

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
KOORDİNATÖR: PROF.DR. TUNCAY KÜÇÜKÖZKAN
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi)

**BEŞ AY – BEŞ YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA
FEBRİL KONVÜLSİYON İLE DEMİR EKSİKLİĞİ
ANEMİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.BURHAN AKGÜN

İSTANBUL – 2005

Önsöz

Asistanlığım süresince beraber çalışma imkanı bulduğum III.Dahiliye Kliniği Şefi Prof.Dr.Aydoğan ALBAYRAK, II.Genel Cerrahi Kliniği Şefi Doç.Dr.Neşet KÖKSAL, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi Doç.Dr.Ömer CERAN, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op.Dr.Gültekin KÖSE ve Psikiyatri Kliniği Şefi Uzm. Psikiyatrist Mecit ÇALIŞKAN başta olmak üzere tüm kliniklerin uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca aile hekimliği koordinatörlüğü görevlerini yürüten II.Dahiliye Kliniği Şefi Uzm.Dr.Yıldız BARUT ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Prof.Dr.Tuncay KÜÇÜKÖZKAN'a yardımları ve gösterdikleri sabırları iç çok teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlanması sırasında çok büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Doç.Dr.Ömer CERAN'a ve en başından beri tezimde büyük emeği olan tez uzmanım Uzm.Dr.Sibel AKA'ya saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

İstatistik hesaplamalarındaki katkılarından dolayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr.Mine Solakoğlu UÇAR'a çok teşekkür ediyorum.

Yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim değerli aileme, sevgili eşim Dr.Tülay Yılmaz AKGÜN'e ve son bir yıldır hayatımıza yeni bir anlam katan –tüm şirinliği ile beni çalışmaktan alıkoyan- biricik oğlumuz Polat'a sevgilerimi sunuyorum.

Dr.Burhan AKGÜN

İstanbul, Mayıs 2005.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
1.FEBRİL KONVÜLSİYONLAR.....	2
1.1.TANIM.....	2
1.1.1 Yaş.....	3
1.1.2.Ateş.....	3
1.1.3.Nöbet.....	4
1.2.SIKLIK.....	5
1.3.RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
1.3.1.Febril konvülsiyonlar için risk faktörleri.....	6
1.3.2.FK tekrarlamaları için risk faktörleri.....	7
1.3.3.Epilepsi gelişimi açısından risk faktörleri.....	7
1.4.ETİYOLOJİ.....	8
1.4.1.Genetik.....	9
1.5.FK'LI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
1.5.1.Nöbet sırasında yapılacaklar.....	10
1.5.2.Hastanın değerlendirilmesi.....	11
1.5.3.Laboratuvar.....	12
1.5.4.Lomber ponksiyon.....	12
1.5.5.Görüntüleme çalışmaları.....	13
1.6.TEDAVİ.....	14
1.6.1.Antipiretikler.....	14
1.6.2.Tekrarların önlenmesine yönelik tedavi.....	15
1.7.SEYİR VE ENTELEKTÜEL FONKSİYON.....	16
2.DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	17
2.1.Giriş.....	17
2.2.Demir eksikliği.....	17
2.2.1.Demir eksikliğinin nörokimyasal etkileri.....	18
2.3.Demir eksikliği ile ilgili nörolojik bozukluklar.....	20
2.3.1.Gelişimsel anormallikler.....	20
2.3.2.Pediyatrik inme.....	22
2.3.3.Katılma nöbetleri.....	23

2.3.4.Psödötümör serebri.....	24
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV.BULGULAR.....	26
V.TARTIŞMA.....	31
VI.ÖZET.....	35
VII.KAYNAKLAR.....	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bildirilmiş farklı mutasyonların detayları ve bunların ilişkileri.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş gruplarına göre dağılımları.

Tablo 4. Erkek ve kız hastaların toplam konvülsiyon sayısı ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların toplam konvülsiyon sayısına göre dağılımları.

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen parametrelerden Hb, Hct, MCV, serum demiri ve SI'ya göre düşük, STDBK'ya göre yüksek değeri olan olguların sayısı.

Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının ölçülen parametrelere göre ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 8. Farklı elektrolitlerde farklı epilepsi tiplerindeki değişiklikler (Ortalama \pm SD)

Tablo 9. Daoud ve ark. çalışmasında Hb, MCV, MCH ve PF seviyeleri düşük olan çocukların olgu ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

KISALTMALAR

BOS :Beyin Omurilik Sıvısı

BT :Bilgisayarlı Tomografi

EEG :Elektroensefalografi

FK :Febril Konvülsiyon

GABA :Gama Aminobütirik Asit

GABA-T :Gama Aminobütirik Asit Transaminaz

GAD :Glutamik Asit Dekarboksilaz

Hb :Hemoglobin

Hct :Hematokrit

İKY :İlk Konvülsiyon Yaşı

İV :İntravenöz (Damar içerisine)

MCH :Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

MCV :Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

MRI :Magnetic Resonans Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

MTLE :Mezial Temporal Lob Epilepsisi

PF	:Plazma Ferritini
ppm	:parts per million (Milyondaki partikül sayısı)
RDW	:Redcell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
SD	:Standart Deviasyon (Standart Sapma)
SI	:Satürasyon İndeksi
STDBK	:Serum Total Demir Bağlama Kapasitesi
TKS	:Toplam Konvülsiyon Sayısı

I.GİRİŞ VE AMAÇ:

Çocukluk çağının en sık görülen konvülsiyon tipi olan febril konvülsiyon (FK) anne-babaları endişeye sevkeden görünümüne rağmen benign tabiatlıdır. Literatürde FK ile ilgili yayınlara bakıldığında çok büyük bir kısmının risk faktörleri, epilepsi gelişimi ve tekrarlama riski ve antiepileptik ilaçlarla yapılan profilaksi üzerine olduğu görülmektedir.

Ülkemizde ve gelişmekte olan birçok ülkede çocukluk döneminde önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliği anemisinin hem motor hem de mental gelişme geriliği başta olmak üzere çeşitli nörolojik problemlere yol açtığı bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde bir çok nörotransmitterin metabolizmasında rol alan, çeşitli enzimlerin yapısına katılan demirin eksikliğinin uygun şekilde tedavi edilmesi ile daha sonra oluşabilecek nörolojik problemlerin önüne geçmek mümkündür.

Çalışmamızın amacı; demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin febril konvülsiyonların oluşmasında etkisinin olup olmadığını, aralarında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

II.GENEL BİLGİLER

1. FEBRİL KONVÜLSİYONLAR

1.1.TANIM:

Febril konvülsiyonlar (FKlar) çocuklardaki en yaygın nöbet tipidir ve tüm çocukların %2-5'inde görülür (1). Antik Yunanlılar'dan beri bilinmekte olduğu halde epilepsiden ayrı bir sendrom olarak değerlendirilmesi ancak bu yüzyılda mümkün olabilmıştır. İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü FK'yı bebeklik veya çocukluk çağında genellikle üç ay ile beş yaş arasında görülen, ateşle beraber olan ancak intrakranial enfeksiyon bulgusu olmayan, nöbet için belli bir sebep yokken ortaya çıkan bir olay olarak tarif etmektedir (13). Daha önce febril olmayan konvülsiyon geçirmiş çocuklardaki ateşle beraber olan nöbetler hariç tutulmaktadır. Yine bu tanımlama menenjitte, elektrolit dengesizliğine veya toksik ensefalopatiye eşlik eden nöbetleri de kapsamaz. Böyle durumlarda görülen nöbetler eşlik eden hastalığın etkilerine bağlı olarak FK'nın benign prognozuna göre daha kötü bir prognoz taşımaktadırlar (4). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (International League Against Epilepsy- ILAE) ise FK'yı şöyle tanımlamaktadır: Çocukluk çağında birinci aydan sonra görülen, öncesinde yenidoğan nöbetleri veya provake edilmemiş nöbetleri olmayan ve diğer akut semptomatik nöbet kriterlerini karşılamayan, merkezi sinir sisteminin enfeksiyonları dışında başka bir ateşli hastalıkla beraber olan nöbettir (17). Yukarıdaki her iki tanımlama da yaş sınırlaması dışında benzer özelliktedir. Yine iki tanımlama da daha

öncesinde nörolojik bozuklukları olan çocukları hariç tutmamaktadır ve spesifik bir nöbet tanımı ve ateş sınırlaması getirmemektedir. Yaş, ateş ve nöbet bileşenleri tanımlamada kritik elemanlar olduğundan biraz daha detaylı incelenmelidirler.

1.1.1.Yaş :

FKların çoğu 6 ay ile 3 yaş arasında ortaya çıkar, en yüksek insidans 18 aydır (18). Yaklaşık olarak %6-15'i 4 yaştan sonra ortaya çıkar ve 6 yaşından sonra görülmesi olağan değildir. Bu yaş grubundaki çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye daha çok yatkındırlar. Yaşa spesifik olmanın nedeni olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığı gösterilmektedir. Bu artmış yatkınlığın mekanizması her ne kadar bilinmese de hayvan modellerinde normal beyin olgunlaşması sırasında nöronal uyarılabilirliğin artmış olduğu öne sürülmektedir (19).

1.1.2.Ateş:

FKların çoğu ateşli bir hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkarlar ve sıklıkla ilk bulgudurlar (4). Vücut ısısının artış hızının ulaşılan en yüksek ısı derecesinden daha önemli olduğunu destekleyen veri bulunmamaktadır (30). Ayrıca hangi ısı derecesinin altındaki durumlarda ortaya çıkan konvülsiyonlara febril konvülsiyon tanısı konamayacağı da belirsizdir (22). Bazı çalışmalarda bu sınır $>38^{\circ}\text{C}$ diğerlerinde ise $>38,4^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur. Göreceli olarak düşük vücut ısısında ($<38,9^{\circ}\text{C}$) febril konvülsiyon geçiren çocuklarda başlangıçtaki nöbet daha çok fokal özellikte olur veya aynı ateşli hastalık süresince tekrarlar (31). Antipiretiklerin febril nöbet riskini azalttıkları ispatlanamamıştır (32) ; buna sebep olarak da FK'nın tek nedeninin yüksek

ateş olmaması gösterilmektedir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar interleükin I gibi endojen pirojenlerin nöronal uyarılabilirliği etkilemek suretiyle nöbet aktivitesinde muhtemel bir rollerinin olduğunun öne sürmektedir. Çocuklarda yapılan ilk çalışmalar da sitokin ağının aktive olarak FK patogenezinde rol aldığı yönündeki hipotezi desteklemektedir ancak bu gözlemlerin kesin patolojik ve klinik önemi henüz berrak değildir.

1.1.3.Nöbet:

Febril konvülsiyonların en önemli klinik bileşeni nöbetlerdir. Katılıklar (rigors), senkop, refleks anoksik nöbetler, katılma nöbetleri (breath holding spells), bilinç bozuklukları ve apne gibi bir epileptik nöbeti (özellikle tonik klonik nöbeti) taklit eden epizodlar ve klinik olaylar da ateşli bir hastalıkla beraber bulunabileceği için dikkatli bir anamnez alınarak mutlaka dışlanmalıdır. Literatürde febril konvülsiyon olarak bildirilmiş çocukların aslında bir kısmında FK yerine bu paroksizmal, epileptik olmayan bozukluklardan birinin olması muhtemeldir.

Febril nöbetler tipik olarak basit ve kompleks olmak üzere iki tiptir. Basit FK;10 dakikadan daha az süren, takip eden 24 saat içerisinde tekrarlamayan, kendiliğinden düzelen, fokal özellikleri olmayan generalize tonik-klonik bir aktiviteyi kapsamaktadır. Vakaların %80-85'inde görülen nöbet tipidir. Kompleks FK ise aşağıdaki özelliklerin birine veya daha fazlasına dayanılarak tanımlanır: parsiyel başlangıç veya nöbet süresince fokal özellikler görülmesi; uzun sürmesi (10-15 dakikadan daha fazla); 24 saat içinde veya aynı ateşli hastalık sırasında tekrarlaması (18,19,20). Kompleks teriminin yerine komplike terimi de kullanılmaktadır. Bu

nöbetler FKların %15-20'sini oluşturular ve basit FK'ların aksine bunlarda postiktal fokal nörolojik bulgular görülebilir. Febril status ise 30 dakika süren nöbetler veya bilincin düzelmesi olmaksızın tekrarlayıcı nöbetler serisi şeklinde görülen nöbetler olarak tarif edilir (2).

1.2.SIKLIK:

FKlar Kuzey Amerika ve Avrupa'da küçük çocukların %2-5'inde ortaya çıkan en yaygın konvülsiyon tipidir (3). Sıklık dünyanın öteki yerlerinden Hindistan'da %5-10, Japonya'da %8,8 ve Guam'da %14 civarındadır. Türkiye'de febril konvülsiyon sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın (75) İstanbul Tıp Fakültesi stajyerleri ile yaptıkları bir araştırmada febril konvülziyon sıklığı % 5.8 bulunmuştur. Öztürk ve ark.'ın (76) çalışmasında 1999-2000 yılları arasında 0-9 yaş arası 502 çocukta yapılan bir saha çalışmasında febril konvülsiyon geçiren 13 (% 2.6) vaka saptanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerdeki veriler çok sınırlıdır çünkü bu ülkelerde özellikle falciparum malarya enfeksiyonuna bağlı olarak görülen akut semptomatik (enfektif) nöbetin basit FK'dan ayırımını yapmak çok zordur. Erkeklerde biraz daha sık görülürler. En yaygın ortaya çıkma yaşı 12 ile 15. aylardır. 3 yaşından sonra ilk atağı yaşayan çocuk sayısı azdır. Çocukların %21'inin ya ateşten önce ya da ilk bir saat

içinde; %57'sinin ateş başladıktan sonraki 1.-24. saatler arasında ve %22'sinin ateşin başlamasından 24 saat sonra konvülsiyon geçirdiği tesbit edilmiştir (5). İlk febril konvülsiyonların %9-35'i kompleks özelliktedir (31) ve ilk başvuruda doğru tanının konması çok önemlidir. Çünkü uzun süren FK veya çok sayıda FK geçiren çocuklar provoke edilmemiş nöbet gelişimi açısından risk altındadırlar (29).

Febril konvülsiyonlar her ırktan çocuklarda görülebilmektedir. Cinsiyet dağılımı açısından bazı çalışmalar erkeklerde sıklığın biraz daha fazla olduğunu göstermektedir.

1.3.RİSK FAKTÖRLERİ:

Kritik yaş sınırında yatkınlığı olan bir çocukta ateş olduğunda FK ortaya çıkabilir. Ateş benzer hastalığı olan kontrol grubu çocuklarına kıyasla biraz daha yüksektir. Ancak nöbet her zaman vücut ısısının en yüksek noktaya ulaşmasıyla eş zamanda görülmez (37).

1.3.1. Febril konvülsiyonlar için risk faktörleri:

Febril konvülsiyonlar için kesin sayılabilecek risk faktörleri şunlardır:

1- Özellikle birinci derecedeki akrabaları içeren aile öyküsünün pozitif olması: etkilenen akraba sayısı ne kadar artarsa risk de o kadar artar. FKlı çocuklarda yapılmış kohortlarda kardeşlerde FK görülme riski %10-45 olarak hesaplanmıştır (38).

2- Bir çok çalışmada altta yatan beyin hastalığı bulunanlarda riskin arttığı bulunmuştur.

3- Prematür doğum, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde fazla kalma (>30gün) ve gelişme geriliği durumlarının suboptimal beyin fonksiyonuna işaret ettiği ve bunun da FK ile ilişkili olduğuna dair tartışmalı deliller mevcuttur (32,39).

4- Bazı çalışmalar da HHV-6 (Human Herpes Virus-6) gibi enfeksiyonlara maruz kalmanın da riski artırdığını ileri sürmektedirler (40). Herhangi bir viral ya da bakteriyel enfeksiyon FKyı provake edebilir. Bu ender de olsa aşılama için de geçerlidir (14,41).

5- Gündüz bakım evine devam etmenin de riski artırdığı iddia edilmiştir.

Yukarıda sayılan faktörler risk faktöründen çok tetikleyici faktörlerdir. Bu faktörlerden ikisine sahip olan çocukların en az bir FK geçirme riski %28'dir (6).

1.3.2.FK tekrarlamaları için risk faktörleri:

Bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık %30'unda tekrarlama olur, %10'unda ise üçten daha fazla epizod görülür. İlk febril konvülsiyondan sonraki ilk yıl içinde tekrarlama riski yarıdan fazladır. Tekrarlama riskini artıran faktörler ailede FK öyküsü bulunması, ilk atak yaşının 12 aydan küçük olması, ateşin yüksekliği ve süresidir (5-7). FK'nın tekrarlama yatkınlığı yaşla birlikte değişir. İlk FK'da çocuk ne kadar küçükse tekrarlama olasılığı da o kadar fazladır. İlk nöbeti bir yaşın altındayken olan çocukların yarısında en az bir kez tekrarlama olurken bu oran ilk FK'sını 3 yaşından sonra gören çocuklarda %20'dir. Önceki çalışmalar ilk FK'dan önceki ateşin düşük seviyeli ve kısa süreli olmasının tekrarlama riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7). Tekrarların %75'i bir yıl içinde, %90' ise iki yıl içinde görülür. Aynı febril epizod içerisinde çok sayıda nöbet geçirilmesinin de tekrarlama riskini artırdığı düşünülmektedir (42). Eğer ilk febril konvülsiyon uzun sürmüştse tekrarlayan nöbetler de uzun sürme eğilimindedir (31). Bununla beraber sağlıklı bir çocuktaki febril status epileptikusun ileride febril nöbet oluşumunu veya epilepsi geliştirme riskini belirgin şekilde artırma özelliği bulunmamaktadır.

1.3.3.Epilepsi gelişimi açısından risk faktörleri:

Her geçen gün artmakta olan epidemiyolojik kanıtlar çocukluk çağındaki epilepsiler için febril nöbetlerin en iyi tanınan neden olduğunu göstermektedir. Ancak febril nöbetlerden sonra epilepsi gelişimi riski henüz net olarak bilinmemektedir. İlk FK'yı takiben çocukların %2-4'ünde en az bir kez provake edilmemiş nöbet geçirme olasılığı vardır ki bu genel topluma göre 4 kat fazla risk demektir (18,27,33). Bu çocukların büyük bölümünde daha sonra epilepsi gelişecektir.

Febril nöbeti takiben provake edilmemiş nöbet gelişme riskini artıran kesinleşmiş faktörler şunlardır: ailede epilepsi hikayesinin olması, febril nöbetin kompleks özellikler taşıması, erken dönemde gelişmiş nörogelişimsel anormalliklerin varlığı (18,43). Bu faktörler tekrarlayıcı FK için olan risk faktörlerinden farklıdır. Epilepsi sendromları ile ilgili genleri tanımlamada elde edilen ilerlemelerin ışığında febril nöbetlerden sonra gelişme riski olan epilepsi sendromları kabaca iki gruba ayrılabilir. Birincisi kuvvetli ancak çok karmaşık bir genetik temeli olduğu tarif edilmiş olan idiyopatik generalize epilepsilerdir. İkinci grup ise halihazırda daha zayıf bir genetik temeli olduğu düşünülen, mezial temporal lob epilepsisini (MTLE) de içeren parsiyel (fokal) epilepsilerdir. Retrospektif çalışmalarda MTLE'nin uzamış ve / veya fokal febril konvülsiyonlarla ilişkili olduğu görülmekle (43) beraber MTLE'nin genetik olarak daha önceden var olduğu yönündeki deliller de giderek artmaktadır. Bütün bunlar febril veya afebril nöbetle gelen çocukta detaylı bir aile öyküsünün alınmasının ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

1.4.ETİYOLOJİ :

Ateşin FK etiolojisindeki kesin rolü bilinmemekle beraber vakaların %7-31'inde pozitif bir aile öyküsü mevcuttur (1). Ateşin derecesinin tanımı kesin değildir. Bir seride hastaların %75'inde konvülsiyon sırasında ateş 39 °C üzerinde saptanmıştır (22). Virüsler ilk FK ile hastaneye yatırılan çocuklardaki en yaygın hastalık sebebidir ve herpes ile influenza gibi spesifik virüslerle FK arasında korelasyon bildirilmiştir (9,10,23). Aşılamalardan sonra; özellikle difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) aşısından sonraki 48 saat ve kızamık aşısından sonraki 7-14 gün sonra ortaya çıkan nöbetler febril olma eğilimindedirler ve ısı yükselmesine yanıt olarak görülürler (14). Bebekler ve

küçük çocuklar sıklıkla enfeksiyona maruz kalırlar. Bu enfeksiyonlar esas olarak yüksek ateşin eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonları olup nöbet eşiğinin göreceli olarak düşük olması ile bir araya gelince FK'nın yaygın olarak ortaya çıkmasına yol açarlar. FK'lı çocukların serumlarında ve beyin-omurilik sıvılarında çinko düzeyleri azalmıştır ve çinko eksikliği FK patogenezinde rol oynayabilir (24). Demir eksikliği anemisi de FK'lı çocuklarda kontrol gruplarına göre daha yaygın bulunmuştur ve bu da FK ile ilişkili olabilir (25). Çaksen ve ark.. (26) FK'da ateşe veya FK'ya neden olabilecek bir immunglobulin yetersizliği bildirmişlerdir. Başka araştırmacılar da FK'da sitokinler ve interferon aksında olası bir immunolojik dengesizlik bildirmişlerdir ki FK'nın patogenezinde rol oynayabilir (10-12).

1.4.1.Genetik:

FKlar ailelerde görülme eğilimindedir ancak kalıtım şekli kesin olarak henüz bilinmemektedir ve aileler arasında çeşitlilik gösterir. Büyük ailelerde FK yatkınlığı azalmış penetrans ile otozomal dominant şekilde aktarılır (15). Bu tip nöbetlere yatkınlığı gösteren genetik özellikler öteden beri bilinmektedir ve Tablo 1'de detayı verilen birçok gendeki mutasyonlar sonucu oluşabilmektedirler (15-21). FK geçiren hastaların %25-40'ında FK açısından pozitif bir aile öyküsü vardır. Bir kardeşte FK olduğunda diğer bir kardeşte görülme riski 1/5 iken hem anne ve babası hem de bir önceki kardeşi FK geçirmiş olanda bu risk 1/3 oranındadır. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre uyum oranını yüksek bulan çalışmalar bir genetik ilişkiyi de kanıtlamaktadır.

Tablo 1. Bildirilmiş farklı mutasyonların detayları ve bunların ilişkileri.

<u>Mutasyonlar</u>	<u>Kromozomlar</u>	<u>Klinik sendromlar</u>	<u>Yorumlar</u>
FEB1	8q13-q21	Febril konvülsiyon	
FEB2	19p13.3	Febril konvülsiyon	
FEB4	5q14-q15	Febril konvülsiyon	FK ailelerinde en yaygın görülen bağlantı lokusu
SCN1B	19p13.1	FK ile birlikte olan Generalize epilepsi plus (GEFS+)	Voltaj kapılı sodyum kanalı beta 1 alt ünitesi geninde mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	alfa 1 altünite geninde mutasyon
AKAP18	6q22-q24	Basit FK	
GABA (A) reseptörü gama 2 altünitesini kodlayan GABRG2 geni,		Epilepsi ile beraber olan veya olmayan febril konvülsiyon	
1 beta (-511)		Frekansta artış	FK'nın IL-1 beta polimorfizmi

1.5.FEBRİL KONVÜLSİYONLU HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.5.1.Nöbet sırasında yapılacaklar:

Akut atak sırasında hava yolu açıklığının devamını sağlama, aspirasyonu engellemek için çocuğu yana çevirme, vital bulguları izleme ve diğer destekleyici bakım yönetimin temel direkleridir. Eğer nöbetler 5 dakikadan daha fazla devam ederse İV olarak diazepam (0.2 mg/kg) veya lorazepam (0.05 mg/kg) uygulanması düşünülmelidir. Diazepam hızlıca emildiğinden rektum İV yola alternatif olarak kullanılabilir. Rektal diazepam tüpleri 4-24 aylık çocuklar için 5 mg daha büyük çocuklar için ise 10 mg olarak mevcuttur. Rektal preparat hazırda yoksa dilüe edilmemiş İV preparat küçük bir şırıngaya çekilir, jelle kayganlaştırılarak anüs içerisine 4-5 cm itilmiş politen bir tüp vasıtasıyla verilebilir. Bu metot akut nöbeti evde ve hastane ortamında geçiştirmede etkili bulunmuştur.

1.5.2.Hastanın değerlendirilmesi:

Basit ve kompleks FK ayrımını yapabilmek için nöbetin tipi (fokal veya generalize) ve süresi hakkında bilgi alınmalıdır. Ateşin ne zaman başladığı ve olası enfeksiyon kaynakları ve derecesi de öğrenilmelidir. Tedavisi yarım kalmış bir menenjit olasılığı için yakın zamanda antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır. Yine hastanın geğmişte nöbet geğirip geğirmediği, nörolojik gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı, nöbete sebep olabilecek diğer faktörler (travma, zehirlenme gibi) hakkında da bilgi alınmalıdır.

Fizik muayenede rutin uygulamanın dışında hastanın nörolojik durumunun hızlıca değerlendirilmesi, meningeal irritasyon bulgularının aranması, travma veya toksik bir tablonun olup olmadığına bakılması öncelikli konulardır.

Aşağıdaki faktörlerden biri veya daha fazlası mevcutsa ilk FK atağında çocuğun hastaneye yatırılması düşünülmelidir:

1. 18 aydan daha küçük yaş.
2. Menejit bulgularının varlığı.
3. Çocuk uykuya meyilli, huzursuz, sistemik olarak iyi değil veya toksik görünümdeyse.
4. Yakın zamanda veya halihazırda antibiyotik tedavisi almışsa/alıyorsa.
5. Kompleks febril konvulsiyon ise.
6. Ev ortamı uygun değilse.

1.5.3.Laboratuvar:

FKlı hastalar için rutin laboratuvar çalışmaları sadece ateşin kaynağını bulmaya yönelik olarak gereklidir (6-8). Rutin tetkikler genellikle endike olmasa da

elektrolitlere bakılması bazen yardımcı olmaktadır. Bakteriyemi sıklığı diğer ateşli hastalıklardaki gibi olduğundan kültür alınması faydalıdır.

Polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] testi uygun klinik örnek kombinasyonları kullanıldığında febril çocuklarda primer human herpes virus-6 (HHV-6), HHV-7 and influenzae virus enfeksiyonlarını tesbit etmede kullanılabilir (9,10). Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) pro-inflamatuar sitokinler olarak tümör nekrosis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) alfa ve IL-6 seviyeleri akut ensefalit/ensefalopati ile uzamış FK arasında ayırım yapmak için kullanılabilir (11,12). Pro-inflamatuar sitokinlerin, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 seviyelerinin BOS'ta yükselmesi FK'dan ziyade akut ensefaliti/ensefalopatiyi düşündürür (10-12).

1.5.4.Lomber Ponksiyon:

Basit FK geçiren çocuklarda lomber ponksiyonun gerekli olup olmadığı hala tartışılan bir konudur. Menenjit veya ensefalit şüphesi olan durumlarda uygulanabilir. Aşkar FK ile gelen çocuklarda menenjit olma insidansı %2-5 olarak hesaplanmıştır (44,45,46). 1996 yılında Amerikan Pediatri Birliği lomber ponksiyon uygulamaları için aşağıdaki önerileri yapmıştır:

a. 12 aydan daha küçük çocuklarda bu yaş grubunda bakteriyel menenjit belirti ve bulgularının çok az olabileceği veya hiç olmayabileceği göz önünde bulundurularak lomber ponksiyon yapılması mutlaka düşünülmelidir.

b. 12-18 ay yaş grubundaki çocuklarda menenjit bulguları karışık olabileceğinden lomber ponksiyon düşünölmelidir.

c. 18 aydan büyük çocuklarda lomber ponksiyon yapma kararı meningeal bulguların varlığına göre değil hastanın genel durumuna bakılarak alınır.

1.5.5.Görüntüleme çalışmaları:

Basit FK'lı hastalarda ne bilgisayarlı tomografi [BT (Computed tomography (CT))] ne de manyetik rezonans görüntüleme [MRG (magnetic resonance imaging (MRI))] endikedir. Ancak daha önce nörolojik gelişim bozukluğu olan, mikro/makrosefalisi bulunan, febril nöbetten sonra birkaç saatten daha uzun süre post-iktal nörolojik defisitleri devam eden çocuklarda görüntüleme yöntemleri düşünölmelidir. Altta yatan enflamatuar (herpes simpleks ve Rasmussen ensefaliti gibi) veya yapısal (serebral disgenezi, tümörler, vasküler malformasyonlar gibi) bir neden düşünölüyorsa MRG BT'den daha üstündür.

Elektroensefalografi (EEG) de basit FK geçiren çocuklarda endike değildir. Yayınlanmış çalışmalar göstermiştir ki bu çocukların büyük kısmında EEG normal çıkmaktadır. Ayrıca EEG'si anormal olanların bir kısmı takip edildikleri süre içerisinde nöbet geçirmemişlerdir. Öte yandan başlangıç EEG'si normal olan çocukların bazıları EEG'den sonra bir veya daha fazla FK geçirmişlerdir. FK'dan sonraki ilk hafta içinde çekilen EEG vakaların üçte birinde anormal sonuçlanır. Bilateral veya unilateral olabilen posterior yavaş dalga aktivitesi daha sonra olacak

epilepsinin habercisi değildir. Atipik FK geçiren ve epilepsi geliştirme riski olan çocukta EEG endikasyonu vardır. Anormal EEG daha sonra epilepsi görülebilecek çocukları saptamada kullanılmayacağından buna dayanarak hangi çocuğa antikonvülsan ilaç başlanacağına karar vermede de kullanılmamalıdır (1,3).

1.6.TEDAVİ:

Status epileptikus tablosu olan hastalara benzodiazepinler, fenitoin ve fenobarbital gibi rutin nöbet ilaçları verilebilir.

1.6.1.Antipiretikler: Ateş nedeniyle huzursuz olan çocuklara verilebilirler. Ancak antipiretiklerin febril nöbetlerin tekrarını engelleme olasılığı ispatlanmamıştır.

1-Asetaminofen: Hipotalamik ısı regülasyon merkezini direkt olarak etkileyip vücut ısısının vazodilatasyon ve terleme yoluyla azaltılmasını sağlar. Pediatrik dozu 10-15 mg/k 'dır. Ağızdan veya rektal yoldan 4-6 saatte bir verilebilir.

2-İbuprofen: Prostaglandin oluşumunu inhibe ederek etkisini gösterir. Ateş düşürmede endike olan az sayıdaki steroid olmayan antienflamatuar ilaçtan (NSAİD) biridir. Pediarik dozajı 5-10 mg/k'dır. 6-8 saat arayla ağızdan verilir, günlük olarak 40 mg/kg total doz aşımamalıdır.

1.6.2. Tekrarların önlenmesine yönelik tedavi:

Tekrarlayan FK'yı önlemek için uzun süreli antikonvülzan profilaksi yapılması artık önerilmemektedir (1,35).

Davranışsal ve kognitif yan etki sıklığının yüksek olmasından (%30-50) dolayı fenobarbital artık eskisi kadar popüler değildir (1).

Sodyum valproat FK tekrarlamalarını önlemekte etkilidir ancak ciddi hepatotoksisite (Reye ensefalopatisi) riski olması ve sıkı takip gerektirdiğinden bebeklerde tehlikeli olabilir. Sodyum valproatın öteki önemli yan etkileri arasında kilo alımı, saç dökülmesi, trombositopeni ve tremor sayılabilir (16). Ne fenobarbital ne de sodyum valproat FKlı çocuklarda epilepsi riskini azaltmada etkilidir. Bu nedenle İngiliz Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji (47) ile Amerikan Pediatri Akademisi (48) basit veya kompleks febril nöbet geçiren çocuklara profilaktik antiepileptik ilaç verilmesini önermemektedirler.

Hem oral hem de rektal yoldan yapılabilen aralıklı diazepam profilaksisi FK'dan korumada etkilidir (28,36). Nöbetin ateş farkedilmeden önce ortaya çıkması söz konusu olsa da diazepam supozituarlarının veya oral solüsyonlarının ateşin başlamasıyla beraber verilmesi konvülsiyonun tekrarlamasını engelleyebilir. Bu uygulamanın konvülsiyon oranını %27'den %12'ye düşürdüğü bildirilmiştir (1). Tekrarlamayı önlemek için ateşli hastalık süresince (2-3 gün) 0.3 mg/kg dozunda Diazepam'ın 8 saat arayla oral olarak verilmesi önerilmektedir (16,28). Yan etkileri genellikle çok azdır

fakat dozu ayarlamak suretiyle letarji, ataksi ve huzursuzluk semptomları azaltılabilir (2).

Karbamazepin ve fenitoin FK'da etkili değildir ve lamotijin, topiramet ve diğer yeni antiepileptik ilaçların FK üzerinde etkinliğine dair yayınlanmış veri bulunmamaktadır (16). Tekrarlamaları önlemek için verilen tedavinin daha sonra gelişecek epilepsiyi engellediğini gösteren kanıt yoktur (27).

1.7.SEYİR VE ENTELLEKTÜEL FONKSİYON:

Genellikle anne-babayı çok korkutan bir tablo olsa da febril konvülsiyonlar benign olaylardır. Genel nüfus ile karşılaştırıldığında febril bir nöbet geçiren çocuklarda ileride epilepsi gelişme riski %1'dir.

FK'nın entellektüel fonksiyonda azalma yaptığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi çalışmasında (British National Child Development Study) FK hikayesi olan çocuklarla toplumun geri kalanı arasında belirgin davranışsal farklılıklar görülmemiştir (2). FK'lı çocukların okuldaki performanslarında da kayıp izlenmemiştir. Uzun FK'sı olan çocuklarda basit FK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile kıyaslandığında verbal olmayan zekanın belirgin olarak daha az olduğu bulunmuştur. Çok sayıda FK tekrarlama olan çocuklar bir kez

FK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında zeka testlerinde daha kötü performans sergilemişlerdir (34).

2.DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ:

2.1.Giriş:

Demir eksikliği erişkin ve pediatrik hastaların sık görülen bir beslenme bozukluğudur. Demir eksikliğinin en aşikar sonucu anemidir. Hücresel seviyede demir bir çok süreçte görev aldığı için eksikliğinde de sinir sisteminin de aralarında olduğu bir çok organ sistemi etkilenir. Demir ve demirin merkezi ve periferik sinir sistemindeki rolü hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Çocuklarda demir eksikliği gelişimsel anomalilerde, iskemik strokda , venöz trombozda, katılma nöbeti epizodlarında ve diğer nörolojik problemlerde etkin rol oynar.

2.2.Demir eksikliği:

Demir eksikliği sık görülen bir sağlık problemidir. ABD’de yakın zamanda yapılan bir surveyde 1-2 yaş arası çocukların %9’unda, 3-5 yaş arası çocukların %3’ünde ve 6-11 yaş arası çocukların %2’sinde demir eksikliği olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca adolesan kadınların ve doğurma çağındaki kadınların da %9-11’inde demir eksikliği saptanmıştır (49). Ülkemizde çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarla yapılan bir çalışmada 2-6 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı %38,8 olarak bulunmuştur (77). Eroğlu ve ark. ise Ankara’daki bir çalışmada 2-6 yaş grubunda demir eksikliği anemisi

sıklığını %19,1 olarak saptamışlardır (78). Bebek ve çocuklardaki demir azlığının en sık rastlanan sebebi besinlerle alınan demirin yetersiz olmasıdır. İspatlanmış risk faktörleri arasında 6 aydan daha kısa süre anne sütü verilmesi, demir ile zenginleştirilmemiş formül mama kullanılması, birinci yaştan önce inek sütü başlanması ve demirden eksik besin verilmesi sayılabilir (50).

Biyokimyasal olarak; demir eksikliği sonucunda heme proteinlerinde, demir içeren enzimlerde ve demirin kofaktör olarak katıldığı reaksiyonlarda azalma görülür. Bunun sonucunda da nükleik asit biyosentezinde, oksidatif solunum ve mitokondrial fonksiyonlarda, metabolik yan ürünlerin detoksifikasyonunda ve katekolamin metabolizmasında değişiklikler oluşur (51). Hücresele seviyede normal organ fonksiyonunun devam ettirilmesinde demir vazgeçilmez olduğu için onun eksikliğinde de bir çok organ sistemini etkileyen bir takım klinik belirtilerin ortaya çıkması şaşırtıcı olmamalıdır (51).

Demir eksikliğinin klinik olarak en aşikar sonucu anemi olduğundan demir eksikliğinin gelişimi ve seyri hematolojik parametrelere dayanılarak tesbit edilebilir. Demir eksikliğinin erken döneminde kemik iliğindeki demir depolarının azalmasına bağlı olarak hemoglobilin konsantrasyonu etkilenmeksizin eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar. Bunu, serum demir seviyelerinde düşüş ile izlenen taşınan demirdeki azalma takip eder. Daha sonra ilerleyici yetersizlik ortalama eritrosit hacminde azalma ile beraber olan eritropeniye ve protoporfirinde artışa sebep olur. Nihayet ağır yetersizlik anemi ile sonuçlanır (50)

2.2.1.Demir eksikliğinin nörokimyasal etkileri:

Demir eksikliğinde nörotransmitterler de etkilenmektedirler. Nörotransmitter aktivitesindeki değişikliklerin sonucu olarak demir eksikliğinde gözlenen klinik anormalliklerin ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Gama-aminobütirik asid (GABA), inhibitör bir nörotransmitterdir ve davranışla ilgili hormonların hipotalamik-hipofizyal akstan serbestleştirilmesini düzenlemektedir. Beyinde demir içeriğinin yoğun olduğu ventral pallidum, globus pallidus, substantia nigra ve serebellar nukleuslar gibi alanlar GABA nöronlarının sonlandığı yerlere rastlamaktadır (84). Demir eksikliğinin GABA ve metabolizması üzerine olan etkileri üzerinde çok araştırma yapılmış bir konudur. Gestasyonel dönemde demir eksikliğine maruz bırakılan sıçanlarda (rats) GABA metabolizması ile ilişkili enzimlerin aktivitesinde düşme saptanmış ve bu durum demirden zengin beslenmeyle bile düzelmemiştir (85). Marjinal demir eksikliği olan süttten kesilmiş (weanling) sıçanlar da GABA ve GABA ile ilişkili enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiş ancak bu durum tedavi ile düzelmiştir (86). Demirin GABA metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı hipotezini öne süren üçüncü bir çalışmada (84) demir eksikliği olan süttten kesilmiş sıçanlarda normal GABA aktivitesi ile beraber gaba metabolizmasında yer alan glutamik asid dekarboksilaz (GAD : GABA sentezleyici enzim) ve GABA transaminaz (GABA-T: GABA indirgeyici enzim) aktivitelerinde azalma olduğunu tesbit edilmiştir.

Beyin serotoninini de demir eksikliğinden etkilenmektedir. Bir çalışmada demir eksikliği olan sıçanlarda 5-hidroksitriptamin seviyelerinin geri dönüşümsüz olarak azaldığı gösterilmiştir (87). Beyin serotoninindeki artışın öğrenme ve işe dikkatini verme yeteneğinde azalmaya yol açtığı sanılmaktadır. Ancak enzim ve serotonin seviyeleri demir tedavisi ile düzeltilmektedir.

Beyin gelişiminde rol oynayan kimyasallardan olan poliaminlerin seviyesi de demir eksikliğinde ve kurşun zehirlenmesinde azalmaktadır. Glutasyon metabolizması da demir eksikliği ile değişmekte ve demir eksikliği durumunda oksidasyondan serebral korunmada azalma olmaktadır.

2.3.Demir Eksikliği ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar:

2.3.1Gelişimsel anormallikler :

Bebeklikten adolesan çağa kadar her yaştaki çocukta gelişimsel problemlerin nedeni olan demir eksikliği geçen 30 yılda çeşitli toplumlarda iyi bir şekilde incelenmiştir . Her ne kadar bir çok çalışma demir eksikliğinin, aneminin ve sonuçta oluşan gelişimsel anormalliğin tanımları konusunda arılıyorsa da birleştikleri nokta demirin nörolojik gelişimde çok önemli olduğudur.

2.3.1.1.Demir eksikliği anemisi ve çocuk gelişimi

Lozoff ve ark. demir eksikliği ve nörolojik gelişim üzerinde çok fazla çalışmışlardır. Çalışmalarının biri de bebeklikten adolesan çağa kadar takip edilen bir grup Kostarikalı çocukta erken dönemdeki demir eksikliğinin gelişim üzerine olan etkisidir. Başlangıçtaki çalışma demir durumunu incelemek için hematolojik testleri yapılmış 12-23 aylık 191 sağlıklı bebeği kapsayan bir kohorttu (52). Plasebolu bir kontrol grubu ile beraber çalışma grubuna başlangıçta ,intramüsküler veya oral demir tedavisinin 1.haftasında ve 3.ayında Bayley Bebek Gelişim Skalası uygulandı. Orta dercede ciddi demir eksikliği anemisi olan bebeklerin (hemoglobilin 10g/dL'den daha az) başlangıçtaki mental ve motor skorları daha düşüktü. Oral veya intramüsküler demir tedavisi alan grupların hiçbirinde ilk hafta sonunda test skorlarında değişiklik olmadı. Üç ayın sonunda tedavi gören tüm bebeklerde anemi düzelirken %64'ünde hala demir eksikliği belirtileri bulunuyordu. Üç ayın sonunda inatçı demir eksikliği olan bebeklerin skorları kontrol deneklerinkine kıyasla belirgin derecede düşüktü. Demir eksikliği anemisi düzelen çocukların (%36) test skorları ise kontrol grubuna göre farklılık göstermedi. Demir eksikliğinde üç aylık tedavi sonrasında gerileme olmayan grupta tedavi başlamadan önce çok ciddi kronik bir demir eksikliği bulunduğunu düşündürdü. Anemiyi düzeltmek için verilen demir tedavisi nörodavranışsal değişiklikleri geri döndürmeye yetmedi. Bunun sebebi belki de kronik demir eksikliğinin geri dönüşsüz değişiklikler yapmış olmasıdır. Daha sonra yapılan bir çalışmada altı ay süre ile oral demir tedavisi verilen çocuklarda da kognitif defektlerin geridönüşsüz olduğu saptanmıştır (53).

Aynı kohort grubunu kapsayan ikinci ve üçüncü çalışmalarda da benzer şekilde uzun süreli ağır demir eksikliği anemisi olan çocukların demir eksikliği olmayanlara kıyasla bir çok alanda mental ve motor gelişim bakımından geri kaldığını, 11-14 yaş arasında IQ skorlarında gerilik, konuşma ve yazmada, matematikte spesifik problemlerle karşılaştığını, sınıf tekrarlarının yaşandığını ve ayrıca davranış problemleri de sergilediklerini ortaya koymuştur.

Walter ve ark. (54) 196 Şilili bebeği bebeklikten beş yaşa kadar incelemişler ve yine aynı şekilde demir eksikliği olanların başlangıçtaki düşük mental ve psikomotor test skorlarının üç aylık demir tedavisiyle düzelmediğini saptamışlardır. Daha ileri incelemelerde de demir eksikliğinin düzeltilmesine rağmen bebeklikte uzun süreli demir eksikliği ve ciddi anemi yaşayanlarda geri dönüşsüz gelişimsel bozukluklar oluştuğunu görmüşlerdir.

Diğer araştırmacılar daha önce demir eksikliği olan bebekleri okul ve adolesan dönemlerinde de izlemişlerdir (55,56) Bir grupta bebekliklerinde anemik olan 7 yaşındaki İsraili çocukların emsallerine göre daha geri kaldıkları görülmüştür (55). Bir başka grup ise 10 yaşındaki Amerikalı çocuklarda bebeklikteki demir eksikliği ile mental redardasyon arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (56).

Lozoff'un bir başka çalışmasında ise demir eksikliği olan bebeklerde demir tedavisinin kısa vadedeki etkileri araştırılmıştır (57). Yine anemik olanlar kontrol grupları ile kıyaslandığında daha düşük seviyede mental ve motor skorlar elde etmişlerdir. Farklılıklar en belirgin olarak demir eksikliğinin en uzun ve ağır şekilde olduğu tahmin edilen 19-24 ay yaş grubundaydı. Bunlarda bir haftalık demir tedavisinden sonra defisitler hala gözlenmekteydi.

Her ne kadar bir çok çalışmada demir eksikliği olan bebeklerde gözlemlenen değişikliklerin geri dönüşsüz olduğu ortaya çıkmış olsa da tüm çalışmalar aynı görüşte değildir. 12-18 aylık Endonezyalı bebeklerde başlangıçta mental ve psikomotor testlerde saptanan eksikliklerin 4 aylık bir demir tedavisinden sonra düzeldiği gösterilmiştir (58). Ayrıca Moffat ve ark. da (59) şehirde yaşayan , demir eksikliği olan Kanadalı bebekleri kapsayan bir kohortta psikomotor gelişimde geçici bir düşüş görmüş, davranış ve mental gelişimde ise herhangi bir değişiklik saptamamışlardır.

2.3.2.Pediyatrik İnme (stroke):

Pediyatrik stroke, yılda yaklaşık olarak 2.0-3.0/100,000 oranında görülür. Demir eksikliği ile beraber olan stroke literatürde bir dizi olgu raporu şeklinde bildirilmiş olup iskemik ve trombotik olayları kapsamaktadır (60, 61, 62, 63, 64).

Demir eksikliği ile stroke arasındaki ilişkiyi açıklamak için üç hipotez ileri sürülmüştür. Demir eksikliğine sekonder gelişen trombositoz bir mekanizma olarak

önerilmiştir. Demir, trombositozu engelleyerek trombosit üretimini düzenler. Bu nedenle hafif ve orta derecede demir eksikliğinde trombositoz ortaya çıkar. Ağır demir eksikliği ise trombositopeniye sebep olur. Erişkinlerde miyeloproliferatif bozukluklar gibi durumlara ikincil gelişen trombositoz trombotik olaylara yol açabilir. Bu durum reaktif trombositozun benign olduğu çocuklarda farklılık gösterir.

İkinci teoriye göre demir eksikliğinin hiper-koagülabiliteye neden olduğudur. Mikrositik, deforme olmuş eritrositler kan viskozitesini ve venöz tromboz riskini artırır (62,64). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda hipokseminin sonucu olan hipervizkozitenin demir eksikliği ile şiddetlenerek venöz trombozlara yol açması da bu mekanizmaya dayandırılır. Bu çocuklarda ayrıca serebrovasküler dilatasyon da vardır ve bu da kan akımını yavaşlatarak ileride oluşacak trombozlara ortam yaratmaktadır (64).

Son olarak geçici hemipleji ve serebellar enfarkt da anemik hipoksiye atfedilmektedir (65). Viral bir hastalık metabolik gereksinimleri artırınca ve anemi nedeniyle karşılanamayınca kadar anemik durum iyi tolere edilir. Metabolik süreçler için gerekli olan, demire bağımlı enzimlerin azalması enerji metabolizmasının ve oksijen kullanımının bozulmasına neden olabilmektedir. Bu bulguya göre end-arterler tarafından beslenen beyin bölgelerindeki iskemik hasarlar kendisini geçici hemipleji veya enfarkt olarak göstermektedir. Bu teori, demir eksikliği olan hastalarda kan transfüzyonu sonrasında geçici hemiplejinin çözülmesi ile desteklenmektedir (65).

2.3.3.Katılma nöbetleri (Breath holding spells):

Katılma nöbetleri de demir eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Epizodlar çocukların % 27'inde görülür (66,67). Her ne kadar katılma nöbetleri benign tabiattaysa da ebeveynlerde aşırı endişe oluşturular. Patofizyolojisi henüz açıklanamamıştır ancak vagal yoldan kardiyak arrest ve bunu takip eden serebral anoksi ile sonuçlanan otonomik disregülasyon nedeni ile oluştuğu iddia edilmiştir (67,68). Aneminin katılma nöbeti yatkınlığını artırdığı öne sürülmektedir. Çünkü düşük hemoglobin seviyesi, oksijen taşıma kapasitesinde azalma ile daha hızlı serebral anoksi oluşmasına neden olur (66,68).

Holowach ve ark. (68) retrospektif bir çalışmada katılma nöbeti epizodları ile anemi arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Diğer araştırmacılar da demir eksikliği anemisi ve katılma nöbetleri arasında bir ilişki saptamışlar ve demir tedavisi sonrasında epizodlarda azalma veya çözülme olduğunu ortaya koymuşlardır (66).

2.3.4.Psödötümör serebri:

1800'lerden beri demir eksikliğine sekonder gelişen psödötümör serebri bilinen bir fenomendir (69, 70, 71, 72, 73). Genç bayanlarda daha sık görülür (69,70,71,72 ve 73). Hangi mekanizma ile oluştuğu açık değildir ancak bir teoriye göre doku hipoksisi kapiller geçirgenlikte artışa ve primer beyin ödemeine sebep olur daha sonra da artmış kafa içi basınç yüzünden papil ödemi oluşur (73). Diğer araştırmacılar hemodinamiklerdeki anormalliklerin serebral kan akımında artışa sebep olarak kafa içi basıncı artırdığını ve papilödem oluşturduğunu öne sürmektedirler (71,73). Demir içeren enzimlerdeki azalmanın da bir rol oynadığı iddia edilmiştir (69, 73). Bebeklikte oluşan değişiklikler

papilödemden çok kabarık bir fontanel ile kendini gösterir (71). Demir tedavisiyle psödotümör serebri geri dönüşlü bir durumdur (69, 70,71,72,73).

Demir eksikliği anemisi ile beraber gözlenen bir başka nörolojik anormallik de VI. kraniyal sinirin bilateral felcidir (74). Bunun artmış kafa içi basıncın veya fokal pontin iskeminin bir neticesi olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (74).

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2000 ile Ocak 2004 tarihleri arasında basit ve komplike febril konvülsiyon tanıları ile kliniğe yatırılan 5 ay 5 yaş arasındaki hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı ile febril konvülsiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak için retrospektif, kontrol grubu içeren bir çalışma düzenlendi.

Çalışma için seçilen hastalara febril konvülsiyon tanısı anamnez ve fizik muayene bulguları ile konmuştu. Ayrıca 38 °C'nin üzerinde vücut sıcaklığında geçirilen konvülsiyon febril konvülsiyon olarak değerlendirildi. Seçilen hastalardan doğuştan nörolojik anomalisi olanlar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirenler ve antiepileptik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldığında geriye 34'ü kız 70'i erkek olmak üzere 104 hasta kaldı. Kontrol grubu için de aynı tarihlerde, aynı yaş gruplarında, MSS enfeksiyonu dışında ateşli bir hastalık nedeniyle klinikte tedavi görmüş, epilepsi öyküsü bulunmayan,

doğrudan anemi tanısı almamış hastalardan rastgele olarak 34'ü kız 70'i de erkek olmak üzere toplam 104 hasta seçildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), serum demiri ve serum total demir bağlama kapasitesi (STDBK) kaydedildi ve satürasyon indeksleri (SI) hesaplandı . Çalışma grubunda hastaların ilk konvülsiyon geçirme yaşları ve toplam konvülsiyon sayıları da ilave parametreler olarak kaydedildi. Çalışmadaki Hb, Hct ve MCV değerleri Cell-Dyn 3700 kan sayım cihazı ile serum demiri ve STDBK ise Abbot Aeroset 800 otoanalizörü ile hesaplanmış olan değerlerdi. Çalışmaya katılan hastalara ait veriler hastane arşivindeki dosyalardan ve hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı olan bilgilerden alındı.

Çalışma ve kontrol gruplarının verileri bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows versiyon 11.5 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

IV. BULGULAR:

Çalışmada oluşturulan çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların tamamı İstanbul ilinin başta Ümraniye, Beykoz , Kadıköy ve Kartal olmak üzere daha çok Anadolu yakasındaki ilçelerinde ikamet etmekteydiler. Çalışmanın yapıldığı hastane devlet hastanesi statüsünde olduğu için başvuran hastaların sosyo-ekonomik düzeyleri daha çok orta ve ortanın altında idi. Bu bakımdan çalışma ve kontrol grupları arasında sosyo-ekonomik farklılık olmadığı düşünüldü. Her iki grubun yaş ortalamaları Tablo 2’de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar (N)	Ortalama \pm SD	p değeri
Çalışma (104)	26,23 \pm 16,38	0,69
Kontrol (104)	25,38 \pm 15,25	

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

Her iki grubun yaş gruplarına göre dağılımları arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,79$). Yaş gruplarına göre dağılımlar Tablo 3’ te verilmiştir.

Yaş grupları	Çalışma		Kontrol	
	N	%	N	%
5-15 ay arası	34	32,7	30	28,8
16-30 ay arası	37	35,6	42	40,4
31-60 ay arası	33	31,7	32	30,8
Toplam	104	100,0	104	100,0

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş gruplarına göre dağılımları ($p > 0,05$).

Çalışma gurubundaki 104 hastanın %28,8'i ($n = 30$) bir kez, %34,6'sı ($n = 36$) iki kez, geri kalan %63,4'ü ise ($n = 38$) üç ve daha fazla sayıda febril konvülsiyon geçirmişti. İlk kez konvülsiyon geçiren hastaların ($n = 30$) %60'ı erkek ($n = 18$), %40'ı ise kız ($n = 12$) idi. Birden fazla konvülsiyon geçiren 74 hastanın ise %70,3'ünün erkek ($n = 52$), %29,7'sinin de kız ($n = 22$) olduğu tesbit edildi. Geçirdikleri toplam konvülsiyon sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz Tablo 4.). Hastaların geçirdikleri toplam konvülsiyon sayısı bakımından cinsiyete göre dağılımları Tablo 5'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Cinsiyet (N)	TKS Ortalaması \pm SD	p değeri

Erkek (70)	2,53 ± 1,51	0,93
Kız (34)	2,56 ± 1,98	

Tablo 4. Erkek ve kız hastaların toplam konvülsiyon sayısı ortalamalarının karşılaştırılması ($p > 0,05$).

Toplam Konvülsiyon Sayısı	Erkek N (%)	Kız N (%)	Toplam N (%)
1	18 (17,3)	12 (11,5)	30 (28,8)
2	25 (24,0)	11 (10,6)	36 (34,6)
3	14 (13,5)	3 (2,9)	17 (16,3)
4	4 (3,8)	3 (2,9)	7 (6,7)
5	5 (4,8)	2 (1,9)	7 (6,7)
6	3 (2,9)	2 (1,9)	5 (4,8)
8	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1)
10	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1)
Toplam	70 (67,3)	34 (32,7)	104 (100,0)

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların geçirdikleri toplam konvülsiyon sayısına göre dağılımları.

İlk febril konvülsiyon geçirme yaşı ortalaması $17,38 \pm 12,1$ ay olarak hesaplandı. Erkek hastaların ilk konvülsiyon yaş ortalaması $17,29 \pm 11,40$ ay, kız hastaların ilk konvülsiyon yaş ortalaması ise $17,56 \pm 13,64$ ay olarak bulundu. Cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Demir eksikliğini tesbit için yapılan analizlerde normal değerler **6 ay - 23 ay** arasında Hematokrit (Hct) > %30, Hemogloblin (Hb) >10,5 g/dl, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV: Mean Corpuscular Volume) >70 fl, Satürasyon İndeksi (SI = [Serum Demiri/STDBK]x100) >%16; **24 ay – 60 ay** arasında Hb>11,5 g/dl, MCV >75 fl, SI >% 16 olarak; serum demiri 40-120 µg/dl ve serum total demir bağlama kapasitesi (STDBK) 100-400 µg/dl olarak alındı (81,82). Her iki gruptaki hastalar ayrı ayrı olarak yukarıdaki kriterlere göre değerlendirildi. Grupların ortalamaları independent-samples T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen parametrelere göre düşük (STDBK için yüksek) değeri olan olguların sayısı Tablo 6’da gösterilmiştir. Buna göre serum demiri, STDBK ve SI değerleri çalışma grubunda anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p < 0,05). En belirgin farklılık SI değerlerinde saptanmıştır (p = 0,015).

Ölçülen Parametre	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	N	%	N	%	
Hb < 11,5 mg/dL	69	66,3	58	55,8	0,10
Hct < %30	38	36,5	30	28,8	0,23
MCV < 75 fL	59	56,7	53	51	0,40

Serum Demiri < 40 µg/dL	76	73,1	62	59,6	0,04
STDBK > 400 µg/dL	24	23,1	13	12,5	0,046
SI < %16	82	78,8	66	63,5	0,015

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen parametrelerden Hb, Hct, MCV, serum demiri ve SI'ya göre düşük, STDBK'ya göre yüksek değeri olan olguların sayısı.

Sonuç olarak her iki grupta ölçülen parametrelerden Hb, Hct ve MCV ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0,05$), serum demiri, STDBK ve SI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Ölçülen Parametre	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Hb (g/dl)	10,43	1,46	10,54	1,81	0,61
Hct (%)	31,65	4,26	31,89	4,80	0,70
MCV (fl)	71,03	7,12	71,08	9,93	0,96
Serum Demiri (µg/dl)	33,20	27,52	42,9	33,66	0,024
STDBK (µg/dl)	335,18	85,0	305,25	85,47	0,012
SI (%)	11,53	11,88	15,49	14,08	0,03

Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının ölçülen parametrelere göre ortalamalarının karşılaştırılması.

V.TARTIŞMA:

Çocukluk çağında en sık görülen konvülsiyon tipi olan febril konvülsiyonun etiyojisini ve risk faktörlerini araştırmak için bir çok çalışma yapılmıştır. En çok üzerinde durulan ve araştırılan konular kalıtsal özellikleri, profilaktik antiepileptik ilaç kullanımının gerekip gerekmediği ve epilepsi gelişme riskidir. Demir eksikliği ve febril konvülsiyon üzerine ise 1990'lı yıllara kadar önemli bir yayın yapılmamıştır. Oysa demirin beyinde birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev aldığı ve bir çok fizyolojik süreçte önemli roller oynadığı daha önceden bilinmekteydi. Bu durumda demir eksikliğinin bir takım nörolojik problemlere yol açması beklenebilen bir sonuçtur. Bu konudaki ilk çalışmalardan birini (belki de tartışmayı başlatan çalışmayı) Kobrinsky ve ark. 1995 yılında yapmıştır (79). Bu çalışmada 26'sı febril konvülsiyonlu, 25'i ise febril konvülsiyonu olmayan ,ateşli bir hastalık nedeniyle acil ünitesine başvuran 51 hasta demir eksikliği bakımından incelenmiş ve sonuçta febril konvülsiyonu olan grupta demir eksikliğinin daha az sıklıkta görüldüğü tesbit edilmiş ve demir eksikliğinin febril nöbet gelişimini engelleyici bir faktör olduğu iddia edilmiştir.

Pisacane ve ark. ise 1995 yılında 6-24 aylık çocuklarda yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında (80) 156 hastadan oluşan febril konvülsiyon geçirmiş grupta demir eksikliği anemisi sıklığını %30 olarak hesaplamışlardı. Aynı çalışmadaki iki kontrol grubundan ateşli hastalık için başvuranlarda oran %14, sağlıklı çocuklardan oluşan ikinci gruptaki oran ise %12 bulunmuştu. Sonuçta Pisacane ve ark. ateşin, demir eksikliğinin nöbet oluşumunu kolaylaştırdığı öne sürmüşlerdi.

Yine 1995 yılında Barzideh ve ark.(88) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 12 hafta boyunca fareleri demir açısından yeterli (30 ppm), demirden yetersiz (<3 ppm) besinlerle beslemişler ve farelere %0,5'lik kurşun içeren çözelti ile distile su içirmişlerdi. Yaptıkları gözlemler sonucunda demir açısından yetersiz besin alan ve kurşun çözeltisi verilen farelerin , demirden yeterli besin ve yine kurşun çözeltisi verilen farelere göre daha çok sayıda nöbet geçirdiklerini, nöbet süresinin ve post-iktal sürenin daha uzun olduğunu tesbit etmişlerdi. Kurşuna maruz kalmayan farelerde ise nöbet gözlemlememişlerdir.

Çocukluk çağı epilepsilerinde serum elektrolitlerindeki değişimler üzerine Shah ve ark.(83) yaptıkları çalışmada sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir, bakır ve çinko düzeyleri ölçülmüş ve farklı epilepsi tiplerindeki dağılımlarına bakmışlardır. Sonuçta kontrol grubu ile kıyaslandığında serum demiri düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu tesbit etmişlerdir (Bkz Tablo 8).

Parametreler	Kontrol (N=22)	Parsiyel Nöbet (N= 112)	Generalize nöbet (N= 73)	Sınıflanmamış nöbet (N= 42)
Na mmol/L	140.77 ± 0.90	140.21 ± 0.45	140.51 ± 0.45	139.64 ± 0.49
K mmol/L	4.68 ± 0.10	4.45 ± 0.06	4.30 ± 0.06** ↓	4.32 ± 0.05* ↓
Ca mmol/L	2.41 ± 0.04	2.37 ± 0.02	2.39 ± 0.02	2.41 ± 0.06
Mg mmol/L	0.89 ± 0.01	0.81 ± 0.007** ↓	0.82 ± 0.009** ↓	0.82 ± 0.01** ↓
Cu µg/L	0.99 ± 0.05	0.94 ± 0.03	1.03 ± 0.03	0.88 ± 0.05
Fe µmol/L	22.08 ± 1.07	13.62 ± 0.37*** ↓	13.29 ± 0.35** ↓	13.91 ± 0.61** ↓
Zn µg/L	1.06 ± 0.02	0.97 ± 0.03* ↓	0.99 ± 0.029	0.97 ± 0.04

Tablo 8. Farklı elektrolitlerde farklı epilepsi tiplerindeki değişiklikler (Ortalama ± SD)

*P < 0.05, **P < 0.001, ***P < 0.0001 (Students *t*-test).

SD = Standart Deviasyon = Artmış düzey ↓ = Azalmış düzey

Japon araştırmacı Li 1998'de sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada (84) onları 3-6 hafta süresince düşük demir içerikli (0,32 mg/100g) besinlerle beslemiş ve demir eksikliği anemisi oluşturmuş, yaptığı ölçümlerde sadece serum demir düzeyinin değil aynı zaman içerisinde beyinde özellikle hipotalamus, mezensefalon ve talamus, hipokampus ve corpus striatumda olmak üzere demir konsantrasyonunun düştüğünü tesbit etmiştir. Yukarıda adı geçen beyin bölgelerinde GABA konsantrasyonunda değişiklik saptanmazken GAD ve GABA-T düzeylerinde belirgin düşüş olduğunu saptamış ve sonuç olarak demir eksikliğinin beyinde GABA metabolizmasında ve GABA kullanımında değişiklikler oluşturduğunu ortaya koymuştur.

2004 yılında Tayland'da 6 ay ile 10 yaş grubundaki 440 talasemili ocuk üzerinde yapılan bir çalışmada (89) febril konvülsiyon geçirme oranının normal populasyona göre 4.4 kez daha düşük olduğu saptanmış ve bunun demir seviyesinin yüksek olmasının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür.

Daoud ve ark.(25) 2001 yılında demir eksikliğinin febril konvülsiyonlar için olası bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmada febril konvülsiyonu olan 75 çocuktan oluşan hasta grubunun verilerini ateşli bir hastalık sebebiyle hastaneye başvuran çocuklardan oluşturdukları 75 kişilik bir kontrol grubu ile karşılaştırmışlardı. Sonuçta plazma ferritin (PF) düzeylerinin febril konvülsiyonlu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu; Hb, MCV ve MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin =

Ortalama Eritrosit Hemoglobini) seviyelerinin de düşük olmasına karşılık aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (Tablo 9).

Parametre	Olgular (75)		Kontrol (75)		p değeri
	N	%	N	%	
Hb g/L < 110	26	35	20	27	0.38
MCV fl < 72	24	32	18	24	0.36
MCH pg < 24	25	33	18	24	0.28
PF µg/dL < 30	49	65	24	32	0.000

Tablo 9. Daoud ve ark. çalışmasında Hb, MCV, MCH ve PF seviyeleri düşük olan çocukların olgu ve kontrol gruplarına göre dağılımı (25).

Bizim çalışmamızda da Hb, Hct, MCV, serum demiri, STDBK ve SI değerleri çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubundakilere göre daha düşük çıkmış ancak bunlardan yalnızca serum demiri, STDBK ve SI değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz Tablo 6 ve Tablo 7.).

Literatürde febril konvülsiyon ve demir eksikliği anemisi ilişkisi üzerine çok az sayıdaki yayın yapılmıştır. Ülkemizde ise bu konuda yayın tesbit edebildiğimiz kadarıyla henüz bulunmamaktadır. Ancak var olan yayınların hemen hepsi (Kobrinsky ve ark.(79) hariç) bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir.

Çalışmamızda saptadığımız serum demir düzeyi, STDBK ve saturasyon indekslerindeki istatistiksel olarak anlamlı farklılık demir eksikliğinin febril konvülsiyonlarda kolaylaştırıcı, başka bir deyişle tetikleyici , rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla olgu içeren daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bu konunun kapsamlı olarak incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

VI.ÖZET:

Çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipi olan febril konvülsiyonların etiyolojisini ve risk faktörlerini araştırmak için bir çok çalışma yapılmıştır. Yine çocukluk döneminin önemli sağlık sorunlarından biri olan demir eksikliği anemisine dair literatürde çok fazla çalışma bulunmaktadır. Ancak bu iki durum arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çalışmaların geçmişi son on yıldan öteye geçmemektedir. Ülkemizde de bu konu üzerine yapılmış bir çalışma (tesbit edebildiğimiz kadarıyla) olmadığını düşünmekteyiz.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'nde Ocak 2000 ile Ocak 2004 tarihleri arasındaki dönemde yatarak tedavi görmüş, basit ve komplike febril konvülsiyon tanılı hastalar ile yine aynı dönemde ateşli bir hastalık nedeniyle tedavi görmüş, demir eksikliği tanısı almamış hastalardan oluşan iki grup arasında febril konvülsiyon ile demir eksikliği anemisinin olası ilişkisini araştırdık

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışma sonucunda serum demiri, STDBK ve SI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu tesbit ettik. Literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olan bulgularımız bize febril konvülsiyonlarda demir eksikliğinin kolaylaştırıcı belki de tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir. Elbette daha kesin bir yargıya varılabilmesi için daha fazla sayıda, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

VII.KAYNAKLAR:

1. Campbell A, McIntosh C. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics.4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1992.
2. Royal College of Physician and British Pediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 1991;303:634-636.
3. Commission on Epidemiology and Prognosis.International League against Epilepsy-Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993;34:592-595.
4. Stenklyft PH, Carmona M. Febrile convulsion. Emerg Med Clin North Am 1994;12:989-999.
5. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population-based cohort. Epilepsy Res 1990;5:209-216.
6. Knudsen FU. Febrile convulsion-treatment and outcome. Brain Dev 1996;18:438-449.
7. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile convulsion: a meta-analysis review. J Pediatr 1990;116:329-337.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Febrile Convulsion Practice Parameter: long-term treatment of the child with simple febrile convulsion. Pediatrics 1999;103:1307-1309.
9. Clark DA, Kidd IM, Collingham KE, et al. Diagnosis of primary human herpes virus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. Arch Dis Child 1997;77:42-45.
10. Okumura A, Takemoto K, Ozaki T. Serum beta 2-microglobulin and neopterin levels in children with febrile illness: their relation to influenza and febrile convulsion. J Pediatr Neurol 2003;1:35-38.
11. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma level of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile convulsion. Epilepsia 2002;43:920-923.
12. Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al. Association analysis between the human interleukin 1 beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsion. Neurosci Lett 2002;334:68-70.
13. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. Consensus development conference of febrile seizures. 1980. National Institute of Health. Pediatrics 1980;66:1009-12.
14. Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. J Pediatr 1983;102:14-18.

15. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, et al. Molecular genetics of febrile convulsion. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 9:32-35.
16. Mukherjee A, Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002;100:317-319.
17. ILAE.Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy.*Epilepsia* 1993;34:592-6
18. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
19. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile seizures*. San Diego : Academic Press, 2002:153-68.
20. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-8.
21. Doose H, Maurer A. Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1997;156:476-481.
22. Shinnar S, Glauser TA. Febrile convulsion. *J Child Neurol* 2002;17Suppl 1:S44-52.
23. Lewis HM, Parry JV, Parry RP, et al. Role of viruses in febrile convulsion. *Arch Dis Child* 1979;54:869-876.
24. Burhanoglu M, Tütüncüoglu S, Coker C, et al. Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1996;155:498-501.
25. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish FA, et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile convulsion. *Epilepsia* 2002;43:740-743.
26. Çaksen H, Öner AF, Kan MC, et al. Immunoglobulin subgroup in children with febrile convulsion. *Pediatr Int* 2001;43:58-60.
27. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-1376.
28. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile convulsion. *Brain Dev* 1996; 18: 479-484.
29. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-7.
30. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature.*Am J Dis Child* 1993;147:101-3.
31. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
32. Bethune P, Gordon K, Dooley J, et al. Which child will have a febrile seizure. *Am J Dis Child* 1993;147:35-9.
33. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
34. Kolfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsion favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:667-671.

35. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR et al. Treatment of febrile convulsion: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001;108:1080-1088.
36. Visudtibhan A, Chiemchanya S, Visudhiphan P et al. Serum diazepam level after oral administration in children. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 4: S1065-1070.
37. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, et al. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-41.
38. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Dujin CM, et al. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Neuropediatrics* 1998;157:340-4.
39. Greenwood R, Golding J, Ross E, et al. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12 suppl 1:76-95.
40. Hall CB, Long CE, Schnabl KC, et al. Human herpes virus-6 infection in children. *N Engl J Med* 1994;331:432-8.
41. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656-61.
42. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-84.
43. Trinka E, Unterrainer J, Haberlant UE, et al. Childhood febrile convulsions-which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002;50:238-92.
44. AAP. Practice parameter : the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-75.
45. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001;323:111-14.
46. Rutter N, Smales ORC. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. *Arch Dis Child* 1977;52:188-91.
47. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ* 1991;303:634-6.
48. Baumann RJ, Dufnerr PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol* 2000;23:11-17.
49. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter MT and Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-976.

50. Oski FA , Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993;329:190–193.
51. Prasad AN and Prasad C. Iron deficiency; non- hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:255–283.
52. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981–995.
53. Lozoff B, Wolf AW and Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: Effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996;129:382–389.
54. Walter T, De Andraca I, Chadud P and Perales CG. Iron deficiency anemia: Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989;84:7–17.
55. Palti H, Meijer A, and Adler B. Learning achievement and behavior at school of anemic and non-anemic infants. *Early Hum Dev* 1985;10:217–223.
56. Hurtado EK, Claussen AH and Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999;69:115–119.
57. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW and Urrutia JJ. The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficits in iron-deficient anemic infants. *J Pediatr* 1982;100:351–357.
58. Idjradinata P and Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993;341:1–4.
59. Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J and Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: A randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994;125:527–534.
60. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL and Yager JY, Iron deficiency: A cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50–53.
61. Kokkinos J and Levine SR. Thrombocytosis secondary to iron deficiency and recurrent cerebral ischemia possible improved by plateletpheresis. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:177–178.
62. Stehle G, Buss J, and Heene DL. Noninfectious thrombosis of the superior sagittal sinus in a patient with iron deficiency anemia. *Stroke* 1990;21:414.
63. Swann IL, and Kendra JR. Severe iron deficiency anaemia and stroke. *Clin Lab Haem* 2000;22:221–223.
64. Cottrill CM and Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1973;125:484–487.
65. Young RSK, Rannels DE, Hilmo A, et al. Severe anemia in childhood presenting as transient ischemic attacks. *Stroke* 1983;14:622–623.
66. Colina KF and Abelson HT. Resolution of breath-holding spells with treatment of concomitant anemia. *J Pediatr* 1995;126:395–397.

67. Daoud AS, Batiha A, Al-sheyyab M, et al. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547–550.
68. Holowach J, and Thurston DL. Breath-holding spells and anemia. *N Engl J Med* 1963;268:21–23.
69. Forster HS. Optic disc edema due to iron deficiency. *Conn Med* 1985;49:290–292.
70. Parag KB, and Omar MAK. Benign intracranial hypertension associated with iron deficiency anaemia. *S Afr Med J* 1983;63:981–982.
71. Pless M, and Lipton SA. Iron deficiency in children. *N Engl J Med* 1993;329:1741.
72. Trujillo MH, Desenne JJ, and Benaim Pinto H. Reversible papilledema in iron deficiency anemia: Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophthalmol* 1972;4:378–380.
73. Tugal O, Jacobson R, Berezin S, et al. Recurrent benign intracranial hypertension due to iron deficiency anemia: Case report and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:266–270.
74. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, et al. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Pediatr* 1990;117:430–432.
75. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe in Istanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1988;19:6973.
76. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y, et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. *Med Bull Istanbul* 2002; 35:7984.
77. Yılmaz E, Doğan Y, Güngür S ve ark. 2-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Klinik Bilimler ve Doktor* 2002;8:481-485.
78. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi çocuk hastanesinde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37:267-71.
79. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS et al. Does iron deficiency raise the seizure treshold? *J Child Neurol* 1995;10:105-9.
80. Pisacane A, Sansor R, Impagliazzo N, et al. Iron deficiency anemia and febrile convulsions: case control study in children under 2 years. *BMJ* 1996;313:343.
81. Uzel N. Normal değerler. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici. İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;1993.s927.*
82. Nathan DG, Orkin SH, Oski FA. *Nathan's and Oski's Haematology of Infancy and Childhood.* WB Saunders 1998;Appendix iii.
83. Shah QA, Jamil AA, Gupta VP, et al. Changes in Serum Electrolytes in Childhood Epilepsy: A Hospital Based Prospective. *Greenwich Journal of Science and Technology* 2001;2(1):18-27.

84. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido J Med Sci* 1998;73:215–225.
85. Taneja V, Mishra KP, and Agarwal KN. Effect of maternal iron deficiency on GABA shunt pathway of developing rat brain. *Ind J Exp Bio* 1990;28:466–469.
86. Shukla A, Agarwal KN, and Shukla GS. Latent iron deficiency alters gamma-aminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia* 1989;45:343–345.
87. Shukla A, Agarwal KN, Chansuria JPN, and Taneja V. Effect of latent iron deficiency on 5-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *J Neurochem* 1989;52:730–735.
88. Barzideh O, Burright RG, Donovan PJ. Dietary iron and exposure to lead influence susceptibility to seizures. *Psychol Rep* 1995;76:971-6.
89. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A et al. Incidence of febrile seizures in thalassemic patients. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(8):970-3.