



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ

(Tez Danışmanı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi
Uzm. Dr.Müferet ERGÜVEN)

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ BASİT FEBRİL KONVÜLSİYON,
AFEBRİL KONVÜLSİYON ve BASİT ATEŞLİ HASTALIKLARDA
Nt-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatma TUFAN

İstanbul-2009

ÖNSÖZ

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği asistanlığım döneminde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım:

1- Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimimiz Doç. Dr. Eyüp GÜMÜŞ'e

2- Asistanlığım süresince yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, çok değerli hocam Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörü, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Ahmet GÖÇMEN'e

3- Birlikte çalışma şansını yakaladığım, asistanlık eğitim süresi boyunca bize emeği geçen ve her türlü sorunumuzla ilgilenerek bize yol gösteren, eğitimimde ve tez çalışmamda desteğini, katkısını esirgemeyen tez danışmanım Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Müferret ERGÜVEN'e

4- Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Ömer Faruk AKINCI'ya

5- Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Yıldız BARUT'a

6- Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Uzm. Dr. Mecit ÇALIŞKAN'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım ve desteğini gördüğüm Sayın Uzm. Dr. Şirin GÜVEN'e, asistanlık sürecinde her konuda desteğini benden esirgemeyen can dostum Dr. Ceyda KABADAYI'ya, öğrencilik sürecinden itibaren bize güvenen, destekleyen Sayın Doç. Dr. Zeynep TUZCULAR VURAL'a ve Uzm. Dr. Işık GÖNENÇ'e, tezi hazırlamamda büyük yardımlarını aldığım Biyokimya Uzm. Dr. Pınar EKER'e ve Biyolog Sayın Yasemin TUNAKAN'a, biyoistatistik çalışmalarımındaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Uzm. Sayın Emine BOR'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Fatih ŞANLIKAN'a, Dr. Mehmet ÇELİK'e, Dr. Mustafa Gazi UÇAR'a, Dr. Erkan ŞENGÜL'e, Dr. İsmail Ege

SUBAŐI'na, Dr. Aylin ACAR'a, Dr. Uğur BAKIR'a, Dr. Ezgi ERSOY'a, Dr. Pervin YILDIZ'a, Dr. Eylem ÇAKIR'a, Hem. Nigar ÖZTÜRK'e, Hem. Cevriye TAMER'e teŐekkür ederim.

Özel anlarımı paylaŐtıęım, hayat boyu sevgiyle hatırlayacağım tüm doktor arkadaşlarıma, her zaman sayęı ve sevgi duyduğum değerli hemŐire ve hizmetli personele teŐekkür ederim.

Varlıklarıyla bana g veren, her Őart ve koŐulda yanımda olan canım anneme, babama ve kardeŐlerim Sema ve Berna TUFAN'a çok teŐekkür ederim.

Sonsuz teŐekkürlerimle.

Dr. Fatma TUFAN

İstanbul-2009

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	40
BULGULAR	44
TARTIŞMA	58
SONUÇ	67
REFERANSLAR	68
EKLER	76

KISALTMALAR

FK	Febril konvülsiyon
Nt-proBNP	NT-pro beyin natriüretik peptid
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
AOM	Akut otitis media
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
AGE	Akut gastroenterit
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
DBT	Difteri Boğmaca Tetanoz
HHV	Human Herpes Virüs
IgA	Immunglobulin A
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
MTS	Mezial temporal skleroz
GEFS	Generalized Epilepsy with febrile seizures plus.
EEG	Elektroensefalografi
TEL	Temporal lop epilepsi
IV	Intravenöz
DZP	Diazepam
CPK	Kreatinin Fosko Kinaz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
NP	Natriüretik Peptid
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
cGMP	Siklik Guanin Monofosfat
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
CNP	C-tipi Natriüretik Peptid
RAAS	Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
NPR	Natriüretik Peptid Reseptör
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı

At-II	Anjiotensin-II
MI	Myokard enfaktüsü
ACE	Anjiotensin Conversing Enzim
HAPN	Hipotalamus Anterior Preoptik Nükleusu
IL	Interlökin
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
LIF	Lökemia inhibiting factor
CRP	C-reaktif Protein
CNTF	Ciliary Neurotropic Factor
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit

TABLÖLAR

- Tablo 1** Gruplara göre yaş değerlendirmesi
- Tablo 2** Gruplara göre cinsiyet değerlendirilmesi
- Tablo 3** Grupların konvülsiyon süre ve nöbet sıklığına göre dağılımı
- Tablo 4** Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48. saat Nt-proBNP değerlendirmesi
- Tablo 5** Çalışma grupları ve kontrol grupları arasında Nt-proBNP ‘nin 4.-6. saat ve 24.-48. saat ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi (Post HOC)
- Tablo 6** Nt-proBNP’nin 4.-6. saat ve 24.-48. saat ölçümlerinin grup içi (Post HOC) değerlendirilmesi
- Tablo 7** Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48 saat Na değerlendirmesi
- Tablo 8** Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48 saat WBC değerlendirmesi
- Tablo 9** Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48 saat CRP değerlendirmesi

ŞEKİLLER

- Şekil 1** Natriüretik peptidlerin yapısı
- Şekil 2** proBNP 'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif Nt-proBNP'ye enzimatik dönüşümü
- Şekil 3** Ateşin kriz şeklinde düşmesi
- Şekil 4** Ateşin lizis şeklinde düşmesi
- Şekil 5** Grupların yaşlara göre dağılımı
- Şekil 6** Gruplara göre cinsiyet dağılımı
- Şekil 7** Grupların ateş ölçümlerine göre dağılımları
- Şekil 8** Çalışma gruplarının 4.-6. saat Nt-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Şekil 9** Çalışma gruplarının 24.-48. saat Nt-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Şekil 10** Nt-proBNP düzeylerinin 4.-6. saat ve 24.-48. saat gruplara göre dağılımı
- Şekil 11** Basit ateşli hastalık grubunda 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde görülen düşüş
- Şekil 12** Basit febril konvülsiyon grubunda 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde görülen düşüş
- Şekil 13** Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48. saat Na düzeylerinin dağılımı
- Şekil 14** Gruplara göre 4.-6. saat WBC değerlerinin dağılımı
- Şekil 15** Grupların CRP düzeylerine göre dağılımı

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ BASİT FEBRİL KONVÜLSİYON, AFEBRİL KONVÜLSİYON ve BASİT ATEŞLİ HASTALIKLARDA Nt-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ:

N-terminal pro beyin natriüretik peptid (Nt-proBNP) bir natriüretik, diüretik, vazodilatatör özellikleri olan bir kardiyak hormondur. Erişkinlerde kardiyak hastalık rutininde kullanılmaya başlanılan Nt-proBNP kronik renal hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve sepsis ile ilişkili araştırmalar yapılmaktadır. Çocukluk çağında ise son zamanlarda konjenital kalp hastalığı, renal hastalık, konvülsiyon ve sepsis ile ilişkili yayınlar yapılmıştır. Sepsis ile yapılan çalışmalarda Nt-proBNP düzeyi mortalite ve morbitidenin belirlenmesinde değerli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur.

Febril konvülsiyon (FK) çocuklarda görülen en sık konvülsiyon tipidir. FK benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Febril ve afebril konvülsiyon ayrımı uzun süreli antikonvüzyon tedavinin yan etkileri nedeniyle takip açısından çok önemlidir.

AMAÇ:

Çalışmamız basit febril konvülsiyon, afebril konvülsiyon ve basit ateşli hastalıklarda Nt-proBNP düzeyinin belirlenmesi; Nt-proBNP düzeyinin basit febril konvülsiyon afebril konvülsiyon ayrımında değerli bir belirteç olup olmayacağını değerlendirmesi ve sepsis için çok iyi bir belirteç olduğu kabul edilen Nt-proBNP düzeyinin basit ateşli hastalıklarda cevabının araştırılması amacı ile yapıldı.

MATERYAL VE METOD:

Hastalar 5 grupta incelendi. Grup1: 27 basit febril konvülsiyonlu postiktal hasta (15 erkek,12 kız), Grup2: 15 afebril konvülsiyonlu hasta (6 erkek, 9 kız), Grup3: 24 epilepsi polikliniğinden takipli hasta (12 erkek, 12 kız) , Grup 4: 86 basit ateşli hastalığı olan hasta (41 erkek, 45 kız) ve Grup5: 65 sağlam çocuk polikliniğinden takipli çocuk

(32 erkek, 33 kız) kontrol grubunu oluşturdu. Kronik karaciğer hastalığı, kardiyak hastalığı, kronik renal hastalığı, kronik akciğer hastalığı, endokrin hastalığı, malnütrüsyonu olan ve anemi tanısı ile takip edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Her bir grup için çalışmaya katılma kriterleri ayrıca belirlendi.

Hemogram, CRP, biyokimya (Plazma üre, kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT)), kan kültürü, idrar kültürü alındı ve Pa Ac grafisi çekildi. Ciddi bakteriyel enfeksiyonu (menenjit, bakteriyemi, pnömoni, üriner enfeksiyon, septik artrit ve osteomyelit), kronik karaciğer, kardiyak hastalık ve endokrine bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Nt-proBNP seviyeleri tüm çocuklarda kaydedildi. İlk 4.-6. saat ve 24.-48. saat sonra postiktal Nt-proBNP seviyeleri ölçüldü. Nt-proBNP seviyelerinin tespitinde kanlar EDTA'lı tüplerde toplandı. Plazmadan ayrıldı ve -20 derecede saklandı. Elektrokemilüminens immunoassay, pro-BNP kiti kullanılarak Elecsys 1010/2010 sistemi ile sağlandı (Roche, Mannheim, Almanya).

BULGULAR:

Postiktal basit febril konvülsiyon geçiren hastaların 4.-6. saat ortalama Nt-proBNP ortalama konsantrasyonu 254,18+/-224,30 pg/ml, afebril konvülsiyon grubunda 92,40+/- 65,54 pg/ml, epileptik grupta 111,75+/-100,86 pg/ml, basit ateşli hastalık grubunda 152,67+/-102,08 pg/ml ve kontrol grubunda 74,62+/-34,28 pg/ml olarak tespit edildi. Basit febril konvülsiyon grubunda 4.-6. saat Nt-proBNP seviyesi epilepsi grubu (p:0,014;p<0,05) ve kontrol grubu (p:0,001;p<0,001) ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış tespit edildi. Basit ateşli hastalık grubunda afebril konvülsiyon grubu (p:0,014;p<0,05) 4.-6. saat Nt-proBNP seviyesi ve epilepsi grubu (p:0,015;p<0,005) ve kontrol grubu (p:0,001;p<0,001) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artmış tespit edildi. Basit ateşli hastalık ve basit febril konvülsiyon gruplarının 24.-48. saat Nt-proBNP değeri istatistiksel olarak 4.-6. saat değerlerinden düşük olarak tespit edildi (p<0,01).

TARTIŞMA:

Rauchenzauner ve arkadaşlarının febril konvülsiyon, epilepsi ve senkop hastalarında Nt-proBNP konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve 4.-6. saat değerleri 24-

48. saat değerlere göre belirgin olarak yüksek tespit edilmiş (p<0,01). Subgrup analizlerinde tonik-klonik nöbet geçiren ve febril konvülsiyon hastaları parsiyel motor nöbet geçiren (p<0,01), senkop (p<0,01), ve kontrol grubu (p<0,01) ile karşılaştırıldığında artmış Nt-proBNP seviyesi tespit edilmiş. alışmalarının sonucunda artmış Nt-proBNP seviyesi sadece kardiyak disfonksiyon için spesifik olmadığını ve postiktal Nt-proBNP seviye ölçümünün epilepsi, febril konvülsiyon ve senkop gruplarının ayırımında da faydalı olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızın sonucu da bu çalışma ile benzerdir. Bizim alışmamızda basit febril konvülsiyon grubunun 4-6. saat Nt-proBNP seviyesi istatistiksel olarak epilepsi (p:0,003; p<0,001), afebril konvülsiyon (p:0,0001; p<0,01) ve kontrol (p:0,003;p<0,01) gruplarından yüksek bulunmuştur.

Fried ve arkadaşları infantlarda ve sepsisli çocuklarda artmış Nt-proBNP seviyelerini tespit etmiştir. Kardiyak hastalığı olan hastalarda da belirgin olarak artmış Nt-proBNP seviyesi tespit edilmiştir. Bizim alışmamızda ise basit ateşli hastalığı olan her hastada artmış Nt-proBNP seviyesi tespit edilmiştir. Basit ateşli hastalık grubu diğer gruplardan yüksek bulunsa da istatistiksel olarak sadece kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

SONUÇ:

Acil ocuk polikliniğine konvüzyon ile çok sık başvurular olmaktadır. Afebril konvülsiyon ve febril konvülsiyon ayırımı daha sonraki tedavi yaklaşımını belirlenmesinde önemlidir. Çalışma sonucumuzda febril konvülsiyon ve afebril konvülsiyon ayırımında Nt-proBNP'nin değerli bir belirteç olduğu dşnlmştir. Ayrıca basit ateşli hastalıklarda Nt-proBNP seviyesinin çalışmamızda artmış olarak tespit edilmesi bize ateşin Nt-proBNP salımında bağımsız bir faktör olduğunu düşündürdü.

GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon çocuklarda görülen en sık konvülsiyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıradadır. Febril konvülsiyondan ilk defa M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kanunlarında bahsedilmektedir. Febril konvülsiyonun ateş ve yaşla ilişkisi ilk defa milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (1).

Febril konvülsiyon sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte % 2-10 arasında değişmektedir. Febril konvülsiyon genellikle iyi seyirlidir. İlk febril konvülsiyon sonrası hastaların %30-40'ında rekürrens görülmektedir. Febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişme riski çalışmalarda normal popülasyona göre bazı çalışmalarda artmış bulunmuştur. Bu oran çeşitli çalışmalarda %2-7 arasında değişmektedir (1).

Nt-proBNP (Nt-probeyin natriüretik peptid) bir natriüretik, vazodilatör bir peptiddir. İlk olarak hipotalamusda tespit edilmiş olsada esas olarak myokard dokusunda depolanır. Taşikardiye sekonder olarak ventriküler strese cevap olarak salınır. Nt-proBNP düzeyi kardiyak, kronik renal, kronik karaciğer, endokrine bozukluğu ve sepsis gibi hastalıklarda artış göstermektedir (2,3).

Natriüretik peptidler erişkinlerde sol ventrikül disfonksiyonunda, ventriküler hipertrofide, akut myokardiyal enfarktüs prognozunda, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, kanser hastalarında kemoterapi tedavisi sonrası kardiyak değerlendirmede, kronik renal, kronik karaciğer, endokrine bozukluklarında, inmelerde, intrakraniyal kanamalarda, preeklampside ve sepsiste yüksek konsantrasyonlarda olduğu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (2,4,5,6,7,8,9,10,11).

Son zamanlarda çocuklarda konjenital kalp hastalığında, sepsiste ve konvülsiyon ile çalışmalar yayınlanmıştır (12,13,14,15,16,18,19,20,21).

Febril konvülsiyonların prognozu oldukça iyidir. Bu nedenle günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının izlenmektedir (23). FK'lı çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de anti epileptik ilaç profilaksisidir. Daha önce yapılan yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekte idi. Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol

açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterildi (22,23,27). Febril ve afebril konvülsiyon ayırımı uzun süreli antikonvüzyon tedavinin yan etkileri nedeniyle takip açısından çok önemlidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sepsisli çocuklarda Nt-proBNP'nin çok iyi bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda kontrol grubu normal sağlıklı çocuklardan oluşturularak yapılmıştır. Nt-proBNP düzeyinin sepsis dışı basit ateşli hastalıklarla karşılaştırılmalı çalışmalar yoktur.

Çalışmamız basit febril konvülsiyon, afebril konvülsiyon ve basit ateşli hastalıklarda Nt-proBNP düzeyinin belirlenmesi, basit febril konvülsiyon afebril konvülsiyon ayırımında değerli bir belirteç olup olmayacağını değerlendirilmesi ve sepsis için çok iyi bir belirteç olduğu kabul edilen Nt-proBNP düzeyinin basit ateşli hastalıklarda cevabının araştırılması amacı ile yapıldı.

GENEL BİLGİLER

Konvülsiyon santral sinir sisteminin ani, aşırı ve paroksizmal uyarılmasıdır. Febril konvülsiyon tanımlaması, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE) tarafından; 3 ay 5 yaş arası dönemde merkezi sinir sistemini tutan bir enfeksiyon olmaksızın ya da belirlenmiş bir başka neden olmadan (elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, entoksikasyon ve travma), önceden afebril konvülsiyon geçirmemiş çocuklarda ateşli bir hastalık sırasında görülen konvülsiyon olarak yapılmıştır (22,23).

Febril konvülsiyondan ilk defa M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kanunlarında bahsedilmektedir. FK'nın ateş ve yaşla ilişkisi ilk defa milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (1).

EPİDEMİYOLOJİ:

Febril konvülsiyon çocuklarda görülen en sık konvülsiyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıradadır. Gelişmekte olan ülkelerde FK insidansının gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek olduğunu bildiren yayımlar vardır.

Febril konvülsiyon görülme sıklığı Batı Avrupa ve Amerika'da %2-5, Japonya'da %8,8, Hindistan'da %5-10 olarak bildirilirken Pasifik Ada topluluklarından Guam'da yapılan bir çalışmada FK insidansı %14 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. FK oranının yüksekliği, yetersiz bakım sebebiyle çocukların çok sık ateşli hastalık geçirmelerine bağlanmaktadır (1,24,25). Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın yaptığı araştırmada FK sıklığı %5.8, Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %2.6 olarak bulunmuştur (26).

Febril konvülsiyon erkek çocuklarda kızlara oranla daha siktir. Erkek/kız oranı 1.2-1.4/1'dir.

Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat fazla görülür (22).

Febril konvülsiyonların %90'ı 6 ay ile 3 yaş arasında, en sık 18-22 ayda, %6'sı 3 yaşından sonra, %4'ü de 6 aydan önce görülürken, 6 yaş sonrasında görülmesi nadirdir (27).

ETYOPATOGENEZ:

Febril konvülsiyon etiyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktörler; ateş, yaş (immatür beyin) ve genetik eğilimdir.

Febril konvülsiyonun 5 yaş altında görülmesi küçük yaşlarda ateşin presipite edici rol oynadığını göstermektedir. Ateş 38 °C'nin üzerindedir. Ateşin derecesi kadar yükselme hızı da önemlidir. Konvülsiyon sıklıkla ateş yükseldikten sonraki 1-2 saat içinde nadiren 1 saatten önce gelişir. Daha az olmakla beraber ateş düşerken de konvülsiyon görülebildiği gibi aynı çocukta daha sonra ateş yükselse bile konvülsiyon tekrar etmeyebilir. Ateş yükseldikten 24 saat sonra konvülsiyon nadiren görülür (28).

Ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel popülasyona göre daha sıktır. Akut gastroenteritte (AGE) ise FK insidansı düşüktür ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir(29). FK'ların %70-80 oranında viral enfeksiyonlarla oluştuğu bilinmektedir. Roseola infantum, adenovirus, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. Son yıllarda Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir. HHV 6 FK olgularının %26'sında saptanmış ve vakaların % 19'unda da kültür pozitif olduğu görülmüştür (22,30). FK'da ateşe yol açan enfeksiyon ajanının yüksek oranda virüs olması, enfeksiyon bakteriyel bile olsa viral bir etkenin araya girerek ensefalit benzeri değişiklikler yaptığı ve santral sinir sistemindeki bu bozukluğun da FK'ya yol açtığı görüşünü ortaya çıkarmaktadır (22).

Aşı sonrası ortaya çıkan konvüzyon da FK'ya benzer özellik gösterir. Aile öyküsü olan FK'lı çocukların % 1.4'ünde konvüzyon geçirmeden önceki iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır. Genellikle DBT (Difteri, Boğmaca, Tetanoz) aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilmektedir (31).

Febril konvülsiyon patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu çocuklarda yaşa bağımlı olarak ateşle birlikte konvülsiyon duyarlılık artmaktadır. Patogenezi de yaş faktörü ile birlikte ailesel yatkınlığın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş faktörünün mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın bu yaşlarda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin

nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvüzyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (32).

Son yıllarda sitokinlerin FK patogenezindeki rolü üzerinde durulmakta, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda genetik yatkınlığı olan çocuklarda yaşa bağımlı konvüzyon duyarlılığının tetiklendiği ileri sürülmektedir. FK'lı çocuklarda serum interlökin-1B'nin yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu yükseklik inflamasyon ya da aksitasyon sırasında nörotransmitterleri modüle ederek, genetik yatkınlığı olan ve ateşle birlikte konvüzyon duyarlılığı artan küçük çocuklarda FK oluşumunu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Serum interferon alfa düzeylerinin de FK'lı hastalarda yüksek bulunduğu ve patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerek sitokinlerin ve gerekse interferon alfanın FK'daki rolü tartışmalıdır. FK patogenezinde ileri sürülen diğer teoriler; santral termoregülasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikme, eksitator aminoasitlerin artması ve çinko eksikliğidir (33,34).

Son yıllarda ise demir eksikliği anemisinin febril konvülsiyon ile birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Serum demir düşüklüğünün konvüzyon eşiğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da arttırarak konvüzyonun ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (35).

FK'larla humoral ve hücrel immün sistem arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda vardır. FK'lı bazı çocuklarda serum immunglobulin A (IgA) düzeyinde düşüklük saptanmış, IgA'nın kan beyin bariyerinde önemli bir immün defans rolü oynadığı ve eksikliğinin FK'lara sebep olabileceği öne sürülmüştür (36). Yine FK'lı çocukların beyin omurilik sıvılarında hücrel immün aktivasyonu için bir gösterge olan neopterin düzeyi yüksek saptanmış ve FK etyopatogenezinde santral sinir sistemindeki immün sistem aktivasyonunun rolü üzerinde durulmuştur (37).

Postmortem çalışmalarda FK sonrası oluşan değişiklikler; serebral ve serebellar nöron kaybı, talamus, amigdalooid nükleus, hipokampus ve unkusta glial hücre artışıdır. Kortikal değişiklikler temporal lob başta olmak üzere oksipital lob ve serebellumdadır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile serebral hemiatrofi gösteren hastalarda büyük oranda FK öyküsü saptanmış, hemiatrofi ile birlikte çok sayıda mezial temporal skleroz (MTS) olgusunun geçirilmiş bir FK'a bağlı olduğu kesinlik kazanmıştır.

Uzamış FK'lar, özellikle 30 dakikadan uzun süren ve febril status epileptikus olarak nitelenen FK'larda MTS'ye yol açma riski çok artmakta, ilaca dirençli temporal lob epilepsisi (psikomotor epilepsi) gelişebilmektedir (38).

Nöron harabiyetini gösteren bir marker olan nöron spesifik enolazın parsiyel nöbeti olan FK'lı çocuklarda anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmektedir (39).

FK'lı çocuklarda yüksek oranda aile öyküsü pozitifliği nedeniyle genetik geçiş üzerinde durulmaktadır. FK'lı çocuklarda aile öyküsü incelendiğinde anne ve babada FK öyküsü %17 bulunurken, kardeşlerde %19.9-24.9 oranında değişmektedir. Kardeşler ve anne-babada FK öyküsü olduğunda risk daha çok artmaktadır (40). FK'lı çocukların ailelerinde afebril konvülsiyon (%5.6-9.7) ve epilepsi öyküsü normal popülasyondan daha fazladır (29). FK'ların genetik geçişi ile ilgili güçlü kanıtlar varsa da kalıtımın şekli açık değildir. Çoğunlukla multifaktöriyel, daha küçük bir grupta ise otozomal dominant kalıtım modelleri öne sürülmüştür (41).

FK öyküsü olan geniş ailelerdeki genetik çalışmalarda 2 FK gen lokusu bildirilmiştir; 8q13-21 (FEB1) ve 19p13-3 (FEB2). Bu lokusların gösterildiği ailelerde sadece febril konvülsiyonlar görülürken 19q13 ve 2q24 lokuslarındaki sodyum kanal mutasyonlarının FK'larla birliktelik gösteren epilepsi sendromlarına yol açtığı belirtilmiştir. GEFS+ (generalized epilepsy with febrile seizures plus, generalize epilepsi FK ile birlikte) olarak tanımlanan bu sendromun özelliği FK'nın 6 yaştan sonrada devam etmesi ve/veya FK ile birlikte generalize afebril konvülsiyonların (tonik klonik, absans ve myoklonik) olmasıdır (41).

Prenatal dönemde annede kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi ve alkol kullanması FK riskini arttırmaktadır (42).

KLİNİK ÖZELLİKLER:

Febril konvülsiyon geçiren hastaların çoğunda vücut ısısının yüksekliği konvülsiyonları tetiklemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle FK'lar ateşin hızla yükseldiği ilk dönemde görülmektedir (43). Yapılan çalışmalar bu özelliğin FK'ların intrakraniyal enfeksiyonlar gibi daha ciddi durumlardan ayırt edilmesinde önemli olduğunu göstermiştir (44).

FK'lar klinikte 4 tipte görülürler (23):

1) Klonik

- 2) Tonik
- 3) Tonik klonik
- 4) Atonik

FK'ların çoğu kısa süreli, jeneralize, tonik klonik, atonik nöbetler olmakla birlikte nadiren parsiyel nöbetlerde görülebilir. Nöbetlerin çoğunluğu tonik kloniktir (%75-80). Sadece tonik özellikli (%20) ve atonik ya da diğer atipik formu (%5) nöbetler daha az sıklıkla görülür.

Tonik klonik bir nöbette başlangıçta ağlama görülebilir ve bunu izleyen dönemde bilinç kaybı ve sonrasında katılık (rijidite) başlar. Nöbetin bu tonik fazında apne bazen de inkontinans görülebilir. Tonik faz sonrasında ise tekrarlayan ritmik, ani kas hareketleri ve silkinmelerle karakterize klonik faz başlar. Klonik faz nöbetin son fazıdır ve ardından postiktal letarji ya da uyku dönemi görülür (22).

En sık görülen tonik klonik nöbet dışında diğer nöbetlerde kas sertliği ya da tersine kaslarda gevşeme ile birlikte gözlerin bir noktaya dikilmesi veya kayması, kas sertliği olmaksızın ani silkinme hareketlerinin başlaması, fokal bir kas sertliği ya da ani fokal özellikli kas hareketlerinin olması gibi bulgular görülebilir (22).

FK'lar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür.

Basit FK'lar;

Jeneralize

15 dakikadan kısa süren

Gün içinde tekrarlamayan konvülsiyonlardır (43).

Komplike FK'lar;

15 dakikadan uzun süren

24 saat içinde tekrarlayan

Parsiyel ya da unilateral özellikler gösteren konvülsiyonlardır (43).

FK'ların %80-85'inde basit FK görülür. Basit FK'larda nörolojik ve postiktal bulgu yoktur ve genellikle ateş 38,5 °C'nin üzerindedir. Komplike FK'lar ise FK'lı çocukların %15-20'sinde görülür. Ateş 38,5 °C'nin altında olabilir. Postiktal nörolojik bulgular görülebilir. Parsiyel başlayan FK'da nadiren (%0.4) nöbetin başladığı tarafta

paralizi gelişebilir ve bir kaç saat ya da 1-2 günde düzelir (Todd paralizisi). Komplike FK'larda postiktal dönemde uzun süren uyku ve yorgunluk görülebilir (44).

TANI-AYIRICI TANI:

Febril konvülsiyon genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar. Bazen konvülsiyon ateşin ilk bulgusu olabilir. FK'lar genellikle hastalığın ilk 24 saati içinde görülürler (28).

Febril konvülsiyonların %80-85'i basit FK olduğu için kritik süre olan 15 dakika içinde konvülsiyonun durması beklenir. Bu nedenle hastalar çoğunlukla nöbet sonrası dönemde görülürler. Aileden hareketleri tekrarlaması istenerek görselliğe dökülmeli ve konvülsiyonun ayrıntılı tanımlaması yapılmaya çalışılmalıdır. Ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene yapılmalı, çocuğun nörolojik gelişimi ve ailede febril ve afebril konvülsiyon öyküsü sorulmalıdır. Hasta görüldüğünde nöbet devam ediyorsa, büyük olasılıkla kompleks FK'dır. Özellikle 30 dakikadan uzun süren ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı FK'lar febril status epileptikus (FSE) adını alır. FSE çocukluk çağı status epileptikusunun %25'ine neden olurken FK'lı çocukların %5'inde görülür (45).

Fizik muayenede; hastanın bilinç düzeyi, meninjal irritasyon bulguları, fontanel şişkinliği ya da gerginliği belirlenmeli, kas tonusundaki değişiklikler ve kas tonusunun bir bölgede azalıp başka bir bölgede çoğalma göstermesi aralıklı kontrollerle dikkatli takip edilmelidir. Tonüs değişikliklerini izlemek fokal nöbetler için önemli olabilir. Genellikle hastaların nörolojik muayeneleri normaldir. Komplike FK'da ise minimal nörolojik bulgu görülebilir (22,24).

Ateşle birlikte geçirilen her konvülsiyon FK değildir. Öyküsünde afebril konvülsiyon olan veya ağır nörolojik bozukluğu ve/veya mental retardasyonu olan çocuklar FK olarak kabul edilmezler. FK tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir (23).

1-Akut semptomatik konvülsiyon

- a) Santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse)
- b) Hiponatremi
- c) Hipoglisemi

- d) Hipokalsemi
- e) Salmonella ve shigella enfeksiyonları
- f) İntoksikasyon
- g) Konvülsif ilaçlar (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, amfetamin, kokain türevi ilaçlar, antikolinergik etkileri olan tüm ilaçlar)

2-Nonkonvülsif nörolojik nedenler

- a) Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında koreatetoz
- b) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c) Shuddering ataklar

3-Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler

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

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

LABORATUAR:

Febril konvülsiyonlarda spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yapılacak tetkikler ayırıcı tanıda yer alan diğer konvülsiyon nedenlerini ve enfeksiyon etiyolojisini aramaya yönelik olmalıdır. FK geçiren bir çocukta ateşle giden santral sinir sistemi enfeksiyonları en önemli klinik sorundur. Yapılan çalışmalarda ilk kez FK geçiren çocuklardaki menenjit insidansı %2-5 olarak bildirilmektedir (46).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından FK'larda lomber ponksiyon yapılmasının tavsiye edildiği durumlar şunlardır (46);

1 yaşın altındaki ilk FK atağında

Meninijal irritasyon bulgularının varlığında

Bilinç bulanıklığı, koma, status epileptikus tablolarında

Hastalık tablosunun giderek kötüleştiği durumlarda

Ateşin uzun süre devam edip konvülsiyonun daha sonra ortaya çıktığı durumlarda

Doktorun hastayı yakından izleme olanağının olmadığı durumlarda

1 yaş altındaki çocuklarda intrakraniyal enfeksiyon bulguları tipik olmayacağı için birçok araştırmacı tarafından bir yaş altında (ya da 18 ay) rutin lomber ponksiyon önerilmektedir. Ancak uygulama zorlukları, çevresel faktörler, transtentoriyel herniyasyon gelişme riski ve invaziv bir girişim olması gibi nedenlerle bu hastalarda lomber ponksiyon kararı hastanın klinik bulgularına göre çocuğu izleyen doktor tarafından verilmelidir (46).

ELEKTROENSEFALOGRAFI:

Febril konvülsiyonlu çocuklarda sıklıkla elektroensefalografi (EEG) çekilmesine karşın tanı değeri sınırlıdır. Basit FK'da EEG %60 normaldir. Ancak yapılan çalışmalarda FK'da EEG bozukluğu %2-86 sıklığında bildirilmektedir. EEG dalgaları ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmektedir. FK'yı takiben ilk hafta içinde EEG'de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilir. Bu nedenle EEG nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir. EEG'nin FK'lı çocuklarda rekürrensi tahmin etmede ya da gelecekte olabilecek afebril nöbetlerin belirlenmesinde değeri yoktur.

Basit FK'da EEG çekilmesi gereksizdir. Kompleks FK'da ise uzun süren ve unilateral FK'larda EEG çekilme endikasyonu vardır (47).

GÖRÜNTÜLEME:

İlk kez basit FK geçiren, nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görüntüleme yöntemlerine (kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans) gerek yoktur. Ancak strüktürel lezyonlardan şüpheniildiğinde fokal nöbetlerde ve nöbetle birlikte fokal nörolojik defisit varsa bilgisayarlı beyin tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere başvurulmalıdır (48).

PROGNOZ:

İlk FK'da risk faktörleri:

FK'da en önemli risk faktörü ateş ve çocuğun yaşıdır. Ateş ne kadar yüksekse FK geçirme riski o kadar artar. İlk FK için 5 risk faktörünün etkili olduğu bildirilmektedir (49);

Birinci dereceden akrabada FK öyküsü
Öncesinde nörolojik gelişim geriliği
Yuvaya devam etme
Yenidoğan döneminde 30 günden fazla süreli hastaneye yatma
öyküsü
Prematüre doğum

Bu risk faktörlerinden en az ikisi varsa çocukların %28'inde FK gelişmektedir. İlk FK'da en önemli risk faktörü birinci dereceden akrabada FK öyküsü bulunmasıdır.

Prematüre doğum, yenidoğan döneminde hastanede uzun süre yatma ve gelişme geriliği gibi durumlar ise suboptimal beyin fonksiyonu göstergesi olması nedeniyle birçok çalışmada risk faktörü olarak belirtilmiştir. FK'lı çocukların %50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır (49).

FK'da rekürrens:

FK'lar genellikle iyi seyirlidir. FK geçiren çocukların %30-40'ında ikinci bir FK görülmekte ve bu grubun yarısı üçüncü FK'yı geçirmektedir. FK'lı çocukların % 9'u ise üçten fazla FK geçirmektedir (22,27).

FK'ların tekrarlama riskini arttıran faktörler (29);

İlk nöbetin 1 yaş altında görülmesi
Birinci derece akrabalarda FK öyküsünün olması
İlk FK sırasında ateşin düşük derecede olması
Nöbet öncesinde ateşin kısa sürmesidir.

FK'nın başlama yaşı rekürrensi etkileyen en önemli faktördür. İlk FK'da yaş ne kadar küçükse rekürrens riski de o kadar yüksektir. FK bir yaş altında başlamışsa %50,3 yaş üzerinde başlamışsa %10 oranında tekrar görülür. Bazı araştırmacılara göre ise ilk nöbetin çok sayıda olması, ateşin 40°C altında olması ve aile öyküsü bulunması tekrarlama riskini arttırmaktadır. Risk faktörlerinin sayısı arttıkça rekürrens oranı da artmaktadır. Hiç bir risk faktörüne sahip olmayan FK'lı çocuklarda rekürrens oranı %

10 iken, bir ya da iki risk faktörüne sahip olanlarda %25-30, üç ya da daha fazla risk faktörü bulunanlarda ise %50-60 arasında bulunmuştur (22,27,29).

Kompleks FK ile rekürrens arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak ilk FK uzun sürerse tekrarladığında da uzun süreceği bildirilmektedir. Risk faktörü olmayan FK'lı çocukların %5'inde FSE görülür. Ancak FSE sırasında ateş düşük ve kısa sürüyorsa, 18 aydan küçükse, nöbet parsiyel tipte ise, nörolojik bozukluk ve ailede afebril konvülsiyon öyküsü varsa FK %72 tekrarlar (22,27,29).

FK'da epilepsi gelişmesi:

FK'nın epilepsiye dönüşüm riski en çok tartışılan konulardan biridir. FK'ların epilepsiye dönüşme riski genel popülasyona göre hafif artmıştır. Genel popülasyonda epilepsi görülme sıklığı %0.5-0.8 iken FK'larda bu oran çeşitli çalışmalarda %2-7 arasında değişmektedir. Basit FK'larda bu oran %1-1.5 iken komplike FK'larda %4-15 olarak bildirilmiştir (27).

FK'dan sonra epilepsi gelişmesinde risk faktörleri şunlardır (22);

Birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsü

FK ortaya çıkmadan önce varolan nörolojik veya gelişimsel anomali

Kompleks FK'lar

Tek risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski %2, iki veya üç risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski %10 dur. Çok sayıda FK geçirme ve FSE epilepsi gelişiminde riski arttıran faktörler arasındadır (22,27).

FK'lardan sonra gelişen afebril konvülsiyonlar generalize, absans, kompleks parsiyel tipte olabilir. Çocukluk çağındaki epilepsilerin yaklaşık %15'inde FK öyküsü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kompleks FK'larla parsiyel epilepsi arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Generalize epilepsisi olan hastaların %68'inde FK'ların basit, temporal lob epilepsisi (TLE) olan hastaların %80'inde ise komplike tipte olduğu gösterilmiştir (23,28).

MORBİDİTE VE MORTALİTE:

Febril konvülsiyonlarda prognoz iyidir. Prospektif kohort çalışmalarda motor defisit ya da ölüm bildirilmemiştir. FSE'de bile mortalite çok düşüktür. FK'lı

çocuklarda zeka davranış ve okul başarısının ya da akademik performansın etkilenmediği ve normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak FSE'de nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (29).

TEDAVİ:

Febril konvülsiyonların prognozu oldukça iyidir. Bu nedenle günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının izlenmesi tartışılmaktadır (23). Fakat anne ve babalar için bir FK'ya şahit olmak korkutucu bir deneyimdir. İlk FK sırasında ailelerin çoğu çocuğunun öleceğini düşünmektedir. Ayrıca aileler tekrarlayan nöbetlerin çocuklarının beynine hasar vererek kalıcı sekillere yol açabileceği endişesini taşırlar. FK rekürrensi ile ilgili buldukları için ateşten çok korkarlar ve adeta bir ateş fobisi geliştirirler. Bu nedenlerden dolayı çocuğu FK geçiren aileler tedavi beklentisi içindedirler.

Tedavide yaklaşımın amacı; akut konvülsiyon durdurmak, rekürrensi önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirerek ateş fobisini azaltmaktır.

FK'larda tedavi akut ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır.

1) Akut tedavi:

FK'da konvülsiyonu durdurma girişimleri genel ilkeleri ile diğer acil konvülsiyonlardaki uygulamalardan büyük bir farklılık göstermez. Bu ifade özellikle antikonvülsiv ilaçlarla yapılan tedaviler için geçerlidir (50).

Konvülsiyon geçiren her hasta için geçerli olmakla birlikte nöbet 15 dakikadan uzun sürmüştüğü acilen konvülsiyonu durdurma girişimlerine başlanmalıdır. Damar yolu açılırken yaşamsal fonksiyonların devamını sağlamak temel kuraldır. Hastaya hava yolu açık kalacak şekilde pozisyon verilmeli, airway, nazal kanül, oksijen maskesi gibi araçlar kullanarak gerekirse oksijen verilmelidir. FK sırasında olası solunum problemi varsa ya da oksijenizasyon sağlanamıyorsa entübasyon kaçınılmazdır. Ancak FK geçiren çocuklarda çok nadiren entübasyon gerekecektir. Yine de FK ile hastaneye başvuran bir hastaya acil girişim sırasında resütasyon için gerekli olabilecek eldeki tüm materyal hazır bulundurulmalıdır (51).

Uzamış FK'larda hasta monitörlene edilmelidir. Hastanın kardiyopulmoner monitörizasyonu sağlanırken çok sıkı tespitler yapılmamalı, ani kasılmalar sırasında oluşabilecek 'karşı kuvvet' oluşumuna, dolayısıyla hastanın hareket kısıtlılığı sonucu kendisine zarar vermesine (kemik kırıkları, yumuşak doku travmaları gibi) engel olunmalıdır (22).

Nöbet anında intravenöz (IV) yoldan verilen benzodiazepinler acil durumlarda ilk tercih edilen ilaçlardır. Ancak küçük çocuklarda IV girişimin genellikle başarısız olduğu düşünüldüğünde likit diazepam (DZP) içeren rektal tüpler güvenli, etkili ve mantıklı bir alternatiftir. Rektal yoldan uygulanan likit DZP'nin emilimi çok hızlıdır.

Etkinliği neredeyse IV etkinliğe eşittir. Dakikalar içinde (2-4 dakika) antikonvülzan plazma konsantrasyonu elde edilir ve akut nöbet kontrolünde oldukça etkilidir. Bir diğer avantajı da aileler tarafından evde uygulanımının kolay olmasıdır (27).

Acil tedavide en çok tercih edilen ilaç olan DZP miyorelaksan, anksiyolitik, sedatif bazen de hipnotik amaçla kullanılacak bir ilaçtır. Toksikite aralığı çok geniştir. Konvülsiyon tedavisinde en etkili veriliş yolu IV yoldur. Acil tedavide 0.3-0.5 mg/kg dozunda 1mg/dk hızında olacak şekilde kullanılır. Doza bağlı olarak ataksi, sedasyon, bazen eksitasyon ve hiperkinezi gibi etkilerinin yanı sıra çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir (52).

Acil tedavide rektal, oral veya IV lorazepam, rektal klonazepam, nazal midazolam daha düşük oranlarda da olsa kullanılmıştır (23).

DZP ve lorazepamın acil nöbet tedavisinde etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada; iki ilacın da etkilerinin hızlı olduğu ancak lorazepamın DZP'den daha etkili olduğu ve etki süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (23).

Midazolam nazal yoldan likit formda ve IV olarak uygulanabilen, suda çözünen, kısa etkili bir benzodiazepindir. FK'larda intranasal midazolam tedavisi ile IV DZP tedavisinin eşit etkinlikte nöbet kontrolü sağladığı gösterilmiştir (23).

FK'lı hastalarda ateşi düşürmek amacıyla ıslak kompres ile soğutma uygulanabilir. Antipiretik ilaç olarak parasetamol 10-15 mg/kg doz ya da ibuprofen 5-10 mg/kg/doz verilebilir.

Genellikle FK'lı çocukların hastaneye yatırılmaları gereksizdir. Çoğu kez bilinç açılana kadar hastalar acil serviste takip edilir. Ateş antipiretiklerle ve soğutularak

düşürülür. İlk kez FK geçiren bir çocukta postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa, klinik durumu stabil değilse, yaşı 18 ayın altında ise, kompleks tipte FK ise ve çocuğun ev koşulları uygun değilse hastaneye yatırılarak birkaç gün takip edilmesi gerekir. Çocuğun daha önce FK geçirme öyküsünün olması menenjit olasılığını ekarte ettirmez. Bu nedenle hastanın meninjal iritasyon bulgularının takibi önemlidir (23,27).

2) Profilaktik tedavi:

FK'lı çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Önceki yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekte idi. Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterildi (22,23,27).

Basit FK'sı olan çocuklara antiepileptik ilaç profilaksisinin gereksiz olduğu ve ateşe yol açan enfeksiyonun tedavisinin, ailenin bilgilendirilmesinin ve kaygısının giderilmesinin çoğu kez yeterli olacağı ifade edilmiştir. FK'larda uzun süreli tedavi nadiren gereklidir. Uzun süreli tedavi; FK rekürrensini arttıran çok sayıda risk faktörü olduğunda önerilmektedir. Tedavinin amacı FK'nın uzun sürmesi ya da sık tekrarlamasını önlemektir. Uzun süreli tedavi FK' nın rekürrensini önlemekte ancak sonradan epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır. FK'da uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi için kabul edilen risk faktörleri şunlardır:

- İlk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi,
- Ailede FK öyküsü,
- Kompleks FK özelliği gösterenler,
- Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği olması,
- Sık tekrarlama (3'den fazla olması) (27,53)

Bu risk faktörlerinden iki ya da daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir. Yapılan bir çalışmada Knudsen ve arkadaşları ikiden fazla risk faktörü olan FK'lı çocuklarda antiepileptik profilaksinin risk faktörü olmayanlara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

FK'lı çocuklarda antiepileptik ilaçlarla profilaktik tedavi 2 şekilde yapılmaktadır (22,27,54).

AİLE EĞİTİMİ:

Febril konvülsiyonda önemli bir konuda ailenin FK hakkında bilgilendirilmesi ve kaygılarının giderilmesidir. FK'lar oldukça rahatsız edici ve dramatik bir görünüm sergileyen, aileyi endişeye sürükleyen olaylardır. İlk kez FK geçiren bir çocuğun ailesi çocuğun öleceğinden korkar ve aşırı kaygılanır. Acil durumlar dışında öncelikle aile sakinleştirilmeli, tıbbi girişim ve rekürrens önlemleri ikinci planda ele alınmalıdır. FK hakkında bilgilendirme ve önerilerde bulunma akut dönem sonrasında yapılmalı ve aile sorularını düzenli soracak düzeyde sakinleştiğinde bilgi edinme fırsatı tanınmalıdır. Ailelere ateşli havalenin görüldüğü kadar korkunç olmadığı ve çoğunlukla beyinde harabiyete yol açmadığı anlatılmalıdır. Ateşli havalenin sara olmadığı ve sonrasında sara gelişme riskinin oldukça düşük olduğu söylenmelidir. Bununla birlikte hastalığın devamı sırasında ya da daha sonra ateşle birlikte oluşan havale tekrarı beklenilebileceği aileye anlatılmalıdır. Ateş yükseldiğinde derece ile nasıl ölçülebileceği, ateşe neden olabilecek faktörleri nasıl azaltabilecekleri ve ateşli hastalıkların nasıl takip edileceği konusunda aile bilgilendirilmelidir (22).

Ailelere tekrar bir havale olacak olursa yapılacaklar hakkında bilgi verilmelidir; öncelikle sakin olunmalı, çocuk yan ya da yüzü aşağı bakacak biçimde karın üstü yatırılmalı, dişlerin kilitlenmesi durumunda dişlerin arasına birşeyler sokmaya çalışılmamalı, ağız açmak için kuvvet uygulanmamalı, çırpınmalar ve kasılmalar sırasında hareketler durdurulmaya çalışılmamalı ve kasılmanın tersi yönde bastırılmamalıdır. Çocuğun yalnızca yakından gözlenmesinin yeterli olacağı, eğer havale 10 dakika içerisinde sonlanmamışsa ambulans ya da araba ile hastaneye getirilmesi gerektiği anlatılmalıdır (22).

Anlatılanlar kısa ve anlaşılır cümleler ile yazılıp aileye verilebilir. Aileye bu genel yaklaşımlar dışında uzun dönem gözlem ve tedavi için de önerilerde bulunulabilir. FK geçiren çocukların ailelerinden gelen sorulardan birisi de aşılama programının devam edip etmeyeceğidir. Yapılan çalışmalar aşılardan sonra oluşan FK sıklığının, eğer aşı ateş yapacaksa diğer ateşli hastalıklardan çok farklı olmadığını göstermiştir. Her çocuk için ayrı karar vermek gerekir. Tekrar riskine karşı ağırlık, bağışıklama sürecinin aksamaması yönünde olmalıdır. Difteri-tetanoz-boğmaca aşısı sonrası FK riskinin ilk 48 saatte, kızamık aşısında ise 7-10 günde olduğu bildirilmiştir (22,27).

EPİLEPSİ

Epileptik nöbet, beyindeki düzensiz elektriksel aktivitelere kaynaklanan, tekrarlayabilen, kendiliğinden başlayan ve biten olaylar topluluğudur. Epilepsi 24 saat veya daha uzun bir zaman diliminde iki veya daha fazla provoke olmayan nöbet geçirme olarak tanımlanır. Nöbetin klinik görünümünü anormal epileptik deşarjın çıkmış olduğu nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler belirler.

Oluşan elektriksel aktivite beyin korteksi ve subkortikal alanlardaki nöronal ağda meydana gelen biyokimyasal olayların bir sonucudur. Hücresel düzeyde epileptiform aktivitenin tespit edilebilmesi için nöronal hiperaktivitenin ve nöronal hipersenkronizimin olması gereklidir.

Epileptik nöbetler başlangıç yeri ve yayılımına göre kabaca iki gruba ayrılır.

Parsiyel nöbetler beynin lokalize bir bölgesinden kaynaklanır ve klinik bulgular tutulan bölge ile ilişkilidir. Fokal deşarjlar sinaptik ve nonsinaptik mekanizmalarla subkortikal alanlara ve kommissural yollarla tüm kortekse yayılacak olursa, sekonder jeneralize olan fokal konvülsiyonu olarak tanımlanır.

Generalize nöbetlerde anormal elektriksel deşarjlar her iki hemisferden ve aynı taraftaki talamokortikal bağlantılardan kaynaklanır. Beyindeki yaygın epileptik aktivitenin kliniğe yansması sadece bilinç kaybı görülen nöbet türünden, ritmik sıçrayıcı ekstremitte atımlarının olduğu bilinç ve postur kaybının eşlik ettiği nöbet tipine kadar değişkenlik gösterir (22).

Afebril nöbet denebilmesi için nöbet esnasında koltuk altından ölçülen ateşin 37,8 derecenin altında olması gerekmektedir. Aynı enfeksiyon sırasında ilk nöbetin febril geçirilmesi durumunda, daha sonraki 7 gün içinde geçirilen afebril nöbetlerin hepsi provoke nöbet kabul edilmektedir (27,34).

İLK AFEBRİL KONVÜLSİYONLARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Perinatal ve antenatal öykünün gelişebilecek nöbetler ve epilepsi riski ile ilgili net bir bildiri bildirilmemekle birlikte uluslararası düzeyde kabul gören üç büyük çalışma vardır (27,37,38).

Bu kapsamlı çalışmaların sonuçlarına göre annenin sosyal sınıfı, demografik ve obstetrik öyküsü incelendiğinde; annenin yaşının, medeni halinin, eğitim durumunun, sosyal statüsünün ve etnik orijinin nöbet geçirme ile ilişkisi bulunmamıştır (38, 39). Nelson'a ait iki farklı çalışmada febril ve afebril konvülsiyon geçirme nedenleri araştırılmış ve beyaz ırkta febril konvülsiyon geçirme olasılığı sosyal sınıf ile ters ilişkili bulunurken afebril nöbetlerle sosyal sınıf arasında ilişki saptanmamıştır (37,40).

Anneye ait faktörler incelendiğinde; annenin gebelikte sigara içmesi, gebelikte maternal kanama olması ile afebril konvülsiyon geçirme riski yakın ilişkilidir (38, 39).

Annenin geçmişinde düşük, kürtaj ve ölü doğumunun varlığı ile çocuğunun konvülsiyon geçirmesi arasında ilişki saptanmamıştır. Annenin kan grubunun Rh (-) olması ile nöbet tipi arasında ilişki yok iken, kan grubunun AB olması durumunda çocuklarında febril konvülsiyon geçirme riski daha düşüktür. Annenin gebelikte sigara içme öyküsü ve hemoglobin düzeyi ile konvülsiyonu sıklığında artış saptanmamasına karşılık (39), bir diğer çalışmada annenin sigara içme alışkanlığı ile febril konvülsiyon geçirme olasılığı artmaktadır (40).

Annenin gebeliğinde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin yüksek olması ile febril konvülsiyon n geçirme olasılığı artar. Özellikle komplike febril konvülsiyon ile preeklampsi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Gebelikte ciddi eklampatik ataklar geçiren annelerin çocuklarında febril ve afebril konvülsiyon geçirme olasılığı artmıştır.

Afebril nöbet geçiren çocukların annelerinde gebelik esnasında kanama geçirme oranı normal popülasyona göre artmıştır. Ayrıca, annenin gebelikte hastaneye başvurma sayısı ile tüm nöbet tipleri arasında yakın ilişki vardır (29). Diğer birçok çalışmada da hastaneye yatırılma etiyolojik nedenler arasındadır (37, 38, 39).

Yapılan çalışmalarda doğumun süresi ve şekli, doğumda fetal distres gelişmesi, fetal kalp atımı, amniyon sıvısında mekonyum olması ile konvülsiyon arasında ilişki kurulamamasına rağmen (37, 38), Greenwood'un sonuçlarında doğumda bebeğin kalp tepe atımının dakikada 100'ün altına düşmesi ve epilepsi gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. Sadece makat doğan bebeklerde konvülsiyon riski artmıştır. Nöbetler epidural anestezi ve doğumda kullanılan lokal anesteziklerle ilişkisizdir. Elektif sezeryan ile doğan bebeklerde komplike febril nöbet geçirme riski (%2) acil sezeryan ile doğan bebeklerden (%1) daha yüksektir (29, 37).

Mekonyumlu amniyos mayili, kalp tepe atımı düşük ve asfiksi şüphesi olan bebeklerde nöbet geçirme riski yüksektir. Doğum sonrası solunum depresyonu yaşayan bebeklerde febril konvülsiyon, idiyopatik afebril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon riski artmış bulunurken basit febril konvülsiyon riski artmamaktadır. Düzenli spontan solunumun başlama süresi 4 dakikayı geçmesi durumunda idiyopatik afebril konvülsiyon geçirme riski çok daha artar (37, 38). Yine aynı çalışmada doğum sonrasında bebeğin ilk ağlama süresi 3 dakikayı geçerse daha sonra epilepsi gelişme riski artmıştır (37).

Basit febril konvülsiyon erkeklerde daha sık görülürken; komplike febril konvülsiyon geçirenlerde fark görülmemiştir. Prematürelilik febril konvülsiyon riskini arttırmaz iken, doğum tartısının 2000 gramın altında olması febril konvülsiyon geçirme riskini arttırmaktadır.

İdiyopatik afebril konvülsiyon geçiren çocuklarda erken neonatal dönemde solunum problemleri, siyanoz, serebral irritasyon ve diğer serebral bulguların saptanma olasılığı yüksektir. Sarılık, sefalhematom, gözlerde pürülan akıntı, umblikal akıntı ve diğer yenidoğan dönemine ilişkin hastalıklarla arasında ilişki kurulamamıştır. Sadece hipotermi ile febril konvülsiyon geçirme riski artmıştır (29,38,39,40).

Anne sütü almayan çocuklarda idiyopatik afebril konvülsiyon ve febril konvülsiyon sıklığı artar. Bunun nedeni olarak anne sütü almayan çocukların hayatın erken dönemlerinde konvülsiyonlara neden olan enfeksiyonlara yatkın olmalarıdır (37). İdiyopatik afebril konvülsiyon, febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon hipoglisemi ile ilişkilidir.

Febril konvülsiyonlar özetlenecek olursa; maternal antenatal sistolik ve diyastolik basınç yüksekliği, hastaneye başvuru sayısı, doğum tartısı, doğumda asfiksidede kalma ihtimali, neonatal solunum problemleri, serebral irritasyon bulguları, düşük rektal ısı, hipoglisemi, anne sütü alamama ile ilişkilendirilmiştir.

Basit febril konvülsiyonlar; erkek cinsiyet, yüksek maternal diyastolik basınç, doğum tartısı, anne sütü alımı ile ilişkilidir. Neonatal bulgu ve hastalıklarla ilişkisi yoktur.

Komplike febril konvülsiyon konvülsiyonlar; maternal antenatal diyastolik basınç, proteinürik preeklampsi, sezeryan ile doğum, doğum tartısı, düzenli solunumun

başlama süresi, siyanotik ataklar, serebral irritasyon hikayesi, rektal ısının düşüklüğü, hipoglisemi ile ilişkili bulunmuştur.

İdiyopatik afebril konvülsiyon; gebelikte kanama geçirme, hastaneye yatma öyküsü, düzenli solunumun başlama süresi, hipoglisemi, rektal ısının düşüklüğü, siyanotik ataklar, serebral irritasyon hikayesi ile ilişkilidir (20,37,39,40).

İLK KEZ GEÇİRİLEN AFEBRİL NÖBETLERİN GEÇİRİLMİŞ FEBRİL KONVÜLSİYON İLE İLİŞKİLERİ

Febril konvülsiyon geçiren çocukların ileride epilepsi hastası olma olasılığı takip süresine bağlı olarak değişebilmekle birlikte genel popülasyonda beklenenden 2-10 kat yüksektir ve %2 ile %7 arasında seyretmektedir (41). Bazı serilerdeki çok daha yüksek insidans oranları vaka seçiminden veya febril konvülsiyonların farklı tanımlanmasından kaynaklanır. Altta yatan nörolojik gelişim bozukluğu olmadığı sürece basit febril konvülsiyon sonrasında provoke olmayan tek afebril nöbet geçirme olasılığı ise genel popülasyondaki kadardır (41). Febril konvülsiyonları izleyen afebril nöbetlerin çoğu kısa süreli generalize tonik-klonik nöbetlerdir ve genellikle selim seyirlidir. Bazı çocuklar yalnızca bir veya birkaç afebril nöbet geçirdikten sonra nispeten kısa sürede remisyona girerler.

Epilepsi riskinin febril nöbetlerin nüks sayısı ile orantılı olarak artmakta olduğu, tüm çalışmalarda olmasa bile bazı çalışmalar tarafından ortaya konmuştur. Ateşin başlangıcı ile febril nöbetin ortaya çıkışı arasında geçen sürenin kısa olması da epilepsi riskinde artış ile ilişkili olabilir.

Az sayıda yayında belirtildiği kadarıyla tekrarlayan febril konvülsiyonların sayısı, ilk febril konvülsiyondan önceki ateşli sürenin uzun olması ve ilk febril konvülsiyonun status epileptikus şeklinde geçirilmesi provoke olmayan nöbetler için risk faktörleridir(39). Fakat Sapir ve ark. Yaptığı çalışmada ateşli hastalığın başladığı günden nöbete kadar geçen sürenin uzunluğu önemli bir faktör olarak bulunmamıştır (42). Febril konvülsiyonları takip eden afebril nöbetlere yakalanma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk nöbetten sonraki birkaç aydır. Buna rağmen Rochester çalışmasında afebril nöbetlere yakalanma riskinde bir miktar artışın orta yaşlara kadar devam ettiği görülmüştür (29).

Provoke olmayan nöbet gelişimi için belirlenmiş en önemli risk faktörleri; 15 dakikadan uzun süren febril nöbetler, parsiyel nöbetler, aynı gün içinde çok sayıda geçirilen nöbetler, nörolojik ve gelişimsel gerilik, nöbetlerin erken yaşta (özellikle 1 yaşından önce) başlaması, çok sayıda febril nöbet geçirme, EEG’de epileptik aktivitenin olması ve ailede birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsünün olmasıdır (37,39,40). İlk üç risk faktörü komplike febril konvülsiyon olarak gruplanır. Bir başka çalışmada bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan çocukların ateşli nöbet geçirme riski %0.9 bulunmuş, üç risk faktörü olanların %9.2’sinde epilepsi geliştiği gözlenmiştir. Komplike febril konvülsiyon geçiren çocuklarda provoke olmayan nöbet geçirme sıklığı %17 iken, basit febril nöbetlerden sonra bu oran %2.5’tir .

Yapılan birkaç çalışmada komplike febril konvülsiyonun her bir kriterinin provoke olmayan nöbet için ayrı ayrı belirleyici olduğunu göstermektedir. Komplike febril konvülsiyonlar parsiyel provoke olmayan nöbet sıklığını artırırken generalize nöbet sıklığını etkilememektedir (29).

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda genel popülasyona göre generalize ve parsiyel provoke olmayan nöbet geçirme sıklığı artmakla birlikte, parsiyel nöbet geçirme olasılığı biraz daha yüksektir.

Provoke olmayan parsiyel ve generalize nöbetlerin prognostik faktörleri farklıdır. Fokal karakterli febril nöbetler, tekrarlayan ve uzun süreli geçirilen febril nöbetler provoke olmayan parsiyel nöbet geçirme sıklığını artırırken çok sayıda geçirilmiş olan febril nöbetler de generalize nöbetlerin olma ihtimalini kuvvetlendirir. Aile öyküsünde epilepsi olması ve hastanın ilk febril nöbetini 1 yaşından önce geçirmesi genellikle generalize afebril nöbet sıklığını etkiler. Parsiyel febril konvülsiyonlar afebril nöbet gelişme riski olarak diğerlerine göre en önemli kriterdir (43).

Febril konvülsiyonlar sonrasında gelişen afebril nöbetler ve epilepsi sendromları genellikle generalize tonik-klonik nöbetler, temporal lob epilepsisi, parsiyel nöbetler, juvenil miyoklonik epilepsi ve EEG’de sentrotemporal diken bulguların eşlik ettiği benign epilepsilerdir (44). Febril konvülsiyonların sonradan ortaya çıkan parsiyel epilepsilerle özellikle de temporal lobdan kaynaklananlarla olan ilişkisi uzun tartışmalara konu olmuştur. Febril konvülsiyonlardan sonra en sık olarak görülen

epilepsi tipi temporal lob epilepsisi olmakla birlikte, neden olarak gösterilen en önemli kriter geçirilen nöbetin süresinin uzunluğudur (44).

İLK AFEBRİL NÖBET İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nöbet geçirme hastaların sosyokültürel etkinliklerini sınırlandırır, birçok kişisel seçimlerin önüne geçer. Nöbetlerin çok farklı nedenleri olmakla birlikte bir kısmında altta yatan nedenin ortadan kalkması halinde nöbet sonlanır. Hastaların bir kısmında da nöbetlerin uzun süre tekrarlamaya eğilimli olmasından dolayı kronik ilaç tedavisi gereklidir. Başka hastalıklarla bir araya geldiğinde etkileşim yapabilir, nadiren acil medikal müdahale gerektirir. Beklenenin dışında bulunan anamnez ve fizik muayene bulguları klinisyenleri gerekli tetkiklere yönlendirir. Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilere göre yapılan rutin tetkiklerin (örneğin; lomber ponksiyon, laboratuvar testleri, acil görüntüleme gibi) aciliyeti ve gerekliliği yoktur. Bu tetkikler yeni gelişen nörolojik defisit, uzun süreli mental durum değişikliği gibi klinik durumlarda sadece seçilmiş vakalara uygulanmalıdır.

İlk kez geçirilen nöbet ile başvuran hastalarda gerekli hallerde uygulanması gereken diagnostik tanısal işlemler sırasıyla:

Nöbet semiyolojisinin değerlendirilmesi

Kullanılan ilaçların sorgulanması ve değerlendirilmesi

Rutin laboratuvar testleri

Beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi

İlk 24 saat içinde hastanın EEG ile değerlendirilmesi

İlk 1 hafta içinde uyku-uyanıklık EEG'sinin tekrar değerlendirilmesi

Gerekli görüldüğü takdirde MRI ile değerlendirilmez.

Acil servise başvuran hasta hızlı bir şekilde nöbetin başlama tarzı, uyku-uyanıklıkla ilişkisi, yayılımı, semiyolojik karakteri, süresi ve ateş ile ilişkisi açısından sorgulanır; vital bulgular ve oksijenizasyonu değerlendirilir. Hasta acil servise başvurduğu anda havayolunun açıklığı, solunumu ve dolaşımının varlığı kontrol edilir. Ateş ölçümü yapılır ve nöbetin epileptik olup-olmadığı ve antikonvülzan tedavi öyküsü sorgulanır. Tüm çocuklara rutin olarak kan basıncı ve kan şekeri de bakılmalıdır.

Ateş ve nöbetle gelen çocuklarda en sık ateş nedenleri:

Viral enfeksiyonlar

Otitis media

Akut tonsillit

Üriner sistem enfeksiyonları

Menenjit

Gastroenterit

Alt solunum yolu enfeksiyonları

Aşı reaksiyonları

10 dakikadan uzun süren nöbet sonrasında post-iktal ateş varlığı'dır (55).

Hikaye:

Acil servise başvuran nöbet geçiren hasta stabilize edildikten sonra ayrıntılı hikayesi sorgulanmalıdır.

Nöbetin klinik karakteri özellikle de epileptik veya non-epileptik nöbet ayırımı için önemlidir. Yaşanan epileptik nöbet ise nöbetin semiyolojik sınıflandırılması kabaca yapılmalıdır. İkinci basamakta nöbetin etiyolojik nedeni uyku/uyanıklık döngüsü, görme bozukluğu ve/veya baş ağrısının varlığı, okul başarısı, gelişim basamakları, eşlik eden semptomlar ve durumlar (örneğin; ateş, enfeksiyon, travma, dehidratasyon, hipertansiyon gibi), nöbeti tetikleyen faktörler (örneğin; uykusuzluk, toksik madde alımı, fotik uyarı gibi), komorbidite (geçmişte ve halen devam eden hastalıkları), ailede nöbet öyküsünün varlığı sorulmalıdır. Kafa travması, enfeksiyonlar, metabolik ve/veya dejeneratif hastalıklar, vasküler ve/veya kan hastalıkları, beyin tümörleri, beyinin gelişimsel problemleri ve/veya displazileri ve idiyopatik nedenler araştırılmalıdır. Nöbet nedeni olabilecek veriler, fizik muayene bulguları ve semiyolojik sınıflama birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik değerlendirme:

Genel fizik muayene yapılırken hastanın bilinç durumu, cilt rengi, pupiller yanıt, fundus muayenesi, postürü, yürümesi, refleksleri, baş çevresi ölçümü, kan basıncı, serum glukoz değeri kaydedilmelidir.

Genel pediatrik yaklaşımın ardından ayrıntılı nörolojik muayene yapılarak her bir bulgu not edilir. Nöbet esnasında ve sonrasında eşlik eden bazı semptomların anlamlı olması dışında hikaye ve klinik muayenenin değeri destekleyen yeterli kontrollü çalışma halen yoktur. Konvüzyonun epileptik olduğunu düşündüren en önemli belirteçler siyanoz, daha düşük oranda hipersalivasyon, dil ısırma ve nöbet sonunda oryantasyon bozukluğudur (44).

Biyokimyasal ve Hematolojik testler:

Nöbet geçirmekte olan çocuklardan acil şartlarda istenmesi gereken tetkikler:

Tam kan sayımı

Glukoz

Üre

Elektrolitler

Kalsiyum

Kreatinin

AST, ALT

Kreatinin fosfokinaz (CPK) / Prolaktin

Tam idrar analizi

Gerekli durumlarda toksikolojik inceleme'dir. (56).

Elektrolit bozuklukları birçok doku ve organı özellikle de beyin aktivasyonunu etkiler. Elektrolit bozukluklarının en sık rastlanan klinik bulguları nörolojik bulgular olmakla beraber nöronal hasarın ciddiyeti ile uyumludur. Bu bulgulara nöbetler de eşlik edebilir veya hızlı ilerleyen nörolojik semptom ve bulgular acil yaklaşım gerektirebilir (53).

Akut ve ağır elektrolit bozuklukları çoğu zaman nöbetlere neden olur özellikle de hipo ve hipernatremi, hipokalsemi ve hipomagnezemi önemlidir. Başlamış olan

nöbeti kontrol etmenin tek yolu, elektrolit bozukluğunun hızlı tanısı, doğru yaklaşımla düzeltilmesi ve kalıcı beyin hasarının engellenmesidir (57).

Elektrolit dengesinin sağlanması, beyin hücrelerinde iyonların içeri ve dışarı hareketlerinin düzenlenmesi ve kan-beyin bariyerinin korunması için gereklidir. Hücre zarlarındaki iyon gradientlerindeki değişiklikler doğrudan ya da dolaylı olarak nöronal uyarıya ve epileptiform aktiviteye neden olurlar.

Beyinde elektrolit bozukluklarına bağlı olan değişiklikler genellikle yapısal olmamakla birlikte fonksiyoneldir ve geri dönüşümlüdür. Fakat bunun sonucu olarak gelişen nöbetler yapısal bozukluklara sebep olarak olayın kalıcı olmasına yol açtıkları için erken tedavi yaklaşımı gereklidir. Nöbetler genellikle generalize tonik-klonik, nadiren de parsiyel olur. Elektrolit bozukluklarının hızlı düzeltilmesi de nöbetleri arttırabilir. Elektrolitlerin normalden düşük veya yüksek olmasının gelişebilecek nöbet tipinin kestirilebilmesinde yararı yoktur.

Osmolarite ve sodyum değişiklikleri nöronal depresyon, ensefalopati tablosu yaparken bazı vakalarda ise nöronal irritabiliteye sebep olur(58). Benzer şekilde hiperkalsemi ve hipermagnezemi de nöronal depresyon ve ensefalopati tablosuna sebep olur. Ters olarak ise hipokalsemi ve hipomagnezemi ise nöronal irritabilite yaparak nöbetlere sebep olabilir. Potasyum bozuklukları ise nadiren merkezi sinir sistemi bulguları yapar, en önemli klinik bulgusu kas gücünde azalmadır. Nöronal depresyon ve ensefalopatinin en önemli bulguları konfüzyon ve hafif kognitif bozukluktur. Bu bulgulara baş ağrısı, letarji, halsizlik, tremor ve kraniyal sinir tutulumları ve fokal nörolojik bulgular eşlik eder.

Altı aydan küçük süt çocukları hariç tutulduğunda hiponatremi sıklıkla epileptik nöbetlere eşlik eder (58). Çocuklarda ve adolesanlarda nöbet sonrasında hiperglisemi, hipoglisemi ve elektrolit bozuklukları gibi metabolik değişiklikler nadiren görülür.

Elektrolit bozukluklarına sekonder gelişen ensefalopatilerde en önemli EEG bulgusu normal zemin aktivitesinde yavaşlamadır. Seri EEG çekimi yapılabilirse bozulmanın zamanla progressif seyri tesbit edilebilir. Organizasyon bozukluğu zamanla artar iken fotik veya diğer dış uyarılara karşı reaktivite de değişir. EEG bulguları ensefalopatinin ağırlığı ile korrele olarak artar fakat etiyolojinin tespitinde spesifitesi azdır. Metabolik ensefalopatilerde EEG'de değişik derecelerde yavaşlama, trifazik dalgalar, epileptiform dalgalar saptanır ve kural olarak tedavi sonrasında tamamen

düzelirler. Hiponatremi genellikle nonspesifik yavaşlamaya neden olur. Çok düşük sodyum düzeylerinde ise öncelikle posterior yavaşlama diffüz delta aktivitesi ile devam ederken klinik olarak papillödem gelişir. Hipokalsemide erken EEG bulgularında dalga formları alfadan teta ve deltaya değişir. Generalize diken, dalga ve burst dalga formları da gözlenebilir. Serum kalsiyum düzeyleri, nöbet eşiği ve patolojik EEG bulgularının başlangıç eşiği arasında kesin ilişki yoktur. Hiperkalsemide ise EEG’de hızlı aktivite, delta dalgalarında burst aktivite, teta dalgalarında yavaşlama, zemin aktivitesinde özellikle frontal aktivitede yavaşlama gözlenir. Kalsiyum seviyesi normale döndüğünde ise yavaşça normale döner (2).

Sonuç olarak nöbet geçiren seçilmiş vakalarda altta yatan elektrolit bozukluğu düşünülürse özellikle sodyum, kalsiyum ve magnezyum bakılmalıdır. Erken tanı ve tedavi kalıcı beyin hasarlarının gelişmesini önler.

Epileptik nöbetlerle psikojenik epileptik olmayan nöbetlerin ve generalize tonik klonik nöbetler ile kompleks parsiyel nöbetlerin ayırıcı tanısında şüpheli olaydan ilk 10-20 dakika sonra artmış olan serum prolaktin düzeyleri kullanılır. Artmış prolaktin düzeyleri aynı zamanda tilt testi sonrasında oluşan senkop ataklarında da görülür (3). Artmış serum prolaktin düzeyleri epileptik nöbeti senkoptan ayırmaz. Ayrıca epileptik olan ve olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısında kreatinin fosfokinaz da yardımcı değildir.

Nöbet sonrasında bazı hormonlarda düzey değişiklikleri saptanabilir. Değişik çalışmalarda ACTH, kortizol, vazopressin, büyüme hormonu, beta-endorfin düzeylerinde artış, TSH düzeylerinde birbiri ile uyumlu olmayan değişiklikler bildirilmiştir. Fakat nöbet tanısı için kullanılmaz. Generalize tonik-klonik nöbet sonrası geçici olarak ölçülen arteriyel kanda pH düşmeleri, serumda glukoz, kreatin fosfokinaz ve laktat düzeyinde artışlar önemlidir. Uzamış nöbet sonrasında BOS’ta hücre artışı olabilir bu sayı 10 hücre /mm³’ün üzerinde olursa intrakranial inflamasyon düşünülmelidir (22,23,26).

Toksikolojik testler fazla ilaç alımı ve ilacın kötü kullanımından şüphelenildiği durumlarda bilgi verebilir. Ayrıca, laboratuvar testleri fizik muayene sırasında bilinç kaybı olan ve metabolik ensefalopati düşündüren bulguları olan hastalarda da kullanılmalıdır.

Amerikan Nöroloji Akademisi laboratuvar tarama testlerinin her çocukta rutin olarak uygulanmamasını ancak seçilen vakalarda yapılmasını önermektedir (48). Doğru

alınan hikâye, ayrıntılı genel ve nörolojik muayene halen epilepsi tanısının konmasında köşe taşı kabul edilmektedir (48). Elektrolit bozukluklarına sekonder oluşan nöbetlerde uzun dönemli antiepileptik kullanımı önerilmemektedir çünkü elektrolit bozukluğunun devam ettiği vakalarda antikonvülzan ilaç tedavinin faydası olmamaktadır (51).

Serebrospinal Sıvının incelenmesi:

Acil servise ateş ve nöbet ile başvuran her çocuğun nöbetten önceki klinik durumu sorgulanmalıdır.

Febril konvülsiyonu geçiren hastanın genel durumu düşüklüğü veya uykuya eğilimi, son 1 saatten daha uzun sürede Glaskow Koma Skoru 15'in altında olması ve eşlik eden ense sertliği, peteşi ve/veya gergin ve pulsatil fontaneli olması durumunda menenjit varlığı kabul edilerek hastaya yaklaşılmalıdır.

Onsekiz aydan küçük, antibiyotik tedavisi altında kompleks nöbet geçiren ateşli çocuklar yatırılarak lomber ponksiyon yapılmalıdır. Onsekiz aydan küçük hastalarda nöbet tipi ne olursa olsun enfeksiyon odağının bulunamaması da lomber ponksiyon için endikasyondur. Altı aydan küçük süt çocuklarında bilinç kaybı ve kendine gelmenin geciktiği durumlarda meninjal irritasyon bulguları olmasa bile serebrospinal sıvı bulguları anormal olabilir. Yüksek sensitivite ve spesifitesinden dolayı serebrospinal sıvının incelenmesi meninjal bulguları olan febril nöbet geçirmiş olan çocuklarda serebral enfeksiyonu dışlamak için kullanılmaktadır (59).

Genel olarak 6 aydan küçük süt çocukları haricinde, çocuklarda ve erişkinlerde serebrospinal sıvı incelemesi sadece serebral enfeksiyon şüphesi varlığında yapılmalıdır (50,54). Serebrospinal sıvı incelemesi genel olarak ateş varlığı ile birlikte genel durumun kötü olduğu durumlarda kontrendikedir.

Yaşı 18 ayın altındaki çocukların nöbeti 15 dakikadan uzun sürmüştü, 24 saat içinde birden sık nöbet geçirmişse ve fokal bulguları gözlenmişse komplike febril nöbet tanısı konularak hasta yatırılmalı ve yatışında lomber ponksiyon planlanmalıdır veya 2 saat sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Komplike febril nöbetlerde bakteriyel menenjit riski %9 iken basit febril nöbetlerde bu oran %3'tür.

Bin dokuz yüz seksen ile 1990 arasında yapılan çalışmalara göre popülasyonun en sık menenjit geçirme yaşı 1 ay ile 11 ay arası bulunmuştur. Bu durum H. influenza aşısının kullanıma girmesiyle azalmakla birlikte halen 1 yaş altı en riskli gruptur. Bu

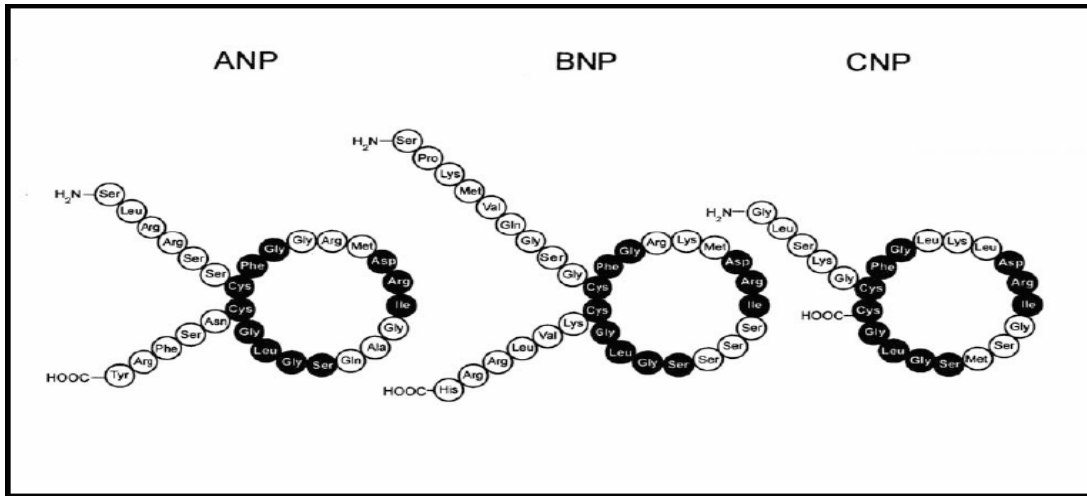
nedenle Amerikan Pediatri Akademisi'nin 12 ayın altına kesin olarak ve 18 ayın altına ise gerekli durumlarda LP yapılmasını önermektedir (51,54).

Fakat ilk kez geçirilen afebril nöbet öyküsü olan çocuklarda serebrospinal sıvı incelemesinin değeri henüz kanıtlanmamıştır.

NATRIÜRETİK PEPTİDLER (NP)

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atriyal/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Beyin/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir(CNP). Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP' nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP' nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokardda bulunur.

ANP, BNP, CNP' de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil-1) (58).



Şekil-1:Natriüretik peptidlerin yapısı

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar(58).

KALP NP SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP' ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptit reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı edilmesi hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisine yol açar (2,3).

RAAS' inde vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar.

NP' LERİN RENAL ETKİLERİ

NP' ler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi (glomerüler filtrasyon hızı) arttırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlarlar.

ANP Salgılanımı : ANP primer olarak atriyumda sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (38). Damar içi volüm artışı nedenli atriyum duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopresin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip

küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NTproANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (59).

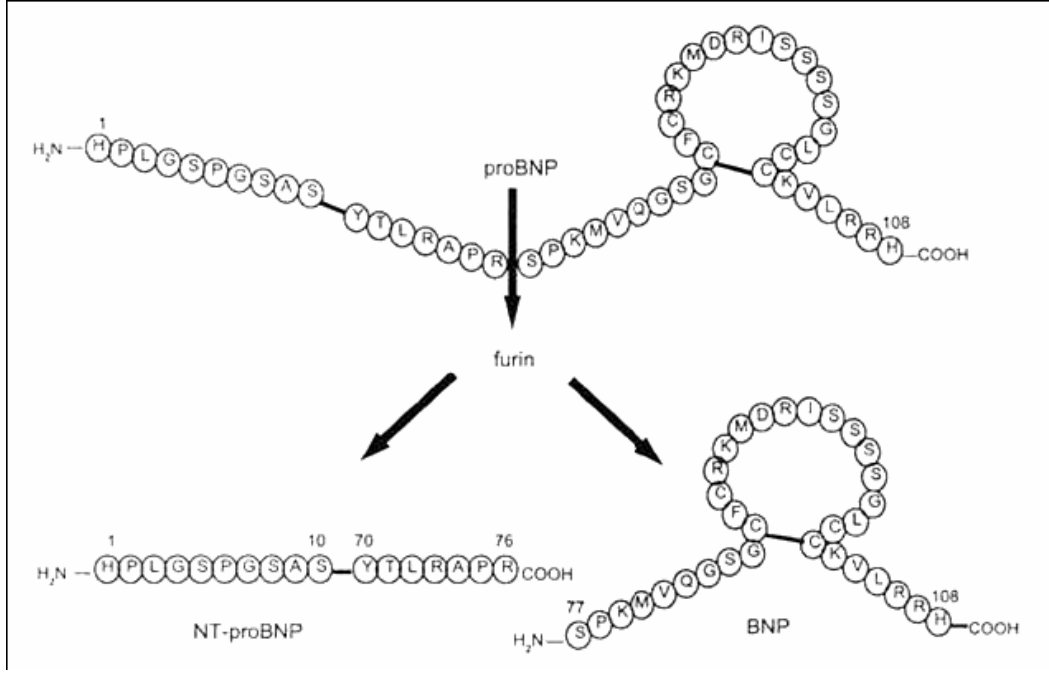
BNP salgılanımı: BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar. Kısacası, Pro BNP, Pro ANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. Pro BNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolik olan N terminal BNP'ye parçalanır (57). ProBNP (108 aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez (Şekil-3). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 amino asitlik proBNP'yi kodlar (60).

Pro BNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve Ntpro-BNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. Ntpro-BNP ve BNP'nin kardiyomyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır. NTpro-BNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (1).

In vitro deneylerde proBNP'nin NTpro-BNP ve BNP' ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır(şekil2).

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur.

Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (58).



Şekil-2: proBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NTpro-BNP'ye enzimatik dönüşümü

CNP: ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP, damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaksan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildedir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır(58). Fiziksel egzersiz sonrasında KKY ve kontrol hastalarında yükselme saptanmamıştır (58).

DNP: Dendroaspis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptittir. Yeşil Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortak, ancak N- ve C terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP geni, gerek yılan gerekse memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, "DNP benzeri peptit" insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir. Ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DNP'nin, ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler.

NP Reseptörler ve NP' lerin Kandan Temizlenmesi

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) ise NP' lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP' lerin afiniteleri ANP>BNP, NPRB'ye NP' lerin affiniteleri CNP>ANP şeklindedir. NPR-A, büyük damarların endotelinde, NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. BNP'ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C, NP' lerin bilinen fizyolojik etkilerinde görev almaz,

NP' lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi, dolaşımdan temizlenmesinde esansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir. Bu durum, BNP'nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin %95'inden fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan NP' ler, ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler.

NP'ler, nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. NP' lerin bu enzime afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N terminal-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (58). NP sistemi, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. NP ve prohormon fragmanlar içerisinde BNP, rutin tanıda en sık kullanılanıdır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir (58).

NP' lerin İnvitro Stabilitesi:

EDTA'lı kanda oda sıcaklığında ANP, stabil değildir. Aprotinin eklenmesi, çok az etki oluşturur. Buna karşılık, NT-proANP EDTA'lı kanda birkaç gün dayanır. BNP

ve NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat, bazı yayınlara göre 2-3 gün stabil kalır(61). Bu nedenle BNP, NT-proANP ve NT-proBNP'nin in vitro stabiliteleri (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur.

NP Ölçümünde Kan Alma Koşulları:

Katekolamin ya da RAAS hormonlarının ölçümü için kan alımında uyulması gereken kurallar, NP' ler için de geçerlidir. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır çünkü ANP egzersiz sonrası yükselir.

Çalışmaların çoğunda kan alımı, yatar pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrasında gerçekleştirilmiştir. Gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan örnekleri günün aynı saatlerinde alınmalıdır. İlaç etkileşimleri yeterince bilinmemektedir. Ancak ACE inhibitörleri KKY'nde nörohormonal aktivasyonu baskılamaktadır.

ATEŞ TANIMI

Ateş; vücut sıcaklığının, ölçüldüğü yere göre ortalamadan 1 °C daha yüksek olmasıdır.

Normal ortalama vücut sıcaklığı 37 °C'dir. Ancak gün içinde değişiklikler gösterir; egzersiz, sıkı giyinme, sıcak hava, sıcak yiyecek ve içecekler ile vücut sıcaklığı yükselebilir. Sağlıklı insanlarda uyku sırasında vücut ısısı 2°C düşebilir. Menstrüel siklusun ikinci yarısında ve hamile kadınlarda vücut ısısı progesteron etkisi ile hafifçe yükselir.

Sıcaklık ölçümünün; rektal 38 °C, oral 37,8 °C, aksiller 37,2 °C'nin üzerinde oluşu ateş olarak tanımlanmaktadır.

İdeal olan, aorta ısının ölçülmesidir. Ancak, klinikte bu ısı özafagus yoluyla ölçülebilir.

Normal koşullarda ise bu ısıya en yakın ölçüm dış kulak yolundan timpan zarından yapılan ölçümdür. Bunun yanında ağız, rektal ve koltuk altı ısısı da ölçümde kullanılır. Ağızdan ölçülen ısı aorta ısısından 0,4°C, koltuk altı ısısı ise 1°C daha düşüktür. Normalde rektal ısı ağızdan alınandan 0,6°C daha yüksek bulunur. Ancak normal vücut ısısı tek bir ölçümle değerlendirilemez (62).

Ateşin Kademeleri (aksiler ölçüme göre) :

Subfebril Ateş 37,2-38 °C

Hafif Ateş 38-38,5 °C

Orta Ateş 38,5-39 °C

Yüksek Ateş 39-40 °C

Hiper Ateş 40-43 °C

ATEŞ PATOGENEZİ

Çoğu omurgalıda akut faz reaksiyonunun bir parçası olarak gelişen ateş, uyuma yönelik otonomik, nöroendokrinolojik ve davranışsal bir yanıttır. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerin bulguları benzerdir ve etkenden bağımsızdır.

Ateş hipotalamusun anterior preoptik nükleusu (HAPN) tarafından yönetilir. Vücut sıcaklığının yükselmesi bu alandaki termostatik "set-point" in yeniden düzenlenmesiyle olur. En önemli termoregülatör mekanizma, kan akımının deriden derin vasküler yatağa yönelmesi ve deriden sıcaklık kaybının önlenmesidir.

Ateşin oluşumunda ekzojen pirojenler (çeşitli M.O' lar ve onların endotosin, egzotoksinler, ilaçlar, antijen-antikor kompleksleri gibi) (Tablo 1) ve endojen pirojenler (esas olarak IL-1) (Tablo 2) rol oynar. Ekzojen pirojenler monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilir ve bu hücrelerden endojen pirojenik sitokinler (IL-1, TNF, İnterferonlar, IL-6 gibi) salınırlar.

Büyük molekülü (15000-30000 dalton) bu sitokinler sistemik dolaşıma verilirler. Bu moleküller MSS' de HAPN bölgesinde lokal endotel hücrelerinde PG sentezine yol açarlar.

Normalde sitokinler kan-beyin bariyerini geçemezler. Ancak MSS' de hipotalamustaki sirkumventriküler organlardan olan organum vasculosumda kan-beyin bariyeri yoktur, sitokinler bu bölgeden geçer ve buradaki nörohumoral reseptörleri etkileyerek PG, monoamin ve cAMP sentezine yol açarlar. Özellikle PGE2 olmak üzere prostoglandinler direkt olarak veya tam bilinmeyen nörotransmitterlerin yardımıyla HAPN' daki ateş ayar düğmesinin daha yükseğe ayarlanmasına yol açarlar, bunun sonucunda hipotalamustan gerek serebral kortekse gerekse de vazomotor merkeze ateşin arttırılmasına yol açacak impulslar gönderilir. Korteksin etkilenmesiyle kişi ateşin artmasına veya ısı kaybının azaltılmasına (sıcak yere gitme, kalın giyinme, sıcak şeyler

içme isteği, ısı kaybını azaltıcı vücut postürü alma gibi) yönelik davranışlar gösterir. Vazomotor merkez sinyalleriyle deriden ısı kaybını azaltıcı vazokonstriksiyon, ısı oluşumunu arttırıcı kas titremesi gelişir. Ayrıca otonomik sinyaller ile terleme azatılır, endokrin etkilerle (azalmış vasopressin ile idrar artarak vücutta ısıtılması gereken sıvı miktarı azaltılır) ısı kaybı en aza indirilir. Ateş yanıtı MSS tarafından yönlendirilen bazı adaptif nöroendokrin mekanizmaları da devreye sokar, bu mekanizmalar vücudun ateşe yol açan mikrobiyal etkenlere direncini arttırıcı niteliktedir. Ateşe yol açan etkenler ortadan kalkınca ve pirojen sitokin salınımı kesilince HAPN ısı ayar düğmesi yine eski normal durumuna geçer ve söz konusu etkiler geriye döner ve normal ateş durumu sağlanır(63).

Ekzojen pirojenler

Virüsler (İnfluenza, CMV, EBV)

Bakteriler

Peptidoglikan

Endotoksin

Enterotoksinler (S. aureus enterotoksin A, B, C, D, E)

TSS toksinleri

Eritrojenik toksin

Kapsül polisakkaritleri

Tüberkülin

Fungal antijenler

Antijen antikor kompleksleri

İlaçlar

Pirojenik steroidler (Etiokolanolon, safra tuzları)

IL-1, IL-2, TNF, İnterferonlar

Endojen pirojenler (pirojenik sitokinler)

IL-1 (Alfa, beta)

TNF (alfa, beta)

IL-6

İnterferon (alfa, beta, gama)
IL-11,
LIF (Leukemia inhibitory factor)
CNTF (Ciliary neurotropic factor)
Oncostatin M
Cardiotropin-1

Normalin üzerinde her bir derece ateş artması; bazal metabolizmada yaklaşık %10-12, günlük sıvı ihtiyacında 7,5 ml/kg/gün, kalp atım hızında 25 atım /dk, solunum hızında 3,4 solunum sayısı /dk, oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde artışa yol açar. Vital bulgulardaki değişiklikler özellikle yüksek ateş varlığında kardiyopulmoner veya metabolik hastalığı olan hastalarda yetmezlik veya dekompanzasyona yol açabilir (64).

Ayrıca sıvı (300- 500/ml/m²/0C/gün) ve elektrolit kaybı artar. Akut faz proteinleri (CRP, α -1 Antitripsin, Haptoglobulin, Serum Amiloid A protein, Ferritin) IL-1, TNF ve IL-6'ya cevap olarak artar. Vücut demir ve çinko düzeyleri azalır.

Ateşin olası yararları; vücut sıcaklığının artırılması invazyon yapan bakterilerin makrofajlarca öldürülmesini artırır, pek çok mikroorganizmanın replikasyonunu önler. Ateşli hastada serum demiri minimuma iner, serum ferritini artar ve serbest demir azalmış olur; bu da yüksek ısıda demir ihtiyacı artmış olan patojen bakterilerin üremesini azaltır. Ateş varlığında metabolizma, bakteriyel büyüme için gerekli olan glikozun yakılmasından daha çok, proteoliz ve lipolize yönelir. Ateş sırasında gelişen iştahsızlık nedeniyle glikoz gereksinimi, hareketlerde azalma geliştiği için de kasların enerji substratı gereksinimleri azaltılır, konağın olumsuz etkilenme riski azalır. Kana serbest glukoz geçişinin azalması bakteri üremesini olumsuz etkiler. Ateşli dönemde karaciğerde akut faz reaktanlarının yapımı artar. Bu proteinlerden bazıları çoğu mikroorganizma için gerekli olan iki değerli katyonları bağlar. Sonuçta gelişen net etki olarak konak organizma, mikroorganizmalara karşı uyumsal bir üstünlük sağlamış olur.

Ateşin olası sakıncaları: Özellikle yüksek ateş, kronik kardiyopulmoner hastalık, metabolik hastalık gibi durumlarda altta yatan hastalığın dekompanzasyona girmesine veya metabolik instabilite oluşmasına neden olabilir. Ayrıca febril konvüzyon için riskli yaş grubundaki çocuklarda ve epilepsisi olan çocuklarda ateşle presipite nöbetlere yol

açabilir. Yüksek ateş gebelerde potansiyel teratojen olabilir. 40°C derece üzerinde olan ateş, MSS ve diğer sistemlere zarar verebilir (65).

Hipertermi: Hipotalamik termostat normal düzeyde olmasına karşın beden derecesinin yükselmesidir. Pirojenik sitokinlerle alakasızdır ve diğer akut faz cevapları yoktur.

Antipiretikler etkisizdir. Cilt sıcak ama kurudur. Isı yapımının artması veya ısı kaybının azalması söz konusudur. Hipertermi nedenleri nörolojik hastalıklar, sıcak çarpması (Genellikle çok sıcak ve nemli ortamlarda yapılan egzersizler neden olur), zehirlenmeler, malign hipertermi, tirotoksikoz, feokromasitoma, nöroleptik malign sendrom, gibi nedenlere bağlıdır.

Hipertermi nedenleri

ISI YAPIMININ ARTTIĞI DURUMLAR

Sıcak çarpması

Anesteziye bağlı malign hipertermi

Nöroleptik malign sendrom (fenotiazin, haloperidol vs)

Tirotoksikoz

Feokromasitoma

Katatoni

Kokain, amfetamin

Deliryum tremens

Status epileptikus

Generalize tetanoz

ISI KAYBININ AZALDIĞI DURUMLAR

Nöroleptik malign sendrom

Sıcak çarpması (sıkı kalın giysilerle sıcak nemli havada yapılan aşırı egzersizler)

Dehidratasyon

Antikolinergik ilaçlar (terlemeyi önleyerek)

HİPOTALAMİK ATEŞ

Nöroleptik malign sendrom

İntrakraniyal kanama, ensefalit, sarkoidoz

İntrakraniyal granulom, travma

Hipotermi: Vücut sıcaklığının 35°C altına inmesi olarak tanımlanır. Hipotermi daha çok küçük prematüre bebeklerde görülür, üremi, miksödem, açlık, travma, sepsis, ensefalit, metabolik hastalıklar, şok ve ağır sedasyona bağlı olarak gelişebilir. Yaşanılabilir en düşük vücut sıcaklığı 26 °C, en yüksek sıcaklık ise 43 °C'dir (66).

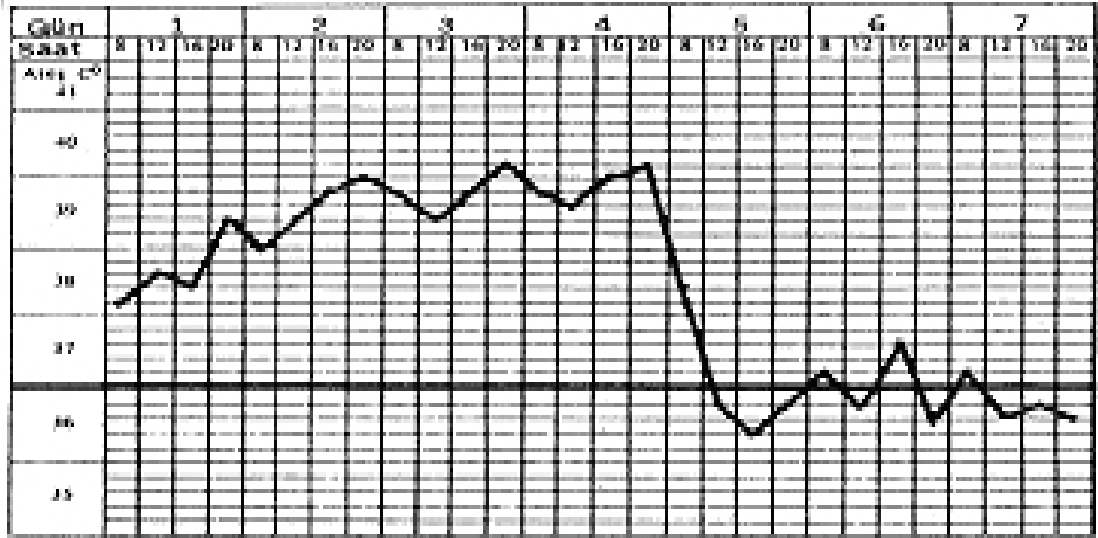
Ateşin dönemleri:

İlk faz: Prodromal faz olarak adlandırılır ve yaklaşık olarak 15-90 dakika sürer. Bu dönemde eksojen projenlerin termal etkileri üzerine endojen pirojenlerin salınması eklenir. Bu dönemde farklı ısılar için termoregulator merkez yeniden resete yönelir.

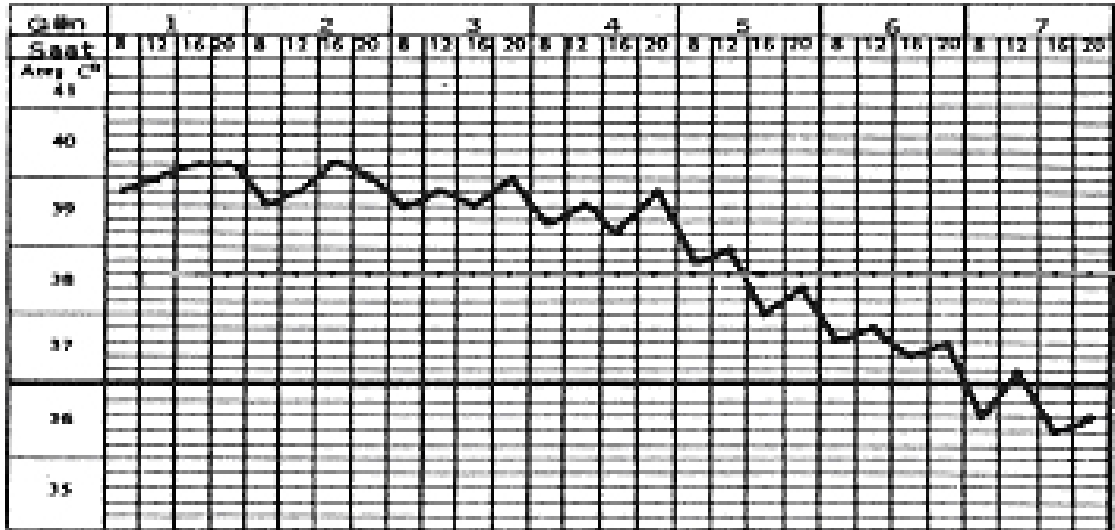
İkinci dönem: Artış fazı olarak adlandırılır ve termoregulator merkezin yeni ısı düzeyine reset edildiği dönemdir. Sempatik lifler vasıtasıyla gönderilen uyarılar bu dönemde etkili olurlar. Deri ve deri altı dokudaki vazokontrüksiyon sıcak oluşumunu artırır. Kas, karaciğer ve kalp gibi organlarda sempatik kompartmanın etkisi ile ısı oluşumu artırılır. Termogenezis tiroid hormonları ile bu olaya katılır.

Üçüncü dönem: Klimaks fazı olarak adlandırılan bu dönemde vücut ısısı son noktaya ulaşmış, sempatik uyarı durmuştur. Bu dönemde parasempatik kompartman aktif durumda olup, deri damarlarında vazodilatasyon gelişir ve periferik damar direnci azalır. Hastalar sıcak ve deri kırmızıdır. Hasta terler, kondüksiyon, radyasyon ve buharlaşma ile ısı kaybeder.

Dördüncü dönem: Ateşin düşüş dönemidir. Ateş pik düzeyden düşmeye başlar ve vücut ısısının düşmesiyle karakterizedir. Ateşin düşmesi litik veya kriz şeklinde olur (şekil 3,4). Kriz şeklinde düşme ısının 1-2 saat içinde aniden azalmasıdır. Ateşin düşmesi ile nabız ve solunum hızında azalır.



Şekil 3: Ateşin kriz şeklinde düşmesi



Şekil 4: Ateşin lizis şeklinde düşmesi

MATERYAL VE METOD

Çalışma 2008-2009 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 1 ile 6 yaş arasında değişmekte olan toplam 280 çocuk üzerinde yapıldı. Planlanan çalışma için ailelerden ve hastane etik kurulundan 14 Temmuz 2008 tarihli 7751 Sayılı onam alındı.

Hasta grupları ve kontrol grubu için ayrı ayrı detaylı bir form hazırlanarak bilgiler kaydedildi. Bu formun birinci bölümde özgeçmiş, soygeçmiş, konvülsiyon süresi, nöbet sıklığı, kronik hastalık varlığı, araya giren enfeksiyon varlığı, ilaç kullanım öyküsü, yaş ve cinsiyeti içeren anamnez, ikinci bölümde ateş, tansiyon, nabız, nörolojik bulgu varlığı içeren fizik muayene, üçüncü bölümde ise laboratuvar bilgileri kaydedildi.(Ek 1, Ek 2)

Çalışma sürecinde 106 erkek ve 111 kız olmak üzere toplam 239 hasta çalışmayı tamamladı. Hasta grubundan (basit febril konvülsiyon, afebril konvülsiyon ve basit ateşli hastalık) 24, kontrol grubundan 17 çocuk takiplere gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunu 74 erkek, 78 kız; kontrol grubunu 32 erkek,33 kız oluşturdu.

Çalışma grubumuz basit febril konvülsiyon grubu, afebril konvülsiyon grubu, epilepsi grubu, basit ateşli hastalık grubu ve kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Kronik karaciğer hastalığı, kardiyak hastalığı, kronik renal hastalığı, kronik akciğer hastalığı, endokrin hastalığı, malnütrasyonu olan ve anemi tanısı ile takip edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Her bir grup için çalışmaya katılma kriterleri ayrıca belirlendi.

Hastaların nabızları ateşle uyumlu olarak artmış tespit edildi. Tüm hastaların tansiyonları değerlendirildi ve patolojik değer tespit edilmedi.

Basit febril konvülsiyon grubunda ortalama yaşı $3,51 \pm 1,90$ 15 erkek, 12 kız olan 27 çocuk mevcuttu. Tüm olgular basit febril konvülsiyonlu olan çocuklardı. Basit febril nöbet daha önce hiç nöbet geçirmemiş 1 ay ile 5 yaş arasında olan çocuklarda nöbet esnasında ateşin 38,3 derece ve üzerinde olması ile karakterize, sürenin 15 dakikadan kısa ve generalize karakterde olduğu ve 24 saat içinde sadece 1 kez görülen nöbet tipidir. FK tanısı; hastanın FK yaş sınırları içinde olması, konvülsiyonla birlikte vücut ısısının yüksek tespit edilmesi, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaması ve konvülsiyona neden olabilecek elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk,

entoksikasyon, travma ve patolojik nörolojik bulgu (serebral palsi, mental motor retardasyonu gibi) olmaması kriterleri ile konuldu. 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal özellik gösteren konvülsiyonlar komplike FK olarak değerlendirildi. Komplike febril konvülsiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2 hasta komplike febril konvülsiyon olarak kabul edilmesi ve 8 hasta da takiplere gelmemesi sebebi ile çalışma dışı bırakıldı.

Afebril konvülsiyon grubunda ortalama yaşı $4,66\pm 1,49$ olan 6 erkek, 9 kız olan 15 çocuk mevcuttu. Afebril konvülsiyon nöbet esnasında koltuk altından ölçülen ateşin $37,8$ derecenin altında idi. Afebril konvülsiyon grubundan 6 hasta takiplere gelmediğinden çalışmaya dâhil edilmedi.

Epilepsi grubunda ortalama yaşı $5,20\pm 1,31$ olan 12 erkek, 12 kız olan 30 çocuk mevcuttu. Çocuk nöroloji polikliniğinden klinik ve EEG bulguları ile bir çocuk nöroloğu tarafından epilepsi tanısı olan hastalık grubu olarak değerlendirildi. En az 2-3 aydır nöbet geçirmeyen antikonvüzyon tedavi altında olmayan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Tedavi ve takibini düzenli yaptırmayan ve son 3 ay içerisinde nöbet geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2 hasta epilepsi grubunda olup son 6 ay içerisinde nöbet geçirmeleri sebebi ile çalışma dışı bırakıldı.

Basit ateşli hastalık grubunda ortalama yaşı $4,27\pm 1,73$ olan 41 erkek, 45 kız olan 86 çocuk mevcuttu. Basit ateşli hastalık grubu çocuk polikliniğine başvurup ortalama 4-6 saat içerisinde ateşi $38,1^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ateşi gelişen, tanısı bir doktor tarafından tespit edilmiş olan akut tonsilit, akut nazofarenjit, akut otit gibi basit enfeksiyondan kaynaklanan çocuklar olacak şekilde belirlendi. Doktor takibinde maksimum 5 gün içinde 8antibiyotik alsın almasın) ateşin düşme şartı arandı Her olguda hemogram, CRP, hemokültür, idrar kültürü alındı ve PA akciğer grafisi çekildi. Üreme hiçbir olguda saptanmadı. Olguların ateşleri dijital alet ile kulaktan ölçülerek kaydedildi. Menenjit, bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, septik artrit ve osteomyelit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Uzun süredir ateşi olan ve antibiyotik tedavisi altında olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Basit ateşli hastalık grubundan 6 hasta; 3 olgu uzun süredir antibiyotik tedavisi alması, 2 olgu 2-3 gündür ateş hikayesi olması ve bir olgu da takibe gelmemesi sebebi ile çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubunda ortalama yaşı $4,66\pm 1,56$ olan 32 erkek, 33 kız olan 65 çocuk

mevcuttu. Kontrol grubu ise sağlam çocuk polikliniğine başvuran herhangi bir enfeksiyon odağı bulunmayan, kronik hastalık özgeçmişi olmayan çocuklardan oluşturuldu. 17 hasta kontrol grubunda olup takiplere gelmemesi sebebi ile çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan basit febril konvülsiyon, afebril konvülsiyon ve epilepsi gruplarındaki olgular cinsiyet, FK başlama yaşı, ailelerin eğitim düzeyleri, anne-baba akrabalık durumu, kardeşlerinin sağlık durumu, gestasyon süreleri, doğum ağırlığı, prenatal, natal, postnatal yaşadığı sorunlar, ailede FK ve epilepsi öyküsü, nöromotor gelişimleri, nörolojik muayeneleri, FK geçirme sıklığı, prodromal semptom ve enfeksiyon varlığı, kullandıkları antiepileptik ilaçların etkinliği yönünden değerlendirildi.

Başvuru anında tüm hastaların tam kan sayımı, biyokimyasal tetkiklerden glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), akut faz proteini olarak creaktif peptit (CRP), tam idrar tahlili, kan kültürü ve arka-ön akciğer grafileri değerlendirildi.

Çalışma gruplarımızdaki olgularda iki defa NT-proBNP hormon düzeyine bakıldı. İlk NT-proBNP hastalardan şikayetlerinin başlangıcından ortalama 4-6 saat içerisinde; 2. değer 24-48. saat dilimlerinde alınmak üzere planlandı. Nt-proBNP ölçümü için kan EDTA'lı tüplerde toplandı. Plazmadan ayrıştırıldı ve -20 derecede saklandı. Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kiti ile modüler analitik E1010/2010 immünoanaliz cihazında çalışma yapıldı. Çalışma dışı bırakılan basit febril konvülsiyon grubundan 8 hasta, afebril konvülsiyon grubundan 6 hasta, basit ateşli hastalık grubundan bir hasta ve kontrol grubundan 17 hasta planlanan saat aralıklarında kontrole gelmediğinden; toplam 34 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen

parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

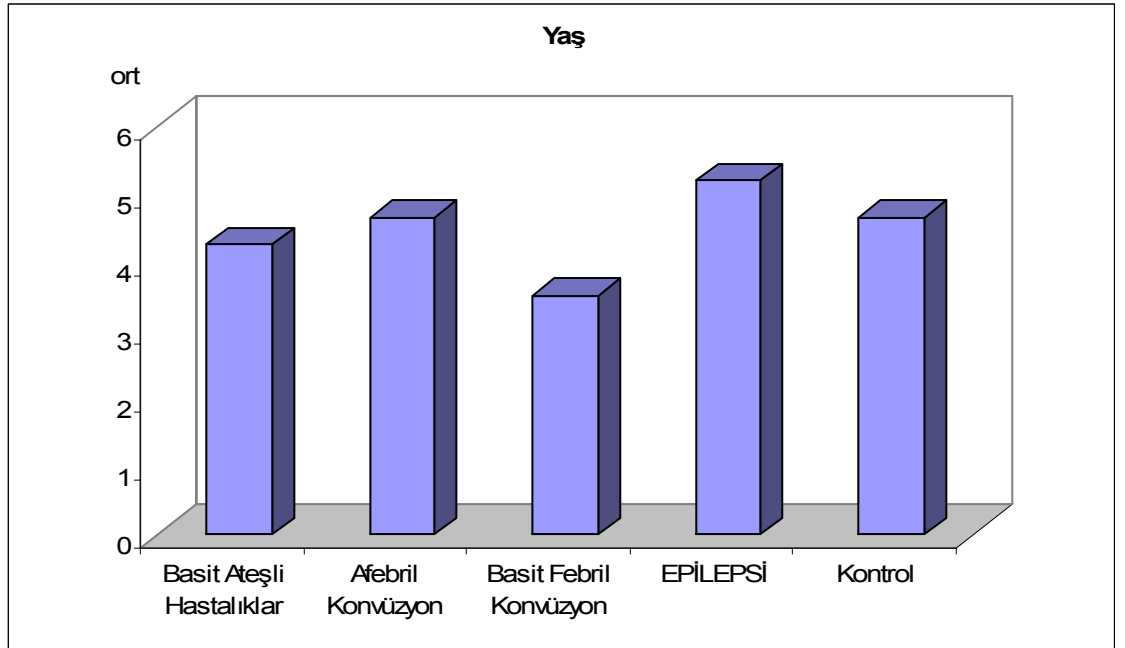
BULGULAR

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yaşları 1 ile 6 arasında değişmekte olan toplam 239 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları $4,41 \pm 1,68$ 'dir.

Tablo 1: Gruplara göre yaş (yıl) değerlendirmesi

	Basit Ateşli Afebril Hastalıklar	Afebril Konvülsiyon	Basit Febril Konvülsiyon	Epilepsi	Kontrol
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Yaş	4,27±1,73	4,66±1,49	3,51±1,90	5,20±1,31	4,66±1,56

Oneway ANOVA Test kullanıldı.



Şekil 5: Grupların yaşlara (yıl) göre dağılımı

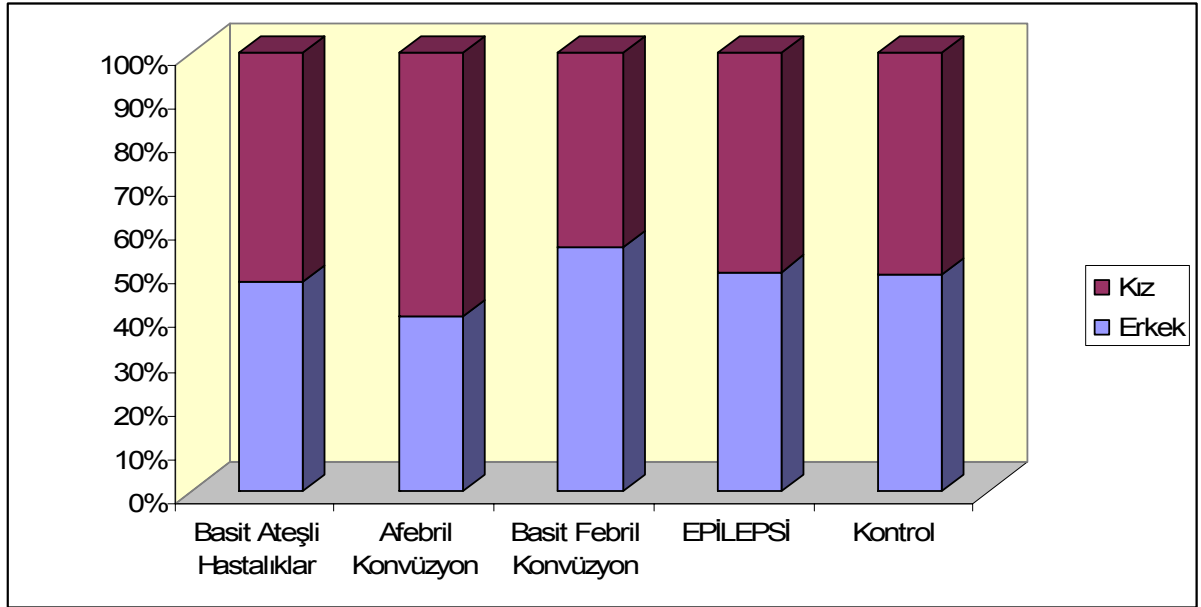
Gruplara göre çocukların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Basit febril konvülsiyon grubunun yaş ortalaması, epilepsi ($p:0,003$ $p < 0,01$) ve kontrol ($p:0,023$; $p < 0,05$) gruplarından

anlamalı düzeyde düşüktür. Diğer gruplardaki çocukların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo2: Gruplara göre cinsiyet değerlendirilmesi

	Basit Ateşli Hastalıklar	Afebril Konvülsiyon	Basit Febril Konvülsiyon	Epilepsi	Kontrol	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	41 (%47,7)	6 (%40,0)	15 (%55,6)	12 (%50,0)	32(%49,2)	0,907
Kız	45 (%52,3)	9 (%60,0)	12 (%44,4)	12 (%50,0)	33(%50,8)	

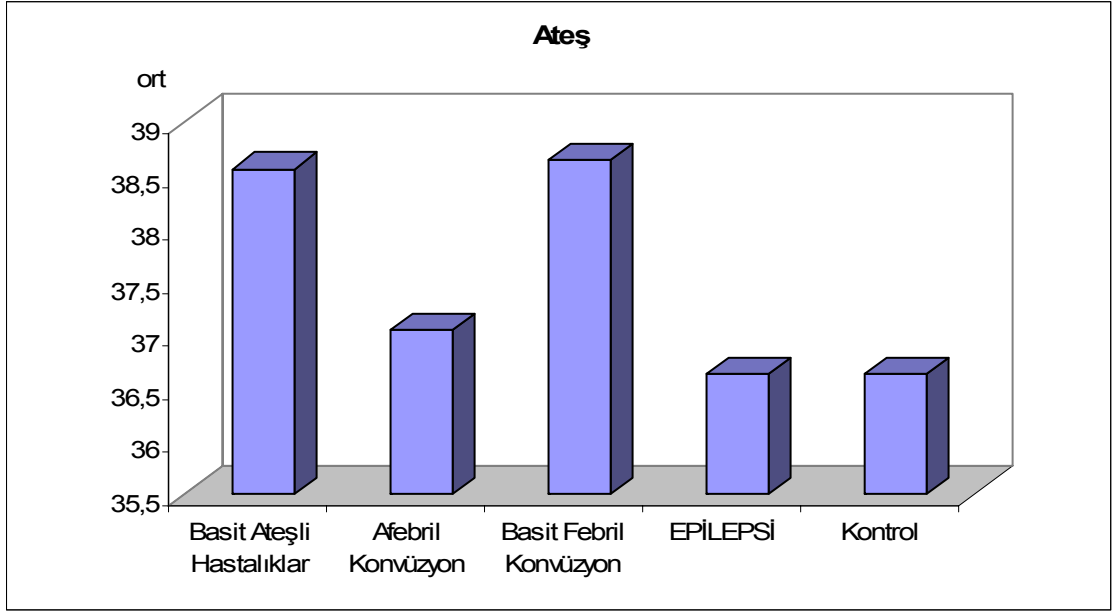
Ki-kare Test kullanıldı.



Şekil 6: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Grupların cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülememektedir ($p>0,05$).

Kız olgularda yaş ortalaması $4,31\pm 1,75$; erkek olguların ortalama yaşı $4,52\pm 1,61$ olarak saptanmış olup cinsiyetlere göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p:0,356$; $p>0,05$).



Şekil 7: Grupların ateş (celcius) ölçümlerine göre dağılımları

Gruplara göre çocukların ateş ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Basit ateşli hastalıklar grubunun ateş ortalaması, afebril konvülsiyon ($p:0.001$; $p < 0.01$), epilepsi ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve kontrol ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından anlamlı düzeyde yüksektir. Afebril konvülsiyon grubunun ateş ortalaması, basit febril konvülsiyon ($p:0.001$; $p < 0.01$), epilepsi ($p:0.045$; $p < 0.05$) ve kontrol ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından anlamlı düzeyde düşüktür. Basit febril konvülsiyon grubunun ateş ortalaması, epilepsi ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve kontrol ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından anlamlı düzeyde yüksektir. Basit ateşli hastalıklar ile basit febril konvülsiyon ve epilepsi ile kontrol grubunun ateş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 3: Grupların konvülsiyon süre ve nöbet sıklığına göre dağılımı

	Konvüzyon süre (dk) Ort±SD	Nöbet sıklığı (yıl) Ort±SD
Afebril konvülsiyon	7,85±4,05	3,66±1,03
Basit FK	5,70±2,38	2,50±2,00

Afebril konvülsiyon grubunda konvülsiyon süresi 5 dk ile 15 dk arasında değişmekte olup; ortalaması 7.85 ± 4.05 dakikadır. Basit FK grubunda konvülsiyon süresi 1 dk ile 10 dk arasında değişmekte olup; ortalaması 5.70 ± 2.38 dakikadır.

Afebril grubunda nöbet sıklığı 3 yıl ile 5 yıl arasında değişmekte olup; ortalaması 3.67 ± 1.03 yıldır. Basit febril konvülsiyon grubunda nöbet sıklığı 1 yıl ile 5 yıl arasında değişmekte olup; ortalaması 2.50 ± 2.00 yıldır.

Tablo4: Gruplara göre 4.-6. saat ve 24-48. saat Nt- proBNP değerlendirmesi

	Basit FK	Afebril Konvülsiyon	Epilepsi	Basit Ateşli Hastalıklar	Kontrol	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Nt-proBNP						
4.-6 saat	254,18±224, 30 (159,00)	92,40±65,54 (68,00)	111,75±100, 86 (95,00)	152,67±102,08 (131,50)	74,62±34,28 (66,00)	<i>0,001**</i>
	(Medyan)					
Nt-proBNP						
24-48.saat	189,14±162, 29 (130,00)	90,00±44,58 (71,00)	100,00±47,0 4 (89,50)	125,04±77,79 (113,00)	86,47±17,56 (90,00)	<i>0,001**</i>
	(Medyan)					
⁺⁺ <i>p</i>	<i>0,047*</i>	<i>0,712</i>	<i>0,920</i>	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	
⁺ <i>Kruskal Wallis test</i>			⁺⁺ <i>Wilcoxon işaret testi</i>			
[*] <i>p<0.05</i>			^{**} <i>p<0.01</i>			

Tablo 5: Kontrol grubu ve hasta grupları arasında Nt-proBNP'nin 4-6. saat ve 24-48.saat ölçümlerinin grup içi (Post HOC) değerlendirmeleri

	Nt-proBNP 4.-6. saat P	Nt-proBNP 24.-48. saat P
Basit ateşli hastalık- Kontrol	0,001**	0,001**
Basit FK- Kontrol	0,001**	0,001**
Afebril konvülsiyon-Kontrol	0,644	0,724
Epilepsi- Kontrol	0,240	0,391

Tukey HSD test

Tablo 6: Nt-proBNP'nin 4-6. saat ve 24.-48.saat ölçümlerinin grup içi (Post HOC) değerlendirmeleri

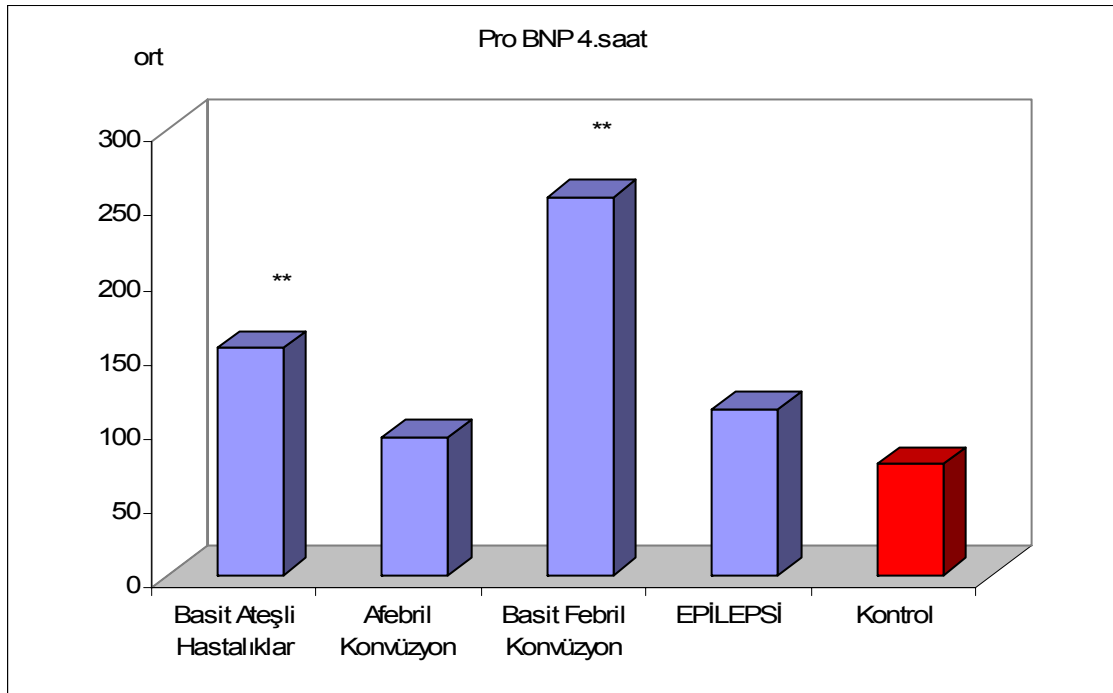
	Nt-proBNP 4.-6.saat P	Nt-proBNP 24.-48 saat P
Basit ateşli hastalıklar -Afebril Konvülsiyon	0,014*	0,046*
Basit ateşli hastalıklar – basit FK	0,047*	0,156
Basit ateşli hastalıklar- Epilepsi	0,015*	0,043*
Afebril Konvülsiyon – basit FK	0,001**	0,037*
Afebril Konvülsiyon – Epilepsi	0,773	0,461
Basit FK-Epilepsi	0,003**	0,034*

Tukey HSD test

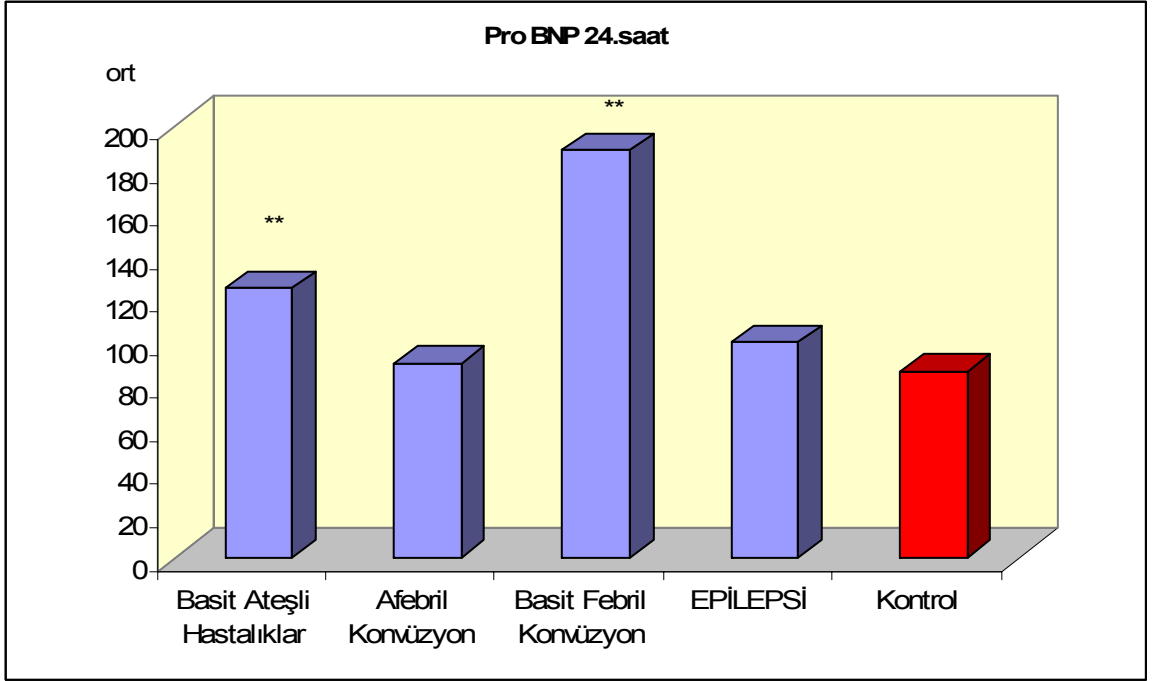
Gruplara göre 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Basit ateşli hastalıklar grubunun 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyi, afebril konvülsiyon ($p:0.014$; $p<0.05$) grubundan yüksek; basit FK ($p:0.047$; $p<0.05$) grubundan düşük, epilepsi ($p:0.015$; $p<0.05$) ve kontrol ($p:0.001$; $p<0.01$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Afebril konvülsiyon grubunun 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyi, basit FK ($p:0.001$; $p<0.01$), grubundan

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Basit FK grubunun 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyi, epilepsi (p:0.003; p<0.01) ve kontrol (p:0,001; p<0,01) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Diğer gruplar arasında 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

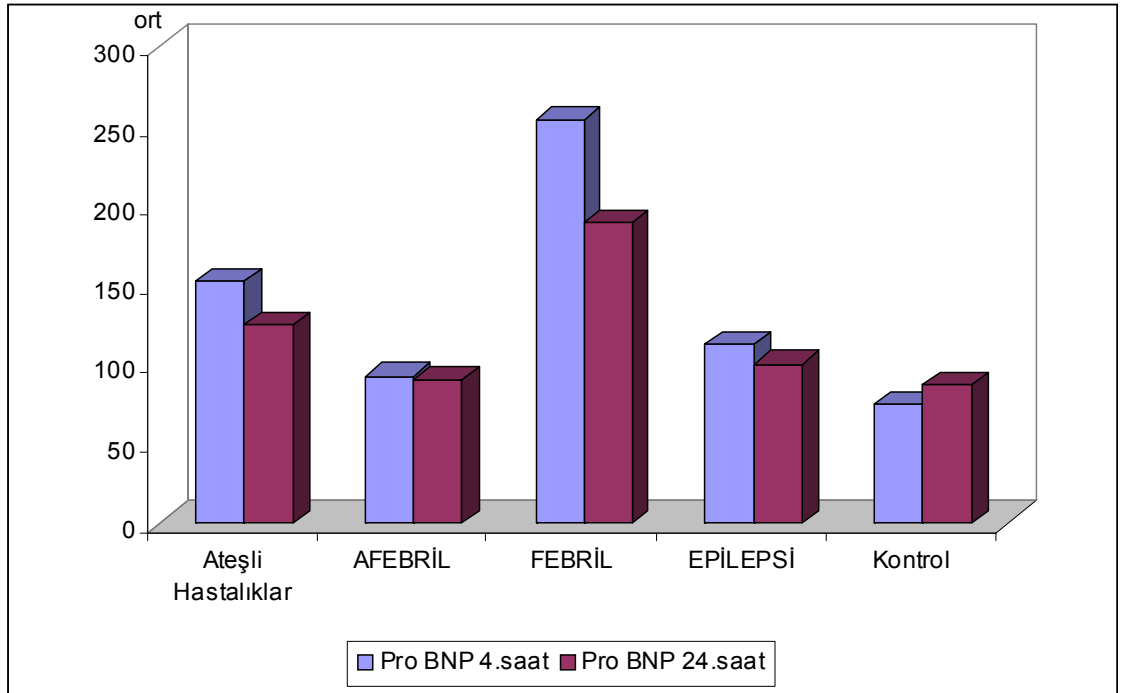
Basit ateşli hastalıklar grubunun 24.-48 saat Nt-proBNP düzeyi, afebril konvülsiyon (p:0.046; p<0.05), epilepsi (p:0.043; p<0.05) ve kontrol (p:0.001; p<0.01) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Afebril konvülsiyon grubunun 24. saat pro-BNP düzeyi, FK (p:0.037; p<0.05), grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Basit FK grubunun 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyi, epilepsi (p:0.034; p<0.05) ve kontrol (p:0,001; p<0,01) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Diğer gruplar arasında 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



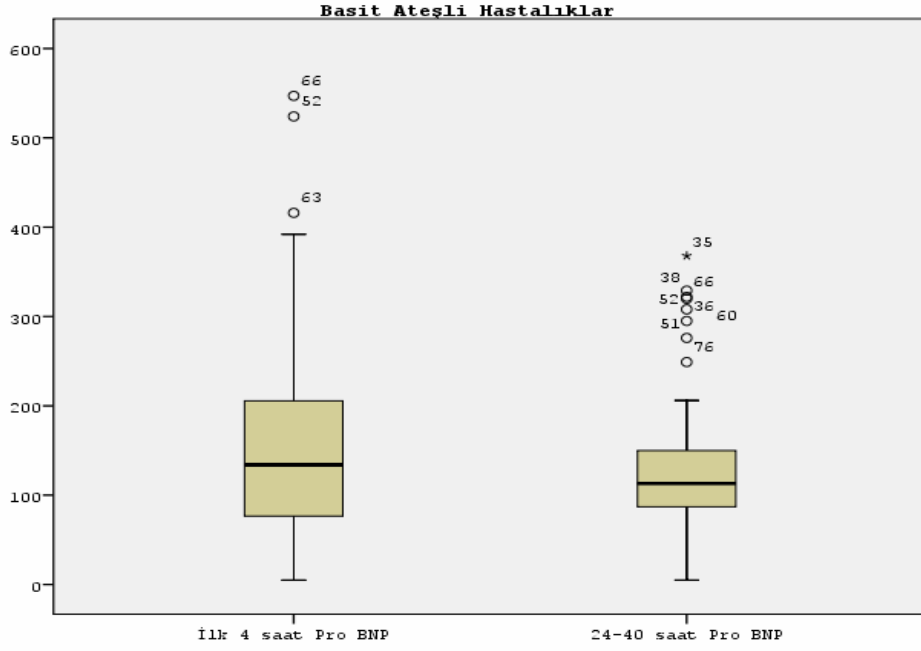
Şekil 8: Çalışma gruplarının 4.-6. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması



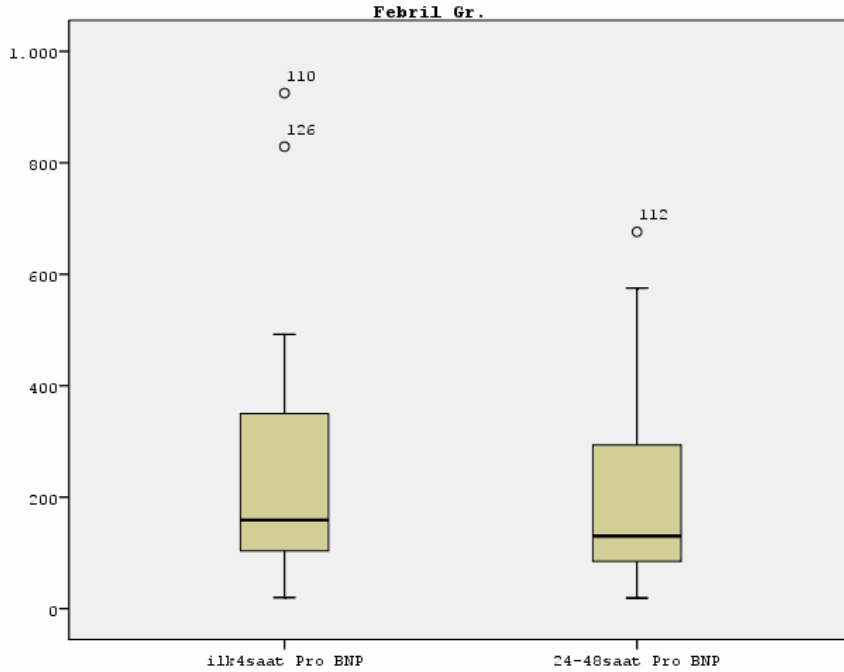
Şekil 9: Çalışma gruplarının 24.-48. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması



Şekil 10: Nt-proBNP (pg/ml) düzeylerinin 4.-6. saat ve 24.-48. saat gruplara göre dağılımı



Şekil11:Basit ateşli hastalık grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



Şekil12:Basit febril konvülsiyon grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP (pg/ml) düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Basit ateşli hastalıklar grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Afebril konvülsiyon grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48 saat Nt-proBNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Basit FK grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Epilepsi grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyine göre 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 7: Gruplara göre 4-6. saat ve 24.-48. saat Na değerlendirmesi

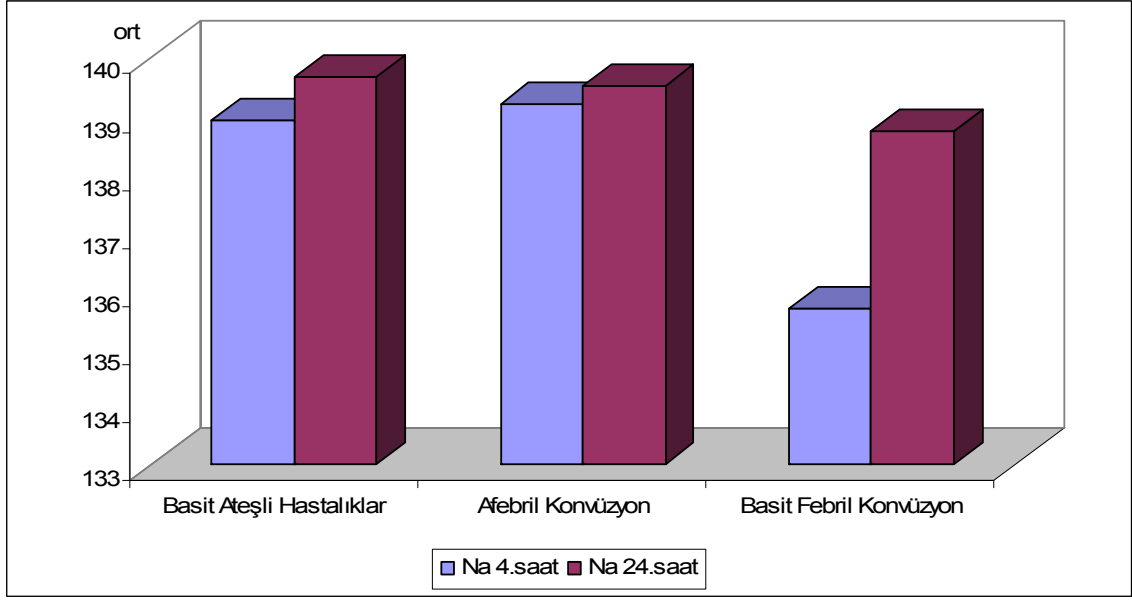
	Basit Ateşli Afebril Hastalıklar	Afebril Konvülsiyon	Basit FK	Epilepsi	Kontrol	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Na						
(mmol/l)	138,92±2,51	139,20±3,72	135,70±5,72	139,87±3,91	140,33±2,51	0,001**
4.-6.saat						
Na						
(mmol/l)	139,69±2,25	139,53±2,23	138,74±2,17	-	-	0,009**
24-48.saat						
⁺⁺ p	0,028*	0,732	0,002**	-	0,624	

⁺ Oneway ANOVA test

⁺⁺ Paired Sample t test

** $p<0.01$

NOT: Epilepsi ve Kontrol Grupları 24. saat Na değeri ölçülen olgu sayısının yetersizliğinden dolayı karşılaştırma dışı bırakılmıştır.



Şekil 13: Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48. saat Na (mmol/l) düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48. saat Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Basit ateşli hastalıklar grubunda; 4.-6. saat Na düzeyine göre 24.-48. saat Na düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Afebril konvülsiyon grubunda; 4.-6. saat Na düzeyine göre 24.-48. saat Na düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Basit FK grubunda; 4.-6. saat Na düzeyine göre 24.-48. saat Na düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 8: Gruplara göre 4.-6 saat ve 24.-48 saat WBC değerlendirmesi

	Basit Hastalıklar	Ateşli Afebril Konvülsiyon	Basit FK	Epilepsi	Kontrol	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
WBC						
(G/I)	12,12±3,99	12,13±6,36	13,74±6,26	6,68±2,02	8,89±1,86	0,001**
4.-6. saat						
WBC						
(G/I)	10,97±3,87	9,50±3,88	11,85±5,20	-	-	0,321
24-48.saat						
⁺⁺ p	0,001**	0,026*	0,015*	-	-	

⁺ Oneway ANOVA test

⁺⁺ Paired Sample t test

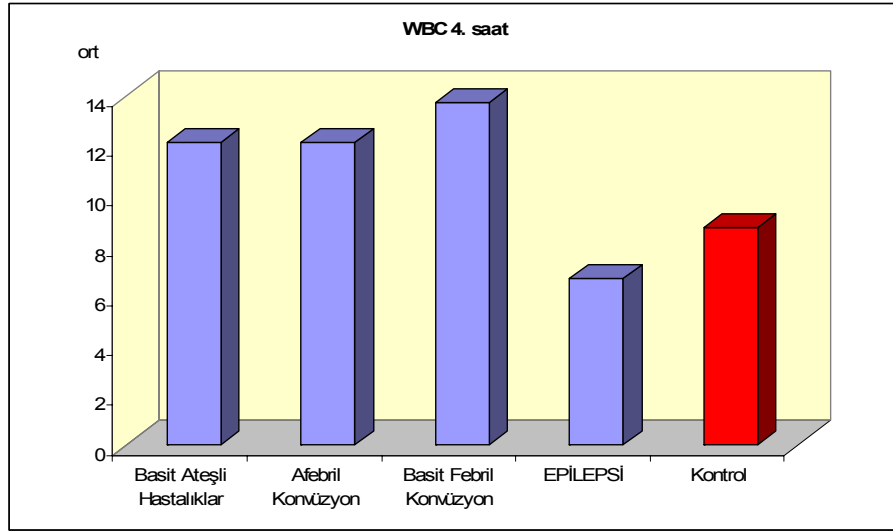
**

p<0.01

NOT: Epilepsi ve Kontrol Grupları 24.-48. saat WBC değeri ölçülen olgu sayısının yetersizliğinden dolayı karşılaştırma dışı bırakılmıştır.

Gruplara göre 4.-6. saat WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Basit FK grubunun 4.-6. saat WBC düzeyi, epilepsi (p:0.033; p<0.05) ve kontrol (p:0.003; p<0.01) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Basit ateşli hastalıklar grubunun 4.-6. saat WBC düzeyi, epilepsi (p:0.041; p<0.05) ve kontrol (p:0.004; p<0.01) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Diğer gruplar arasında 4.-6. saat WBC düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre 24.-48. saat WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 14: Gruplara göre 4.-6. saat WBC (G/I) değerlerinin dağılımı

Basit Ateşli hastalıklar grubunda; 4.-6. saat WBC düzeyine göre 24.-48. saat WBC düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Afebril konvülsiyon grubunda; 4. saat WBC düzeyine göre 24. saat WBC düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Basit FK grubunda; 4.-6. saat WBC düzeyine göre 24.-48. saat WBC düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 9: Gruplara göre 4.-6. saat ve 24.-48. saat CRP değerlendirmesi

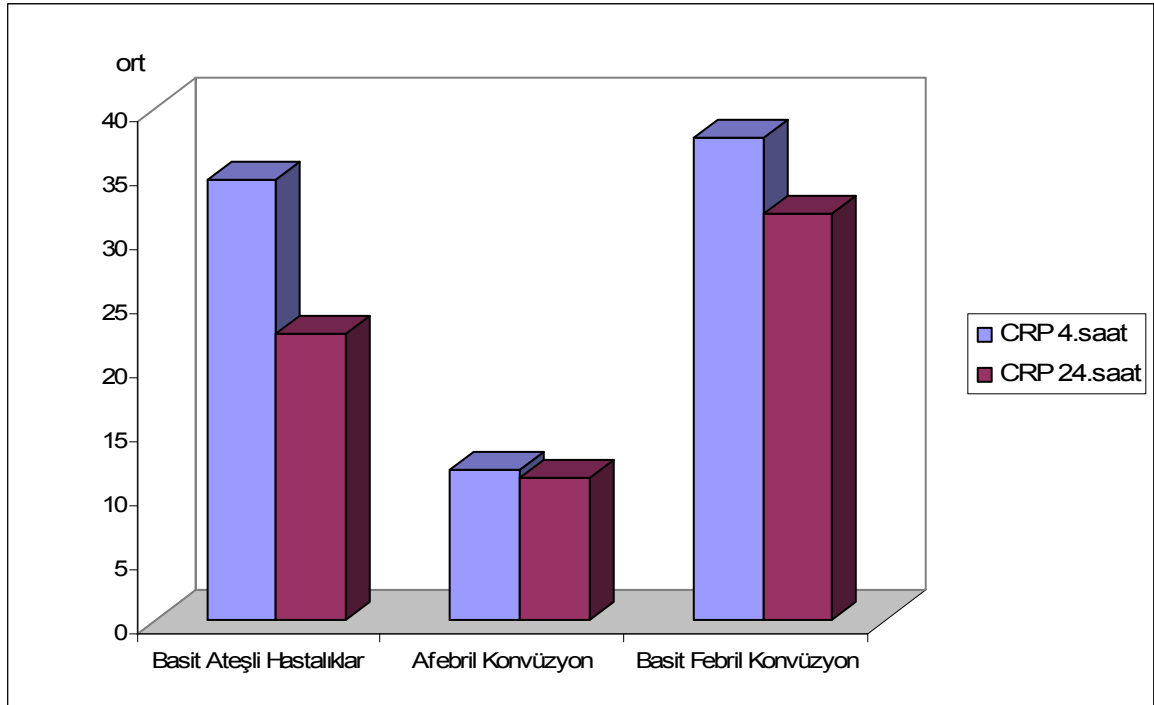
	Basit Ateşli Hastalıklar	Afebril Konvülsiyon	Basit FK	Epilepsi	Kontrol	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
CRP (mg/I)						
4.-6. saat	34,53±32,69	11,76±8,90	37,81±37,04	2,74±1,15	3,94±0,15	0,001**
(Medyan)						
CRP (mg/I)						
24.-48. saat	22,39±22,19	11,12±4,96	31,78±30,31	-	-	0,078
(Medyan)						
⁺⁺ p	0,001**	0,017*	0,022*	-	-	

⁺ Kruskal Wallis test

⁺⁺ Wilcoxon işaret testi

** $p<0.01$

NOT: Epilepsi ve Kontrol Grupları 24-48. saat CRP değeri ölçülen olgu sayısının yetersizliğinden dolayı karşılaştırma dışı bırakılmıştır.



Şekil 15: Grupların CRP (mg/l) düzeylerine göre dağılımı

Gruplara göre 4.-6. saat CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Basit FK grubunun 4.-6. saat CRP düzeyi, afebril konvülsiyon ($p:0.001$; $p < 0.01$), epilepsi ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve kontrol ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Basit ateşli hastalıklar grubunun 4.-6. saat CRP düzeyi, afebril konvülsiyon ($p:0.001$; $p < 0.01$), epilepsi ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve kontrol ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Diğer gruplar arasında 4.-6. saat CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplara göre 24.-48. saat CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Afebril konvüzyon grubunun 24.-48. saat CRP düzeyi, basit febril konvülsiyon ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve basit ateşli Hastalıklar ($p:0.001$; $p < 0.01$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Diğer gruplar arasında 24.-48. saat CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Basit ateşli hastalıklar grubunda; 4.-6. saat CRP düzeyine göre 24-48.. saat CRP düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Afebril konvülsiyon konvülsiyon grubunda; 4.-6. saat CRP düzeyine göre 24.-48. saat CRP düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Basit FK grubunda; 4.-6. saat CRP düzeyine göre 24.-48.saat CRP düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Febril konvülsiyonların prognozu oldukça iyidir. Bu nedenle günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının izlenmektedir (23). FK'lı çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Daha önceki yıllarda yapılan yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekte idi(23). Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterildi (22,23,27). Febril ve afebril konvülsiyon ayrımı uzun süreli antikonvüzyon tedavinin yan etkileri nedeniyle takip açısından önemlidir. Epileptik nöbeti işaret eden belirteçler çok nadirdir (prolaktin, nöron-spesifik enolaz(NSE), S-100 protein); bu markırların kullanımı nöbet ve febril konvülsiyon değerlendirilmesinde yaygın değildir(91).

Nt-proBNP erişkinlerde en sık ventriküler disfonksiyon ile ilişkili yapılmış birçok çalışma yayınlanmıştır. Son zamanlarda çocuklarda da kalp hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır.

Nt-proBNP bir natriüretik, diüretik, vazodilatör özellikleri olan bir kardiyak hormondur. Erişkinlerde kardiyak hastalık rutininde kullanılmaya başlanılan Nt-proBNP kronik renal hastalığı, kronik karaciğer hastalığının ve sepsiste araştırmalar yapılmaktadır. Çocukluk çağında ise son zamanlarda konjenital kalp hastalığı, renal hastalığında ayrıca Rauchenzauner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöbet geçiren çocuklarda ve sepsis ile ilişkili yayınlar yapılmıştır (12).

Koch ve arkadaşları yaşları yenidoğandan 17.6 yaşa kadar değişen 195 sağlıklı çocuklarda normal BNP değerini belirlemek için araştırmışlar; BNP konsantrasyonu yenidoğanlarda nispeten yüksek ve ilk bir hafta sonunda hızlı bir azalmayı tespit etmişlerdir. Ortalama BNP konsantrasyonu 231 (4/- 198)'den 48(49)ng/L'e ilk bir haftada gerilemiş olarak tespit etmişlerdir(71). Rauch ve Koch 13 yenidoğan ve yaşları 13 aylık ve 18 yaş arası değişen 37 kız ve 41 erkekten oluşan 78 çocukta plazma örnekleri almışlar. Hayatın ilk birkaç gününde Ntpro-BNP düzeylerini (1121-7740 ng/L) en yüksek seviyede tespit etmişler; bu yüksek değer birkaç ay içinde hızlı bir şekilde düştüğünü (11-379 ng/L) gözlemlemişlerdir(72). Rauch ve Koch'un sonuçlarına benzer şekilde Nir ve arkadaşları da 78 yenidoğanı ve kardiyak hastalığı olmayan

çocuğu incelemişler doğumdan sonra birkaç gün içinde yüksek Nt-proBNP değerini tespit etmişler ve sonrasında hızlı bir şekilde düşüşü gözlemlemişlerdir. Bu artmış değer in sebebi olarak yenidoğanlardaki fizyolojik sıvı kaybı olabileceğini savunmuşlardır. Diğer bir olası neden ise plasentadan olan klerensin doğumla azalması olarak savunmuşlardır(8). Hammerrer-Lercher ve arkadaşlarının heterojen genç pediatrik hastalarda yaptığı çalışmada kardiyak hastalığı olan genç pediatrik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış Nt-proBNP konsantrasyonları tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kardiyak hastalığı olan ve olmayan hastaların ayırımında Nt-proBNP'nin iyi bir diagnostik bir belirteç olduğunu kabul etmişlerdir(73).

Kovats ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada bradikardi ve atriyoventriküler senkronizenin bozulması sonucu kardiyak duvar gerilimin artarak natriüretik peptid salınımının gerçekleştiğini savunmuşlardır(74). Kawamura ve arkadaşları Kawasaki hastalığının akut fazındaki hastalar ile viral enfeksiyonu kanıtlanmış kontrol grubu ile karşılaştırmış ve artmış BNP seviyelerini tespit etmişlerdir(75). Bayram ve arkadaşlarının akut faz dönemindeki romatizmal ateş grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarında plazma adrenomedullin ve beyin natriüretik peptid seviyeleri belirgin olarak arttığını savunmuşlardır. Akut romatizmal ateş hastalarının klinik tanı ve takibinde adrenomedullin ve beyin natriüretik peptid seviyeleri tamamlayıcı bir tetkik olduğunu ortaya koymuşlardır(76). Phister ve arkadaşları kardiyoloji polikliniğine başvuran 16 nöral senkop, 9 ortostatik senkop, 12 kardiyak aritmi, 8 kardiyak/kardiyopulmoner hastalığı olan erişkin 61 hastada yaptıkları çalışmada kardiyak olmayan senkopları kardiyak kaynaklı olanlardan ayırmada Ntpro-BNP'nin yararlı bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir(77).

Geiger ve arkadaşları kardiyak hastalığı olan pediatrik hastalar ile kardiyak hastalığı olmayan çocukları kıyasladığında artmış Nt-proBNP konsantrasyonu tespit etmişlerdir(70). Doust ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BNP ve Nt-proBNP kalp yetmezliğinde diagnostik ve bazı kardiyovasküler hastalıklarda prognozu belirleyici bir markırdır(5). Levin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BNP sekresyonu başlıca ventriküllerdeki basınç gerilimine ve yüklenmesi sonucu oluşan artmış end diyastolik basınca bağlı olarak salınır(6). Cowie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada natriüretiklerin plazma seviyesi ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda artmış olduğunu

ve NT-proBNP sol ventrikül disfonksiyonunu tespit etmede daha sensitiftir olduğunu ortaya koymuşlardır(2). Gershwin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pro-BNP'nin sentez ve sekresyonundaki ana etken artmış ventriküler end diyastolik basınç ve ventriküler duvar gerilimi olduğunu savunmuştur(7).Yüksek natriüretik peptid seviyesi belirgin atriyal gerilimi, sol ventriküler yüklenmesi, sol-sağ şantı ve pulmoner hipertansiyonu olan durumlarda tespit edilmiş ve sol-sağ şanlı konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriozus gibi sol ventrikül volüm yükü yapan hastalıklarda da plazma BNP ve Nt-proBNP seviyesi artmış olarak tespit edilen birçok çalışma bulunmaktadır(Nir et al 2004; Puddy et al 2002; Suda et al. 2003)(8,9,10). Taskesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ciddi semptomları olan APSGN'li hastaların takiplerinde kardiyak volüm yükü değerlendirilmesinde plazma Ntpro-BNP seviyesi yararlı bir marker olabileceği belirtmişlerdir(11).

Epileptik nöbeti işaret eden belirteçler çok nadirdir. Prolaktin, nöron-spesifik enolaz(NSE), S-100 protein gibi tetkikler kullanılsa da spesifik bir markır kullanımda değildir.(91). Rauchenzauner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada febril konvülsiyon, epilepsi ve senkop gruplarında analiz ettikleri NT-proBNP seviyeleri ilk 4 saatte 24-48. saate oranla yüksek olarak bulunmuştur. Çalışma sonucu olarak yüksek Nt-proBNP seviyeleri sadece kardiyak disfonksiyona spesifik değil, çocukluk döneminde FK, epilepsi ve senkop gruplarının ayırımında da postiktal Nt-proBNP seviye ölçümünde yararlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Nt-proBNP salınımında olası iki mekanizmanın neden olabileceğini ortaya koymuşlar. Bunlardan ilkinde göre artmış Nt-proBNP seviyesi nöbet esnasındaki stres ve noradrenalin salınımına bağlı olarak kardiyak orijinli olduğu kabul edilmiştir. İkinci mekanizmaya göre postiktal dönemdeki artmış Nt-proBNP konsantrasyonu artmış beyin salınımına bağlı olduğu savunulmuştur(12). Rauchenzauner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmasında epilepsili çocukların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serebrospinal sıvının yüksek Nt-proBNP konsantrasyonları mekanizmaların etkileşimine cevap olarak endokrinolojik stresi içeren kardiyo-nöro-endokrin sistem aktivasyonunu yansıttığı savunmuşlardır(13). Rauchenzauner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer bir çalışmada ise ilk kez vagal sinir uyarılması ve nöbette Nt-proBNP salınımı araştırılmıştır. Olası salınım mekanizması olarak 2 teori ortaya konmuştur. İlk teoriye göre vagal sinir uyarılmasında Nt-proBNP salınımının kardiyak orijinli olduğu

savunulmuştur. İkinci teoriye göre postiktal dönemdeki artmış Nt-proBNP konsantrasyonu artmış beyin salınımına bağlı olduğu savunulmuştur. Postiktal ve vagal sinir uyarılmasındaki her iki olayda da nöro-kardiyo-endokrin sistemin aktivasyonu ile artmış Nt-proBNP konsantrasyonu tespit edilmiştir(14). Rauchenzauner ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada hastalarında vagal sinir uyarılması ile nöro-kardiyo-endokrin sistem aktivasyonu artmış Nt-proBNP konsantrasyonu sebep olduğunu tespit etmişlerdir(15). Alehan ve arkadaşları 31 konvüzyon (20'si erkek; ortalama yaş, 6.6 +/- 5.34 yıl) geçirmiş hasta ve 50 sağlıklı hastada yaptıkları çalışmada normal cTnI seviyesinin nöbet geçiren hastalardaki myokard nekrozunu belirleyemediğini savunmuşlardır. Fakat CK-MB seviyesi ile birlikte belirgin artış gösteren BNP konsantrasyonu nöbet geçiren hastalarda baskılanmış kardiyak disfonksiyonu gösterebileceğini önermektedirler(16).

Çalışmamızda Rauchenzauner ve ark. yaptığı çalışma sonuçlarına çok benzer sonuçlar elde edildi. Basit FK grubundaki 4.-6. saat Nt-proBNP seviyeleri belirgin olarak epilepsi (p:0.003; p < 0.01), afebril konvülsiyon (p:0.001; p<0.01) ve kontrol gruplarından (p:0.003; p < 0.01) yüksek olarak tespit edildi. Fakat basit FK grubunun 4.-6. saat Nt-proBNP seviyesi istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksek bulundu (p<0.01). Fizyolojik olarak ateş ile beraber sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna sekonder taşikardi geliştiği ve taşikardiye sekonder ventrikül duvar gerilimini arttırarak myokardan Nt-proBNP salınımına neden olduğu bilinmektedir. Ateşin devam etmesi durumunda periferik resistansın azalması ve hipotansiyon ile serebral hipoksi sonucu hipotalamusdan ikinci bir Nt-proBNP salınımı gerçekleştiğini düşünüyoruz. Ortalama ilk 4.-6. saatteki basit ateşli hastalıklardaki Nt-proBNP düzeyi 152,67±102,08 pg/ml (131,50) iken basit febril konvülsiyondaki değer 254,18±224,30 pg/ml (159,00) olarak tespit edilmiştir(p:0,047). Bu aradaki farkın sebebi olarak hipotalamusdan salınan Nt-proBNP olduğu düşünülmektedir. 24-48 saat sonra ölçülen Nt-proBNP düzeyleri ise ateşin gerilemesi ve konvüzyonun Nt-proBNP'yi arttırıcı etkisi kaybolduğundan Nt-proBNP düzeyi azalmış olarak her iki grupta da tespit edildi. Basit ateşli hastalıklarda 125,04±77,79 pg/ml (113,00) iken basit febril konvülsiyon grubunda 189,14±162,29 pg/ml (130,00) olarak tespit edilmiştir(p:0,156).

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç ise Nt-proBNP düzeyi basit febril konvülsiyon ile afebril konvülsiyon geçiren olguyu ayırmada değerli bir markırdır. Basit febril

konvülsiyonda 4.-6. saat Nt-proBNP düzeyi $254,18 \pm 224,30$ pg/ml (159,00), afebril konvülsiyon grubunda ise $92,40 \pm 65,54$ pg/ml (68,00) olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p < 0.01$). Basit febril konvülsiyonda 24.-48. saat Nt-proBNP düzeyi $189,14 \pm 162,29$ pg/ml (130,00), afebril konvülsiyon grubunda ise $90,00 \pm 44,58$ pg/ml (71,00) olarak saptandı. Basit febril konvülsiyon ve afebril konvülsiyon değerlendirilmesi bazen zor olabilmekte ve bu durumla birlikte tedaviye yaklaşım değişmektedir. Nt-proBNP bu ayırıcıda önemli bir belirteç olarak saptandı. Afebril konvülsiyonda grubundaki Nt-proBNP düzeyi $100,00 \pm 47,04$ pg/ml, kontrol grubu ile kıyaslandığında $86,47 \pm 17,56$ pg/ml olarak tespit edilmiş ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p < 0.644$). Fakat afebril grubundaki Nt-proBNP düzeyinin kontrol grubundaki değere göre artmış tespit edilmesinin sebebi olarak hipotalamustan salınana Nt-proBNP olduğu öngörüldü. Bu hipoteze göre myokarddan salınan hormon miktarı hipotalamustan salınma göre çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Febril konvülsiyon ve afebril konvülsiyon gruplarındaki Nt-proBNP düzeyindeki değişimin ayırt edici özelliği ateş olduğu öngörüldü.

Fried ve arkadaşları sepsisli infant ve çocuklarda artmış Nt-proBNP seviyelerini tespit etmişlerdir. Hemodinamik durumu benzer kardiyak hastalığı olan hastalarda belirgin Nt-proBNP seviyeleri tespit etmişler. Nt-proBNP salınımının orijini olarak artmış üretim, azalmış klerens veya her iki durum olarak savunmuşlardır. Peptidin kaynağının kardiyak ya da başka dokular tarafından sekrete olduğunu savunmuşlardır(17).

Çalışmamız çocuklarda sepsis dışı enfeksiyonlarda basit ateşli hastalıklarda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda artmış Nt-proBNP seviyeleri basit ateşli hastalığı olan her olguda tespit edilmiştir. Bu da Nt-proBNP'nin sadece sepsis için spesifik bir marker olmadığını her tür ateşli durumda yükseklebileceğini ortaya koymuştur. Ateşin Nt-proBNP sekresyonunu nasıl etkilediği hala net değildir. Fakat bizim sonuçlarımız göstermiştir ki basit ateşli hastalık varlığında belirgin olarak bu peptidin salınımını etkilemektedir. Basit ateşli hastalıklar grubunun 4-6. saat Nt-proBNP düzeyi $125,04 \pm 77,79$ pg/ml (113,00), kontrol grubundan $86,47 \pm 17,56$ pg/ml (90,00) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir($p < 0.01$).

Nt-proBNP seviyesi Brueckmann ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitesinde ikinci günde ölçülmüş ve ciddi sepsis hastalarında 28 günlük mortalitenin öngörülmesinde belirleyici bir marker olduğu tespit edilmiştir(18). Rudiger ve arkadaşları 24 sepsis tanılı hastada yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesi ve hastane mortalitesini öngörmeye BNP, Nt-proBNP belirleyici olmadığını savunmuştur(19). Rudiger ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise natriüretik plazma konsantrasyonlarının CRP ve lökosit sayımı gibi sistemik inflamasyon markırlarıyla korrele olduğunu savunmuşlardır(78).

Marjut ve arkadaşlarının çalışmasında kan kültürü pozitif hastalarda Nt-proBNP seviyesi tespit edilmiştir ve Nt-proBNP'nin septik şokta ve ciddi sepsiste mortaliteyi belirleyici olduğu ortaya konmuştur(20). Varpula ve arkadaşları 254 hastada yaptığı çalışmada sepsis ve septik şokta Nt-proBNP değerinin belirleyici olduğunu kanıtlamışlardır. Nt-proBNP değeri başvuru esnasında ve 72 saat sonra ölçmüşlerdir(79). Mokart ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma kanser hastalarında septik şok gelişimini belirlemede erken diagnostik faktör olabileceğini ortaya koymuşlardır. Yüksek riskli kanser hastalarında septik şok diagnozundan sonraki ilk 24 saat içinde Nt-proBNP değerli ve yararlı bir yöntem olabileceğini ortaya koymuşlardır(8).

Shah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada enfeksiyon, sistemik inflamasyon, organ yetmezliği ve hastalığın ciddiyetinin arttığı durumlarda artmış Nt-proBNP seviyeleri tespit edilmiştir. Natriüretik peptidler intrakraniyal kanama ve inme sonrasında oluşan beyin hasarında da lokal olarak sentezlenirler. Shah ve arkadaşları Nt-proBNP konsantrasyonları ile tespit edilmiş beyin hasarı arasında bir ilişki olduğunu düşünmemektedirler. Beyin hasarında da arttığını kabul etmişler. Fakat bu artışın sebebi olarak beyin hasarı sonrasında hastada gelişen hipoksi, şok ve hastaya yapılan girişimler sonucunda artmış olabileceğini savunmuşlardır. Sepsis azalmış sistemik resistans sonucu artmış kardiyak output ile karakterize hiperdinamik bir durumdur. Geçici miyokardiyal disfonksiyon ve ventriküler dilatasyon da sepsis hastalarında görülebilir bir durumdur. Sepsis kaynaklı miyokardiyal depresyonun mekanizması halen bilinmemektedir. Shah ve arkadaşlarının çalışmasında artmış Nt-proBNP düzeyinin bağımsız faktörü olarak sepsis olarak savunmuşlardır. Shah ve arkadaşları yüksek

natriüretik peptid konsantrasyonu düşük pulmoner arter wedge basınçlı septik hastalarda da tespit etmişlerdir(80).

Shor ve arkadaşlarının klinik ve ekokardiyografisi normal olan sepsis veya septik şok tanılı 21 erişkin hastalarda yaptığı çalışmada BNP seviyesi ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Mortalite ile BNP seviyesi arasında bağlantı tespit etmemişler ve sepsis hatalarına ventriküler disfonksiyonun değerlendirilmesinde BNP değerini daha az doğru bilgi verdiğini savunmuşlardır(81). Zhao ve arkadaşları 102 sepsis ve septik şok tanılı erişkin hastada yaptığı çalışmada ilk 24 saatte ölçülen 681.4 ng/L'dan büyük BNP değerini mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olarak tespit etmişlerdir. Plazma BNP değeri ciddi sepsis ve septik şokta değerli bir belirteç olduğunu öngörmüşlerdir(82).

Domico ve arkadaşlarının yaşları 2 hafta ile 18 yaş arasında değişen inotrop alan 18 sepsisli, 12 sağlıklı ve kalp hastalığı ve enfeksiyonu olmayan ciddi rahatsızlığı olan 5 çocuk üzerinde çalışma yapmışlardır. Özellikle hipotermik şoklu septik çocuklarda başvurudan hemen sonra alınan BNP değerleri yüksek olarak tespit etmişlerdir. 12. saat değerleri hastalığın ciddiyeti ve miyokard disfonksiyonu ile korrele olarak bulmuşlardır(83).

Ueda ve arkadaşları 22 septik şok, ciddi sepsisi olan hastalar ve 20 sağlıklı gönüllü erişkinde yaptıkları çalışmada 1.,2.,ve 4. günde aldıkları plazmadan BNP ve ANP değerlerini araştırmışlardır. Artmış BNP değerinin sadece hastalığın ciddiyetini değil aynı zamanda septik şok hastalarında da değerli bir prognostik markır olabileceğini öngörmüşlerdir(84). Reinhart ve arkadaşları sepsis ve organ disfonksiyonunun erken diaagnozunun tespiti ile zaman kaybı olmadan tedavinin erken başlanması gerektiğini savunmuş ve inflamasyon biyomarkırları üzerinde çalışma yapmışlardır. Sepsisin ciddiyeti ile N-proBNP seviyesi arasında korelasyon tespit etmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda basit ateşli hastalıklarda da artmış Nt-proBNP düzeyi tespit edilmiştir ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$)(85).

Piechota ve arkadaşları sepsis ve septik şoklu 20 hastada yaptıkları çalışmada sepsisli hastalarda Nt-proBNP seviyesinin prokalsitonin ve C-reaktif protein ile korelasyonunu tespit etmişlerdir(86). McLean ve arkadaşlarının 40 sepsisli veya septik şoklu erişkin hastada yaptığı çalışmada B-tipi natriüretik peptit konsantrasyonları

kardiyak disfonksiyonundan bağımsız ciddi sepsisi veya septik şoku olan hastalarda yüksek olarak tespit etmişlerdir(87). Nikolaou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsis ve septik şok tanısı olmadan da toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda artmış BNP değerlerini tespit etmişlerdir. Kalp hastalığı, persistan aritmisi ve renal yetmezliği olmayan 20'si erkek (ortamla yaş 39) 54 hastada çalışma yapmışlar ve bu hastalardan hastaneye yatış ve taburculuk esnasında BNP değerlerini kaydetmişlerdir. 40 hastada enfeksiyöz, 11 hastada viral ve 3 hastada neden bulunamamıştır. Sistemik inflamatuvar cevap gelişen 38 hastada BNP değerleri kontrol grup ile karşılaştırıldığında yüksek (25 (10, 82) pg/ml vs. 13 (5, 30) pg/ml, p=0.01) ve taburculukta gerilemiş 16 (5, 47) pg/ml olarak tespit etmişlerdir(p=0.0002)(88).

Tanaka ve arkadaşlarının çalışmasında IL-6'nın kardiyak myositleri etkilemesi ile BNP ve atriyal natriüretik peptidlerin sekresyonu artmış olarak bulunmuştur. Tomaru ve arkadaşlarının çalışmasında Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridleri BNP genini salınımını düzenleyebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda basit ateşli hastalık grubundaki olguların enfeksiyon kaynağının bir kısmı viral etkendi ve olgular antibiyotik tedavisi altına alınmadı. %60 hastada etiyoloji viral olarak etken düşünüldü(89).

Pataki ve arkadaşları atriyal natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit ve c-tipi natriüretik peptitlerin vücut ısısındaki etkilerini sıçanlar üzerinde keşfetmek amacı ile yaptıkları çalışmada 400 veya 1000 ng miktardaki peptidler intraserebroventriküler alana enjekte edilmiş ve kolon ısısı doz ile korrele olarak 30-60 dakika içinde artmış olarak tespit etmişlerdir. santral sinir sisteminde natriüretik peptitler termoregulasyonu etkileyebilmekte ve peptitlerin bu hipertermik etkisi siklooksijenaz yoluyla kontrol edilebileceğini savunmuşlardır(90).

Bizim çalışmamızın sonucuna göre ateşin yarattığı stres ile surrenal bezlerden salınan noradrenalin ve adrenaline sekonder myokarddan, otomnom sinir sisteminin aktivasyonu ile Nt-proBNP salınımının olduğunu düşünüyoruz.

Ateş enfeksiyon ve inflamasyonun sonucu olarak vücut sıcaklığının normal sınırların (37°C) üstüne yükselmesidir. Ateş tipik olarak bazı dönemler gösterebilir. İlk faz; prodromal faz olarak adlandırılır ve yaklaşık olarak 15-90 dakika sürer. Bu dönemde ekzojen pirojenlerin termal etkileri üzerine endojen pirojenlerin salınması eklenir. Bu dönemde farklı ısılar için termoregulatuvar merkez yeniden resete yönelir.

İkinci dönem; artış fazı olarak adlandırılır ve termoreglatuvar merkezin yeni ısı düzeyine reset edildiği dönemdir. Sempatik lifler vasıtasıyla gönderilen uyarılar bu dönemde etkili olurlar. Deri ve deri altı dokudaki vazokonstrüksiyon sıcak oluşumunu arttırır. Kas, karaciğer ve kalp gibi organlarda sempatik kompartmanın etkisi ile ısı oluşumu arttırılır. Termogenezis tiroid hormonları ile bu olaya katılır. Üçüncü dönem; klimaks fazı olarak adlandırılan bu dönemde vücut ısısı son noktaya ulaşmış, sempatik uyarı durmuştur. Bu dönemde parasempatik kompartman aktif durumda olup, deri damarlarında vazodilatasyon gelişir ve periferik damar direnci azalır. Hastalar sıcak ve deri kırmızıdır. Hasta terler, kondüksiyon, radyasyon ve buharlaşma ile ısı kaybeder. Dördüncü dönem; ateşin düşüş dönemidir. Ateş pik düzeyden düşmeye başlar ve vücut ısısının düşmesiyle karakterizedir. Ateşin ikinci dönemindeki sempatik aktivite ile Nt-proBNP salınımı korelasyon göstermektedir. Ateş konağın hastalık durumlarına verdiği kompleks bir fizyolojik cevaptır. Ateş, oluşumu sırasında hem metabolik değişiklikler hem de pirojenik sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkar. Akut faz reaktanlarına bağlı akut faz fenomeni bağlı değişiklikler söz konusudur. Uykuya meyil, anoreksi, plasma protein sentezinde ve çeşitli endokrin hormonların (insülin, kortizol, katekolamin gibi) değişimler gibi durumlar söz konusudur. Ateşin immunolojik etkileri TNF, IL-1 düzeyi artmakta, sitotoksik T hücreler, T-helper indüksiyonu artmakta, B hücreleri aktive olmaktadır.

Ateş nedeniyle artmış olan pirojen sitokinler (TNF, IL-1) Nt-proBNP salınımına oluşan stres yanıtı sonucu nörohormonal aksın aktivasyonu, taşikardiye sekonder kardiyak disfonksiyon olmaksızın ventriküler duvar gerilimindeki artış nedeniyle Nt-proBNP salınımının arttırdığını bize düşündürmüştür.

Belirteç olarak sepsis ve septik şokta kullanılan Nt-proBNP düzeyinin çalışmamızda görüldüğü gibi basit ateşli hastalıklarda yükselmiş olması nedeniyle sepsis ve sepsis dışı basit ateşli hastalıklardaki Nt-proBNP düzeylerinin karşılaştıran daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Acil çocuk polikliniğine konvülsiyon ile çok sık başvurular olmaktadır. Afebril konvülsiyon ya da febril konvülsiyon ayrımı daha sonraki tedavi yaklaşımını belirlenmesinde önemlidir. Febril konvülsiyon ve afebril konvülsiyon ayrımında Nt-proBNP'nin değerli bir belirteç olduğu istatistiksel olarak tespit edildi.

Sepsis ile yapılan çalışmalarda Nt-proBNP düzeyi mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde değerli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur. Artmış Nt-proBNP seviyesi sadece sepsis ve septik şok gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda değil aynı zamanda çalışmamızda tespit edildiği gibi basit ateşli hastalıklarda da yükseldiği tespit edildi. Nt-proBNP düzeyinin basit ateşli hastalıklarda artmasının nedeni olarak ateşin tek başına bağımsız bir faktör olduğunu düşünüyoruz. Nt-proBNP seviyesinin basit ateşli hastalıklarda da yüksek olarak tespit edilmesi nedeniyle basit febril hastalıklar ile sepsisli olguları daha geniş karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

- 7- Özmen M. Konvülzyonlar. Düzenleyen: Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülviz ilaç tedavisi İstanbul: Sanal matbaacılık, 1986: 93-107.
- 8- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350: 1349-1353.
- 9- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
- 10- Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):450-4.
- 11- Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164: 1978-1984.
- 12- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):321-8.
- 13- Gershwin ,K.D., Fiona,B., Amrita ,S., Frank, D., Yacov, R.,Martha,E.L. (2006) B-type natriuretic peptides *Clin. Biochem.*, 39, 600-605.
- 14- Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr.*2004 May;93(5):603-7.
- 15- Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy *J Perinat Med.* 2005;33(2):121-4.
- 16- Garg R, Singh A, Khaja A, Martin A, Aggarwal K. How does volume status affect BNP and troponin levels as markers of cardiovascular status in peritoneal dialysis? *Congest Heart Fail.* 2009 Sep-Oct;15(5):240-4.

- 17- Taskesen M, Taskesen T, Katar S, Karadede A, Tas MA. Elevated plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Apr;217(4):295-8.
- 18- Markus Rauchenzauner, Edda Haberlandt, Stefanie Foerster, Hanno Ulmer, Markus Laimer, Christoph F. Ebenbichler, Michael Joannidis, Jörg Stein, and Gerhard Luef Brain-type Natriuretic Peptide Secretion Following Febrile and Afebrile Seizures—A New Marker in Childhood Epilepsy? *Epilepsia*, 48(1):101–106, 2007
- 19- Rauchenzauner M, Haberlandt E, Rösslhuber C, Luef G, Otto M, Hammerer-Lercher A, Griesmacher A, Rostasy K. Cerebrospinal fluid and serum Nt-proBNP concentrations in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009 Oct;86(2-3):131-7. Epub 2009 Jul 16.
- 20- Rauchenzauner M, Haberlandt E, Högler W, Luef G. Brain-type natriuretic peptide release and seizure activity during vagal nerve stimulation. *Epilepsia.* 2007 Feb;48(2):397-9.
- 21- Rauchenzauner M, Haberlandt E, Ortler M, Tatarczyk T, Laimer M, Trinkka E, Luef G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) release in children with vagus nerve stimulation. *J Neurol.* 2008 Jul;255(7):980-5. Epub 2008 Jun 27.
- 22- Alehan F, Erol I, Cemil T, Bayraktar N, Ogüs E, Tofel K. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction. *Epilepsia* 2009 Apr;50(4):755-60. Epub 2008 Oct 6
- 23- Fried I, Bar-Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S, Yatsiv I, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Bass R, Nir A. Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):e1165-8.
- 24- Brueckmann M., G.Huhle, Lang S., Haase K.K., Bertsch T., Weiß C., Kaden J.J., Putensen C., Borggrefe M. and Hoffmann U. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis *Circulation* 2005;112;527-534

- 25- Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2140-4.
- 26- Marjut V., Kari Pulkki , Sari Karlsson, et all. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock *Crit. Care Med.* 2007 Vol:35, no:5.
- 27- Tigen K, Karaahmet T, Cevik C, Gurel E, Mutlu B, Basaran Y. Prognostic utility of anemia and pro-B-type natriuretic peptide in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and normal renal function. *Am J Med Sci.* 2009 Feb;337(2):109-15.
- 28- Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18:5-9.
- 29- Knudsen FU. Febrile convulsions: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
- 30- Camfield P, Camfield C, Kurlmann G. Febrile seizures. In: Roger J, Bureau M, Draved Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, (eds). *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* 3rd ed Malaysia: John Libbey Co, 2002; 145-52.
- 31- Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth.-prevalence and recurrence in the first five years of life, *BMJ* 1985; 290:1307-10.
- 32- Gökyiğit A. Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe in İstanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatre* 1988; 19: 69-73.
- 33- 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 İstanbul. *Med Bull İstanbul* 2002; 35:79-84.
- 34- Berg AT, Shinnar S, Hauser WA et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Eng J Med* 1992; 327: 1122-1127.
- 35- Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: S44-S52
- 36- Teach JS, Wallace LH, Evans MJ et al. Human Herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Ped Neurol* 1999; 21: 699-703.

- 37- Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II- Medical history and intellectual ability at 5 years of age, *BMJ (Clin Res Ed)*1985; 290: 1311-1315.
- 38- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Eng J Med* 1994; 330(26)
- 39- Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Ped Neurol* 1997; 17: 34-6
- 40- Masuyama T, Matsuo M, Iohimaru T et al. Possible contribution of interferon alpha to febrile seizures in influenza. *Ped Neurol* 2002; 27(4): 289-92
- 41- Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43(7): 740-3.
- 42- Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülsiyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji* 1992; 12:69-73.
- 43- Kawakami y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, et al. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convülsions. *Brain and Develop* 1999; 21: 458-60.
- 44- James ED, Wayne SC: Cerebral Hemiatrophy: Clasification on the Basis of MR Imaging Findings of Mesial Temporal Sclerosis and Childhood Febrile Seizures. *Radiology* 1997; 203: 269-274
- 45- Tanabe T, Suzuki S, Hara K et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42(4):504-7.
- 46- Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 2(1): 28-33.
- 47- Racacho L. Mc Lachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman D.E. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 132-9.
- 48- Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990; 27: 127-131.
- 49- Nelson KB, Hirtz DG. Febrile seizures. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*, 2nd ed. Baltimore: C.V. Mosby, 1994: 655-64.
- 50- Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical Ped* 2000; 20: 227-30.

- 51- Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990; 86: 611-16.
- 52- Offringa M, Moyer VA. evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001; 323: 111-14
- 53- Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 219-21.
- 54- Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach. Second Edition*; 1993: 18-19.
- 55- Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, et al. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology* 2002; 13:282-7.
- 56- Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, et al. Dysplasia: a common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-8.
- 57- Scott RC, King MD, Gadian DG, et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126: 2551-7.
- 58- Robert HAH: Nonfebrile seizures. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 39-49.
- 59- Grace Brook Huffman. Tips from other journals. Long term treatment of Febrile seizures in children. *American Family Physician* 1999; 103: 1307-9.
- 60- Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP Practice parameter. *American Academy of pediatrics. Pediatr Neurol* 2000; 23:11-17.
- 61- Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and seizure recurrence. *N Eng J Med* 1990; 322(6): 364-9
- 62- Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr(Phila)* 1999; 38(7): 387-94.
- 63- Scheffner D, König St, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, et al. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29(5): 530-42.
- 64- Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
- 65- Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.

- 66- Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal probrain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: Suppl 1: S-46-51.
- 67- Omland T, Persson A, O'Brien R, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. Nterminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-66.
- 68- Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *Sted* 2003;12(1):10-14.
- 69- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *The New Eng J of Med* 1994;330(26):1880-6.
- 70- Lorin MI. Fever pathogenesis and treatment. In *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (Eds. Feigin RD, Cherry JD),pp:89-6.
- 71- Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatric Clinical North Am* 1999;46:1061-72.
- 72- Simon HB. Hypertermia. *N Engl J Med* 1993;329:483-7.
- 73- Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 316-319.
- 74- Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. *İst Çocuk Klin Derg* 1995; 30: 116-121.
- 75- Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 667-71.
- 76- Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R, Stein JI, Mair J. NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol.* 2007 Dec 15;123(1):63-5. Epub 2007 Feb 7.
- 77- Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89:875-8.
- 78- Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children *Clin Chem.* 2003 Sep;49(9):1563-4.

- 79- Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, Puschendorf B, Sommer R. Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac disease from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem.* 2006 Jul;52(7):1415-9. Epub 2006 May 11.
- 80- Kováts T., Tomcsányi J. Bradycardia and B-type natriuretic peptide *International Journal of Cardiology* Volume 135, Issue 2, 26 June 2009, Pages 238-239
- 81- Kawamura T., Wago M., Kawaguchi H., et al Plasma Brain natriuretic peptide concentrations in Patients with Kawasaki disease *Pediatr. Int.* 2000;42:241-8.
- 82- Bayram E, Kocatürk H, Yücel O, Atalay C, Colak MC, Ateşal S. The role of adrenomedullin and brain natriuretic peptide levels in acute rheumatic fever in adults *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Jun;8(3):188-91.
- 83- Pfister R., Diedrichs H., Larbig R., Erdmann E. and Schneider C.A. NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope *International Journal of Cardiology* Volume 133, Issue 1, 20 March 2009, Pages 51-54
- 84- Rudiger A., Fischler M., Harpes P., Gasser S., Hornemann T., Eckardstein A., Maggiorini M. In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts *International Journal of Cardiology* 126 (2008) 28–31
- 85- Varpula M, Pulkki K., MD, Karlsson S., Ruokonen E. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2007 Vol. 35, No. 5
- 86- Shah K., Nolan M., Rao K., Wang D., Christenson R., Shanholtz C., Mehra M.R., Gottlieb S.S., The Characteristics and Prognostic Importance of NT-ProBNP Concentrations in Critically Ill Patients *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 1071-1077
- 87- Shor R., Rozenman Y., Bolshinsky A., Harpaz D., Tilis Y, Matas Z., Fux A., Boaz M. and Halabe A. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction *European Journal of Internal Medicine* Volume 17, Issue 8, December 2006, Pages 536-540

- 88- Zhao HY, An YZ, Liu F. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 May;21(5):293-5.
- 89- Domico M, Liao P, Anas N, Mink RB. Elevation of brain natriuretic peptide levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Sep;9(5):478-83
- 90- Ueda S, Nishio K, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, Masui K, Yoshioka A, Okuchi K. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006 Aug;26(2):134-9
- 91- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006 Jul;22(3):503-19, ix-x
- 92- Piechota M, Banach M, Irmanski R, Misztal M, Rysz J, Baryski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, Pawlicki L. N-terminal brain natriuretic propeptide levels correlate with procalcitonin and C-reactive protein levels in septic patients. *Cell Mol Biol Lett*. 2007;12(2):162-75. Epub 2006 Dec 6
- 93- McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tnag B, Seppelt I. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock *Crit Care Med*. 2007 Apr;35(4):1019-26
- 94- Nikalou NI, Goritsas C, Dede M, Paissios NP, Papavasileiou M, Rombola AT, Ferti A. Brain natriuretic peptide increases in septic patients without severe sepsis or shock *Eur J Intern Med* 2007 Nov;18(7):535-41. Epub 2007 Jul 3
- 95- Tanaka T, Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure *Eur J Heart Fail*. 2008 Apr;10(4):360-6. Epub 2008 Mar 19.
- 96- Pataki I, Jaszberenyi M, Telegdy. Hyperthermic effect of centrally administered natriuretic peptides in the rat *Peptides*. 1999;20(2):193-7
- 97- Malkowics DE., Legido a, Jackel RA, Susman NM, Eskin BA, Harner RN (1995) Prolactin secretion following repetitive seizures. *Neurology* 45: 448-452

EKLER

Ek 1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ BASİT FEBRİL KONVÜLSİYON, AFEBRİL KONVÜLSİYON VE BASİT ATEŞLİ HASTALIKLARDA Nt-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HASTA GRUBU FORMU:

1. Adı Soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Kilo persentil:
Boy persentil:
Baş çevresi persentil:
5. Hasta Grubu:
Basit Febril Konvülsiyon ()
Basit Ateşli Hastalık()
Afebril Konvülsiyon()
Epilepsi ()
6. Prodromal semptom varlığı: var yok
7. Konvülsiyon süresi : 5 dak 10 15< 30<
Konvülsiyon tipi:
8. Araya giren enfeksiyon varlığı: var yok
9. İlaç kullanımı(antiepileptik) varlığı: var yok
Kullanım süresi: 6 ay 1yıl 1 yıl<
İlaç uyumu: evet hayır
10. Nöbetin sıklığı: yılda 5 1
11. Allta yatan kronik hastalık var yok
Kardiyak ()
Hepatik ()
Renal ()
Endokrin()

12. Özgeçmiş: term () preterm ()
Doğum kilo: boy: baş çevresi
Hipoksi () Asfiksi() Uzamış travay()
13. Soygeçmiş ailede konvüzyon varlığı:
Anne()
Baba()
Kardeş()
14. Postiktal dönemde nörolojik bulgu (todd paralızı) var yok
15. Tansiyon:
16. Kalp hızı:
17. Ateş:
18. Nt-proBNP:
● 4-6. saat :
● 24-48 saat:
19. Laboratuar:
● 4.-6. saat: BUN Na: Cl: ALT
Cre: Mg: WBC: Ca: CRP:
● 24.-48. saat: BUN Na: Cl: ALT
Cre: Mg: WBC: Ca: CRP:
Kan kültürü: İdrar kültürü:
Pa Ac grafisi:

Ek 2. ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ BASİT FEBRİL KONVÜLSİYON, AFEBRİL KONVÜLSİYON VE BASİT ATEŞLİ HASTALIKLARDA Nt-proBNP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KONTROL GRUBU FORMU:

1. Adı Soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Kilo persentil:
Boy persentil:
Baş çevresi persentil:
5. Araya giren enfeksiyon varlığı var yok
6. Allta yatan kronik hastalık var yok
Kardiyak ()
Hepatik ()
Renal ()
Endokrin()
7. Özgeçmiş: term () preterm ()
Doğum kilo: boy: baş çevresi
Hipoksi () Asfiksi() Uzamış travay()
8. Soygeçmiş ailede konvüzyon varlığı:
Anne()
Baba()
Kardeş()
9. Tansiyon:
10. Kalp hızı:
11. Ateş:
12. Nt-proBNP:
●4-6. saat :
●24-48 saat:

13. Laboratuvar:

- **4.-6. saat:** BUN Na: Cl: ALT
Cre: Mg: WBC: Ca: CRP:
 - **24.-48. saat:** BUN Na: Cl: ALT
Cre: Mg: WBC: Ca: CRP:
- Kan kültürü: İdrar kültürü:
Pa Ac grafisi: