

BÖLÜM 1

FEBRİL KONVÜLSİYON YÖNETİMİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Büşra Nükhet PEHLİVANOĞLU¹

GİRİŞ

Febril konvülsiyon, süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde (6 ay – 5 yaş arası) en sık görülen nöbet tipidir. En sık 12 ay - 18 ay yaşları arasında, herhangi bir santral sinir sistemi hastalığı, elektrolit düzensizliği olmaksızın, ateşin (38 derece ve üstü) eşlik ettiği nöbet tipi olarak tanımlanmaktadır.^{1,2}

BASİT FEBRİL KONVÜLSİYON

Generalize, genellikle tonik klonik kasılmaların olduğu, beraberinde yüksek ateşin eşlik ettiği maksimum 15 dakika süren ve 24 saatlik zaman dilimi içinde tekrarlanmayan nöbet türüdür.

KOMPLİKE FEBRİL KONVÜLSİYON

15 dakikadan uzun süren ve/veya fokal bulguların eşlik ettiği veya 24 saat içinde tekrarlanabilen, post-iktal nörolojik bulgu görülebilmesi ile karakterize nöbet türüdür.

FEBRİL STATUS EPİLEPTİCUS

Febril konvülsiyon süresinin 30 dakikadan uzun sürmesi ile karakterize nöbet türüdür.

Basit febril konvülsiyon geçiren çoğu hasta kısa bir post-iktal durumu yaşadık-tan sonra genelde nöbet öncesi normal durumuna geri dönmektedirler (**Tablo 1**).

Enfeksiyon İle İlişkili Febril Epilepsi (Febrile Infection-Related (or Refractory) Epilepsy (FIRES))

Ağırlıklı olarak 5 yaş üzerinde ve daha çok erkek çocuklarda görülüp, tanımlanmış bir enfeksiyöz ajan olmaksızın ensefalit benzeri klinik bulguların eşlik ettiği

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, nukhetpehlivanoglu@gmail.com

bir tablodur. FIRES'li hastalarda, öncesinde nörolojik açıdan normal olmalarına rağmen, ilerleyen dönemde tedavisi nispeten daha zor olan epilepsi gelişebilir.¹⁻³

Tablo 1: Ateşli nöbetlerin klinik özelliklerine göre sınıflandırılması

	Basit Febril konvülsiyon	Komplike Febril konvülsiyon	Febril Status Epileptikus
Yaş	6 ay – 5 yaş	6 ay – 5 yaş	6 ay – 5 yaş
Ateş	>38 °C	>38 °C	>38 °C
Nöbet tipinde fokal belirtiler	Generalize	Fokal	Fokal ve veya generalize
Nöbet süresi	<15 dk	≥ 15 dk	>30 dk
Nöbetin Tekrarlaması	24 saat içinde tekrarlamaz	24 saat içinde tekrarlayabilir	Tanı için nöbet tekrarına gerek yoktur.

Basit febril konvülsiyonun toplumda nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görülme sıklığı %2 -%5 arasında değişmektedir. Bu nöbetler genellikle benign karakterde olup, mortalite oranları çok düşüktür. Nadiren de olsa nöbetin tekrarlamaya özelliği göstermesi ve/veya epileptik nöbete dönüşme riskinin olması nedeniyle bu konu önemlidir ve halen güncelliğini korumaktadır.

Komplike febril konvülsiyonlar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, takip eden 2 yılda muhtemelen eşlik eden bir patolojiye ikincil olarak mortalite oranlarında 2 kat artışa neden olabilmektedir. ⁴ Bir ya da daha fazla basit febril konvülsiyon geçirmenin uzun dönemde kalıcı olumsuz etkileri bulunduğu bildirilmemiştir. Yaşa göre eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla yapılan karşılaştırmalarda, basit febril konvülsiyon geçiren hastalarda davranış, skolastik performans, nörobilişsel işlev ve dikkat anormalliği insidansında bir artış saptanmamıştır. Ancak daha sonrasında epilepsi gelişen çocuklarda bu tür zorlukların yaşanabildiği bildirilmiştir. Ateşli nöbetler; ilk atak geçiren hastaların %30'unda, iki veya daha fazla atak geçiren ve başlangıç nöbet yaşı 1 yaşından küçük olan bebeklerin %50'sinde tekrarlayabilmektedir. ^{2,5}

