

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Serap KARASALIHOĞLU

**FEBRİL KONVÜLZİYONUN SERUM
İMMÜNGLOBÜLİN DÜZEYLERİ, DEMİR EKSİKLİĞİ
ANEMİSİ VE GLUTEN DUYARLI ENTEROPATİ İLE
İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Berkant ERSOY

EDİRNE - 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Betül Acunaş'a;

Tezimin yürütülmesi esnasında olduğu kadar uzmanlık eğitimimde de bilgi ve yardımını esirgemeyen tez yürütücüm değerli hocam Prof. Dr. Serap Karasalihoğlu'na;

Yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Betül Orhaner'e, Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu'na, Doç. Dr. Filiz Tütüncüler'e, Doç. Dr. Ülfet Vatansever'e, Doç. Dr. Naci Öner'e, Yrd. Doç. Dr. Neşe Özkayın ve Yrd. Doç. Dr. Coşkun Çeltik'e;

Tezimin oluşturulmasında bana destek veren Yrd. Doç. Dr. Yasemin Küçükuşurluoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Güzel'e, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Duran'a, yardımlarını esirgemeyen Merkez Laboratuvarı çalışanlarına ve birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
FEBRİL KONVÜLZYON	3
DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİSİ	15
DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ETKİLERİ	24
İMMÜNGLOBÜLİNLER	26
GLUTEN DUYARLI ENTEROPATİ	32
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
BULGULAR	42
TARTIŞMA	71
SONUÇLAR	81
ÖZET	84
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	88
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DEA	: Demir eksikliği anemisi
EEG	: Elektroensefalografi
FK	: Febril konvülsiyon
FSE	: Febril status epileptikus
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GDE	: Gluten duyarlı enteropati
HHV	: Human herpes virus
Ig	: İmmünglobülin
LP	: Lomber ponksiyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTS	: Mezial temporal skleroz
SSS	: Santral sinir sistemi
TKS	: Tam kan sayımı
TLE	: Temporal lob epilepsisi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülziyonlar (FK), çocukluk çağının en sık rastlanan nöbetleri olup prognozları iyidir. Beş ay - 5 yaş arası çocuklarda görülür ve sıklığı %2-5 olarak saptanmıştır (1,2).

Febril konvülziyon etyopatogenezi henüz aydınlatılmamıştır. Temelde ateş, yaş ve genetik yatkınlık esas sorumlu tutulmaktadır (1,3). Son yıllarda FK'nın genetik yatkınlığı üzerine yapılan çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İleri sürülen diğer teoriler santral termoregülasyon bozuklukları, eksitatör aminoasitlerin artması, demir ve çinko eksikliği, hümmoral immün sistem bozuklukları ve prenatal maternal sorunlar şeklinde sıralanabilir (3-9).

Febril konvülziyon ve demir eksikliği ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Demirin beyinde birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev alması yanında serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşiğini düşürmesi nedeniyle konvülziyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir (9-14).

Febril konvülziyonun immün sistem bozuklukları ile ilişkisi de vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda immünglobülin G (IgG) ve alt grupları ile immünglobülin A (IgA) düzeyleri araştırılmıştır. Enfeksiyonlara karşı korumada kan-beyin bariyerinin savunma hattında önemli rol oynadığı düşünülen IgA'nın düşüklüğünün FK'ya sebep olabileceği öne sürülmüştür (5,15-19). Ayrıca interlökin-1 beta (β) ve interferon alfa düzeyindeki yükselmeler de FK ile ilişkili bulunmuştur (20-22).

Febril konvülziyon ile gluten duyarlı enteropati (GDE) ilişkisi üzerine dikkatleri çeken araştırmalar da yapılmıştır. Çalışmalar incelendiğinde dikkati çeken ana faktörler, yine serum

IgA dūřūklūđū ile demir eksikliđi anemisidir. Bilindiđi gibi GDE'ye sahip çocuklarda demir eksikliđi anemisi sık gōrūlūr. Aynı zamanda IgA eksikliđi de normal popūlasyona gōre 10-15 kat daha fazla gōrūlmektedir. Febril konvūlziyondan sorumlu tutulan iki nedeni bir arada bulundurması nedeniyle bu grup hastada riskin artmıř olması beklenebilir (23-25).

Bu çalışmanın amacı, FK ile demir eksikliği ve hūmoral immūnite bozukluğunun ilişkisini diğer çalışmalardan farklı olarak, özellikle suçlanan IgA'nın alt grupları olan IgA₁ ve IgA₂ açısından karşılaştırmaktır. Çalışmanın amaçlarında biri de daha önce üzerinde çalışma yapılmamış olan ve FK'dan sorumlu tutulan iki nedeni bir arada bulunduran gluten duyarlı enteropati ile FK ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Tanım

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin Epidemiyoloji ve Prognoz Komisyonu 1993 yılında FK'ları "bir aylıktan büyük çocuklarda görülen, santral sinir sistemi enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden ve öncesinde yenidoğan konvülziyonu ya da afebril konvülziyon hikayesi olmayan, diğer akut semptomatik konvülziyon kriterlerine uymayan konvülziyonlar" olarak tanımlamıştır (26,27).

Ulusal Sağlık Enstitüsü ise FK'ları "bebeklik veya çocukluk çağında genellikle 3 ay ile 5 yaş arasında görülen, ateşle beraber olan ancak intrakranial enfeksiyon bulgusu olmayan, nöbet için belli bir sebep yokken ortaya çıkan durum" olarak tarif etmektedir (27-29).

Epidemiyoloji

Febril konvülziyon sıklığı Batı Avrupa ve Amerika'da %2-5, Japonya'da %6-9 ve Hindistan'da %5-10 oranında saptanmıştır. Guam'da yapılan bir çalışmada ise %14 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (27,28,30).

Ülkemizde FK sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte Öztürk ve ark. (31) tarafından yapılan çalışmada ise %2.6 olarak bulunmuştur.

Febril konvülziyon, kızlara göre erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (21,32). Erkek/kız oranı 1.2-1.4/1 saptanmıştır (2,33,34).

Etyopatogenez

Febril konvülsiyonun etyopatogenezini tam olarak bilinmemektedir. Etyopatogenezde rol oynayan en önemli faktörler; ateş, yaş ve genetik yatkınlıktır (1,3).

Ateş: Yapılan çeşitli çalışmalarda FK için en düşük vücut ısısı sınırı aksiller 38°C olarak kabul edilmiştir. Konvülsiyon için vücut ısısı artış hızının, ulaşılan en yüksek ısı derecesinden daha önemli olduğu söylenmesine rağmen bunu destekleyen veri bulunmamaktadır (21,26). Ayrıca hangi ısı derecesinin altındaki değerlerde ortaya çıkan konvülsiyonlara FK tanısı konamayacağı da belirsizdir (1,26,27).

Febril konvülsiyonlu çocukların yarısından fazlasında konvülsiyon ateşli hastalığın ilk gününde, sıklıkla ilk saatlerde ortaya çıkar. Ateş yükseldikten 24 saat sonra nadiren konvülsiyon görülür. Daha az olmakla beraber konvülsiyon ateş düşerken de görülebildiği gibi aynı çocukta daha sonraki ateşlenmelerde tekrar etmeyebilir. Çocukların 1/3'ünde aileler ateşin farkında değildir ve konvülsiyon hastalığının ilk belirtisi olabilir (2).

Yapılan bir çalışmada çocukların %21'inin ateşten hemen önce ya da ilk bir saat içinde; %57'sinin ateşin başlamasından sonraki 1-24 saatler arasında ve %22'sinin ateş başladıktan 24 saat sonra konvülsiyon geçirdiği tesbit edilmiştir (8,21).

Ateş nedenleri sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), otitis media, pnömoni, influenza benzeri hastalıklar, roseola infantum, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları ve aşılamalardır (1,3,35).

Viral enfeksiyonlar FK'lara daha sık neden olmaktadır (8,36). Adenovirus ve influenza tip A (37-39) sık görülmekle birlikte, son yıllarda Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve HHV 7 enfeksiyonları ile FK birlikteliği sıklıkla bildirilmektedir (15,20,40-43).

Aile öyküsü olan FK'lı çocukların %1.4'ünde konvülsiyon öncesindeki iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır. Genellikle Difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilmekle birlikte asellüler aşı ile bu risk azaltılabilmektedir. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısından 8-14 gün sonra da FK için artmış risk mevcuttur (44).

Yaş: Genel olarak 5 ay ile 5 yaş arasında ve en sık olarak 18-22 ay arasında görülmektedir (2,44,45).

Febril konvülsiyonların %90'ı 6 ay ile 3 yaş arasında görülürken, %4'ü 6 aydan önce ve %6'sı da 3 yaş üzerinde görülür (44).

Yaşa spesifik olmanın nedeni olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığı gösterilmektedir. Bu artmış yatkınlığın mekanizması tam olarak bilinmemesine

karşın bu yaşlarda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülziyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (27).

Genetik: Febril konvülziyonda aile öyküsünün olması diğer önemli faktördür. Ailesinde FK hikayesi olan çocuklarda risk %20 iken, hem anne hem babasında FK olan çocuklarda %33'e çıkmaktadır. İkizlerde risk daha da artmaktadır. Ayrıca FK'lı çocukların ailelerinde epilepsi sıklığı da daha fazladır (21,35).

Febril konvülziyon etyolojisinde, genetik yatkınlığı göstermede aile ve ikiz çalışmaları önemli veriler elde edilmesini sağlamıştır. Tekrarlayıcı FK hikayesi olan kalabalık ailelerde inkomplet geçişli otozomal dominant kalıtım, izole hastalarda ise multifaktöriyel kalıtım gösterilmiştir (3,20,46).

Otozomal dominant FK için farklı genetik lokuslar bildirilmiştir (8). En yaygın görülen FK ilişkili bağlantı lokusu ise kromozom 5q14-15 (FEB4) de olduğu gösterilmiştir (47). Sık görülen genetik lokuslar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Febril konvülziyonda farklı mutasyonlar ve klinik ilişkileri (8)

Mutasyonlar	Kromozomlar	Klinik sendromlar	Açıklamalar
FEB1	8q13-q21	Febril konvülziyon	
FEB2	19p13.3	Febril konvülziyon	
FEB4	5q14-q15	Febril konvülziyon	FK'lı ailelerde en sık görülen bağlantı lokusu
SCN1B	19p13.1	FK'la birliktelik gösteren epilepsi sendromu (GEFS+)	Voltaj kapılı sodyum kanalı beta 1 alt ünite geninde mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	Alfa 1 alt ünite geninde mutasyon
AKAP18	6q22-q24	Basit FK	
GABRG2 geni		Febril konvülziyon (+) epilepsi (+/-)	
1 beta (-511)		Artmış sıklık	FK'un IL-1 beta polimorfizmi

FEB1, FEB2, FEB4: FK için bağlantı lokusları, SCN1B: Sodyum kanalı beta 1 alt ünitesi, SCN1A: Sodyum kanalı alfa 1 alt ünitesi, GABRG2: GABA A reseptörü gamma 2 alt ünitesi, GEFS+: FK'la birliktelik gösteren epilepsi sendromu

FEB1, FEB2 ve FEB4 mutasyonlarının gösterildiği ailelerde FK'lar görülürken, 19q13.1 ve 2q24 lokuslarındaki sodyum kanal mutasyonlarının FK'lar ile birliktelik gösteren epilepsi sendromlarına yol açtığı gösterilmiştir. Febril konvülziyon ile birlikte jeneralize epilepsi (GEFS+ , generalized epilepsy with febrile seizures plus) olarak tanımlanan bu

sendromun özelliği FK'un 5 yaştan sonra da devam etmesi ve/veya FK ile birlikte generalize afebril konvülsiyonların (tonik klonik, absans ve myoklonik) olmasıdır. Bazı ailelerde herhangi bir lokusun saptanamaması ise FK'un genetik heterojenitesini göstermektedir (47-50).

Klinik Özellikler ve Sınıflandırma

Febril konvülsiyonlar klinikte 4 tipte görülürler (2):

- a. Generalize tonik klonik: Febril konvülsiyonların %75-80'i jeneralize tonik kloniktir. Tonik ve atonik nöbetler de görülebilmekle birlikte nadiren fokal nöbetler görülür (8,20,21). Tonik klonik bir nöbette bilinç kaybı ve sonrasında katılık gelişebilir. Tonik fazda ayrıca 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 dönem görülür (29).
- b. Tonik
- c. Atonik
- d. Fokal: Parsiyel başlayan FK'da nadiren (%0.4) nöbetin başladığı tarafta paralizi gelişebilir ve birkaç saat ya da 1-2 günde düzelir (Todd paralizisi) (1,3).

Febril konvülsiyonlar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür (26,32,51).

Basit FK'lar: 15 dakikadan kısa süren, jeneralize tonik-klonik, gün içinde tekrarlamayan, postiktal nörolojik bulgusu olmayan konvülsiyonlardır.

Komplike FK'lar: 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özellik gösteren, postiktal nörolojik bulguları gözlenen, ailede epilepsi hikayesi olan ve toplam 3 ve daha fazla tekrarlayan konvülsiyonlardır.

Febril konvülsiyonların %80-85'i basit FK görülür. Basit FK'larda nörolojik ve postiktal bulgu yoktur ve genellikle ateş 38.5 °C'nin üzerindedir (32).

Komplike FK'lar ise FK'lı çocukların %15-20'sinde görülür. Ateş 38.5 °C'nin altında olabilir. Postiktal nörolojik bulgular görülebilir. Komplike FK'larda postiktal dönemde uzun süren uyku ve yorgunluk görülebilir (8,33).

Febril Status Epileptikus (FSE): Febril konvülsiyonlu çocukların %5'inde görülür. Otuz dakikadan uzun ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ateşli

konvülziyon olarak tanımlanır (52,53). Çocukluk çağı statuslarının 1/4'ü febrildir ve 2/3'ü de ilk 2 yılda ortaya çıkar (8,54).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Febril konvülziyonlar ile ateşin eşlik ettiği diğer konvülziyonların ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Febril konvülziyonlar genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar. Bazen konvülziyon ateşin ilk bulgusu olabilir. Konvülziyonların genellikle hastalığın ilk 24 saati içinde görülmesi ve %80-85'inin basit FK olması nedeniyle kritik süre olan 15 dakika içinde durması beklenir. Bu nedenle hastalar çoğunlukla nöbet sonrası dönemde görülürler. Aileden konvülziyonu göstererek anlatması istenilmeli ve ayrıntılı tanımlaması yapılmaya çalışılmalıdır. Basit ve komplike FK ayrımını yapabilmek için nöbetin tipi (fokal veya jeneralize) ve süresi hakkında bilgi alınmalıdır. Ateşin ne zaman başladığı ve tedavisi yarım kalmış bir menenjit olasılığı için yakın zamanda antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır. Yine hastanın geçmişte nöbet geçirip geçirmediği, nörolojik gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı, nöbete sebep olabilecek diğer faktörler (travma, zehirlenme gibi) hakkında da bilgi alınmalıdır. Ailede ateşli ya da ateşsiz havale hikayesi sorgulanmalı ve çocuğun ayrıntılı muayenesi de yapılmalıdır (8,20).

Febril konvülziyon ayırıcı tanısında dikkat edilecek nedenler menenjit veya ensefalit gibi santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları (51), ağır nörolojik sorunları ve/veya ağır mental retardasyonu olan çocukların ateşli konvülziyonları (51), refleks anoksik ataklar (51,55), rigor (56), elektrolit dengesizliği (29,56) ve difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, amfetamin, kokain türevi ilaçlara bağlı ateşli konvülziyonlar (29) şeklinde sıralanabilir.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Tanısal değeri olan belirli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yapılacak tetkikler ayırıcı tanıda yer alan diğer konvülziyon nedenlerini ve enfeksiyon etiyolojisini aramaya yönelik olmalıdır. Febril konvülziyon geçiren bir çocukta ateşle giden santral sinir sistemi enfeksiyonu, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli klinik sorundur (35,44).

Laboratuvar incelemeleri: Sadece ateşin kaynağını bulmaya yönelik yapılmalıdır. Rutin tetkikler genellikle gerekli olmasa da elektrolitlere bakılması bazen yardımcı olmaktadır (21). Bakteriyemi sıklığı (%2) diğer ateşli hastalıklardaki gibi düşük olduğundan kültür alınması gereksizdir (3,44). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi uygun örnekler kullanıldığında HHV-6, HHV-7 and influenza virus enfeksiyonlarını tesbit etmede

kullanılabilir (8,35). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki pro-enflamatuar sitokinler olarak tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 seviyeleri akut ensefalit/ensefalopati ile uzamış FK arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. Sitokin seviyelerinin BOS'da yükselmesi daha çok akut ensefaliti/ensefalopatiyi düşündürmektedir (8,35,41).

Lomber ponksiyon: Febril konvülsiyonu olan çocukların ancak %2-5'inde menenjit saptanabilmektedir. Bu nedenle ilk kez FK geçiren çocukta lomber ponksiyon (LP) yapılması gerekli değildir (27).

Febril konvülsiyonlu çocuklarda lomber ponksiyon yapılmasının tavsiye edildiği durumlar: Bir yaşın altındaki ilk FK atağında, meningial 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 tavsiye edilmektedir (21,27,32,56,57).

Birçok klinisyen bir yaş altındaki çocukların intrakraniyal enfeksiyon bulgularının tipik olmaması nedeniyle rutin LP yapılmasını önermektedir. Ancak uygulama zorlukları, çevresel faktörlerin uygunsuzluğu, transtentoriyel herniasyon gelişme riski ve invazif bir girişim olması gibi nedenlerden dolayı LP kararı çocuğu izleyen doktor tarafından verilmelidir (3,8,57).

Elektroensefalografi (EEG): Febril konvülsiyona özgü EEG bulgusu olmaması ve basit FK'ların çoğunda normal saptanması nedeniyle ilk FK'da çekilmesi gereksizdir. Febril konvülsiyonun takip ve tedavisinde ve prognozu belirlemede yeri yoktur. Atipik bulgular içeren ve komplike nöbet geçirenlerde çekilmesi ise sınırlı yarar sağlar (3,8,20,58).

Febril konvülsiyonu 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. Elektroensefalografi çekilmesi gerekirse nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir. Üç yaş altındaki çocuklarda yaşla ilgili patolojik olmayan paroksizmal deşarjlar görülebilir (2,55).

Görüntüleme: İlk kez basit FK geçiren, nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görüntüleme yöntemlerine [kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)] gerek yoktur (57).

Ancak yapısal lezyonlardan şüphenildiğinde, kafa içi basınç artması, fokal nöbetlerde ve nöbetle birlikte fokal nörolojik defisit varsa BBT veya MRG gibi yöntemlere başvurulmalıdır (3,27,55).

Prognoz

Febril konvülsiyonda prognoz iyidir. Fakat çocuğu FK geçiren anne-babanın ilk aklına gelen çocuğunun öleceği korkusudur. Daha öncesinde FK ile karşılaşmamış bir aile için son derece endişe verici olmaktadır. Bu durumda hekimin başarısı, olayı iyi değerlendirebilmesi ve aileyi bu konuda aydınlatması ve ikna etmesi ile sıkı ilişkilidir (2,3,59).

Rekürrens: Febril konvülsiyon geçiren çocukların %30-40'ında ikinci kez ve bu grubun da yarısında üçüncü kez FK geçirilmektedir. Febril konvülsiyonlu çocukların %9'u ise üçten fazla FK geçirmektedir (29). İkinci tekrar %50 oranında ilk 6 ay içinde olmaktadır. Rekürrensin %75'i ilk 1 yılda, %90'ı ilk 2 yılda görülür (8,20,35).

Febril konvülsiyonlarda rekürrens riskini arttıran faktörler: İlk nöbetin bir yaşın altında görülmesi, birinci derece akrabalarda FK öyküsünün olması, ilk FK sırasında ateşin düşük derecede olması, nöbet öncesinde ateşin kısa sürmesidir (20,21,29,35,54,60,61).

Febril konvülsiyon başlama yaşı, rekürrensi etkileyen en önemli faktördür. İlk FK'da yaş ne kadar küçükse rekürrens riski de o kadar yüksektir. Bir yaş altında risk %50 iken, 1 yaş üzerinde risk %28'e düşmektedir (32,59).

Risk faktörlerinin sayısı arttıkça rekürrens oranı da artmaktadır. Hiçbir risk faktörüne sahip olmayan FK'lı çocuklarda rekürrens oranı %10 iken, bir ya da iki risk faktörüne sahip olanlarda %25-50, üç ya da daha fazla risk faktörü bulunanlarda ise %50-100 arasında bulunmuştur (48,51).

Epilepsi gelişimi: Febril konvülsiyonların epilepsiye dönüşüm riski en çok tartışılan konulardan biridir. Genel popülasyonda epilepsi görülme sıklığı %0.5-0.8 iken, FK'larda bu oran çeşitli çalışmalarda %2-7 arasında değişmektedir (48). Basit FK'larda bu oran %1-1.5 iken, komplike FK'larda %4-15 olarak bildirilmiştir (20,51).

Febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişme riski faktörleri: Birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsü, FK ortaya çıkmadan önce varolan nörolojik veya gelişimsel anomali ve komplike ilk FK'lar olarak sıralanabilir (20,29,35,51).

Tek risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski %2, iki veya daha fazla risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski %10'a kadar çıkmaktadır. Çok sayıda FK geçirme ve FSE da epilepsi gelişiminde riski arttıran faktörler arasındadır (60,62).

Çocukluk çağındaki epilepsilerin yaklaşık %15'inde FK öyküsü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda komplike FK'larla parsiyel epilepsi arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (29,48).

Epilepsi sendromları ile ilgili genlerin tanımlanmasından elde edilen bilgilerin ışığında febril nöbetlerden sonra gelişme riski olan epilepsi sendromları kabaca iki gruba ayrılabilir. Birincisi, kuvvetli ancak çok karmaşık bir genetik temeli olduğu tarif edilmiş olan idiyopatik jeneralize epilepsilerdir. İkinci grup ise daha zayıf bir genetik temeli olduğu düşünülen, temporal lob epilepsisi (TLE)'ni de içeren parsiyel epilepsilerdir (27).

İdiyopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların %11'inde FK öyküsü varken, TLE'li hastaların %25'inde, TLE haricindeki parsiyel epilepsilerin %5-6'sında FK öyküsü vardır (50).

Epilepsinin en güncel tartışmalı konularından biri uzamış ve/veya fokal febril konvülsiyonlar ile mezial temporal skleroz (MTS) ve TLE ilişkisidir. Yapılan retrospektif çalışmalarda dirençli TLE olan erişkinlerin hikayesinde çocukluk döneminde uzamış FK saptanmasına rağmen bu ilişki doğrulanmamıştır (27,53,63).

Spesifik çalışmalarda uzamış FK'da (FSE'yi de içeren) ilk 48 saatte çekilen kranial MRG'de belirgin temporal lob ödemi tespit edilmiştir. Bunu takip eden 12 ay içinde çekilen kranial MRG'de ödemin resolüsyonu gösterilmiş, fakat bu bölgede hipokampal atrofi ya da MTS tespit edilmemiştir (27,63).

Birçok retrospektif çalışmada uzamış FK ile TLE arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiş olmasına rağmen bu birliktelik netlik kazanmamıştır. Hipokampal atrofinin sekonder jeneralize tonik klonik konvülsiyonla ya da epilepsi süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bu bulgunun FK'dan ziyade çocukluk çağında sık geçirilen afebril konvülsiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipokampal atrofinin nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğunu ortaya koyan çalışmalar da yapılmıştır (27,51). Bu ilişkide hipokampal atrofi ve TLE gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin dahil olduğu kompleks etkileşimlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür (27,63).

Mortalite: Prospektif kohort çalışmalarda ölüm bildirilmemiştir. Febril status epileptikusta bile mortalite çok düşüktür (1,2,27).

Nörolojik sekeller ve entellektüel fonksiyonlar: Genellikle anne-babayı çok korkutan bir tablo olsa da febril konvülsiyonların prognozu iyidir. Bilişsel fonksiyonda azalma yaptığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi Çalışmasında, FK hikayesi olan çocuklarla diğer çocuklar arasında önemli davranışsal

farklılıklar saptanmamıştır. Febril konvülsiyonlu çocuklarda zeka, davranış ve okul başarısının ya da akademik performansın etkilenmediği ve normal popülasyondan farklı olmadığı, ancak FSE'de nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (2,27,51,64).

Tedavi

Febril konvülsiyonların prognozu oldukça iyi olmasına rağmen günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının tercihi tartışılmaktadır. Febril konvülsiyona şahit olmanın anne ve babalar için korkutucu bir deneyim olması ve tekrarlayan konvülsiyonların çocuklarının beynine zarar verebileceği endişesi onları tedavi beklentisi içerisine sokmaktadır (51,65,66).

Tedavi yaklaşımında esas amacı konvülsiyonu durdurmak, rekürrensi önlemek ve aileyi bilgilendirerek ateş fobisini azaltmaktır (26,67).

Febril konvülsiyonlarda tedavi, akut ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır.

Akut tedavi: Febril konvülsiyon geçiren çocukların konvülsiyonu 15 dakikadan uzun sürmüştü hemen konvülsiyonu durdurma girişimlerine başlanmalıdır. Damar yolu açılırken yaşamsal fonksiyonlar yakın izlenmelidir. Hava yolu açık kalacak şekilde pozisyon verilmeli, ayrıca nazal kanül veya oksijen maskesi ile gerekirse oksijen verilmelidir. Uzamış FK'larda monitörizasyon yapılmalıdır. 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 (8,21).

Konvülsiyon anında intravenöz (İV) yoldan verilen benzodiazepinler acil durumlarda ilk tercih edilen ilaçlardır. Tedavide diazepam 0.5-1 mg/kg/dozunda uygulanır (32).

Ancak küçük çocuklarda İV girişimin başarısız olduğu durumlarda likit diazepam içeren rektal tüpler güvenli ve etkili seçenek oluşturmaktadır. Rektal yoldan uygulanan likit diazepamın emilimi çok hızlıdır. Etkinliği neredeyse İV 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 uygulanmasının kolay olmasıdır (51).

Rektal diazepam tüpleri 4-24 aylık çocuklar için 5 mg, daha büyük çocuklar için 10 mg olarak uygulanabilir. Rektal preparatın olmaması durumunda sulandırılmamış İV preparat küçük bir şırıngaya çekilerek jelle kayganlaştırılmış sonda ile anüs içerisine 4-5 cm sokularak da verilebilir (8).

Acil tedavide en çok tercih edilen ilaç olan diazepamın miyorelaksan, anksiyolitik ve sedatif etkileri mevcuttur. Toksikite aralığı çok geniştir. Doza bağlı olarak ataksi, sedasyon, bazen eksitasyon ve hiperkinezi gibi etkilerinin yanı sıra çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir (32).

Febril konvülziyon geçiren çocukların ateşini düşürmek amacıyla ılık uygulama yapılabilir. Antipiretik ilaç olarak parasetamol 10-15 mg/kg/doz ya da ibuprofen 5-10 mg/kg/doz verilebilir (55).

Antipiretik önlemlerin çocuğu rahatlattığı ancak FK rekürrensini etkilemediğini gösteren birçok çalışma vardır. Ayrıca antipiretik ilaçlar viral invazyonu arttırarak hastalık süresini uzatabilirler (3,51). İbuprofen ile FK rekürrensini önlemek için yapılan randomize bir çalışmada ilacın etkiliği gösterilememiştir (68).

Hastane yatışı: Genellikle FK'lı çocukların hastaneye yatırılmaları gereksizdir. İlk kez FK geçiren bir çocukta postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa hastaneye yatırılarak birkaç gün takip edilmesi gerekmektedir.

Hastaneye yatış 18 aydan daha küçük yaş, menenjit bulgularının varlığında, uykuya eğilim, huzursuzluk, toksik görünüm varlığında, yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış ya da halen alıyor olması durumunda, komplike febril konvülziyon geçirmişse ve uygunsuz ev ortamı varlığında düşünülmelidir (8,20,26,32,55).

Antiepileptik tedavi: Febril konvülziyon geçiren çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Geçmiş yıllarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesi nedeniyle profilaksi yaygın olarak önerilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların iyi huylu olduğu, SSS'de yapısal ve bilişsel hasara yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. 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 (29,51).

Uzun süreli tedavi, FK rekürrensini arttıran çok sayıda risk faktörü olduğunda önerilmektedir. Tedavinin amacı FK'nın uzun sürmesi ya da sık tekrarlamasını önlemektir. Fakat uzun süreli tedavi FK'nın rekürrensini önlemekle birlikte epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır (8,51).

Febril konvülziyonda uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi için kabul edilen risk faktörleri ilk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi, ailede FK öyküsü, komplike FK geçirilmesi,

öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği olması, sık tekrarlama (3'ten fazla) olması şeklinde sıralanabilir (35).

Bu risk faktörlerinden iki ya da daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir. Yapılan bir çalışmada Knudsen ve ark. (51) ikiden fazla risk faktörü olan FK'lı çocuklarda antiepileptik profilaksinin risk faktörü olmayanlara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

1-İntermittan profilaksi: Diazepam bir benzodiazepin türevidir ve bu grubun genel özelliklerinin hemen hepsini gösterir. Etkisini santral sinir sisteminde majör inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asit (GABA) üzerinden gösterir. Etkilerini GABA'nın klor kanallarını genişleterek artırır ve sinaptik inhibisyonun etkisini artırarak beynin pekçok bölgesinde nöronların iletimini azaltır.

Ateşli dönemlerde uygulanan intermittan diazepam profilaksisinin, uzun süreli tedaviye göre birçok avantajı vardır. Bu tedavi FK'lı çocuğun yaşamı boyunca birkaç defadan daha fazla uygulanmasını gerektirmez. Diazepam tercih edilen farmakokinetik etkinlikleri ve düşük toksisitesi nedeniyle uygun bir ilaçtır. Profilakside rektal diazepamın vücut ısısı 38.5°C'nin üstünde olduğunda 12 saat arayla 0.5 mg/kg/dozda uygulanması önerilmektedir. Gün içinde en fazla 4 doz uygulanmalıdır (69).

Rektal solüsyon formu dışında profilakside kullanılan oral ve suppozituar formları da bulunmaktadır. Oral diazepamın 1 mg/kg/gün 3 dozda kullanımı önerilmektedir ve rekürrensi %44 oranında azalttığı gösterilmiştir (66,70). Ayrıca oral kullanılan nitrazepam ve klonazepam (0.1 mg/kg/gün) da tedavide etkili bulunmuştur (48,71). İntermittan klobazam tedavisinin diazepam ile yapılan karşılaştırılma çalışmalarında eş etkinlikte ve daha az yan etkiye sahip olduğu saptanmıştır (36,72).

İntermittan rektal diazepam profilaksisinin önerildiği FK'lı çocuklar: Çok sık tekrarlayan basit FK'sı olanlar, komplike FK geçirenler (fokal ve/veya uzamış), FSE riski olanlar ve ailenin kaygılı olduğu, hastaneden uzakta olanlardır (51).

Kısa süreli intermittan diazepam profilaksisi, uzun süreli tedavinin potansiyel pek çok yan etkisi olmaksızın FK rekürrensini azaltmaktadır. İyi prognozlu olmasına rağmen basit FK'larda diazepam profilaksisini önerenler de vardır. Profilaksi ile FK rekürrensi %90 oranında azaltılabilirken epilepsi gelişimi önlenememektedir (51).

2-Uzun süreli profilaktik tedavi: Fenobarbital, epileptik odakta anormal nöronların uyarılabilirliğini selektif olarak baskılamaktadır. GABA-benzodiazepin reseptörü üzerindeki allosterik bir ayarlama bölgesine bağlanır ve klor kanallarının açılmasını uzatarak GABA

reseptör aracılığı ile iletilen akımı kuvvetlendirir. Fenobarbital aynı zamanda glutamatla indüklenen ve özellikle eksitator cevapları bloke etmektedir.

Febril konvülsiyonun uzun süreli profilaksisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaçtır. Plasebo kontrollü ve geniş kapsamlı araştırmalarda profilaktik fenobarbital kullanılması ile FK tekrarlama riskinin %25'ten %5 kadar düştüğü bildirilmektedir. Rekürrensi önlemede sürekli fenobarbital ve intermittan diazepam tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada birbirlerine üstünlüğü saptanmamasına rağmen her ikisi de etkili bulunmuştur (66,73).

Tedavi dozu 2 yaş altı için 5-8 mg/kg/gün, 2 yaş üzeri için 3-5 mg/kg/gün iki dozdur. Stabil maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için üç haftalık düzenli kullanım süresi gereklidir. Etkili kan konsantrasyonları 15-35 µg/ml'dir (21).

Fenobarbitalin kullanımını kısıtlayan yan etkileri geçici uyku sorunları, uyuşukluk, dikkat eksikliği, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve hiperaktivite sayılabilir. Hiperaktivite olduğunda ilaç kesilebilir. Fenobarbitalin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin uzun dönemde de devam ettiği gösterilmiştir. Fenobarbitalin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki bu olumsuz etkilerine mental retardasyonu ya da gelişme geriliği olan çocuklar daha duyarlıdır. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda tedavi kararı alınırken daha dikkatli olunması gerekmektedir (21,51,56).

Fenobarbitalin yan etkileri göz önüne alındığında FK'lar gibi masum bir durumun önlenmesi için kullanılması oldukça ağır bir bedel oluşturmaktadır (45,74).

Sodyum valproat ise FK profilaksisinde fenobarbitale alternatif bir ilaç olarak 1980'den beri kullanılmaktadır. Antikonvülzan etkisini GABA transferaz ve süksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek gösterir (75).

Sodyum valproatın gastrointestinal emilimi iyidir ve biyoyararlanımı %80'den fazladır. Kandaki doruk seviyesi 2 saat içinde gözlenir. Tedavi dozu 20-40 mg/kg/gün iki dozdur (75).

Doza bağımlı en sık yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması gibi gastrointestinal şikayetleridir. Ayrıca ilacın az sayıda hastada görülen iştah artışı, kilo artışı ve saç dökülmesi gibi yan etkileri de vardır. Sodyum valproatın en ciddi yan etkileri renal toksisite, trombositopeni, pankreatit (76) ve fatal hepatotoksisitedir. Bu risk 2 yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalarda daha fazladır. Hepatotoksisite doza bağımlı değildir (57,75,77).

Yapılan çalışmalarda FK rekürrensini önlemede fenobarbitale eş ya da fenobarbitalden daha etkili bulunmuştur. Konvülziyon kontrolü tamdır ve çocukta önemli bir sedasyona yol açmaz (20,33).

Febril konvülziyon tedavisinde karbamazepin ve fenitoin kullanımı rekürrensi önlemede etkisiz bulunmuştur (20, 56, 66).

Aile Eğitimi

Febril konvülziyonda en önemli konulardan biri ailelerin bilgilendirilmesi ve endişelerinin giderilmesidir. Febril konvülziyonlar özellikle ilk atak esnasında ailelerde belirgin endişeye neden olmakta ve ilk kez FK geçiren çocukların aileleri çocuklarının öleceğinden korkar ve aşırı kaygılanırlar. Acil durumlar sonrasında aileler hemen sakinleştirilmeli, ayrıntılı bilgilendirilmeli ve merak ettikleri tüm sorulara cevap verilmelidir. Ailelere ateşli havalenin görüldüğü kadar korkunç olmadığı ve beyinde hasara yol açmadığı anlatılmalıdır. Bununla birlikte hastalığın devamı sırasında ya da daha sonra da ateşle birlikte tekrarlayabileceği anlatılmalıdır. Vücut ısısını nasıl ölçebilecekleri, ateşe neden olabilecek nedenleri nasıl azaltabilecekleri ve ateşli hastalıkların nasıl takip edileceği konusunda aileler bilgilendirilmelidir. Ailelere tekrar bir havale olması durumunda yapabilecekleri hakkında bilgi verilmelidir. Tedavi ve izlemin en önemli parçası olması nedeniyle tüm anlatılanlar kısa ve anlaşılır cümleler şeklinde yazılıp ailelere verilmelidir (27,29,45,78-80).

Diğer önemli bir konu da FK geçiren çocukların aşılama programı devamının sağlanmasıdır. Yapılan çalışmalar, aşılarından sonra oluşan FK sıklığının diğer ateşli durumlardan çok farklı olmadığını göstermiştir. Tekrar riskine karşı kabul gören uygulama bağıışıklama sürecinin aksamaması yönündedir (29,44).

DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİSİ

Anemi Tanımı

Hemoglobin, hematokrit veya kırmızı küre sayısının, o yaş ve cins için normal değerini yani, ortalamanın 2SD altında olmasıdır. Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri her yaş grubunda farklılık göstermesi nedeniyle değerlendirme esnasında buna dikkat edilmesi gerekmektedir (81). Aneminin bir tanı değil, altta yatan önemli bir hastalığın veya beslenme eksikliğinin bir laboratuvar bulgusu olduğunun bilinmesi önemlidir.

Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler, morfolojik veya patofizyolojik ilkelere göre sınıflandırılabilir (Tablo 2).
Çoğu kez ayırıcı tanıyı yapabilmek için her iki sınıflamanın da kullanılması gerekir (82).

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflaması (82)

A. Mikrositik anemiler	B. Makrositik anemiler	C. Normositik anemiler
1. Demir eksikliği anemisi 2. Kronik kurşun zehirlenmesi 3. Talasemi sendromları 4. Sideroblastik anemiler 5. Kronik hastalık anemisi 6. Stabil olmayan Hb'e bağlı bazı konjenital hemolitik anemiler	1. Megaloblastik kemik iliği olanlar <ul style="list-style-type: none">➤ Vitamin B12 eksikliği➤ Folik asit eksikliği➤ Herediter orotik asidüri➤ Tiamine cevap veren anemi 2. Megaloblastik kemik iliği olmayanlar <ul style="list-style-type: none">➤ Aplastik anemi➤ Hipotiroidizm➤ Karaciğer hastalıkları➤ Diamond-Blackfan sendromu➤ Kemik iliği infiltrasyonu➤ Diseritropoetik anemiler	1. Konjenital hemolitik anemiler <ul style="list-style-type: none">➤ Hemoglobin varyantları➤ Eritrosit enzim defektleri➤ Eritrosit embran bozuklukları 2. Kazanılmış hemolitik anemiler <ul style="list-style-type: none">➤ Antikorlarla oluşan➤ Mikroanjiopatik hemolitik anemiler➤ Akut infeksiyonlara sekonder 3. Akut kan kaybı 4. Dalakta göllenme 5. Kronik renal hastalıklar

Demir Eksikliği Anemisi

Kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliği anemisi (DEA), süt çocukluğu ve çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalıktır (83). Dünya Sağlık Örgütü'nün araştırmasına göre demir eksikliği bebeklerin %20-25'ini, dört yaşına kadar olan çocukların %43'ünü ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir (84).

Etyoloji: Çocuklarda demir eksikliğine açan durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Demir eksikliğine en sık yol açan üç neden yetersiz demir alımı, hızlı büyüme nedeniyle demir gereksiniminin artması ve kan kaybıdır (85,86).

Yenidoğan ve sütçocuğunun temel besini süttür. Gerek anne sütü ve gerekse inek sütünün içerdiği demir miktarı yetersizdir (0.5-1.5 mg/L). Anne sütünün önemli bir üstünlüğü içerdiği demirin %49'unun emilmesidir. İnek sütündeki demirin sadece %10'u emilir. Yine de

anne sütü alsa bile 6. aydan itibaren demir içeren ek gıda ile beslenmeyen çocuklarda kaçınılmaz olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkar (83).

Demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü dönem yaşamın 6-24 ayları arasındadır. Beslenmede yetersiz demir alımı kadar demir emilimini önleyen besinlerin fazla alımı da önem taşır. Daha büyük çocuklarda demir eksikliği anemisi görüldüğü zaman demirden yetersiz beslenmenin yanı sıra kan kaybı da mutlaka araştırılmalıdır. Sindirim sistemindeki peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom gibi bir lezyon veya özellikle çengelli solucan enfeksiyonu kronik gizli kanamayla demir eksikliği anemisine yol açar. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir protein de bağırsaktan kronik kan kaybı yapar. Ayrıca demir eksikliği de, bağırsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilmektedir (85,86).

Klinik bulgular: Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur. Demir eksikliği anemisinde anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir (83).

Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde gerekse dolaşımda bulunan demir içeren yapılar işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranış ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, gastrointestinal sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisinde solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan bulgulardır. Vakaların %10-15'inde, genellikle sık geçirilen enfeksiyonlara bağlı olarak dalak büyümüştür. Doğumsal hemolitik anemilerde olduğu gibi kalvaryumda diploe genişleyebilir.

Tablo 3. Demir eksikliği anemisi nedenleri (85)

I. Yetersiz alım
II. Artmış demir ihtiyacı
A. Büyüme
a. Düşük doğum ağırlığı
b. Prematürite
c. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlar
d. Adolesan dönemi
e. Gebelik
B. Siyanotik konjenital kalp hastalığı

Tablo 3 (devamı). Demir eksikliği anemisi nedenleri

<p>III. Kan kaybı</p> <p>A. Perinatal nedenler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Plasental<ol style="list-style-type: none">a. Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalarb. Doğum veya doğum öncesi fetal kan kaybı (örn. plasenta previa)c. Monokoryonik ikizlerde fetofetal kanamad. Plasental anomaliler2. Umbilikal nedenler<ol style="list-style-type: none">a. Umbilikal kord rüptürü (örn. vasa previa)b. Postexchange transfüzyon <p>B. Postnatal nedenler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gastrointestinal sistem<ol style="list-style-type: none">a. Barsaklardaki değişime bağlı kan kaybı ile sonuçlanan primer DEA, mevcut demir eksikliğini ağırlaştırır: demir eksikliği olan çocukların %50'sinde gaitada kan pozitifdir.b. Kan kaybı ve eksudatif enteropati ile sonuçlanan ısıya duyarlı proteini nedeniyle olduğu öne sürülen inek sütü hipersensitivitesic. Anatomik barsak lezyonları (örn. varisler, hiatus hernisi, ülser, leiomyomata, ileitis, Meckel divertikülü, duplikasyon, herediter telenjiektazi, polipler, kolit, hemoroid); altta yatan barsak hastalığının (alerjik gastroenteropati, intestinal lenfanjiektazi gibi) neden olduğu eksudatif enteropatid. Aspirin, steroid, indometasin, fenilbutazon alımına bağlı gastrite. Barsak parazitleri (kancalı kurtlar: <i>N. americanus</i>, <i>A. duodenale</i>)f. Henoch-Schönlein purpurası2. Hepatobilier sistem: Hematobilia3. Akciğer<ol style="list-style-type: none">a. Pulmoner hemosiderozisb. Goodpasture sendromuc. IgA eksikliği ile birlikte bozulmuş demir mobilizasyonu4. Burun: Tekrarlayan epistaksis5. Uterus: Menstrüel kayıp6. Kalp<ol style="list-style-type: none">a. İntrakardiyak miksomb. Kapakçık protezleri7. Böbrek<ol style="list-style-type: none">a. Mikroanjiyopatik hemolitik anemib. Hematüric. Nefrotik sendrom: idrardan transferrin kaybıd. Hemosiderinüri-kronik intravasküler hemoliz8. Vücut dışı: hemodiyaliz, travma
<p>IV. Emilim bozukluğu</p> <ol style="list-style-type: none">A. Malabsorpsiyon sendromuB. Gluten duyarlı enteropatiC. Uzamış ağır diyareD. PostgastrektomiE. Enflamatuar barsak hastalığıF. <i>H.pylori</i> enfeksiyonuna bağlı kronik gastrit

Demir eksikliği olan çocuk buz (pagofaji), toprak (jeofaji) gibi değişik maddeler yiyebilir. Atrofik glosit, disfaji, mide asiditesinde azalma, eksüdatif enteropati diğer sindirim sistemi bozukluklarından. İştahsızlığın bir sonucu olarak çocuğun büyümesi geri kalabilir. Demir eksikliği olan sütçocukları ve çocukların boylarına göre düşük tartılı oldukları, demir ilavesi ile büyümenin normalleştiği bildirilmektedir. İmmün sistemde de bozukluklar görülür. Geç aşırı duyarlılık deri testlerinde ve fagositozda bozukluklar görülür ve enfeksiyonlara eğilim artar (83,86).

Demir eksikliğin anemi dışı bulguları arasında özellikle üzerinde durulan psikomotor gelişim, davranış ve bilişsel işlev üzerine etkisidir. Demir eksikliğinde eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce, santral sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar. Çalışmalar değişik yaş gruplarında bu bozuklukların farklı belirtiler verdiğini göstermiştir. Hızlı beyin büyümesiyle birlikte temel psikomotor becerilerin kazanıldığı sütçocukluğu döneminde demir eksikliği zeka düzeyinde kalıcı geriliğe neden olabilir. Demir eksikliğin tüm sistemler üzerindeki etkileri Tablo 4’de özetlenmiştir (85-87).

Tablo 4. Demir eksikliğin doku etkileri (85)

I.	Gastrointestinal sistem
	A. Anoreksi (sık ve erken belirti)- büyüme geriliği, persantillerinde gerilik
	B. Pika- pagofaji (buz) ve jeofaji (toprak)
	C. Atrofik glossit
	D. Disfaji
	E. Özefageal webler (Kelly-Paterson sendromu)
	F. Azalmış gastrik asidite
	G. Eksüdatif enteropati- GİS’ten protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum, eritrosit kaybı
	H. Malabsorpsiyon sendromu- sadece demir veya yaygın malabsorpsiyon (xyloz, yağ, vitamin A, duodenojejunal atrofi)
	İ. Azalmış sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrojenaz aktivitesi
	J. Disakkaridazlarda azalma (özellikle laktaz) ve anormal laktoz tolerans testi
	K. Kurşun ve kadmiyumun emiliminde artma
	L. Artmış intestinal permeabilite indeksi
II.	Santral sinir sistemi
	A. İrritabilite
	B. Yorgunluk
	C. İletişim bozuklukları
	D. Mental-motor gelişim testlerinde gerilik
	E. Algılama fonksiyonlarında azalma
	F. Okul başarısında belirgin azalma
	G. Kognitif performansda azalma
	H. Katılma nöbetleri
	İ. Papilödem

Tablo 4 (devamı). Demir eksikliğinin doku etkileri

III.	Kardiovasküler sistem A. Egzersiz ve istirahat kalp hızı ve kardiyak outputta artma B. Kardiyak hipertrofi C. Plazma volüm artışı, kalp yetmezliği D. Dakika solunumun artışı E. Digitale tolerans artışı
IV.	Kas-iskelet sistemi A. Miyogloblin ve sitokrom C’de azalma B. Uzun süreli çalışma performansında azalma C. Egzersizde doku laktik asidozunda hızlı artış ve mitokondrial α -gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma D. Radyolojik kemik değişiklikleri - diploe mesafesinde genişleme E. Kırık iyileşmesinde gecikme
V.	İmmunolojik sistem (Çelişkili bilgiler mevcuttur) A. Enfeksiyonlara artmış eğilim kanıtı 1. Klinik olarak demir tedavisi ile akut hastalık sıklığında azalma, iyileşme hızında artma, demir eksikliğinde solunum yolu hastalıklarında artış 2. Laboratuvar olarak ise lökosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonunda azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, cilt hipersensitivitesinde azalma B. Enfeksiyonlara azalmış eğilim kanıtı 1. Klinik olarak bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma ve demir yüklenmesi ile enfeksiyon sıklığında artış 2. Laboratuvar olarak ise bakteriyel gelişime transferrin inhibisyonu ve demir ile patojen olmayan bakterilerde artma
VI.	Hücresel değişiklikler A. Eritrositler 1. İnefektif eritropoez 2. Eritrosit yarı ömründe azalma 3. Otohemolizde artış 4. Eritrosit rijiditesinde artış 5. Sülfhidril inhibitörlerine artmış hassasiyet 6. Heme yapımında azalma 7. Gama ve alfa globin sentezinde azalma 8. Alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu 9. Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma 10. Glikoliz hızında artış 11. NADH- methemoglobin redüktazda artış 12. Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazda artış 13. Serbest eritrosit protoporfirininde artış 14. Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma B. Diğer dokular 1. Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz) 2. Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz) 3. Monoamin oksidazda azalma (MAO) 4. Üriner norepinefrin ekskresyonunda artma 5. Tirozin hidroksilazda azalma (tirozin => dihidroksifenilalanin) 6. Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler 7. Kısa süreli demir azlığını takiben persistan beyin demir noksanlığı 8. Plazma çinko düzeyinde azalma

Tanı: Demir eksikliği sebebinin alım azlığı mı, yoksa kan kaybı mı olduğunu ortaya çıkaracak dikkatli anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Demir eksikliği anemisi için tanı testleri Tablo 5’te gösterilmiştir (85,86).

Demir eksikliğinde anemi ilerledikçe sırasıyla bir dizi hematolojik laboratuvar bulgusu ortaya çıkar. Öncelikle karaciğer ve kemik iliğindeki demir depoları azalır. Vücuttaki demir depolarının serumdaki göstergesi demir-depo proteini olan ferritindir. Sütçocukluğu ve çocukluk döneminde ortalama ferritin düzeyi 35 ng/ml’dir. Demir eksikliğinde ilk bulgu ferritin düzeyinin 10 ng/ml’nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30 µg/dl), serum bağlama kapasitesi artar (>350 µg/dl) ve transferrin saturasyonu düşer. Transferrin saturasyonu %10-15 düzeylerine indiğinde hemoglobin sentezi için demir azalacağında serbest eritrosit protoporfirini (Free Erythrocyte Protoporphyrin-FEP) olarak adlandırılan hem prekürsörü artış gösterir. Normal FEP düzeyi $1.9 \pm 0.4 \mu\text{g/g Hb}$ (<35 µg/dl); demir eksikliğinde ise $10.9 \pm 6.2 \mu\text{g/g Hb}$ (>50 µg/dl, tam kan) olarak artmıştır (83).

Tablo 5. Demir eksikliği anemisi için tanı testleri (85)

1. Periferik yayma (hipokromi, anizositoz, poikilositoz) a. RBC indeksleri ile doğrulanan hipokromik mikrositer kırmızı hücreler <ul style="list-style-type: none">• Yaşa göre kabul edilen normal değerlerden düşük MCV• 27 pg altında MCH• % 30’dan düşük MCHC b. RDW’nin %14.5’ten büyük olması
2. Artmış serbest eritrosit protoporfirini
3. Azalmış serum ferritini
4. Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi a. Azalmış serum demiri b. Artmış demir bağlama kapasitesi c. Azalmış demir (transferrin) saturasyonu (% 16 veya altında)
5. Oral demir tedavisine yanıt a. Tedaviyi takiben 5-10 günlerinde retikülositoz yanıtı b. Retikülositozu takiben hemoglobinde 0.25-0.4 g/dL/gün veya hematokritte %1/gün artış
6. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış
7. Kırmızı küre çinko protoporfirin/heme oranında artış
8. Kemik iliği a. Eritroblastlarda gecikmiş sitoplazmik maturasyon b. Demir boyaları ile gösterilen demir depolarında azlık veya yokluk

RBC: Kırmızı kan hücresi, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

Üçüncü aşama olarak, eritrositlerin normalden daha küçük oldukları ve içlerindeki hemoglobinin azalmış olduğu dikkat çeker (hipokrom mikrositer). Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume-MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (Mean corpuscular hemoglobin-MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (Mean corpuscular hemoglobin concentration-MCHC) yaşa göre normal değerlerin altına düşerek yansıtır. Eritrosit dağılım genişliği (RBC distribution width-RDW) demir eksikliğinde artmıştır ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda bu bulgu büyük önem taşır. Periferik kan yaymasında mikrositoz, hipokromi, poikilositoz görülür. Retikülosit sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Lökosit sayısı normaldir. Bazen çok yüksek değerlere ($600.000-1.000.000/mm^3$) ulaşabilen trombositoz, nadiren de trombositopeni görülür. Trombosit sayısı demir tedavisi ile normale döner. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi dikkati çeker. Serum transferrin reseptör düzeyi demir eksikliği anemisi için oldukça sensitif bir parametredir. Demir eksikliğinde normalden yüksekken, kronik hastalık anemisinde hafif derecede yükselir. Tedaviye cevap alınması, demir kullanımından sonra aneminin düzelmesi en önemli tanı yöntemidir (83). Demir eksikliği evreleri Tablo 6’da özetlenmiştir (88).

Tablo 6. Demir eksikliği evreleri (88)

	Normal	Prelatent	Latent	DEA
Demir depoları	Mevcut	Azalmış	Boş	Boş
Serum ferritini (ng/mL)	>40	<20	<10	<10
Transferrin saturasyonu (%)	35	35	<16	<16
Serbest eritrosit protoporfirini (ng/100 mL kan)	10	10	>35	>35
Hemoglobin (g/dL)	12	12	12	<11
MCV (fL)	80	80	80	<70

DEA: Demir eksikliği anemisi, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi

Ayırıcı tanı: Demir eksikliğinin diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırt edilmesi gerekir (Tablo 7). Türkiye’de ikinci sıklıkta görülen hipokrom mikrositer anemi beta talasemi taşıyıcılığıdır (talasemi minör). Türkiye genelinde %2-3 olan bu taşıyıcılığın sıklığı güney bölgelerimizde %10-15’e ulaşır. Beta talasemi taşıyıcılarına çoğu kez yanlış yere demir eksikliği tanısı konularak hem uzun süre gereksiz demir tedavisi uygulanır, hem de daha önemlisi bu taşıyıcıların zamanında belirlenerek prenatal tanı ile talasemi majör gibi ağır bir

aneminin önlenme olasılığı yitirilir. Talasemi minörde demir eksikliğinden farklı olarak RDW normal, FEP normal, ferritin normal veya artmış, serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi normaldir. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A₂ (HbA₂)'nin artmış olduğu belirlenerek konur. Ağır hemolizle seyreden talasemi majör ayırıcı tanıda sorun yaratmaz (83,86).

Demir tedavisine yanıtız ve HbA₂ düzeyi normal ailevi hipokrom mikrositer anemi vakalarında alfa talasemi taşıyıcılığı da araştırılmalıdır. Bu vakalarda yenidoğan döneminde %3-5 hemoglobin Barts bulunur ve ortalama eritrosit hacmi küçüktür (83).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde demir eksikliğindeki morfolojik değişikliklere ek olarak kalın bazofilik noktalanma vardır. Serbest eritrosit protoporfirini çok yüksektir. Kurşun zehirlenmesi olan çocukların büyük kısmında aynı zamanda demir eksikliği vardır. Kronik enflamasyon ve enfeksiyonlarda anemi genellikle normokrom mikrositerdir. Ancak bu durumlarda hem serum demiri, hem de serum bağlama kapasitesi azalmış, ferritin düzeyi normal veya artmıştır (83).

Tablo 7. Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı (89)

	DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	TALASEMİ TAŞIYICILIĞI	KRONİK HASTALIK ANEMİSİ	KURŞUN ZEHİRLENMESİ
Hb	Azalmış	Normal/Azalmış	Normal/Azalmış	Normal/Azalmış
MCV	Azalmış	Azalmış	Normal/Azalmış	Normal/Azalmış
RDW	Artmış	Normal	Artmış	Normal
FEP	Artmış	Normal	Artmış	Artmış
Serum Fe	Azalmış	Normal	Azalmış	Normal
TDBK	Artmış	Normal	Normal/Azalmış	Normal
Ferritin	Azalmış	Normal	Artmış	Normal

Hb: Hemoglobin, **FEP:** Serbest eritrosit protoporfirini, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **TDBK:** Total demir bağlama kapasitesi

Tedavide ana ilkeler nedenin ortaya konulması, yeterli süre ve dozda tedavi verilmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesidir (85,90). Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt (90)

Demir Uygulama Sonrası Geçen Süre	Cevap
12-24 saat	İntrasellüler demir enzimlerinin yerine konması, azalmış iritabilite, artmış iştah
36-48 saat	Kemik iliği cevabı; eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz (5-7 günde pik yapar)
4-30 gün	Hemoglobin düzeyinde artma
1-3 ay	Depoların dolması

DEMİR EKSİKLİĞİNİN NÖROLOJİK ETKİLERİ

Demir eksikliği sonucunda biyokimyasal olarak heme proteinlerinde, demir içeren enzimlerde ve demirin kofaktör olarak katıldığı reaksiyonlarda azalma görülür. Bunun sonucunda da nükleik asit biyosentezinde, oksidatif solunum ve mitokondrial fonksiyonlarda, metabolik yan ürünlerin detoksifikasyonunda ve katekolamin metabolizmasında değişiklikler oluşur. Hücresele seviyede normal organ fonksiyonunun devam ettirilmesinde demir vazgeçilmez olduğu için onun eksikliğinde de birçok organ sistemi etkilenmektedir. Demir eksikliğinde nörotransmitterler de etkilenmektedirler. Nörotransmitter aktivitesindeki değişikliklerin sonucu olarak demir eksikliğinde görülen benzer klinik bulguların ortaya çıktığı öne sürülmüştür (87,91).

Gamma aminobütirik asid (GABA), inhibitör bir nörotransmitterdir ve davranışla ilgili hormonların hipotalamo-hipofizyal akstan serbestleştirilmesini düzenlemektedir. Beyinde demir içeriğinin yoğun olduğu ventral pallidum, globus pallidus, substantia nigra ve serebellar nukleuslar gibi alanlar GABA nöronlarının sonlandığı yerlere rastlamaktadır. Demir eksikliğinin GABA ve metabolizması üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Gestasyonel dönemde demir eksikliğine maruz bırakılan sıçanlarda GABA metabolizması ile ilişkili enzimlerin aktivitesinde düşme saptanmış ve bu durum demirden zengin beslenmeyle bile düzelmemiştir. Sınırdaki demir eksikliği olan sütten kesilmiş sıçanlarda GABA ve GABA ile ilişkili enzim aktivitesinde azalma gözlenmiş ancak bu durum tedavi ile düzelmiştir (87,91,92).

Beyin serotoninini de demir eksikliğinden etkilenmektedir. Bir çalışmada demir eksikliği olan sıçanlarda 5-hidroksitriptamin seviyelerinin geri dönüşümsüz olarak azaldığı

gösterilmiştir. Beyin serotoninindeki artışın öğrenme ve işe dikkatini verme yeteneğinde azalmaya yol açtığı sanılmaktadır. Ancak enzim ve serotonin seviyeleri demir tedavisi ile düzeltilmektedir. Beyin gelişiminde rol oynayan kimyasallardan olan poliaminlerin seviyesi de demir eksikliğinde ve kurşun zehirlenmesinde azalmaktadır. Glutatyon metabolizması da demir eksikliği ile değişmekte ve demir eksikliğinde oksidasyondan koruyucu mekanizmalar bozulmakta ve serebral korumada azalma olmaktadır (87,91,92).

Nöromotor Gelişim Sorunları

Demir eksikliğinin bebeklikten adolesan çağa kadar her yaştaki çocuğun nörolojik gelişiminde önemli roller aldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda demir eksikliği, anemisi ve sonucu olarak gelişimsel anormalliklerin tanımlamaları farklılık gösterse de temel görüş demirin normal nörolojik gelişim için çok önemli olduğudur (87,91,92).

Yapılan çalışmalarda, demir eksikliği olan çocukların başlangıçtaki düşük mental ve psikomotor test skorlarının üç aylık demir tedavisiyle düzelmediği saptanmıştır. Daha ileri incelemelerde de demir eksikliğinin düzeltilmesine rağmen bebeklikte uzun süreli demir eksikliği ve ciddi anemi yaşayanlarda geri dönüşsüz gelişimsel bozukluklar olduğu görülmüştür (87,91,92).

Pediyatrik İnme

Yılda yaklaşık olarak 2.0-3.0/100.000 gibi az bir sıklıkta görülür. Pediyatrik inme ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi açıklamak için üç teori öne sürülmüştür (87,93-95).

Birinci teoriye göre demir eksikliğine sekonder gelişen trombositoz bir neden olarak düşünülmüştür. Demir, trombositozu engelleyerek trombosit üretimini düzenler. Bu nedenle hafif ve orta derecede demir eksikliğinde trombositoz ortaya çıkar. Ağır demir eksikliği ise trombositopeniye sebep olur (87,93-95).

İkinci teori demir eksikliğinin hiperkoagülabiliteye neden olduğudur. Mikrositik, deforme olmuş eritrositler kan viskozitesini ve venöz tromboz riskini artırır. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda hipokseminin sonucu olan hiperviskozitenin demir eksikliği ile şiddetlenerek venöz trombozlara yol açması da bu mekanizmaya dayandırılır. Bu çocuklarda ayrıca serebrovasküler dilatasyon da vardır ve bu da kan akımını yavaşlatarak ileride oluşacak trombozlara ortam yaratmaktadır (87,93-95).

Son olarak geçici hemipleji ve serebellar enfarkt da anemik hipoksiye atfedilmektedir. Viral bir hastalık metabolik gereksinimleri artırınca ve anemi nedeniyle karşılanamayacak duruma kadar anemi tolere edilir. Metabolik süreçler için gerekli olan demire bağımlı enzimlerin azalması enerji metabolizmasının ve oksijen kullanımının bozulmasına neden olabilmektedir. Bu bulguya göre end-arterler tarafından beslenen beyin bölgelerindeki iskemik hasarlar kendisini geçici hemipleji veya enfarkt olarak göstermektedir. Bu teori, demir eksikliği olan hastalarda kan transfüzyonu sonrasında geçici hemiplejinin çözülmesi ile desteklenmektedir (87,93-95).

Katılma Nöbetleri

Bu nöbetler de demir eksikliği ile ilişkilendirilmiştir ve çocukların %27'inde görülür. Her ne kadar katılma nöbetleri masum karakterde olsalar da aileler için endişe verici olmaktadır. Patofizyolojisi henüz açıklanamamıştır ancak vagal yoldan kardiyak arrest ve bunu takip eden serebral anoksi ile sonuçlanan otonomik disregülasyon nedeni ile oluştuğu iddia edilmiştir. Aneminin katılma nöbeti yatkınlığını artırdığı öne sürülmektedir. Çünkü düşük hemoglobin seviyesi, oksijen taşıma kapasitesinde azalma ile daha hızlı serebral anoksi oluşmasına neden olur (87,96).

Psödötümör Serebri

Demir eksikliğine sekonder gelişen psödötümör serebri 1800'lerden beri bilinen bir fenomendir. Genç bayanlarda daha sık görülür. Hangi mekanizma ile oluştuğu açık değildir. Ancak bir teoriye göre doku hipoksisi kapiller geçirgenlikte artışa ve primer beyin ödemeine sebep olmakta, daha sonra da artmış kafa içi basınç yüzünden papil ödemi oluşmaktadır (87).

Hemodinamik anormalliklerin serebral kan akımında artışa sebep olarak kafa içi basıncı artırdığını ve papilödem oluşturduğunu öne süren araştırmacılar da mevcuttur. Demir içeren enzimlerdeki azalmanın da bir rol oynadığı iddia edilmiştir. Bebeklikte oluşan değişiklikler papilödemden çok kabarık bir fontanel ile kendini gösterir. Demir tedavisiyle psödötümör serebri geri dönüşlü bir durumdur (87).

İMMÜNGLOBÜLİNLER

İmmünglobülinler, yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen glikoprotein yapısında moleküllerdir. Antikor özelliği taşırlar ve plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Total plazma proteinlerinin %20'sini oluştururlar.

İmmünglobülinlerin tümü antikor değildir. Protein elektroforezinde immünglobülinlerin çoğu γ -globulin, pek azı da γ - β arasında veya β -globulin zonunda yer alır (97).

İmmünglobülinlerin temel yapısı Y harfine benzetilmektedir. Yapısal olarak iki ağır zincir (H) ve iki hafif zincir (L)'den oluşmaktadır. Ağır zincirler glikozile yapıdadır. Bir proteinaz olan papain ile immünglobülinler, L zinciri ve H zincirinin N-terminal ucundan oluşan Fab ve H zincirin C-terminal kısmını oluşturan kristalleşebilen Fc kısımlarına ayrılır. Fab parçası antijenle birleşir, Fc parçası ise non-spesifik olarak Fc reseptörü taşıyan hücrelere bağlanabilir ve kompleman aktivasyonundan sorumludur. Ağır zincirler, birbirlerine ve hafif zincirlere disülfid bağları ile bağlıdırlar. IgG, IgD ve IgE tetramer yapıya sahip iken IgM ve IgA disülfid bağlarına ilaveten J petidleri ile de bağlı multimer yapıya sahiptir. Merkezinde menteşe olarak ifade edilen bölgesi immünglobülinlere yüksek hareket imkanı sağlanmaktadır (97,98).

H ve L zincirlerinde değişkenlik gösterebilen aminotermal bir uç (V bölgesi) ile sabit bölge (C bölgesi) olan karboksiterminal kısmı bulunur. H zinciri dört alt gruba (VH, CH1, CH2, CH3) ve L zinciri iki alt gruba (CL and VL) ayrılır. Ayrıca H zincirlerinin C bölgesindeki antijenik farklılıklarına göre 5 ayrı izotipe ayrılır; γ , α , μ , δ ve ϵ olmak üzere, L zincirleri ise kappa (κ) veya lambda (λ) olmak üzere iki tipte bulunurlar. Antikorlar IgG(γ), IgM(μ), IgA(α), IgE(ϵ) ve IgD(δ) olmak üzere 5 izotip olarak ayrılan immünglobülinlerden oluşmuştur (97,98).

Antikorların Fonksiyonları

Antikorların antijen yüzeyine bağlanarak toksinleri ve viral etkenleri zararsızlaştırmak (nötralizasyon), enfeksiyon etkenleri ile immün kompleksler oluşturarak hareketsiz bırakmak ve fagositoza hazırlamak (aglutinasyon), kompleman sistemini aktive ederek antijenlerin dolaşımdan kaldırılmalarını sağlamak (opsonizasyon), antikora bağımlı hücrel sitotoksistide görev almak ve plasentayı geçen IgG antikorları ile yenidoğanda immüniteyi sağlanmak gibi fonksiyonları mevcuttur (98).

İmmünglobülin G

Mol ağırlığı 150 kD olan bazik ünitte yapılmış olan monomerdir. Total immünglobülinlerin %75-80 kadarını oluşturur. Yarılanma ömrü yaklaşık 23 gündür.

Antijenik farklılıklarına göre IgG₁ (%65), IgG₂ (%23), IgG₃ (%8), IgG₄ (%4) olmak üzere 4 alt sınıfa ayrılır (97,98).

IgG₁ ve IgG₃ alt tiplerinin protein antijenlerine afinitesi diğerlerinden daha yüksek iken IgG₂'nin polisakkarit antijenlere afinitesi yüksektir (örn. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*) (99).

IgG₃ komplemanı en güçlü aktive etmektedir ve aktivasyon gücü IgM>IgG₃>IgG₁>IgG₂ şeklinde sıralanabilir. Yine IgG₁ ve IgG₃ güçlü antikora bağımlı hücrel sitotoksiste kapasitesine sahiptirler. Birçok hücre yüzeyinde IgG (özellikle IgG₁ ve IgG₃) için Fc reseptörleri bulunur. Bu reseptör aracılığı ile IgG molekülleri immün komplekslerin ve partiküler antijenlerin opsonizasyonunu güçlendirirler. Fc reseptörü taşıyan hücrelerin başlıcaları ise monosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil, trombosit, B hücreleri ve NK hücreleridir (98).

IgG plasentadan geçebilen tek immünglobülinidir. En fazla geçen alt grupları IgG₁ ve IgG₃ iken, daha az oranda IgG₄ ve IgG₂ geçmektedir. IgG, BOS'a enflamasyon durumunda çok az geçebilir. BOS'un immünglobülin konsantrasyonu çok düşüktür (97,98).

İmmünglobülin A

Mol ağırlığı monomer için 160 kd, dimer için 400 kD olan, plazmada %90 monomer, vücut sekresyonlarında çoğunluğu dimer olarak bulunan bir immünglobülinidir. Total immünglobülinlerin %10-15 kadarını oluşturur. Yarılanma ömrü 6 gündür (97,98).

Sekretuar IgA'nın dimer formu bir çift bazik ünit, bir J zinciri ve sekretuar parçadan oluşur. IgA, antijenik farklılık gösteren IgA₁ ve IgA₂ olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır. IgA mukozal sekresyonların major immünglobülini olup, mukus ile örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immün savunmasından sorumludur. Mukozal sekresyonlarda esas olarak IgA'nın IgA₂ fraksiyonu bulunur ve O-glikozilasyonu sayesinde bakteriyel proteaz enzimlere dayanıklı yapısı mevcuttur. Gözyaşı, tükürük, trakea, bronş, burun, vajen, barsak sekresyonları, safra ve sütte bol miktarda bulunur. IgA gastrointestinal traktustaki lenfoid yapılar başta olmak üzere, sekretuar dokularda submukozadaki plazma hücreleri tarafından yapılır.

Plazmada ise yüksek oranda monomerik yapıda bulunan IgA'nın IgA₁ fraksiyonu mevcuttur. IgA'nın serum düzeyleri ile sekretuar düzeyleri arasında iyi bir paralellik vardır.

İmmünglobülin A aynı zamanda kompleman sistemi lektin aracılığı ile alternatif yoldan aktive edebilir ve IgA ile opsonize edilen hedefler FcαR aracılı fagositoz ile ortadan kaldırılır (98).

İmmünglobülin M

Mol ağırlığı 900 kD olan pentamerdir. Plazmadaki total immünglobülinlerin %5-10 kadarını oluşturur. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür. Bir IgM molekülünde, disülfid bağları ile birbirlerine bağlı 5 monomerik ünite yer alır.

İlk olarak immatür lenfositlerin yüzey immünglobülini ve ilk B hücre reseptörü olarak eksprese edilir. B hücre maturasyonu kritik olarak bu yüzey immünglobülinlerine bağlıdır. Kemik iliği dışında immatür, matür, hafıza ve plazma hücreleri tarafından yapılır. Kendisi gibi yüzey reseptörü olarak görev yapan IgD ile benzer antijen bağlama kapasitesine sahiptir.

İmmünglobülin M, pentamer ve daha az oranda heksamerik yapıda bulunur. IgM doğal ve kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Klasik yoldan kompleman aktive etme yeteneği en fazla olan immünglobülinidir. Güçlü bir aglütinasyon yapma yeteneğinin yanında opsonizasyon ile fagositozu da kolaylaştırır. IgM, IgG gibi makrofaj ve nötrofillere bağlanmaz.

İmmünglobülin M, immün sistemin ilk sentezlediği ve dolayısıyla serumda ilk önce beliren antikordur. Bunlar aylar içinde kaybolarak, yerlerini uzun süre koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikorlara bırakırlar. Bu nedenle serumda IgG'ye göre daha yüksek titrede spesifik IgM antikorlarının saptanması akut bir enfeksiyonu gösterir.

İmmünglobülin M aynı zamanda mukozal immünitede IgA ile birlikte ikincil koruma sağlar (98).

İmmünglobülin D

Mol ağırlığı 180 kD olan bir monomerdir. Total immünglobülinlerin %0.1 kadarını oluşturur. Yarılanma ömrü yaklaşık 3 gündür. Isı ve proteolitik enzimlerce kolayca parçalanır. IgM ile birlikte B lenfosit yüzeyinde yer alır. IgD'nin asıl fonksiyonu tam bilinmemekle beraber sadece B hücrelerinin farklılaşmasında görev yaptığı düşünülmektedir (98).

İmmünglobülin E

Mol ağırlığı 190kD olan bir monomerdir. Normalde, total immünglobülinlerin ancak %0.0004-0.002 kadarını oluşturur ve yarılanma ömrü 2.5 gündür. IgE sınıfı antikorlar mast hücrelerine ve bazofillere bağlanarak onları duyarlı hale getirirler. Reseptörleri aracılığı ile fikse olduklar mast hücrelerinde antijeni bağladıkları zaman aşırı duyarlılık reaksiyonlarının oluşmasına neden olurlar. Bu allerjik reaksiyonlar paraziter hastalıklara karşı savunmada yer alabilir. IgE antikorları helmintlere karşı oluşan antikor bağımlı hücresel sitotoksik

reaksiyonlara katılırlar, aktive makrofajlar, eozinofil ve trombositleri parazit membranına bağlayarak, parazitin tahribine yardımcı olurlar (97,98).

Hümmoral İmmün Sistem Bozuklukları

1-Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi: Genelde 5-6. aylarda süt çocuklarında hafif bir hipogammaglobülinemi görülür. Maternal IgG, gestasyonun 16. haftasından başlayarak plasenta yoluyla geçer ve doğumda çocuğun IgG düzeyi genellikle annesininkinden hafifçe yüksektir. IgA, IgM, IgD ve IgE ise plasentadan geçmezler, bu immünglobülinler kordon kanında çok az miktarda bulunabilir. Yenidoğanda yüksek IgM veya IgA düzeyi intrauterin bir enfeksiyonu düşündürür. İlk 4-5 ayda IgG düşerken, IgM ve IgA yükselir. Çocuk ilk aylarda kendi IgG'sini yapmaya başlamazsa geçici hipogammaglobülinemi gelişir. Hipogammaglobülinemi 2 yıl kadar sürebilir. Nedeni iyi bilinmemektedir. Annelerde gebeliğin son aylarında anti IgG antikorlar saptanmıştır. Bu antikorların çocuğa geçerek IgG yapımını baskıladığı düşünülmektedir. Bu hastalarda B lenfositlerin sayıları normal, ancak yardımcı T lenfosit sayıları ve işlevleri düşük bulunmuştur. Zamanla yardımcı T lenfosit sayısı yükselir. Bu çocuklarda genellikle intravenöz immün globülin (IVIG) tedavisi gerekmemektedir (100,101).

2-Selektif IgA eksikliği: En sık rastlanan immün yetersizlik tipidir. Normal popülasyonda 1:500-1:700 oranında IgA eksikliği bulunur (99). Nedeni tam olarak bilinmez. Hücrel bağışıklık normaldir. IgA eksikliğinde özellikle gastrointestinal, respiratuar, ürogenital sistem ve otoimmün hastalıklar sık görülmekle birlikte asemptomatik de olabilir.

Hem otozomal resesif, hem de otozomal dominant tipte IgA eksikliği bildirilmiştir. Genetik yönü kesinleşmemiştir. Sorumlu genin 6. kromozomda yer aldığı düşünülmektedir. Dolaşımında IgA yapan normal B hücreleri mevcuttur. Bu nedenle bu hastalarda IgA'nın sentezinde veya salınmasında bir defekt olduğu düşünülür. Lenfosit kültürleri ile B hücrelerinin IgA sentezi yaptıkları, ancak bunu salgılayamadıkları gösterilmiştir. IgA yapımının bir sıra düzeni içinde oluştuğu (IgM => IgG => IgA) dikkate alınarak IgG'den IgA'ya geçiş zincirinde bir bozukluk düşünülmüştür. Salgısal IgA da eksiktir.

Edinsel IgA yetersizliği ise fenitoin veya penisilamin tedavisi alanlarda görülür. Sinopulmoner enfeksiyonlarla kendini gösterir. İlaç tedavisi kesildiğinde IgA düzeyi normale döner. Tekrarlayan enfeksiyonlar bu hastalarda önde gelen klinik bulgudur. En fazla sinopulmoner bakteriyel ve viral enfeksiyonlar saptanır. Sağ akciğer orta lobunda pnömoni sık görülür. Pulmoner hemosideroz sıklığı da yüksektir.

Hastalarda salgısal IgA yokluğunun antijenlerin emiliminde artmaya neden olması ile ilgili olarak allerjik belirtiler de görülür. Hastaların bir bölümünde anti IgA antikorlar gelişir. Duyarlılık anne sütündeki maternal IgA'nın pasif transferi veya inek sütü immünglobülini ile çapraz immün reaksiyonla olur. Bu hastalarda anafilaktoid reaksiyon eğilimi vardır ve en fazla transfüzyon yapılanlarda veya gammaglobülin verilenlerde görülür. Hiç transfüzyon yapılmamış hastalarda da oluşabilir.

Bu hastalarda GDE daha sık saptanır. Barsak biyopsilerinde IgM yapan hücrelerde artış görülür. Anti-bazal membran antikorları da yüksektir.

Selektif IgA eksikliği otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Selektif IgA eksikliğinde retikulum hücreli sarkom, özofagus ve akciğerde skuamöz hücreli karsinom ve timoma bildirilmiştir.

Tanı ve ayırıcı tanı: Serum IgA düzeyi 10 mg/dl'nin altındadır. IgG, IgM, IgD ve IgE normal veya artmıştır. Sık enfeksiyon geçiren IgA eksikliği vakalarının %20'sinde IgG₂ eksikliği de vardır. IgA eksikliği nedeniyle serum ve salgılarda bol miktarda IgM bulunur. Kappa ve lambda oranı bozulmuştur. Periferik B lenfosit sayısı normaldir. Bazı hastalarda supresör T lenfositler artmıştır.

Hücrel bağışıklık genellikle normaldir. Özgül antijenlere karşı antikor yanıtı normaldir. IgA eksikliğiyle birlikte GDE görülen vakalarda anormal D-ksiloz emilimi ve bazal membran antikorları saptanır. Parsiyel eksiklikte serum IgA'sı yaşa göre normalin altındadır ve yaklaşık 14 yaşında normale döner.

İmmünglobülin A eksikliği, ataksi-telanjiyektazi, kronik mukokutanöz kandidiyazis, anormal immünglobülin sentezi de birlikte giden hücrel immün yetersizlik (Nezelot sendromu) ile karışabilir. Ayırıcı tanıda sekonder ve ilaca bağlı (antikonvülsifler, penisilamin) IgA yetersizliği de düşünülmelidir.

Tedavi ve prognoz: Bu hastalarda gammaglobülin kullanılmamalıdır. Anti IgA antikorları nedeniyle anafilaksi gelişebilir. Ancak IgG₂ eksikliği ile birlikte olan vakalarda IgA antikorları olsa bile düşük düzeyde IgA içeren IVIG preparatlarının dikkatle uygulanması gerekebilir.

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarda geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. Transfüzyon gerektiren vakalarda üç kez yıkanmış eritrosit verilir veya IgA eksikliği olan uygun kan grubundan bir kişinin kanı kullanılabilir. Hastanın kendi kanı veya plazması dondurulup gerektiğinde tekrar hastaya verilebilir. Bazı hastalar yıllar sonra normal IgA yapabilirler. Hastaların belirli aralarla izlenmesi gereklidir. Selektif IgA yetersizliği olan

hastaların birinci derecede akrabalarında da IgA yetersizliği gelişebilmektedir (100,101).

