



Orijinal Araştırma

Febril Nöbeti Olan Vakaların Klinik Özellikleri ve Profeksi Açısından Değerlendirilmesi

Betül Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Noroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Febril nöbetler, çocukluk çağında en sık görülen nöbet türüdür. Çoğu çocukta prognoz iyidir. Nöbet tekrarı ve epilepsi gelişim riskini artıran birçok faktör tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı febril nöbet nedeniyle başvuran hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedavi ve izlem sonuçlarını araştırmak ve risk faktörlerini belirlemektir.

Yöntem: Mart 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında febril nöbet nedeniyle yönlendirilen yaşları 3-60 ay arasında olan 147'si (%42.6) kız, 198'i (%57.4) erkek olan toplam 345 hasta dahil edildi.

Bulgular: Başvuru sırasında ortalama yaş 30.4 ± 15.4 ay, ilk nöbet geçirme yaşı ise ortalama 21.2 ± 12.8 aydı. Basit febril nöbet 247 (%71.6), komplike febril nöbet 89 (%25.8), febril status epileptikus 9 (%2.6) hastada saptandı. Hastaların %59.1'inde tekrarlayan febril nöbet öyküsü vardı. Otuz (%8.69) hastanın birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsü, 176 (%51) hastanın ailesinde ise febril nöbet öyküsü vardı. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%53.8) olmak üzere iki yüz yetmişbeş (%79.7) hastada muayene esnasında ateşe neden olabilecek enfeksiyon tespit edildi. Yüz doksanbeş hasta tedavisiz izlenirken, tedavi verilen hastaların %48.6'sına rektal diazepam, %23.3'üne sodyum valproat, %23.3'üne levetirasetam, %4.6'sına fenobarbital başlandı. Bir yıllık izlem sonunda sadece komplike febril nöbeti olan 4 hasta (%1.15) epilepsi tanısı aldı. Febril nöbetin başlangıç yaşı, ailede febril nöbet öyküsü, nöbet öncesi ateşli dönemin kısa olması ve ailede epilepsi varlığı nöbetlerin tekrarı açısından anlamlı risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Febril nöbetler genel olarak iyi huylu nöbetler olup epilepsi gelişim riski düşüktür. Risk faktörlerini belirlemek tedavi ve takip planı için önemlidir.

Anahtar sözcükler: Febril nöbet; profeksi; risk faktörleri.

Atıf için yazım şekli: "Kılıç B. Clinical Features and Evaluation in Terms of Prophylaxis of Patients With Febrile Seizures. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(3):276–283".

Febril nöbetler (FN), pediatrik acil servis başvurularının önde gelen nedenlerindendir ve tüm küçük çocukların %2-5'ini etkiler.^[1]

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensüs beyanı FN'i genellikle 3 ay-5 yaş arasında görülen, intrakraniyal enfeksiyon veya nöbet için tanımlanan herhangi bir neden olmaksızın ateşle ilişkili nöbet olarak tanımlar.^[2]

Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'ne göre daha önce afebril nöbeti olmayan 6 ay-5 yaş arası çocuklarda merkezi sinir

sistemi (MSS) enfeksiyonu veya belirli bir neden (akut elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, travma, entoksikasyon gibi) olmaksızın ateşli bir hastalık ile ilişkili nöbet olarak tanımlanmıştır.^[3] FN'ler basit ve komplike olarak iki subgruba ayrılmıştır: Basit FN; generalize, 15 dakikadan kısa süren, 24 saat içinde ya da aynı hastalık sırasında tekrarlamayan, postiktal nörolojik anormallik görülmeyen nöbetlerdir. Komplike FN; fokal olabilen, 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde ya da aynı hastalık esnasında tekrarlayabilen,

Yazışma Adresi: Betül Kılıç, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Noroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 505 944 49 45 **E-posta:** betulkilc82@gmail.com

Başvuru Tarihi: 13.12.2018 **Kabul Tarihi:** 25.03.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 27.08.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfalthop.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



postiktal nörolojik bulgu (Todd's paralizi gibi) görülebilen nöbetlerdir.^[4, 5] Otuz dakikadan uzun sürdüğünde ya da arada bilinç açılmaksızın 30 dakika içinde tekrarladığında, febril status epileptikus (FSE) olarak adlandırılır ve tüm status epileptikusların %25'ini, 2 yaşında görülen status epileptikusların ise üçte ikisinden fazlasını oluşturur.^[4]

