li M, Zhong R, Lu Y, Zhao Q, Li G, Lin W. Association Between SCN1A rs2298771, SCN1A rs10188577, SCN2A rs17183814, and SCN2A rs2304016 Polymorphisms and Responsiveness to Antiepileptic Drugs: A Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2021;11:591828. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.591828>
167. Chou IC, Peng CT, Tsai FJ, Huang CC, Shi YR, Tsai CH. The lack of association between febrile convulsions and polymorphisms in SCN1A. *Epilepsy Res* [Internet]. 2003;54(1):53–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0920-1211\(03\)00043-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0920-1211(03)00043-3)
168. Zhang C, Wong V, Ng PW, Lui CHT, Sin NC, Wong KS, et al. Failure to detect association between polymorphisms of the sodium channel gene SCN1A and febrile seizures in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2010;51(9):1878–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02587.x>
169. 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* [Internet]. 2005;102(50):18177–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0506818102>

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 10/02/2021
TOPLANTI NO : 2021/02

KARARLAR :

- 1- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2021-01-10/02 Protokol no'lu "Febril Konvülsiyon Geçiren Çocuk Hastalarda SCN1A Gen Mutasyonu Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L İ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnür ÖZBAKİŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı