

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA ENFEKSİYONLA İLİŞKİLİ HAVALELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YEŞİM ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA ENFEKSİYONLA İLİŞKİLİ HAVALELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YEŞİM ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Halûk YAVUZ

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini sabırla benimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Prof Dr Halûk Yavuz'a,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dursun Odabaş olmak üzere, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili annem Ayşe Arslan, babam Mustafa Arslan, ablam Didem Gürsoy ve kardeşim Gülsüm Bengisu Arslan'a, hayat enerjim Alparslan ve Ömer Gürsoy'a sonsuz teşekkür ederim.

Kasım, 2018

Dr. Yeşim Arslan

ÖZET
ÇOCUKLARDA ENFEKSİYONLA İLİŞKİLİ HAVALELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YEŞİM ARSLAN

UZMANLIK TEZİ, 2018

Enfeksiyonla ilişkili havale, genellikle mide barsak iltihabı, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi beyinle ilgili olmayan bir enfeksiyon hastalığı sırasında ortaya çıkan ateşsiz havaledir. Hastalığın bir döneminde ateş olabilir, ancak havale olduğu gün çocuğun ateşi yoktur veya ateşi düşüktür. Ateşli havale ve uyarısız havale konuları hakkında çok fazla çalışma olmasına rağmen, enfeksiyonla ilişkili havale hakkında çok az şey bilinmektedir.

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na Ocak 2012- Kasım 2017 arasında havale şikayeti ile başvuran 474 vakanın dosyası incelendi. Hastalar ateşli havale, uyarısız havale ve enfeksiyonla ilişkili havale olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, gelişme geriliği ve sara gelişme durumu dosya kayıtlarından elde edilerek kaydedildi. Ayrıca uyarısız havale ve enfeksiyonla ilişkili havale tanısı konulan hastaların son durumları telefonla öğrenilmeye çalışıldı.

Araştırmamızda enfeksiyonla ilişkili havalenin nadir olmadığı, yaklaşık her 6 ateşli havaleli hastaya karşılık 1 enfeksiyonla ilişkili havaleli hasta görüldüğü tespit edildi. Ateşli havale ve uyarısız havaleden farklı olarak kızlarda (% 54,2) biraz daha fazla rastlandığı dikkati çekti. Ortalama 25. ayda, en sık kış aylarında ve yaygın havale şeklinde görüldü. Çoğunlukla 5 dakika içinde sonlandı. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve ishal hastalıkları sırasında, hastalığın 2-5. gününde rastlandı. Hastaların % 12,1'inde EEG'de epileptiform aktivite görülmüş ve bunların hiçbirisine takip döneminde sara tanısı konulmamıştır. Hastaların % 8,3'ünde yeniden enfeksiyonla ilişkili havale, % 8,3'ünde ateşli havale görüldü. Sara çıkma oranı % 8,3 olarak bulundu. Bu oran ateşli havale grubundakinden (% 1,5) daha yüksek, uyarısız havale grubundakinden (% 53,3) ise daha düşüktür. Ailelerin, yeniden enfeksiyon hastalığı olduğunda düşük ihtimalle de olsa havalenin tekrar edebileceği, ileride sara çıkabileceği şeklinde bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Çalışmamız, hekimlerin enfeksiyonla ilişkili havale konusunda bilgilerinin artırılması gerektiğini, daha geniş vaka bulunduran çalışmaların yapılmasının konuyu daha fazla aydınlayacağını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyonla ilişkili havale, ateşli havale, uyarısız havale, sara, ÜSŞE, ishal, EEG

ABSTRACT
EVALUATION OF INFECTION-RELATED SEIZURES IN CHILDREN
DR. YEŞİM ARSLAN
DISSERTATION, 2018

An infection-related seizure is a type of afebrile seizure which generally occurs during course of an infection that is not associated with brain, such as a gastroenteritis and an upper respiratory tract infection. Fever may develop during any phase of a disease but the child is afebrile or with low grade fever on the day of seizure. Although there are many studies on febrile seizures and unprovoked seizures, only a little is known about infection-related seizures.

Files of 474 cases which admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Division of Pediatric Neurology because of seizures between January 2012 and November 2017 were included in the study. The patients were divided into 3 groups: febrile seizure, unprovoked seizure and infection-related seizure. Patients' demographical characteristics, clinical features, laboratory and imaging findings, growth retardation and the ratio of developing epilepsy were obtained from the files and then recorded. Furthermore, final conditions of the patients with unprovoked seizure and infection-related seizure were tried to be learned via phone calls.

It was determined in our study that infection-related seizure was not rare and there was one patient with infection-related seizure versus each six patient with febrile seizures. It was pointed out that it was more commonly encountered in girls (54.2%), in contrast to febrile seizure and unprovoked seizure. These seizures occurred at a mean of 25 months old, most commonly during winter months and as a generalized seizure. These seizures mainly ended within 5 minutes and were encountered most commonly during upper respiratory tract infections and diarrheic diseases at 2nd-5th days of the diseases. The epileptiform activities on EEG were observed in 12.1% of the patients and none of them was diagnosed with epilepsy during their follow-up. The 8.3% of the patients with infection-related seizures developed a re-infection-related seizure and 8.3% developed a febrile seizure. Ratio of developing epilepsy was determined to be 8.3%. This rate was higher than those in the febrile seizure group (1.5%) and lower than the unprovoked seizure group (53.3%). It will be beneficial to inform patients about that seizures may recur when an infectious disease is present, although with low probability, and that epilepsy may develop later. Our study suggested that the knowledge of the physicians about infection-related seizures should be enhance. The studies with a larger number of cases should clarify the issue about infection-related seizures.

Keywords: Infection-related seizure, febrile seizure, unprovoked seizure, epilepsy, upper respiratory tract infection, diarrhea, EEG

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Ateşli Havale	2
2.1.1 Tanımlar	2
2.1.2 Sıklık	2
2.1.3 Kolaylaştırıcı Etmenler.....	3
2.1.3.1 Yüksek Ateş	3
2.1.3.2 Enfeksiyon.....	4
2.1.3.3 Aşılama.....	5
2.1.3.4 Genetik Yatkınlık	5
2.1.3.5 Hipokampal Lezyonlar	6
2.1.3.6 Diğer.....	6
2.1.4 Ateşli Havale ve Biyokimya Anormallikleri.....	6
2.1.5 Klinik Özellikler.....	7
2.1.6 Ayırıcı Tanı	8
2.1.7 Tanısal Değerlendirme	9
2.1.7.1 Öykü ve Fizik Muayene	9
2.1.7.2 Lomber Ponksiyon	10
2.1.7.3 Diğer Laboratuvar Tetkikleri	10
2.1.7.4 Elektroensefalogram.....	10

2.1.7.5 Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.1.8 Tedavi.....	11
2.1.8.1 İveğen Tedavi.....	11
2.1.8.2 Korunma Tedavisinin Rolü.....	13
2.1.8.3 Korunma Tedavisi.....	13
2.1.8.4 Ateş Düşürücüler.....	13
2.1.8.5 Aile Eğitimi.....	14
2.1.9 Ateşli Havalede Nüks.....	14
2.1.9.1 Nüksü Kolaylaştıran Etmenler.....	14
2.1.10 Akıbet.....	15
2.1.10.1 AH ve Sara.....	15
2.1.10.2 AH ve Temporal Lob Sarası.....	16
2.2 Uyarısız Havale (Ateşsiz Havale).....	16
2.3 Sara.....	17
2.4 Enfeksiyonla İlişkili Havale.....	17
2.4.1 İshalle İlişkili Havaleler.....	17
2.4.1.1 İyi Huylu MBİ Havalesi.....	18
2.4.2 İshal Dışındaki Enfeksiyonlarla İlişkili Havaleler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Çalışma Şekli.....	22
3.2 İstatistiksel İnceleme.....	24
3.3 Etik Kurul.....	24
4. BULGULAR.....	24
4.1 Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	49

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1 Ateşli havalelerin klinik özellikleri.....	7
Tablo 2.2 İveğen mide barsak iltihabı olan hastalarda havale gelişmesi ile ilgili etkenler.....	18
Tablo 2.3 İyi huylu mide barsak iltihabı havalesinin özellikleri	21
Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri.....	25
Tablo 4.2 Hastaların fizik ölçülerinin değerlendirilmesi	26
Tablo 4.3 Mevsimlere göre sınıflandırılan havale zamanı	26
Tablo 4.4 Hastaların gruplara göre ilk havale yaş dağılımı	27
Tablo 4.5 Gruplar arası havale özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.6 EİH ve AH gruplarının enfeksiyonun kaçınıcı günü havale olduğu ve eşlik eden enfeksiyon yönünden karşılaştırması	29
Tablo 4.7 İlk başvuru sonrası yeniden havale görülen hastalarda havale gruplarının değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.8 Hasta gruplarının aile öyküsü ve akrabalık açısından karşılaştırılması	31
Tablo 4.9 Hasta gruplarının tam kan verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.10 Hasta gruplarının biyokimya tetkiklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.11 Hasta gruplarının elektrolit değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 5.1 EİH ile ilgili çalışmaların karşılaştırılması	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAP: Amerikan Çocuk Sağlığı Akademisi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AH: Ateşli havale

AS: Akyuvar sayısı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMV: Sitomegalovirus

CRP: C-reaktif protein

DTaP: Difteri, tetanoz toksoidi, aselüler boğmaca

DTP: Difteri, tetanoz toksoidi, tam hücreli boğmaca

dl: Desilitre

EEG: Elektroensefalogram

EİH: Enfeksiyonla ilişkili havale

g: Gram

GABA: Gama amino butirik asit

GEFS: Ateşli havale ile birlikte olan yaygın havaleli sara

Hgb: Hemoglobin

HHV-6: İnsan herpes virüs-6

HHV-7: İnsan herpes virüs-7

Hib: Haemophilus influenzae tip b

HSV: Herpes simpleks virus

İLAE: Uluslararası Sara ile Mücadele Derneği

KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak

LP: Lomber ponksiyon

MBİ: Mide Barsak İltihabı

mm³: milimetre küp

MSS: Merkezi sinir sistemi

MR: Manyetik rezonans

OB: Otozomal baskın (dominant)

PH: Pıhtı hücresi

RSV: Respiratuar sinsityal virus

RV: Rotavirus

UH: Uyarısız havale

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Havale çoğunlukla beynin elektrik düzeninin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan, kişinin durumundaki geçici değişmeye denir. Çocuklarda havalelere oldukça sık rastlanır. Bu dönemde zehirlenme, özümseme bozuklukları (hipoglisemi gibi), MSS enfeksiyonu, baş yaralanması gibi özel durumlar dışında çıkan havaleleri ateşli ve ateşsiz olmak üzere başlıca ikiye ayırabiliriz. Ateşsiz havaleler için tıbbi kaynaklarda daha çok uyarısız havale tabiri kullanılır. Eğer bu havaleler tekrarlayıcı olursa sara denir.

Çocuklarda ateşli havale (AH) deyimi ise, özel bir tanımı olan havaleler için kullanılır. AH, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu ve bir özümseme bozukluğu olmaksızın, vücut ısısı 38°C veya daha yükseğe çıktığında görülen çocukluk çağı havalesidir. AH'ler bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluktur.

Bununla birlikte çocuklarda AH ve uyarısız havale tanımına tam uymayan havaleler de görülebilmektedir. Ateşin normalin üstünde ama 38 derecenin altında olduğu durumlarda görülen havaleler, ateşin yükselmediği fakat enfeksiyon hastalığı belirtilerinin olduğu çocuklarda görülen havaleler gibi. Bu tür havalelerle ilgili yayınlar oldukça azdır ve konu yeterince araştırılmamıştır. Kısaca enfeksiyonla ilişkili havale (EİH) olarak nitelendirebileceğimiz bu havale grubunu incelemenin yararlı olacağını düşündük.

Çalışmamızda EİH geçiren çocukları, AH ve uyarısız havale geçiren çocuklar ile karşılaştırarak EİH'nin özelliklerini ortaya çıkarmayı istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ateşli havale

2.1.1 Tanımlar

Ateşli havale, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve belirlenmiş herhangi bir başka sebep (hipoglisemi, baş yaralanması gibi) olmadan, vücut ısısı 38°C veya daha yükseğe çıktığında görülen çocukluk çağı havalesidir (Mewasingh 2014). Daha önce ateşsiz havale geçiren çocuklarda ateşin yükselmesi sırasında görülen havaleler, AH tanımına girmez. AH, tekrarlayan ateşsiz havaleler ile seyreden saranın bir çeşidi olarak kabul edilmez (Millichap ve ark 2018).

AH için kabul edilen özellikler, kaynaklarda farklılık gösterebilir, aşağıdakiler olarak belirtilmiştir (Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy 1993; Natsume ve ark 2017; Wilmshurst ve ark 2015);

- a) Havale 38 derecenin üzerinde bir ateş ile olmalıdır.
- b) Çocuk 1 aydan büyük olmalıdır.
- c) Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmamalıdır.
- d) Havaleye sebep olabilecek ıveğen özümseme bozukluğu olmamalıdır.
- e) Önceden ateşsiz havale öyküsü olmamalıdır.

AH'ler, klinik özelliklerine göre basit ve karışık (komplike) AH olarak 2'ye ayrılır. Yaygın (jeneralize) nöbet ile kendini belli eden, 15 dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan havaleye basit AH, bu özelliklerden herhangi birinin olmadığı AH'ye ise karışık AH denir (Mewasingh 2014).

2.1.2 Sıklık

AH'ler bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluktur. 5 yaşından küçük çocuklarda sıklığı % 2-4'tür. En sık 12-18 ay arasında görülür. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülür. Erkek/kız oranı ortalama 1,6:1'dir (Millichap 2018).

Gelişmekte olan ülkelerde, AH sıklığının, gelişmiş ülkelere göre daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar vardır. (Abuekteish ve ark 2000). AH, Amerika ve Batı Avrupa'da % 2-5, Japonya'da % 6-9, Hindistan'da % 5-10 ve Guam'da % 14 sıklıkta bildirilmiştir (Mewasingh 2014). AH'nin ülkeler arasında sıklığının farklı bulunmasının sebebi bilinmemektedir (Kugler ve Johnson 1998).

Ülkemizdeki sıklığı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde AH sıklığı; Canpolat ve ark'nın (2018) 10742 çocuğu dâhil ettiği araştırmada % 4,3, Ateşoğlu ve ark'nın (2018) yaptığı araştırmada ise erkeklerde %5,3, kızlarda % 4,3 bulunmuştur.

2.1.3 Kolaylaştırıcı Etmenler

AH, yaş bağımlı olarak görülen bir hadisedir. Muhtemelen altta yatan genetik yatkınlık ve ateşin birlikte gelişmekte olan sinir sistemini etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Yaş ile birlikte en sık görülen kolaylaştırıcı etmenler; ateş, virus enfeksiyonu, yakın zamanda aşılama ve ailede AH öyküsü olmasıdır (Millichap 2018).

Anne karnındaki dönemde sigara ile karşılaşma AH görülme ihtimalini artırır (Vestergaard ve ark 2005). Birinci ve ikinci derece akrabalarında AH öyküsü, 30 gün veya daha uzun süre yenidoğan bakım ünitesinde kalma öyküsü, doğum ağırlığının <1500 gr olması, gelişme geriliği olması, kreşte bakım görmesi de AH çıkmasını arttırmaktadır. İki veya daha fazla etmen olan çocukların en az bir kez AH geçirme ihtimali % 28'dir (Bethune ve ark 1993).

2.1.3.1 Yüksek Ateş

Kaç derece ateş olduğunda ve ateşin hangi aşamasında AH gelişeceği tartışmalıdır. Vakalarda ölçülen ateş en sık 39°C3 ve üzerindeyken, % 25 olguda 38-39 °C arasında olduğu görülür (Millichap 2018).

AH genellikle ateşin yükseldiği ilk 1-2 saat içinde görülür. Ateşin başlangıcından 24 saat sonra havale nadirdir (Berg ve ark 1992).

İnterlökin-1 beta, inflamasyon yanıtı ve ateş oluşumunda rol alan önemli bir inflamasyon öncülü sitokindir. Beyin gelişim seviyesine ve genetik yatkınlığa da bağlı olarak duyarlı olan bireylerde havaleyi kolaylaştırabilir (Heida ve ark 2009). Beyindeki bazı iyon kanalları ısıya duyarlıdır ve ateşe bağlı olarak eş zamanlı nöronal aktivite oluşturabilir (Shibasaki ve ark 2007; Thomas ve ark 2009). Ayrıca yüksek vücut sıcaklığının yol açtığı hızlı soluma ve alkalozun da AH'ye sebep olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Schuchmann ve ark 2006).

Ateşin yükselme hızından daha çok, en yüksek vücut ısısı değeri, AH görülmesinde ana belirleyici etkidir. Bu bilgi hayvan çalışmaları ile gösterilmiş ve klinik çalışmalar ile doğrulanmıştır. AH geçiren 110 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, havale esnasında kaydedilen 110 ateş ölçümünün ortalaması, havale ile ilişkili olmayan en yüksek 51 ateş ölçümünden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Millichap 2018).

Ateşin etkisi, yaş ve olgunlaşma ile bireysel olarak değişen nöbet eşiğine bağlıdır. Nöbet eşiği bebeklerde daha düşüktür. Bazı ilaçlar, sıvı ve özellikle sodyum düşüklüğü gibi elektrolit dengesizlikleri ile değişebilir (Millichap 2018).

2.1.3.2 Enfeksiyon

AH'lerde ateşin sebebi arasında en sık viral etkenlere bağlı oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), ıveğen mide barsak iltihabı (MBİ), saplıcan (akciğer enfeksiyonu), roseola infantum, idrar yolu enfeksiyonu yer alır (Millichap 2006). Batı dünyasında AH için en tehlikeli olanlar insan herpes virüs 6 (HHV-6) ve influenza gibi yüksek ateşle ilişkili viral enfeksiyonlardır. Bakteri enfeksiyonları AH'ler ile birlikte nadir olarak görülür (Shah ve ark 2002).

Bir Avrupa çalışmasında, AH geçiren çocukların % 35'inde HHV-6, % 14'ünde adenovirüs, % 11'inde respiratuar sinsityal virüsü (RSV), % 9'unda herpes simpleks virüs (HSV), % 3'ünde sitomegalovirüs (CMV) ve % 2'sinde insan herpes virüs 7 (HHV-7) tespit edilmiştir (Bertolani ve ark 1996). HHV-6 Amerika Birleşik Devletleri'nde AH'ler ile en sık ilişkili olan virüştür ve ABD'de iki yaşına kadar görülen ilk AH'lerin üçte birinde tespit edilmiştir (Hall ve ark 1994). Bazı çalışmalar 12-15 aylık grup içerisinde HHV-6 enfeksiyonlarında AH oranının % 36'ya kadar ulaştığını bildirmektedir. Ayrıca, karışık AH, tekrarlayan AH ve uzamış AH oranları da HHV-6 enfeksiyonlarında yüksek olarak rapor edilmiştir (Hall ve ark 1994; Suga ve ark 2000; Epstein ve ark 2012).

Hong Kong'da 2001 yılında yapılan bir araştırmada influenza A virüsü, AH geçiren çocukların % 20'sinde, parainfluenza % 12'sinde ve adenovirüs % 9'unda etken olarak bildirilmiştir (Chiu ve ark 2001). Aynı bölgede yapılan ve 2007'de yayınlanan bir diğer çalışmada ise adenovirüs % 20,8, parainfluenza % 20, influenza % 18,4, RSV % 5,3 ve RV % 4,3 oranında bulunmuştur. Bu durum zaman içinde etken sıklığının değişebileceğini göstermektedir. Yukarıda belirtilen beş virus arasında tekrarlayan AH geçirilmesi ve karışık AH geçirilmesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Chung ve ark 2007)

RV hem ateşli, hem ateşsiz havaleye sebep olmaktadır (Fetveit 2008). Johansen ve ark. (2008) 11 yıllık sürede, yatırılan 984 RV mide barsak iltihabı geçiren hastada havale sıklığını % 4 olarak bildirmişlerdir.

Havaleler, çocuklardaki shigella dysenteriae enfeksiyonunun en sık rastlanan sindirim sistemi dışı belirtisidir (Lahat ve ark 1990).

HHV-6 ve influenza virusları hariç virüs enfeksiyonunun türüne göre, çocuğun gelecekte tekrarlayan AH ya da karışık AH geçireceği tahmin edilemez (Millichap 2018).

2.1.3.3 Aşılama

Aşı sonrası ortaya çıkan ateş, AH'ye sebep olabilir. Aşılar nöbet eşiğini düşürebilir. Aşılama sonrası görülen havalelerin çoğu AH'dir. AH ihtimali, aşı uygulandığı zamanki yaşa ve aşı müstahzarına göre değişir. Genetik yatkınlık da rol oynayabilir. Aşı sonrası AH geçiren çocukların çoğunda ya geçirilmiş AH öyküsü ya da ailede AH öyküsü vardır (Livengood ve ark 1989).

Difteri, tetanoz toksoidi, tam hücreli boğmaca (DTP) ve kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşısından sonra havale görülebilir. DTP aşısı için, AH ihtimali aşının uygulandığı ilk gün en yüksektir. KKK aşılmasıyla ilişkili AH, aşılamadan 8 ila 14 gün sonra zirve yapar. 100000 vakada DTP aşısı sonrası 6-9, KKK aşısı sonrası 24-35 AH görülür (Barlow ve ark 2001).

Difteri, tetanoz toksoidi, aselüler boğmaca, inaktif polio, haemophilus influenzae b (beşli karma aşı) aşısında, aşının yapıldığı gün ve ikinci dozda AH ihtimali 3-6 kat artmıştır (Sun ve ark 2012). Aselüler boğmaca aşısı ile AH riski azalmaktadır. Tekli DTaP yapılan, 430000'den fazla çocuğun alındığı bir kohort çalışmasında aşının yapıldığı günden 3. güne kadar havale riskinde artış görülmemiştir (Huang ve ark 2010)

Aşının uygulandığı yaş da önemlidir. Kızamık içeren bir aşının ardından ateş ve havale riski, 12-15 ay arasında uygulandığında 16-23 aydan daha düşüktür (Rowhani-Rahbar ve ark 2013). Aşının ikinci dozunun uygulandığı 4-6 yaşta AH riskinde artış görülmemiştir (Klein ve ark 2012).

2.1.3.4 Genetik Yatkınlık

AH'lere genetik yatkınlık olduğu, çoğu durumda kesin kalıtım şekli bilinmese de, uzun zamandır kabul edilmektedir. AH geçiren çocukların, birinci derece akrabaları; anne, baba ve kardeşlerinin % 10-20'sinin AH geçirdiği tespit edilmiştir. Tek yumurta ikizlerinden birinde AH varsa, diğesinde olma ihtimali, aynı durumdaki çift yumurta ikizine göre daha fazladır (Millichap 2018).

AH'lere ailevi yatkınlıkla ilgili araştırmalar tek bir bölgenin değil, farklı gen bölgelerinin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Mesela; 8q13-21 bölgesi (FEB1), 19p (FEB2), 2q23-24 (FEB3) gibi. Bu yatkınlık düşük penetranslı otozomal baskın (OB) veya poligenik

veya multifaktöriyel olabilir (Millichap 2018). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, 5q'da yer alan GABRG2 geninin heterojen R43Q mutasyonunun, AH'yi kolaylaştırabileceği bulunmuştur (Hancili ve ark 2014).

Kısaltılmış ismiyle GEFS olarak bilinen sara sendromu, AH'lerle birlikte diğer havalelerin (yaygın, kısmi, miyoklonik vs.) görülebildiği bir sendromdur. OB geçer ve başlıca SCN1A gen değişikliğine bağlı olarak ortaya çıkar (Gauthier ve ark 2017).

2.1.3.5 Hipokampal Lezyonlar

AH'si olan bazı hastalarda ve ailelerde hipokampal anormallikler belirlenmiştir. Bu anormalliklerin AH eşiğini düşürdüğü ve ileride hipokampal skleroza dönüşerek temporal lob sarasına sebep olacağı bildirilmiştir. Uzamış AH ile başvuran çocukların % 10,5'inde hipokampusun gelişim bozuklukları bulunmuştur (Millichap 2018).

2.1.3.6 Diğer

Anne karnında iken nikotin ile karşılaşmanın, AH ihtimalini artırdığı bildirilmiştir (Vestergaard ve ark 2005).

Demir eksikliğinin de, kolaylaştırıcı etmen olabileceği öne sürülmüştür. İlk defa AH geçiren 150 çocuğun incelendiği bir çalışmada; havale geçirenlerde ortalama ferritin düzeyi, geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Daoud ve ark 2002).

Çinko eksikliği de AH patogenezinde rol oynayabilir. Hintli çocuklarda yapılan bir çalışmada, 3 ay-5 yaş arasında serum çinko düzeyleri düşük olan hastalarda, AH ihtimali daha yüksek bulunmuştur (Ganesh ve ark 2008).

AH'de alerjik rinit ihtimali 1,2 misli yüksek bulunmuştur. Ayrıca AH tekrar sayısı arttıkça alerjik rinit gelişme ihtimali de yükselmektedir (Lin ve ark 2014). AH geçiren çocuklarda astım da dâhil olmak üzere diğer atopik hastalıklar daha çok görülür. AH'nin sebepleri arasında alerjik ve immün tepkimeler de öne sürülmüştür (Millichap 2018).

2.1.4 Ateşli Havale ve Biyokimya Anormallikleri

Neopterin başlıca monosit ve makrofajlarca yapılan bir guanin trifosfat (GTP) türevidir. Bu bakımdan hücresel bağışıklık sisteminin etkinliğinin bir göstergesi olarak düşünülür. AH geçiren çocuklarda BOS'da aktive makrofajlardan salgılanan neopterin artabilmektedir. Bu gözlem MSS içerisinde immün aktivasyona işaret etmektedir (Kawakami ve ark 1999).

AH'ye yatkınlığın; nörotransmitterlerdeki anormalliklerle ilişkili olabileceği de

düşünülmüştür. Bir çalışmada engelleyici nörotransmitter olan GABA'nın BOS seviyesi azalmış olarak bulunmuştur (Löscher ve ark 1981). Bir diğer çalışma ise aynı sonucu vermemiştir (Knight ve ark 1985).

2.1.5 Klinik Özellikler

AH'ler bir aydan büyük çocuklarda görülen havalelerdir. Çoğunluğu 12-18 ay arasında gözükür. Beş-altı yaşından sonra sıklığı azalır. Ancak altı yaşından sonrada görülebilir (Kim ve ark 2010; Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy 1993).

Çocukların çoğunda AH'leri hastalığın ilk gününde olur. Bazı çocuklarda ateşli hastalığın ilk belirtisi AH olabilir. AH'lerle ilişkili ateş derecesi değişkendir ve çocuğun nöbet eşiğine bağlıdır. Ölçülen ateş en sık 39°C'de veya üzerinde iken, yaklaşık % 25 olguda ateşin 38-39°C arasında olduğu görülür. Nöbetler sıklıkla sıcaklığın hızla artmasıyla birlikte görülür, ancak vücut ısısının yükselme hızı değil, ateşin derecesi havalenin çıkmasında daha önemlidir (Millichap 2018).

AH klinik özelliklerine göre ikiye ayrılır.

a) Basit AH: Nöbetler yaygın (jeneralize) tarzdadır, on beş dakikadan kısa sürer ve 24 saat içinde tekrarlamaz. En yaygın nöbet türü yaygın tonik kloniktir, atonik ve tonik nöbetlerde görülür. Yüz ve solunum kasları sıklıkla nöbete katılır. Tanımı gereği basit AH'ler en fazla 15 dakika kadar uzun olabilir, ancak çoğunluğu daha kısadır, ortalama 3-4 dakika sürer.

b) Karışık AH: Nöbetin kısmi (fokal) olması veya 15 dakikadan uzun sürmesi veyahut 24 saat içinde tekrarlaması gibi özelliklerden birisi vardır. Sıklığı daha azdır ve çoğu serileride AH'lerin yaklaşık % 20'sini oluşturur (Millichap 2018).

Tablo 2.1. Ateşli havalelerin klinik sınıflandırılması

	Basit AH	Karışık AH
Süre	<15 dakika	>15 dakika
Havale tipi	Yaygın	Kısmi
Tekrarlama	24 saat içinde bir kez	24 saat içinde birden fazla

AH geçiren çocukların % 10'undan azında nöbetler 15 dakikadan uzun sürer ve % 5'inden azında kısmi nöbetler görülmektedir. İlk basit AH'yi karışık AH'ler takip edilebilir. Karışık AH geçiren çocukların çoğunluğu ilk nöbetini karışık AH şeklinde geçirir. Bununla birlikte, başlangıçta karışık AH geçirilmesi, devam eden tüm nöbetlerin karışık olacağını göstermez. AH'yi takiben geçici yarım felç (hemiparezi) (Todd parezi) nadirdir ve vakaların % 0,4-2'sinde görülür. Genellikle karışık ya da fokal tipte havale sonrası görülür (Millichap 2018).

İlk AH geçiren 158 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 dakikadan uzun nöbetler % 18'inde görülmüştür. Bu durumun gelişme geriliği ve daha küçük yaşla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hesdorffer ve ark 2011).

Uzamış AH; havalenin 30 dakika ya da daha uzun sürdüğü veyahut nöbet aralarında sinir sistemi ile ilgili durumun düzelmediği, kısa süreli ama tekrarlayan havalelerin olduğu duruma denir (Millichap 2018). Uzamış AH geçiren çocukların incelendiği bir çalışmada şu özellikler bulunmuştur (Shinnar ve ark 2008): Ortalama havale süresi 68 dakika, ortalama ateş 39,4°C, havaleler %99 hareket belirtili (konvülsif), % 52'sinde devamlı, % 48'inde aralıklı, %67'sinde kısmi, % 76'sı ilk defa AH geçiriyor.

Epstein ve ark (2012) yaptığı çalışmada, uzamış AH geçiren çocukların % 32'sinde etkenin HHV-6B enfeksiyonu olduğu, havalenin ilk enfeksiyon sırasında veya nüks sırasında çıkabileceği bulunmuştur.

Uzamış ve daha kısa süreli AH'li çocukları karşılaştıran bir çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır: Uzamış AH geçirenlerin ailelerinde sara öyküsü, başlangıçtaki nörolojik hastalık, yenidoğan döneminde havale öyküsü sıklığı daha yüksek, ailede AH öyküsü daha düşüktür (Shinnar ve ark 2001).

Uzamış AH'nin başka hastalıkların belirtisi olabileceği de unutulmamalıdır. Hayakawa ve ark'nın (2016) çalışmasında hareket belirtili uzamış AH'si olan çocukların % 7,6'sında sara hastalığı, % 6,6'sında ensefalit / ensefalopati ve % 0,8'inde bakteri menenjitinin bu duruma yol açtığı bulunmuştur.

2.1.6 Ayırıcı Tanı

AH'nin ayırıcı tanısında; havale ile karışan tekrarlayıcı olaylar, MSS enfeksiyonuna bağlı havaleler ve sıklıkla ateşle birlikte görülen nadir genetik saralar düşünülmelidir (Millichap 2018).

Ateşli çocuklarda istemsiz hareketler gözlenebilir ve bunlar havalelerle karıştırılabilir.

Üşümeye bağlı titremeler havalelerden kolaylıkla ayırt edilebilir. Yaygın görülür ve eklemlerin saf, ritmik, salınımsal hareketleri ile kendini belli eder. AH'de yüz ve solunum kasları sıklıkla etkilenirken, üşümede bu pek görülmez. Ayrıca vücudun her iki yarısı eş zamanlı olarak olaya dâhil olur ve bilinç kaybolmaz. Hâlbuki yaygın AH'de bilinç kaybı olur. Hareketlerin iki taraflı ve belirgin şuur kaybı olmaksızın görülmesi havale olmadığını gösterir (Millichap 2018).

Ateş ve havalesi olan bir hastada menenjit veya ensefalite bağlı nöbetler olabileceği de düşünülmelidir. Bilhassa küçük bebeklerdeki menenjitin % 40'ında ilk belirti nöbet olmakla birlikte meningeal bulgular olmayabilir. Bu hastalarda bilinç değişikliği, peteşi gibi bulgular doğru tanıyı yardım eder. Ateş ve havalenin uzadığı çocuklarda menenjit ihtimali, havalenin kısa sürdüğü hastalara göre daha yüksektir. Menenjit, uzamış AH ile gelen çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (Millichap 2018).

2.1.7 Tanı

AH aşağıda tanımlanan özelliklere göre, klinik olarak konulan bir tanıdır (Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy 1993; Natsume ve ark 2017; Wilmshurst ve ark 2015)

Havale 38 derecenin üzerinde bir ateş ile olmalıdır.

Çocuk 1 aydan büyük olmalıdır.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmamalıdır.

Havaleye sebep olabilecek ıveğen özümseme bozukluğu olmamalıdır.

Önceden ateşsiz havale öyküsü olmamalıdır.

Öyküde veya fizik muayenede şüpheli bulguların bulunmadığı durumlarda, rutin serum tetkikleri, AH geçiren çocuğun değerlendirilmesinde sınırlı değere sahiptir. Laboratuvar tetkikleri, ateşli hastalığın kliniğine göre yapılmalıdır (Seinfeld ve Shinnar 2017).

2.1.7.1 Öykü ve Fizik Muayane

AH'lerin çoğu basit AH olduğu için hastaların havalesi ilk 15 dakika içinde sonlanır. Hastaneye geldiğinde çoğu hastanın havalesi durmuştur.

Ailelerden havalenin süresi, şekli, kısmi bulguların varlığı ile ilgili ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öyküde; çocuğun ve ailesinin daha önce geçirilmiş havale öyküsü, aşılama durumu, eşlik eden sinir sistemi meseleleri ve gelişme geriliği sorgulanmalıdır.

Çocuklara dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. Hayati bulgularda, şuurda, kas gerginliğinde (tonus), kas gücünde değişiklik, tabii hareketlerinin kaybı, menenjit bulgularının

varlığı, bingıladağın gerginleşmesi ya da kabarıklığı gibi özelliklerden herhangi birinin varlığı, menenjit veya altta yatan MSS’de bir anormalliği düşündürmelidir. AH geçiren çocuklar çoğunlukla iyi görünümlüdür ve havale sonrası uyku hali, genellikle havale süresine ve türüne bağlı olarak 5-10 dakika içinde düzelmektedir. Bu zamanın uzaması ensefalopati, MSS enfeksiyonu veya şiddetli sistemik enfeksiyon şüphesini uyandırmalıdır (Millichap 2018).

2.1.7.2 Lomber Ponksiyon

AH geçiren çocuklarda, menenjit veya ensefaliti dışlamak için LP ve BOS incelemesinin yapılmasına, klinik bulgulara göre karar verilir. Menenjitli çocukların yaklaşık % 25’i başvuru anında ya da öncesinde nöbet geçirebilir. Ancak bu hastalarda diğer menenjit belirti ve bulgularına rastlanır (bilinç değişikliği, ense sertliği, peteşi gibi) (Millichap 2018).

AH geçirdikten sonra iyi görünen, havale öncesi normal haline geri dönen çoğu çocukta LP gerekmemektedir. Amerikan Çocuk Sağlığı Akademisi (AAP), ateş ve havalenin birlikte görüldüğü çocuklarda, ayrıca menenjit bulguları ve belirtileri veyahut menenjit veya kafa içi enfeksiyonu düşündüren öykü var ise LP yapılmasını tavsiye etmektedir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). Bunun dışında AAP, ateş ve havalenin olduğu şu iki grup hastada da LP’nin düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir: a) Hib veya Streptococcus pneumoniae aşısı eksik veya aşılama durumu belirsiz olan 6-12 ay arasındaki bebekler, b) Antibiyotik kullanan hastalar. Çünkü antibiyotik tedavisi menenjit belirtilerini örtebilir.

2.1.7.3 Diğer Laboratuvar Tetkikler

AAP, klinik gereklilik olmadan basit AH’de, rutin kan tetkikleri (serum elektrolitleri, tam kan sayımı ve kan şekeri gibi) bakmayı önermemektedir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). Bu parametreler sadece hastanın kusması, ishali ve bozulmuş sıvı alımı olduğunda veya fizik muayenede susuzluk veya ödem bulguları olduğunda istenmelidir. LP yapılmasına karar verirse, eş zamanlı serum şekeri ve kan kültürü alınmalıdır (Millichap 2018).

2.1.7.4 Elektroensefalogram (EEG)

Basit AH geçiren, nörolojik olarak sağlıklı bir çocukta rutin EEG gerekli değildir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011).

Karışık AH geçiren çocuklarda EEG çekimine klinik duruma göre karar verilmelidir. Tekrarlasa bile kısa süreli yaygın havalade, nörolojik muayene normal ise EEG gerekmez.

Uzamiş ya da kısmi havalesi olanlarda, ileride sara ihtimali daha yüksek olduğundan, EEG ve nörolojik takip gerekir. EEG çekimi için en uygun zaman belirtilmemiştir, ancak ilk 72 saat içinde yapılacak inceleme faydalı olabilir (Millichap 2018) .

2.1.7.5 Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Basit AH geçiren çocuklarda beyin görüntülemesine gerek yoktur. (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). Karışık AH geçiren çocuklarda da kafa içi patoloji sıklığı çok düşüktür (Teng ve ark 2006). Bundan dolayı bu hastalarda da mutlaka görüntüleme yapılması gerektiği söylenemez. Tekrarlayan karışık AH'li hastada başka nörolojik özellikler (baş büyüklüğü, gelişme geriliği gibi) varsa uygun şartlarda görüntüleme yapılır (Sadleir ve Sheffer 2007).

2.1.8 Tedavi

AH tedavi yaklaşımı; devam eden havaleye müdahale etmek, havalenin tekrarlamasını azaltmak, aileleri bilgilendirmektir.

2.1.8.1 İveğen Tedavi

AH'de acil müdahale diğer havalelerdeki gibidir. Ayrıca hastanın ateşi düşürülmeli, ateş sebebi bulunup tedavi edilmelidir. Havale durdurulup, ateş kontrol altına alındıktan sonra koruyucu tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Öncelikle tüm hastalarda hava yolu açık tutulmalı, yeterli oksijen alımı sağlanmalıdır. Hastaya uygun şekil verilmelidir. Hastanın hayati bulguları yakından takip edilmelidir. Ateşinin düşmesi için ateş düşürücü verilmelidir (Ayata 2004). Hızlıca damar yolu açılmalı, 5 dakikadan uzun süren havalelere müdahale edilmelidir (Millichap 2018).

Çocuklarda havalelerin tedavisi için ilk tercih edilen ilaç olan benzodiazepinlerin etkinliği ve güvenilirliği birkaç çalışmada gösterilmiştir. Damar içi benzodiazepinler; diazepam (0,1-0,2 mg/kg) ve lorazepam (0,05-0,1 mg/kg), birçok vakada havalenin durması için yeterlidir. Havale devam ederse ek bir doz daha yapılabilir (Millichap 2018).

2018'de yayınlanan bir çalışmada damar içi lorazepamın, damar içi diazepam kadar etkili olduğu ve her ikisinin de benzer oranda solunum baskıladığı sonucuna varılmıştır (McTague ve ark 2018). Uzamiş havale geçiren çocuklardaki bir çalışmada, her iki ilacın aynı etkinlikte olduğunu göstermiştir. Ancak lorazepamın sakinleştirici etkisinin daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Chamberlain ve ark 2014).

Yanaktan ve burundan verilen ilaçlar (lorazepam, midazolam gibi) damar içi verilenler kadar etkilidir. Kas içi midazolam damar içi diazepam ile aynı etkinlikte bulunmuştur. Ancak damar içi verilen ilaçlar daha çabuk etkisini göstermektedir. Bu ilaçların solunum baskılayıcı etkileri arasında önemli fark yoktur, veriliş yoluna göre de bir farklılık bulunmamıştır (McTague ve ark 2018).

Uzamış AH nadiren kendiliğinden durur. Tedavisi için birden fazla ilaç gerekebilir. İlaçlara da oldukça direçlidir. İlaçlara rağmen bir süre daha devam edebilir. Tedavi ne kadar erken başlarsa havale o kadar kısa sürer (Seinfeld ve ark 2014).

Başlangıçta benzodiazepin uygulamasına rağmen uzamış veya tekrarlayan havale geçiren hastalar ek nöbet ilaçları ile tedavi edilmelidir. Bu ortamda en yaygın olarak kullanılan ilaç fosfenitoindir (20 mg fenitoin eşdeğeri [PE] / kg intravenöz olarak). Ateş düşürücüler ve soğuk uygulama ile ateş düşürülmelidir (Millichap 2018).

AH öyküsü olan çocuklarda, havalenin uzamasını engellemek için evde anne-baba tarafından makattan diazepam uygulanabilir. Çalışmalar makattan diazepamın uygulanmasından sonraki 2-5 dakika içinde, havaleyi durduracak plazma seviyesine ulaştığını göstermektedir. Danimarka'da, evde aileler tarafından birkaç doz diazepam uygulanan vakaların yalnızca birkaçında önemli solunum baskılanması görülmüş ve bunların hepsi de geride iz bırakmadan iyileşmiştir (Knudsen 1996).

Midazolam burun spreyi, ev kullanımı için makattan diazepam yerine bir seçenektir. Burun içi uygulanan midazolam ve makattan diazepam karşılaştırıldığında, midazolamın diazepamla etkinliğinin eşit ve aynı zamanda başladığı, her iki ilacın da kullananların % 50'sinden fazlasında uyku yaptığı bulunmuştur. Midazolam sprey olarak verildiğinde burunda % 29 oranında kısa süreli tahriş yapmaktadır (De Haan ve ark 2010).

Uzamış havalelerin tedavisinde, kas içi midazolam veya damar içi lorazepam güvenli ve etkilidir (Silbergleit ve ark 2012).

Basit AH geçiren çocuklar havale öncesi normal hallerine döndüklerinde ve aile tekrarlayan AH'ler hakkında bilgilendirildiğinde, güvenli bir şekilde taburcu edilebilir. Kısmi veya uzamış havale geçiren çocuklarda, normal haline dönüşü gecikirse ya da havale sonrası fokal bulgular varsa, daha uzun bir gözlem zamanı gerekebilir. Zaten bunlarda aynı hastalık sırasında yeniden havale çıkma ihtimali de söz konusudur (Millichap 2018). AH sebebiyle acil servise başvuran çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, erken nüks ihtimali, ilk 6 saat içinde % 8,8, 12 saat içinde % 12,7 ve 24 saat içinde % 15,8 bulunmuştur. Nükslerin % 90'ı ilk

24 saat içinde meydana gelmiştir. Erken nöks kısmi havalesi olanlarda veya havalesi 15 dakika ya da daha uzun sürelerde daha çok görülmektedir (Jeong ve ark 2014).

2.1.8.2 Korunma Tedavisinin Rolü

AAP, fenobarbital, valproik asit gibi ilaçlarla sürekli tedavinin ve diazepam ile aralıklı tedavinin AH nöksünü azaltmada etkili olduğuna dair kanıtlar olduğunu belirtmektedir (Wilmshurst ve ark 2015; Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures 2008).

2.1.8.3 Korunma Tedavisi

Havale ilaçlarının, AH'nin tekrarlamasını önlemedeki etkinliği pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Bir ateşli hastalık sırasında AH geçiren çocuğa makattan diazepam verilirse havalenin nöksünü azaltır (Hirabayashi ve ark 2009). Ateş olduğu zamanlarda ağızdan diazepam vermek de AH nöks ihtimalini azaltır (Verrotti ve ark 2004). Basit AH için havale ilaçlarının düzenli kullanılmasını destekleyen kanıt yoktur. Bir AH sırasındaki ıveğen müdahale sara ihtimalini değıştirmemektedir (Wilmshurst ve ark 2015)

AAP tarafından geliştirilen klinik uygulama rehberi, bir veya daha fazla basit AH'si olan çocuklarda ne sürekli ne de aralıklı antikonvülfif tedaviyi önermektedir. Ancak anne-babalar aşırı kaygılıysa ateşli hastalık sırasında ağızdan diazepam tedavisinin yapılabileceğı belirtilmiştir (Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures 2008).

Bazı çocuklarda AH, sara hastalığının ilk belirtisi olabilir. Bu grupta tedaviye altta yatan kolaylaştırıcı etmenler tek tek ele alınarak karar verilmelidir. Dikkatli alınmış bir öykü ile karışık AH veya uzamış AH vakalarında EEG'nin gözden geçirilmesi, mezial temporal sklerozu gösterecek MR, altta yatan sara veya temporal lob sarasının gelişmesi için kolaylaştırıcı etmenlerin ortaya çıkmasına sağlayabilir. Tekrarlayan havaleler sebebiyle ailenin endişesinin yüksek olduğu ve tedavinin tehlikelerinin dikkatle değerlendirildiğı durumlarda, havale ilaçları ile tedavinin yararları, tehlikelerinden daha fazla olabilir. (Millichap 2018).

2.1.8.4 Ateş Düşürücüler

AH geçiren çocuklar için ateşli hastalık sırasında ateş düşürücü verilmesi huzursuzluğu azaltabilir ve genel tedavide yardımcı olabilir. Ancak ateş düşürücüler AH'nin tekrarlama oranını etkilemiyor gibi görünmektedir (Febrile seizures: clinical practice guideline for the

long-term management of the child with simple febrile seizures 2008; Rosenbloom ve ark 2013).

Ateş düşürücülerin AH'leri önlememesinin sebebi şöyle açıklanmıştır: Ateş düşürücüler ısı yapımını engellemez, fakat ısı kaybını kolaylaştırır. Ancak havalenin en çok görüldüğü hastalığın başlangıç döneminde vücut ısısının yükselmesini geciktirmez ya da havale için eşik ısı değerini düşürmezler (Millichap 2018).

2.1.8.5 Aile Eğitimi

AH'ler aileler için endişe vericidir. Acil durum geçtikten sonra aile sakinleştirilmeli ve daha sonra AH hakkında bilgilendirilmelidir. İlk kez havale görüldüğünde, aileler çocuğun ölmekte olduğunu düşünür. AH'nin tekrarlama ihtimali, zekâ geriliği, öğrenme bozukluğu ve sara görülmesi açısından kaygı duyarlar. Ailelere AH'lerin ölüme, sinir sistemi ve algılama bozukluğuna pek sebep olmadığı söylenmelidir (Patterson ve ark 2013; Leaffer ve ark 2013)

Ailelere havale sırasında nasıl davranılacağı anlatılır (Çocuk yan yatırılmalı, dişlerinin arasına bir şey sokulmamalı, kasılmalar durdurmaya çalışılmamalıdır. Havale 5 dakikadan uzun sürerse cankurtarana haber verilmelidir) (Patterson ve ark 2013).

2.1.9 Ateşli Havalede Nüks

AH geçiren çocuklarda, ileride geçirecekleri ateşli hastalıklar esnasında yeniden AH çıkabilir.

2.1.9.1 Nüksü Kolaylaştıran Etmenler

AH'nin tekrarlama oranı % 30-35'tir. Bununla birlikte, tekrarlama oranı ilk havale sırasında bir yaşından küçük olan çocuklarda % 50-65 iken, daha büyük çocuklarda yüzde 20 kadardır (Millichap 2018).

İlk defa AH ile başvuran çocukların dâhil edildiği bir çalışmada, nüksü kolaylaştıran etmenler olarak şunlar bulunmuştur: İlk havalenin küçük yaşta geçirilmesi, birinci derece akrabalarında AH öyküsü, acil servisteki ateşin düşük bulunması, ateşin başlangıcı ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması. Dört etmenin hepsi varsa AH'nin tekrarlama olasılığı \geq %70 bulunurken, hiçbiri yoksa bu oran \leq %20 olmaktadır. Bu çalışmada çocukların yaklaşık üçte birinde en az bir defa nöbet tekrarlamıştır. % 17'sinde bir, % 9'unda iki ve yaklaşık % 6'sında üç veya daha fazla kez nüks izlenmiştir. (Berg ve ark 1997). AH'den sonra ateşsiz havale geçiren çocuklarda da, ilerideki AH görülme ihtimali artmıştır (Berg ve ark 1998).

Uzamış AH öyküsü olan çocuklarda, basit AH geçiren çocuklara kıyasla ileride uzamış AH görülme ihtimali yüksektir (Hesdorffer ve ark 2016).

2.1.9 Akıbet

AH geçiren çocuklarda seyir iyidir. Nadiren ölümcül seyretmektedir. AH'li çocuklarda görülen ölümün karışık AH, önceden bulunan nörolojik anormallikler ve takip eden sara ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Millichap 2018).

Nörolojik hasar, entellektüel bozukluk ve davranış bozukluğu AH'yi takiben nadir görülür. Bir çalışmada AH'li çocuklarla kontrol grubunda, ilk AH geçirdikten bir ay sonra ve bir yıl sonra bilişsel görevler, hareket yeteneği ve uyum davranış ölçümlerinin benzer olduğu bulunmuştur (Leaffer ve ark 2013).

AH'li 381 çocuğun 10 yaşında değerlendirildiği bir çalışmada ise basit, karışık veya tekrarlayan AH'nin okul başarısı, zeka ve davranış yönünden farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir (Verity ve ark 1998).

2.1.9.1 AH ve Sara

Sara, AH geçiren çocuklarda, genel nüfustakine göre daha sık görülür. Basit AH geçiren normal bir çocukta, ihtimal yaklaşık % 1-2'dir. Karışık AH'leri, gelişme geriliği öyküsü olan ya da ailede sara öyküsü olan çocuklar için ihtimal % 5-10'a yakındır. (Millichap 2018).

Konuyla ilgili bazı çalışmaların sonuçları aşağıdadır:

ABD'deki bir araştırmada AH öyküsü olan 687 çocuk ergenlik dönemine kadar gözlenmiştir (Annegers ve ark 1987). Basit AH geçirenlerde sara ihtimali %2,4, tek bir karışık havale özelliği olanlarda (kısmi havale, uzamış havale ve aynı hastalık sırasında 24 saat içinde tekrarlayan havale gibi) % 6-8 bulunmuştur. Oran bu özelliklerden ikisi olanlarda %17-22, hepsi olanlarda % 49'a çıkmaktadır.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada da AH'si olan çocuklar yetişkinlik dönemlerine kadar takip edilmiştir. Sara ihtimali 5,4 kat fazla bulunmuştur. Beyin felci hikâyesi ve 5. dakikada düşük apgar skoru ve ailesinde sara olanlarda ihtimalin arttığı bulunmuştur (Vestergaard ve ark 2007).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise, ilk AH geçiren 181 hastanın 21 yıllık izleminde sara gelişme ihtimali % 6 olarak hesaplanmıştır (Neligan ve ark 2012). Bu çalışmanın bir diğer sonucu sara çıkma ihtimalininin 15-19 yaş grubunda, 0-14 yaş grubuna göre daha düşük olduğudur.

2.1.9.2 AH ve Temporal Lob Sarası

AH'den sonra birçok havale türü görülebilirse de, uzamış AH'nin temporal lob sarasına yol açtığı konusu tartışmalıdır. Dirençli temporal lob sarası sebebiyle ameliyat düşünülen hastalarda, bebekken AH, bilhassa uzamış AH geçirme hikâyesine daha çok rastlanmıştır. AH temporal lob sarasına yol açmıyor gibi gözükmektedir. AH ile temporal lob sarasının birlikte görülmesinin, her ikisinin gelişimini kolaylaştırabilecek bir kalıtım bozukluğundan olabileceği düşünülmektedir (Millichap 2018).

2.2 Uyarısız Havale (Ateşsiz Havale)

Uyarısız havaleler, enfeksiyon, ateş ya da beyin travması gibi havaleye sebep olabilecek ıveğen bir durum olmadan görülen havalelerdir. 24 saatlik bir süre içinde görülen birden fazla havaleler tek havale olarak kabul edilir (Lee ve ark 2004; Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy 1993).

Konuyla ilgili 103 vakanın dâhil edildiği bir çalışmada, vakaların % 52,4'ünün erkek olduğu ve ilk havale yaş ortalamasının 59 (1-211) ay olduğu bildirilmiştir (Maia ve ark 2016). 50 hastalık bir seride ise vakaların %58 erkek, ortalama yaş $5,2 \pm 3,8$ yaş olarak bulunmuştur (Sadeq ve ark 2015).

AH ile karşılaştırıldığında, uyarısız havalelerde nüks ve sara çıkma ihtimali daha yüksektir. Wendt ve ark. nüks ihtimalini 1, 2, 5 ve 10 yılda sırayla % 29, % 37, % 43 ve % 46 olarak bildirmişlerdir (Wendt ve ark 2018). Yapılan bir çalışmada 392 çocuktan 26'sında ilk 48 saat içinde, 366 çocuktan 58'inde 14 gün içinde, 340 çocuktan 107'sinde 4 ay içinde nüks görüldüğü bulunmuştur (Goldberg ve ark 2018).

Maia ve ark yaptığı çalışmada nüks oranı % 38 idi ve nükslerin % 80'i altı ay içinde görülmüştür. Kolaylaştırıcı etmenler; uyku sırasında havale, bilinen bir sinir sistemi anormalliğinin olması ve EEG anormalliklerinin varlığı olarak bulundu. Yaş, havale süresi ve ailede sara öyküsü ile artmış nüks ihtimali arasında bir ilişki bulunamamıştır (Maia ve ark 2016).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, en az iki yıl takip edilen 73 vakanın %57,5'inde nüks görülmüştür. % 61,9'unda 6 ay, % 85,7'sinde 1 yıl ve % 95,2'sinde 2 yıl içinde nüks olmuştur. Nüks oranı EEG'si normalse % 21,4, yaygın bozukluk varsa % 16,7, kısmi bozukluk varsa % 61,9 olarak bulunmuştur. Kısaca nüksler en çok ilk 1 yıl içinde olmakta, ilk havalenin kısmi olması ve EEG'de kısmi bozukluğun gözükmesi nüks ihtimalini artırmaktadır (Mizorogi ve ark 2015).

EEG'deki anormalliğin ön (frontal) bölgede bulunduğu hastalarda sara gelişme ihtimalinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kanemura ve ark 2015).

İlk uyarısız havale ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde görüntülemenin yararlı olmadığı bulunmuştur (Sadeq ve ark 2015).

2.3 Sara

En az bir gün arayla tekrarlayan (iki veya daha fazla) uyarısız havale görülmesi durumuna sara denir. (Lee ve ark 2004; Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy 1993).

Sara, 2005 yılında, epileptik nöbetler oluşturmak için kalıcı bir yatkınlık ile kendini belli eden bir beyin bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu tanım genellikle, 24 saat arayla iki uyarısız havale geçirmeyi kapsar. ILAE, iki uyarısız havale kuralına uymayan bazı özel durumları da dikkate alarak günümüzde aşağıdaki tanımlara uyan durumları sara olarak kabul etmektedir: (1) 24 saat arayla meydana gelen en az iki uyarısız (veya refleks) havale; (2) bir uyarısız (veya refleks) havale ve gelecek 10 yılda ikinci bir havale olma ihtimalinin bulunması; (3) bir sara sendromu tanısı (Fisher ve ark 2014).

2.4 Enfeksiyonla İlişkili Havale

Enfeksiyonla ilişkili havale, genellikle MBİ gibi beyinle ilgili olmayan bir enfeksiyon hastalığı sırasında ortaya çıkan ateşsiz havaledir. Hastalığın bir döneminde ateş olabilir, ancak çocuk havale olduğu gün ateşsizdir (Lee ve ark 2004).

Son 10 yıl içinde yapılan bazı çalışmalar; küçük enfeksiyonlar ile ilişkili ateşsiz havale ya da ateşsiz enfeksiyon havalesinin, uyarısız havale ve AH'den ayrı bir havale grubu olduğunu önermektedir (Zerr ve ark 2005; Lee ve Ong 2004; Zhang ve ark 2014).

Küçük enfeksiyonlar; mide-barsak enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları (genellikle üst solunum yolu) ve diğer sebebi belli olmayan enfeksiyonları kapsar (Zhang ve ark 2014).

2.4.1 MBİ ile İlişkili Havaleler

2013'te dünyada 5 yaş altı ölümlerin % 51,8'i enfeksiyon sebebiyle olmuştur. Bunlar arasında saplıcandan sonra ishal ikinci sıklıkta görülen hastalık olarak bildirilmiştir (Liu ve ark 2015). Rotavirüs, adenovirüs, norovirüs sık görülen viral etkenlerdir (Ueda ve ark 2015). İveğen MBİ esnasında görülen havaleleri kolaylaştıran etmenler Tablo 2.2'de görülmektedir (Castellazzi ve ark 2016).

Tablo 2.2. İveğen MBİ olan hastalarda havale gelişmesi ile ilgili etmenler

1. Elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon
 2. Yüksek ateş (> 39 C)
 3. Enfeksiyon etkenleri ve parçaları
 4. Bilinmeyen etkenler
-

2.4.1.1 İyi Huylu MBİ Havalesi

MBİ sırasında havale gelişen hastalarda “iyi huylu MBİ havalesi” olarak adlandırılan ve günümüzde Uluslararası Sara ile Mücadale Derneği tarafından bir sara sendromu olarak kabul edilen sendromu da düşünmek gerekir. Morooka tarafından ilk defa 1982'de tanımlanmıştır. Rotaviruse bağlı gastroenterit sırasında olan nöbetlerle ilgili birçok rapor vardır (Castellazzi ve ark 2016). Günümüzdeki tanımı şöyledir: sağlıklı çocuklarda, MSS enfeksiyonu, susuzluk ve elektrolit dengesizlikleri yok iken hafif ıveğen MBİ sırasında ortaya çıkan, iyi seyirli, ateşsiz havalelerle kendini belli eden bir sendromdur (Verrotti ve ark 2009).

Bu sendrom, 1 ay ila 6 yaş arasında en çok da 1-2 yaşındaki çocuklarda görülür. Yaş ile ilgili özelliği, AH'de olduğu gibi olgunlaşmamış MSS'nin, iyi huylu MBİ havalesi oluşmasına zemin hazırladığını düşündürmektedir (Castellazzi ve ark 2016).

Avrupa'da ve Amerika'da bazı vakalar bildirilmiş olmasına rağmen, iyi huylu MBİ havalesi ile ilgili yayınlar Doğu Asya ülkelerinden, özellikle Japonya, Güney Kore, Tayvan ve Hong Kong'dan bildirilmiştir. Bu ülkelerde tüm MBİ vakalarının yaklaşık % 1'inde görülür. Bu bulgu, kalıtımın da iyi huylu MBİ havalesi gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (Castellazzi ve ark 2016).

Vakaların çoğu kış ve ilkbahar başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Yılın bu dönemi, ılıman ülkelerde en çok ishal etkeni olarak bildirilen; rotavirus (RV), norovirüs (NV) ve adenovirüse bağlı vakaların en sık görüldüğü dönemdir. İyi huylu MBİ havalesi görülen çocukların bir çoğunda bakılan dışkı örneklerinde enterik virüsler tespit edilmiştir.

İshal etkenlerinin beyne ulaşması veyahut enterotoksini ile havaleye sebep olabileceği düşünülmüştür. RV ile ilgili bazı çalışmalar bu düşünceye yol açmıştır (Castellazzi ve ark 2016; Verrotti ve ark 2014).

Pek çok vakada, havale MBİ bulgularını takiben olur. Hastaların az bir kısmında havale ishalden önce ya da ishalle aynı zamanda ortaya çıkar. 128 vakanın bulunduğu bir çalışmada, havale vakaların % 6,3'ünde ishali başlamasından önceki 12-24 saat içinde, % 35,1'inde ishal başlangıcıyla aynı gün içinde, kalan vakalarda ise en geç ishali 4. gününde olmak üzere, ishal sonrası dönemde görülmüştür (Verrotti ve ark 2011).

Havalelerin çoğu yaygın tonik-klonik olarak görülse de, havale esnasında çekilen EEG kayıtları, hepsinin fokal kökenli olduğunu göstermiştir (Cusmai ve ark 2010; Verrotti ve ark 2011). Bir yayında fokal özellikler olarak, vücudun bir tarafında havale ya da karşı tarafa gözlerini dikme bildirilmiştir (Komori ve ark 1995). Ayrıca, nöbet sırasında görülen kısmi EEG bozukluğunun sonra yaygınlaştığı dikkati çekmiştir (Maruyama ve ark 2007). 25 hastalık bir seride nöbetler arası EEG sadece 4 hastada anormal olarak bulunmuştur. Bunların hiçbirinde ileride yeniden nöbet görülmemiştir (Dura-Trave ve ark 2011). Bir diğer çalışmada da nöbetler arası EEG normalliği % 75 vakada tespit edilmiştir (Verrotti ve ark 2014). Çalışmalarda, nöbetler arası EEG bozukluklarının hem sürekli antiepileptik tedavi almış, hem de herhangi bir tedavi almayan çocuklarda takip süresince normale döndüğü bildirilmiştir. Bu bulgular, ilaçların etkili olmadığını ve uzun süreli tedavinin bu çocuklar için uygun olmadığını vurgulamaktadır (Castellazzi ve ark 2016).

Havale süresi çok değişkendir. Bir çalışmada havalelerin % 87,7 'sinin 5 dakikadan kısa, kalanının 5-10 dakika sürdüğünü tespit edilmiştir (Verrotti ve ark 2014). Tek bir ishal dönemi sırasında birden fazla havale görülmesi % 75 olarak bildirilmiştir (Uemura ve ark 2002).

İyi huylu MBİ havalesi vakalarında, kan elektrolitleri, diğer biyokimya tetkikleri ve BOS özelliklerinin her zaman normal olduğu bulunmuştur. Bu LP yapılmasının gerekli olmadığı anlamına gelir. Aynı durum radyolojik incelemeler için de geçerlidir. Ne BT ne de MR yararlı değildir. Çünkü tipik olarak hiçbir lezyon saptanmaz. Lezyonlar mevcut olsa bile geçicidir (Castellazzi ve ark 2016).

İyi huylu MBİ havaleleri tedaviye direnç gösterebilmektedir (Verrotti ve ark 2011). Çeşitli ilaçların etkinliğinin karşılaştıran bir araştırmada diazepamın başarısı %38, fenobarbitalin %40 ve lidokainin %100 olarak belirtilmiştir (Okumura ve ark 2004). 1 gün boyunca 5 mg/kg/gün dozunda verilecek karbamazepinin en etkili tercih olabileceği belirtilmiştir (Verrotti ve ark 2011)

İyi huylu MBİ havaleli çocukların sonuçlarını değerlendiren tüm çalışmalar, bu klinik durumun akıbetinin genellikle iyi olduğunu göstermektedir. Sinir sistemiyle ilgili kalıcı

bozukluk ihtimali çok düşüktür. Verrotti ve ark. İyi huylu MBİ havalesi olan, 81 olgunun klinik özelliklerini ortalama 9,8 yıl boyunca takip etmiştir. Nörolojik muayene ve bilişsel seviyenin tüm hastalarda normal olduğu, sadece üç olguda (% 3,7) hafif bir dikkat eksikliğinin tespit edildiği bildirilmiştir (Verrotti ve ark 2014).

İyi huylu MBİ havalesi sonrasında sara gelişimi nadiren tanımlanmıştır. Bununla birlikte, vakaların % 4,7-20'sinde yeni MBİ atakları sırasında havale tekrarlayabilmektedir. Çocukların % 2,5-6,7'sinde daha sonra AH görülebilir. Uyarısız havale daha nadiren görülür (Dura-Trave ve ark 2011; Verrotti ve ark 2011; Castellazzi ve ark 2016)

Tablo 2.3, iyi huylu MBİ havalesinin özelliklerini özetlemektedir. İyi huylu MBİ havalesi, AH ile klinik ve seyir benzerliğe sahip iyi huylu bir durumdur. İveğen MBİ ile ilişkilidir ve muhtemelen farklı bir patogeneze sahiptir. Hastaların çoğunluğunda nöbetler arası EEG normaldir. Sadece çok sık olmayan uzun süreli havaleler, ıveğen dönemde antiepileptik tedaviler gerektirir. Tekrarlayan havaleler gözleendiğinde bile, tek bir konvülziyon epizodunun süresi uzun olmadıkça ilaç uygulanması yararsızdır. Benzer şekilde uzun süreli korunma gerekli değildir. EEG, lomber ponksiyon ve radyolojik inceleme de yararlı değildir. Bu testlerdeki bulgular genellikle normaldir. Bu özelliklerin hepsinin bilinmesi, çocuk doktorlarının gereksiz yatış, tetkik ve her şeyden önemlisi ilaç kullanımından kaçınmaları için gereklidir, çünkü bu ilaçların potansiyel yan etkileri vardır (Capovilla ve Verrotti 2011; Castellazzi ve ark 2016).

Tablo 2.3. İyi huylu MBİ havalesinin özellikler

Yaş Aralığı: 1-60 ay

Epidemiyoloji: Avrupa ve Amerika'da tarif edilse de, esas Japonya, Güney Kore, Tayvan ve Hong Kong'da raporlanmıştır

Mevsim: Kış ve ilkbahar

Mikrobiyoloji Bulguları: Sıklıkla rotavirüs ve norovirüs

Havalenin Başlangıcı: Genellikle mide barsak bulgularından sonra

Havalenin Görünümü: Birkaç saniye ya da birkaç dakika içinde sonlanan genellikle yaygın tonik-klonik havaleler

Ateş: Genellikle yoktur

Gastrointestinal Bulgular: Dehidratasyon olmadan ishal ve/veya kusma

Seyir: Genellikle selim

Nöbetteki EEG: Kısmi bulgular

Kan Tetkikleri: Normal

BOS Özellikleri: Normal

Görüntüleme: Normal

Havale durdurucu Tedavi: Genellikle gerekmez (sadece uzamış havalelerde önerilir)

2.4.2 İshal Dışındaki Enfeksiyonlarla İlişkili Ateşsiz Havaleler

Enfeksiyonla ilişkili havalelerin MBİ dışında enfeksiyonlar sırasında da görülebileceği bildiren çalışmalar az da olsa vardır. Lee ve arkadaşları ilk havale ile başvuran 286 çocuğu inceledi. Hastalar üç gruba ayrıldı: (1) ateşli havale, (2) uyarılmış havale ve (3) uyarısız havale. Yazarlar enfeksiyon ve/veya ateş olup da AH tanımına girmeyen havaleli hastaları uyarılmış havale olarak değerlendirmişlerdir. Bunların %38'inde MBİ, %35,7'sinde solunum yolu enfeksiyonu (özellikle ÜSYE), %11,2'sinde sadece ateş, %15'inde ise diğer enfeksiyonlar bulunmuştur. Bu çalışma, sonraki uyarısız havalelerin 5 yıl içinde tekrarlama ihtimalini grup 1'de % 1,5, grup 2'de % 7,8 ve grup 3'te % 65,4 olarak bulmuştur. Eğer EİH, ishal şeklinde bir hastalık sırasında çıkmışsa ileride uyarısız havale çıkma ihtimali %0,9, üst solunum yolu enfeksiyonu için %13,8 ve diğer nonspesifik hastalıklar için %19,0 olarak tespit edilmiştir. AH ve MBİ ilişkili ateşsiz havalelerin, düşük havale eşiğine sahip çocuklarda ortaya çıkmaya

eğilimli ve benzer akıbet gösteren ilişkili bozukluklar olduğunu düşünülmüştür. MBİ ile ilgili havale için uzun süreli antiepileptik tedavi önerilmemektedir (Lee ve ark 2004).

Yine Zhang ve ark'nın, 1 ay ile 3 yaş arasındaki ateşsiz havale geçiren hastalarla ilgili çalışmasında hastalar, MBİ ile ilişkili ilk ateşsiz havale (1), MBİ dışında enfeksiyonlarla ilişkili ilk ateşsiz havale (2) ve ilk uyarısız havale (3) olarak 3 gruba ayrılmış, grupların özellikleri karşılaştırılmıştır. İlk havale sonrası uyarısız havale görülme ihtimali ve tekrarlayan havale ile ilişkili durumlar da araştırılmıştır. Her iki özelliğin grup 1 ile grup 2 arasında farklılık gösterdiği bulundu. Bu çalışmada grup 1'in daha selim seyirli olduğu, grup 2'nin grup 3 ile benzer olduğu ortaya konuldu. Grup 1'in tekrarlayan havale oranı % 6,9 olup üç grup içerisinde en düşük olan grup idi. Grup 3 (% 37,8) ve grup 2 (% 23,8) hastalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük idi. Ancak grup 3 ile grup 2 arasında tekrarlayan havale oranı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Zhang ve ark 2014).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1 Çalışma Şekli

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na Ocak 2012- Kasım 2017 arasında havale şikayeti ile başvuran 474 hasta değerlendirildi. Hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar 3 ana gruba ayrıldı (Ateşli Havale, Uyarısız Havale, Enfeksiyonla İlişkili Havale). UH ve EİH grubundaki hastalara telefonla ulaşılarak son durumları öğrenilmeye çalışıldı. EİH grubundaki 59 hastanın 36'sına, UH grubundaki 75 hastanın 56'sına ulaşılabildi.

AH ve UH tanıları İLAE kriterlerine uygun olarak konuldu. Buna göre; AH grubuna, 1 aydan büyük, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ya da havaleye sebep olabilecek ıveğen özümseme bozukluğu olmayan, 38 derecenin üzerinde bir ateş ile havale geçiren ve önceden ateşsiz havale öyküsü olmayan vakalar dâhil edildi. Uyarısız havale grubuna, enfeksiyon, ateş ya da beyin travması gibi havaleye sebep olabilecek ıveğen bir durum olmadan ilk havalesini geçiren vakalar dahil edildi. Enfeksiyonla ilişkili havale grubuna, ishal, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi beyinle ilgili olmayan bir enfeksiyon hastalığı sırasında havale geçiren veya ateşi olup da başka enfeksiyon hastalığı belirtisi, bulgusu olmayan vakalar dahil edildi. Son gruptaki hastalarda havalenin olduğu gün ateşin olmaması veya 38°C'yi geçmemesi şartı arandı.

Özümseme hastalığı tanılı, yaralanma öyküsü olan, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan ve daha önce sara tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru anındaki yaş ve ilk havale yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, saraya gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı incelendi. Bu kapsamda havale süresi, havale türü, 24 saat içinde havalenin tekrar edip etmediği, kaç kez havale geçirdiği, önceki ve sonraki havale türü, havale geçirilen mevsim, ilaç kullanım öyküsü, ilaç kullanım süresi, hastaların başvuru anındaki boy, vücut ağırlığı, baş çevresi bilgileri, anne-baba akrabalığı, ailede nöbet öyküsü, doğum haftası, doğum ağırlığı kaydedildi. AH ve enfeksiyonla ilişkili havale grubunda eşlik eden enfeksiyon, hastalığın kaçınıcı günü havale geçirdiği, bir hastalık döneminde kaç defa havale geçirdiği, vücut sıcaklığının derecesi de yazıldı.

Hastaların başvuru anındaki tam kan ve biyokimya değerleri kaydedildi. Tam kan sayımı yapılan hastalarda akyuvar sayısı (AS) (mm^3), Hemoglobin (g/dl), pıhtı hücresi (mm^3) değerleri kaydedildi. Tam kan sayımı SYSMEX XN-1000 SA-01 cihazında çalışılmıştı.

Biyokimya tetkiklerinde glukoz (mg/dl), üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), sodyum (mmol/l), potasyum (mmol/l), klor (mmol/l), kalsiyum (mg/dl), magnezyum (mg/dl), AST (U/l), ALT (U/l), CRP (mg/l) değerleri kaydedildi. Biyokimya tetkikleri Abbott Architect marka C16000 otoanalizörlerinde çalışılmıştı.

Tam idrar tetkikleri; Dongjiu DJ marka idrar analiz sistemlerinde çalışılmıştı. Dışkı örneklerinden adenovirus-rotavirus kaset testte, gaitada parazit tahlili LJ 2000 stool analyzer ile incelenmişti.

Lomber ponksiyon ve görüntüleme yapılan, EEG ve kontrol EEG çekilen hastaların verileri kaydedildi.

Akrabalık durumu sınıflandırılarak belirtildi. Vakanın anne babası arasındaki akrabalık birinci derece (kardeş çocukları), ikinci derece (kardeş torunları arasında, bele çocuğu ile), üçüncü derece (daha uzak akrabalık) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı. Vakanın akrabalarındaki havale durumunda ise, birinci derece akrabalar; anne, baba, kardeşler, ikinci derece akrabalar; anne ve babanın kardeşleri, büyük anne, büyük baba, yeğenler; üçüncü derece akrabalar; birinci nesil beleler (kuzenler), kişinin ikinci derece akrabalarının birinci derece akrabaları olarak kaydedildi.

Boy uzunluğu cinsiyete göre belirlenen büyüme çizgisindeki %3 çizgisinin altında ise büyüme geriliği, %97 çizgisi üstünde ise uzun boyluluk, ağırlık cinsiyete göre belirlenen

büyüme çizgisindeki %3 çizgisinin altında ise beslenme yetersizliği, %97 çizgisi üstünde ise şişmanlık, baş çevresi cinsiyete göre belirlenen büyüme çizgisindeki %3 çizgisinin altında ise baş küçüklüğü, %97 çizgisi üstünde ise baş büyüklüğü olarak kabul edildi. Hastada hem büyüme geriliği hem de beslenme azlığı varsa bu da büyüme geriliği olarak nitelendirildi.

Gelişme geriliği tanısı ya gelişim ölçümü yapılarak veya gelişimle ilgili sorgulamaya dayanılarak konuldu.

3.2 İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), numerik değişkenler ortalama, standart sapma veya median (q1-q3) şeklinde betimlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher Testlerinden faydalanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testlerinden faydalanıldı. DSCF post hoc karşılaştırmaları yapıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizler SAS-University Edition 9.4 programı ile yapıldı.

3.3 Etik Kurul

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 12 Aralık 2017 tarih ve 2017/1125 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de görülmektedir. Toplam 474 vakanın 59’u (% 12,5) enfeksiyonla ilişkili havale (EİH) grubunda, 340’ı (% 71,7) ateşli havale (AH) grubunda, 75’i (% 15,8) uyarısız havale (UH) grubunda yer aldı. Bütün vakaların toplamda 193’ü (% 40,7) kız, 281’i (% 59,3) erkekti. E/K oranı EİH grubunda 0,8:1, AH grubunda 1.6:1, UH grubunda 1,2:1 idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Başvuru anındaki yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. İlk havale yaş ortalaması açısından EİH ile UH grubu arasında ($p < 0,0001$) ve AH ile UH grubu arasında ($p < 0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenirken, AH ve EİH grupları arasında ($p=0,68$) anlamlı bir fark bulunmadı. Doğum ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Doğum haftası açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Günsüzlük (prematürite) açısından bakıldığında, EİH

grubunda 2 (% 3,4) hasta, AH grubunda 38 (% 12,1) hasta, UH grubunda 8 (% 12,5) hasta <37 hafta doğmuştu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,06).

EİH kendi içinde ikiye ayrıldığında ÜSYE'nin eşlik ettiği grupta başvuru anındaki yaş ortalaması 33,4±25,3 ay, ilk havale yaşı 31,4±26,0 aydı. İshalin eşlik ettiği grubun başvuru anı yaş ortancası (median (q1-q3)) 15 (10,5-23) ay, ilk havale yaş ortancası 15 (10-22,5) ay bulundu.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)	p değeri
Cinsiyet s (%)	Kadın	32 (54,2)	127 (37,3)	34 (45,3)	0,034
	Erkek	27 (45,8)	213 (62,7)	41 (54,7)	
Doğum haftası	ort±ss	39,0±1,4	38,4±1,9	38,5±1,9	1,90
Doğum ağırlığı (gram)	ort±ss	3233±498	3151±532	3175±533	0,68
Başvuru yaşı (ay)	ort±ss	26,6±24,0	36,4±26,4	72,9±60,0	<0,0001
İlk havale yaşı (ay)	ort±ss	25,1±24,1	25,5±22,3	71,1±60,6	<0,0001
Takip süresi (ay)	ort±ss	35,6±21,4	-	38,3±21,8	

s: sayı; ort±ss: Ortalama±standart sapma

Hastaların gruplara göre vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ölçülerinin değerlendirilmesi Tablo 4.2.'de görülmektedir. Gruplar arasında bu değişkenlerle ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırayla p=0,51, 0,84, 0,31).

Tablo 4.2. Hastaların fizik ölçülerinin değerlendirilmesi

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)	p değeri
Vücut Ağırlığı s (%)	< %3	2 (3,4)	4 (1,2)	1 (1,3)	0,51
	% 3-97	57 (96,6)	325 (96,1)	72 (96)	
	> %97	0 (0)	9 (2,7)	2 (2,7)	
Boy Uzunluğu s (%)	< %3	3 (5,2)	12 (3,6)	3 (4)	0,84
	% 3-97	55 (94,8)	317 (94,6)	70 (94,6)	
	> %97	0 (0)	6 (1,8)	1 (1,4)	
Baş Çevresi s (%)	< %3	1 (1,7)	9 (2,8)	2 (2,9)	0,31
	% 3-97	56 (98,3)	299 (92,3)	66 (95,7)	
	> %97	0 (0)	16 (4,9)	1 (1,4)	

s: sayı

Mevsimlere göre sınıflandırılan havale zamanı Tablo 4.3'te görülmektedir. EİH en sık kış aylarında, en az yaz aylarında görülmüştür. AH en az yaz aylarında görülürken, diğer mevsimlerde oranın birbirine yakın olduğu görülmüştü. UH en sık bahar aylarında, en az kış aylarında görülmüştür. Gruplar arasında havale geçirilen mevsim açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,22).

Tablo 4.3. Mevsimlere göre sınıflandırılan havale zamanı

	EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)
Kış s (%)	21 (% 35,6)	88 (% 26,6)	11 (% 14,9)
İlkbahar s (%)	14 (% 23,8)	91 (% 27,5)	23 (% 31)
Yaz s (%)	9 (% 15,2)	65 (% 19,6)	15 (% 20,3)
Sonbahar s (%)	15 (% 25,4)	87 (% 26,3)	25 (% 33,8)

s: sayı

Hastaların gruplara göre ilk havale yaş dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir. EİH en sık (% 32,2) ilk bir yıl içinde görülürken, UH 5 yaşından sonra sık (% 46,7) görülmüştü. AH geçiren hastaların %50,8'inin ilk 18 ay içinde havale geçirdiği tespit edildi. Yaş grupları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,0001$).

Tablo 4.4. Hastaların gruplara göre ilk havale yaş dağılımı

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)	p değeri
Yaş Aralığı s (%)	<12 ay	19 (32,2)	90 (26,6)	16 (21,3)	<0,0001
	13-18 ay	11 (18,6)	82 (24,2)	5 (6,7)	
	19-24 ay	13 (22)	57 (16,9)	3 (4)	
	25-36 ay	6 (10,2)	59 (17,5)	7 (9,3)	
	37-60 ay	6 (10,2)	24 (7,1)	9 (12)	
	>60 ay	4 (6,8)	26 (7,7)	35 (46,7)	

s: sayı

Hastaların başvuru anına kadar geçirmiş oldukları toplam havale sayısı ortalaması EİH grubunda $1,20 \pm 0,64$ havale, AH grubunda $2,0 \pm 1,37$ havale, UH grubunda $1,13 \pm 0,60$ havaleydi. Başvuru anındaki havale sayısı açısından EİH grubu ile AH grubu ve AH grubu ile UH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (sırayla $p < 0,0001$, $< 0,0001$). EİH ile UH grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,55$).

Tüm gruplarda toplam 274 (% 57,8) hasta ilk havale sonrası çocuk nöroloji polikliniğe başvurmuştu. Başvuru esnasında iki veya üstünde havale geçirme öyküsü olan hastaların önceki havale tipleri değerlendirildi. EİH grubunda daha önce havale geçiren 7 hastadan 4'ü (% 6,8) AH, 3'ü (% 5) EİH geçirmişti. AH grubunda daha önce havale geçiren 188 hastanın tamamı AH geçirmişti. Bu gruptan bir hasta uzamış AH geçirmişti. UH grubunda daha önce havale geçiren 5 (% 6,7) hastanın tamamı AH geçirmişti.

Hastaların havalelerinin özellikleri Tablo 4.5'te görülmektedir. EİH grubunda % 67,8 oranında, AH grubunda % 82,1, UH grubunda % 66,7 yaygın havale görüldü. Havale tipi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,004$). Tüm gruplarda havalelerin büyük kısmının 5 dakika içinde sonlandığı görüldü. Gruplar arasında

havale süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,48$). Toplamda 36 (% 7,6) hastada 24 saat içinde tekrarlayan havale tespit edildi. EİH grubunda 5 (% 8,5) hasta, AH grubunda 25 (% 7,3) hasta, UH grubunda 6 (% 8) hastanın 24 saat içinde birden fazla havalesi olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,94$).

Tablo 4.5. Gruplar arası havale özelliklerinin karşılaştırılması

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)	p değeri
Havale tipi s (%)	Yaygın	40 (67,8)	276 (82,1)	50 (66,7)	0,004
	Kısmi	17 (28,8)	51 (15,2)	24 (32)	
	Kısmi başlayıp yaygınlaşan	2 (3,4)	9 (2,7)	1 (1,3)	
Havale süresi s (%)	<1 dk	12 (20,4)	60 (18)	11 (14,7)	0,48
	2-5 dk	24 (40,6)	172 (51,7)	33 (44)	
	6-15 dk	14 (23,7)	76 (22,8)	23 (30,7)	
	16-30 dk	8 (13,6)	22 (6,6)	7 (9,3)	
	>30 dk	1 (1,7)	3 (0,9)	1 (1,3)	
	24 saat içinde havalesi tekrarlayan hastaların sayısı s (%)		5 (8,5)	25 (7,3)	

s:sayı

AH ve EİH grupları havalenin görüldüğü enfeksiyon günü, eşlik eden enfeksiyon açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.6.). EİH en sık (% 55,9) enfeksiyonun 2-5. günlerinde, AH en sık (% 68,3) ilk 24 saat içinde görülmüştü. Her iki grupta da havaleye en sık eşlik eden enfeksiyon üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), ikinci sırada ishaldi. Diğer enfeksiyonlar; kusma, diş apsesi, suçiçeği, el-ayak-ağız hastalığı, sebebi belirtilmemiş hastalar, sadece ateş bulgusu olan hastaları kapsamaktadır. AH grubunda ölçülen vücut sıcaklığı ortalaması $38,9\pm 0,78$ °C idi.

Bir hastalık döneminde geçirilen havale sayısı ortalaması EİH grubunda $1,12\pm 0,38$ havale, AH grubunda $1,11\pm 0,45$ havale olarak saptandı. EİH grubunda 6 (% 10,1) hastada, AH grubunda 28 (% 8,2) hastada bir hastalık döneminde birden fazla havale görülmüştü.

Tablo 4.6. EİH ve AH gruplarının enfeksiyonun kaçınıcı günü havale olduğu ve eşlik eden enfeksiyon yönünden karşılaştırması

		EİH (s=59)	AH (s=340)	p değeri
Enfeksiyon ile havale arası süre s (%)	12-24 saat öncesi	5 (8,5)	1 (0,3)	<0,0001
	İlk 24 saat	13 (22)	220 (68,3)	
	2-5 Gün	33 (55,9)	99 (30,8)	
	6-7 Gün	8 (13,6)	2 (0,6)	
Eşlik eden enfeksiyon s (%)	ÜSYE	26 (44,1)	158 (46,5)	<0,0001
	Otit	4 (6,8)	18 (5,3)	
	ASYE	6 (10,1)	16 (4,7)	
	İshal	19 (32,2)	26 (7,6)	
	İYE	2 (3,4)	8 (2,4)	
	Diğer	2 (3,4)	114 (33,5)	

s: sayı

EİH grubunda 44 (% 74,6) hastada sadece bir kez havale görüldü. Havalesi tekrarlayan 15 hastanın, 10'unda (% 66,7) havale ilk 6 ay içinde, 1'inin (% 6,7) 6-12 ay arasında, 2'sinin (% 13,3) 12-24 ay içinde, 2'sinin (% 13,3) >24 ay içinde havalenin tekrarladığı görüldü. AH grubunda 144 (% 42,4) hastada nüks izlenmedi. Nüks görülen 196 hastadan, 84'ünün (% 42,8) ilk 6 ay içinde, 49'unun (% 25) 6-12 ay içinde, 27'sinin (% 13,8) 12-24 ay içinde, 36'sının (% 18,4) 24 aydan sonra nüks izlendi. UH grubunda 37 (% 49,3) hastada bir kez havale görüldü. Yeniden havale geçiren 38 hastadan, 19'unun (% 50) ilk 6 ay içinde, 9'unun (% 23,7) 6-12 ay içinde, 5'inin (% 13,15) 12-24 ay içinde, 5'inin (% 13,15) >24 ay içinde havalesinin tekrarladığı tespit edildi.

İlk başvurudan sonra bütün hastaların 72'sinde (% 15,1) yeniden havale görüldü (Tablo 4.7.). Her 3 grupta da diğer gruplardan da havale görülebilmektedir. Ancak en sık kendi

grubundan havale izlenmiştir. EİH ve UH grubundaki hastalar telefonla ulaşılarak son durumu hakkında bilgi alınabilen hasta sayısına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 4.7. İlk başvuru sonrası yeniden havale görülen hastalarda havale gruplarının değerlendirilmesi

Önceki havale	Sonraki havale			Toplam
	EİH	AH	UH	
EİH (s:36)	3 (% 8,3)	3 (% 8,3)	3 (%8,3)	9
AH (s:340)	2 (% 0,6)	22 (% 6,4)	5 (% 1,5)	29
UH (s:56)	1 (% 1,8)	2 (% 3,6)	31 (% 55,3)	34

Vakalar havale ilacı kullanımı yönünden değerlendirildiğinde, EİH grubunda 48 (% 81,4) hastada herhangi bir ilaç kullanımı olmadığı görüldü. 5 (% 8,5) hastada diazepamla koruma, 6 (% 10,1) hastada antiepileptik ilaç tercih edildiği tespit edildi. 4 hastaya dış merkezde diazepam reçete edilmiş, 1 hastaya polikliniğimizde diazepam önerilmiş. EİH grubunda 3 hastaya dış merkezde, 3 hastaya polikliniğimizde antiepileptik başlanmış olduğu görüldü. AH grubunda 150 (% 44,1) hastada ilaç kullanım öyküsü yoktu. 153 (% 45) hastada diazepam ile önleme, 36 hastada (% 10,6) antiepileptik ilaç, 1 (% 0,3) hastada burundan midazolam tedavisi tercih edilmişti. UH grubunda daha sonra AH geçiren 2 (% 5,6) hastaya ateşli hastalık sırasında aralıklı ağızdan ya da makattan diazepam profilaksisi verildiği saptandı.

Tercih edilen antiepileptik ilaçlar, sodyum valproat, fenobarbital, fenitoin, levetirasetam, karbamazepin idi. Antiepileptik ilaç tercih edilen hastalarda ilaç kullanım süresi değerlendirildi. EİH grubunda 2 (% 33,3) hastanın 1 aydan kısa, 1 (% 16,7) hastanın 6-12 ay arasında, 2 (% 33,3) hastanın 12-24 ay arasında, 1 (% 16,7) hastanın 24 aydan uzun antiepileptik ilaç kullandığı saptandı. AH grubunda 12 (% 33,3) hastanın 1 aydan kısa, 10 (% 27,8) hastanın 1-6 ay arası, 3 (% 8,3) hastanın 6-12 ay arası, 7 (% 19,5) hastanın 12-24 ay arası, 4 (% 11,1) hastanın 24 aydan uzun ilaç kullandığı saptandı.

EİH grubunda 50 (% 84,7) hastanın anne babası arasında akrabalık yoktu. 5 (% 8,5) hastanın anne babası arasında birinci derece, 2 (% 3,4) hastanın anne babası arasında ikinci derece, 2 (% 3,4) hastanın anne babası arasında uzak akrabalık tespit edildi. AH grubunda 284 (% 83,5) hastanın anne babası arasında akrabalık yoktu. 32 (% 9,4) hastanın anne babası arasında birinci derece, 5 (% 1,5) hastanın anne babası arasında ikinci derece, 19 (% 5,6) hastanın anne babası arasında uzak akrabalık saptandı. UH grubunda 52 (% 69,3) hastanın anne babası arasında akrabalık yoktu. 8 (% 10,7) hastanın anne babası arasında birinci derece, 3 (% 4) hastanın anne babası arasında ikinci derece, 12 (% 16) hastanın anne babası arasında uzak akrabalık saptandı (Tablo 4.8.).

Hastaların birinci derece akrabalarında AH, UH ve sara öyküsü Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

İkinci derece akrabalarında AH öyküsü, EİH grubunda 8 (% 13,6) hastada, AH grubunda 43 (% 12,6) hastada, UH grubunda 4 (% 5,3) hastada saptandı. İkinci derece akrabalarında ateşsiz havale öyküsü, EİH grubunda 3 (% 5,1) hastada, AH grubunda 4 (% 1,2) hastada saptandı. İkinci derece akrabalarında sara öyküsü, EİH grubunda 6 (% 10,2) hastada, AH grubunda 19 (% 5,6) hastada, UH grubunda 4 (% 5,3) hastada saptandı.

Üçüncü derece akrabalarında AH öyküsü, EİH grubunda 2 (% 3,4) hastada, AH grubunda 33 (% 9,7) hastada, UH grubunda 2 (% 2,7) hastada saptandı. Üçüncü derece akrabalarında sara öyküsü, EİH grubunda 2 (% 3,4) hastada, AH grubunda 7 (% 2,1) hastada, UH grubunda 10 (% 13,3) hastada saptandı.

Tablo 4.8. Hasta gruplarının aile öyküsü ve akrabalık açısından karşılaştırılması

	EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)	p değeri
Anne baba arası akrabalık	9 (15,2)	56 (16,5)	23 (30,7)	0,02
1. derece akrabada AH öyküsü	1 (1,7)	74 (21,8)	5 (6,7)	<0,0001
1. derece akrabada sara öyküsü	1 (1,7)	14 (4,1)	4 (5,3)	0,55
1. Derece akrabada UH öyküsü	0 (0)	7 (2,1)	5 (6,7)	0,02

ort±ss: Ortalama±standart sapma; s: Sayı

4.3 Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tam kan tetkiki yapılan hastaların sonuçları değerlendirildi (Tablo 4.9.) Akyuvar sayısında gruplar arasından anlamlı fark izlenmedi. Hemoglobın değerinde EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırayla $p=0,001$, $0,0002$). Pıhtı hücresi sayısı açısından EİH ve UH grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,04$).

Tablo 4.9. Hasta gruplarının tam kan verilerinin karşılaştırılması

	EİH	AH	UH
AS (mm ³)	10717±3481	10807±4186	9883±2832
ort±ss	(s=30)	(s=89)	(s=41)
HGB (g/dL)	11,7±1,1	11,8±1,1	13,0±1,4
ort±ss	(s=30)	(s=89)	(s=41)
PLT (mm ³)	348903±130841	293587±91785	285846±86697
ort±ss	(s=30)	(s=87)	(s=39)

AS: Akyuvar Sayısı; HGB: Hemoglobın; PLT: Pıhtı hücresi ort±ss: Ortalama±standart sapma

Bakılan hastalarda glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT değerlerine ait veriler Tablo 4.10.'da özetlendi. Glukoz, üre, AST, ALT tetkiklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Sadece kreatinin değerinde EİH ve UH grupları arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,003$).

Hastaların CRP düzeyinin ortancası (median (q1-q3)) EİH grubunda 2,0 mg/dL (1,79-3,27), AH grubunda 3,8 mg/dL (2,0-19,4) , UH grubunda 1,1 mg/dL (0,14- 2,0) olarak bulundu. CRP değeri açısından AH ile UH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.10. Hasta gruplarının biyokimya tetkiklerinin karşılaştırılması

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)
Glukoz (mg/dl)	ort±ss	101,6±22,4	118,4±40,2	109,8±34,9
	s (%)	20 (33,8)	64 (18,8)	36 (48)
Üre (mg/dl)	ort±ss	19,2±8,3	22,4±18,4	19,6±7,5
	s (%)	25 (42,3)	70 (20,5)	33 (44)
Cr (mg/dl)	ort±ss	0,38±0,1	0,43±0,11	0,51±0,14
	s (%)	23 (38,9)	62 (18,2)	27 (36)
AST (U/l)	ort±ss	35,3±8,57	34,7±8,0	35,2±22,0
	s (%)	23 (38,9)	68 (20)	31 (41,3)
ALT (U/l)	ort±ss	18,1±12,3	19,3±7,4	19,6±8,8
	s (%)	22 (37,2)	68 (20)	32 (42,6)

Cr: kreatinin; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; ort±ss: Ortalama±standart sapma

Elektrolit düzeylerinin hasta gruplarına göre ortalaması ve bakılan hasta sayısı Tablo 4.11. de özetlenmiştir. Sodyum düzeyi açısından, EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (sırayla p=0,01, 0,0009). Potasyum düzeyi açısından, AH ve UH grupları arasındaki fark anlamlıydı (p=0,03). Klor düzeyi açısından EİH ve AH grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,04). Kalsiyum düzeyi açısından UH ve AH grubu arasındaki fark anlamlı idi (p=0,04). Magnezyum düzeyi açısından UH ve AH grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,04). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.11. Hasta gruplarının elektrolit değerlerinin karşılaştırılması

		EİH (s=59)	AH (s=340)	UH (s=75)
Na (mmol/l)	ort±ss	135,6±2,6	135,3±2,9	137,6±2,6
	s (%)	26 (44)	73 (21,4)	36 (48)
K (mmol/l)	ort±ss	4,3±0,5	4,1±0,4	4,4±0,4
	s (%)	26 (44)	70 (20,5)	37 (49,3)
Cl (mmol/l)	ort±ss	105,0±2,5	100,5±15,0	104,3±4,6
	s (%)	16 (27,1)	47 (13,8)	23 (30,6)
Ca (mg/dl)	ort±ss	9,7±0,5	9,4±0,5	9,7±0,5
	s (%)	24 (40,6)	58 (17)	33 (44)
Mg (mg/dl)	ort±ss	2,0±0,1	2,0±0,4	2,1±0,1
	s (%)	12 (20,3)	31 (9,1)	18 (24)

Na: Sodyum; K: Potasyum; Cl: Klor; Ca: kalsiyum; Mg: magnezyum; ort±ss: Ortalama±standart sapma

EİH grubunda 10 (% 16,9) hastadan idrar tetkiki gönderildiği ve normal olduğu saptandı. AH grubunda 32 (% 9,4) hastadan idrar tetkiki gönderildiği, 2 (% 0,6) hastanın tetkikinde nitrit ve lökosit pozitifliği görüldüğü tespit edildi. UH grubunda 7 (% 9,3) hastadan idrar tahlili gönderildiği ve normal olarak değerlendirildiği görüldü.

Gaita tahlili yapılan hastaların sonuçları değerlendirildi. EİH grubunda 8 (% 13,6) tahlil gönderilmiş, 2 (% 3,4) hastanın tahlilinde amip kist ve trofozoitleri izlenmiştir. AH grubunda 9 (% 2,6) hastadan dışkı örneği gönderilmiş, 3 (% 0,9) hastada amip kist ve trofozoitleri, 2 (% 0,6) hastada rotavirüs, 1 (% 0,3) hastada adenovirüs pozitif tespit edilmiştir.

EİH grubunda 3 (% 5,1) hastaya, AH grubunda 8 (% 2,3) hastaya, UH grubunda 1 (% 1,3) hastaya lomber ponksiyon yapıldığı, hepsinin normal olduğu saptandı.

EİH grubunda 33 (% 55,9) hastaya EEG çekilmişti. 22 (% 66,7) hastanın EEG'sinin normal olduğu, 6 (% 18,2) hastada zemin aktivite bozukluğu, 4 (% 12,1) hastada epileptiform aktivite, 1 (% 3) hastada sol orta temporalde kısmi yavaş dalga anormalliği tespit edildi. 5 (% 8,5) hastaya takibinde yeniden EEG çekildi; 2 (% 40) EEG normal, 1 (% 20) EEG'de zemin aktivite bozukluğu, 2 (% 40) EEG'de epileptiform aktivite saptandı. İlk başvurusunda EEG'de epileptiform aktivite görülen hastaların hiçbiri sonrasında sara tanısı almadı. Kontrol EEG çekilen hastalardan EEG'sinde epileptiform aktivite olan sadece 1 hasta sara tanısı aldı.

AH grubunda 47 (% 13,8) hastaya EEG çekildiği; 36 (% 76,6) hastanın EEG'sinin normal olduğu, 3 (% 6,4) hastanın EEG'sinde zemin aktivite bozukluğu, 8 (% 17) hastanın EEG'sinde epileptiform aktivite tespit edildi. 3 (% 0,9) hastaya takibinde yeniden EEG çekilmiş, 2'si (% 66,7) normal, 1'inde (% 33,3) epileptiform aktivite izlenmiştir. Kontrol EEG'si epileptiform olan hastanın ilk EEG'si de aynı özellikteydi ve bu hasta ileride sara tanısı aldı.

UH grubunda tüm hastalara EEG çekildiği görüldü. 48 (% 64) EEG normal, 12 (% 16) EEG'de zemin aktivite bozukluğu, 15 (% 20) EEG'de epileptiform aktivite saptandı. EEG'de epileptiform aktivite görülen 6 hasta ve zemin aktivite bozukluğu olan 2 hastaya daha sonra sara tanısı konulduğu tespit edildi.

Görüntüleme yapılan hastaların verileri değerlendirildi. EİH grubunda çekilen 13 (% 22) beyin MR'den 11'inin (% 84,6), AH grubunda 23 (% 6,8) BMR'den 19'unun (% 82,6), UH grubunda çekilen 14 (%18,7) BMR'den 12'inin (% 85,7) normal olarak yorumlandığı tespit edildi. EİH grubunda 1 hastanın BMR'si iki taraflı ventrikül çevresi beyaz cevherde T2A görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği, 1 hastanın sağ yan ventrikül frontal horn komşuluğunda ve iki taraflı serebral hemisferde 5 mm den küçük çok sayıda T2A görüntülerde hiperintens nodüler sinyal değişikliği izlenmiştir şeklinde raporlanmıştır. AH grubunda bir hastanın BMR'si araknoid kist, bir hastanın her iki parietalde beyaz cevherde T2A görüntülerde hiperintens alan, bir hastanın iki taraflı ventrikül çevresi beyaz cevherde T2A görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği, bir hastanın sol parietal lobda subkortikal alanda T2A görüntülerde 5 mmden küçük hiperintens lezyon şeklinde raporlanmıştır. UH grubunda bir hastanın BMR'si sol oksipitalde yaklaşık 2 cm çaplı kortikal ve subkortikal yerleşimli özellikli olmayan gliotik alan, bir hastanın tüm beyin parankiminde dural mesafa artmış, 3-4 ve yan ventriküllerde belirgin boyut artışı şeklinde raporlanmıştır.

EİH grubunda 4 (% 6,8) hastaya, AH grubunda 5 (% 1,5) hastaya, UH grubunda 6 (% 8) hastaya beyin BT çekildiği tamamının normal olarak yorumlandığı saptandı.

EİH grubunda 1 (% 1,7), AH grubunda 5 (% 1,5), UH grubunda 4 (% 5,3) hastada gelişme geriliği görüldü.

EİH grubunda 59 hastanın 36'sının ailesine telefonla ulaşıldı. Bu hastalardan 3 (% 8,3) tanesine zaman içinde sara tanısı konulduğu, UH grubundaki 75 hastanın telefonla ulaşılan 56 tanesinden 31'inin (% 55,3) sara tanısı aldığı öğrenildi. AH grubundaki 340 hastanın 5 (% 1,5) tanesine dosya incelemesi ile sara tanısı konulduğu anlaşıldı. Bu gruptaki hastaların son durumu için kendilerine telefon edilmemiştir ($p < 0,0001$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na Ocak 2012-Kasım 2017 arasında havale şikayeti ile başvuran hastalar değerlendirildi. Bu çalışmanın esas amacı, ateşin pek yükselmediği enfeksiyon hastalıkları sırasında görülen havalelerin özelliklerinin ortaya çıkarılması, AH ile UH grupları ile benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılmasıdır.

5.1 Yaş

Çalışmamıza 1 ay-18 yaş grubundaki çocuklar dâhil edilmiştir. Başvuru anındaki yaş ortalaması EİH grubunda $26,6 \pm 24,0$ ay, AH grubunda $36,4 \pm 26,4$ ay, UH grubunda $72,9 \pm 60,0$ aydı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p < 0,0001$). İlk havale anındaki yaş ortalaması EİH grubunda $25,1 \pm 24,1$ ay, AH grubunda $25,5 \pm 22,3$ ay, UH grubunda $71,1 \pm 60,6$ aydı. Başvuru havaleden sonra yapılacağı için başvuru yaşının havale yaşına paralellik göstermesi ve ondan büyük olması beklenen bir durumdur. Yaşla ilgili sonuçlara bakıldığında UH grubunda havalelerin diğerlerine göre daha ileri yaşta çıktığı hemen görülmektedir. Yaş açısından EİH ile UH grubu arasında ($p < 0,0001$) ve AH ile UH grubu arasında ($p < 0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenirken, AH ve EİH grupları arasında ($p = 0,68$) anlamlı bir fark bulunmadı. İlk havale yaşı ile başvuru anındaki yaş farkının AH grubunda nöks oranının fazla olması ve hastaların ikinci, üçüncü havalede nöroloji polikliniğe başvurmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çocuklarda en çok görülen havale olarak bilinen AH'nin, ilk defa görüldüğü yaş ortalaması olarak 12-27 ay bildirilmiştir (Canpolat ve ark 2018; Kavčić ve ark 2018; Abuekteishve ark 2000). Konuyla ilgili bir kitapta en çok 18-24 ay arasında AH görüldüğü belirtilmektedir (Seinfeld ve Shinnar 2017). UH ile ilgili bazı

çalışmalarda ilk havale yaş ortalaması 59-62 ay olarak bildirilmiştir (Maia ve ark 2016; Sadeq ve ark 2015). Lee ve ark. yaptığı çalışmada EİH yaş ortalaması 1,49 yıl (17,8 ay), AH yaş ortalaması 1,62 yıl (19,4 ay), UH yaş ortalaması 6,1 yıl (73,2 ay) idi (Lee ve ark 2004). Dikkat edildiğinde UH yaşları bizim sonucumuz ile hemen hemen aynıdır. AH ve EİH yaş dağılımı da birbirine yakındır fakat bizim hastalarımıza göre daha küçük yaşta olmaktadır. Bu farklılık belki kalıtımla ilgili (ırk farklılığı gibi) bir durumun ifadesi olabilir. Çalışmamızda 4 (% 6,8) hastada 5 yaşından sonra EİH görüldüğü, en yüksek 127. ayda, AH'nin en yüksek 148. ayda olduğu görülmüştür. Lee'nin çalışmasında 5 yaşından sonra olan EİH yüzdesi belirtilmemiştir ancak EİH'nin en yüksek 12,7 yaşında (152,4 ay), AH'nin 13,2 yaşında (158,4 ay) görüldüğü bildirilmiştir. Yine Zhang ve ark. MBİ ile ilişkili ilk ateşsiz havale, MBİ dışında enfeksiyonlarla ilişkili ilk ateşsiz havale ve ilk UH geçiren 1 ay-3 yaş arasındaki hastaları karşılaştırmış yaş açısından anlamlı fark saptamamıştır (Zhang ve ark 2014).

5.2 Cinsiyet

Hastalar cinsiyet özellikleri açısından gözden geçirildiğinde; çalışmamızda E/K oranı EİH grubunda 0,8:1 (% 45,8 erkek), AH grubunda 1.6:1 (% 62,7 erkek), UH grubunda 1,2:1 (% 54,7 erkek) olarak bulundu. EİH'nin kızlarda, AH ve UH'nin erkeklerde daha fazla görülmesi ve bu farklılığın anlamlı olması ($p=0,034$) dikkat çekicidir. Zhang ve ark. 1 ay- 3 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada EİH ve UH gruplarında fark olmadığı belirtilmiştir (Zhang ve ark 2014). Lee ve ark yaptığı araştırmadaki sonuçlarda ise EİH kızlarda, diğer havalelerin erkeklerde fazla görüldüğü olmuştur (EİH erkeklerde %46,9, AH % 60,1, UH % 57,9) (Lee ve ark 2004). AH erkeklerde kızlardan daha fazla görülür. Derleme bir yazıda erkek/kız oranı 1,6:1'dir (Millichap 2018). UH ile ilgili çalışmalar da havalenin erkeklerde daha çok (% 52-58) görüldüğünü bildirmektedir (Maia ve ark 2016; Sadeq ve ark 2015).

5.3 Doğum Kilosu ve Haftası

Çalışmamızda hastaların doğum ağırlıklar ve doğum haftaları karşılaştırılmıştır. Doğum ağırlığı ve doğum kilosu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırayla $p= 0,68, 1,90$). Bethune ve ark yaptığı çalışmada doğum ağırlığının <1500 gr olmasının AH ihtimalini arttırdığı belirtilmiştir (Bethune ve ark 1993. EİH grubunda hastaların %3,4'ü, AH grubunda %12,1'i, UH grubunda %12,5'i günsüz (prematür) doğmuştu. AH geçiren 203 vakalık bir çalışmada hastaların %5'inin günsüz doğduğu bildirilmiştir (Abuekteish ve ark 2000). Ateşoğlu ve ark yaptığı AH geçiren 181 vakalık çalışmada hastaların %6,2'sinde günsüz doğum olduğu bulunmuştur (Ateşoğlu ve ark 2018).

5.4 Fizik Ölçüleri

Hastaların başvuru anındaki vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,51, 0,84, 0,31$). Konuyla ilgili gözden geçirdiğimiz kaynaklarda fizik ölçülerle ilgili bir bilgiye rastlanmadı.

5.5 Mevsim

Mevsimlerin sara, AH üzerinde etkili olabileceğine dair yayınlar vardır. Bir çalışmada sara ile ilgili olan havalelerin eylülde en az, aralık ve ocak aylarında daha çok olduğu bildirilmiştir (Procopio ve ark 1998). AH ile ilgili bir çalışmada en sık kış, en az yaz aylarında havale görüldüğü bildirilmiştir (Mikkonen ve ark 2015). Zerr ve ark. yaptığı çalışmada AH en sık kış, ilkbahar aylarında görülürken, EİH bahar ve kış aylarında hemen hemen eşit oranda, en az yaz aylarında, UH grubu en az sonbaharda görülürken diğer mevsimlerde benzer oranda görülmüştür (Zerr ve ark 2005). İyi huylu ishal havalesi vakalarının çoğu kış ve ilkbahar aylarında ortaya çıkmaktadır (Castellazzi ve ark 2016). Çalışmamızda EİH en sık kış, en az yaz aylarında, AH kış ve bahar aylarında sık, uyarısız havale bahar aylarında sık görülmüştü. Gruplar arasında nöbet geçirilen mevsim açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,22$).

5.6 Havale özellikleri

EİH grubunda havalelerin %67,8'i yaygın, %28,8'i kısmi tipte, AH grubunda %82,1'i yaygın, %15,2'si kısmi tipte, UH grubunda %66,7'si yaygın, %32'si kısmi tipte idi. Havale tipi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,004$). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada 286 EİH geçiren hastadan 237'sinde (% 82,8) yaygın tipte havale geçirdiği bildirilmiştir (Lee ve ark 2004). AH ile ilgili bir çalışmada hastaların %88'inde basit (yaygın) havale görüldüğü bulunmuştur (Abuekteish ve ark 2000). Maia ve ark. yaptığı çalışmada UH geçiren hastaların % 65'inde yaygın havale görüldüğü bildirilmiştir (Maia ve ark 2016). Sadeq ve ark yaptığı çalışmada da benzer oran (%66) bulunmuştur (Sadeq ve ark 2015).

EİH grubunda 50 hastanın (% 84,7) havalesi <15 dakika, 8 hastanın (% 13,5) 16-30 dakika arasında, 1 hastanın (%1,7) 30 dakikadan uzun süren havalesi oldu. AH grubunda 308 hastanın (%92,5) havalesinin 15 dakikadan kısa, 22 hastanın (% 6,6) 16-30 dakika arasında, 3 hastanın (% 0,9) 30 dakikadan uzun sürdüğü tespit edildi. UH grubunda 67 hastanın havalesi (% 89,4) 15 dakika içinde, 7 hastanın (% 9,3) 16-30 dakika içinde, 3 hastanın (% 0,9) 30 dakikadan uzun süre içinde sonlandığı bulundu. Havale süresi açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,48$). Konuyla ilgili bazı yayınların sonuçları aşağıda görülmektedir. Zhang ve ark. EİH ile ilgili yaptığı çalışmada nöbet süresi ya da uzamış havale

geçirme açısından fark saptanmamıştır (Zhang ve ark 2014). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada EİH grubunun %7,3'ünde, UH grubunun % 17,6'sında 30 dakikadan uzun süren havale görüldüğü raporlanmıştır (Lee ve ark 2004). Bu çalışmada AH geçiren hastalardan %10,9'unda havalenin 15 dakikadan uzun, %7,5'inde 30 dakika ya da daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Verrotti ve ark. ishale ilişkili havalelerin % 87,7 'sinin 5 dakikadan kısa, % 12,3'ünde 5-10 dakika arasında sürdüğünü bildirmişlerdir (Verrotti ve ark 2014). UH ile ilgili bir çalışmada hastaların %84,8'inin havalesinin 15 dakika içinde sonlandığı bulunmuştur (Maia ve ark 2016). Sadeq ve ark. UH ile ilgili çalışmasında havalelerin %64'ünün 5 dakikadan kısa sürdüğü yazılmıştır (Sadeq ve ark 2015).

5.7 EİH ve AH'nin havale çıkış zamanı ve eşlik eden enfeksiyon yönünden karşılaştırılması

Çalışmamızda EİH grubundaki 5 hastanın enfeksiyon bulguları başlamadan 12-24 saat önce havale geçirdiği tespit edildi. Bu grupta en sık 2-5. günlerde (%55,9) havale ortaya çıktı. AH grubunda ise havalelerin %68,3'ü ilk 24 saatte görüldü. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada gastrointestinal enfeksiyonlarla ilişkili ilk ateşsiz havale grubunun %96'sında, gastrointestinal enfeksiyonlar dışında enfeksiyonlarla ilişkili ilk ateşsiz havale grubunun %85'inde havale enfeksiyonun 1-5. gününde görülmüştür (Zhang ve ark 2014). Uemura ve ark. yaptığı iyi huylu MBİ havalesi geçiren 114 çocukta, gastroenteritin başlaması ile nöbetin arasındaki süre ortalama 2.3 ± 1.1 gündü (aralık 1-6 gün) (Uemura ve ark 2002). Verrotti ve ark. yaptığı 128 çocuğun katıldığı çalışmada ise 8 hasta (% 6,3) ishalin başlamasından 12-24 saat önce, 45 hasta (%35,1) ishalin başladığı gün havale geçirmiştir (Verrotti ve ark 2011). AH, ateşli hastalığın bazen ilk bulgusu olabilir. Konuyla ilgili bir kitapta hastaların %21'inde ateşin 1 saat öncesi ya da ilk bir saatinde, %57'sinde 2-24 saat arasında, %22'sinde ateşin başlangıcından 24 saatten sonra havalenin çıktığını yazılmıştır (Seinfeld ve Shinnar 2017). Berg ve ark. ileriye dönük araştırmasında ise AH'nin genellikle ateşin yükseldiği ilk 1-2 saat içinde görüldüğü, ateşin başlangıcından 24 saat sonra havalenin nadiren görüldüğü belirtilmiştir (Berg ve ark 1992).

Çalışmamızda EİH grubunda 6 (% 10,1) hastada, AH grubunda 28 (% 8,2) hastada bir hastalık döneminde birden fazla havale görülmüştür. Lee ve ark. yaptığı çalışmada AH grubunda %24,7'sinde, EİH grubunda %62,9'unda bir enfeksiyon döneminde çoklu havale görülmüştür (Lee ve ark 2004). Zhang ve ark yaptığı çalışmada ise ishale ilişkili ilk ateşsiz havale grubunda %63,4'ünde, ishal dışında enfeksiyonlarla ilişkili ilk ateşsiz havale grubunda %72,5'inde çoklu havale görülmüştür (Zhang ve ark 2014). Uemura ve ark. yaptığı ishale

ilişkili havale çalışmasında, 114 hastanın 86'sında (% 75) 2 veya daha fazla nöbet görülmüştür (Uemura ve ark 2002).

EİH grubunda hastaların % 8,5'inde, AH grubunda % 7,3'inde, UH grubunda % 8'inde 24 saat içinde birden fazla havale görüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,94).

EİH grubunda 26 (% 44,1) hastada ÜSYE, 19 (% 32,2) hastada ishal, AH grubunda 158 (% 46,5) hastada ÜSYE, 26 (% 7,6) hastada ishal, 114 (% 33,5) hastada diğer enfeksiyonlar tespit edildi. Lee ve ark yaptığı çalışmada EİH geçiren hastaların 109'unda (%38,1) gastroenterit, 102'sinde (%35,7) solunum yolu enfeksiyonu görülürken, AH grubunda 132 (% 11,3) hastada gastroenterit, 589 (% 50,3) hastada solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark 2004). AH geçiren 203 hastalık bir çalışmada hastaların %53'ünde ÜSYE, %22'sinde ishal ateş sebebi olarak bulunmuştur (Abuekteish ve ark 2000). 69 vakalık bir diğer AH ile ilgili çalışmada hastaların %65'inde otitis media olduğu bildirilmiştir (Berg ve ark 1995). Canpolat ve ark yaptığı anket çalışmasında hastaların %48,4'ünde ÜSYE, %18,8'inde ASYE ateş sebebi olarak belirlenmiştir (Canpolat ve ark 2018).

5.8 Aile öyküsü

Birinci derece akrabalarında AH öyküsü, EİH grubunda 1 (% 1,7) hastada, AH grubunda 74 (% 21,8) hastada, UH grubunda 5 (% 6,7) hastada saptandı. Birinci derece akrabalarında UH öyküsü AH grubunda 7 (% 2,1) hastada, UH grubunda 5 (% 6,7) hastada tespit edildi. Birinci derece akrabalarında sara öyküsü, EİH grubunda 1 (% 1,7) hastada, AH grubunda 14 (% 4,1) hastada, UH grubunda 4 (% 5,3) hastada görüldü. Lee ve ark.'nın (2004) yaptığı çalışmada EİH grubunda ailede AH öyküsü %27,3, sara öyküsü % 6,6, AH grubunda ailede AH öyküsü % 35,9, sara öyküsü % 5,5, UH grubunda ailede AH öyküsü % 20,8, sara öyküsü % 22,4 bulunmuştur. Ateşoğlu ve ark yaptığı çalışmada AH geçiren hastaların % 41,9'unda ailede AH öyküsü bildirilmiştir (Ateşoğlu ve ark 2018). Canpolat ve ark AH ile ilgili çalışmasında da birinci derece akrabalarda AH öyküsü %57,1, sara öyküsü %5,9 olarak bulunmuştur (Canpolat ve ark 2018). AH ile ilgili bir diğer çalışmada ailede sara öyküsü %3, ikiz eşinde AH öyküsü %13 olarak bildirilmiştir (Abuekteish ve ark 2000). Derleme bir yazıda da AH geçiren çocukların, anne, baba ve kardeşlerinin % 10-20'sinin AH geçirdiği kaydedilmiştir. Tek yumurta ikizlerinden birinde AH varsa, diğerinde olma ihtimali, aynı durumdaki çift yumurta ikizine göre daha fazladır (Millichap 2018).

Çalışmamızda EİH grubunda % 15,3, AH grubunda %16,5, UH grubunda % 30,7 anne babası arasında akrabalık olduğu görülmüştür. AH ile ilgili bir çalışmada akrabalık %42 oranında bildirilmiştir (Abuekteish ve ark 2000).

5.9 Laboratuvar tetkikleri

Tüm hastaların tam kan verileri değerlendirildi. Akyuvar sayısında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Hemogloblin değerinde EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırayla $p=0,001$, $0,0002$). Pıhtı hücresi sayısı açısından EİH ve UH grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,04$). Hastaların glukoz, üre, AST, ALT tetkiklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Sadece kreatinin değerinde EİH ve UH grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Kreatinin değerindeki fark gruplar arasında yaş farkı olmasına bağlandı. Bilindiği gibi kreatinin değeri yaşla artmaktadır. CRP değeri açısından AH ile UH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0,001$).

EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında sodyum düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (sırayla $p=0,01$, $p=0,0009$). AH ve UH grupları arasında potasyum düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,03$). EİH ve AH grubu arasında klor düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$). UH ve AH grubu arasında kalsiyum düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$). UH ve AH grubu arasında magnezyum düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$). AAP, klinik gereklilik olmadan basit AH'de, rutin kan tetkikleri (serum elektrolitleri, tam kan sayımı ve kan şekeri gibi) bakmayı önermemektedir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). Kan şekeri, Na, Ca, Mg gibi parametrelerin çok düşük, bazen çok yüksek olmasının havale yapabileceği bilindiği için hipoglisemi, hipokalsemi vs gibi anormallikleri olan hastaları araştırmamıza dâhil etmedik. Buna rağmen havale grupları arasındaki biyokimya tetkikleri açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Bu farklılık miktar olarak çok küçük gözükmektedir. Bu küçük değerlerin klinik önemi hakkında bir fikrimiz yoktur. Ancak bir yayında hiponatreminin AH'nin tekrarlamasına yol açabileceği bildirilmiştir (Hugen ve ark 1995). İyi huylu ishal havalesi ile ilgili bir çalışmada havalesi hastaların serum Na ve Cl konsantrasyonları, başvuru sırasında havalesi olmayanlara göre nispeten düşük bulunmuştur (Motoyama ve ark 2009).

EİH grubunda 3 (% 5,1) hastaya, AH grubunda 8 (% 2,3) hastaya, UH grubunda 1 (% 1,3) hastaya lomber ponksiyon yapıldığı, hepsinin normal olduğu saptandı. AH geçirdikten

sonra iyi görünen, havale öncesi normal haline geri dönen çoğu çocukta LP gerekmemektedir. Amerikan Çocuk Sağlığı Akademisi (AAP), ateş ve havalenin birlikte görüldüğü ayrıca menenjit bulguları ve belirtilerin olduğu vayahut menenjit veya kafa içi enfeksiyonu düşündüren öyküsü olan çocuklara LP yapılmasını tavsiye etmektedir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011).

5.10 EEG

EİH grubunda 33 (% 55,9) hastaya EEG çekilmişti. 22 (% 66,7) hastanın EEG'sinin normal olduğu, 6 (% 18,2) hastada zemin aktivite bozukluğu, 4 (% 12,1) hastada epileptiform aktivite, 1 (% 3) hastada sol orta temporalde kısmi yavaş dalga anormalliği tespit edildi. 5 (% 8,5) hastaya takibinde yeniden EEG çekildi; 2 (% 40) EEG normal, 1 (% 20) EEG'de zemin aktivite bozukluğu, 2 (% 40) EEG'de epileptiform aktivite saptandı. AH grubunda 47 (% 13,8) hastaya EEG çekildiği; 36 (% 76,6) hastanın EEG'sinin normal olduğu, 3 (% 6,4) hastanın EEG'sinde zemin aktivite bozukluğu, 8 (% 17) hastanın EEG'sinde epileptiform aktivite tespit edildi. 3 (% 0,9) hastaya takibinde yeniden EEG çekilmiş, 2'si (% 66,7) normal, 1'inde (% 33,3) epileptiform aktivite izlenmiştir. UH grubunda tüm hastalara EEG çekildiği görüldü. 48 (% 64) EEG normal, 12 (% 16) EEG'de zemin aktivite bozukluğu, 15 (% 20) EEG'de epileptiform aktivite saptandı. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada nöbetler arası EEG EİH grubunda %49, AH grubunda %44, UH grubunda % 47,2 anormal raporlanmıştır (Zhang ve ark 2004). Lee çalışmasında UH geçirenlerde, EEG'de saraya uyan anormallikleri olanların ileride yeniden havale geçirme ihtimalinin olduğunu bildirmiştir fakat EİH ve AH gruplarında EEG sonuçları ile ilgili bir bulgudan bahsetmemiş ve yorum yapmamıştır (Lee ve ark 2004). Basit AH geçiren, nörolojik olarak sağlıklı bir çocukta rutin EEG gerekli değildir (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). İshalle ilişkili havale esnasında çekilen EEG kayıtları, hepsinin fokal kökenli olduğunu göstermiştir (Cusmai ve ark 2010; Verrotti ve ark 2011). Nöbet sırasında görülen kısmi EEG bozukluğunun sonra yaygınlaştığı dikkati çekmiştir (Maruyama ve ark 2007). 25 hastalık bir seride nöbetler arası EEG sadece 4 hastada anormal olarak bulunmuştur. Bunların hiçbirinde ileride yeniden nöbet görülmemiştir (Dura-Trave ve ark 2011). Bir diğer çalışmada da nöbetler arası EEG normalliği % 75 vakada tespit edilmiştir (Verrotti ve ark 2014). UH geçiren 87 vakalık bir çalışmada hastaların %59,8'inde EEG'de bozukluk olduğu bildirilmiştir (Kanemura ve ark 2015).

EİH grubunda ilk başvurusunda EEG'de epileptiform aktivite görülen hastaların hiçbiri sonrasında sara tanısı almadı. Kontrol EEG çekilen hastalardan EEG'sinde epileptiform aktivite olan sadece 1 hasta sara tanısı aldı. AH grubunda kontrol EEG'si epileptiform olan hastanın ilk

EEG'si de aynı özellikteydi ve bu hasta ileride sara tanısı aldı. UH grubunda EEG'de epileptiform aktivite görülen 6 hasta ve zemin aktivite bozukluğu olan 2 hastaya daha sonra sara tanısı konulduğu tespit edildi. EİH ile ilgili kaynaklarda EEG özellikleriyle ilgili bir bilgiye rastlanmadı. UH ile ilgili bir çalışmada nüks oranı EEG'si normale % 21,4, yaygın bozukluk varsa % 16,7, kısmi bozukluk varsa % 61,9 olarak bildirilmiştir (Mizorogi ve ark 2015).

5.11 Görüntüleme

Görüntüleme yapılan hastaların verileri değerlendirildi. EİH grubunda çekilen BMR'lerden % 84,6'sının, AH grubunda %, 82,6'sının, UH grubunda % 85,7'sinin normal olarak yorumlandığı tespit edildi. EİH grubunda hastaların % 6,8'ine, AH grubunda % 1,5'ine, UH grubunda % 8'ine beyin BT çekildiği, tamamının normal olarak yorumlandığı saptandı. EİH ile ilgili yayınlarda görüntüleme bulgularından bahsedilmemiştir. Basit AH geçiren çocuklarda beyin görüntülemesine gerek yoktur. (Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure 2011). Karışık AH geçiren çocuklarda da kafa içi patoloji sıklığı çok düşüktür (Teng ve ark 2006). UH ile ilgili 50 vakalık bir çalışmada hastaların %32'sinde anormal nörogörüntüleme olduğu, ancak sadece bir vakadaki görüntüleme anormalliğinin önemli olduğu bulunmuştur ve ilk defa UH geçiren hastalarda görüntülemenin faydalı olmadığı vurgulanmıştır (Sadeq ve ark 2015).

5.12 Gelişme geriliği

EİH grubunda 1 (% 1,7), AH grubunda 5 (% 1,5), UH grubunda 4 (% 5,3) hastada gelişme geriliği görüldü. Lee ve ark yaptığı çalışmada EİH grubunun %9,1'i, AH grubunun %9,9'u, UH grubunun %16'sında şüpheli ya da anormal nörogelişimsel durum bildirilmiştir (Lee ve ark 2004). Ateşoğlu ve ark yaptığı çalışmada AH geçirenlerde %8,9 gelişme geriliği bildirilmiştir (Ateşoğlu ve ark 2018).

5.13 Sara İhtimali

EİH grubunda 59 hastanın 36'sının ailesine telefonla ulaşıldı. Bu hastalardan 3 (% 8,3) tanesine zaman içinde sara tanısı konulduğu, UH grubundaki 75 hastanın telefonla ulaşılan 56 tanesinden 31'inin (% 55,3) sara tanısı aldığı öğrenildi. AH grubundaki 340 hastanın 5 (% 1,5) tanesine dosya incelemesi ile sara tanısı konulduğu anlaşıldı. Sara gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p <0,0001). Lee ve ark yaptığı çalışmada, sonraki uyarısız havalelerin 5 yıl içinde tekrarlama ihtimalinin AH grubunda % 1,5, EİH grubunda % 7,8 ve UH grubunda % 65,4 olduğunu göstermiştir. Eğer EİH, ishal şeklinde bir hastalık sırasında

çıkıyşsa ileride uyarısız havale çıkma ihtimali %0,9, üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde ise %13,8 ve diğer nonspesifik hastalıklar şeklinde ise %19,0 olarak bulunmuştur (Lee ve ark 2004). Basit AH geçiren normal bir çocukta, sara ihtimali yaklaşık % 1-2'dir. Karışık AH'leri, gelişme geriliği öyküsü olan ya da ailede sara öyküsü olan çocuklar için ihtimal % 5-10'a yakındır. (Millichap 2018). Başka bir araştırmada basit AH geçirenlerde sara ihtimali %2,4, karışık havale özelliği olanlarda oran % 6-49 olarak bulunmuştur (Annegers ve ark 1987). Danimarka'da yapılan bir çalışmada da AH'si olanlarda sara ihtimali normalden 5,4 kat fazla bulunmuştur (Vestergaar ve ark 2007). İngiltere'de yapılan çalışmada ise sara gelişme ihtimali % 6 olarak hesaplanmıştır (Neligan ve ark 2012).

Bizim çalışmamızda AH'de sara gelişen hastaların oranı dosya incelemesinde yukarıdaki çalışmalara göre oldukça düşük olarak (%1,5) bulundu. Bulduğumuz bu rakamın AH'de sara gelişen hastaların oranı olarak yorumlanması yanlış olur. Çünkü bu rakam ancak daha sonra havale geçirdiği için yeniden bize getirilen ve sara tanısı koyduğumuz hastaların oranıdır. Hastaların son durumu öğrenilseydi bu rakamın yükseleceği tabiiydi. Çünkü sara zaman içindeki gelişmeler öğrenilerek konulan bir tanıdır. Vestergaard'ın çalışmasında AH'den sonraki 1 yıl içinde sara gelişme oranı %1,3, 10 yıl sonra %4,6, 23 yıl sonra %6,9 bulunmuştur (Vestergaard ve ark 2007).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, en az iki yıl takip edilen UH geçirmiş 73 vakanın %57,5'inde nüks görülmüştür (Mizorogi ve ark 2015). Bir diğer UH ile ilgili araştırmada nüks oranı %38 olarak bildirilmiştir (Maia ve ark 2016). Wendt ve ark. (2018) yazısında UH'de uzun vadeli nüks ihtimali sırayla 1, 2, 5 ve 10. yılda % 29, % 37, % 43 ve % 46 olarak belirtilmiştir. Bizim UH grubunda ortalama 38 aylık takip süresi sonunda bulduğumuz sara gelişen hasta oranı ise %55,3'tür.

Tablo 5.1. EİH ile ilgili çalışmaların karşılaştırılması

		Zhang ve ark				
		Bizim çalışmamız	Lee ve ark	MBİ(+)	MBİ(-)	Zerr ve ark
Cinsiyet (%)	Kadın	54,2	53,1	59,4	60	56
	Erkek	45,8	46,9	40,6	40	44
Doğum haftası	ort±ss	39,0±1,4	-	-	-	-
Doğum ağırlığı (gram)	ort±ss	3233±498	-	-	-	-
İlk havale yaşı (ay)	ortalama	25,1	19,4	16	13	15,6
Mevsim (%)	En sık	Kış (35,6)	-	-	-	İlkbahar (33)
		Sonbahar (25,4)	-	-	-	Kış (31)
Havale türü (%)	Yaygın	67,8	82,8	97	92,5	86
Havale süresi (%)	<5 dakika	61	-	91,1	70	-
	>30 dakika	1,7	7,3	1	5	-
Eşlik eden enfeksiyon	ÜSYE (%)	44,1	35,7	-	-	-
	İshal (%)	32,2	38,1	-	-	44
Enfeksiyonun kaçınıcı günü havale	2-5 gün (%)	55,9	-	96	85	-
Bir hastalık döneminde birden fazla havale	(%)	10,1	62,9	63,4	72,5	-
Ailede AH öyküsü	(%)	1,7	27,3	-	-	-
Ailede sara öyküsü	(%)	1,7	6,6	-	-	-
Ailede havale öyküsü	(%)	-	-	12,9	17,5	-
Anne baba arası akrabalık	(%)	15,3	-	-	-	-
Nöbetler arası EEG anormalliği	(%)	30,3	-	49	44	-
Gelişme geriliği	(%)	1,7	3,1	-	-	-

6. SONUÇLAR

1. E/K oranı EİH grubunda 0,8:1, AH grubunda 1,6:1, UH grubunda 1,2:1 idi. EİH kızlarda, AH ve UH erkeklerde daha sık görülmektedir.
2. İlk havale anındaki yaş ortalaması EİH grubunda 25,1±24,1 ay, AH grubunda 25,5±22,3 ay, UH grubunda 71,1±60,6 aydı.
3. EİH grubu eşlik eden enfeksiyon yönünden ikiye ayrıldığında ÜSYE eşlik eden grubun başvuru sırasındaki yaş ortalaması 33,4±25,3 ay, ilk başvuru yaşı 31,4±26,0 aydı. Ishalin eşlik ettiği grupta başvuru sırasındaki yaş ortalamasının ortancası (median(q1-q3)) 15 (10,5-23) ay, ilk havale yaşı ortancası 15 (10-22,5) aydı.
4. EİH geçiren hastaların %83'ünün ilk 3 yıl içinde havale geçirdiği görüldü. % 6,8 hastanın 5 yaşından sonra ilk havalesini geçirdiği, en büyük havale yaşının 127 ay olduğu tespit edildi.
5. AH geçiren hastaların % 85,2'sinin ilk 3 yıl içinde havale geçirdiği görüldü. % 7,7 hastanın 5 yaşından sonra ilk defa havale geçirdiği, en büyük havale yaşının 148 ay olduğu bulundu.
6. UH geçiren hastaların % 46,7'sinin 5 yaşından sonra ilk defa havale geçirdiği, en büyük havale yaşının 196 ay olduğu görüldü.
7. Hastaların ortalama doğum ağırlığı EİH grubunda 3233,3±498,3 gr, AH grubunda 3151,1±532,1 gr, UH grubunda 3175,0±533,9 gr olarak bulundu.
8. Hastaların ortalama doğum haftası EİH grubunda 39,0±1,41 hafta, AH grubunda 38,4±1,95 hafta, UH grubunda 38,5±1,94 hafta olarak saptandı.
9. EİH grubunda % 3,4 hasta, AH grubunda % 12,1 hasta, UH grubunda % 12,5 hasta günsüz doğmuştu.
10. EİH en sık (% 35,6) kış, en az (% 15,2) yaz aylarında görülmüştür. AH kış ve bahar aylarında hemen hemen eşit oranda görülürken, en az yaz aylarında görülmüştür. UH en sık bahar aylarında, en az kış aylarında görülmüştür.
11. EİH grubunda havalelerin % 67,8'i, AH grubunda % 82,1'i, UH grubunda % 66,7'i yaygın tipte olmuştur.
12. EİH grubunda havalelerin % 84,7'si, AH grubunda % 92,5'i, UH grubunda % 89,4'ü ilk 15 dakika içinde sonlanmıştır.

13. EİH geçirenlerin % 8,5'i, AH geçirenlerin % 7,3'i, UH geçirenlerin % 8'i 24 saat içinde birden fazla havale geçirmiştir.
14. EİH en sık (% 55,9) enfeksiyonun 2-5. günü, AH en sık (% 68,3) enfeksiyonun ilk 24 saati içinde görülmüştür.
15. EİH geçiren hastaların % 44,1'inde ÜSYE, % 32,2'sinde ishal, AH geçiren hastaların % 46,5'inde ÜSYE, % 7,6'sında ishal eşlik eden enfeksiyon olarak belirlendi. Her iki grupta da en sık bu iki enfeksiyon hastalığı görüldü.
16. EİH grubunda hastaların % 10,1'inde, AH grubunda % 8,2'sinde bir hastalık döneminde birden fazla havale görülmüştür.
17. EİH geçiren hastaların % 74,6'sında, AH geçirenlerin % 42,4'inde, UH geçirenlerin % 49,3'ünde sadece bir kez havale görüldü.
18. İlk başvurudan sonra EİH grubunda 3 (% 8,3) hastada EİH, 3 (% 8,3) hastada UH, 3 (% 8,3) hastada AH görüldü. AH grubunda 22 (% 6,5) hastada AH, 5 (% 1,5) hastada UH, 2 (% 0,6) hastada EİH görüldü. UH grubunda 1 (% 1,8) hastada EİH, 2 (% 3,6) hastada AH, 31 (% 55,3) hastada UH görüldü.
19. Akyuvar sayısında gruplar arasından anlamlı fark izlenmedi. Hemogloblin değerinde EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırayla $p=0,001$, $0,0002$). Pıhtı hücresi sayısı açısından EİH ve UH grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,04$).
20. Hastaların CRP düzeyinin ortancası (median (q1-q3)) EİH grubunda 2,0 mg/dL (1,79-3,27), AH grubunda 3,8 mg/dL (2,0-19,4) , UH grubunda 1,1 mg/dL (0,14- 2,0) olarak bulundu. CRP değeri açısından AH ile UH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0,001$).
21. Sodyum düzeyi açısından, EİH ve UH grubu ile AH ve UH grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (sırayla $p=0,01$, $0,0009$).
22. Potasyum düzeyi açısından, AH ve UH grupları arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,03$).
23. Klor düzeyi açısından EİH ve AH grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$).
24. Kalsiyum düzeyi açısından UH ve AH grubu arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,04$).
25. Magnezyum düzeyi açısından UH ve AH grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,04$).
26. EİH grubunda %15,3'ünün, AH grubunda % 16,5'inin, UH grubunda % 30,7'sinin anne babası arasında akrabalık saptandı.

27. Birinci derece akrabalarda AH öyküsü, EİH grubunda % 1,7, AH grubunda % 21,8, UH grubunda % 6,7 oranında tespit edildi.
28. Birinci derece akrabalarda sara öyküsü, EİH grubunda % 1,7, AH grubunda % 4,1, UH grubunda % 5,3 oranında bulundu.
29. EİH grubunda EEG çekilenlerin % 66,7'si normal kalanların % 12,1'inde epileptiform aktivite bulundu. Kontrol EEG çekilen 2 hastada epileptiform aktivite görüldü ve 1'i sara tanısı aldı.
30. AH grubunda EEG çekilenlerin % 76,6'sı normal kalanların % 17'sinde epileptiform aktivite tespit edildi. Kontrol EEG'si epileptiform olan hastanın ilk EEG'si de aynı özellikteydi ve bu hasta ileride sara tanısı aldı.
31. UH grubunda tüm hastalara EEG çekildiği görüldü. % 64 EEG normal, % 16 EEG'de zemin aktivite bozukluğu, % 20 EEG'de epileptiform aktivite saptandı. EEG'de epileptiform aktivite görülen 6 hasta ve zemin aktivite bozukluğu olan 2 hastaya daha sonra sara tanısı konulduğu tespit edildi.
32. EİH grubunda 1 (% 1,7), AH grubunda 5 (% 1,5), UH grubunda 4 (% 5,3) hastada gelişme geriliği görüldü.
33. EİH grubunda 3 (% 8,3) hasta, AH grubunda 5 (% 1,5) hasta, UH grubunda 31 (% 53,3) hasta takibinde sara tanısı aldı.

Özet olarak araştırmamız çocuklarda oldukça az incelenmiş EİH konusunu biraz daha açıklığa kavuşturmak için yapılmıştır. Araştırmamızın ilk önemli sonucu EİH'nin nadir olmadığıdır. 6 yıllık bir dönemi kapsayan bu çalışmada EİH ile UH sıklığının birbirine yakın olduğu, yaklaşık her 6 AH'li hastaya karşılık 1 EİH'li hasta olduğu görülmüştür. Bu sonuç EİH konusunda daha fazla araştırmanın yapılmasının ve hekimlerin bilgilendirilmesinin gerektiğini düşündürmektedir. EİH, AH ve UH'den farklı olarak kızlarda (% 54,2) biraz daha fazla görülmüştür. İlk havale sırasındaki yaş ortalaması $25,1 \pm 24,1$ ay olup, AH ile benzerdi. UH'den daha küçük yaşta çıkmıştır. Havaleler en sık kış ayında görülmüştür. (AH'nin bahar ve kış aylarında, UH'nin bahar aylarında sık çıktığı bulunmuştur.) EİH diğerleri gibi daha sık yaygın havale olarak görülürken, çoğunlukla 5 dakika içinde sonlanmaktadır. En sık eşlik eden enfeksiyon AH grubunda olduğu gibi, ÜSYE'dir. Daha sonra ise MBİ gelmektedir. Havaleler AH'de en sık enfeksiyon hastalığının ilk 24 saatinde ortaya çıkarken, EİH'de en sık 2-5. gün görülmektedir. EEG çekilen hastaların % 66,7'sinin EEG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Epileptiform aktivite görülen % 12,1 hastadan hiçbirine takip döneminde sara tanısı

konulmamıştır. EİH geçirenlerden sadece 1'inde gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Hastaların % 8,3'ünde yeniden EİH, % 8,3'ünde yeniden AH çıkmıştır. Sara hastaların % 8,3'ünde gelişmiştir. Bu oran AH grubundan (% 1,5) daha yüksek, UH grubundan (% 53,3) daha düşüktür. Ailelerin yeniden enfeksiyon hastalığı olduğunda düşük ihtimalle de olsa havalenin tekrar edebileceği, ileride sara çıkabileceği şeklinde bilgilendirilmesinin yararlı olacağı düşünüldü. Çalışmamız, hekimlerin enfeksiyonla ilişkili havale konusunda bilgilerinin artırılması gerektiğini, daha geniş vaka bulunduran çalışmaların yapılmasının konuyu daha fazla aydınlatacağını akla getirmiştir.



7. KAYNAKLAR

- Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct.* 2000 Jan;30(1):25-7
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1987 Feb26;316(9):493-8
- Ateşoğlu M, İnce T, Lüleci D, Ergör A, Aydın A. Sociodemographic risk factors for febrile seizures: A school-based study from Izmir, Turkey. *Seizure.* 2018 Oct;61:45-49
- Ayata A. Febril konvülziyonda yeni yaklaşımlar. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 11(3):27-30
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al; Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):656-61
- Berg AT, Darefsky AS, Holford TR, Shinnar S. Seizures with fever after unprovoked seizures: an analysis in children followed from the time of a first febrile seizure. *Epilepsia.* 1998 Jan;39(1):77-80
- 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 Apr;151(4):371-8
- Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med.* 1992 Oct;327(16):1122-7
- Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia.* 1995 Apr;36(4):334-41
- Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, Cavazzuti GB. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst.* 1996 Sep;12(9):534-9
- Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child.* 1993 Jan;147(1):35-9
- Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure.* 2018 Feb;55:36-47
- Capovilla G, Verrotti A. Infantile convulsions in association with mild gastroenteritis: an emerging clinical condition. *Eur J Neurol.* 2011 Feb;18(2):203-4
- Castellazzi L, Principi N, Agostoni C, Esposito S. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Sep;20(5):690-5
- Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1652-60
- Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):E63

- Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007;92:589
- Cusmai R, Jovic-Jakubi B, Cantonetti L, Japaridze N, Vigevano F. Convulsions associated with gastroenteritis in the spectrum of benign focal epilepsies in infancy: 30 cases including four cases with ictal EEG recording. *EpilepticDisord*. 2010 Dec;12(4):255-61
- Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Ironstatus: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*. 2002 Jul;43(7):740-3
- de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*. 2010 Mar;51(3):478-82
- Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Molins-Castiella T. Infantile convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study of 25 patients. *Eur J Neurol*. 2011 Feb;18(2):273-8
- Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, et al; FEBSTAT study team. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1481-8
- Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr*. 2008 Jan;167(1):17-27
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82
- Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Mar;47(2):164-6
- Gauthier AC, Manganas LN, Mattson RH. A novel inherited SCN1A mutation associated with GEFS+ in benign and encephalopathic epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2017 Jun;40:82-84
- Goldberg LR, Kernie CG, Lillis K, Bennett J, Connors G, Macias CG, et al. Early Recurrence of First Unprovoked Seizures in Children. *Acad Emerg Med*. 2018 Mar;25(3):275-282
- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug 18;331(7):432-8
- 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*. 2014 Apr;50(4):353-6
- Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, Sakakibara H, Hataya H, Terakawa T. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases. *J Child Neurol*. 2016 Sep;31(10):1257-64
- Heida JG, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev*. 2009 May;31(5):388-93
- Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, Shinnar S; FEBSTAT Study Team. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011 Jul;70(1):93-100

- Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, Pellock JM, Nordli DR Jr, Seinfeld S, et al; FEBSTAT study team. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2016 Jul;57(7):1042-7
- Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev*. 2009 Jun;31(6):414-8
- Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, Baggs JM; Vaccine Safety Datalink Team. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):263-9
- Jeong JH, Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kwak YH, Kim DK, Noh H. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2014 Aug;30(8):540-5
- Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-related diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):958-64
- Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Mizorogi S, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure. *Epilepsy Res*. 2015 Sep;115:58-62
- Kavčič A, Renner-Primec Z. Predictive Value of Epileptiform Discharges for Subsequent Epilepsy After Febrile Seizures. *J Child Neurol*. 2018 Oct;33(12):772-775
- Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev*. 1999 Oct;21(7):458-60
- Khair AM, Elmagrabi D. Febrile Seizures and Febrile Seizure Syndromes: An Updated Overview of Old and Current Knowledge. *Neurol Res Int*. 2015;2015:849341
- Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure with fever after 6 years of age. *Pediatr Neurol*. 2010 Aug;43(2):122-6
- Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):809-14
- Knight M, Ebert J, Parish RA, Berry H, Fogelson MH. Gamma-Aminobutyric acid in CSF of children with febrile seizures. *Arch Neurol*. 1985 May;42(5):474-5
- Knudsen FU. Febrile seizures- treatment and outcome. *Brain Dev*. 1996 Nov-Dec;18(6):438-49. Review
- Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev*. 1995 Sep-Oct;17(5):334-7
- Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain Dev*. 1998 Aug;20(5):265-74. Review
- Lahat E, Katz Y, Bistrizter T, Eshel G, Aladjem M. Recurrent seizures in children with Shigella-associated convulsions. *Ann Neurol*. 1990 Sep;28(3):393-5
- Leaffer EB, Hinton VJ, Hesdorffer DC. Longitudinal assessment of skill development in children with first febrile seizure. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28(1):83-7

- Lee WL, Ong HT. Afebrile seizures associated with minor infections: comparison with febrile seizures and unprovoked seizures. *Pediatr Neurol.* 2004 Sep;31(3):157-64
- Lee EH, Chung S. A comparative study of febrile and a febrile seizures associated with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2013 Aug;35(7):636-40
- Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-basedretrospective cohort study. *Pediatr Neurol.* 2014 Apr;50(4):329-33
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, withprojections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015 Jan 31;385(9966):430-40
- Livengood JR, Mullen JR, White JW, Brink EW, Orenstein WA. Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr.* 1989 Oct;115(4):527-31
- Löscher W, Rating D, Siemes H. GABA in cerebrospinal fluid of children withfebrile convulsions. *Epilepsia.* 1981 Dec;22(6):697-702
- Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. *J Pediatr (Rio J).* 2017 May - Jun;93(3):281-286
- Maruyama K, Okumura A, Sofue A, Ishihara N, Watanabe K. Ictal EEG in patients with convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2007 Jan;29(1):43-6. Epub2006 Aug 17
- McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonicconvulsions including convulsive status epilepticus in children. *CochraneDatabase Syst Rev.* 2018 Jan 10;1:CD001905
- Mewasingh LD. Febrile seizures. *BMJ Clin Evid.* 2014 Jan 31;2014. pii: 0324.Review
- Mikkonen K, Uhari M, Pokka T, Rantala H. Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2015 Apr;52(4):424-7
- Millichap JJ. Clinical features and evaluation of febrile seizures, Uptodate. 2018
- Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. Uptodate. 2018
- Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2006 Sep;35(3):165-72. Review
- Mizorogi S, Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):665-9
- Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol.* 2009 May;24(5):557-61
- Natsume J, Hamano SI, Iyoda 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
- Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospectivecohort study. *Neurology.* 2012 Apr 10;78(15):1166-70
- Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2004 Apr;26(3):164-7

- Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. *Pediatr Ann.* 2013 Dec;42(12):249-54
- Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013 Dec;54(12):2101-7
- Pavlidou E, Tzitiviridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev.* 2008 Jan;30(1):7-13. Epub 2007 Jun 21
- Procopio M, Marriott PK. Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study. *Acta Neurol Scand.* 1998 Nov;98(5):297-301
- 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 Nov;17(6):585-8
- Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ, Jackson LA, et al. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.* 2013 Dec;167(12):1111-7
- Sadeq H, Karim J, Marwan Y, AlSaleem T. Neuroimaging Evaluation for First Attack of Unprovoked Nonfebrile Seizure in Pediatrics: When to Order? *Med Princ Pract.* 2016;25(1):56-60
- Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ.* 2007 Feb 10;334(7588):307-11. Review
- Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-related respiratory alkalosis. *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):817-23. Epub 2006 Jul 2
- Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC, et al; FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):388-95
- Seinfeld S, Shinnar S. Febrile Seizures. In Kenneth Swaiman, Stephen Ashwal, Donna Ferriero, Nina Schor, Richard Finkel, Andrea Gropman, et al editors. *Swaiman's Pediatric Neurology.* New York: Mc Cow Hill. 2017. p.519-22
- 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 May;156(5):469-72
- Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci.* 2007 Feb 14;27(7):1566-75
- Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, Pellock JM, O'Dell C, Lewis DV, et al; FEBSTAT Study Team. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology.* 2008 Jul 15;71(3):170-6
- Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, O'Dell C, Driscoll SM, Maytal J, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia.* 2001 Jan;42(1):47-53
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):591-600

- Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011; 127:389-7
- Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, Ozaki T, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82(1):62-6
- Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, et al Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):823-31
- Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):1281-6
- 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 Feb;117(2):304-8
- Thomas EA, Hawkins RJ, Richards KL, Xu R, Gazina EV, Petrou S. Heat opens axoninitial segment sodium channels: a febrile seizure mechanism? *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):219-26
- Ueda H, Tajiri H, Kimura S, Etani Y, Hosoi G, Maruyama T, et al. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:146-54
- Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*. 2002 Dec;24(8):745-9
- Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1723-8
- Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(3):131-4
- Verrotti A, Moavero R, Vigevano F, Cantonetti L, Guerra A, Spezia E, et al. Long-term follow-up in children with benign convulsions associated with gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Sep;18(5):572-7
- Verrotti A, Nanni G, Agostinelli S, Parisi P, Capovilla G, Beccaria F, et al. Benign convulsions associated with mild gastroenteritis: a multicenter clinical study. *Epilepsy Res*. 2011 Feb;93(2-3):107-14
- Verrotti A, Tocco AM, Coppola GG, Altobelli E, Chiarelli F. Afebrile benign convulsions with mild gastroenteritis: a new entity? *Acta Neurol Scand*. 2009 Aug;120(2):73-9
- 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*. 2005 Nov;116(5):1089-94
- 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 Apr 15;165(8):911-8. Epub 2007 Jan 30

- Zerr DM, Blume HK, Berg AT, Del Beccaro MA, Gospe SM Jr, Allpress AL, et al. Nonfebrile illness seizures: a unique seizure category? *Epilepsia*. 2005 Jun;46(6):952-5
- Zhang T, Ma J, Gan X, Xiao N. Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1001-8
- Wendt WL, Dang LT, Rogers AJ. What happens next? Recurrence rates for first unprovoked seizures in children. *Acad Emerg Med*. 2018 Mar;25(3):362-364
- Wilmshurst 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*. 2015 Aug;56(8):1185-97