FN, en çok 6 ay ile 3 yaş arasında, en çok da 18. ayda pik yapar.^[6] Bu yaşda artışın sebebi, rekürren enfeksiyonlar ve gelişen beyin vücut ısısına aşırı hassasiyeti olarak gösterilmiştir.^[7] Viral üst solunum yolu enfeksiyonları en çok tetikleyen faktördür.^[8]

FN'in patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, en önemli etiyolojik faktörler, yaş, eşlik eden enfeksiyon, ateş ve genetik faktörlerdir.^[9] Cinsiyet, gelişimsel gerilik, anne sütü alma süresi, ani yükselen vücut ısısı, annenin alkol ve sigara kullanımı, aile öyküsü, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, aşılar, demir ve çinko eksikliği etiyolojide suçlanmıştır. FN nüks oranları dünyanın farklı bölgelerinde değişmektedir.^[9, 10]

FN genellikle iyi gidişli olmakla birlikte, epilepsi gelişme ve tekrar riski vakaya göre değişmektedir.^[11] Profilaksiyi başlatma kararı ve FN prognozu klinisyenler için önemlidir. Aile öyküsü, erken yaşta başlangıç, FN başlangıcında düşük ateş, FN ile ateş arasındaki sürenin kısalığı, tekrarlayan FN için risk faktörleridir. Bununla birlikte; ailede epilepsi varlığı, kompleks FN ve nörogelişimsel anormallik epilepsi gelişiminde risk faktörü olarak bilinmektedir. Tekrarlayan febril nöbetlerin epilepsi gelişimindeki yeri tartışmalıdır.^[4, 5]

Bu çalışma ile FN olan hastalarımızın, demografik, etiyolojik, laboratuvar özellikleri, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları ile profilaktik tedavinin etkinliğini değerlendirmek amaçlandı.

Yöntem

Mart 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğine getirilen tüm FN hastalarının dosyaları geriye yönelik olarak tarandı. Hastanemiz acil servisine FN ile getirilen tüm hastalar çocuk nöroloji polikliniğine yönlendirilmiş olup, değerlendirilme ve takipleri aynı çocuk nöroloji hekimi tarafından yapıldı. FN'i olan 3-60 ay arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri, yaş 3 ay altı ve 60 ay üstünde olan, afebril nöbeti, MSS enfeksiyonu, MSS'nin yapısal veya gelişimsel anomalisi, travma öyküsü, entoksikasyon varlığı, elektrolit bozukluğu, doğuştan metabolik hastalık öyküsü ve kronik hastalığı olan hastalar olarak belirlendi. 15 dakikadan uzun süren, fokal özellik gösteren ve 24 saat içinde tekrarlayan nöbetler komplike FN olarak, bu özellikleri göstermeyenler basit FN olarak değerlendirildi.

Ailede epilepsi öyküsü olan, komplike FN'i olan, üçten fazla basit FN'leri olan hastalara elektroensefalografi (EEG) de-

ğerlendirmesi yapıldı. EEG bozukluğu saptanan, FSE olan, fokal nöbet özellikleri gösteren ya da anormal nörolojik muayene bulgusu saptanan hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapıldı.

Tüm vakaların ayrıntılı öyküleri, öz ve soygeçmişleri, fizik muayene ve etiyolojik açıdan gerekli incelemeleri dosyalarından değerlendirildi. Hastalar klinik bulguları ve risk faktörleri açısından incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, nöbet tipi, kan hemoglobini ve ortalama korpusküler hacim (MCV) değerleri, EEG ve beyin MRG sonuçları kaydedildi.

Profilaktik tedaviye başlarken rekürrens risk faktörleriyle birlikte ailelerin sosyokültürel durumu, nöbet anında sağlık kuruluşuna ulaşabilme ihtimali ve ilaç uyumu göz önüne alındı. Basit FN'i olan hastalara, üçüncü nöbetten itibaren, komplike FN ve FSE geçiren vakaların hepsine profilaktik tedavi başlandı. Ailenin uyumunun iyi olması durumunda rektal diazepam ile intermittant tedavi önerildi. Ailelere ateş takibi ve nöbet yönetimi konusunda eğitim verildi.