Febril konvülsiyonun tekrarlamaya riskini etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bu faktörlerden:

- İlk nöbetin <1 yaş altında olması ,
- Ateş 38-39 °C ve ateşin 24 saat içinde başlamış olması **majör faktörler olarak**,
- Ailede febril konvülsiyon veya epilepsi öyküsü olması,
- Komplike febril konvülsiyon ,
- Erkek cinsiyet,

- Nöbet başlangıcında düşük serum sodyum seviyesi olması ise **minör faktörler** olarak tanımlanmıştır.

Ateşli nöbetin tekrarlama riski; tanımlanan bu risk faktörlerinden herhangi birinin olmaması durumunda %12 iken, üç ve daha fazla risk faktörünün olması halinde %73-100 oranında olduğu bildirilmiştir.^{1,2}

Epilepsi tanılı olan hastaların yaklaşık %15'i ateşli nöbet geçirmiş olsalar da, ateşli nöbet geçirmiş olan çocukların yalnızca %5'i (risk faktörlerine bağlı olarak %1-33 arasında değişmektedir) daha sonraki dönemlerinde epilepsi geliştirmeye başlarlar (**Tablo 2**).²⁻⁴

Risk faktörleri	Epilepsi gelişme riski
Nörogelişimsel anormallikler	%33
Komplike febril konvülsiyon (fokal)	%29
Ailede epilepsi hikayesi olması	%18
Ateş başlangıcı ve febril nöbet arasındaki süre <1 saat (kısa süreli ateş)	%11
Komplike febril konvülsiyon (> 15 dk uzun sürmesi veya 24 saat içinde tekrarlaması)	%6
Tekrarlayan febril nöbet	%4
Basit febril konvülsiyon	%1

FEBRİL KONVÜLSİYONLU ÇOCUKTA İLK DEĞERLENDİRME

Ateşli nöbet ile başvuran her çocukta ayrıntılı anamnez alınıp, detaylı fizik muayene yapılması gerekir. Ayrıntılı fizik muayene öncelikle ateş nedenini belirlemeye yönelik olmalıdır^{6,7}. Öncelikle sorgulaması gerekenler:

- Konvülsiyonun türü,
- Konvülsiyonun süresi,
- Başvuru öncesinde ateş yüksekliği olup olmadığı,
- Çocukta veya ailede epilepsi ve/veya nöbet öyküsü ,
- Konvülsiyon öncesinde başlamış veya hala aktif devam eden enfeksiyöz hastalık öyküsü,
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı,
- Çocukta veya ailede nörolojik hastalık öyküsü,
- Nöbeti durdurmak için hastaneye geliş sürecinde antikonvülzan ilaç kullanılıp kullanılmadığı,

- Yakın zamanda yapılmış aşılardır.

Çocuklarda karşılaşılan nöbet durumlarında, tetikleyici olarak gösterilen enfeksiyöz durumlar genelde benzerdir. En sık karşılaşılan durumlar:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE),
- Akut otitis media,
- Shigella enfeksiyonları,
- İdrar yolu enfeksiyonları gibi nedenlerdir.

Etiyolojik ajanlar genelde virüsler olarak tanımlanmıştır. Özellikle *Human Herpes Virus-6 (HHV-6)* ve *Human Herpes Virus-7 (HHV-7)* enfeksiyonlarının febril konvülsiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁸

Ateşli nöbet ile başvuran 6 aydan küçük çocuklarda klinik olarak hasta görünüm varsa, ateş semptomunu açıklayacak başka bir odak yoksa, klinik belirti ve bulgular menenjitten şüphelendiriyorsa lomber ponksiyon (LP) yapılması düşünülmelidir. 6-12 aylık çocukta *Haemophilus influenzae tip b* ve *Streptococcus pneumoniae* aşıları eksik veya aşı durumu bilinmiyorsa yine fizik muayene bulgularına göre karar verilip LP yapılması planlanabilir.⁶

Ateşli nöbet ile gelen çocukta altta yatan nörolojik bir hastalık yoksa ilk değerlendirmede elektroensefalogram (EEG) yapılmasına gerek yoktur. Ateşli nöbetten sonra epilepsi gelişiminden yüksek oranda şüphelenilen özel durumlarda EEG yapılabilir. Ateşli nöbetten sonraki ilk 2 haftada yapılan EEG'lerde spesifik olmayan yavaşlama görülebilir. Bu nedenle eğer EEG çekilmesi gerekiyorsa; ateşli nöbet geçtikten sonra en az 2 hafta veya ateşli nöbet tekrarlanana kadar beklenebilir.