3-IgG alt sınıflarının selektif yetersizliği: Normalde serum IgG'nin yaklaşık %70'i IgG₁ , %20'si IgG₂, %6'sı IgG₃ ve %4'ü IgG₄'ten oluşur. Protein antijenlere karşı antikor yanıtı IgG₁ ve IgG₃, karbonhidrat antijenlerine karşı olan antikorlar ise IgG₂ alt grubundandır. IgG alt grup eksikliklerinde alt gruplardan biri veya birkaçı eksik olabilir. IgG₂ eksikliği olanlarda IgA eksikliği de sık görülür.

IgG₂ eksikliğinde, polisakkarid kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına artmış yatkınlık oluşur. IgG₂ eksikliği olan ve enfeksiyon geçiren tüm kişilere H. influenza konjüğe aşısı yapılarak IgG₁ sınıfından koruyucu antikor sentezi sağlanabilir. IgG alt grup eksikliklerinde tanı alt grupların kantitatif tayini ile konulur. IgG₁ veya IgG₃ eksikliğinde ağır bakteriyel enfeksiyonlar varsa IVIG tedavisi yapılabilir (100,101).

GLUTEN DUYARLI ENTEROPATİ

Gluten duyarlı enteropati, gluten içeren gıdaların alımıyla genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan ve ince barsak malabsorpsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (102).

Barsak mukozası hasarından buğday, arpa ve çavdar içinde bulunan glutenin alkolde eriyen fraksiyonu gliadinin sorumlu olduğu saptanmıştır (103).

Hastalık ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmış, hastalığın patogenezinde buğday ve çavdarda bulunan gluten isimli proteinin rolü olduğunu 1950 yılında Dickle göstermiştir (25, 102).

Epidemiyoloji

Sıklık, değişik coğrafi bölgelerde 1/120-1/300 arasında bildirilmektedir. Ancak asemptomatik vakalar ve geçici gluten intoleransı vakaları nedeniyle gerçek insidansı saptamak zordur (104). Bazı Avrupa ülkeleri ve ABD'de saptanan seropozitiflik oranı yaklaşık 1/250 oranındadır (103). Ülkemizde yapılmış bir taramada ise prevalans 1/111 olarak bulunmuştur (105).

Etiyopatogenez

Gluten duyarlı enteropati patogenezinde üç ana faktör sorumlu tutulmuştur. Bunlar genetik yatkınlık, spesifik çevresel faktörlere maruziyet ve immünolojik oluşan ince barsak mukoza hasarındır (103).

Genetik faktörler: Gluten duyarlı enteropati, inkomplet penetrans gösteren dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilir. Henüz spesifik bir gen saptanmamasına rağmen birden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen genetik yatkınlığı düşündürecek güçlü kanıtlar mevcuttur. Monozigotik ikizlerde %100'e varan görülme sıklığı ve ayrıca birinci derece akrabaların %2-5'inde semptomatik GDE varlığı ve en az %10 kadarında asemptomatik, hastalıkla uyumlu ince barsak mukoza hasarı saptanmıştır. Hastalığın HLA doku grupları ile ilişkisi de gösterilmiştir. Kuzey Avrupa ülkeleri GDE hastalarında %98 HLA-DQ2 allelik kombinasyonu saptanmıştır. Diğer GDE ile ilişkili HLA doku grupları B8, DR7, DR3 ve DQw2'dir (103,106,107).

Tip I DM'da GDE için artmış risk bulunmaktadır ve hastalık Down sendromlu hastalarda 50 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca Turner sendromu, William sendromu, otoimmün tiroidit ve selektif IgA eksikliğinde de artmış sıklık mevcuttur (103,108).

Çevresel faktörler: Bilinen esas etkenler diyetle aldığımız buğday, çavdar, arpa ve kesin olmamakla birlikte yulafıdır. Buğdayın içindeki protein fraksiyonu oluşturan gluten, alkolde çözünen gliadin ve alkolde çözünmeyen glutenin'den oluşmaktadır. Gliadin fraksiyonu glutamin ve prolin aminoasitlerinden zengindir ve transglutaminaz ile etkileşen ve lamina propriada hasara neden olan lenfositleri uyaran aminoasit dizilimine sahiptir. Benzer şekilde arpada bulunan alkolde çözünen hordein ve çavdarda bulunan sekalin de bu uyarı ile hasara neden olmaktadır (103).

Bu ürünleri tüketen genetik yatkın tüm bireylerde hastalığın ortaya çıkmaması veya geç ortaya çıkması başka çevresel faktörlerin varlığını düşündürmüştür. Suçlanan diğer faktörler enfeksiyöz ajanlardır. Yapılan çalışmalarda adenovirus tip 12 ve 7, rubella ve human herpesvirus tip 1 ile gliadindeki aminoasit dizilimi ile yüksek oranda benzerlik saptanmıştır. Fakat enfeksiyöz ajana maruz kalanların çoğunda hastalığın ortaya çıkmaması bu verilerin yeterli olmadığını göstermiştir (103).

İmmünolojik faktörler: İnce barsaktaki mukozal hasar, enflamatuar yanıtla bağlı olarak lamina propriada lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinin artmasıyla oluşmaktadır. Yapısal değişiklikler ve ince barsak histolojisinin karakteristik yapısının tam olarak nasıl oluştuğu bilinmemesine rağmen esas rolü Th1/Th0 CD4+ gluten-duyarlı T hücreleri üstlenmektedir. Enflamatuar yanıt ince barsakta villus atrofisi, kript hiperplazisi ve yüzey epitel hasarı ile sonuçlanmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %90'dan fazlası CD8 ve %10'dan azını CD4 oluşturmaktadır. Plazma hücre sayısının artışı sonucu mukozal IgA ve IgM sentezinde artış olmaktadır (106,107).

Klinik Özellikler

Üç klinik varyasyonu mevcuttur: Semptomatik aktif form, sessiz form ve latent form (Tablo 9). Hastalığın ortaya çıkış şekli oldukça geniş bir dağılım göstermekle birlikte klinik bulguları da hastadan hastaya değişmektedir. Bulgular genellikle 6-12. aylarda gluten içeren besinlerin alınmaya başlanması ile ishalle ortaya çıkar (102).

Tablo 9. Gluten duyarlı enteropatide klinik sınıflama (102)

Semptomatik, aktif form (Klinik var, ince barsak mukozası hasta) <ul style="list-style-type: none">• Tipik (klasik) GİS bulguları ile gelen GDE• GİS dışı bulgularla gelen GDE
Sessiz form (Klinik var/yok, ince barsak mukozası hasta) <ul style="list-style-type: none">• GİS dışı bulgularla gelenler• Hiçbir yakınması olmayanlar
Latent form (Klinik yok, mukoza normal, ilerisi için riskli)

İki yaş altında ortaya çıkan GDE'nin ana bulgularını malabsorptif diyare, az tartı alımı, karın gerginliği ve proksimal kaslarda zayıflık oluşturmaktadır. İshal en sık bulgudur ve aralıklı hecmeler şeklindedir. İshal ve steatorenin oluşumunda mukozal emilim defektleri, lipoliz ve miçel oluşumu gibi safra işlevleri ile ilgili bozukluklar, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında yetersizlik, midenin hiperaktivitesi gibi birçok etmenin rolü vardır (103).

Gelişme geriliği, malnütrisyon, irritabilite, iştahsızlık ve zayıflama diğer önemli bulgulardır. Derialtı yağ dokusu azalmış, kaslar erimiştir. Hipotonik barsaklarda sıvı ve gaz birikimine bağlı olarak karın şiştir. Ayrıca genel bir hipotoni, solukluk vardır. Zayıflık özellikle ekstremitelerde ve kalçalarda belirgindir. Ekstremitelerde ödem gelişebilir. Bazı vakalarda çomak parmak görülebilir. Süt çocukları ve ufak çocuklarda GDE krizleri sırasında dehidratasyon, şok ve asidoz gelişebilir (109).

Hemen bütün hastalarda belirgin anemi gelişir. Anemi genellikle demir eksikliği şeklinde, nadiren megaloblastik tiptedir. A, D ve K vitamini eksikliği belirtileri siktir. Suda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğu folik asit ve B12 vitamini dışında genellikle görülmez.

Folik asit emilimi daha çok incebarsağın üst kısımlarından olmaktadır. Gluten duyarlı enteropatide, incebarsaktaki bozukluğun özellikle bu bölgeyi içermesi folik asit emilimini etkiler. Kalsiyum ve magnezyum emilimi de etkilendiğinden hipomagnezemi ve tetani görülebilir (109).

Son yıllarda GDE'nin malabsorpsiyon olmaksızın atipik tabloyla seyreden klinik formları da tanımlanmıştır. İzole büyüme geriliği, püberte gecikmesi, hafif malabsorpsiyon tablosu ile birlikte insüline bağımlı diabetes mellitus, juvenil romatoid artrit, raşitizm, osteoporoz, osteomalazi, nöropsikiyatrik bozukluklar, aminotransferaz yüksekliği, dermatitis herpetiformis, alopecia areata, selektif IgA eksikliği, izole demir eksikliği anemisi bu tür atipik formlardır (109). Gluten duyarlı enteropati ile ilişkili durumlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gluten duyarlı enteropati ile ilişkili hastalıklar (102)

GDE ile kesin ilişkili hastalıklar	GDE ile olası ilişkili hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">■ Dermatitis herpetiformis■ IgA eksikliği■ Tip I DM■ Otoimmün tiroid hastalıkları■ Sjögren sendromu■ Romatoid artrit■ Down sendromu■ IgA nefropatisi■ Primer sklerozan kolanjit	<ul style="list-style-type: none">■ Konjenital kalp hastalığı■ Kistik fibrozis■ Sarkoidoz■ İnflamatuar barsak hastalığı■ Otoimmün hepatit■ Ülseratif kolit■ Vaskülit■ SLE■ Myestenia gravis■ Pulmoner hemosiderozis■ Şizofreni

GDE: Gluten duyarlı enteropati, **SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **DM:** Diabetes mellitus

Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Malabsorpsiyona yönelik testler GDE'li bir çocukta normal olabileceğinden tanı aşamasında pek yardımcı değildir. Bu hastalarda anemi ve hipoproteinemi olabilir. Anemi sıklıkla hafif derecede dismorfik bir anemi tipindedir. Demir eksikliği anemisinin sıklığı da değişkendir. Nadir olmakla beraber makrositik megaloblastik anemi oluşabilir. Malabsorbsiyon sonucu hipoprotrombinemi oluşabilir. Serolojik belirleyiciler gliadin, retikülin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarını içerir. Antigliadin antikorlar IgG

ve IgA formundadır. Gluten duyarlı enteropatili çocuklarda antigliadin IgG ve IgA'nın sensitivitesi sırayla %100 ile %89 iken spesifitesi ise %86 ile %95.5'tir. Gluten duyarlı enteropati hastalarının %2-3'ünde selektif IgA eksikliği bulunmaktadır. Bu durumda antigliadin IgG bakılması tavsiye edilmektedir (107).

Antigliadin antikoları inek sütü protein enteropatisi, Crohn hastalığı, IgA nefropatisi, eozinofilik enteritis, tropikal sprue ve dermatitis herpetiformiste de pozitif olabilmektedir. Antiendomisyal IgA'nın sensitivitesi ve spesifitesi ise sırasıyla %100 ile %98 olarak raporlanmıştır. Doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor ölçümünün sensitivitesi %92-94, spesifitesi %95-98'dür. Selektif IgA eksikliği olan GDE'li hastalarda tTG IgG bakılması uygundur (106,107).

Klinik semptomlarla serolojik belirleyicilerin kombinasyonu GDE tanısını desteklemektedir fakat hastalığın histolojik olarak kanıtlanması zorunludur. Mukozal tutulumun yamalı olması nedeniyle çoklu biyopsi örnekmesi yapılmalıdır. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGAN) 2 yaşından küçük çocuklarda glutensiz diyetle 1-2 yıl içinde ince barsak biyopsisinin normale dönmesi ve sonrasında glutenin tekrar alınması ile barsakta lezyonların tekrar oluştuğunun görülmesi durumunda tanının konmasını tavsiye etmektedir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Topluluğu'nun 2 yaşından büyük çocuklar için tavsiyesi ise eğer glutensiz diyetle semptomlarda düzelme veya serolojik testlerde (EMA, tTG Ab) normale dönme olursa 'rechallenge' olarak ifade edilen glutenin tekrar verilmesi aşamasına gerek olmadığı yönündedir (106,107).

Ayırıcı Tanı

Gluten duyarlı enteropati, ter testi ile kistik fibrozdan kolayca ayırt edilir. Bununla birlikte GDE ve kistik fibroz aynı hastada bir arada da bildirilmiştir. Ayırıcı tanı, düzleşmiş intestinal mukozanın görülebildiği diğer klinik durumlar ile de yapılmalıdır. Geçici gluten intoleransı ve asemptomatik GDE vakaları tanıda karışıklık yaratabilir (109).

Tedavi ve Prognoz

Glutensiz diyet uygulanır. Diyet, yaşa göre normal kalori gereksiniminden %25 fazla kalori içermeli ve proteinden zengin olmalıdır. İshal ağır ise başlangıçta yağ ve karbonhidrattan fakir ishal diyeti uygulanır, sonra glutensiz diyete geçirilir. Diyet sıkı uygulanmalı ve yaşam boyu sürmelidir. Diyete başlandıktan birkaç gün sonra ishal ve steatorede, karın şişliğinde azalma gözlenir. Emilim testleri de kısa zamanda düzelmeye

başlar. Glutensiz diyet ile intestinal mukozanın normale dönmesi beklenir. Morfolojinin tümüyle normale gelmesi yaklaşık 1-2 yıl alır. Tartının normali yakalaması genellikle tedaviden 0.5-1 yıl sonra olmaktadır. Boy ve kemik olgunlaşması ise daha geç olarak yaşa uyan normal değerlere erişir. Tedavi bırakıldığında %75 oranında relaps bildirilmektedir (109).

Gluten duyarlı enteropatide glutensiz diyete gerçek yanıtızsızlık oldukça nadirdir. Başlangıçta malnütrisyon ve buna bağlı pankreas yetersizliği nedeniyle düzelme gecikebilir. Tedavinin başarısız kaldığı vakalarda GDE tanısından ya da diyetin tam uygulanmamış olduğundan şüphe edilir. Günümüzde GDE'si olan kişilerin yulafli yiyecekler yemesinin sakıncalı olup olmadığı konusunda farklı görüşler bulunmaktaysa da mümkünse yulaftan da uzak durulmalıdır. Ayrıca hastalara yağda eriyen vitaminler, folat ve demir preparatları parenteral olarak verilmelidir. Akut dönemden sonra oral uygulamaya geçilebilir (109).

Glutensiz diyet alan GDE'li hastaya yeniden gluten verildiğinde alınan yanıt değişkendir. Bazı hastalarda semptomlar hemen, bazılarında ise daha geç olarak belirir. Diyete uyum göstermeyen GDE'li hastalarda klinik semptom çıkmasa bile geç dönemde intestinal malignite riski anlamlı olarak artar (109).

Gluten Duyarlı Enteropati ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar

Gluten duyarlı enteropati ve sinir sistemi arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler nadirdir. Sıklıkla karşımıza çıkan nörolojik sorunlar periferik nöropati, nöromüsküler bozukluk, miyelopati, multifokal lökoensefalopati, demans, konvülsiyon, progresif miyoklonik ve serebral ataksi şeklinde sıralanabilir. Gluten duyarlı enteropatili hastaların yaklaşık olarak %6-10'unda nörolojik etkilenme olmaktadır ve nörolojik etkilenmenin spektrum ve yaygınlığı son zamanlarda belirlenebilmiştir (104,110,111).

Gluten duyarlı enteropati ve nörolojik bozukluklar ve özellikle de epilepsi ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin sonuçlar elde edilememiştir. Bazı çalışmalarda aralarında ilişki olduğu şeklinde sonuçlar elde edilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ilişki saptanamamıştır (110).

Nörolojik etkilenmede malabsorpsiyon ve buna bağlı vitamin ve eser element kayıpları sorumlu tutulmuştur. Fakat suplemantasyon ile bulguların tümüyle düzelmemesi nedeniyle başka faktörlerin de sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Bunlardan otoimmünite, kalıtım ve glutenin serebral toksisitesi üzerinde durulmuştur (110,112).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Nisan 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Ünitesi ve Polikliniklerine başvuran 5 ay - 5 yaş arasındaki çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Yerel Etik Kurulu'ndan 25/01/2007 tarihinde onay alınan bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı (Ek-1). Çalışma için 06/03/2007 tarihli Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu toplantısında proje desteği sağlandı (Ek-2). Ayrıca başvuru anında çalışmaya alınacak çocukların ailelerine gerekli bilgiler verildikten sonra çalışma için onayları alındı (Ek-3).

Grupların Oluşturulması

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Ünitesi ve Polikliniklerine başvuran toplam 70 çocuk çalışmaya alındı. Eşit sayıda çocuk ile oluşturulan gruplardan çalışma grubu Grup A ve kontrol grubu Grup B olarak adlandırıldı. Grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler göstermesi ve başvuruda mutlaka ateşli olmalarına dikkat edildi. Her iki grubun ateşli seçilmesinde; tüm çocukların ateşlenmesine rağmen neden bazılarının konvülsiyon geçirdiğinin ortaya konulması ve ferritinin değerlendirilmesinde pozitif akut faz reaktanı olması nedeniyle ateşe bağlı farklılığın ortadan kaldırılması amaçlanmıştır.

Grup A; 5 ay - 5 yaş arasında, ateşli havale geçirme şikayeti ile başvuran ve febril konvülsiyon tanısı alan 35 çocuk tarafından oluşturuldu. Santral sinir sistemi enfeksiyonu,

nöromotor gelişme geriliği olan, daha önce afebril konvülziyon geçiren, intoksikasyon ve elektrolit bozukluğu nedeniyle konvülziyon geçiren, kronik hastalığı ya da immün sistem hastalığı bulunan çocuklar gruba dahil edilmedi.

Grup A içinde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılabilmesi için ve sorgulanan verilerin kıyaslanması için yaş dağılımına göre alt gruplar oluşturuldu. Bir yaş altı için Grup A1, 1-3 yaş arası için Grup A2 ve 3 yaş üzeri için Grup A3 adlandırması yapıldı.

Grup B; daha önce febril konvülziyon geçirmemiş, ailesinde febril konvülziyon ve epilepsi hikayesi bulunmayan, kronik hastalık ya da bilinen immün sistem hastalığı olmayan, SSS enfeksiyonu dışında başka bir nedenle ateşi olan ancak konvülziyon geçirmeyen aynı yaş aralığında 35 çocuktan oluşturuldu.

Grup B'de de yaş dağılımlarına göre alt gruplar oluşturuldu. Bir yaş altı için Grup B1, 1-3 yaş arası için Grup B2 ve 3 yaş üzeri için Grup B3 adlandırması yapıldı.

Grup A ve Grup B için yapılacak işlemler planlandı ve kayıt formları oluşturuldu. Gluten duyarlı enteropatide büyüme-gelişme geriliğinin olabilmesi ve grupların oluşturulmasında benzer özellikler gösteren çocukların seçilebilmesi için başvuru anında tüm olguların boy ve kilosu, ay olarak yaşı, cinsiyeti, vücut ısısı ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Fizik muayenede ateşe neden olabilecek odak ve/veya odaklar arandı ve ayrıntılı nörolojik değerlendirme yapıldı.

Grup A'daki çocuklar ilave olarak; konvülziyonun ilk geçirilme yaşı, geçirildiği andaki vücut ısısı, ateşe neden olan hastalık, konvülziyon süresi, febril konvülziyonun ilk kez mi geçirildiği, ateşlenme sonrası ne zaman geçirildiği, klinik görünümü, konvülziyon süresi ve soygeçmişinde ateşli ya da ateşsiz havale geçirenlerin olup olmaması açısından da sorgulandı.

Antropometrik Ölçüm ve Vital Bulgular

Tartı ve boy ölçümü: Grup A ve Grup B'deki tüm çocukların, benzer özelliklere sahip grupların oluşturulabilmesi için tartı ve boy ölçümleri yapıldı. Olguların tartı ve boyları, kendi yaş grubundaki Türk çocuklarının standart persantil eğrileri referans alınarak değerlendirildi.

Vücut ısısı ölçümü: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başvuru anındaki vücut ısıları civalı termometre ile koltuk altından ölçülerek kaydedildi. Ateş için alt vücut ısısı değeri aksiller 38 °C kabul edildi.

Laboratuvar İncelemeleri

Tüm olgulardan ilk başvuru anında tam kan sayımı (TKS), ferritin, IgG ve alt grupları, IgA ve alt grupları, antiigliadin ve antiendomisyum antikorlarının bakılması için uygun tüplere kan alındı. Alınan örneklerden TKS kanı hemen çalışıldı. Diğer tetkikler için kanların serumları ayrılarak toplu çalıştırılmak üzere Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarındaki derin dondurucularda -20 C°'de saklandı.

Tüm tetkikler Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında hizmet alımı yapılarak çalışıldı. TKS, ferritin, IgA, IgG (total) ve alt grupları (IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄), antiigliadin ve antiendomisyum antikorları Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında mevcut kitlelerle, IgA alt grupları (IgA₁ ve IgA₂) ise yurt dışından çalışma için getirilen kitle çalışıldı.

Tam kan sayımı: Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında Beckman Coulter STKS (Beckman Coulter Inc., USA) otomatik sayıcı cihazı kullanılarak çalışıldı. Tam kan sayımında anemi ile ilgili parametreler eritrosit sayısı (ES), Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW cinsiyet ve yaş grubuna uygun olarak değerlendirildi (113).

Ferritin: Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında elektrokemilüminesens yöntemi ile Roche Diagnostics Ferritin (Roche Diagnostics, Germany) kiti kullanılarak Modular E-170 cihazında, çalışma prensiplerine uygun şekilde ölçüldü. Serum ferritin düzeyleri yaş grubuna uygun olarak değerlendirildi (113).

Antiigliadin ve antiendomisyum antikorları: Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika, AG) kiti kullanılarak "indirect immunofluorescence test" yöntemi ile OLYMPUS BX51 mikroskopunda 1/10 dilüsyonda hazırlanan preparatlarla incelendi. Sonuçlar, gliadin ve endomisyuma karşı IgA karakterindeki antikorların varlığına bağlı olarak gelişen reaksiyona göre pozitif ya da negatif değerlendirildi.

IgA ve alt grupları: Çalışılan tüm immünglobülinler Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında Beckman IMMAGE analizörü kullanılarak

Human Liquid Latex Reagent (The Binding Site, UK) kitleri ile 1/50 dilüsyonda nefelometrik olarak çalışıldı. Sonucu elde edilemeyen immünglobülinler için çalışma 1/25 dilüsyonda tekrarlandı. Değerlendirmeler, tüm yaşlar için verilen referans aralıklarına göre yapıldı (114,115).

IgG (total) ve alt grupları: Çalışılan tüm immünglobülinler Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında Beckman IMMAGE analizörü kullanılarak Human Liquid Latex Reagent (The Binding Site, UK) kitleri ile 1/50 dilüsyonda nefelometrik olarak çalışıldı. Değerlendirmeler, tüm yaşlar için verilen referans aralıklarına göre yapıldı (115).

Grup A ve Grup B demografik özellikler açısından yaş, cinsiyet, tartı ve boy persantillerine göre değerlendirildi. Laboratuvar verileri TKS, ferritin, IgG (total) ve alt grupları (IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄), IgA ve alt grupları (IgA₁ ve IgA₂), antiigliadin ve antiendomisyum antikoları sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Bu değerlendirme, verilerin ortalama ve standart sapması ile yaşa uyan normal değerlerine göre yapıldı.

Febril konvülziyonun özelliklerine (ilk geçirilme yaşı, geçirildiği andaki vücut ısısı, ateşe neden olan hastalık, konvülziyon süresi, rekürrens olup olmadığı, cinsiyet farklılığı, ailede konvülziyon hikayesi vb.) göre Grup A da kendi içinde ayrıca değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Çalışma ve kontrol gruplarındaki normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde ise t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testine başvuruldu. Sonuçlar %95'lik güven aralığında $p < 0.05$ değeri için istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi. Anlamlı sonuçlar için korelasyon analizi de yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13) (Lisans No: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu araştırma, Nisan 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Ünitesi ve Polikliniklerine başvuran 5 ay - 5 yaş arasındaki 70 çocuk üzerinde yapıldı. Febril konvülziyon geçiren 35 çocuktan oluşan çalışma grubu (Grup A), eş sayıdaki ateşli çocuktan oluşturulan kontrol grubu (Grup B) ile demografik özellikler ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı.

Grup A ve Grup B'nin Demografik Özellikleri

Araştırmadaki tüm çocukların 32 (%45.7)'si kız ve 38 (%54.3)'i erkek idi ve çocukların yaş ortalaması 23.75 ± 14.83 (5-60) ay saptandı.

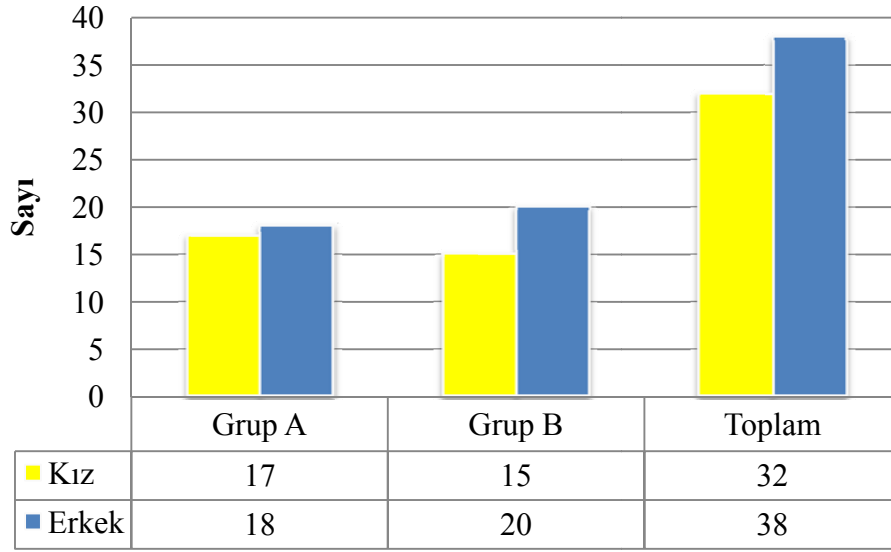
Grup A'daki çocukların 17 (%48.6)'si kız ve 18 (%51.4)'i erkek idi. Ortalama başvuru yaşı 21.40 ± 13.07 (7-60) ay saptandı.

Grup B'deki çocukların 15 (%42.9)'i kız ve 20 (%57.1)'si erkek idi. Ortalama başvuru yaşı da 26.11 ± 16.26 (5-60) ay saptandı.

Grupların cinsiyet dağılımları Şekil 1'de ve demografik bulguları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Yaş dağılımlarına göre Grup A ve Grup B içinde alt gruplar oluşturuldu. Bir yaş altındaki çocuklar ile Grup A1 ve Grup B1, 1-3 yaş arasındakiler ile Grup A2 ve Grup B2, 3 yaş üzerindekiyle ile Grup A3 ve Grup B3 oluşturuldu.

Grup A ve Grup B arasında cinsiyet, yaş ortalaması ve yaş dağılımları açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 1. Grup A ve Grup B'nin cinsiyet dağılımı

Tablo 11. Grup A ve Grup B'in demografik bulguları

	Grup A (n=35)	Grup B (n=35)	p
Yaş (ay†)	21.40 ± 13.07 (7-60)	26.11 ± 16.26 (5-60)	0.198¶
Cinsiyet (n)			
Erkek	18 (%51.4)	20 (%57.1)	0.631*
Kız	17 (%48.6)	15 (%42.9)	
Yaş dağılımı (n)			
< 1 yaş	8 (%22.9)	11 (%31.4)	0.230*
1-3 yaş	22 (%62.9)	15 (%42.9)	
> 3 yaş	5 (%14.3)	9 (%25.7)	

† Sonuçlar; ortalama ± SS (minimum-maksimum), ¶ Bağımsız gruplarda t-testi, * χ^2 testi

Çalışma kapsamına alınan çocuklar başvuru anında kilo ve boy persantillerine göre değerlendirildi. Tartı persantili için Grup A'da 2, Grup B'de 3 olguda 3. persantil altında değer var iken, boy persantili için sadece Grup A'da 1 çocukta 3. persantil altında değer saptandı.

İki grubun vücut ısısı ortalamalarına bakıldığında ise Grup A için aksiller 38.5 ± 0.5 °C (38-39.9), Grup B için aksiller 38.4 ± 0.4 °C (38-39.7) hesaplandı.

Boy ve tartı persantilleri ile vücut ısısı ortalaması açısından Grup A ve Grup B arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup A ve Grup B'nin Laboratuvar Verileri

Her iki grupta çalışılan parametreler eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, ferritin, IgG total, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgA₁, IgA₂, antiigliadin ve antiendomisyum antikorlarıdır.

Demir eksikliği anemisi için yapılan değerlendirmede çalışılan parametrelerden Grup A için eritrosit sayısı ortalaması $4.49 \pm 0.33 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3.59-5.08), Hb ortalaması 11.41 ± 1.07 gr/dl (8.9-13.5), Hct ortalaması $\%33.33 \pm 2.92$ (26.4-38.9), MCV ortalaması 74.18 ± 5.17 fl (59.9-81), MCH ortalaması 25 ± 2.1 pg (20-28), MCHC ortalaması 33.82 ± 0.85 gr/dl (32-36), RDW ortalaması $\%16.57 \pm 1.59$ (13.7-20.5) ve ferritin ortalaması 42 ± 29.3 ng/dl (6.03-119.5) saptandı.

Grup B ortalamaları ise eritrosit sayısı için $4.56 \pm 0.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ (2.84-5.47), Hb için 11.81 ± 1.38 gr/dl (8.3-14.3), Hct için $\%34.45 \pm 4.42$ (21.2-41.6), MCV için 75.4 ± 4.4 fl (62.3-82.2), MCH için 25.54 ± 2.11 pg (19-32), MCHC için 33.65 ± 1.13 gr/dl (29-35), RDW için $\%16.82 \pm 1.83$ (14-22.3) ve ferritin için 59.38 ± 40.33 ng/dl (23.2-170.4) saptandı.

Grup A ve Grup B'nin hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

İki grubun eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW ve ferritin ortalama değerleri ile istatistiksel analizinde Grup A'daki verilerin tümü daha düşük saptanmasına rağmen tek anlamlı düşüklük ferritin değerinde gözlemlendi ($p = 0.042$).

Ayrıca çıkan değerlerin yaşa uygun normal aralıklara göre analizinde de ferritin değeri için Grup A'da istatistiksel anlamlı düşüklük ($p = 0.044$) mevcuttu. Değerler Tablo 13'te verilmiştir.

Ferritin düşüklüğünün FK riski üzerine etkisini değerlendiren univariate analizinde ise anlamlılık saptanmadı (OR (Odds ratio) : 0.857, CI (Confidence intervals) : 0.749-0.981) ($p > 0.05$).

Tablo 12. Grup A ve Grup B'nin hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması

	GRUP A (n=35)	GRUP B (n=35)	p
Eritrosit sayısı x10⁶(/mm³†)	4.49 ± 0.33 (3.59-5.08)	4.56 ± 0.5 (2.84-5.47)	0.686¶
Hb (gr/dl†)	11.41 ± 1.07 (8.94-13.5)	11.81 ± 1.38 (8.34-14.3)	0.180¶
Hct (%†)	33.33 ± 2.92 (26.4-38.9)	34.45 ± 4.42 (21.2-41.6)	0.214¶
MCV (fl†)	74.18 ± 5.17 (59.9-81)	75.42 ± 4.4 (62.3-82.2)	0.282¶
MCH (pg†)	25 ± 2.1 (20-28)	25.54 ± 2.11 (19-32)	0.415*
MCHC (gr/dl†)	33.82 ± 0.85 (32-36)	33.65 ± 1.13 (29-35)	0.832*
RDW (%†)	16.57 ± 1.59 (13.7-20.5)	16.82 ± 1.83 (14-22.3)	0.552¶
Ferritin (ng/dl†)	42 ± 29.3 (6.03-119.50)	59.38 ± 40.33 (23.22-170.40)	0.042*

† Ortalama ± SS (minimum-maksimum), * Mann-Whitney U Testi, ¶ Bağımsız gruplarda t-testi
Hb: Hemogloblin, **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

Değerlendirme sonuçlarına göre Hb ve MCV'nin her ikisinin düşük olduğu Grup A'daki 4 çocuk ve Grup B'deki 3 çocuk anemik kabul edildi. Grup A ve Grup B arasında anemiye bağlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p > 0.05).

Laboratuvar verilerinden immünglobülinler için Grup A IgG (total) ortalaması 717.8 ± 228.69 mg/dl (305-1350), IgG₁ ortalaması 433.74 ± 144.42 mg/dl (203-853), IgG₂ ortalaması 84.73 ± 56.1 mg/dl (40.1-285.2), IgG₃ ortalaması 39.29 ± 23.06 mg/dl (13.6-118), IgG₄ ortalaması 11.58 ± 14.81 mg/dl (7.1-83), IgA ortalaması 37.53 ± 29.69 mg/dl (10.3-148), IgA₁ ortalaması 385.85 ± 356.11 mg/L (113-1680) ve IgA₂ ortalaması 76.74 ± 40.58 mg/L (12.1-178) saptandı.

Tablo 13. Grup A ve Grup B'nin hematolojik parametreler açısından yaşa uygun karşılaştırılması

	Grup A (n=35)			Grup B (n=35)			p
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
Eritrosit sayısı	0	35	-	1	34	-	0.314*
Hb	6	29	-	4	31	-	0.495*
Hct	13	22	-	13	22	-	1.000*
MCV	6	29	-	9	26	-	0.386*
MCH	4	31	-	3	32	-	0.690*
MCHC	0	35	-	1	34	-	0.314*
RDW	-	14	21	-	15	20	0.808*
Ferritin	5	30	-	-	34	1	0.044*

* χ^2 : Ki kare testi, **Hb**: Hemoglobin, **Hct**: Hematokrit, **MCV**: Ortalama eritrosit hacmi, **MCH**: Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC**: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW**: Eritrosit dağılım genişliği

Grup B ortalamaları ise IgG (total) için 662.8 ± 212.01 mg/dl (367-1170), IgG₁ için 426.51 ± 162.27 mg/dl (170-836), IgG₂ için 98.48 ± 41.05 mg/dl (49.5-214), IgG₃ için 35.23 ± 17.75 mg/dl (11.2-96.5), IgG₄ için 7.62 ± 3.11 mg/dl (7.1-25.5), IgA için 40.73 ± 23.76 mg/dl (8.7-112), IgA₁ için 300.1 ± 268.88 mg/L (40.8-1090) ve IgA₂ için 81.94 ± 48.32 mg/L (9.29-225) saptandı.

Grup A ve Grup B'nin immünglobülin ortalamaları açısından karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir. İki grup arasında immünglobülin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Çıkan değerlerin yaşa uygun normal aralıklara göre değerlendirmesinde ise sadece IgA₁ için istatistiksel farklılık saptandı. Sonuç kontrol grubunda daha düşük saptandı ($p = 0.044$). Sonuçlar Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Grup A ve Grup B'nin immünglobülin değerleri açısından karşılaştırılması

	GRUP A (n=35)	GRUP B (n=35)	p
IgG (total) (mg/dl†)	717.8 ± 228.69 (305-1350)	662.8 ± 212.01 (367-1170)	0.300¶
IgG₁ (mg/dl†)	433.74 ± 144.42 (203-853)	426.51 ± 162.27 (170-836)	0.845¶
IgG₂ (mg/dl†)	84.73 ± 56.1 (40.1-285.2)	98.48 ± 41.05 (49.5-214)	0.246¶
IgG₃ (mg/dl†)	39.29 ± 23.06 (13.6-118)	35.23 ± 17.75 (11.2-96.5)	0.412¶
IgG₄ (mg/dl†)	11.58 ± 14.81 (7.1-83)	7.62 ± 3.11 (7.1-25.5)	0.159*
IgA (mg/dl†)	37.53 ± 29.69 (10.3-148)	40.73 ± 23.76 (8.79-112)	0.205*
IgA₁ (mg/L†)	385.85 ± 356.11 (113-1680)	300.10 ± 268.88 (40.8-1090)	0.121*
IgA₂ (mg/L†)	76.74 ± 40.58 (12.1-178)	81.94 ± 48.32 (9.29-225)	0.627¶

†Ortalama ± SS (minimum-maksimum), *Mann-Whitney U Testi, ¶Bağımsız gruplarda t-testi
Ig: İmmünglobülin

Tablo 15. İki grup immünglobülin değerlerinin yaşa uygun karşılaştırılması

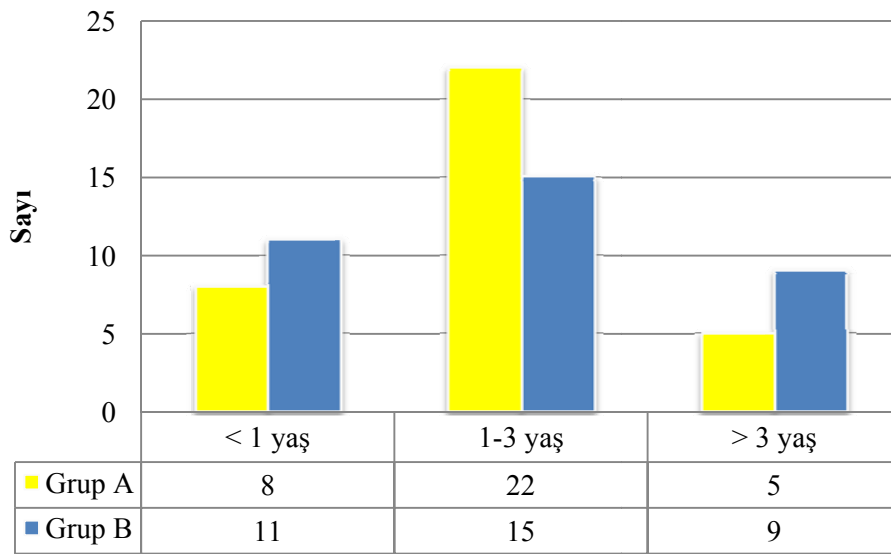
	Grup A (n=35)			Grup B (n=35)			p
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
IgG	1	34	-	-	35	-	0.314*
IgG₁	3	29	3	5	26	4	0.668*
IgG₂	1	34	-	1	33	1	0.602*
IgG₃	-	33	2	-	33	2	1.000*
IgG₄	-	34	1	-	35	-	0.314*
IgA	1	34	-	1	33	1	0.602*
IgA₁	-	34	1	5	30	-	0.044*
IgA₂	-	35	-	-	35	-	-

* χ^2 : Ki kare testi, Ig: İmmünglobülin

Çalışmada diğer bir değerlendirme de antiigliadin ve antiendomisyum antikoru ile yapıldı. Fakat her iki grupta da negatif saptanması nedeniyle karşılaştırma olanağı olmadı.

Grup A ve Grup B Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

Yaş aralıklarına göre Grup A ve Grup B kendi içinde üç gruba ayrıldı. Grup A alt gruplarından Grup A1’de 8 (%22.9), Grup A2’de 22 (%62.9) ve Grup A3’te 5 (%14.3) çocuk vardı. Aynı yaş dağılımına uygun olarak kontrol grubundaki Grup B1’de 11 (%31.4), Grup B2’de 15 (%42.9) ve Grup B3’te 9 (%25.7) çocuk vardı.



Şekil 2. Yaş aralıklarına göre Grup A ve Grup B alt gruplarında olguların dağılımı

Grup A1’deki çocukların 3’ü kız 5’i erkek, Grup A2’dekilerin 10’u kız 12’si erkek ve Grup A3’tekilerin 4’ü kız 1’i erkek idi. Grup A alt gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 16’da gösterildi.

Grup B1’deki çocukların 6’sı kız 5’i erkek, Grup B2’dekilerin 6’sı kız 9’u erkek ve Grup B3’tekilerin 3’ü kız 6’sı erkek idi. Grup B alt gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 16. Grup A alt gruplarında cinsiyet dağılımı

		Dağılım			Toplam	p
		Grup A1	Grup A2	Grup A3		
Cinsiyet	Kız	3 (%8.6)	10 (%28.6)	4 (%11.4)	17 (%48.6)	0.293*
	Erkek	5 (%14.3)	12 (%34.3)	1 (%2.9)	18 (%51.4)	
Toplam		8 (%22.9)	22 (%62.9)	5 (%14.3)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Tablo 17. Grup B alt gruplarında cinsiyet dağılımı

		Dağılım			Toplam	p
		Grup B1	Grup B2	Grup B3		
Cinsiyet	Kız	6 (%17.1)	6 (%17.1)	3 (%8.6)	15 (%42.9)	0.607*
	Erkek	5 (%14.3)	9 (%25.7)	6 (%17.1)	20 (%57.1)	
Toplam		11 (%31.4)	15 (%42.9)	9 (%25.7)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Grup A ve Grup B alt grupları arasında yapılan diğer karşılaştırmalar tartı-boy persantilleri ve vücut ısısı ortalamalarına göre yapıldı. Sıralanan bu parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup A ve Grup B Alt Grupları Laboratuvar Verileri

Çalışılan tüm laboratuvar verileri Grup A ve Grup B alt grupları içinde değerlendirildi. Değerler Tablo 18 ve 19'da verildi.

Hematolojik parametrelerin Grup A alt grupları içinde değerlendirilmesinde herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Eritrosit sayısı ve MCHC değerleri tüm olgularda yaşa göre normal saptanması nedeniyle karşılaştırılmadı.

Tablo 18. Grup A alt gruplarında yaşa göre hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

		Hematolojik parametreler			p
		Grup A1 (n=8)	Grup A2 (n=22)	Grup A3 (n=5)	
Eritrosit sayısı	Normal	8	22	5	-
Hb	Düşük	2	4	-	0.497*
	Normal	6	18	5	
Hct	Düşük	4	7	2	0.653*
	Normal	4	15	3	
MCV	Düşük	1	5	-	0.441*
	Normal	7	17	5	
MCH	Düşük	1	3	-	0.684*
	Normal	7	19	5	
MCHC	Normal	8	22	5	-
RDW	Normal	3	8	3	0.614*
	Yüksek	5	14	2	
Ferritin	Düşük	1	4	-	0.569*
	Normal	7	18	5	

* χ^2 : Ki kare testi, **Hb**: Hemoglobin, **Hct**: Hematokrit, **MCV**: Ortalama eritrosit hacmi, **MCH**: Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC**: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW**: Eritrosit dağılım genişliği

Hematolojik parametrelerin Grup B alt grupları içinde değerlendirilmesinde ise sadece MCH için istatistiksel farklılık saptandı ($p < 0.05$). Diğerlerinde herhangi bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 19. Grup B alt gruplarında yaşa göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

		Hematolojik parametreler			p
		Grup B1 (n=11)	Grup B2 (n=15)	Grup B3 (n=9)	
Eritrosit sayısı	Düşük	1	-	-	0.325*
	Normal	10	15	9	
Hb	Düşük	3	-	1	0.097*
	Normal	8	15	8	
Hct	Düşük	4	7	2	0.486*
	Normal	7	18	7	
MCV	Düşük	5	1	3	0.068*
	Normal	6	14	6	
MCH	Düşük	3	-	-	0.028*
	Normal	8	15	9	
MCHC	Düşük	-	1	-	0.503*
	Normal	11	14	9	
RDW	Normal	6	5	4	0.555*
	Yüksek	5	10	5	
Ferritin	Normal	10	15	9	0.325*
	Yüksek	1	-	-	

* χ^2 : Ki kare testi, **Hb**: Hemogloblin, **Hct**: Hematokrit, **MCV**: Ortalama eritrosit hacmi, **MCH**: Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC**: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW**: Eritrosit dağılım genişliği

Grup A alt grupları içinde immünglobülinlerin karşılaştırılmasında IgG, IgG₂ ve IgG₄ için istatistiksel farklılık saptandı (p < 0.05). IgA₂ ise tüm olgularda normal saptanması nedeniyle karşılaştırılmadı. Değerler Tablo 20’de verildi.

Tablo 20. Grup A alt gruplarında yaşa göre immünglobülin değerlerinin karşılaştırılması

		İmmünglobülinler			p
		Grup A1 (n=8)	Grup A2 (n=22)	Grup A3 (n=5)	
IgG (total)	Düşük	-	-	1	0.046*
	Normal	8	22	4	
IgG ₁	Düşük	-	3	-	0.134*
	Normal	6	19	4	
	Yüksek	2	-	1	
IgG ₂	Düşük	-	-	1	0.046*
	Normal	8	22	4	
IgG ₃	Normal	7	21	5	0.594*
	Yüksek	1	1	-	
IgG ₄	Normal	8	22	4	0.046*
	Yüksek	-	-	1	
IgA	Düşük	-	1	-	0.738*
	Normal	8	21	5	
IgA ₁	Normal	8	21	5	0.738*
	Yüksek	-	1	-	
IgA ₂	Normal	8	22	5	-

* x²: Ki kare testi, Ig: İmmünglobülin

Grup B alt grupları içinde immünglobülinlerin karşılaştırılmasında sadece IgA₁ için istatistiksel farklılık saptandı (p < 0.05). IgG ve IgA₂ değerlerinin tümünün normal saptanması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Diğerleri için anlamlı farklılık saptanmadı. Değerler Tablo 21’de verildi.

Tablo 21. Grup B alt gruplarında yaşa göre immünglobülinlerin karşılaştırılması

		İmmünglobülinler			p
		Grup B1 (n=11)	Grup B2 (n=15)	Grup B3 (n=9)	
IgG (total)	Normal	11	15	9	-
IgG₁	Düşük	2	1	2	0.157*
	Normal	6	14	6	
	Yüksek	3	-	1	
IgG₂	Düşük	1	-	-	0.328*
	Normal	9	15	9	
	Yüksek	1	-	-	
IgG₃	Normal	9	15	9	0.099*
	Yüksek	2	-	-	
IgG₄	Normal	11	15	9	-
IgA	Düşük	1	-	-	0.469*
	Normal	10	14	9	
	Yüksek	-	1	-	
IgA₁	Düşük	-	1	4	0.010*
	Normal	11	14	5	
IgA₂	Normal	11	15	9	-

* χ^2 : Ki kare testi, Ig: İmmünglobülin

Grup A'nın Febril Konvülsiyon Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

İlk kez febril konvülsiyon tanısı alan çocuklarda erkek/kız oranı 1.16/1 ve ortalama başvuru yaşı 19.23 ± 11.86 (7-52) ay saptandı.

Grup A'daki 26 (%74.3) çocuk ilk kez febril konvülsiyon ile başvurdu. Diğer 9 (%25.7) çocukta ise daha önce geçirilmiş FK hikayesi vardı (Tablo 22). İlk kez ve tekrarlayan FK ile başvuran çocukların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tablo 22. Grup A'da cinsiyetin tekrarlama üzerine etkisi

	Cinsiyet		Toplam	p
	Kız	Erkek		
İlk konvülsiyon	12 (%34.3)	14 (%40)	26 (%74.3)	0.627*
Tekrarlayan konvülsiyon	5 (%14.3)	4 (%11.4)	9 (%25.7)	
Toplam	17 (%48.6)	18 (%51.4)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Ailede konvülsiyon (febril ya da afebril) hikayesi, tüm FK'lı çocukların 12'sinde (%34.3) alındı. Konvülsiyonu tekrarlayan ve aile hikayesi pozitif çocuk sayısı 3 (%8.6) idi. Ailede konvülsiyon hikayesinin tekrarlama üzerine etkisinde istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ailede konvülsiyon hikayesinin tekrarlama üzerine etkisi Tablo 23'te gösterildi.

Tablo 23. Ailede konvülsiyon hikayesinin tekrarlama üzerine etkisi

	Ailede konvülsiyon hikayesi		Toplam	p
	Var	Yok		
İlk konvülsiyon	9 (%25.7)	17 (%48.6)	26 (%74.3)	0.944*
Tekrarlayan konvülsiyon	3 (%8.6)	6 (%17.1)	9 (%25.7)	
Toplam	12 (%34.3)	23 (%65.7)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Febril konvülsiyonun görülme sıklığı 1 yaş altında %22.9, 1-3 yaş arasında %62.9 ve 3 yaş üzerinde %14.3 olarak saptandı. Yaşa göre tekrarılma ilişkisi incelendiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Değerler Tablo 24'te gösterildi.

Tablo 24. Grup A'da yaşın tekrarılma üzerine etkisi

	Dağılım			Toplam	p
	Grup A1	Grup A2	Grup A3		
İlk konvülsiyon	8 (%22.9)	15 (%42.9)	3 (%8.6)	26 (%74.3)	0.155*
Tekrarlayan konvülsiyon	-	7 (%20)	2 (%5.7)	9 (%25.7)	
Toplam	8 (%22.9)	22 (%62.9)	5 (%14.3)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Ateşlenme sonrası konvülsiyonların %85.7 oranında (n=30) ilk 24 saat içinde geçirildiği saptandı. Yaşa göre konvülsiyonun görülme zamanı incelendiğinde saptanan istatistiksel farklılık anlamlı düzeyde idi ($p = 0.006$). Konvülsiyon Grup A1 ve Grup A2'de daha çok ilk 24 saat içinde gözlenirken, Grup A3'te ise daha çok 24 saat sonrasında görülüyor. Dağılım Tablo 25'te gösterildi.

Tablo 25. Yaş dağılımının konvülsiyon geçirilme zamanına etkisi

		Dağılım			Toplam	p
		Grup A1	Grup A2	Grup A3		
Konvülsiyon görülme zamanı	İlk 24 saat	8 (%22.9)	20 (%57.1)	2 (%5.7)	30 (%85.7)	0.006*
	24 saat sonrası	-	2 (%5.7)	3 (%8.6)	5 (%14.3)	
Toplam		8 (%22.9)	22 (%62.9)	5 (%14.3)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Ailede konvülziyon hikayesinin konvülziyonun görülme zamanı üzerine etkisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 26’da gösterildi.

Tablo 26. Ailede konvülziyon hikayesinin konvülziyonun görülme zamanı üzerine etkisi

		Ailede konvülziyon hikayesi		Toplam	p
		Var	Yok		
Konvülziyon görülme zamanı	İlk 24 saat	10 (%28.6)	20 (%57.1)	30 (%85.7)	0.771*
	24 saat sonrası	2 (%5.7)	3 (%8.6)	5 (%14.3)	
Toplam		12 (%34.3)	23 (%65.7)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Grup A’deki 28 çocukta (%80) basit FK, 6 çocukta (%17.1) komplike FK ve 1 çocukta da (%2.9) FSE saptandı. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede basit FK ile başvuran çocukların 14’ü kız ve 14’ü erkek, komplike FK ile başvuran çocukların 3’ü kız ve 3’ü erkek ve FSE ile başvuran tek çocuk da erkek idi. Cinsiyet ve konvülziyon tipi arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 27’de gösterildi.

Komplike FK ile başvuran çocukların değerlendirilmesinde 2’inde konvülziyonun 15 dk uzun sürdüğü ve 4’ünde 24 saat içerisinde tekrarladığı saptandı.

Tablo 27. Cinsiyet ve konvülziyon tipi ilişkisi

		Cinsiyet		Toplam	p
		Kız	Erkek		
Konvülziyon tipi	Basit	14 (%40)	14 (%40)	28 (%80)	0.615*
	Komplike	3 (%8.6)	3 (%8.6)	6 (%17.1)	
	Status	-	1 (%2.9)	1 (%2.9)	
Toplam		17 (%48.6)	18 (%51.4)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

Konvülziyonun tipine göre 8'i kız 12'si erkek 20 (%57.2) çocukta jeneralize tonik-klonik, 6'sı kız 3'ü erkek 9 (%25.7) çocukta tonik ve 3'ü kız 3'ü erkek 6 (%17.1) çocukta atonik konvülziyon saptandı. Fokal konvülziyon geçiren çocuk yoktu. Değerler Tablo 28'de gösterildi. Cinsiyetin geçirilen konvülziyon şekli üzerine ilişkisinde istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 28. Cinsiyet ve konvülziyon şekli ilişkisi

		Cinsiyet		Toplam	p
		Kız	Erkek		
Konvülziyon şekli	Jeneralize tonik-klonik	8 (%22.9)	12 (%34.3)	20 (%57.2)	0.412*
	Tonik	6 (%17.1)	3 (%8.6)	9 (%25.7)	
	Atonik	3 (%8.6)	3 (%8.6)	6 (%17.1)	
	Fokal	-	-	-	
Toplam		17 (%48.6)	18 (%51.4)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi

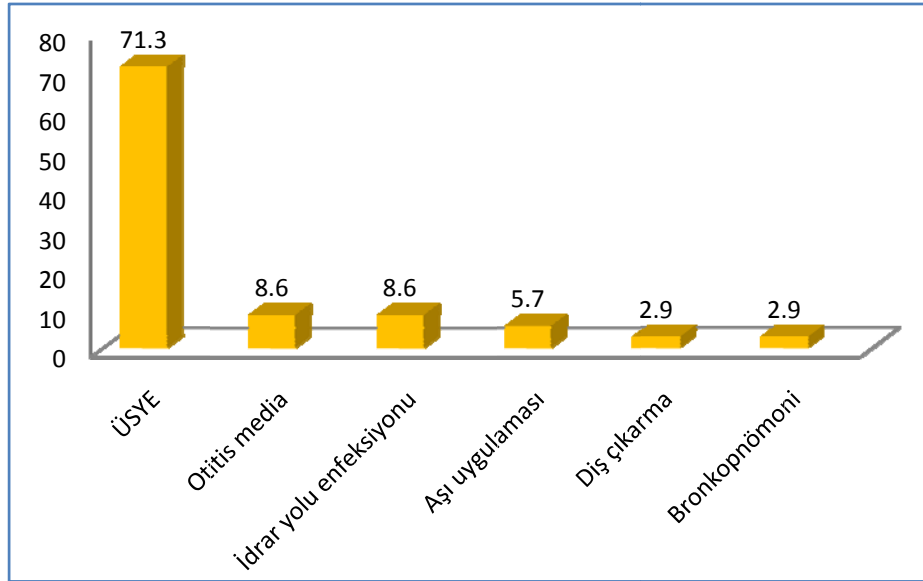
Febril konvülziyonda geçirilen konvülziyon tipi ile tekrarlamaya ilişkisi incelendiğinde ilk konvülziyonlar daha çok basit tipte gözlemlendi. Tekrarlayan konvülziyonlar ise daha çok komplike tipte saptandı. İstatistiksel farklılık $p=0.038$ olarak hesaplandı. Tekrarlamada FK tipinin etkisi Tablo 29'da gösterilmiştir.

Febril konvülziyon ile başvuran Grup A'daki çocukların ateşe neden olan hastalıklar açısından değerlendirilmesinde ise 25 çocukta ÜSYE (%71.3), 3 çocukta otitis media (%8.6), diğer 3'ünde idrar yolu enfeksiyonu (%8.6), iki çocukta aşı uygulaması (%2.9), birer çocukta da bronkopnömoni (%2.9) ve diş çıkarma (%2.9) saptandı. Grafikselleştirilmesi Şekil 3'te yapılmıştır.

Tablo 29. Tekrarlamada FK tipinin etkisi

		Tekrarlama		Toplam	p
		İlk konvülsiyon	Tekrarlayan konvülsiyon		
Konvülsiyon tipi	Basit	23 (%65.7)	5 (%14.3)	28 (%80)	0.038*
	Komplike	2 (%5.7)	4 (%11.4)	6 (%17.1)	
	Status	1 (%2.9)	-	1 (%2.9)	
Toplam		26 (%74.3)	9 (%25.7)	35 (%100)	

* χ^2 : Ki kare testi



Şekil 3. Grup A'da ateşe neden olan hastalıkların dağılımı (% olarak)

Grup A laboratuvar verilerinin ailede konvülsiyon hikayesi (Tablo 30) ve tekrarlamaya (Tablo 31) üzerine ilişkisi de değerlendirildi. Tek istatistiksel anlamlı farklılık ailede konvülsiyon hikayesi olan çocukların IgG₃ değerinde saptandı (p < 0.05).

Tablo 30. Ailede konvülziyon hikayesi ile Grup A laboratuvar verileri ilişkisi

		Ailede konvülziyon hikayesi		p
		Var (n=12)	Yok (n=23)	
Eritrosit sayısı	Normal	12	23	-
Hb	Düşük	4	2	0.066*
	Normal	8	21	
Hct	Düşük	7	6	0.061*
	Normal	5	17	
MCV	Düşük	3	3	0.373*
	Normal	9	20	
MCH	Düşük	3	1	0.068*
	Normal	9	22	
MCHC	Normal	12	23	-
RDW	Normal	4	10	0.561*
	Yüksek	8	13	
Ferritin	Düşük	3	2	0.191*
	Normal	9	21	

* χ^2 : Ki kare testi, **Hb**: Hemoglobin, **Hct**: Hematokrit, **MCV**: Ortalama eritrosit hacmi, **MCH**: Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC**: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW**: Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 30 (devamı). Ailede konvülziyon hikayesi ile Grup A laboratuvar verileri ilişkisi

		Ailede konvülziyon hikayesi		p
		Var (n=12)	Yok (n=23)	
IgG (total)	Düşük	1	-	0.160*
	Normal	11	23	
IgG₁	Düşük	1	2	0.465*
	Normal	9	20	
	Yüksek	2	1	
IgG₂	Düşük	1	-	0.160*
	Normal	11	23	
IgG₃	Normal	10	23	0.044*
	Yüksek	2	-	
IgG₄	Normal	11	23	0.160*
	Yüksek	1	-	
IgA	Düşük	1	-	0.160*
	Normal	11	23	
IgA₁	Normal	12	22	0.464*
	Yüksek	-	1	
IgA₂	Normal	12	23	-

* χ^2 : Ki kare testi, **Ig**: İmmünglobülin

Tablo 31. Grup A laboratuvar verilerinin tekrarlama üzerine etkisi

		Tekrarlama		p
		İlk konvülziyon (n=26)	Tekrarlayan konvülziyon (n=9)	
Eritrosit sayısı	Normal	26	9	-
Hb	Düşük	6	-	0.113*
	Normal	20	9	
Hct	Düşük	10	3	0.784*
	Normal	16	6	
MCV	Düşük	6	-	0.113*
	Normal	20	9	
MCH	Düşük	4	-	0.211*
	Normal	22	9	
MCHC	Normal	26	9	-
RDW	Normal	11	3	0.636*
	Yüksek	15	6	
Ferritin	Düşük	4	1	0.752*
	Normal	22	8	

* χ^2 : Ki kare testi, **Hb**: Hemoglobin, **Hct**: Hematokrit, **MCV**: Ortalama eritrosit hacmi, **MCH**: Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC**: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW**: Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 31 (devamı). Grup A laboratuvar verilerinin tekrarlama üzerine etkisi

		Tekrarlama		p
		İlk konvülziyon (n=26)	Tekrarlayan konvülziyon (n=9)	
IgG (total)	Düşük	-	1	0.085*
	Normal	26	8	
IgG₁	Düşük	2	1	0.896*
	Normal	22	7	
	Yüksek	2	1	
IgG₂	Düşük	1	-	0.551*
	Normal	25	9	
IgG₃	Normal	25	8	0.418*
	Yüksek	1	1	
IgG₄	Normal	26	8	0.085*
	Yüksek	-	1	
IgA	Düşük	1	-	0.551*
	Normal	25	9	
IgA₁	Normal	25	9	0.551*
	Yüksek	1	-	
IgA₂	Normal	26	9	-

* χ^2 : Ki kare testi, **Ig**: İmmünglobülin

Grup A ve Grup B'nin demografik ve laboratuvar verilerinin dökümü Tablo 32-35'de verilmiştir.

Tablo 32. Grup A'nın demografik verileri

Olgu No	Adı Soyadı	Protokol No	Cinsiyet	Yaş (ay)	V.I. (°C)	Tartı (kg)	Boy (cm)
1	A.E.E.	311918	E	8	37.7	8	71.5
2	A.A.	292262	E	10	38	8.2	68
3	A.A.	329243	E	14	39	9	75
4	A.G.	289087	E	15	38.4	7.5	74
5	B.C.	169110	E	43	38.5	17	105
6	B.Ö.	220337	K	60	38.4	15.5	113
7	B.P.	322234	E	14	38	8	75
8	C.E.	321534	K	14	39.5	11	79
9	Ç.K.	245468	E	19	39.4	12.2	87
10	D.Ö.	292355	K	7	38.4	6.8	66
11	D.Ç.	321319	K	52	39	14	97
12	E.D.	265425	E	20	37.8	11	91
13	E.A.	310030	E	7	38	7.9	68
14	E.U.	312288	K	17	39.5	10	81.5
15	F.K.	309192	E	13	37.7	9	75
16	H.K.	295467	K	7	38.5	6.6	66.5
17	İ.A.	323662	K	14	39	16	95
18	İ.E.K.	235906	K	39	38.5	15	99
19	I.K.	290646	K	31	38.1	12.5	90.5
20	M.D.	289132	E	20	38.7	13.4	85
21	M.C.Ö.	296661	E	32	39	14	95
22	N.K.	287419	K	38	39	13	93
23	N.G.	258401	K	21	38	9.1	83
24	N.Ö.	322658	K	17	38.3	12	75
25	N.Ç.	322710	K	16	37.7	9.3	81
26	O.K.	310444	E	33	37.8	13	94
27	R.N.	285839	E	11	38.5	8.7	82
28	S.G.	292360	E	18	39.9	8.2	70
29	S.Ç.	320312	K	16	38	10	77
30	S.Ö.	239826	K	23	38.5	11.2	88
31	S.Ş.	287720	K	29	37.7	19	100
32	Ş.Y.	293332	E	9	37.8	8.6	73
33	T.G.	311512	K	8	38.4	8.9	70
34	U.Ö.	291557	E	22	38	16	92
35	Y.E.O.	277742	E	32	37.9	18	96

VI: Vücut ısısı

Tablo 33. Grup B'nin demografik verileri

Olgu No	Adı Soyadı	Protokol No	Cinsiyet	Yaş (ay)	V.I. (°C)	Tartı (kg)	Boy (cm)
1	A.D.	241654	E	24	39.7	13	88
2	A.S.	328998	E	9	38.5	9	72
3	B.A.	256474	E	19	38.2	10	77
4	B.Ü.	229991	E	41	38.2	12	94
5	C.Y.	330520	E	60	38.6	18	105
6	Ç.Z.	298982	E	9	38.7	9	72
7	Ç.Ç.	317806	E	48	38.4	14	99
8	D.Y.	236867	K	24	38.5	10	80
9	D.E.	221848	K	27	38.3	16	89
10	E.G.	289266	E	10	39	11.5	77
11	E.A.	328839	K	30	38.5	10	85
12	E.K.	247042	K	36	39	14	95
13	E.B.	218504	E	32	38.7	14	92
14	E.N.A.	304167	K	6	38.5	6.2	67
15	E.B.	263690	K	18	38	10	80
16	E.M.	323140	K	5	38.6	5.4	58
17	F.T.G.	326890	E	27	38.1	11.8	86
18	İ.N.K.	165396	K	42	38.4	22	102
19	M.P.Y.	295922	K	10	39	5.4	68
20	M.T.	328101	K	8	38.7	10	72
21	M.G.	328421	E	32	38	15	93
22	M.A.	263880	E	36	39.5	14	96
23	N.V.	309098	K	7	38.3	5.6	64
24	O.B.	320584	E	14	38.1	11	78
25	Ö.F.K.	327292	E	14	38.8	8	69
26	S.K.Ç.	167128	E	44	38.5	18	105
27	S.D.	327686	E	8	38.6	7	66
28	Ş.S.Ö.	303515	K	6	38	8.1	68
29	T.A.	169075	K	42	38.2	20	105
30	T.T.	319778	E	40	38	14	95
31	T.E.	265474	E	32	38.5	17	98
32	Y.H.A.	101566	E	60	37.7	19	108
33	Y.İ.U.	322379	E	10	38	9	72
34	Z.Ö.	300997	K	49	37.8	11	95
35	Z.Ö.	196845	K	35	38.2	10	84

VI: Vücut ısısı

Tablo 34. Grup A'nın laboratuvar verileri

Olgu No	IgA mg/dL	IgA₁ mg/L	IgA₂ mg/L	IgG mg/dL	IgG₁ mg/dL	IgG₂ mg/dL	IgG₃ mg/dL	IgG₄ mg/dL
1	27.4	236	53.8	671	478	76.7	96.5	7.1
2	22.6	170	61.5	642	422	78.8	32.1	7.1
3	15.6	141	62	486	303	285.2	25.5	7.1
4	24.7	185	79.8	472	223	45.2	13.6	7.1
5	54.6	583	118	934	568	124	26.9	45.7
6	148	1680	178	1350	853	168	69.9	83
7	31.5	254	84.8	592	427	56.5	21	25.4
8	14.9	124	12.7	498	310	41.1	23.9	7.1
9	27.1	206	89.6	419	219	60.4	23.6	7.1
10	15.9	148	59.7	768	606	48.4	67.3	7.1
11	46.2	723	83.5	830	653	45.6	16.8	7.1
12	11.7	113	62.2	428	246	46.2	118	7.1
13	13.1	133	72.2	305	203	41.1	26.3	7.1
14	34.9	332	115	761	504	94.7	31.4	7.1
15	30.1	271	77.4	599	424	41.4	51.7	7.1
16	21.9	196	111	516	281	42.3	24.7	7.1
17	28.3	212	57.3	773	375	107	23	7.1
18	40.2	458	138	737	377	171	40.1	7.1
19	47.4	537	12.1	557	305	67.3	18.1	7.1
20	25.7	244	67.5	820	559	41.1	50.9	7.1
21	103	1330	169	938	520	88.9	51.2	7.1
22	71.4	716	80.7	1040	588	93.9	52	7.1
23	20.3	210	16.7	608	330	56.9	21.8	7.1
24	15	147	18.1	990	639	78.7	45.9	31.1
25	43.3	390	105	858	447	77.1	58.6	7.1
26	40.6	264	103	1030	506	67.9	14.5	7.1
27	21.7	204	76.4	497	368	41.1	24	7.1
28	10.3	277	73.2	585	322	40.1	25.7	7.1
29	40.2	168	12.1	668	498	67	31	7.1
30	45.3	417	64.9	921	478	152	34.8	7.1
31	111	1070	115	1070	504	223	58.1	7.1
32	40.3	309	71.5	690	428	56	46.7	7.1
33	17.3	146	15.8	583	354	56.4	51.5	7.1
34	27	197	69.9	543	303	57.8	20	7.1
35	25.3	714	98.6	944	560	127	38.3	7.1

Ig: İmmünglobülin

Tablo 34 (devamı). Grup A'nın laboratuvar verileri

Olgu No	ESx10⁶ (/mm³)	Hb (gr/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (gr/dl)	RDW (%)
1	4.48	11.3	32.8	73	25	34	16.4
2	4.67	11.7	34.2	73.2	25	34	14.3
3	4.3	11.5	33.7	78.5	26	34	15.8
4	4.18	10.1	30.2	72.2	24	33	18.8
5	4.62	12.4	36.1	78	26	34	16
6	4.28	11.6	34.3	80.2	27	33	16.5
7	4.29	12.1	33.3	77.5	28	36	13.7
8	5.08	12.3	35.4	69.7	24	34	17.3
9	4.89	12.2	36.1	73.9	25	33	15.8
10	4.27	10.6	30.5	71.4	24	34	16.1
11	4.28	11.8	34.4	80.3	27	34	15.3
12	4.18	10.6	30.9	73.9	25	34	17.1
13	3.59	9.31	26.4	73.5	26	35	15.2
14	4.9	11.9	35.8	73.1	24	34	16.7
15	4.41	11.2	32.1	72.9	25	34	16.8
16	3.92	10.9	31.3	79.8	27	35	14.9
17	4.78	11.8	35.1	73.5	24	33	15.6
18	4.23	11.6	33.7	79.7	27	34	16.3
19	4.82	13.2	37.8	78.4	27	34	15.4
20	4.64	10	31.1	67	21	32	19.4
21	4.92	12.7	37.6	76.5	25	33	14.7
22	4.05	10.8	31.8	78.7	26	34	14.2
23	4.85	13.5	38.9	80.3	27	34	17
24	4.45	8.94	26.7	59.9	20	33	19.8
25	4.61	11.4	33.8	73.3	24	33	18.3
26	4.74	11.6	35	74	24	33	17
27	5.02	12.5	36.5	72.7	25	34	16.6
28	4.21	11.1	31.4	74.6	26	35	17.3
29	4.79	9.77	29.5	61.5	20	33	20.5
30	4.3	11.8	33.4	77.6	27	35	16
31	4.47	11.3	33	73.9	25	34	17.5
32	4.65	9.58	29.4	63.2	20	32	18.9
33	4.75	12	34.4	72.3	25	34	17.5
34	4.57	13	37	81	28	35	15
35	4.27	11.3	33	77.2	26	34	16.5

ES: Eritrosit sayısı, **Hb:** Hemoglobin, **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 34 (devamı). Grup A'nın laboratuvar verileri

Olgu No	Ferritin (ng/dl)	Antigliadin antikoru	Antiendomisyum antikoru
1	104.5	Negatif	Negatif
2	21.6	Negatif	Negatif
3	9.63	Negatif	Negatif
4	46.2	Negatif	Negatif
5	36.75	Negatif	Negatif
6	119.5	Negatif	Negatif
7	45.59	Negatif	Negatif
8	36.98	Negatif	Negatif
9	76.72	Negatif	Negatif
10	29.11	Negatif	Negatif
11	61.3	Negatif	Negatif
12	42.15	Negatif	Negatif
13	74.78	Negatif	Negatif
14	38.48	Negatif	Negatif
15	6.03	Negatif	Negatif
16	33.59	Negatif	Negatif
17	23.9	Negatif	Negatif
18	101.9	Negatif	Negatif
19	59.45	Negatif	Negatif
20	10.72	Negatif	Negatif
21	69.99	Negatif	Negatif
22	64.67	Negatif	Negatif
23	71.69	Negatif	Negatif
24	7.96	Negatif	Negatif
25	32.94	Negatif	Negatif
26	21.57	Negatif	Negatif
27	58.79	Negatif	Negatif
28	16.28	Negatif	Negatif
29	12.29	Negatif	Negatif
30	21.94	Negatif	Negatif
31	23.77	Negatif	Negatif
32	9.14	Negatif	Negatif
33	16.17	Negatif	Negatif
34	34.24	Negatif	Negatif
35	29.79	Negatif	Negatif

Tablo 35. Grup B'nin laboratuvar verileri

Olgu No	IgA mg/dL	IgA₁ mg/L	IgA₂ mg/L	IgG mg/dL	IgG₁ mg/dL	IgG₂ mg/dL	IgG₃ mg/dL	IgG₄ mg/dL
1	21.5	215	26.5	668	388	60.2	23.8	7.1
2	73.7	199	80.5	405	380	66.7	22.4	7.1
3	13.2	127	59.7	523	298	58	24.5	7.1
4	35.5	371	111	523	394	108	34.3	7.1
5	105	980	225	841	365	214	28.2	25.5
6	10.5	125	16.1	374	210	50.2	25.1	7.1
7	42.3	421	158	778	557	113	20.4	7.1
8	42.9	585	76.9	791	518	91.5	46.2	7.1
9	46.2	444	68.4	743	475	77.8	47.6	7.1
10	21.1	180	62.2	587	358	49.9	24.2	7.1
11	38.5	363	70.7	716	416	65.9	11.2	7.1
12	45.2	567	127	734	428	81.2	35	7.1
13	30.5	187	63.5	680	373	82.9	27.1	7.1
14	29	271	90.1	936	507	147	82.5	7.1
15	112	1090	189	966	581	198	52.6	7.1
16	47.3	494	109	432	280	74.7	41	7.1
17	26.4	193	55.8	536	421	72.2	32.1	7.1
18	37	205	126	1110	688	98.1	15.9	7.1
19	15.5	61.7	66	400	222	61.9	28	7.1
20	43.7	414	72.9	603	810	111	42.5	7.1
21	37.3	389	97.3	572	518	134	12	7.1
22	49.1	589	106	653	430	49.5	21.5	7.1
23	18.4	57.4	71.6	367	247	58.8	21.5	7.1
24	31.8	84.1	81.8	474	435	138	46.2	7.1
25	12.4	63.2	13.2	388	234	75.7	35.4	7.1
26	70.3	792	162	761	201	166	51.8	7.1
27	38.9	464	62.5	1020	734	87	96.5	7.1
28	8.79	40.8	9.29	546	375	56.6	37.8	7.1
29	49.1	67.2	64.9	367	489	102	36.7	7.1
30	60	71.7	88.5	1170	836	118	33.9	7.1
31	55.3	86.5	96.9	732	416	77.1	27	7.1
32	37.4	76.4	62.4	633	424	127	25.6	7.1
33	20.5	85.3	24.9	623	170	134	59.2	7.1
34	67.7	78.4	36.9	687	447	113	31.9	7.1
35	31.7	66.1	35.5	859	303	128	31.5	7.1

Ig: İmmünglobülin

Tablo 35 (devamı). Grup B'nin laboratuvar verileri

Olgu No	ESx10⁶ (/mm³)	Hb (gr/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (gr/dl)	RDW (%)
1	5.21	13.7	39.4	75.7	26	34	17.7
2	4.28	8.34	26.9	62.7	19	31	22.3
3	4.91	12.7	38	77.4	25	33	15.6
4	5.47	14.3	41.6	76.1	26	34	15.4
5	4.75	13	37.3	78.5	27	34	16
6	2.84	9.32	21.2	74.7	32	34	15.6
7	4.17	10.9	31.2	76.7	26	34	17.7
8	4.21	11.5	32.8	77.9	27	35	20.8
9	4.7	13.2	37.8	80.4	28	34	15.8
10	4.59	12.7	37.7	82.2	27	33	15.9
11	5.11	12.3	41.3	80.8	24	29	16.4
12	3.91	10.6	30.7	78.6	27	34	17.7
13	4.49	11.3	33.5	74.6	25	33	15.2
14	4.54	11.2	33	72.7	24	33	14.9
15	4.55	11.9	35	77	26	34	16.8
16	4.12	8.8	25.7	62.3	21	34	21.3
17	5.09	14	39.2	77.1	27	35	17.1
18	4.74	13.4	38.4	81.1	28	34	14
19	4.46	11.4	33.8	75.8	25	33	17
20	4.8	12.1	36.8	76.6	25	33	14.9
21	4.16	11.4	33.1	79.6	27	34	15.2
22	4.37	11.6	33.2	76	26	34	17.4
23	4.04	11.1	32.3	79.9	27	34	15
24	5.1	13	39.5	77.6	25	33	15.7
25	4.31	10.8	30.8	71.5	25	35	18.8
26	4.67	12.2	35.1	75.2	26	34	15.6
27	4.12	10.5	30.5	74.2	25	34	15.9
28	5.31	13.7	38.7	72.8	25	35	18.6
29	5.29	13	37.6	71	24	34	16.1
30	4.77	11.6	34.4	72	24	33	16.8
31	4	10.9	31.1	77.6	27	35	17.3
32	4.48	11	32.3	72.1	24	34	17.7
33	4.77	11.5	33.5	70.1	24	34	17.9
34	4.86	12.6	37.6	77.3	25	33	16.4
35	4.71	11.9	35	74.2	25	34	16.3

ES: Eritrosit sayısı, **Hb:** Hemoglobin, **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 35 (devamı). Grup B'nin laboratuvar verileri

Olgu No	Ferritin (ng/dl)	Antigliadin antikoru	Antiendomisyum antikoru
1	53.01	Negatif	Negatif
2	36.95	Negatif	Negatif
3	27.74	Negatif	Negatif
4	29.22	Negatif	Negatif
5	30.89	Negatif	Negatif
6	33.38	Negatif	Negatif
7	41.45	Negatif	Negatif
8	23.29	Negatif	Negatif
9	44.13	Negatif	Negatif
10	31.56	Negatif	Negatif
11	89.6	Negatif	Negatif
12	36.18	Negatif	Negatif
13	74.75	Negatif	Negatif
14	151.5	Negatif	Negatif
15	96.69	Negatif	Negatif
16	146.7	Negatif	Negatif
17	44.12	Negatif	Negatif
18	70.34	Negatif	Negatif
19	170.4	Negatif	Negatif
20	134.6	Negatif	Negatif
21	40	Negatif	Negatif
22	39.64	Negatif	Negatif
23	56.92	Negatif	Negatif
24	36.44	Negatif	Negatif
25	49.33	Negatif	Negatif
26	40.49	Negatif	Negatif
27	85.46	Negatif	Negatif
28	118.9	Negatif	Negatif
29	24.83	Negatif	Negatif
30	26.17	Negatif	Negatif
31	57.42	Negatif	Negatif
32	23.22	Negatif	Negatif
33	26.11	Negatif	Negatif
34	41.28	Negatif	Negatif
35	45.6	Negatif	Negatif

TARTIŞMA

Çocukluk döneminin en sık görülen konvülziyon tipi olan FK, halen etiyolojisi ve risk faktörleri açısından araştırılan konulardan biridir. Multifaktöriyel zeminde gelişen febril konvülziyonlar için temelde ateş, yaş ve genetik yatkınlık esas sorumlu tutulsa da ilişkili olabilecek diğer durumlarla ilgili birçok çalışma da yapılmıştır. FK etiyolojisi ile ilişkisi üzerinde en fazla durulan konular; demir eksikliği ve anemisi, çinko eksikliği, santral termoregülasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikme, hümorale immün sistem bozuklukları, eksitatör aminoasitlerde artış, sitokin düzeylerindeki değişiklikler, enfeksiyonlar ve prenatal maternal sorunlar şeklinde sıralanabilir (1-25). Bizim çalışmamızın da temelini oluşturan FK etyopatogenezini ortaya koymaya yönelik olarak serum immünglobülin düzeyleri, demir eksikliği anemisi ve gluten duyarlı enteropati ile ilişkisini araştırdık.

Febril konvülziyonlar santral sinir sistemi enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden, öncesinde afebril konvülziyon hikayesi olmayan ve diğer akut semptomatik konvülziyon kriterlerine uymayan konvülziyonlar olarak tanımlanır. Genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen tekrarlayabilme ve epilepsiye dönüşme riski nedeniyle oldukça önem taşırlar (26,27).

Görülme sıklığı Batı Avrupa ve Amerika'da %2-5, Japonya'da %8.8, Hindistan'da %5-10 olarak bildirilirken Guam'da yapılan bir çalışmada %14 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Febril konvülziyon oranının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu farklılığı, yetersiz bakım sebebiyle çocukların çok sık ateşli hastalık geçirmelerine bağlanmaktadır (27,28,30,116).

Ülkemizde FK ile ilgili Öztürk ve ark. (31) tarafından yapılan çalışmada ise sıklık %2.6 olarak bulunmuştur.

Febril konvülsiyonlar, kız çocuklara oranla erkek çocuklarda daha sık görülür. Okumura ve ark. (117) tarafından 203 hasta üzerinde yapılan çalışmada erkek/kız oranı 1.3/1, Chan ve ark. (116) tarafından 159 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada erkek/kız oranı 1.45/1, Knudsen (51)'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1.4/1 saptanmıştır. Ülkemizde Özmen ve Çalışkan (118) tarafından yapılan çalışmada 1.36/1 olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda 1.16/1 oranı ile FK'yı erkek çocuklarda daha sık saptadık.

Febril konvülsiyonlar genel olarak 5 ay ile 5 yaş arasında ve en sık olarak 18-22 ay arasında görülmektedir (2,44,45). Okumura ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmada FK için yaş aralığı 7-69 ay ve ortalaması 25 ay; Ling (120)'in çalışmasında ise yaş aralığı 1-68 ay ve ortalaması 19 ay olarak saptanmıştır. Chan ve ark. (116)'nın yaptığı çalışmada 6 ay-5 yaş aralığında ortalama 26.2 ay saptanmıştır. Çalışmamızda ilk kez febril konvülsiyon geçiren çocuklarda ise 7-52 ay yaş aralığında ortalama 19.2 ay olarak saptandı. Sonuç FK'nın en sık görüldüğü 18-22 aylar ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada FK'ların %90'ının 6 ay ile 3 yaş arasında, %4'ünün 6 aydan önce ve %6'sının da 3 yaş üzerinde görüldüğü saptanmıştır (44). Bizim çalışmamızda da ilk kez FK ile başvuran çocukların %30.8'i 1 yaş altında, %57.7'si 1-3 yaş arasında ve %11.5'i 3 yaş üzerinde saptanmıştır.

Febril konvülsiyonda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Wallace (121)'in çalışmasında 1. derece akrabalarda FK öyküsü %17, Chan ve ark. (116)'nın çalışmasında ise %18.2 ve Ling (120)'in çalışmasında %26.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak %28.5 bulunmuştur.

Febril konvülsiyonlu çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı normal popülasyondan fazladır. Shinnar ve Glauser (122)'in çalışmasında ailede epilepsi öyküsü %9.7, Kölfen ve ark. (123)'nin çalışmasında ise %7.5 olarak bildirilmiştir. Chan ve ark. (116) tarafından yapılan çalışmada ise %2.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatüre oldukça yakın olarak ailede epilepsi öyküsü %5.7 bulunmuştur.

Febril konvülsiyonlar genellikle ateşin ilk 24 saati içerisinde gelişir. Yapılan bir çalışmada çocukların %78'i ateşlenmenin ilk 24 saati içinde, %22'si ise ateş başladıktan 24 saat sonrasında konvülsiyon geçirdiği saptanmıştır (8,21). Bizim çalışmamızda da çocukların %85.7'si ilk 24 saatte, %14.3'ü de ateşin başlamasından 24 saat sonra FK geçirmiştir. Sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

Viral enfeksiyonlar, FK'ya daha sık neden olmaktadır (8,36). Ateş, sıklıkla ÜSYE, otitis media, pnömoni, influenza benzeri hastalıklar, roseola infantum, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu ve aşılamalara bağlı oluşmaktadır (1,3,35). Abuekteish ve ark. (124) tarafından 203 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada FK'da ateş nedeni olarak %53 oranında ÜSYE bulunmuştur. Japonya'da FK ile başvuran 197 çocuk üzerinde yapılan çalışmada %65 oranında ÜSYE saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda ateş nedeni olarak %71.3 oranında ÜSYE saptandı.

Febril konvülsiyonların çoğu jeneralize tonik klonik özelliktedir (8,20,21). Okumura ve ark. (117)'nin çalışmasında konvülsiyon tipi %95.3 jeneralize, %4.2 atonik, %0.5 fokal bulunmuştur. Chan ve ark. (116)'nin çalışmasında %51.6 jeneralize tonik klonik, %32.1 tonik, %8.8 klonik ve %2.5 atonik saptanmıştır. Ling (120)'in çalışmasında da %81.5 jeneralize tonik klonik, %13.8 tonik, %4.7 atonik nöbet bildirilmiştir. Çalışmamızda FK'lı çocukların %57.1'inde jeneralize tonik klonik, %25.7'sinde tonik, %17.2'sinde atonik olarak saptandı. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık jeneralize tonik klonik nöbet gözlenmiştir.

Febril konvülsiyonlar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür (26,32). Shinnar ve Berg (125)'in 428 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmasında %35, Verrotti ve ark. (70)'nin çalışmasında %27.2 ve Ling (120)'in çalışmasında %37.2 oranında komplike FK tespit edilmiştir. Nelson ve Ellenberg (62) çalışmalarında komplike FK oranını %28 olarak bulmuşlar ve olguların komplike özelliklerini değerlendirdiklerinde; %4'ünün fokal, %8'inin 15 dakikadan uzun, %16'sının da 24 saat içinde tekrar ettiğini saptamışlardır. Diğer bir çalışmada Chan ve ark. (116) basit FK sıklığını %76.1 ve komplike FK sıklığını %23.3 bulmuşlardır. Çalışmamızda basit FK %80 oranında, komplike FK ise %17.1 oranında görülmüştür. Toplam 6 komplike FK'lı olgunun 4 (%11.4)'ü 24 saat içinde tekrarlamasıyla, 2 (%5.7)'si 15 dakikadan uzun sürmesiyle komplike tanısı almıştır. Çalışmamızda saptanan sıklıklar yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

İlk kez FK geçiren çocukların %30-40'ında FK tekrar etmektedir. Febril konvülsiyonlu çocukların %15-20'sinde üçüncü kez ve %9'unda ise üçten fazla rekürrens görülmektedir (29). Chan ve ark. (116)'nin çalışmasında %23 oranında rekürrens görülmüştür. Çalışmamızda olguların 9'unda (%25.7) rekürrens saptanmıştır. İki kez konvülsiyonu tekrar edenler %14.3, 3 ve daha fazla etme oranı %11.4 olarak bulunmuştur. Sonuçlar yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Febril konvülsiyonda tekrarlama riskini arttıran en önemli faktörler ilk nöbetin 1 yaş altında görülmesi ve birinci derece akrabalarda FK öyküsünün olmasıdır (20,29,126). Verrotti

ve ark. (70)'nin çalışmasında ilk FK'yı yaşamın ilk 24 ayında geçiren çocuklarda rekürrens %22 oranında görülürken, 2 yıldan sonra geçirenlerde bu oran % 4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise ilk FK'yı geçirme yaşı 12 ay ve altında olan çocuklardan konvülziyonu tekrarlayan olmamıştır.

Berg ve ark. (127)'nin 1.derece akrabalarda FK öyküsü olanlarda rekürrens riskini araştırdıkları çalışmada oran %45.5, olmayanlarda ise %26.3 olarak belirtmiştir. Çalışmamızda birinci derece akrabalarında FK geçirme öyküsü bulunan 10 vakanın 3'ünde (%30) rekürrens görülürken, 1. derece akrabalarında FK öyküsü olmayan 23 vakanın 6'sında (%26) rekürrens görülmüştür. Rekürrens ile aile öyküsü arasında ilişki bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda FK rekürrensi ile ilk FK'nın basit ya da komplike olması arasında ilişki sadece bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Knudsen (51) komplike FK'yı rekürrens için risk faktörü olarak değerlendirmektedir. Bizim çalışmamızda da komplike FK ile rekürrens arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada ilk konvülziyonlar daha çok basit tipte gözlenirken tekrarlayan konvülziyonlar ise daha çok komplike tipte saptandı.

Febril konvülziyonun epilepsiye dönüşme riski en çok tartışılan konulardan biridir. Risk genel popülasyona göre hafif artmıştır. Çeşitli çalışmalarda FK'larda epilepsiye dönüşme riski %2-7 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Basit FK'larda bu oran %1-1.5 iken, komplike FK'larda %4-15 olarak bildirilmiştir (20,51).

Febril konvülziyon etyopatogenezine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Sorumlu tutulan faktörler açısından yapılan çalışmalarda üzerinde en çok durulan, FK ile demir eksikliği ve anemisi ilişkisi olmuştur. Demirin hücresele seviyede birçok metabolik süreçte görev alması nedeniyle eksikliğinde aralarında sinir sisteminin de olduğu birçok sistem etkilenmektedir. Çocuklarda demir eksikliğinin nöromotor gelişime, iskemik inmeye, venöz tromboza, katılma nöbeti epizodlarına ve diğer nörolojik problemlere etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde demirin birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev alması ve serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşiğini düşürebilmesi, bu ilişkinin temelini oluşturmuştur (9-14).

Demir eksikliği anemisi ve FK ilişkisini konu alan çalışmalardan Kobrinsky ve ark. (128) tarafından yapılan çalışma haricinde diğerlerinde demir eksikliği anemisinin FK'ı kolaylaştırabileceğini savunulmuştur. Kobrinsky ve ark. (128) tarafından 1995 yılında yapılan çalışmada FK geçiren 26 çocuğu kapsayan grup ile febril konvülziyonu olmayan ve ateşli bir hastalık nedeniyle acil ünitesine başvuran 25 çocuktan oluşan grup, demir eksikliği bakımından karşılaştırılmış ve çıkan sonuçlara göre FK'sı olan grupta demir eksikliğinin daha

az sıklıkta görüldüğü tesbit edilmiştir. Buna bağlı olarak demir eksikliğinin FK gelişimini engelleyici bir faktör olduğu iddia edilmiştir.

Pisacane ve ark. (10) ise 1996 yılında FK geçirmiş 6-24 aylık 156 çocuk üzerinde yaptıkları vaka-kontrol bazlı çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığını %30 olarak saptamışlardır. Çalışmada kontrol grubundan ateşli hastalık ile başvuranlarda bu oran %14, ateşsiz sağlıklı çocuklardan oluşan ikinci grupta ise %12 bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak Pisacane ve arkadaşları ateşin, demir eksikliğinde nöbet oluşumu için kolaylaştırıcı rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu konuda yapılan en önemli çalışmalarda biri de 2001 yılında Daoud ve ark. (9) tarafından 150 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmadır. Cinsiyet ve yaş açısından farklılık göstermeyen eşit sayıda çocuğun alındığı araştırmada ilk kez FK ile başvuran çalışma grubu (n=75), daha öncesinde konvülsiyon geçirmeyen sadece ateş şikayeti ile başvuran kontrol grubu (n=75) ile Hb, MCV, MCH ve plazma ferritini açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grubun ateşli seçilmesinde koşulların aynı olması amaçlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre bakılan parametrelerin tümü, ilk kez FK geçiren çocukların olduğu grupta daha düşük saptanmasına rağmen tek istatistiksel anlamlı düşüklük ferritin değerinde saptanmıştır. Çalışmada, total vücut demir depoları ve demir eksikliğinin erken dönemde saptanması için iyi bir gösterge olan ferritininin akut faz reaktanı olması nedeniyle ateşli durumlarda nonspesifik artabileceği ifade edilmesine rağmen her iki grubun ateşli seçilmesi nedeniyle FK'lu gruptaki düşüklüğün ateş ile açıklanamayacağı vurgulanmıştır. Ayrıca demirin beyinde birçok nörotransmitterlerin yapısına girmesi nedeniyle ferritin düşüklüğünün konvülsiyon eşiğini düşürebileceği ve ateşin de bu olumsuz etkiyi arttırabileceği öne sürülmüştür. Çalışma neticesinde demir eksikliğinin FK için risk faktörü olabileceği savunulmuştur.

Pakistan'da 2005 yılında 8-36 ay arasında FK'lı 30 çocuk ile konvülsiyonu olmayan sadece ateş şikayeti ile başvuran 30 çocuk üzerinde yapılmış başka bir çalışmadaki sonuçlar daha öncekileri destekler nitelikte saptanmıştır (11).

Yine başka bir çalışma Tayland'da 2004 yılında 6 ay ile 10 yaş arasındaki 440 talasemili çocuk üzerinde yapılmış. Çalışmada talasemik çocukların FK geçirme oranının normal popülasyona göre 4.4 kez daha düşük olduğu saptanmış ve bunun demir seviyesi yüksekliğinin engelleyici etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (129).

Hartfield ve ark. (12)'nin Ocak 2001 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında ve 6-36 aylık çocukları kapsayan 361 vaka ve 390 kontrol grubundan oluşan retrospektif çalışmasında da demir eksikliğinin FK için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çocukluk çağı epilepsileri üzerine Shah ve ark. (130)'nın yaptıkları bir çalışmada serum elektrolitlerindeki değişimlerin etkileri incelenmiştir. Çalışmada sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir, bakır ve çinko düzeyleri ölçülmüş ve farklı epilepsi tiplerindeki dağılımlarına bakılmış ve kontrol grubu ile yapılan kıyaslamada çalışma grubunda serum demir düzeyinde anlamlı düşüklük tesbit edilmiştir.

Barzideh ve ark. (131)'nin 1995 yılında fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada demir eksikliğinin etkileri incelenmiştir. Çalışmada fareler 12 hafta boyunca demir açısından yeterli ve demirden yetersiz besinlerle beslenmiş ve ayrıca farelere %0.5'lik kurşun içeren çözelti ile distile su içirilmiştir. Yapılan gözlemler sonucunda demir açısından yetersiz besin alan ve kurşun çözeltisi verilen farelerin, demir açısından yeterli besin ve kurşun çözeltisi verilen farelere göre daha çok sayıda nöbet geçirdiği, nöbet süresinin ve nöbet sonrası sürenin daha uzun sürdüğü tesbit edilmiştir. Kurşuna maruz kalmayan farelerde ise nöbet gözlenmemiş.

Japon araştırmacı Li (132), 1998 yılında sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmasında 3-6 hafta süresince düşük demir içeriğine sahip (0.32 mg/100 gr) besinlerle besleme sonrası demir eksikliği anemisi oluşturmuştur. Yaptığı ölçümlerde sadece serum demir düzeyinin değil aynı zamanda beyinde özellikle hipotalamus, mezensefalon, talamus, hipokampus ve corpus striatumda olmak üzere demir konsantrasyonunun düştüğünü tesbit etmiştir. Adı geçen beyin bölgelerinde GABA konsantrasyonunda değişiklik saptanmazken GAD ve GABA-T düzeylerinde belirgin düşüş olduğunu saptamış ve sonuç olarak demir eksikliğinin beyinde GABA metabolizmasında ve GABA kullanımında değişiklikler oluşturduğunu ortaya koymuştur.

Walter ve ark. (133)'nin 196 çocuk ile yaptıkları bir çalışmada demir eksikliği olanlarda düşük mental ve psikomotor test skorlarına sahip olduklarını gözlemlemişler ve bu durumun üç aylık demir tedavisiyle düzelmediğini saptamışlar. Daha ileri incelemelerde de demir eksikliğinin düzeltilmesine rağmen bebeklikte uzun süreli demir eksikliği ve ciddi anemi yaşayanlarda geri dönüşsüz gelişimsel bozukluklar oluştuğunu görmüşlerdir.

Lozoff ve ark. (134)'nin yaptıkları çalışmalarda da anemik olan çocuklara yapılan mental gelişim testlerinde kontrol grubuna göre düşük skorlar elde edilmiş ve bu skorlarda 2-3 aylık demir tedavisi sonrası hematolojik değerlerde düzelme olmasına rağmen yükselme saptanmamıştır.

Febril konvülsiyon ile demir eksikliği anemisi ilişkisi üzerine mevcut çalışmalardan Kobrinsky ve ark. (128) tarafından yapılmış olan haricinde bizim çalışmamızda da diğer ilişkili saptananlar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışılan parametrelerden çalışma

grubu eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW ve ferritin değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmasına rağmen tek istatistiksel olarak anlamlı farklılık ferritin değerinde saptanmıştır.

Hemoglobin ve Hct değerleri anemi tanısında öncelikli kullanılmasına rağmen DEA için yeterli olmamaları ve enfeksiyon sırasında düşüş gösterebilmeleri nedeniyle ilave parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Ferritin de izole demir eksikliğinde vücut demir depolarını gösteren iyi bir parametre olmasına rağmen akut ve kronik inflamatuvar durumlarda önemli derecede yükselmesi nedeniyle tek başına enfeksiyon sırasında anemiye değerlendirmede uygun değildir. Fakat akut faz reaktanı olması nedeniyle yükselmesi yerine düşük saptandığı durumlarda demir eksikliği için anlamlı kabul edilmektedir (135).

Febril konvülziyonun immün sistem bozuklukları ile ilişkisi de vurgulanmıştır. Serum immünglobülin düzeyleri düşüklüğü veya eksikliği ile FK ilişkisini gösteren çalışmalarda özellikle IgA ve IgG (alt gruplardan özellikle IgG₂) üzerinde durulmuştur. Enfeksiyonlara karşı korumada kan-beyin bariyerinin savunma hattında önemli rol oynadığı düşünülen IgA'nın düşüklüğünün FK'ya sebep olabileceği öne sürülmüştür. Tüm çalışmalarda bu ilişki tam desteklenemese de temel düşünce immünglobülin düşüklüğü veya eksikliği ile enfeksiyonlara karşı oluşan yatkınlık nedeniyle FK sıklığının artmış olabileceğidir (5).

Ülkemizde Çaksen ve ark. (5) tarafından yapılan bir diğer çalışmada FK'lı çocuklarda immünglobülin düzeyleri incelenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan değerlendirmede sadece IgG₂ ve IgG₄ için gruplar arası anlamlı farklılık elde edilmiştir. IgG₂'nin esas antibakteriyel immünitede görev alması, IgG₄'nin de antiviral immünite ile ilişkili olması nedeniyle eksikliklerinde tekrarlayan enfeksiyonlara ve buna bağlı olarak FK'ya sebep olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca IgG alt gruplarının beyinde doğrudan nöronların uyarılabilirliğini arttırarak FK'ya neden olabileceği düşüncesi, refrakter epilepsilerin yüksek doz IVIG tedavisine yanıt vermesi ile desteklenmiştir (136,137).

Inui ve ark. (19) da FK'lı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada IgG alt gruplarında eksiklik saptamışlar ve elde ettikleri oranının epilepsili çocuklarla aynı olması nedeniyle her ikisini zemininde benzer immünolojik olaylara sahip olduklarını düşünmüşlerdir.

Tezcan ve ark. (99)'nın IgA eksikliği olan vakalarda yaptıkları bir çalışmada IgG alt gruplarında düşüklük ve eksiklik saptamışlardır. En sık saptadıkları düşüklük IgG₂ alt grubunda olmuştur. Polisakkarid kapsüle sahip mikroorganizmalara karşı savunmada önemli role sahip olması nedeniyle eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlık, tekrarlayan ataklar ve sık

ateşlenmeler nedeniyle dolaylı olarak FK için de kolaylaştırıcı zemin oluşturabileceği düşünülmüştür.

Tartara ve ark. (17)'nin serum immünglobülin seviyelerini inceledikleri çalışmada IgA eksikliğinin FK ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir.

Eeg-Olofsson (15) bir çalışmasında fokal epilepsili hastaların serum IgA seviyelerini kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak düşük saptamıştır.

Diğer bir çalışmada ise Isaacs ve ark. (16) selektif IgA eksikliği ve serum IgA düşüklüğü ile febril konvülziyon arasında ilişki olabileceğini ortaya koymuşlardır. Çalışmada 47 febril konvülziyonlu çocuk ile normal populasyon arasında serum IgA düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen 5 vakada düşüklük gözlenmesi nedeniyle bazı FK'lar için serum IgA düşüklüğünün kolaylaştırıcı faktör olabileceği düşüncesi oluşmuştur.

Gilhus ve Aarli (18)'in yaptıkları çalışma sonuçları ise düşük serum IgA seviyeleri ile FK arasındaki ilişkiyi desteklememiştir.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen immünglobülinlerden IgG (total) ve alt grupları (IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄) ile IgA ve alt grupları (IgA₁ ve IgA₂) için çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında FK'lı grupta sadece IgG₂, IgA ve IgA₂ değer ortalamalarında düşüklük saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Yaşa göre normal değerler ile yapılan karşılaştırmada ise sadece IgA₁ için istatistiksel farklılık kontrol grubunda idi ve daha düşük saptandı. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda immünglobülinler ile FK arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Son yıllarda FK ile GDE ilişkisine dikkatleri çeken çalışmalar da yapılmıştır. Çalışmaların temelinde GDE'de demir eksikliği ve anemisinin daha sık görülmesi ve demir eksikliğinin FK için kolaylaştırıcı faktör olması yer almaktadır (24). Ayrıca sık görülen hümorale immün sistem bozukluğu olan IgA eksikliğinin gluten duyarlı enteropatili hastalarda normal popülasyona göre 10-15 kat daha fazla görülmesi nedeniyle FK ve IgA eksikliği ilişkisi doğrultusunda FK ile gluten duyarlı enteropatinin ilişkili olabileceği düşüncesi oluşmuştur (25).

Bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Ruggieri ve ark. (138)'nin GDE ve nörolojik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında GDE'si olan 835 çocuğun sadece 3'ünde FK saptanmıştır. Bu oran (%0.36) normal populasyondaki FK sıklığından 10-20 kat daha düşük bulunmuştur (23).

Verd ve Nadal Amat (23)'ın yaptıkları çalışmada ise bu sıklık %8.92 olarak saptanmıştır. GDE ile FK arasında ilişkili görülen bu durum için FK sıklığının vaka ve metod seçimi, bölgesel ve kültürel farklılıklara bağlı değişebileceği vurgulanmıştır.

Vaknin ve ark. (104)'nın GDE ile ilişkili nörolojik bozuklukları inceleyen çalışmasında 20 yıllık sürede başvuran, çocuk ve erişkini kapsayan 148 GDE'li hasta değerlendirilmiştir. Olguların sadece 3 (%2)'ünde FK saptanmış olup FK'nın 5 yaş altındaki çocukluk yaş döneminde sık görülmesi nedeniyle olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çocukluk yaş döneminde DEA olan hastalarda GDE sıklığı üzerine Kalaycı ve ark. (139) tarafından 2 yaş üzeri çocuklarda bir çalışma yapılmıştır ve oran %4.4 saptanmıştır.

Çalışmamızda GDE için tarama amaçlı bakılan antiigliadin ve antiendomisyum antikorlarında pozitiflik saptanmadı.

Çocukluk döneminin sık görülen nörolojik sorunu olan FK'ların etyopatogenezine yönelik demir eksikliği anemisi, serum immünglobülin düzeyleri ve her ikisini birlikte bulundurması nedeniyle GDE ile FK ilişkisi üzerine yaptığımız çalışmada mevcut literatürleri destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar elde ettik.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi ile FK ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla çalışma ve kontrol gruplarında tüm hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda parametrelerin tümünde düşüklük saptanmasına rağmen tek istatistiksel anlamlı düşüklük ferritin değerinde saptanmıştır. Demir eksikliğine bağlı nörolojik etkilenmenin aneminin ortaya çıkmasından daha önce görülmesi nedeniyle eksikliğin erken dönemde saptanması için ferritin iyi bir gösterge oluşturmaktadır. Çalışmadan elde edilen veriler, demir eksikliğinin konvülziyon eşiğini düşürebileceği ve FK'yı kolaylaştırabileceğini savunan çalışmaları destekler nitelikte saptanmıştır (9-14).

Üzerinde durulan diğer bir konu, gerek direkt nöronlar üzerine etkisi gerekse enfeksiyonlara karşı kan-beyin bariyeri savunma hattında önemli rolü olan serum immünglobülin düzeylerindeki düşüklüğün FK ile ilişkisidir. Bu konuda yapılan çalışmaların hepsi birbirlerini desteklemese de özellikle IgA ve IgG alt gruplarındaki düşüklük ile FK'un ilişkili olabileceği savunulmuştur. Mevcut çalışma verileri ile bizim çalışmamızdan elde edilenler birbirlerini desteklememektedir. IgG alt grupları ile ilgili çalışmalardan IgG₂ ve IgG₄ düzeylerindeki düşüklüğün enfeksiyonlar nedeniyle FK sıklığını arttırabileceği ve diğer taraftan doğrudan nöronlar üzerinden uyarılabilirliği arttırarak etki yapabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda iki grup arasında IgG ve alt grupları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum IgA eksikliği ile FK'yı ilişkilendiren çalışmalarda ise FK'lı gruplarda IgA düzeylerinin bazı çocuklarda daha düşük olduğu saptanmıştır ve bunun bir risk oluşturabileceği savunulmuştur (16).

Çalışmamızda, esas dayanağı demir eksikliği anemisi ve IgA eksikliğini artmış sıklıkta birlikte bulundurabilmesi ve daha öncesinde çok az çalışma yapılması nedeniyle GDE ve FK ilişkisini incelenirken, diğerlerinden farklı olarak serum IgA₁ ve IgA₂ düzeylerine de bakıldı. GDE'de tarama amaçlı bakılan antigliadin ve antiendomisyum antikorlarında pozitiflik saptanmaması, değerlendirme yapmamızı zorlaştırmaktadır. Ayrıca serum IgA₁ ve IgA₂ düzeyleri ile FK'yı ilişkilendiren çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırma imkanı bulunmasa bile elde edilen sonuçlarda çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak etyopatogenezi henüz tam aydınlatılamayan ve çalışmamızda demir eksikliği ve anemisi, serum immüglobülin düzeyleri ve GDE ile ilişkisine değinilen FK'ların daha fazla olguya sahip gruplar ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılan bu çalışmada 5 ay - 5 yaş arasında, ateşli havale geçirme şikayeti ile başvuran ve febril konvülsiyon tanısı alan Grup A ile daha önce FK geçirmemiş, ailesinde FK veya epilepsi hikayesi bulunmayan, kronik hastalık ya da bilinen immün sistem hastalığı olmayan, SSS enfeksiyonu dışında bir ateş nedeni ile başvuran aynı yaş aralığındaki Grup B, FK'nın demir eksikliği anemisi, serum immünglobülin düzeyleri ve gluten duyarlı enteropati ile ilişkisini açıklamaya yönelik karşılaştırıldı. Bu amaç doğrultusunda TKS, ferritin, IgG (total) ve alt grupları (IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄), IgA ve alt grupları (IgA₁ ve IgA₂) ile anti gliadin ve anti endomisyum antikorları değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi.