İzlemde, en az 2 tetiklenmemiş nöbet geçiren hastalara epilepsi tanısı konuldu. Bir yıllık izlem sonrası demografik, etiyolojik, laboratuvar özellikleri, EEG ve nörogörüntüleme bulguları ile profilaktik tedavinin etkinliği değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için median minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya, FN nedeniyle çocuk nöroloji polikliniğine getirilen 147'si (%42.6) kız, 198'i (%57.4) erkek olan toplam 345 hasta dahil edildi. Başvuru sırasında ortalama yaş 30.4±15.4 ay, ilk nöbet geçirme yaşı ise ortalama 21.2±12.8 aydı. İlk nöbet, 19 (%5.5) hastada 6 ay altında görülürken, 98'i (%28.4) 7-12 ay, 134'ü (%38.8) 1-2 yaş, 58'i (%16.8) 2-3 yaş, 24'ü (%6.9) 3-4 yaş, 10'i (%2.9) 4-5 yaş arasında, 2 hasta (%0.57) ise 5 yaşında ilk nöbetlerini geçirmişlerdi. Nöbet özelliklerine göre değerlendirildiğinde, 247 (%71.6) hastada basit, 89 (%25.8) hastada komplike FN, 9 (%2.6) hastada FSE saptandı. Cinsiyet grupları, yaş ortalamaları ve ilk nöbet yaşı ile febril nöbet türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.621, p=0.387, p=0.115) (Tablo 1). Yüz ondört (%33) hastada iki, 52 (%15) hastada üç, 38 (%11)

hastada da üçten fazla olmak üzere hastaların 204'ünde (%59.1) tekrarlayan FN öyküsü vardı. Ailelerden alınan öyküye göre, nöbet süresi ortalama 6.2 ± 6.8 dakika bulundu. Nöbet süresinin, 254 hastada (%73.6) 1-5 dakika, 72'sinde (%20.8) 5-15 dakika, 10'unda (%2.89) 15-30 dakika, 9'unda (%2.6) 30 dakikadan uzun olduğu öğrenildi.

Aile anamnezlerine göre 304 (%88.1) hastada jeneralize, 41 hastada (%11.8) fokal nöbet öyküsü vardı. Özgeçmişlerinde, 38 (%11) hastada prematürite, 7 hastada (%2) perinatal asfiksi, 3 hastada (%0.86) intrauterin gelişme geriliği, 1 hastada meningomyelosel operasyonu öyküsü (%0.28) vardı. Otuz (%8.69) hastanın anne-babası arasında birinci derece akrabalık, yirmi sekiz (%8.1) hastanın birinci derece akraba-

larında epilepsi, 176 (%51) hastanın ailesinde ise FN öyküsü vardı. Birinci derece akrabalarla epilepsi öyküsü oranı açısından FN tipleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.369$). FN'i olan 23 (%6.6) hastanın annesinin, gebelikte sigara kullanma öyküsü vardı. FN tipleri arasında, annenin gebelikte sigara içimi ve ortalama anne sütü alım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.48$, $p=0.28$) (Tablo 1).

Hastaların nöbet sırasında aksiller olarak ölçülen ateş ortalaması 38.8 ± 0.6 °C idi. En düşük ateş 38 °C, en yüksek ateş 42 °C olarak ölçüldü. En sık ölçülen ateş aralığı 188 (%54.3) hastada 39-39.5 °C idi. Nöbet öncesi ateş süresi; 216 (%62.6) hastada 0-12 saat arasındayken, 129 hastada (%37.3) 12 sa-

Tablo 1. Febril nöbet tiplerinde vakaların demografik ve klinik özellikleri

	Febril nöbet tipi						p
	Basit		Komplike		Febril Status		
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kız	109	44.1	34	38.2	4	44.4	0.621
Erkek	138	55.9	55	61.8	5	55.6	
Yaş							
Ort.±SD (median)	30.9±15.3 (29)		28.8±15.4 (25)		27.4±16.4 (20)		0.387
İlk nöbet yaşı							
Ort.±SD (median)	21.8±13.0 (18)		19.0±11.7 (15)		20.8±12.3 (13)		0.115
Kaçıncı nöbet							
İlk	101	40.9	36	40.4	4	44.4	0.424
2	88	35.6	24	27.0	2	22.2	
3	35	14.2	16	18.0	1	11.1	
>3	23	9.3	13	14.6	2	22.2	
Ateş							
Ort.±SD (median)	38.7±2.2 (39)		38.9±0.7 (39)		38.7±0.8 (39)		0.637
Ateş ile nöbet arası süre							
1 saat altı	17	6.9	17	19.1	7	77.8	<0.001
1-12 saat	119	48.2	54	60.7	2	22.2	
12-24 saat	104	42.1	18	20.2	0	0.0	
>24 saat	7	2.8	0	0.0	0	0.0	
Doğum öyküsü							
Özellik yok	217	87.9	71	79.8	8	88.9	0.167
Var	30	12.1	18	20.2	1	11.1	
Preterm	24	9.7	13	14.6	1	11.1	
Perinatal asfiksi	5	2.0	1	1.1	1	11.1	
İntrauterin gelişme geriliği	0	0.0	3	3.4	0	0.0	
Opere meningosel	1	0.4	0	0.0	0	0.0	
Akrabalık	22	8.9	7	7.9	1	11.1	0.922
Ailede febril nöbet	120	48.6	49	55.1	6	66.7	0.369
Ailede epilepsi	16	6.5	12	13.5	0	0.0	0.079
Annenin sigara kullanımı	14	5.8	8	9.3	1	11.1	0.484
Anne sütü alım süresi							
Ort.±SD (median)	15.3±8.0 (15)		13.6±8.1 (12)		15.8±8.9 (13)		0.287

atten uzun sürmüştü. FN tipleri karşılaştırıldığında, ateş ile nöbet arasındaki süre farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Basit FN'de, ateş ile nöbet arası süre daha çok 12-24 saat arası, komplike FN'de ise daha çok 1-12 saat arası olduğu belirlendi (Tablo 1).

İki yüz yetmişbeş (%79.7) hastada muayene esnasında ateş neden olabilecek enfeksiyon tespit edilmişti. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%53.8), sonra sırasıyla akut otitis media (%17), alt solunum yolu enfeksiyonu (%12.7), akut gastroenterit (%6.1), idrar yolu enfeksiyonu (%4.3), el-ayak-ağız hastalığı (%2.9), altıncı hastalık (%2.1) ve sepsis (%0.72) tespit edildi. FN tipleri, ateş nedenleri açısından karşılaştırıldığında, komplike FN hastalarının alt solunum yolu enfeksiyon oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$). Bir yaş altında olan 42 bebekten, ateş odağı bulunamayan 5 tanesine lomber ponksiyon (LP) yapılmıştı. Hiçbirisinde MSS enfeksiyonuna dair anlamlı bulgu saptanmadı.

Hastaların laboratuvar değerlerinde 201 hastada (%58.2) demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulgular saptandı. İki yüz altmışsekiz (%77.6) hastada EEG incelemesi yapıldı

ve bunların 14'ünde (%5.2) epileptik aktivite görüldü. Elli (%14.4) hastanın kranial görüntülemesi vardı, 1 hastada T2A ve FLAIR'de hipokampal hiperintensite, 2 hastada araknoid kist, 2 hastada T2A ve FLAIR'de periventriküler hiperintensite gözlemlendi (Tablo 2). Hipokampal hiperintensitesi olan hastanın geçirilmiş FSE öyküsü bulunmaktaydı. Nöbet tipleri arasında, EEG ve kranial görüntüleme sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.306$, $p=0.086$) (Tablo 2).

Yüz doksanbeş hasta (%56.5) tedavisiz izlenirken, profilaksi verilen 150 hastadan 73'üne intermittan rektal diazepam (%48.6), 35'ine (%23.3) sodyum valproat, 35'ine (%23.3) levetirasetam, 7'sine fenobarbital (%4.6) başlandı. Komplike FN hastalarında rektal diazepam, FSE'da sodyum valproat ve levetirasetam tedavi oranı yüksekti. Bir yıllık izlemlerinde, 12 hastada (%8), tedaviye rağmen tekrar eden nöbetler gözlemlendi. Bu hastaların 7'si intermittan rektal diazepam, 3'ü sodyum valproat, 2'si fenobarbital tedavisi almaktaydı. Levetirasetam tedavisi alanlarda bir yıllık izlem süresince nöbet tekrarı olmadı. Nöbet tipleri arasında tedaviye yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Tablo 2. Febril Nöbet Tiplerinde EEG, Kranial görüntüleme ve profilaksinin değerlendirilmesi

	Febril nöbet tipi						p
	Basit		Komplike		Febril Status		
	n	%	n	%	n	%	
EEG							
Yok	71	28.7	7	7.9	1	11.1	<0.001
Var	176	71.3	82	92.1	8	88.9	
Normal	169	96.0	77	93.9	7	87.5	0.306
Fokal	6	3.4	5	6.1	1	12.5	
Jeneralize	1	0.6	0	0.0	0	0.0	
Kranial görüntüleme							
Yok	219	89.8	66	75.0	6	66.7	0.001
Var	25	10.2	22	25.0	3	33.3	
Kranial görüntüleme sonuç							
Normal	24	96.0	19	86.4	2	66.7	0.143
Anormal	2	8.0	2	9.0	1	33.3	
Araknoid kist	1	4.0	1	4.0	0	0.0	
Hipokampal hiperintensite	0	0.0	0	0.0	1	33.3	
Periventriküler hiperintensite	1	4.0	1	4.5	0	0.0	
Aldığı profilaksi							
Yok	186	75.3	9	10.1	0	0.0	<0.001
Rektal diazepam	33	13.4	40	44.9	0	0.0	
Sodyum valproat	14	5.7	18	20.2	3	33.3	
Fenobarbital	4	1.6	3	3.4	0	0.0	
Levetirasetam	10	4.0	19	21.3	6	66.7	
Profilaksi sonrası nöbet tekrarı							
Var	6	9.2	7	8.8	1	11.1	0.972
Yok	59	90.8	73	91.3	8	88.9	

($p=0.972$) (Tablo 2). Kullanılan profilaksi ilaçları arasında, nöbetsizlik açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.132$). Tedavi alan hiçbir hastada yan etki gözlenmedi.

Bir yıllık izlem sonrası 4 hastada (%1.15) afebril nöbetler görüldü ve EEG'lerinde epileptik aktivite saptandı. Bu hastaların tümünde komplike ve tekrarlayan FN öyküsü vardı ve izlemlerinde 2 hastada jeneralize, 2'sinde ise fokal tipte nöbet tekrarı oldu. Hastaların 3'ünde birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsü vardı.

Bu çalışmada FN tekrarı açısından, başvuruda yaştan küçük olması ($p<0.001$), ilk FN sırasında çocuğun yaşının 12 aydan küçük olması ($p=0.014$), ailede FN öyküsünün varlığı ($p=0.008$), nöbet öncesi ateşli dönemin kısa olması

($p<0.001$) ve ailede epilepsi öyküsünün varlığı ($p=0.009$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tartışma

FN, çocukluk çağında en sık görülen nöbet türüdür ancak etiyolojisi tam olarak belli değildir. Kompleks bir genetik geçişi olduğu kabul edilmekle birlikte, bazı çalışmalar otozomal dominant geçiş türü göstermiştir.^[12] FN'i olan hastalarda yapılan kohort çalışmalarında ikiz olanlarda risk %10-45 olarak bulunmuştur.^[13]

FN geçiren çocukların, ailelerinde epilepsi görülme oranı da normal popülasyondan fazladır. Bir çalışmada, FN'li hastaların %9.2'sinin birinci derece akrabalarında epilepsi

Tablo 3. Febril nöbet tekrarı açısından risk faktörleri

	Nöbet Tekrarı				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	58	40.8	89	43.8	0.580
Erkek	84	59.2	114	56.2	
Yaş					
Ort.±SD (Min-Maks)	25.6±14.6 (21)		33.6±15.0 (31)		<0.001
Febril nöbet türü					
Basit	102	71.8	145	71.4	0.970
Komplike	36	25.4	53	26.1	
Febril Status	4	2.8	5	2.5	
İlk Nöbet Yaş					
<12 ay	18	12.7	47	23.2	0.014
≥12 ay	124	87.3	156	76.8	
Ailede febril nöbet	60	42.3	115	56.7	0.008
Ailede epilepsi	5	3.5	23	11.4	0.009
Ateş nöbet arası süre					
1 saat altı	5	3.5	36	17.7	<0.001
1-12 saat	44	31.0	131	64.5	
12-24 saat	86	60.6	36	17.7	
>24 saat	7	4.9	0	0.0	
Ateş					
39 ve üstü	81	57.0	124	61.1	0.452
39 altı	61	43.0	79	38.9	
Hb					
Ort.±SD (Min-Maks)	11.3±1.0 (11.5)		11.3±1.0 (11.5)		0.730
MCV					
Ort.±SD (Min-Maks)	76.9±5.8 (77)		76.7±7.8 (78)		0.716
Sigara	10	7.2	13	6.6	0.841
Anne sütü					
Ort.±SD (Min-Maks)	14.7±7.6 (12.5)		15.0±8.4 (14)		0.648
Akrabalık	9	6.3	21	10.4	0.189
EEG					
Anormal	3	3.8	10	5.3	0.761

olduğu saptanmıştır.^[14]

Literatürde, cinsiyete göre FN sıklığında anlamlı fark olmamakla birlikte, Pavlovic ve ark. erkeklerde, Sillanpää ve ark. ise kızlarda göreceli olarak daha fazla bildirmişlerdir.^[15, 16]

FN'ler genellikle ateşle seyreden bir enfeksiyona bağlı olarak ve hastalığın ilk günlerinde görülür. En sık olarak viral enfeksiyonların tetiklediği nöbetler görülmektedir. Literatürde FN'de ateş nedeni olarak üst solunum yolu enfeksiyonunu %78.6 ve %53 olarak bildirilmektedir.^[17, 18]

Kompleks FN sıklığı tüm nöbetlerin %20-30'unu oluşturmakla birlikte farklı popülasyonlarda duyarlılık ve etyoloji açısından az bilgi mevcuttur.^[19, 20]

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından, basit FN'i olup ilk nöbetini 12. aydan önce geçirenlerde tekrarlama riski %50, 12. aydan sonra geçirenlerde % 30 olarak belirtilmiştir. İkinci bir nöbet olduğunda ise diğer bir FN görülme olasılığı % 30-50'dir.^[5] İlk nöbet, ortalama 16-22 ay arasında görülmektedir.^[14, 21]

FSE, çocuklarda ilk FN'in %5-9'unu oluşturmaktadır.^[22] Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood (FEBSTAT) çalışmasında, FSE ile izlenen çocukların, mezial temporal skleroz ve temporal lob epilepsisi açısından riskli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tüm FSE hastalarının %9.7'sinde hipokampusta anormallik bildirilmiştir.^[23]

Fokal nörolojik bulgusu olan hastalarda ve lomber ponksiyon (LP) öncesi herniasyon riskini ekarte etmek için acil servislerde kranial görüntüleme olarak çoğunlukla bilgisayarlı tomografi tercih edilmekle birlikte çoğu çalışma bu çocuklarda nörogörüntülemenin tanıya katkısının sınırlı olduğunu bildirir.^[24] Uzman FN'lerde, yüksek rezolüsyonlu kranial MRG mezial temporal sklerozu ekarte etmek için kullanılabilir.^[22, 23] Bu çalışmada da FSE'ü olan 1 hastada kranial MRG'da T2A ve FLAIR görüntülerde hipokampal hiperintensite gözlemlendi.

Acil kliniğe FN ile getirilen çocuk hastada ayırıcı tanıda MSS enfeksiyonu büyük önem taşır. Meningeal irritasyon varlığı, komplike FN, postiktal dönemin uzun sürmesi, genel durum bozukluğu, uykuya meyil, davranış değişikliği varlığı uyarıcı olmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi, 12 aydan küçük çocuklarda, MSS enfeksiyonunun muayene bulgularının belirlenemeyeceği; özellikle de 6-12 ay arası yüksek bakteriyel menenjit riskinin olması ve yeterli bağışıklanmanın sağlanamaması nedeniyle, ilk komplike FN varlığında LP yapılmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca, aşıları eksik olan 12-18 ay çocuklar ve FN öncesi antibiyotik kullanım öyküsü olan çocuklarda, komplike FN varlığında LP düşünülebilir.^[25] Basit FN'i olan 157 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ise, 18 ay altındaki çocuklarda nörolojik belirti yoksa LP yapılmasının gereksiz olduğu bildirilmiştir.^[26]

FN etiyolojisinde, serum demir ve çinko düzeyindeki düşüklüğün de tetikleyici faktörler olduğu düşünülmektedir. Demir ve çinko, MSS'de birçok nörotransmitterin metabolizmasında rol alır ve çeşitli enzimlerin yapısına katılır.^[27] Literatürde FN'i olan hastalarda, nöbet geçirmemiş ateşli hastalara göre, daha düşük serum çinko düzeyleri olduğu gösterilmiştir.^[28] Başka bir çalışmada da, tekrarlayan FN olan grupta kontrol grubuna oranla serum demir düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ve FN olan vakaların demir eksikliği anemisi açısından tetkik edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[29] Bu çalışmada da FN'li hastalarda demir eksikliği ile uyumlu bulguların (%58.2) sık olduğu gözlemlendi.

Nöbeti izleyen 7-10 gün içinde, EEG lerin %33-42'sinde geçici bulgular görülmektedir.^[16] İlk nöbetten sonra EEG patolojik olsa bile, rekürrens ve epilepsi gelişim riski hakkında bilgi vermez ve tedavi kararını etkilemez. Endikasyon varsa; nöbetten 10-15 gün sonra yapılır. Tek basit FN için EEG çekimi önerilmezken, komplike FN varlığında EEG'nin prognoz açısından yol gösterici olduğu vurgulanmıştır.^[24, 30] Çalışmamızda da, 1 yıllık izlemi sırasında epilepsi tanısı alan 4 hastada, ilk FN sonrası yapılan EEG incelemelerinde interiktal epileptiform aktivite saptandı.

Basit FN sonrası profilaktik antiepileptik tedavi önerilmez. Ancak sık tekrarlayan ya da uzun süren FN'e bağlı ciddi komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle, intermittan profilaksi ya da devamlı antiepileptik tedavisi halen tartışmalıdır. Antiepileptik ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. İntermittan profilakside, benzodiazepinin oral ya da rektal kullanımının FN sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^[5, 31] Ayrıca, intermittan klobazam ile FN sıklığında plaseboya oranla anlamlı azalma gösterilmiştir.^[32] Sürekli profilaksi için fenobarbital, primidon ve valproat tercih edilmiştir, ancak bu ilaçlara bağlı görülen yan etkiler sağladığı faydadan daha fazla olabilir.^[33] Özellikle fenobarbitalin ajitasyon, hiperaktivite ve bilişsel gelişimde gerilik yapabildiği gösterilmiştir.^[34] Karbamazepin, okskarbazepin ve fenitoin FN rekürrensini önlemede etkili bulunmamıştır.^[33] Bu nedenle bu ilaçlar komplike FN profilaksisinde kullanılmamalıdır. Yeni antiepileptik ilaçların yan etkisinin daha az olması nedeniyle daha güvenli olabileceği bildirilmekle birlikte, kullanımı konusunda çalışmalar oldukça yetersizdir.^[5] Levetirasetamın intermittan olarak ateşli dönemlerde 15-30 mg/kg bir hafta boyunca günde 2 kez kullanımı sonrasında ikinci haftada azaltılarak kesilmesi önerilmiş ve 48 haftalık takiplerde FN sıklığında anlamlı azalma bulunmuştur.^[35] Bu çalışmada, hastaların %48.6'sına intermittan rektal diazepam profilaksisi, %23.3'üne sodyum valproat, %23.3'üne levetirasetam, %4.6'sına fenobarbital profilaksisi başlandı. Bir yıllık izlem sonunda; rektal diazepam, sodyum valproat ve fenobarbital kullanan toplam 12 hastada (%8) nöbet tekrarı gözlemlendi.

Levetirasetam profilaksisi olan hiç bir hastada nöbet tekrarı olmadı.

FN'in tekrarlayabildiği konusunda ebeveynler uyarılmalıdır. Bir kohort çalışması, ilk kez FN geçiren çocukların %32'sinde tekrarlama olduğu, bunların %75'inin bir yıl içinde meydana geldiğini bulmuştur.^[36] İlk FN sonrası tekrar açısından risk faktörleri; ilk nöbet yaşının 18 aydan küçük olması, nöbet öncesi ateş süresinin 1 saatten kısa olması, düşük derece ateş ile nöbetin olması ve birinci derece akrabalarda FN varlığı olarak bildirilmiştir.^[36] Bu faktörlerin sayısı arttıkça tekrar sıklığının arttığı belirtilmiştir. Buna göre, 2 yıl içinde FN tekrarlama riskinin; hiçbir risk faktörü taşımayanlarda %14, bir risk faktörü taşıyanlarda %20, iki risk faktörü taşıyanlarda %30, üç risk faktörü taşıyanlarda %50, dört risk faktörü taşıyanlarda %70 olduğu bildirilmiştir.^[37] Bu çalışmada, ilk FN sırasında çocuğun yaşının 12 aydan küçük olması, ailede FN ve epilepsi öyküsünün varlığı ve nöbet öncesi ateşli dönemin kısa olması ile FN tekrarı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bazı kohort çalışmaları, FN öyküsü olan çocukların topluma göre düşük de olsa artmış epilepsi oranına sahip olduklarını göstermiştir.^[38] İlk basit FN geçirdikten sonra epilepsi riskinin yaklaşık %2 olduğu bildirilmiştir.^[6, 39] Bu risk, komplike FN'i olan çocuklarda artmaktadır.^[6] Gelecekte epilepsi gelişimi için risk faktörleri; komplike FN varlığı, ailede epilepsi varlığı, nöbet başlangıcından önce ateş süresinin 1 saatten az olması, nörogelişimsel geriliğin varlığı (serebral palsy, hidrosefali gibi) olduğu gösterilmiştir.^[4] Bu çalışmada bir yıllık izlem sonunda hastaların 4'ü (%1.15) epilepsi tanısı aldı. İzlem süresinin kısa olması nedeniyle, epilepsi gelişim oranının diğer çalışmalara göre düşük bulunduğu düşünüldü.

Sonuç

Sonuç olarak, FN çocukluk çağında en sık karşılaşılan nöbetlerdir. Genel olarak FN'lerin çoğu basit tipte ve iyi prognostudur. Epilepsi gelişim riski düşüktür. Takip ve tedavi planını oluşturmak ve ailelerdeki endişeyi azaltmak için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Levetirasetam sürekli profilakside etkin bir tedavi seçeneği olabilir. Profilaktik ilaç seçiminde aile uyumu ve hasta yaşı belirleyici özellikler olup, retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmanın kısıtlılığı, ilaç seçiminde bir randomizasyon bulunmamasıdır. Bu konuda, daha fazla hasta ile uzun süreli izlem yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırma Çalışmaları Etik Kurulu Kurumsal Değerlendirme Kurulu (25.01.2019/02) tarafından onaylanmıştır.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Habib Z, Akram S, Ibrahim S, Hasan B. Febrile seizures: factors affecting risk of recurrence in Pakistani children presenting at the Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc* 2003;53:11-7.
2. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009-12.
3. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 1:2-6.
4. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
5. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.
6. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
7. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 153-68.
8. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozar E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:585-8.
9. Waqar Rabbani M, Ali I, Zahid Latif H, Basit A, Rabbani MA. Serum Zinc Level in Children Presenting with Febrile Seizures. *Pak J Med Sci* 2013;29:1008-11.
10. Hussain S, Tarar SH1; Moin Ud Din Sabir. Febrile seizures: demographic, clinical and etiological profile of children admitted with febrile seizures in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2015;65:1008-10.
11. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2012;85:149-53.
12. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33:308-12.
13. van Esch A, Steyerberg EW, van Duijn CM, Offringa M, Derksen-Lubsen G, van Steensel-Moll HA. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Eur J Pediatr* 1998;157:340-4.
14. Özyayın E, Yaşar MZ, Güven A, Değerliyurt A, Vidinlisan S, Köse G. Febril konvülsiyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2011;5:11-18.
15. Pavlovic MV, Jarebinski MS, Pekmezovic TD, Marjanovic BD, Levic ZM. Febrile convulsions in a Serbian region: a 10-year epidemiological study. *Eur J Neurol* 1999;6:39-42.
16. Sillanpää M, Camfield P, Camfield C, Haataja L, Aromaa M, Helenius H, et al. Incidence of febrile seizures in Finland: prospective

- population-based study. *Pediatr Neurol* 2008;38:391–4.
17. Çelik T, Eke R, Çelik Ü. The clinical characteristics of children with hospitalized for febrile seizures. *Selcuk Med J* 2012;28:167–9.
 18. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006;35:165–72.
 19. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126–33.
 20. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887–92.
 21. Aydın ÖF, Şenbil N, Kara C, Bozkurt C, Güler YYK. Febril konvülsiyonlu 201 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2000;53:231–5.
 22. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al; FEBSTAT Study Team. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011;70:93–100.
 23. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014;75:178–85.
 24. 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* 2006;117:304–8.
 25. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769–72.
 26. Casasoprana A, Hachon Le Camus C, Claudet I, Grouteau E, Chaix Y, Cances C, et al. Value of lumbar puncture after a first febrile seizure in children aged less than 18 months. A retrospective study of 157 cases. [Article in French]. *Arch Pediatr* 2013;20:594–600.
 27. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:469–72.
 28. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:164–6.
 29. Heydarian F, Vatankhah H. The role of anemia in first simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years old. *Neurosciences (Riyadh)* 2012;17:226–9.
 30. Yılmaz Ü, Özdemir R, Çelik T, Ataş Berksoy E. Febril konvülsiyonlu çocuklarda klinik ve paraklinik özellikler. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014;41:156–62.
 31. Pavlidou E, Tzitaridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *J Child Neurol* 2006;21:1036–40.
 32. Bajaj AS, Bajaj BK, Purib V, Tayal G. Intermittent clobazam in febrile seizures: An Indian experience. *J Pediatr Neurol* 2005;3:19–23.
 33. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364–9.
 34. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol* 2000;23:11–7.
 35. Hu LY, Shi XY, Li H, Zhang MN, Ma SF, Zou LP. Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied with epileptiform discharge: a pilot study. *Ital J Pediatr* 2018;44:70.
 36. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371–8.
 37. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985;60:1045–9.
 38. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007;165:911–8.
 39. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373–6.