İlk basit ateşli nöbet geçiren bir çocuğun muayenesinde kan tetkikleri (serum elektrolitleri, tam kan sayımı, magnezyum, fosfor, kalsiyum vb.) rutin önerilmez. Kan şekeri ölçümü nöbet başlangıcında ve uzamış post-iktal dönemde ölçülmelidir. Ateşli nöbetlerde serum elektrolit değerleri anormal de olabilir bu nedenle ilk başvuruda anamnez ve fizik muayenede anormal bulgu saptanırsa, gereklilik halinde klinisyenin kararı ile (dehidratasyon vb gibi) kan tetkikleri yapılması önerilir. Kan tetkikleri sonucunda düşük sodyum seviyesi saptanması, sonraki 24 saat içerisinde nöbetin tekrarlama riskini arttırdığı bilinmektedir.^{1,9}

İlk basit ateşli nöbet sonrasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yapılması önerilmez. Altta yatan nörolojik bir hastalık öyküsü varsa veya nöbet tipine göre EEG ve radyolojik görüntüleme yapılabilir.²

PATOFİZYOLOJİ

Febril konvülsiyon insidansında bazı genetik faktörlerin yol oynadığı saptanmış olup, birçok hastada pozitif aile öyküsü hikayesi olması da bu durumu işaret et-

mektedir. Bazı ailelerde bu genetik bozukluğun otozomal dominant olarak aktarıldığı bildirilmiş ve bu tür ailelerde otozomal dominant aktarıma neden olabilecek birden fazla gen tanımlanmıştır. Bunun yanında çoğu durumda bu tablo poligenik bozukluk olarak görülmektedir ve buna sebep olabilecek bazı genler tanımlanmış olup; bunlardan birçoğu da hala aydınlatılamamıştır. Ateşli nöbetler ile ilişkili genler arasında SCN1A, SCN1B, SCN9A ve CPA6'nın olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Diğer etiyojiler incelendiğinde, pro-inflamatuar IL-1B, IL-6 VE IL-8 sitokinleri ile anti-inflamatuar ILR-1A sitokinleri arasındaki düzensizliğin febril status epilepticus ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir.¹¹

Difteri, tetanoz ve boğmaca (DtaP), kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) ve MMR+suçiçeği (MMRV) gibi belli aşılardan sonraki ilk birkaç günde ateşli nöbet riskinin hafifçe arttığı bilinmektedir. İnaktif influenza aşısı ile difteri, boğmaca, tetanoz, çocuk felci (DtaP) ve konjuge pnömokok aşılardan biri veya her ikisi ile eş zamanlı yapılması durumunda da ateşli nöbet riskinin hafifçe arttığı bildirilmiştir. Bütün bunlar ele alındığında aşılarda ateşli nöbet ilişkisi arasındaki ilişkilendirme hafif düzeyde olması ve aşılama programının zamanında yapılmasının getirdiği yararın daha önemli sonuçları olması nedeni ile aşılama komiteleri aşı programının değiştirilmemesini önermektedir.¹²

Sağlıklı çocuklarda ateşli nöbet riskinde artışa yol açabilecek ve altta yatan faktörleri inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Son yapılan çalışmalar referans alındığında, ateşli nöbet riskinde artışa neden olabilecek risk faktörleri:

- Hipoglisemi,
- Hiponatremi,
- Hipomagnezemi,
- Hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları,
- Antenatal komplikasyonlar ve
- Çinko eksikliği olarak bildirilmiştir.¹³⁻¹⁶

TEDAVİ

Akut Tedavi

Ateşli nöbetli bir çocuk ile karşılaşıldığında hastane dışında veya hastanede olması fark etmeksizin, ilk müdahale hastayı stabilize etmeye odaklı (ABC kuralı: havayolu, solunum ve dolaşım kontrolü) olmalıdır.

Ateşli nöbetlerin çoğu kısa süreli olmakla birlikte genelde kendiliğinden sonarmakta ve çocuk hızla başlangıç durumuna dönmektedir. Bu gibi durumlarda ilk

olarak benzodiazepinlerle aktif tedavi gerekli değildir. Mevcut olan ateş antipiretik ilaçlar ve uygulamalar ile düşürülmelidir. Basit febril konvulsiyon geçiren hastalarda, genellikle devamlı veya aralıklı olarak kullanılan antiepileptik tedavinin başlanması önerilmez. Basit febril konvulsiyonlu hastaların ebeveynlerine, ateşli nöbetlerin tekrarlama riski ve epilepsi gelişme riskleri ile ilgili detaylı bilgi verilmelidir. Nöbet durumu ile karşılaştıklarında akut olarak yapmaları gereken müdahaleler için eğitim verilmelidir. Rektal diazepam genellikle, nöbet süresi 5 dk. dan fazla süren durumlarda, ailelerin evde ilk müdahalede kullanması amacıyla kurtarma ilacı olarak reçete edilmektedir. Alternatif olarak bukkal veya intranazal midazolam da kullanılabilir.^{9,17}

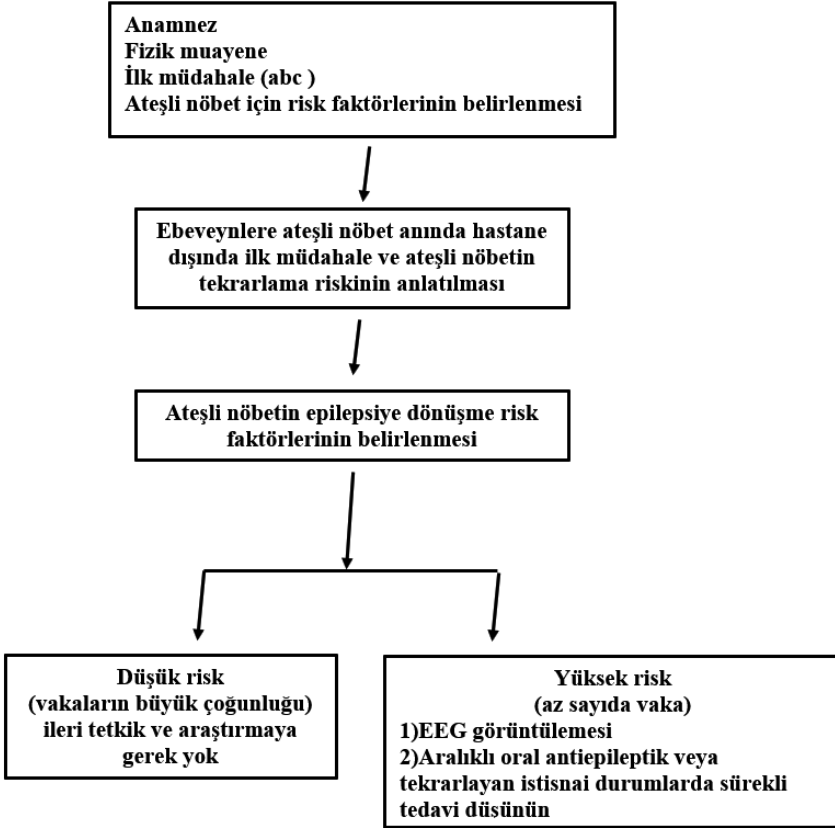
Eğer nöbet süresi 5 dakikadan fazla sürerse, intravenöz benzodiazepinlerden lorazepam, midazolam veya diazepam ile akut tedavi gereklidir. Bu esnada çocuğun solunum ve dolaşım durumu yakından, dikkatle izlenmeli ve monitörize edilmelidir. Eş zamanlı olarak damar yolu açılarak kan tetkikleri alınmalı, parmak ucu kan şekeri ölçülmeli, dolaşımı kontrol edilmelidir. Solunum durumu yetersiz hale gelirse ileri hava yolu müdahalesi (maske ile oksijen, entübasyon vs.) düşünülmelidir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra yaşamsal veriler olan vücut sıcaklığı, kalp hızı, solunum hızı, kapiller dolum zamanı, kan şekeri ölçümleri yapılmış olmalıdır.

2018 yılında yayınlanan bir metaanalizde intravenöz uygulanan lorazepamin intravenöz uygulanan diazepam ile benzer etkinlikte olduğu gibi solunum depresyonu riski de benzer olduğu bildirilmiştir¹⁷. İntravenöz erişimin olmadığı veya sağlanamadığı durumlarda bukkal uygulanan midazolam tedavisi de etkili olarak bildirilmiştir. Önerilen doz 0.2mg/kg olup, maksimum doz ise 10 mg/kg'dır. 2199 çocuğu içeren 18 araştırmanın sistematik analizinde bukkal veya intra-nazal uygulanan antiepileptik ilaçların status epilepticus tedavisinde intravenöz uygulanan antiepileptikler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak bukkal midazolam ile rektal diazepam karşılaştırması yapan yayınlar ile ilgili veriler çok kısıtlı ve kanıt değeri yetersiz bulunmuştur.¹⁷

Nöbet ile başvuran hastada ilk müdahale yapıldıktan sonra, benzodiazepin uygulanmasına rağmen uzamış veya tekrarlayan nöbetler devam ediyorsa, hasta artık '**status epileptikus**' olarak değerlendirilmeli ve ek antiepileptik ilaçlar tedaviye dahil edilmelidir. İlk kullanılan ilaç en sık olarak 20 mg/kg intravenöz fosfotoin (eşdeğeri fenitoin)'dir. Bu esnada antipiretik ilaçlarla da eş zamanlı müdahale uygulanarak ateş düşürülmeye çalışılmalıdır.^{18,19}

Basit ateşli nöbetleri olan çocukların çoğu hastaneye yatışı gerektirmez. Yapılan tetkiklerinde ve gözlem esnasında ek bir patoloji saptanmayan çocuklar,

normal nöbet öncesi başlangıç düzeyine döndüklerinde ve ailelerine tekrarlayan ateşli nöbet riski konusunda eğitim verilmesinin ardından taburcu edilebilirler. (Şekil 1).



Şekil 1: Ateşli nöbet ile gelen hastada tedavi algoritması

KAYNAKLAR

1. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1996;97(5):765-769.
2. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-394. doi:10.1542/peds.2010-3318
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
4. Kliegman RM, St. Geme J. *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

5. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013;54(12):2101-2107. doi:10.1111/epi.12429
6. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*. 2012;85(2):149-153.
7. Agarwal M, Fox SM. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31(3):733-754. doi:10.1016/j.emc.2013.04.001
8. Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures-A systematic review. *Dis Mon*. 2017;63(1):5-23. doi:10.1016/j.disamonth.2016.12.001
9. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):259-265. doi:10.1097/MOP.0b013e3283506765
10. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):304-316. doi:10.1016/S1474-4422(15)00250-1
11. Gallentine WB, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*. 2017;58(6):1102-1111. doi:10.1111/epi.13750
12. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. *Pediatrics*. 2016;138(1). doi:10.1542/peds.2016-0320
13. Yousefichaijan P, Eghbali A, Rafeie M, Sharafkhan M, Zolfi M, Firouzifar M. The relationship between iron deficiency anemia and simple febrile convulsion in children. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9(2):110-114. doi:10.4103/1817-1745.139276
14. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(2):164-166. doi:10.1177/0009922807306165
15. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):SC10-3. doi:10.7860/JCDR/2016/18635.7853
16. Baek S-J, Byeon JH, Eun S-H, Eun B-L, Kim G-H. Risk of low serum levels of ionized magnesium in children with febrile seizure. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):297. doi:10.1186/s12887-018-1271-z
17. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;1(1):CD001905. doi:10.1002/14651858.CD001905.pub3
18. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014;55(3):388-395. doi:10.1111/epi.12526
19. Bassan H, Barzilay M, Shinnar S, Shorer Z, Matoth I, Gross-Tsur V. Prolonged febrile seizures, clinical characteristics, and acute management. *Epilepsia*. 2013;54(6):1092-1098. doi:10.1111/epi.12164