1. Grup A ve Grup B arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Grup A ve Grup B arasında tartı ve boy persantilleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Grup A ve Grup B arasında vücut ısısı ortalamaları açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
4. Grup A alt grupları (Grup A1, Grup A2 ve Grup A3) ve Grup B alt grupları (Grup B1, Grup B2 ve Grup B3) arasında yaş dağılımları açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

5. Grup A ve Grup B arasında eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW ve ferritin ortalama değerleri açısından karşılaştırılmasında Grup A'da tüm parametreler daha dşek olmasına rağmen tek istatistiksel anlamlı farklılık ferritin değerinde saptandı.
6. Grup A ve Grup B için hematolojik parametrelerin yaşa uygun normal aralıklara göre analizinde de ferritin değeri için Grup A'da istatistiksel anlamlı dşeklk saptandı.
7. Grup A ve Grup B arasında IgG (total) ve alt grupları (IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄) ile IgA ve alt grupları (IgA₁ ve IgA₂) ortalama değerleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Grup A ve Grup B için immünglobülinlerin yaşa uygun normal aralıklara göre değerlendirmesinde ise Grup B'de daha dşek olmak üzere sadece IgA₁ için istatistiksel farklılık saptandı.
9. Grup A ve Grup B arasında antiigliadin ve antiendomisyum antikorları açısından değerlendirmesinde her iki grupta da negatif saptanması nedeniyle karşılaştırma olanağı olmadı.
10. Grup A alt grupları ve Grup B alt grupları içinde cinsiyet, yaş dağılımı ve tartı-boy persantilleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.
11. Grup A alt grupları içinde hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı.
12. Grup B alt grupları içinde hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ise sadece MCH için istatistiksel farklılık saptandı.
13. Grup A alt grupları içinde immünglobülinlerin karşılaştırılmasında IgG, IgG₂ ve IgG₄ için istatistiksel farklılık saptandı, fakat yeterli olgunun olmaması nedeniyle anlamlı kabul edilmedi.
14. Grup B alt grupları içinde immünglobülinlerin karşılaştırılmasında ise sadece IgA₁ için istatistiksel farklılık saptandı.
15. Ailede konvülziyon hikayesinin tekrarlama üzerine etkisinde istatistiksel farklılık saptanmadı.
16. Geçirilen konvülziyon tipi ile tekrarlama ilişkisi incelendiğinde ilk konvülziyonlar daha çok basit tipte gözlendi. Tekrarlayan konvülziyonlar ise daha çok komplike tipte saptandı. Değerlendirmede istatistiksel farklılık saptandı.

17. Grup A ve Grup B arasında FK etyopatogenezinine yönelik bu çalışmada mevcut veriler doğrultusunda demir eksikliği ve anemisinin FK için risk oluşturabileceği desteklenmiştir.
18. Serum immünglobülin düzeylerinin iki grup arasında yapılan karşılaştırılması doğrultusunda FK ile ilişkili olabileceği savı desteklenmemiştir.
19. Her iki grupta antigliadin ve antiendomisyum antikorlarının negatif saptanması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır ve az sayıdaki çalışmada değinilen FK ile gluten duyarlı enteropati ilişkisi desteklenmemiştir.

ÖZET

Febril konvülziyonlar, çocukluk çağının en sık rastlanan nöbetleridir. Beş ay - 5 yaş arası çocuklarda görülür ve sıklığı %2-5 olarak saptanmıştır. Genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen tekrarlayabilme ve epilepsiye dönüşme riski nedeniyle oldukça önem taşırlar.

Febril konvülziyon etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda febril konvülziyon için risk faktörleri arasında demir eksikliği anemisi, serum immünglobülin düzeyleri ve gluten duyarlı enteropatisi suçlanmıştır. Bu amaçla febril konvülziyon ile ilişkili olabilecek bu etmenler için bakılan tam kan sayımı, ferritin, immünglobülin G (total) ve alt grupları (immünglobülin G₁, immünglobülin G₂, immünglobülin G₃ ve immünglobülin G₄), immünglobülin A ve alt grupları (immünglobülin A₁ ve immünglobülin A₂) ile antiigliadin ve antiendomisyum antikoları, oluşturulan Grup A ve Grup B arasında karşılaştırıldı.

Çalışmada Grup A, 5 ay - 5 yaş arasında, ateşli havale geçirme şikayeti ile başvuran ve febril konvülziyon tanısı alan 35 çocuk tarafından oluşturuldu. Santral sinir sistemi enfeksiyonu, nöromotor gelişme geriliği olan, daha önce afebril konvülziyon geçiren, intoksikasyon ve elektrolit bozukluğu nedeniyle konvülziyon geçiren, kronik hastalığı ya da immün sistem hastalığı bulunan çocuklar gruba dahil edilmedi. Grup B ise daha önce febril konvülziyon geçirmemiş, ailesinde febril konvülziyon ve epilepsi hikayesi bulunmayan, kronik hastalık ya da bilinen immün sistem hastalığı olmayan, santral sinir sistemi enfeksiyonu dışında başka bir ateş nedeni ile başvuran aynı yaş aralığında 35 çocuktan oluşturuldu.

Grup A ve Grup B laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında Grup A için tüm hematolojik parametrelerde düşüklük saptanmasına rağmen tek istatistiksel anlamlı düşüklük

ferritin değerinde gözlemlendi. İki grup arasında karşılaştırma yapılan immünglobülin düzey ortalamaları için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Gluten duyarlı enteropati için tarama amaçlı bakılan antigliadin ve antiendomisyum antikörlerinde pozitiflik saptanmaması nedeniyle gruplar karşılaştırılmadı.

Sonuç olarak beyinde birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev alması ve eksikliğinde konvülziyon eşiğini düşürebildiği daha önceki araştırmalarda da gösterilen demir eksikliği anemisi ve febril konvülziyon arasındaki muhtemel ilişki çalışmamız ile desteklenmiştir. Üzerinde durulan diğer bir konu, gerek direkt nöronlar üzerine etkisi gerekse enfeksiyonlara karşı kan-beyin bariyeri savunma hattında önemli rolü olan serum immünglobülinlerinden immünglobülin G alt grupları ve immünglobülin A düzeylerindeki düşüklüğün febril konvülziyon ile ilişkilendirildiği çalışmaların aksine ve ilk kez çalışılan immünglobülin A alt grupları (immünglobülin A₁ ve immünglobülin A₂) için çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Aynı şekilde febril konvülziyon ile gluten duyarlı enteropati ilişkisini inceleyen az sayıdaki çalışma, antigliadin ve antiendomisyum antikörlerinde pozitiflik saptanmaması nedeniyle değerlendirilememiştir. Etyopatogenezi henüz tam aydınlatılmayan febril konvülziyonlar için daha fazla olguya sahip gruplar ile yapılacak daha kapsamlı ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Febril konvülziyon, demir eksikliği anemisi, immünglobülin, gluten duyarlı enteropati

THE ASSOCIATION OF FEBRILE SEIZURE WITH PLASMA IMMUNOGLOBULIN LEVELS, IRON-DEFICIENCY ANEMIA AND GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY

SUMMARY

Febrile seizures are the most common seizure disorders in childhood, affecting 2 to 5% of children between the ages of 5 and 60 months. Despite their predominantly benign nature, febrile seizures are very important because of their association with recurrences and later development of epilepsy.

The etiopathogenesis of febrile seizures remains largely unknown. In the recent studies, risk factors for febrile seizures including iron deficiency anaemia, low serum immunoglobulin levels and gluten-sensitive enteropathy have been noted. To identify the association of febrile seizures with these entities, we measured complete blood count, plasma ferritin, serum immunoglobulin A and subgroup, total immunoglobulin G and subgroup, antigliadin and antiendomysial antibody levels in children with febrile seizure in comparison with a case-control group.

In our study, case group (Grup A) consisted of 35 children aged between 5-60 months with febrile seizure. A control group (Group B) was selected from children hospitalized for a febrile illness but without seizures. Children with a previous afebrile seizure, central nervous system infection, recurrent infection or any disease leading to an immune disorder, serum

electrolyte imbalance, developmental delay, and/or neurologic deficit were excluded from the study. Both groups had equal number of children matched for age and gender.

Comparison of the two groups in terms of laboratory investigations revealed that all haematological parameters were lower in the case group, but only mean ferritin level was statistically significantly lower. The mean serum levels of all immunoglobulins in case group were not significantly different compared to those of controls. Antigliadin and antiendomysial antibodies have not been compared because all results were negative.

In conclusion, in this comparative study about the association of febrile seizures with iron deficiency anaemia, serum immunoglobulin levels and gluten-sensitive enteropathy, our data only supports possible association between iron deficiency anaemia and febrile seizures as reported in the previous studies. Further and larger studies are needed to illuminate the pathogenesis of febrile seizures.

Key words: Febrile seizure, iron deficiency anaemia, immunoglobulin, gluten-sensitive enteropathy

KAYNAKLAR

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Maple Press, 2004: 220-34.
2. Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülviz ilaç tedavisi. İstanbul: Sanal Matbaacılık, 1986: 93-107.
3. Camfield CS, Camfield PR. Febrile convulsions. 1999. http://www.epilepsy.org/ctf/febrile_convulsions.html.
4. Burhanoğlu M, Tütüncüoğlu S, Coker C, Tekgül H, Özgür T. Hypozincaemia in febrile convulsion. Eur J Pediatr 1996;155:498-50.
5. Çaksen H, Öner AF, Arslan Ş, Kan MC, Cesur Y, Üner A. Immunoglobulin subgroup in children with febrile convulsion. Pediatr Int 2001;43:58-60.
6. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal Exposure to Cigarettes, Alcohol, and Coffee and the Risk for Febrile Seizures. Pediatrics 2005;116:1089-94.
7. Vahidnia F, Eskenazi B, Jewellet N. Maternal smoking, alcohol drinking, and febrile convulsion. Seizure 2008;17(4):320-6.
8. Daoud A. Febrile convulsion: review and update. J Pediatr Neurol 2004;2(1):9-14.
9. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. Epilepsia 2002;43(7):740-3.

10. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ* 1996;313:343.
11. Naveed-ur-Rehman, Billoo AG. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(5):338-40.
12. Hartfield DH, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Craig W. Abstracts of the association between iron deficiency and febrile seizures. *CPS 84th Annual Conference* 2007.
13. Millichap JG. Iron insufficiency as a risk factor for febrile seizures. *AAP Grand Rounds* 2002;8:62-3.
14. Wike WM, Kiser WR. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions. *BMJ* 1996;313:1205.
15. Eeg-Olofsson O. Virological and immunological aspects of seizure disorders. *Brain Dev* 2003;25:9-13.
16. Isaacs D, Webster AD, Valman HB. Serum immunoglobulin concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1984;59(4):367-9.
17. Tartara A, Verri AP, Nespoli L, Moglia A, Botta MG. Immunological findings in epileptic and febrile convulsion patients before and under treatment. *Eur Neurol* 1981;20(4):306-11.
18. Gilhus NE, Aarli JA. Immunoglobulin concentrations in patients with a history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics* 1981;12(4):314-8.
19. Inui A, Ohsawa A, Michihiro N, Shiihara H, Ariizumi M. Immunoglobulin G subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990;12(5):541-2.
20. Al-Ossaimi S, Jawad NH. Recent advances in febrile seizures. *KMJ* 2001;33(1):7-12.
21. Leung AKC, Lane W, Robson M. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care* 2007;21:250-5.
22. Tütüncüoğlu S, Kütükçüler N, Kepe L, Çoker C, Berdeli A, Tekgül H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001;43:235-9.

23. Verd S, Amat JN. Febrile seizures and celiac disease. *J Pediatr* 2008;152:244-9.
24. Macdonald CE, Playford RJ. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions ...and coeliac disease. *BMJ* 1996;313:1205.
25. Celiac Profile Support Guide 2005 <http://www.gsdl.com>
26. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008;167(1):17-27.
27. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751-6.
28. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I-Prevalence and recurrence in the first five years of life, *BMJ* 1985;290:1307-10.
29. Hirtz DG. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997;18:5-9.
30. Mewasingh LD. Febrile seizures. *Clin Evid* 2006;15:1-8.
31. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. 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.
32. Ali W, Bhat MA, Ahmad P, Iqbal J. Basics of convulsive disorders: Febrile seizures. *JK Pract* 2006;13(3):161-3.
33. Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician* 2006;73:1761-4.
34. Chung B, Wat LCY, Wong V. Febrile seizures in southern Chinese children: Incidence and recurrence. *Pediatr Neurol* 2006;34:121-6.
35. Al-Ajlouni SF, Kodah IH. Febrile convulsions in children. *Saudi Med J* 2000;21(7):617-21.
36. Cann SAH. Febrile seizures in young children: Role of fluid intake and conservation. *Med Sci Monit* 2007;13(9):159-67.
37. Kwong KL, Lam SY, Que TL, Wong SN. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol* 2006;35:395-9.

38. Hara K, Tanabe T, Aomatsu T, Inoue N, Tamaki H, Okamoto N, et al. Febrile seizures associated with influenza A. *Brain Dev* 2007;29:30-8.
39. Chiu SS, Tse CYC, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108(4):1-7.
40. Teach SJ, Wallace HL, Evans MJ, Duffner PK, Hay J, Faden HS. Human herpesviruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999;21:699-703.
41. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain Dev* 1997;19:369-74.
42. Hukin J, Farrell K, MacWilliam LM, Colbourne M, Waida E, Tan R, et al. Case-control study of primary human herpesvirus 6 infection in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1998;101(2):1-7.
43. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007;92:589-93.
44. Prodigy Knowledge Guidance. Febrile convulsion 2005. http://www.prodigy.nhs.uk/febrile_convulsion/view_whole_guidance.
45. Singhi PD, Srinivas M. Febrile seizures. *Indian Pediatrics* 2001;38:733-40.
46. Van Stuijvenberg M, Van Beijeren E, Wils NH, Derksen-Lubsen G, Van Duijn CM, Moll HA. Characteristics of the initial seizure in familial febrile seizures. *Arch Dis Child* 1999;80:178-80.
47. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Gen* 2000;9(1):87-91.
48. Mikati MA, Rahi AC. Febrile seizures in children. *Pract Neurol* 2003;3:78-85.
49. Barela AJ, Waddy SP, Lickfett JG, Hunter J, Anido A, Helmers SL, et al. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *J Neurosci* 2006;26(10):2714-23.
50. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-30.
51. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41(1):2-9.

52. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, O'Dell C, Driscoll SM, Maytal J, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42(1):47-53.
53. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 1998;78:78-84.
54. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334:307-11.
55. Wong V, Ho MHK, Rosman NP, Fukuyama Y, Yeung CY, Chan KH, et al. Clinical guideline on management of febrile convulsion. *HK J Paediatr* 2002;7:143-51.
56. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Theme: Febrile seizures. *Aust Fam Physician* 2005;34(12):1021-5.
57. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Practice Parameter. The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996;97(5):769-72.
58. Joshi C, Wawrykow T, Patrick J, Prasad A. Do clinical variables predict an abnormal EEG in patients with complex febrile seizures? *Seizure* 2005;14:429-34.
59. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile feizures: Overview and implications. *Int J Med Sci* 2007;4(2):110-4.
60. Camfield PR, Camfield CS. Management and treatment of febrile seizures. *Curr Probl Pediatr* 1997;27:6-13.
61. Pavlidou E, Tzitivridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008;30:7-13.
62. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-7.
63. Shinnar S. Febril seizures and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Currents* 2003;3(4):115-8.
64. Camfield P, Camfield C, Kurlmann G. Febrile seizures. In: Roger J, Bureau M, Draved C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (Eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. Eastleigh: John Libbey Co; 2002. p.145-52.

65. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR, Camfield CS, MacSween J. Treatment of febrile convulsion: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001;108:1080-8.
66. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.
67. Van Stuijvenberg M, De Vos S, Tjiang GC, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatr* 1999;88(6):618-22.
68. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JDF, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998;102(5):1-7.
69. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: The AAP practice parameter. *Pediatr Neurol* 2000;23:11-7.
70. Verrotti A, Latini G, Di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Ped Neurol* 2004;8:131-4.
71. Rose W, Kirubakaran C, Scott JX. Intermittent clobazam therapy in febrile seizures. *Indian J Pediatr* 2005;72(1):31-3.
72. Gupta S. Febrile seizures - An overview and use of clobazam as intermittent therapy. *Paediatrics Today* 2002;5(2):245-9.
73. Masuko AH, Castro AA, Santos GR, Atallah AN, do Prado LB, de Carvalho LB, et al. Intermittent diazepam and continuous phenobarbital to treat recurrence of febrile seizures: a systematic review with meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(4):897-901.
74. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001;323:1111-4.
75. Lheureux PER, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Critical Care* 2005;9:431-40.

76. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from valproic acid: case series and review. *Pediatr Neurol* 2003;28(2):145-8.
77. Puri AS, Sharma BC, Khan EM, Saraswat VA. Fatal fulminant hepatic failure due to sodium valproate in an adolescent: Brief reports. *Indian Pediatrics* 1994;31:207-10.
78. Flurya T, Aebia C, Donatia F. Febrile seizures and parental anxiety: does information help? *Swiss Med Wkly* 2001;131:556-60.
79. Huang MC, Liu CC, Chi YC, Huang CC, Cain K. Parental concerns for the child with febrile convulsion: long-term effects of educational interventions. *Acta Neurol Scand* 2001;103:288-93.
80. Huang MC, Liu CC, Huang CC, Thomas K. Parental responses to first and recurrent febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 2002;105:293-9.
81. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia during childhood. In: *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. USA: Elsevier Academic Press, 2005:1-11.
82. Kalinyak KA. Anemias and other disorders of red blood cells. In: Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (Eds.). *Pediatrics*. Philadelphia: Mosby; 2005. p.686-91.
83. Ağaoğlu L. Anemiler. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric Cilt 2'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.1051-4.
84. De Mayer EM, Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *Health Statistics Quarterly Geneva* 1985;38:302-16.
85. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. In: *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. USA: Elsevier Academic Press, 2005:31-46.
86. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Katkı Dergisi* 2003;25(3):327-45.
87. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85-92.
88. Bridges KR, Pearson HA. Iron deficiency. Nutritional anemias. In: Rudolph CD, Rudolph AM (Eds.) *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. USA: McGraw-Hill; 2002. p.1525-9.

89. Sreedhar PR. Iron deficiency anemia and other microcytic anemias. In: Finberg L (Ed.). Saunders manual of pediatric practise. Philadelphia: Saunders; 1998. p.384-6.
90. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1614-6.
91. Batra J, Sood A. Iron deficiency anaemia effect on cognitive development in children: A review. *Ind J Clin Biochem* 2005;20(2):119-25.
92. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:158-65.
93. Maguire JL, De Veber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* 2007;120:1053-7.
94. DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
95. Hartfield DS, Lowry N J, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: A cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50-3.
96. DiMario FJ. Breathholding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:288-99.
97. Burmester GR, Pezzutto A. Color atlas of immunology. New York: Thieme; 2003. p.26-9.
98. Kolar GR, Capra JD. Immunoglobulins: Structure and function. In: Paul WE (Ed.). *Fundamental Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.47-68.
99. Tezcan İ, Ersoy F, Sanal Ö. IgG subclasses in symptomatic IgA deficiency. *Turk J Pediatr* 1992;34:1-4.
100. Yalçın I. Bağışıklık sistemi ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric Cilt 2'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.447-70.
101. Buckley RH. The immunologic systems and disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 596-9.
102. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri* 2005;2:47-53

103. Hill ID. Celiac disease. In: Rudolph CD, Rudolph AM (Eds.). Rudolph's Pediatrics. 21th ed. USA; McGraw-Hill. 2002. p.1418-20.
104. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. J Neurol 2004;251(11):1393-7.
105. Uz E, Türkay C. Çölyak Hastalığı. Güncel Gastroenteroloji 2006;10(3):214-24.
106. Örün E. Çölyak hastalığı. Klinik Pediatri 2005;4(2):63-6.
107. Garcia-Careaga M, Kerner JA. Malabsorptive disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1264-6.
108. Rodrigo L. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006;12(41):6585-93.
109. Sökücü S, Saner G. Kronik ishal ve malabsorbsiyon hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri Cilt 2'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.788-90.
110. Wills AJ. The neurology and neuropathology of coeliac disease. Neuropathol Appl Neurobiol 2000;26(6):493-6.
111. Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. Postgrad Med J 2002;78(921):393-8.
112. Pengiran Tengah DS, Holmes GK, Wills AJ. The prevalence of epilepsy in patients with celiac disease. Epilepsia 2004;45(10):1291-3.
113. Lanzkowsky P. Hematologic Reference Values. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. USA: Elsevier Academic Press, 2005:775-99.
114. Schauera U, Stemberga F, Riegera CHL, Borteb M, Schubertb S, Riedelc F, et al. Establishment of age-dependent reference values for IgA subclasses. Clinica Chimica Acta 2003;328:129-33.
115. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.2396-421.
116. Chan KK, Cherk SWW, Chan CH, Ng DKK, Ho JCS. A retrospective review of first febrile convulsion and its risk factors for recurrence in Hong Kong children. HK J Paediatr 2007;12:181-7.

117. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004;30:316-19.
118. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülziyonlar. *İst Çocuk Klin Derg* 1995;30:116-21.
119. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, Suzuki Y, Maruyama K, Kubota T, et al. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain and Dev* 2004;26:241-4.
120. Ling SG. Clinical characteristics and risk factors for a complex first febrile convulsion. *Singapore Med J* 2001;42(6):264-7.
121. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 2(1): 28-33.
122. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:44-52.
123. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:667-71.
124. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct* 2000;30(1):25-7.
125. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of 'chronic' epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:701-8.
126. Van Esch A, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Habbema JDF. Family history and recurrence of febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1994;70:395-9.
127. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Eng J Med* 1992;327:1122-7.
128. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, Yatscoff RW, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol* 1995;10:105-9.
129. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A, Thinkhamrop B, Sriroj S, Piyakulmala T, et al. Incidence of febrile seizures in thalassemic patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87(8):970-3.

130. Shah QA, Jamil AA, Gupta VP, Kabiraj MM, Shah AH. Changes in serum electrolytes in childhood epilepsy: A hospital based prospective. *GJST* 2001;2(1):18-27.
131. Barzideh O, Burright RG, Donovick PJ. Dietary iron and exposure to lead influence susceptibility to seizures. *Psychol Rep* 1995;76:971-6.
132. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido J Med Sci* 1998;73:215-25.
133. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989;84:7-17.
134. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981-95.
135. Ritchie B, McNeil Y, Brewster DR. Soluble transferrin receptor in aboriginal children with a high prevalence of iron deficiency and infection. *Trop Med Int Health* 2004;9(1):96-105.
136. Turkey S, Baskin E, Dener S, Gultekin A, Tanzer F, Sekreter E. Immunoglobulin treatment in intractable epilepsy of childhood. *Turk J Pediatr* 1996;38:301-5.
137. Gross-Tsur V, Shalev R S, Kazir E, Engelhard D, Amir N. Intravenous high-dose gamma globulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1993;88(3):204-9.
138. Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008;152:244-9.
139. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005;94:678-81.

EKLER

Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

02
Oturum Sayısı: 02
Karar Tarihi: 25.01.2007
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 25.01.2007 tarihinde, "**Tebül Konvülsiyonun Serum İmmünglobulin Düzeyleri Demir Eksikliği Anemisi ve Gluten Duyarlı Enteropati ile İlişkisi**" adlı **TÜTFEK-2006/198** protokol no.lu Dr. Berkant ERSOY'un tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Yrd. Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN izinli olması nedeniyle katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.
Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, **Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU'nun** yürütücüsü olduğu, araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda : Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin **Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)** tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İzinli.
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ	PROJE NO : 811
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ	PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık

1- PROJE BAŞLIĞI

Febril Konvülsiyon Serum İmmunglobulin Düzeyleri, Demir Eksikliği Anemisi ve Gluten Duyarlı Entero ile İlişkisi

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Serap KARASALİHOĞLU	Prof. Dr.	Tel:0 284 235 76 41- 4904
Araştırmacılar :	Berkant ERSOY	Arş. Gör. Dr.	Fax: 0 284 235 23 38

3- PROJE BÜTÇESİ

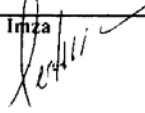
Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir.	Fiyatı (YTL)
03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	
03.3 Yolluklar	
03.5 Hizmet Alımları	9.998
03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK	9.998

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi: 06/03/2007	4. I. Rapor Tarihi : 19/09/2007	Sonuç : (+ / -)
2. Projenin Başlama Tarihi : 19 /03 / 2007	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi: 19/03/2008	6. III. Rapor Tarihi : / /200..	Sonuç : (+ / -)
4.Projenin Süresi: 12 Ay	7. IV. Rapor Tarihi : / /200..	Sonuç : (+ / -)
	8.Sonuç Raporu Tarihi: 19/03/2008	Sonuç : (+ / -)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince. Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.		
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.		
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.		
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.		
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek. BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.		
Proje Yöneticisi :	Adı ve Soyadı : Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU	İmza  Tarih : 19/03/2007

Komisyon Başkanı

..... / ... / 2007

Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Febril Konvülsiyonun Serum İmmünglobulin Düzeyleri, Demir Eksikliği Anemisi ve Gluten Duyarlı Enteropati ile İlişkisidir.

Bu araştırmanın amacı, ateşli havale geçiren çocuklarda IgG ve alt grupları, IgA ve alt grupları ve ferritin düzeyleri ile antiendomisyum ve antiigliadin antikorını değerlendirilerek febril konvülsiyon etyopatogenezinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada çocukların vücut ölçümleri ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapılacak, her hasta için ayrı ayrı kayıt edilecek ve çalışmaya alınan tüm çocuklardan tam kan sayımı ve biokimyasal tetkikler dışında, IgG ve alt grupları, IgA ve alt grupları ve ferritin düzeyleri ile antiendomisyum ve antiigliadin antikorları için serum örnekleri ayrılacak ve bu örnekler Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılacaktır. Bu çalışmada öngörülen süre 12 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir. Bu çalışma ile ilgili olarak çalıştırıcının önerilerine uyma sizin sorumluluğunuzdur.

Bu çalışmada sizin ve çocuğunuz için risk oluşturabilecek herhangi bir durum söz konusu değildir. Çalışma ile ilgili olarak ateşli havale ile ilgili ayrıntılı bilgi verilecek ve önlenmesi için yapılması gerekenler anlatılacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41 (2900) numaralı telefonda Dr. Berkant Ersoy'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini arttırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da çalıştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce bana verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları çalıştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntısıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Berkant Ersoy

Görevi: Araş.Gör. Dr.

Adresi: TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tel.-Faks: 0284 235 76 41 (2900)

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: