

**EDİTÖR**

*Doç. Dr. Sefer ÜSTEBAY*

**ÇOCUK  
HASTALARDA  
SIK  
KARŞILAŞILAN  
SORUNLAR**

*Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler*

**ARALIK  
2024**

**İmtiyaz Sahibi** / Yaşar Hız  
**Yayına Hazırlayan** / Gece Kitaplığı  
**Birinci Basım** / Aralık 2024 - Ankara  
**ISBN** / 978-625-7716-33-8

**© copyright**

2024, Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.  
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir  
yolla çoğaltılamaz.

**Gece Kitaplığı**

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak  
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA  
0312 384 80 40  
[www.gecekitapligi.com](http://www.gecekitapligi.com) / [gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)

**Baskı & Cilt**

Bizim Büro  
**Sertifika No:** 42488

**ÇOCUK HASTALARDA  
SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR  
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE  
DEĞERLENDİRMELER**

**EDİTÖR**

**Doç. Dr. Sefer ÜSTEBAY**

**gece**  
kitaplığı



# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

### ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

*Zeynep TOBCU* ..... 7

## BÖLÜM 2

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

*Yasin Selçuk YARDİBİ, Begüm BARIŞ ÇETİNKAYA* ..... 23

## BÖLÜM 3

### ÇOCUKLARDA FEBRİL KONVÜLZYON: TANI, TEDAVİ VE İZLEM STRATEJİLERİ

*Döndü Ülker ÜSTEBAY* ..... 43



”

# BÖLÜM 1

## ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

*Zeynep TOBCU<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Uzm.Dr. Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi ,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Balıkesir/Bandırma drzeyneptobcu@gmail.com

## GİRİŞ

Anemi, “kırmızı kan hücrelerinin (KKH) miktarının ve/veya kan hemoglobini (HGB) düzeyinin, yaş, cinsiyet ve ırk için belirlenen %2,5 percentil değerinin altına düşmesi” şeklinde tanımlanmaktadır. Çocuklarda aneminin tanımlanması yapılırken mutlaka yaşa göre değerlendirme yapılmalıdır. Hematokrit ve hemoglobin (hb) düzeylerinin düşüklüğü anemi tanımlamada kullanılan parametrelerdir (1). Dünya sağlık örgütüne göre hemoglobinin 6 ay - 5 yaş arasındaki olgularda <11g/dL, 5-12 yaş arası çocuklarda <11,5g/dL ve 12 yaşından büyük kızlarda <12 g/dL ve erkeklerde <13g/dL olması anemidir. 6 aydan daha küçük bebekler fizyolojik anemiye girerler. Bu sebeple hemoglobin değerleri daha düşük olabilir fakat yine de 9 g/dL’den daha az olması beklenmez (2).

## ETİYOLOJİ

Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanı etkileyen oldukça yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Hem yetişkin hem çocukların en sık görülen beslenme eksikliği sorunudur (3). Kan dolaşımındaki demirin büyük bir kısmı, matür eritrositlerin geri dönüşümünden sağlanır ancak deri eklerinin kaybı, terleme, gastrointestinal kayıpları karşılamak için diyetten günlük ortalama 1-2 mg alınması gerekir (2). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, demir alımı patolojik ve fizyolojik demir kaybını karşılayamadığı zaman depo demirde yetersizlik oluşur, bu durum karşımıza demir eksikliği anemisi (DEA) olarak çıkar (4). Biyoyararlanımı yüksek olan demir kaynaklarının, maliyet fazlalığı ve az bulunması nedeniyle çok tüketilememesinin yanında, demir emilimini arttıran c vitamini fakir beslenme ve demir emilimini azaltan gıdalardan zengin beslenme demir eksikliği anemisine zemin hazırlamaktadır.

Sadece anne sütü ile beslenmenin olduğu ilk 6 ay, anne sütündeki demirin %20-50 ‘sinin emilebilmesinden dolayı demir eksikliği anemisi sık görülmez (5). Demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü dönem hızlı büyüme dönemi olan 6-24 aydır (6). Bu sebeple ülkemizde “Demir Gibi Türkiye Projesi” kapsamında 2004 yılından beri miad doğan tüm bebeklere 4. aydan itibaren, miad öncesi doğan bebeklere 2. aydan itibaren demir desteği verilmektedir (7-8). Adölesan dönemde de cins farketmeksizin demir ihtiyacı artar ve bu dönemde DEA (demir eksikliği anemisi)’nin sık görüldüğü bir dönemdir (6).

Otozomal resesif kalıtımı olan IRIDA (demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi) erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve oral demir tedavisine cevap vermez. Parenteral demir tedavisine de tam olmada da yanıt alınır. Tmprss6 mutasyonu görülür ve bu mutasyonda hepsidin seviyesi çok yükselerek barsaklardan demir emilimine engel olur (5). Aşağıda ki tablo-1’de demir eksikliği yapan sebepler görülmektedir.



## PATOGENEZ

Demir, insan vücudu için hayati öneme sahip temel bir eser elementtir. Bu mineral, çeşitli biyokimyasal süreçlerde kritik rol oynar ve vücudun normal işleyişi için gereklidir. Demirin ana fonksiyonları, oksijen taşıma, enerji metabolizması, DNA sentezi ve enzimatik reaksiyonlarda katalizör olarak çalışmayı içerir. Demir, çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak da önemli bir rol oynar. Bu enzimler, oksidasyon-reduksiyon reaksiyonları gibi temel biyokimyasal süreçleri düzenler. Sitokromlar, enerji üretiminde yer alan demir içeren proteinlerdir ve mitokondrideki elektron taşıma zincirinde kritik rol oynar. Ayrıca katalaz ve peroksidaz gibi enzimler, serbest radikallerin etkisini azaltarak hücrelerin oksidatif stresten korunmasını sağlar (9).

Demir, ribonükleotid redüktaz enziminin bir bileşeni olarak DNA sentezinde de rol oynar. Bu enzimin yardımıyla DNA çift sarmalı oluşur ve hücre bölünmesi gerçekleşir. Bu nedenle demir, büyüyen ve hızlı bölünme geçiren dokular için çok önemlidir (10).

Demir, bağışıklık sisteminin etkin çalışmasında da anahtar bir rol oynar. Lökositlerin fonksiyonları için gerekli olan demir, enfeksiyonlara karşı savunmada önemlidir. Yetersiz demir alımı, bağışıklık fonksiyonlarının zayıflamasına ve enfeksiyon riskinin artmasına yol açabilir (11).

Demir, besinlerle alındıktan sonra bağırsaklardan emilir. Bu emilim özellikle duodenum ve ince bağırsağın ilk bölümlerinde gerçekleşir. Diyetteki demir, hem demir (et ve hayvansal kaynaklardan) ve non-hem demir (bitkisel kaynaklardan) olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demir daha kolay emilirken, non-hem demirin emilimi daha zordur ve C vitamini gibi faktörlerin yardımıyla artabilir (12). Hayvansal ürünlerle alınan hem demiri ve etten farklı kaynaklardan alınan non-hem demirin emilim şekli birbirinden oldukça farklıdır. Hayvansal diyetle alınan hemoglobin, bağırsakta intestinal enzimlerle hem ve globuline ayrılır; globulin yıkım ürünleri, hem ve non-hem demiri çözünür halde tutarak emilimlerini kolaylaştırır. Non-Hem demirinin emilimi gereken duodenal düşük pH ve askorbik asit, sitrik asit gibi emilimi kolaylaştıran faktörlere hem demir için ihtiyaç yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılar da emilimi etkilemez. Sadece kalsiyum elementinin emilimi olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (13). Hem demiri +2 (ferröz) formda olup barsak içine özel bir taşıyıcı (DMT-1: divalen metil transporter-1) ile girer. Non-hem demir +3 (ferrik) formdadır ve barsaklara alınması daha komplikedir ve öncelikle +2 forma dönüştürülmesi gerekmektedir. Ferrik demir; ferröz forma ferrik redüktaz tarafından indirgenerek dönüştürülür ve hücre içine öyle alınır. Ferröz demir enterosit içine alınınca enterositte tek demir atıcısı olan ferroportin ile kan plazmasına geçer ancak plazmada bulunan demir taşıyıcı-

sı transferrine bağlanması için ferrik forma dönmelidir ve bunu da yapan hephaestindir (Şekil-2) (13).

Enterositlerden demir Emilimini; vücuttaki demir depoları, eritropoez hızı ve beslenme ile alınan demirin biyoyararlanımı belirler. Enterositte demir Emilimini düzenleyen enterosit Epitelinde bulunan hepsidindir. Fazla demir alımı, enflamasyon gibi durumlarda hepsidin artar ve barsaklardan demir Emilimi azaltılır. Demir ihtiyacının arttığı durumlarda ise hepsidin tam tersi azalarak demir Emilimi artırılır (5). Demirin Emilimi ve doku dağılımı, hepsidinin ferroportin ile etkileşimi tarafından kontrol edilir. Ferroportin, demir depolayan ve taşıyan dokularda bulunur. Hepsidin ise karaciğer hücreleri tarafından sentezlenir ve kan plazmasına salınır (14).

Demir emildikten sonra ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanabilir ya da transferrin isimli bir plazma proteini aracılığıyla kan dolaşımına geçer. Transferrin, demiri dokulara ve çeşitli organlara taşır. Karaciğer, dalak ve kemik iliği, vücuttaki demirin ana depolarıdır. Gerektiğinde bu depolardan salınan demir, metabolik işlevlerde kullanılmak üzere dolaşıma katılır (12).

Biyolojik organizmalar, hücre içi ve hücre dışı demir konsantrasyonlarını yakından düzenler ve kritik işlevleri sınırlayacak yetersiz demir temini ile organizmaya toksik olabilecek kontrolsüz demir fazlalığı arasında denge kurarlar. Sistemik demir homeostazı, bağırsak demir Emiliminin, kan plazmasındaki ve hücre dışı sıvılardaki demir konsantrasyonunun, demirin organlar ve dokular arasındaki dağılımının ve depolarda tutulan demir miktarının düzenlenmesiyle korunur. Demir dengesizliği, vücutta toplam demir eksikliği (demir eksikliği) veya fazlalığı (demir aşırı yüklenmesi) olarak ortaya çıkabileceği gibi, demirin dokular arasında yanlış dağılımı da görülebilir; bu durumda bireysel dokular ya da organlar demir eksikliği veya demir aşırı yüklenmesi yaşayabilir. Bu tür demir bozuklukları, demir düzenlemesini doğrudan bozacak genetik lezyonlar ya da demir düzenlemesini dolaylı olarak etkileyen durumlar tarafından tetiklenebilir (14).

Demir, hemoglobinin yapısında bulunan anahtar bir bileşendir. Hemoglobin, kanda oksijenin akciğerlerden dokulara taşınmasından sorumlu proteindir. Hemoglobindeki demir atomu, oksijeni bağlayarak bu işlevi yerine getirir. Bu bağlanma reversibldir. Demir aynı zamanda miyoglobin yapısında da yer alır; miyoglobin, kas dokularında oksijenin depolanması ve kas işlevlerinin desteklenmesi için çalışır (15).

## TANI

### 1. Öykü

Her hastalıkta olduğu gibi demir eksikliği anemisinde de anamnez çok önemlidir ve detaylı anamnez alınmalıdır. Beslenme alışkanlıkları mutlaka sorgulanmalıdır (6). Doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, doğum haftası, 1 yaş altında inek sütü kullanımı olup olmadığına dikkat edilmelidir.

Yetersiz alım düşünülmeyen hastalarda mutlaka kan kayıpları akılda tutulmalı ve bu yönde anamnez derinleştirilmelidir (16). Kız hastalarda menstrüasyona bağlı kayıplar akılda tutulmalı, menstrüasyon anamnezi alınmalıdır. Demir eksikliği yaratabilecek durumlar tablo-1 de gösterilmiştir.

### 2. Belirti-Bulgular

DEA, hiçbir semptom vermeyebilir. Bu sebeple birinci yaşta (risk faktörü varsa daha erken) tarama amaçlı tam kan sayımı bakılması gerekmektedir (17).

Solukluk en sık görülen bulgulardan biridir ancak hemoglobin 7-8 g/dl'ye düşmeden çok farkedilmez. Yavaş yavaş gelişmesi de hergün gören bireyler tarafından farkedilmeyi zorlaştırır. Avuç içleri, konjonktivadan fark edilir.

Halsizlik, iştahsızlık, üşüme, çarpıntı, takipne, büyüme ve gelişmede gerilik, katılma nöbetleri, ateşli nöbetler, huzursuz bacak sendromu, saçlarda dökülme, saç ve tırnaklarda kırılma, tırnak yapısında değişiklik, dil papillalarında silinme gibi farklı sistemleri etkileyen bulgularla da karşımıza çıkabilir (6). Asemptomatik bile olsa DEA, tanı konar konmaz tedaviye başlanmalıdır. Eğer anemi derinleşirse organ iskemileri gelişebilmektedir (18,19). Anemiye kadar ilerlememiş izole demir eksikliği de zihinsel ve motor gelişimde gerilemeye neden olabileceği için tedavi edilmelidir (20,21,10). Ateşli konvülsiyonlarla ilgili olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (22,23).

12 aydan küçük olgularda demir eksikliği genellikle yetersiz beslenme ve huzursuzluk şeklinde kendini gösterebilir. Bazı bireylerde, demir eksikliği "pika" olarak bilinen, besin değeri taşımayan maddelerin (örneğin kil, toprak, buz veya çığ pirinç) sürekli tüketimi gibi davranışlarla da ilişkilendirilebilir. Pikaya seconder çinko eksikliği de görülebilir.

Ayrıca demir eksikliği ve anemi, kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı gibi sağlık sorunlarının seyrini kötüleştirebilir ve semptomlarını ağırlaştırabilir. Dolaşım bozukluklarına yol açabilir. Cerrahi müdahalelerden önce mevcut olan anemi, kan nakli gerekliliğini artırır ve operasyon sonrası komplikasyonlar ile ölüm riskini yükseltebilir (24).

### **3. Laboratuvar Bulguları**

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sık sık birbiri yerine kullanılsa da aslında anemi olmadan da demir eksikliği olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır (16). Anemi, karşılanmayan demir eksikliğinin kaçınılmaz sonucudur.

Anemi düşünülen bir hasta değerlendirmesi yapılırken ilk bakılması gereken laboratuvar tetkiki tam kan sayımıdır. Tam kan sayımı dikkatlice değerlendirildiğinde, çocukluk çağındaki birçok hastalığın tanısında önemli ipuçları sunabilir.

#### **3.1 Tam Kan Sayımı**

- Hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeylerinin yaşa göre alt sınırların altında olması, anemi varlığını gösterir. Örneğin, 6-59 aylık çocuklarda Hb <11 g/dL, 5-11 yaş arası çocuklarda <11.5 g/dL olması tanı koydurucudur.

- Ortalama eritrosit hacmi (MCV) genellikle 80 fL'nin altındadır ve mikrositik anemiyi işaret eder. Bu durum, eritrositlerin normalden küçük olduğunu gösterir. Mikrositik anemiyi sadece demir eksikliği yapmasa da en sık sebebi demir eksikliği anemisidir.

- Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) düşükse, eritrositlerin soluk görüldüğü hipokromik bir durum gözlemlenir (16).

- Ortalama eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) artması anizositoz olarak isimlendirilir ve talasemi ile ayırıcı tanıya giren demir eksikliğinde artmıştır. Talasemide ise bunun aksine normal olarak görülür. RDW'nin artması demir eksikliğinin ilk görülen laboratuvar bulgularındandır. 10 g/dl'nin altında hemoglobin değeri ile birlikte RDW'nin %15 den fazla olması DEA için yüksek duyarlılık ve özgünlüğü vardır (5).

- Nötrofil ve lökosit sayıları normal olmakla birlikte sıklıkla artmış trombosit sayısı eşlik eder.

#### **3.2 Biyokimyasal testler**

- Ferritin, vücuttaki demir depolarını yansıtan en hassas göstergelerden biridir. Özgüllüğü oldukça yüksektir. Ferritin değerinin 12 mcg/l'den düşük olması demir eksikliğidir. Ancak enfeksiyon, inflamasyon, malignite, karaciğeri hastalıkları gibi durumlar ferritinin akut faz reaktanı olmasından dolayı düzeyini artırabileceği için dikkatli yorumlanmalıdır.

- Serum demir düzeyi düşük,
- Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) yüksek

- Transferrin saturasyonu düşük (<%15) (4,7)

Total demir bağlama kapasitesi ve serum demiri negatif akut faz reaktanıdır. Demir eksikliği olsa bile inflamasyonda düşük saptanabileceği için yanıltıcı olabilir.

• Transferrin saturasyonu (TS), transferrinin demir yoğunluğunu gösterir. Serum demirinin, total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile hesaplanır. %10 un altındaki değerlerin demir eksikliği için tanı koyduruculuğu %100'e yakındır (5).

- Artmış eritrosit protoporfirin düzeyi
- Artmış retikülosit sayısı

### 3.3 Periferik Kan Yayması

Mikroskop altında incelenen periferik kan yaymasında mikrositer (küçük) ve hipokrom (soluk) eritrositler gözlemlenir. Bunun yanı sıra, eritrositlerin boyut ve şekil farklılıkları (anizositoz ve poikilositoz) tanıyı destekler. Resim-1 de orta derecede demir eksikliği anemisinin periferik yayma görüntüsü mevcuttur. Morfolojik değişiklikler, demir eksikliğinin derinliği ve süresi ile doğru orantılıdır (5).

Mikrositik anemi varlığında kırmızı kan hücre sayısında (RBC) azalma ve bu kırmızı kan hücreleri arasındaki şekil (RDW) ve boyut farklılıkları olması, beyaz küre sayılarının normal olması ve trombosit sayısının artmış olması demir eksikliği şüphesi için yeterlidir (5).

## TEDAVİ

Tanı konar konmaz ivedilikle tedaviye başlanmalıdır. Tedavi için önce etioloji araştırılmalı ve ortadan kaldırılmalıdır. Sonrasında replasman tedavisi verilmelidir.

### 1. Oral tedavi

Oral tedavi uygulaması daha kolay, etkili ve maliyeti düşüktür. Günlük 3-6 mg/kg dozunda tek seferde veya bölünmüş dozlarda aç karnına meyve suları ile birlikte alınması önerilir.

İki formu olan demir preparatlarından +2 değerlikli demirin emilimi daha yüksek olması nedeni öncelikli tercih sebebi olmalıdır. Fakat yan etkilerinden dolayı kullanımında kısıtlılıklar olabilir. Mide-barsak problemleri, dışkıyı siyaha boyama, kabızlık, karın ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Tok karnına almak bu yan etkileri azaltır ancak emilimide azalttığı için aç karnına almak tercih edilmelidir. En uygun zaman yemeklerden 2 saat sonradır. Uyku gibi gastrointestinal sistem hareketlerinin yavaşladığı dönemlerde absorpsiyon artar.

Demir preparatlarından damla veya şurup formda olanları dişlerde boyanma yapabilir. Aileye mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır. Boyanmadan en az şekilde etkilenmek için şurup veya damla dişlere temas etmeden dilin arka tarafına doğru verilmelidir. Direk ilacı vermek yerine su veya meyve suyu ile seyreltmek ve pipet yardımı ile içirmek boyanmayı en aza indirecektir

+2 form tolere edilemezse +3 forma geçilebilir. Tadından ve yan etkilerinden dolayı kullanılamayan ilaçlarda ısrarcı olunmamalı preparat değişikliği yapılmalıdır. Hiç kullanılmadığı durumlarda ilaca birkaç gün ara verilmeli daha sonra dozu yavaş yavaş arttırılmalı ve yan etkilere tolerans gelişmesi sağlanmalıdır.

Demir emilimi; antiasitler, proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör antagonistleri ile alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında azalır. Ayrıca demir, bifosfonatlar, tetrasiklin, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin ve penisillamin gibi ilaçların emilimini de azaltır. Bu tür ilaçlarla demir preparatları arasında en az 2 saatlik bir ara verilmesi önerilmektedir. Bunun yanı sıra, demir ve çinkonun bir arada verilmesi önerilmez.

Demir eksikliği anemisi, uygun dozda tedaviye başladıktan 1-2 ay sonra düzelir ancak demir depolarını doldurmak için anemi geçtikten sonra 2-3 ay daha tedaviye devam edilmelidir.

Ağır bir akciğer enfeksiyonu gibi hipoksik durumlarda, kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemilerde durumun daha da ağırlaşmaması için hemoglobin değeri eritrosit transfüzyonu ile yükselttilerek ardından oral tedaviye geçilebilir (5,6).

## 2. Parenteral Tedavi

Ağızdan tedavi her zaman daha güvenli ve ilk seçenek olsa da oral tedavi hiç tolere edilemediğinde veya emilim gibi ek sorunlar olduğunda parenteral tedavi uygulanabilir.

### Parenteral demir dozu:

(Normal Hb- Hasta Hb) X Kan volümü (80 ml x vücut ağırlığı) x 5,1 ile hesaplanır.

100

Toplam hesaplanan demir dozu; haftada 1-3 doza bölünerek, bir günde verilen maximum demir dozu 100 mg'ı geçmeyecek şekilde, 50-100 cc serum fizyolojik içinde anafilaksi riski olması nedeniyle deneme dozu yapıldıktan ve her türlü önlem alındıktan sonra 30 dk-60 dk da iv. yol ile verilir. (24) İlaç ışıktan korunarak verilmelidir. Steroid ve antihistaminik ile premedikasyon sadece astımlı ve ilaç alerjisi öyküsü olan olgularda önerilir (16).

Parenteral demir tedavisinin yan etkileri arasında anafilaksi, artralji, miyalji, ateş, kızarma (“flushing”) ve hipotansiyon yer alır. Olguların %0,5-1’inde anafilaksi gelişebileceği için, tedaviye başlamadan önce küçük bir test dozu uygulanması ve ardından 30 dakika beklenmesi önerilir. Bu şekilde, ilacın güvenli bir şekilde verilmesi sağlanır.

İntramüsküler form, çocuklarda kas kütlesi fazla olmaması, ağrılı olması, subkutan dokuya gidebilmesi ve uygulama yerinde ciltte renk değişikliği yapabilmesi nedeniyle kullanılmaz.

Parental tedavi ve oral tedaviye alınan cevap arasında hız bakımında fark yoktur (5). Tedavinin 21. Gününde kan alınarak tedaviye olan yanıt değerlendirilmelidir.

### **3. Eritrosit Transfüzyonu**

Anemi çok derinse ve kalp sıkıntılarına sebep olmuşsa (nabız >160/dk) solunum sıkıntısı varsa, hasta letarjikse transfüzyon düşünülmelidir. Kısa sürede fazla volüm yükleyerek kalp yetmezliği oluşturmamak adına 5 ml/kg gibi düşük bir doz ile 3-4 saatte replasman yapılmalıdır (5).

### **TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Retikülositler, kemik iliğinin yeni eritrosit üretim kapasitesini gösterir. DEA’da retikülosit sayısı genellikle düşük olur. Ancak tedaviye başladıktan sonra 5-7 gün içinde yükselmeye başlar. Tedavinin 2-4. haftasında hemoglobin değeri 1-2 g/dl artar. RDW; 4-6 hafta sonra, MCV ise 3 ayda normal seviyelere gelir. Eğer DEA’ya talasemi minör gibi eşlik eden hastalık varsa MCV değerinde artış görülmez (6).

Oral tedavi verilmesine rağmen tedaviye cevap alınmazsa öncelikle tedaviye uyum olup olmadığına bakılmalı, verilen doz, verildiği süre kontrol edilmelidir. Kan kayıpları, emilimi azaltan ilaç alımı, ek hastalıklar, enfeksiyonlar, malabsorbsiyon durumları, ek anemi yapabilecek sebepler (folik asit ve b12 vitamin eksikliği) akla getirilmelidir. Kurşun ve alüminyum intoksikasyonları da demir kullanımını engelleyebileceği için bu durumlar araştırılması hiçbiri yoksa çok daha nadir görülen demir emiliminde bozukluk olan IRIDA akla getirilmelidir.

### **AYIRICI TANI**

Demir eksikliği anemisi hipokrom mikrositer anemi yapan tüm hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Tablo-2 de ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek ipuçları birlikte gösterilmiştir.

Hipokrom mikrositer anemi yapan sebepler:

- Talasemi minör
- Kronik hastalık anemisi (KHA)

- Bakır eksikliği
- Çinko eksikliği
- Kurşun intoksikasyonları
- Sideroblastik anemiler

Mentzer indexi (Mİ:MCV/RBC), demir eksikliği anemisi ve talasemi minörün ayırıcı tanısında kullanılır. MCV'nin milyon cinsinden eritrosit sayısına bölünmesi ile bulunur.

## **DEMİR EKSİKLİĞİNDEN KORUNMA**

Ülkemizde demir eksikliği hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi kadar hastalığın önlenmesi de önceliğimiz haline gelmelidir. Zamanında doğan bebekler 4-6 ay yetecek demir deposuyla dünyaya gelirler. Ancak zamanından önce doğan bebeklerde bu depo az olması nedeni risk altındadırlar. Depoları daha kısa sürede tükenir. Anne sütünde ki demir emilimi iyi olması nedeni anne sütü ile beslenme mutlaka desteklenmelidir. Ek gıdaya geçilen 6. aydan sonra da demirden zengin gıdalar mutlaka diyeteye ilave edilmelidir. İnsan hayatında demiri şelate etmesi ve gastrointestinal sistem kanamalarına sebebiyet vermesinden dolayı özellikle ilk bir yıl inek sütü kullanımı önerilmez. Sonrasında ise maximum günde 2 bardak ile sınırlandırılmalıdır. Miad doğanlarda 4. ayda, miadından önce doğanlarda veya 2500 g altı doğan bebeklerde 2. ayda profilaksi başlamak olası bir demir eksikliğinden korunmayı sağlar (5).



## TABLolar VE ŞEKİLLER

*Tablo-1 Demir eksikliği anemisi sebepleri (5).*

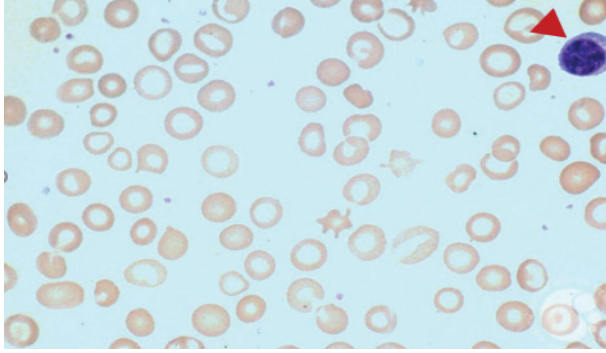
Doğumda demir deposunun yetersizliği	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematürite,</li> <li>• Doğum ağırlığının düşük olması</li> <li>• Göbek kordunun yeterince geç klemplenmemesi</li> </ul>
Azalmış demir alımı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzamış anne sütü alımı</li> <li>• Vejetaryen beslenme</li> <li>• Yutma bozuklukları</li> <li>• Bir yaş öncesi inek sütü kullanımı</li> <li>• Alınan besinlerde ki demirin biyoyararlanımının düşük olması</li> </ul>
Artmış demir ihtiyacı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erken çocukluk dönemi</li> <li>• Düşük doğum ağırlığı</li> <li>• Ergenlik dönemi</li> <li>• Gebelik</li> <li>• Emzirme</li> <li>• Düzenli kan bağışı</li> </ul>
Demir emiliminin etileyen durumlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çöliak hastalığı</li> <li>• Kronik gastrit (enfektif ve otoimmün)</li> <li>• İnflamatuar barsak hastalıkları</li> <li>• Mide asidini azaltıcı ilaç alımı</li> </ul>
Kanama	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipermenore/menoraji</li> <li>• Gastrointestinal kanama</li> <li>• İnek sütü protein intoleransı</li> <li>• Meckel divertikülü</li> <li>• Barsak parazitleri</li> <li>• Kanama bozuklukları</li> <li>• Cerrahi kan kaybı</li> <li>• Tekrarlayan epistaksisler</li> <li>• İdrardan kan kaybına sebep olan hastalıklar; Kronik glomerulonefritler, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüriler vb.</li> <li>• Akciğerden olan demir kayıpları; bronşiektazi, pulmoner hemosiderozis</li> </ul>
Genetik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRIDA</li> <li>• DMT1 mutasyonları</li> <li>• Atransferrinemi</li> </ul>

*IRIDA: (Iron refractory iron deficiency anemia), DMT-1: Divalan metal transporter-1*

Tablo 2: Ayırıcı tanı için ipuçları (5).

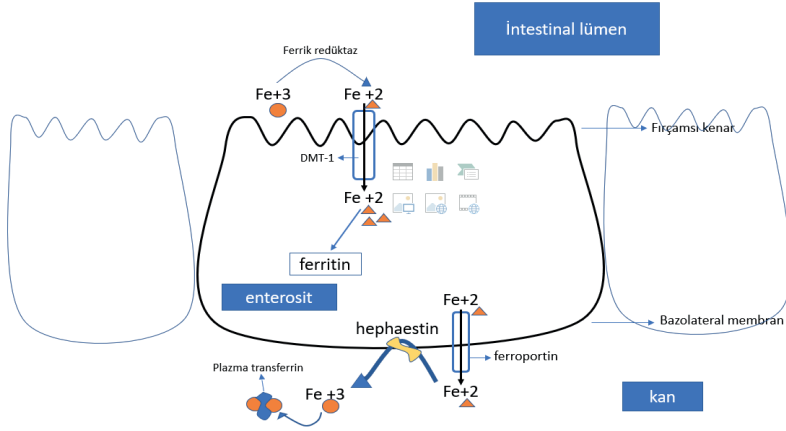
	DEA	Talasemi minör	KHA
Hemoglobin	3-10	9-11	8-11
Ferritin	düşük	yüksek	normal/yüksek
Serum Demir	düşük	yüksek	düşük
Transferrin saturasyonu	düşük	yüksek/normal	düşük
TDBK	yüksek	normal	düşük
Serbest eritrosit protoporfirin	yüksek	normal	yüksek
Hemoglobin A <sub>2</sub>	düşük/normal	yüksek	normal
Mentzer İndeksi	>13	<13	
RBC	düşük	normal/artmış	normal/azalmış

DEA: Demir eksikliği anemisi, KHA: Kronik hastalık anemisi, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi RBC:Red blood cell



(Vogelsang G. B. Iron Deficiency Anemia, ASH Image Bank 2018)

**Resim 1: Normal bir lenfositin (kırmızı ok başı) yanında görülen hipokrom ve mikrositer eritrositler mevcut. Her bir eritrosit farklı boyut ve şekildedir (26).**



**Şekil-1: Demirin enterosite alınıp kana salınması.**

## Kaynaklar

1. Sandoval, C., & Powers, J. M. (2023, January). Approach to the child with anemia. UpToDate.
2. Mantadakis, E., Chatzimichael, E., & Zikidou, P. (2020). Iron deficiency anemia in children residing in high and low-income countries: Risk factors, prevention, diagnosis, and therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 12(1), e20200041.
3. Gallagher, P. G. (2022). Anemia in the pediatric patient. *Blood*, 140(6), 571–593.
4. Pasricha, S. R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., & Swinkels, D. W. (2021). Iron deficiency. *The Lancet*, 397(10270), 233–248.
5. Koç, A. (2017). Demir eksikliği anemisi. *Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevi*.
6. Türk Hematoloji Derneği. (2011). Çocuklarda demir eksikliği anemisi: Tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği.
7. Powers, J. M., & Mahoney, D. H. (2020, March). Iron deficiency in infants and children under 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate.
8. Vatandaş, N., Atay, G., Tarcan, A., Kanra, S., & Özbek, N. (2007). Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50, 12–15.
9. Kohgo, Y., Ikuta, K., Ohtake, T., et al. (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88(1), 7–15.
10. Beard, J. L. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism, and neuronal functioning. *The Journal of Nutrition*, 131(4), 568S–579S.
11. Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 500–510.
12. Zimmermann, M. B., & Hurrell, R. F. (2007). Nutritional iron deficiency. *The Lancet*, 370(9586), 511–520.
13. Uysal, Z. (2007). Hepsidin ve demir metabolizması. Türk Hematoloji Derneği 6. Basamak Kursu, Ankara.
14. Nemeth, E., & Ganz, T. (2021). Hepsidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6493.

15. Andrews, N. C. (1999). Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*, 341(26), 1986–1995.
16. Özdemir, N. (2015). Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 50(1), 11–19.
17. Lerner, N. B., & Sills, R. (2015). *Nelson Pediatri: Demir eksikliği anemisi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
18. Lozoff, B., & Georgieff, M. K. (2006). Iron deficiency and brain development. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13(3), 158–165.
19. Jang, H. N., Yoon, H. S., & Lee, E. H. (2019). A prospective case-control study on iron deficiency and febrile seizure risk in children in South Korea. *BMC Pediatrics*, 19(1), 309.
20. Erikson, K. M., Jones, B. C., Hess, E. J., et al. (2001). Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69(3–4), 409–418.
21. Ortiz, E., Pasquini, J. M., Thompson, K., et al. (2004). Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *Journal of Neuroscience Research*, 77(5), 681–689.
22. Idro, R., Gwer, S., Williams, T. N., et al. (2010). Iron deficiency and acute seizures: Results from children living in rural Kenya and a meta-analysis. *PLOS ONE*, 5(11), e14001.
23. Kig, D., & King, A. (2014). Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Archives of Disease in Childhood*, 99(10), 960–964.
24. Musallam, K. M., Tamim, H. M., Richards, T., et al. (2011). Preoperative anemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 378(9800), 1396–1407.
25. Aydoğdu, S., Karaman, S., & Karakaş, Z. (2019). *Çocuklarla Bulgulardan Tanıya: Algoritmalar*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
26. Vogelsang G. B. *Iron Deficiency Anemia*, ASH Image Bank 2018





## BÖLÜM 2

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

*Yasin Selçuk YARDİBİ<sup>1</sup>,  
Begüm BARIŞ ÇETİNKAYA<sup>2</sup>*

1 Uzm.Dr., Bandırma Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, ysyardibi@gmail.com

2 Dr. Öğretim Üyesi, Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. bchetinkaya@bandirma.edu.tr

## Giriş

Kobalamin olarak isimlendirilen B12 vitamini nükleik asit sentezi, protein sentezi, karbonhidrat-lipid metabolizması, mitokondriyal sistemin çalışmasında, eritroid hücrel serinin formasyonunda ve sinir liflerinin miyelinyasyonunda görev almaktadır (1). İnsanlar için dışarıdan alınması gereken bir vitamindir (2). Beslenme açısından B12 vitamini hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunmaktadır (3). Vegetaryan düzenine sahip kişilerde B12 vitamin eksikliği görülme oranı yüksektir (4).

Hücrel matürasyon etkilerinden dolayı B12 vitamininin yetersiz veya eksik olduğu durumlarda, çocuklarda büyüme-gelişme ve sinir sistemi gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir (5). B12 vitamini eksikliği çocuklarda anemiye neden olur ve tedavi ile tamamen düzelme görülür (5). Ancak uzun süre eksikliğin devam etmesi durumunda B12 vitamininin sinir sistemi gelişiminde önemli bir role sahip olmasından dolayı eksikliğin kalıcı nörolojik hasara sebep olabileceği bilinmektedir (6). B12 eksikliğin çocukluk çağında anemi ve nörolojik sorunlara yol açabilmesinden dolayı çocuklarda B12 eksikliği prevalansını belirlemek ve risk faktörlerini ortaya koymak kritik bir durumdur.

## B12 Vitamininin Emilimi

Vitamin B12'nin emilimi mide de başlar, burada gıda, mide asidi ve pepsin etkisiyle serbest bırakılır. Bu süreç, mide parietal hücreleri tarafından salgılanan bir glikoprotein olan intrinsek faktör (IF) tarafından kolaylaştırılır. Yapılan bir araştırmada vitamin B12 yiyecek kaynaklarından serbest bırakıldıktan sonra, vitaminin bozulmadan korunmasını ve ileumda emilimini kolaylaştıran bir kompleks oluşturacak şekilde IF'ye bağlandığı bildirilmiştir (7). B12'nin IF'ye bağlanması, önemli bir geçiştir; yeterli IF olmadan, yeterli gıda B12 alımı bile yeterli emilime yol açmayabilir (8). Emilim süreci, B12-IF kompleksini enterositlere taşıyan spesifik reseptörler ve taşıma mekanizmalarının rolü ile daha da karmaşıklaşır. Enterosite girdikten sonra vitamin B12, intrinsek faktörden serbest bırakılır ve Kobalamin kana taşıyan bir taşıyıcı görevi gören transcobalamin II'ye bağlanır. Bu faktörlerin karmaşık etkileşimi, B12 emiliminin karmaşıklığını vurgular; herhangi bir aşamada meydana gelen bir bozulma, malabsorpsiyona yol açar (9). Ayrıca, atrofik gastrit veya otoimmün hastalıklar gibi bazı durumlar, intrinsek faktörün üretimini zorlaştırabilir ve bu da vitamin B12'nin biyoyararlanımını etkileyebilir.

Vitamin B12'nin sağlık için anlamı küçümsenemez. Sinir sisteminin bütünlüğünün korunmasında ve optimal bilişsel fonksiyonun sürdürülmesinde temel bir rol oynar (10). Vitamin, sınırları çevreleyen koruyucu kılıf olan miyelinin sentezinde de çok önemlidir ve bu da nörolojik önemini daha da pekiştirir. Eksikliği, megaloblastik anemi, nöropati ve bilişsel



gerileme gibi bir dizi sağlık sorununa yol açabilir. Özellikle yaşlılar, vejeteryenler ve gastrointestinal hastalıkları olan hastalar gibi eksiklik riski altındaki popülasyonlar, sağlık açısından olumsuz sonuçları önlemek için B12 seviyelerine dikkat etmelidir (11).

Vitamin B12 eksikliğinin sonuçları, hematolojik sorunların ötesine geçer. Araştırmalar, düşük B12 seviyeleri ile çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar arasında ilişkiler göstermiştir. Vitamin B12 eksikliği olan bireylerin sağlık durumlarının bütünsel değerlendirmeleri, demans ve diğer bilişsel bozukluklar için artan bir risk ortaya koymaktadır (8). Bu ilişki, eksikliğin yönetilmesi için zamanında tanı ve müdahalenin önemini vurgular; çünkü eksikliğin klinik olarak karmaşık hale gelebilecek sinsi başlangıcı ve çeşitli belirtileri vardır.

Vitamin B12 durumu, serum seviyeleri, metilmalonik asit testi (MMA) ve homosistein seviyeleri ile değerlendirilebilir; ancak emilimdeki farklılıklar ve B12 metabolizmasının çok yönlü doğası, eksikliğin etkili bir şekilde değerlendirilmesi ve yönetilmesi için küresel bir yaklaşım gerektirir (7). Klinik yönergeler, yeterli seviyelerin korunmasını sağlamak ve ilişkili sağlık risklerini azaltmak için risk altındaki popülasyonlarda rutin tarama yapılmasını önermektedir.

### **Vitamin B12 Kaynakları ve Biyosentezi**

Vitamin B12 yalnızca hayvansal kaynaklı gıdalarda veya güçlendirilmiş ürünlerde bulunur. Bu durum, özellikle vejeteryen ve vegan nüfusun arttığı bir dünyada, biyoyararlanımı ve hayati tartışma kaynaklarını önemli hale getirmektedir (11). Vitamin B12'nin çeşitli doğal kaynaklarının araştırılması ve mikroorganizmalardaki biyokimyasal sentezinin anlaşılması, insan sağlığı ve beslenme gereksinimleri üzerindeki etkilerini aydınlatmaktadır.

Vitamin B12'nin doğal kaynakları ağırlıklı olarak et, balık, yumurta ve süt ürünleri gibi hayvansal ürünleri içerir. Bazı mikroorganizmalar da ekosistemlerdeki vitamin B12 havuzuna önemli katkıda bulunan bileşenler olarak tanınmaktadır (12). Özellikle bazı bakteriler ve arkeler, çoğunlukla hayvanların bağırsakları gibi anaerobik ortamlarda karmaşık biyokimyasal yollar aracılığıyla kobalamini sentezler. Bu bağlamda, vitamin B12 sentezi, diyet kaynakları ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki bağlantıyı vurgulayan mikrobiyal faaliyetle büyük ölçüde kolaylaştırılır.

Vitamin B12'nin mikrobiyal sentezi, üretimi ve erişilebilirliği ile ilgili büyüleyici bir anlatı sunmaktadır. Kobalamin üretebilen mikroorganizmalar arasında propionibacterium, pseudomonas ve çeşitli lactobacillus ve bifidobacterium türleri bulunmaktadır (13). Bu mikroorganizmalar yalnızca biyosentez için kritik değildir, aynı zamanda fonksiyonel gıda ürünlerine

dahil edildiğinde vitamin B12'nin biyoyararlanımını artırabilir. Vitamin B12 sentezine yol açan enzimatik yollar karmaşıktır ve Corrinoid öncüllerini ve çok sayıda genin katılımını içeren bir dizi reaksiyonu gösterir (12). Bu mikroorganizmalardaki genetik kaynakların araştırılması, vitamin B12 açısından zenginleştirilmiş gıdaların üretimini artırmak için tarım ve endüstriyel biyoteknoloji çabalarını geliştirebilir.

Vitamin B12'nin insan sağlığı için etkileri, çeşitli biyolojik süreçlerdeki rolü göz önüne alındığında derindir. Vitamin B12 eksikliği, megaloblastik anemi, nörolojik sorunlar ve bilişsel gerileme dahil olmak üzere sağlığı ciddi şekilde etkileyen sonuçlara yol açabilir. Vitamin B12'nin metabolik süreçleri nasıl düzenlediğine dair küresel bir anlayış, özellikle insan enterositleri içinde, vitaminin basit bir takviyeden öte bir rol oynadığını ortaya koymuştur (14). Araştırmalar, vitamin B12'nin insan ileum epitel hücrelerinin transkripsiyonel ve metabolik programlamasını etkilediğini, bağırsak sağlığı ve sistemik homeostaz üzerindeki önemini vurguladığını göstermiştir.

Vejetaryen veya vegan diyetlere bağlı kalan bireyler için, yeterli diyet kaynaklarının bulunmaması nedeniyle vitamin B12 eksikliği risklerini tanımak önemlidir. Araştırmalar, yetersiz B12 seviyeleri ile nörolojik bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermekte ve risk altındaki kişilerin takviye veya zenginleştirilmiş alternatifleri dikkate almalarını gerekli kılmaktadır (8). Halk sağlığı girişimleri, bu diyet zorluklarını ele alarak özellikle hamile kadınlar, bebekler ve emilim sorunları yaşayabilecek yaşlılar gibi savunmasız popülasyonlara B12 alımı konusunda rehberlik sağlamalıdır.

Mikroorganizmalarda vitamin B12 sentezi, üretimini artırmaya yönelik yenilikçi stratejilerin önünü açmıştır. Biyoyararlanabilir vitamin B12 formları üretmek için reaktif mikrobiyal suşların kullanıldığı fermantasyon teknolojileri ilgi görmektedir. Ayrıca, bu suşların fonksiyonel gıdalara dahil edilmesi, özellikle hayvansal ürünlere sınırlı erişimi olanlar için diyet gereksinimlerini karşılamak adına diyet yaklaşımlarını devrimleştirebilir. Araştırmalar ayrıca, daha yüksek kobalamin verimleri için tasarlanmış genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizmaların, bu besin maddesine olan küresel ihtiyacı karşılamada kullanılabileceğini vurgulamaktadır (13).

Vitamin B12 ile ilgili metabolik yollara yönelik mevcut araştırmalar, biyolojik önemiyle ilgili daha fazla keşfi vurgulamaktadır. Bu çalışmalar, vitaminin hücreler içindeki epigenetik programlama ve transkripsiyonel düzenlemedeki rolünü ortaya koymaktadır. Bu genişleyen bilgi temeli, yalnızca vitamin B12'nin fizyolojik işlevlerini anlamamızı genişletmekle kalmaz, aynı zamanda alımının ve biyoyararlanımının düzenlenmesinde yer alan karmaşıklıkları da vurgular (14).

Vitamin B12 üretiminde mikrobiyal biyoteknolojinin yükselişi, yalnızca insan sağlığı sonuçlarını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda sürdürülebilir diyet ilerlemeleri vaat eder. Bitki temelli diyetlere olan talebin artmasıyla birlikte, mikrobiyal fermantasyon süreçlerinin geliştirilmesi, vitamin B12 zenginleştirilmesi için çevre dostu çözümler sunabilir. Ek olarak, vitamin B12 sentezleyen mikropların ekolojik rollerini anlamak, onların gıda ağları ve ekosistemler içindeki işlevlerine dair içgörüler sağlar ve daha geniş çevresel anlamlarını ortaya koyar (12).

Vitamin B12, insan sağlığı ve diyet gereksinimleri arasındaki ilişki çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir. Beslenme alışkanlıkları, mikrobiyal sentez ve biyoyararlanım arasındaki etkileşim, halk sağlığı politikalarını şekillendirmek için hayati önem taşır. Eksiklik riski altındaki popülasyonların pratik rehberlik ve kaynaklara erişimini sağlamak, yetersiz vitamin B12 alımının sağlık üzerindeki etkilerini hafifletmede temel öneme sahiptir. Ayrıca, farkındalık kampanyaları, B12 seviyelerinin rutin olarak taranmasının yanı sıra beslenme eğitiminin önemini vurgulayarak, risk altındaki grupları hedef almalıdır.

### **Vitamin B12 Gereksinimi**

Hayatın başlangıcında yeterli seviyelerde vitamin B12 alımının önemi abartılamaz, çünkü kritik gelişim aşamalarında yaşanan eksiklikler, uzun vadeli ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilir. Araştırmalar, çocuklar ve ergenlerde ideal büyüme, nörolojik işlev ve genel sağlık için uygun seviyelerde vitamin B12 alımının ve korunmasının hayati olduğunu göstermektedir.

Çocukların büyümesi ve gelişimi, beslenme durumlarıyla, özellikle de vitamin B12 ile yakından ilişkilidir. Vitamin B12, birçok rolü arasında DNA sentezi, kırmızı kan hücrelerinin oluşumu ve merkezi sinir sisteminin korunmasına katkıda bulunur. Eksiklikler, bu süreçleri kesintiye uğratarak büyümede azalmaya ve gelişimde gecikmelere neden olabilir. Bitki temelli diyetlerle beslenen çocukların genellikle yetersiz vitamin B12 seviyelerine sahip olduğunu ve bu durumun besin yeterliliği konusunda endişe yarattığını belirtmektedir (15). Bu gözlem, aileler arasında vejetaryenlik ve veganlık eğilimlerinin artması göz önüne alındığında önemlidir.

Bunun yanı sıra, çocuklarda bilişsel gelişim, uygun vitamin B12 seviyelerinden önemli ölçüde etkilenir. Birçok çalışma, kobalamin eksikliği ile öğrenme güçlükleri, hafıza sorunları ve hatta davranışsal problemler gibi bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Yetersiz vitamin B12 seviyesine sahip çocuklarda nöro-gelişimsel ve psikolojik sorunların görüldüğünü gözlemlemiş ve bu mikrobeynin bilişsel işlevlerin optimize edilmesindeki önemini doğrulamıştır (16). Başka bir önemli risk faktörü, yeterli vitamin B12 kaynağı içermeyen vejetaryen ve vegan çocuklarda yaygın olarak görülen beslenme alışkanlıklarıdır (17).

Vitamin B12 kaynaklarının belirlenmesi, eksikliğin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Vitamin, ağırlıklı olarak et, balık, süt ürünleri ve yumurta gibi hayvansal bazlı gıdalarda bulunur. Dolayısıyla, bu gıdaları tüketen popülasyonlar genellikle eksiklik riski açısından en düşük seviyededir. Ancak, bu kaynakları sınırlayan sıkı vejetaryen veya vegan diyetlere bağlı çocuklar için alternatif bir yaklaşım gereklidir. Gıdaların güçlendirilmesinin önemini tartışmakta ve hayvansal ürünlerin bulunmadığı durumlarda çocukların yeterli vitamin B12 almasını sağlamak için takviyelerin uygulanabilir stratejiler olarak önerildiğini belirtmektedir. Bu besin değerlendirmesi, güçlendirilmiş gıdaların mevcudiyetinin artmasıyla özellikle önemli hale gelmektedir (18).

Vitamin B12'nin önerilen alım seviyeleri yaşa göre değişmekle birlikte, genel kılavuz 1-3 yaş arası çocuklar için 0,9 µg/gün, 4-8 yaş arasındakiler için 1,2 µg/gün ve ergenler için 1,8 µg/gün şeklindedir (19). Bu seviyelerin korunması, yetersiz alımın ciddi sağlık sonuçlarına yol açabileceği için hayati önem taşır. Vitamin B12 eksikliğinin olası sağlık sonuçları endişe vericidir ve yorgunluk ve halsizlikten gelişimsel gecikmeler, anemi, nörolojik bozukluklar ve aşırı durumlarda geri dönüşü olmayan beyin hasarına kadar uzanabilir (20).

Özellikle bebekler ve çocuklar gibi savunmasız popülasyonlarda vitamin B12 eksikliğinin erken tespiti önemlidir. Eksiklikleri hemen belirlemek için biyokimyasal ve klinik değerlendirmelerin önemini vurgulayan bir sistematik inceleme gerçekleştirmiştir. Bulguları, birçok eksikliğin çocuklarda teşhis edilmediğini ve önlenemez morbiditelere yol açtığını ortaya koymaktadır. Vitamin B12'nin besin kaynakları ve takviyelerinin önemi hakkında, özellikle savunmasız gruplara yönelik eğitim, yetersizlikle ilişkili sağlık risklerini azaltmada temel rol oynamaktadır (21).

Ayrıca, sağlık profesyonelleri, vitamin B12 eksikliğinin tanısı ile ilgili klinik ve laboratuvar tuzaklarının farkında olmalıdır. Sobczyńska-Malefora ve ark. (2021), yalnızca serum vitamin B12 seviyelerine dayanmanın yanıltıcı olabileceğini, çünkü bazı çocukların serum seviyeleri normal olmasına rağmen işlevsel olarak eksik olabileceğini belirtmektedir. Bu anlayış, uzun vadeli olumsuz etkilerden kaçınmak için doğru tanı ve tedavi stratejilerinin sağlanması açısından önemlidir.

Beslenme bağlamının ötesinde, vitamin B12 alımını etkileyen sosyoekonomik faktörler göz ardı edilmemelidir. Alt sosyoekonomik gruplarda gıda kısıtlamalarının sonuçlarını vurgulayarak bir vaka raporunda bu durumu tartışmaktadır. Aileler, çeşitli besin kaynaklarına veya beslenme eğitimi olanaklarına erişemeyebilir ve bu durum beslenme eksikliklerine yol açabilir. Halk sağlığı girişimlerinin iyileştirilmiş beslenme erişimi ile birleştirilmesi, risk altındaki popülasyonların refahını artırabilir (21).

Vitamin B12 eksikliği ile ilişkilendirilen çeşitli olumsuz sonuçlar, özellikle vejetaryen veya vegan çocuklara kıyasla kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu diyetlerin sağlıklı olabilmesine rağmen, vitamin B12 dahil olmak üzere mikrobeyin eksikliklerini önlemek için titizlikle planlanması gerektiği konusunda uyarılmaktadır. Bitki temelli diyetleri takip eden çocuklar için doğru beslenme planlaması konusunda ebeveynleri ve bakıcıları eğitime çabaları, önlem için esastır (22).

B12 vitamini çocukların büyümesi ve bilişsel gelişimi için vazgeçilmezdir ve çeşitli fizyolojik mekanizmaları etkiler. Özellikle bitki temelli diyetleri benimseyen popülasyonlarda yeterli gıda kaynaklarının bulunmaması durumunda, önerilen alım seviyelerinin korunması çok önemlidir. Vitamin B12 yetersizliğinin sağlık üzerindeki olası sonuçlarının – gelişimsel gecikmeler, bilişsel bozukluklar ve anemi dahil – anlaşılması, ebeveynlere, sağlık profesyonellerine ve politika belirleyicilere önleyici tedbirler geliştirmede rehberlik edebilir. Besin kaynakları, zamanında teşhisler ve müdahaleler hakkında eğitimin önceliklendirilmesi, çocukların gelişim ihtiyaçlarının yeterli ve etkili bir şekilde karşılanmasını sağlayarak sağlık sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirecektir.

### **Vitamin B12 Metabolik Fonksiyonları**

Çok yönlü işlevleriyle, vitamin B12 özellikle çocukluk döneminde meydana gelen kritik gelişim dönemlerinde önemli bir yere sahiptir ve bu nedenle yeterli alımı hayati öneme sahiptir. Vitamin B12, DNA sentezi ve sinirlerin etrafını saran koruyucu kılıf olan miyelin bakımında hayati bir rol oynar ve böylece nörolojik işlevlerin ve beyin gelişiminin desteklenmesine yardımcı olur. Çalışmalar, vitamin B12 seviyeleri ile çocukların bilişsel becerileri arasındaki ilişkiyi netleştirmiştir. Anne adaylarının gebelik sırasında vitamin B12 alımının çocukların konuşma ve matematik becerilerinin gelişimi ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir; bu da bu vitaminin gebelik ve çocukluk dönemindeki besinsel önemini vurgulamaktadır (22). Bu bulgu, B12 de dahil olmak üzere temel vitamin eksikliklerinin daha yüksek homosistein seviyeleri ile ilişkilendirilebileceğini ve bunun sonucunda çocuklarda depresyon insidansının arttığını belirten araştırmayla uyumludur; bu durum B12'nin hem zihinsel sağlık hem de bilişsel işlev üzerindeki etkilerini göstermektedir (23).

Büyüme, vitamin B12'nin etkilediği bir diğer önemli alandır ve bu vitaminin kırmızı kan hücrelerinin oluşumu ve metabolik süreçlerdeki rolü ile desteklenir. Vitamin B12 eksikliği, enerji seviyelerini azaltabilecek ve çocukların fiziksel büyümesini olumsuz etkileyebilecek megaloblastik anemiye yol açabilir. Düşük serum vitamin B12 seviyeleri ile çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler arasında kötü metabolik fenotipler arasındaki

önemli ilişkiyi vurgulamış ve bu vitaminin enerji seviyelerini korumadaki önemini ortaya koymuştur (24). Bu metabolik işlev bozukluğu, ele alınmazsa kalıcı sağlık sonuçlarına yol açabilir.

Vitamin B12'nin önemi, yağ asitleri ve amino asitlerin metabolizmasında yer aldığı enerji üretimine kadar uzanır. Mitochondrial enerji üretiminde bir kofaktör olarak hareket eder, böylece bir çocuğun canlılığını ve fiziksel aktivitelere katılma yeteneğini etkiler. Düşük vitamin B12 seviyelerini bozulmuş lipid metabolizması ile ilişkilendirerek, eksikliğinin enerji mevcudiyetini tehlikeye atabileceğini ve bu durumun bilişsel büyümeyi ve işlevi daha da etkileyebileceğini öne sürmüştür (25).

Ayrıca, B12'nin diğer B vitaminleri, özellikle folat ve vitamin B6 ile etkileşimi, tek karbon metabolizmasının düzgün çalışmasını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Bu metabolizma, metilasyon süreçlerini içeren ve vücutta birçok işlevi etkileyen önemli bir biyokimyasal yoldur (26). Vitamin B12 eksiklikleri yalnızca folat metabolizmasını bozmakla kalmaz, aynı zamanda homosistein seviyelerini artırabilir; bu durum, kardiyovasküler hastalıklar ve çocuklarda gelişim gecikmeleri için bir risk faktörüdür (27). Bu karşılıklı bağımlılıklar, vitamin B12 seviyelerinin sadece doğrudan metabolik roller için değil, aynı zamanda birbirine bağlı biyokimyasal süreçlerin düzgün çalışması için de korunmasının önemini göstermektedir.

Çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin sonuçları gerçekten endişe vericidir. Çocukluk döneminde edinilen eksikliklerin genellikle yetersiz teşhis edildiğini belirterek, yenidoğanlarda vitamin B12 eksikliklerinin tespiti konusunun önemini vurgulamıştır (28). Bu farkındalık eksikliği, gelişim gecikmeleri ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere uzun vadeli önemli sağlık komplikasyonlarına yol açabilir. Ayrıca, Bebeklerde vitamin B12 eksikliği vakalarına ilişkin sistematik bir inceleme sunarak, erken tespiti iyileştirebilecek biyokimyasal ve klinik parametreleri tanımlamış ve böylece sağlık ve gelişim üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerin riskini azaltmıştır (29).

Daha geniş bir bağlamda, vitamin B12 eksikliğinin sosyal etkileri de dikkate değerdir. Annelerin diyabeti gibi metabolik zorlukların vitamin B12'nin emilimini ve kullanılmasını nasıl zorlaştırabileceğini tartışmış ve potansiyel olarak hem annelerde hem de çocuklarında eksiklikleri şiddetlendirebileceğini belirtmiştir. Bu nedenle etkiler, bireysel sağlığın ötesine geçerek, aileler ve topluluklar için daha geniş sağlık değerlendirmelerini kapsamaktadır (30).

Vitamin B12 çocukların sağlığı ve gelişimi için çok önemli olup, birçok metabolik düzeyde işlev görmektedir. İşlevleri enerji üretimini desteklemekten büyümeyi teşvik etmeye, bilişsel gelişimi ve genel sağlığı etkilemeye kadar uzanır. Bu kritik rollerin anlaşılması, vitamin B12'nin,

özellikle beslenme eksikliklerine karşı savunmasız popülasyonlarda, gerektiğinde desteklenmesinin önemini açıkça ortaya koymaktadır. Vitamin B12 seviyelerinin yeterli şekilde korunması, çocukların gelişim potansiyellerine tam olarak ulaşmasını, eksikliğin olumsuz etkilerinden uzak bir şekilde sağlamanın anahtarıdır (31)

### **Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri**

Özellikle çocuklarda görülen vitamin eksikliği, sağlık üzerinde ciddi sonuçlara ve gelişimsel gecikmelere yol açabilir (32). Çocuklardaki B12 eksikliğinin çok faktörlü nedenlerini anlamak, sağlıkla ilgili olumsuz etkileri önlemek için gereklidir. Bu nedenler, beslenme faktörleri, emilim sorunları ve genetik yatkınlıklar olarak sınıflandırılabilir.

Beslenme faktörleri genellikle vitamin B12 eksikliğine en büyük katkıyı sağlar. B12 esas olarak hayvansal ürünlerde bulunduğu için, sıkı vejetaryen veya vegan diyetler uygulayan çocuklar, iyi bir beslenme planı yapılmadığı takdirde artan bir eksiklik riski taşır (33). Her ne kadar yeterli miktarda B12 sağlayabilen bazı zenginleştirilmiş gıdalar mevcut olsa da, ebeveynlerin bu besin ihtiyaçları konusundaki farkındalık eksikliği, yetersiz tüketime neden olabilir. Çocukların diyetlerinin sınırlı bir gıda çeşitliliğine olan tercihler nedeniyle istemeden temel besin maddelerini, B12 dahil, göz ardı edebileceğini öne sürmektedir (34). Hayvansal bazlı gıdaların sık tüketilmediği veya kültürel olarak sınırlandırıldığı bölgelerde, özellikle katı vejetaryenliği benimseyen bazı topluluklarda, risk daha da artmaktadır (8).

Emilim sorunları, vitamin B12 eksikliğinin ortaya çıkabileceği başka bir yolu temsil eder. Önemli sayıda çocuk, gastrointestinal sistemi etkileyen ve bu nedenle besinlerin yeterince emilimini bozan durumlarla karşı karşıya kalır. Örneğin, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının, emilim bozukluğu nedeniyle B12 eksikliğinden kaynaklanan anemiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (35). Çölyak hastalığı ve Crohn hastalığı gibi durumlar bu emilim sorunlarını kötüleştirebilir ve hassas çocuklarda vitamin B12 eksikliği risk faktörünü artırabilir (16).

Genetik yatkınlıklar da çocuklarda B12 eksikliği geliştirme olasılığını belirlemede hayati bir rol oynar. Bazı bireyler, B12'nin bağırsaktan kan dolaşımına taşınmasından sorumlu taşıyıcı proteinleri etkileyen genetik mutasyonlar taşıyabilir. B12'nin vücuttaki metabolizmasını değiştirebilecek spesifik genetik faktörleri tartışmakta ve kalıtsal yatkınlıkların, yeterli beslenme tüketimi olsa bile bazı çocukları eksikliğe daha duyarlı hale getirebileceğini belirtmektedir (37). Ayrıca, bazı popülasyonlarda bu genetik faktörlerin daha yüksek bir yaygınlığa sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır; bu da beslenme ve sağlık müdahalelerinin yönetiminde özel bir yaklaşım gerekliliğini vurgulamaktadır (19).

Çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin sonuçları derin olabilir ve fiziksel, bilişsel ve duygusal sağlıklarını etkileyebilir. B12 eksikliği, bir çocuğun günlük aktivitelerine ve okuluna katılımını önemli ölçüde engelleyebilen yorgunluk, halsizlik ve solgunluk gibi semptomlarla kendini gösteren megaloblastik anemiye yol açabilir (38). Ek olarak, B12 eksikliğinin nörolojik sonuçları arasında gelişimsel gecikmeler, değişmiş bilişsel işlevler ve davranış bozuklukları riskinde artış yer alabilir (39). Bu perspektifi destekleyen çocukluk döneminde eksikliğin tanınması ve tedavi edilmesinin uzun vadeli nörolojik eksiklikleri önlemek için çok önemli olduğunu ortaya koymaktadır (40).

Psikolojik ve gelişim açısından, B12 eksikliği olan çocuklar sosyal etkileşimlerini ve akademik performanslarını engelleyen zorluklarla karşı karşıya kalabilir. Uzun süreli eksiklikten kaynaklanan bilişsel açıklar, öğrenme süreçlerine müdahale edebilir ve bu da beslenme ihtiyaçlarının erken yaşta karşılanmasını zorunlu kılar (41). Çocukluk dönemindeki kritik beyin gelişimi aşaması, çocukların gerekli bakımı ve beslenmeyi, yeterli miktarda B12 alımı dahil, almasını zorunlu kılar (9).

Vitamin B12 eksikliğinin çok faktörlü doğası, beslenme faktörleri, emilim sorunları ve genetik yatkınlıkları kapsar. Sağlıklı B12 seviyelerinin yetersiz olması, pediatrik popülasyonda beslenmeye yönelik bütünsel bir yaklaşımı gerektirir. Ebeveynleri eğitmeye yönelik farkındalık kampanyaları, risk altındaki çocukların etkin bir şekilde belirlenmesi ve özel beslenme önerileri, B12 eksikliği riskini azaltmaya yardımcı olabilir (42).

#### Vitamin B12 Eksikliği Bulguları

Çocuklarda vitamin B12 eksikliği, nörolojik, hematolojik ve gelişimsel belirtilerin bir yelpazesine yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kobalamin veya vitamin B12, DNA sentezi, yağ asitlerinin metabolizması ve miyelin üretimi gibi süreçler için hayati öneme sahiptir. Bu da büyüme ve hızlı gelişim dönemlerinde eksikliğini özellikle zararlı hale getirir. Eğer zamanında tanınmaz ve tedavi edilmezse, bu eksikliğin klinik belirtileri çeşitli olup, derin ve uzun vadeli etkiler yaratabilir.

Nörolojik açıdan bakıldığında, vitamin B12 eksikliği, sinirlilik, gelişim geriliği ve bilişsel bozukluklar gibi çeşitli semptomlara yol açabilir. Çocuklar duyuusal bozukluklar, yürüme anormallikleri ve ciddi vakalarda spastisite veya felç belirtileri gösterebilir (43). Eğer eksiklik devam ederse, nörolojik etkilerin sıklıkla geri dönüşü olmayan bir hale gelebileceğini belirterek, erken tespit ve müdahalenin önemini vurgulamaktadır (44). Özellikle, klinik tablo genellikle dikkat, hafıza ve problem çözme becerilerinde eksiklikleri içerir; bu durum, okul çağındaki çocukların okul performansını ve genel yaşam kalitesini etkiler (45).



Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik belirtileri genellikle nörolojik semptomlarla birlikte ortaya çıkar. Çocuklar, anormal derecede büyük kırmızı kan hücrelerinin varlığıyla karakterize edilen makrositik anemiye sahip olabilir (36). Bu tür anemi, DNA sentezindeki azalma nedeniyle değişen eritropoezden kaynaklanır ve kemik iliğinde etkisiz hematopoeze yol açar (46). Aneminin klinik önemi büyüktür çünkü yorgunluk, solgunluk ve baş dönmesi gibi durumlara neden olabilir ve bu da etkilenen çocuğun genel durumunu daha da karmaşık hale getirir (44). Klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde, anemi genellikle klinisyenlere çocuklarda vitamin B12 eksikliğini değerlendirme konusunda ilk uyarı işareti olarak hizmet eder (47).

Gelişim açısından, çocuklarda vitamin B12 eksikliği önemli gecikmelere ve bozukluklara neden olabilir. Bebekler ve küçük çocuklar, özellikle anne kaynaklı bir eksiklik durumunda, vitamin B12'nin besin kaynaklarına bağımlı olduklarından, gelişimsel gecikmeler yelpazesi ile karşı karşıya kalabilir (48). Örneğin, çalışmalar, beynin kritik gelişim dönemlerindeki eksikliklerin, dil edinimi ve sosyal beceriler üzerinde etkisi olan uzun vadeli bilişsel eksikliklere yol açabileceğini ortaya koymaktadır (46). Ayrıca, vitamin B12 eksikliği, gelişimsel sorunları artıran ve acil tıbbi ve nörolojik müdahale gerektiren infantil spazmlar gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (49).

Eğer bir vitamin B12 eksikliği tedavi edilmezse, uzun vadeli etkiler ciddi ve geniş kapsamlı olabilir. Kronik nörolojik eksiklikler yetişkinlikte de devam edebilir; çalışmalar, çocuklukta vitamin B12 eksikliği olanların, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde nörodejeneratif bozukluklar açısından artan risklerle karşı karşıya kalabileceğini göstermektedir (44). Ayrıca, bu çocukların konsantrasyon ve öğrenme konusunda sürekli zorluklar yaşadığı gösterilmiş ve bu durum, erken teşhis ve yönetimin önemini daha da vurgulamıştır (50). Hematolojik sonuçlar, tekrarlayan anemi potansiyeli de dahil olmak üzere, sürekli yorgunluk ve azalmış fiziksel kapasitelere yol açabilir, bu da genel sağlığı etkiler ve günlük aktivitelerde zorluk yaratır (51).

Bu nedenle, vitamin B12 eksikliğinin teşhis ve tedavisine yönelik multidisipliner bir yaklaşım esastır. Klinik uzmanlar, özellikle sınırlı beslenme imkanlarına sahip çocuklar veya malabsorpsiyon sendromları olanlar gibi risk altındaki popülasyonlarda, bu eksiklikle ilişkili belirtileri tanımada dikkatli olmalıdır (52). Teşhis zorlukları devam etmektedir çünkü semptomlar, pediatrik diğer birçok durumla örtüşebilir ve bu durum zamanında tedaviyi zorlaştırır (45). Ayrıca, tedavi yöntemleri – ister beslenme müdahaleleri ister takviye yoluyla olsun – her çocuğun özel klinik ve biyokimyasal ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır (53).

Vitamin B12 eksikliği, çocuklarda nörolojik, hematolojik ve gelişimsel alanları kapsayan karmaşık bir klinik belirti yelpazesine sahiptir. Erken tanı ve tedavi, geri dönüşü olmayan bilişsel eksiklikler ve kronik sağlık sorunları dahil olmak üzere uzun vadeli istenmeyen etkileri hafifletmek için gereklidir. Teşhisin incelikleri ve klinik sunumun değişkenliği göz önüne alındığında, sağlık profesyonellerinin farkındalığının artırılması, vitamin B12 eksikliğinin hızlı ve etkili bir şekilde ele alınmasını sağlamak için gereklidir. Literatür, bu eksikliğin kritik doğası ve önemli sonuçları üzerinde durmaya devam etmektedir ve bu alanda sürekli araştırma ve eğitimin önemini vurgulamaktadır (34).

### Laboratuvar

Hemogram ve periferik yayma incelemesinde, B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak anemi, makrositoz, düşük retikülosit sayısı, nötrofil hipersegmentasyonu, hafif lökopeni ve/veya trombositopeni (özellikle ağır eksikliklerde) gözlemlenebilir. Makrositoz ve nötrofillerin hipersegmentasyonu, anemi gelişmeden önce de ortaya çıkabilir ve anemi oluşmadan da görülebilir. Biyokimyasal testlerde, genellikle artmış laktat dehidrogenaz (LDH), artmış indirekt bilirubin, yüksek serum demir saturasyonu ve düşük haptoglobin seviyeleri izlenebilir. B12 vitaminine özgü testler arasında, serum B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması eksiklik olarak kabul edilir. Ayrıca, serum homosistein düzeylerinde artış gözlemlenebilir. Serum ve idrar metilmalonik asit (MMA) düzeyleri de yükselmiş olarak bulunabilir; ancak bu artış, böbrek yetmezliği ve metilmalonik asidüri gibi diğer durumlarla da ilişkilidir. Ek testler arasında, **tam idrar tetkiki** (persistan proteinüri, özellikle süt çocukluğu döneminde İmerslund-Grasbeck sendromu için önemli bir bulgu olabilir), **intrensek faktör antikorları** (pernisiyöz anemi tanısını destekler), **üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi** ve **Schilling Testi** (oral yolla alınan radyoaktif işaretli B12'nin emilimini test eder) yer almaktadır. (54)

Megaloblastik anemi şüpesinde Laboratuvar değerlendirmesine; CBC/MCV, MCH Yüksekliği ve Retikülosit düşüklüğü, Periferik yaymada Makrositik anemi, hipersegmente Nötrofil görülmesi beklenir. Serum Vit B12 ve Folat Düzeyi değerlendirmesinde serum Vit B12 düzeyi 200pg/ml altında ise kobalamin eksikliği düşünülür. Serum Folat düzeyinin < 3ug/L olması folat eksikliği göstergesidir. Orta düzey düşüklükte plazma Homosistein ve plazma Metilmalonik asit (MMA) düzeyleri incelenir ve Homosistein Yüksekliği, MMA Yüksekliği varlığı kobalamin eksikliğine işaret ederken, Homosistein Yüksekliği, Normal MMA düzeyleri ise folat eksikliğini göstermektedir (55).

## Tedavi

Vitamin B12'nin hidrosikobalamin, siyanokobalamin, metilkobalamin ve adenzikobalamin olmak üzere dört farklı formu bulunmaktadır. Bu formlar intramüsküler, derin subkutan, oral veya dil altı yolla uygulanabilir. Türkiye'de genellikle siyanokobalamin formunda 1000 mcg'lık ampuller ya da hidrosikobalamin içeren B kompleks ampuller şeklinde bulunmaktadır. Bu ilaçlar hem parenteral hem de oral tedavi amaçlı kullanılabilir. Avrupa'da hidrosikobalamin yaygın bir şekilde tercih edilmektedir ve siyanokobalaminine göre daha uzun bir yarı ömre sahip olduğu için genellikle 2-3 aylık periyotlarla uygulanır (56).

Vitamin B12 eksikliği tedavisinde parenteral ve oral tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

### Parenteral Tedavi:

Tedavi başlangıcında: 100-1000 µg/gün, kas içi (IM) veya deri altı (SK)1 hafta boyunca her gün uygulanır. Tedavinin devamında 2 hafta süresince haftada 2 gün, sonrasında ise 1-2 hafta boyunca haftada 1 defa uygulanarak tedaviye devam edilir. Tedavinin son aşamasında aylık tek doz tedaviye geçilir.

### Oral Tedavi

Tedavi başlangıcında 250-1000 µg/gün, 1 hafta süreyle kullanılır. Sonrasında 2 hafta boyunca haftada 2 gün, ardından ise 1-2 hafta boyunca haftada 1 defa tedavi alınacak şekilde tedavi düzenlenir. Tedavinin son aşamasında aylık tedaviye geçilir.

Vitamin B12 eksikliğine bağlı oluşan ciddi anemi varlığında; doku hipoksisi ve kalp yetmezliği riski olacağından eritrosit süspansiyonu kullanımı gerekebilir. Bu tedavidçocuk hastada volüm yüklemesi yapmayacak düşük dozda ve yavaşça uygulanmalıdır.

Emilim bozukluğu yaşayan kişilerde, yüksek dozda ağız yoluyla alınan B12 (1000-2000 µg) tedavisi uygulamaları faydalı olabilmektedir. Fakat uygulanı bu tedavide oral dozun Intrinsic Factor (IF) veya terminal ileum fonksiyonlarına ihtiyaç duymayacak kadar yüksek olması gerekmektedir. 2006 yılında gerçekleştirilen bazı randomize kontrollü araştırmalar, yüksek doz ağız yoluyla alınan B12'nin kas içi uygulama kadar etkili hatta daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, intranazal B12 tedavisi, FDA tarafından onaylanmış ve Avrupa'da yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, nazal hastalıklar ve diğer intranazal ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (57,58).

### **Tedavi süresi**

Tedaviye başlandıktan sonra, hemoliz göstergeleri olan LDH ve indirekt bilirubin seviyeleri ilk 1-2 gün içinde düşer. Yeni kırmızı kan hücrelerinin üretildiğini gösteren belirteç olarak gösteren retikülosit sayısındaki artış-retikülosit krizi 3-4 gün içinde görülmektedir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi tedavisinde tam yanıt 4-8 hafta içinde olmaktadır.

Tedavide periferik yayma değerlendirmesinde; hipersegmenter nörofillerin kaybolması genellikle 2 hafta içinde olur. Beyaz kan hücreleri ve/veya trombosit seviyelerindeki düşüş 2-4 hafta içinde düzelir. Nöropsikiyatrik iyileşme genellikle tedaviden sonra daha uzun bir sürede görülmektedir ve bu süre 3 ay içinde gözlemlenir ve iyileşme süreci 1 yıl boyunca devam eder. Ancak, bazı sinirsel belirtiler, özellikle tedavi edilmeden önce uzun süre devam etmişse, kalıcı ve geri dönüşümsüz olabilir.

Nörolojik belirtilere yanıt daha yavaş gerçekleşse de, duygusal dengeçsizlik, paranoya ve sinirlilik gibi zihinsel semptomlar genellikle hızla düzelir (59). Motor ve duygusal bozuklukların eşlik etmediği paretezilerin tamamen iyileşme olasılığı daha yüksektir. Spinal görüntüleme çalışmaları, demiyelinizasyonun hızla düzeldiğini göstermektedir (60). Eğer hasta uygun şekilde tedavi edildikten sonra nörolojik semptomlarda iyileşme sağlanmaz veya semptomlar kötüleşirse, başka bir etken düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2:299-316.
2. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19):2603-11
3. T. C. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2003;25:419-33
4. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:541-8.
5. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149-60.
6. Demir N, Koc A, Üstyoğulları L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health* 2013;49(10):820-4.
7. Guéant, J. L., Guéant-Rodriguez, R. M., & Alpers, D. H. (2022). Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitamins and hormones*, 119, 241-274.
8. Rizzo, G., & Laganà, A. S. (2020). A review of vitamin B12. *Molecular nutrition*, 105-129.
9. Stabler, S. P. (2020). Vitamin B12. In *Present knowledge in nutrition* (pp. 257-271). Academic Press.
10. Halczuk, K., Kaźmierczak-Barańska, J., Karwowski, B. T., Karmańska, A., & Cieślak, M. (2023). Vitamin B12—Multifaceted in vivo functions and in vitro applications. *Nutrients*, 15(12), 2734.
11. Butola, L. K., Kute, P. K., Anjankar, A., Dhok, A., Gusain, N., & Vagga, A. (2020). Vitamin B12-do you know everything. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 9(42), 3139-47.
12. Balabanova, L., Averianova, L., Marchenok, M., Son, O., & Tekutyeva, L. (2021). Microbial and genetic resources for cobalamin (vitamin B12) biosynthesis: From ecosystems to industrial biotechnology. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4522.
13. Kumar, R., Singh, U., Tiwari, A., Tiwari, P., Sahu, J. K., & Sharma, S. (2023). Vitamin B12: Strategies for enhanced production, fortified functional food products and health benefits. *Process Biochemistry*, 127, 44-55.
14. Ge, Y., Zadeh, M., & Mohamadzadeh, M. (2022). Vitamin B12 regulates the transcriptional, metabolic, and epigenetic programming in human ileal epithelial cells. *Nutrients*, 14(14), 2825.
15. Jensen, C. F. (2023). Vitamin B12 levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 81(8), 951-966.

16. Sobczyńska-Malefora, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K. R., & Harrington, D. J. (2021). Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 58(6), 399-429.
17. Světnička, M., Sigal, A., Selinger, E., Heniková, M., El-Lababidi, E., & Gojda, J. (2022). Cross-sectional study of the prevalence of cobalamin deficiency and vitamin B12 supplementation habits among vegetarian and vegan children in the Czech Republic. *Nutrients*, 14(3), 535.
18. Hoque, M., Emon, K., Malo, P. C., Hossain, M. H., Tannu, S. I., & Roshed, M. M. (2023). Comprehensive guide to vitamin and mineral sources with their requirements. *Indiana Journal of Agriculture and Life Sciences*, 3(6), 23-31.
19. Kiani, A. K., Dhuli, K., Donato, K., Aquilanti, B., Velluti, V., Matera, G., ... & Bertelli, M. (2022). Main nutritional deficiencies. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 63(2 Suppl 3), E93.
20. Gramer, G., & Hoffmann, G. F. (2020). Vitamin B12 deficiency in newborns and their mothers—novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Current Medical Science*, 40(5), 801-809.
21. El Hasbaoui, B., Mebrouk, N., Saghir, S., El Yajouri, A., Abilkassem, R., & Agadr, A. (2021). Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*, 38(1).
22. Chouraqui, J. P. (2023). Risk assessment of micronutrients deficiency in vegetarian or vegan children: not so obvious. *Nutrients*, 15(9), 2129.
23. Esnafoglu, E., & Ozturan, D. D. (2020). The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child and adolescent mental health*, 25(4), 249-255.
24. Aureli, A., Recupero, R., Mariani, M., Manco, M., Carlomagno, F., Bocchini, S., ... & Fintini, D. (2023). Low Levels of Serum Total Vitamin B12 Are Associated with Worse Metabolic Phenotype in a Large Population of Children, Adolescents and Young Adults, from Underweight to Severe Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16588.
25. Boachie, J., Adaikalakoteswari, A., Samavat, J., & Saravanan, P. (2020). Low vitamin B12 and lipid metabolism: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Nutrients*, 12(7), 1925.
26. Lyon, P., Strippoli, V., Fang, B., & Cimmino, L. (2020). B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. *Nutrients*, 12(9), 2867.
27. Zhu, J., Chen, C., Lu, L., Shikany, J. M., D'Alton, M. E., & Kahe, K. (2023). Folate, vitamin B6, and vitamin B12 status in association with metabolic syndrome incidence. *JAMA Network Open*, 6(1), e2250621-e2250621.

28. Kósa, M., Galla, Z., Lénárt, I., Baráth, Á., Grecsó, N., Rác, G., ... & Monostori, P. (2022). Vitamin B12 (Cobalamin): Its fate from ingestion to metabolism with particular emphasis on diagnostic approaches of acquired neonatal/infantile deficiency detected by newborn screening. *Metabolites*, 12(11), 1104.
29. Wirthensohn, M., Wehrli, S., Ljungblad, U. W., & Huemer, M. (2023). Biochemical, nutritional, and clinical parameters of vitamin B12 deficiency in infants: A systematic review and analysis of 292 cases published between 1962 and 2022. *Nutrients*, 15(23), 4960.
30. Owen, M. D., Baker, B. C., Scott, E. M., & Forbes, K. (2021). Interaction between metformin, folate and vitamin B12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5759.
31. Dos Santos, M. E. R. A., da Silva, K. G., da Silva Souza, A. P., da Silva, A. B. J., da Silva, R. F., da Silva, E. H. A., ... & Barros, W. M. A. (2024). Relationship between vitamin B12 levels and motor development: a systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN*.
32. Guéant, J. L., Guéant-Rodriguez, R. M., & Alpers, D. H. (2022). Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitamins and hormones*, 119, 241-274.
33. Jensen, C. F. (2023). Vitamin B12 levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 81(8), 951-966.
34. Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B12. *Advances in food and nutrition research*, 83, 215-279.
35. Makhmonov, L. S., Mamatkulova, F. K., Berdiyeva, M. B., & Shomurodov, K. E. (2021). The main causes of anemia in iron and vitamin b 12 deficiency associated with helicobacter pylori. *Nveo-natural volatiles & essential oils Journal| NVEO*, 10167-10174.
36. Sobczyńska-Malefora, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K. R., & Harrington, D. J. (2021). Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 58(6), 399-429.
37. Green, R., & Miller, J. W. (2022). Vitamin B12 deficiency. In *Vitamins and hormones* (Vol. 119, pp. 405-439). Academic Press.
38. Griffiths, J. K. (2020). Vitamin deficiencies. In *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases* (pp. 1042-1047). Elsevier.
39. Nawaz, A., Khattak, N. N., Khan, M. S., Nangyal, H., Sabri, S., & Shakir, M. (2020). Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 81(1), 10.

40. Van Vlaenderen, J., Christiaens, J., Van Winckel, M., De Bruyne, R., Velde, S. V., & Van Biervliet, S. (2021). Vitamine B12 deficiency in children: a diagnostic challenge. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 84.
41. Capone, K., & Sentongo, T. (2019). The ABCs of nutrient deficiencies and toxicities. *Pediatric annals*, 48(11), e434-e440.
42. Hüpsch-Marzec, H., Pawlak, R., & Skaba, D. (2019). Understanding vitamin B12. *Journal of Stomatology*, 72(4), 184-189.
43. Serin, H. M., & Arslan, E. A. (2019). Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clinica Croatica*, 58(2), 295.
44. Wolffenbuttel, B. H., Wouters, H. J., Heiner-Fokkema, M. R., & van der Klauw, M. M. (2019). The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo clinic proceedings: innovations, quality & outcomes*, 3(2), 200-214.
45. Karagöl, C., & Yiğit, M. (2022). Evaluation of clinical and laboratory findings and diagnostic difficulties in children with vitamin B12 deficiency. *Pediatric Practice and Research*, 10(1), 6-10.
46. Means, R. T., & Fairfield, K. M. (2022). Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Up to Date. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency> (accessed on 30 November 2021).
47. El Hasbaoui, B., Mebrouk, N., Saghir, S., El Yajouri, A., Abilkassem, R., & Agadr, A. (2021). Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*, 38(1).
48. Wirthensohn, M., Wehrli, S., Ljungblad, U. W., & Huemer, M. (2023). Biochemical, nutritional, and clinical parameters of vitamin B12 deficiency in infants: A systematic review and analysis of 292 cases published between 1962 and 2022. *Nutrients*, 15(23), 4960.
49. Karakurt, N., Albayrak, C., & Yener, N. (2019). Does Vitamin B12 Deficiency in Infants Cause Severe Clinical Symptoms Necessitating Intensive Care?. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*, 6(3).
50. Azzini, E., Raguzzini, A., & Polito, A. (2021). A brief review on vitamin B12 deficiency looking at some case study reports in adults. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 9694.
51. Sezer, R. G., Akoğlu, H. A., Bozaykut, A., & Özdemir, G. N. (2018). Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology*, 23(9), 653-657.
52. Langan, R. C. (2024). The persistent challenge of diagnosing and treating vitamin B12 deficiency. *bmj*, 385.
53. Arican, P., Bozkurt, O., Cavusoglu, D., Gencpinar, P., Haspolat, S., Duman, O., & Dundar, N. O. (2020). Various neurological symptoms with vitamin B12 deficiency and posttreatment evaluation. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 15(4), 365-369.



54. Vitamin B12 U.S. Department of agriculture, agricultural research service, food data central
55. Dheenadayalan, Abhilasha S, Anshul Gupta Megaloblastic Anemia Indian Academy of Pediatrics (IAP) STANDARD TREATMENT GUIDELINES 2022
56. Özmen, S. S. (2024). Çocuklarda B12 vitamin eksikliği tanısında serum B12 vitamin düzeyi ile holotranskobalamin, homosistein, metil malonik asit düzeyleri ve klinik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesi.
57. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I, Goringe A *Fam Pract.* 2006;23(3):279. Epub 2006 Apr 3
58. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12 deficient patients. *Gastroenterology.* 1997;113(2):430-3.
59. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:915-26.
60. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(3):291-4.



”

## BÖLÜM 3

### ÇOCUKLARDA FEBRİL KONVÜLZYON: TANI, TEDAVİ VE İZLEM STRATEJİLERİ

*Döndü Ülker ÜSTEBAY<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Bandırma Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji. dr.ulker@hotmail.com

## 1. Febril Konvülziyon Tanımı

Çocukluk çağı nöbetleri arasında en çok görülen formlar arasında febril konvülziyonlar yer tutmaktadır. Çocukların yaklaşık olarak %2-%5'ini etkilediği bildirilmiştir. Febril nöbet, “genellikle 3 ay ile 5 yaş arasındaki bebeklik veya çocukluk döneminde, ateşle ilişkili, ancak merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya belirli bir sebep olmaksızın meydana gelen bir olay” olarak tanımlanır. Bu tanım, önceden ateşsiz nöbet geçirmiş çocuklarda ateşle birlikte ortaya çıkan nöbetleri hariç tutar. 2011 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), febril nöbeti “6 ila 60 aylık bebeklerde ve çocuklarda, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın, herhangi bir yöntemle ölçülen 38°C veya 100.4°F ve üzeri ateşle birlikte görülen nöbet” olarak tanımlayan bir klinik uygulama rehberi yayımlamıştır (1). Çocukluk çağı Febril konvülziyonlar için farklı literatür çalışmalarında çocuklar için alt yaş sınırı farklılık gösterirken (1 ay-3 ay), üst yaş sınırı net olarak belirtilmemekle birlikte 7 yaş üzerinde görülmesinin oldukça nadir olduğu bildirilmiştir (2).

## 2. Febril Konvülziyon Patofizyolojisi

Febril konvülziyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, ateşin beyin hücrelerinin elektriksel aktivitesini etkileyerek konvülziyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Ateşin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynayabileceği belirtilmektedir. İnflamatuvar süreçlerin ve immünolojik yanıtların da patofizyolojide önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde beyin ısısının artması nedeniyle nöronal ısı artışı ve senkronize nöronal aktivitenin artma olasılığının febril nöbetlere neden olabileceği teorisi ortaya atılmıştır (3).

Maternal enfeksiyon, antenatal maternal veya çevresel stres, perinatal hipoksik-iskemik etkilenim veya postnatal herhangi bir enfeksiyon, nöbet veya beyin hasarına yol açan travma gibi durumların astrositleri ve mikrogliaları lezyonun bulunduğu yere çekerek nöronların uyarılabilirliğini değiştirdiği düşünülmektedir. Büyüyen beyindeki nöbet eşliğindeki bu azalmadan sonra, ateş gibi ikincil bir olayın nöbeti tetiklemek için yeterli olabileceği bildirilmektedir (4).

Ateş yüksekliği nedeniyle interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 ve interferon üreten pirojenik sitokinler aktive olmaktadır. Ateş ile birlikte üretilen bu inflamatuvar sitokinlere karşı anti inflamatuvar sitokin IL-10 düzeyi artış göstermektedir. Prostaglandin inhibe edici antipiretiklerin FK'ların süresini etkilemediğini, sıklığını etkilemediği düşünülmektedir. Bu bağlamda prostaglandinlerin ateşli hastalıklarda nöbetleri tetiklemediği düşünülmektedir (5-8).

İlk defa FK geçiren çocuklarda tekrarlayan ateşli nöbet riski %33'tür. Geçirilen ilk FK basit veya kompleks olmasına bağlı rekkürens riskinde bir fark yoktur. Tekrarlayan FK için bağımsız risk faktörleri bildirilmiştir (9). (Tablo1)

*Tablo1. İlk Ateşli Nöbetten Sonra Tekrarlama Riski(Tablo2)(9)*

Risk faktörleri	
18 aydan küçük yaş	
Nöbet başlangıcından önce bir saatten az süren ateş	
Ateşli nöbet geçiren birinci derece akraba	
40°C'den (104°F) düşük ateş	
Risk faktörlerinin sayısı	İki yıllık tekrarlama riski (%)
0	14
1	24
2	32
3	63
4	75

Ateşli nöbet geçiren çocukların daha sonra tetiklenmemiş nöbetler geçirme olasılığı, ateşli nöbet geçirmeyen çocuklara kıyasla beş kat daha fazladır. Basit FK geçiren çocuklarda Epilepsi gelişme riski %2,4 iken kompleks FK geçiren çocuklarda bu oran %6-%8 arasında değişmektedir. Kompleks FK çocuklarda ileride provoke edilmemiş nöbet geçirme riski mevcut risklerden iki risk faktörü mevcutsa %17-%22 iken mevcut risk faktörü üç ise ileride provoke edilmemiş nöbet geçirme riski %49'dur (10). (Tablo2)

*Tablo2. Ateşli Nöbetten Sonra Gelecekteki Provoke Edilmemiş Nöbet İçin Risk Faktörleri (10)*

İlk ateşli nöbet sırasında üç yaşından büyük olmak
Kompleks ateşli nöbet
Ailede epilepsi öyküsü
Nöbet başlangıcından önce bir saatten az süren ateş
Nörogelişimsel anormallik

Febril konvülsiyonlarda mevcut nöbetlerin rekkürensini önlemek için çeşitli ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda FK'lu hastalarda aralıklı diazepam uygulamasının plaseboya veya tedavi almayan

FK'lu hastalara kıyasla 48 aya kadar tekrarlayan FK'ları önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir. Sürekli fenobarbital uygulamasının 6, 12 ve 24. aylarda tekrarlayan ateşli nöbetleri plaseboya kıyasla azalttığı fakat 18 veya 72. ayda azaltmadığı gösterilmiştir. Kullanılan bu ilaçlarda hasta için fayda-yan etki durumu mutlaka dikkate alınmalı ve uygulama ona göre planlanmalıdır. Aralıklı bir benzodiazepin veya sürekli bir antiepileptik kullanımı FK tekrarlama oranlarında önemli yararlar sağlasa da, hastalarda bu ilaçların kullanımına bağlı yan etki oranı %30 civarında olabilmektedir. Bu bağlamda özellikle basit FK'da bu ilaçların rutin kullanımı ateşli nöbetlerin tekrarını azaltmak için önerilmez (11).

Çocukluk çağında FK'larda ateşin nöbeti tetikleyici durumu göz önüne alınarak uygulanan İbuprofen ve parasetamolün ateşin etkisini azaltarak ateşli nöbet riskini azalttığı varsayılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda antipiretiklerin ateşli nöbet riskini azaltmada bir faydasının olmadığını gösteren çalışmaların yanında, 24 saat boyunca her altı saatte bir verilen rektal parasetamolün, ateş düşürücü kullanılmamasına kıyasla kısa süreli ateşli nöbet tekrarlama olasılığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (10-12).

Ayrıca ateşli nöbet geçiren çocuklarda ateşsiz nöbet geçiren çocuklara göre kan ve beyin omurilik sıvısında önemli ölçüde daha düşük çinko seviyeleri olduğunun gösterilmesi ateşli nöbetlerde çinkonun rol oynayabileceğini gündeme getirmiştir. Fakat sürekli çinko sülfat takviyesinin ateşli nöbetleri önlemede bir faydası olmadığı gösterilmiştir (10,11).

### 3. Febril Konvülsiyon Türleri

**Ateşli nöbetler basit ve karmaşık olarak iki türe ayrılır:** Basit ateşli nöbetler, vakaların çoğunluğunu (yaklaşık %70-80) oluşturur ve genellikle kısa süreli, 15 dakikadan az süren ve yaygın tonik aktivite ile karakterize edilir (13). Genel olarak, 24 saatlik bir süre içinde tekrarlamazlar ve altta yatan herhangi bir nörolojik anomali ile ilişkilendirilmezler. Basit ateşli nöbetlerin etiyojisi genellikle solunum sinsityal virüsü veya grip gibi viral enfeksiyonlara bağlıdır; bu enfeksiyonlar vücut sıcaklığında hızlı bir artışa neden olur. Ayrıca, aile öyküsü önemli bir rol oynar; ateşli nöbetlere yatkınlık gösteren ailelere sahip çocuklarda daha yüksek bir insidans gözlemlenir.

Buna karşın, kompleks ateşli nöbetler, 15 dakikadan uzun süren, 24 saatlik bir süre içinde tekrarlayan veya nöbet sırasında fokal özellikler gösteren nöbetler olarak tanımlanır (13). Kompleks nöbetler, gelecekteki epilepsi riskinin daha yüksek olabileceği anlamına gelebileceğinden özel bir endişe kaynağıdır ve sıklıkla ek nörolojik değerlendirmeyi gerektirir. Hem basit hem de kompleks ateşli nöbetlerin patofizyolojik mekanizmaları halen araştırılmaktadır; bireysel yatkınlığa katkıda bulunan genetik ve çevresel faktörler bu alanda önem taşımaktadır.

Basit ateşli nöbetlerin genellikle iyi huylu doğasına rağmen, çocuklar ve aileleri üzerindeki etkileri önemli olabilir. Aileler, özellikle kompleks ateşli nöbet vakalarında, tekrarlama potansiyeli konusunda daha fazla kaygı yaşayabilir. Basit nöbetlerin iyi huylu doğası hakkında ebeveynlerin eğitimi kritik öneme sahiptir; çünkü yanlış kavramlar, ateşli nöbetlerin sıklıkla epilepside görülenler gibi daha ciddi nöbet formlarıyla karıştırılmasına ve gereksiz strese ve acil servise yapılan başvurulara neden olabilir (14).

Özellikle kompleks ateşli nöbetlerin uzun vadeli etkileri pediatri alanında tartışılmaya devam etmektedir. Araştırmalar, ateşli nöbet yaşayan çocukların değişken sonuçlara sahip olabileceğini ve bu durumdaki 30 çocuktan 1'inin ileride epilepsi geliştirebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, ateşli nöbetlerin klinik özelliklerini ve türlerini anlamak, pediatrik sağlık hizmeti sunucularının ailelere uygun tavsiyelerde bulunmasını ve etkili yönetim stratejileri geliştirmesini sağlar. Ateşli nöbetler, genellikle küçük çocuklarda gözlemlenen ve enfeksiyonlara bağlı ateşle tetiklenen yaygın bir nörolojik fenomen olarak dikkat çeker. Ateşli nöbetlerin başlamasına katkıda bulunan potansiyel etiyolojik faktörler arasında enfeksiyöz etkenler, özellikle viral enfeksiyonlar önemli bir rol oynar. Solunum sinsityal virüsü (RSV), grip ve insan herpes virüsü gibi virüslerin ateşli nöbet geçiren çocuklarda sıklıkla tanımlandığını belirtmektedir. Bu enfeksiyonların neden olduğu vücut sıcaklığındaki hızlı yükselme ve tetiklediği inflamatuvar yanıtın, fizyolojik stres altında beynin uyarılabilirlik eşliğinin düşmesi nedeniyle nöbetlerin gelişimine yol açtığı varsayılmaktadır. Ayrıca ateşli nöbetlerin belirli viral enfeksiyonlar bağlamında daha yaygın olduğunu ve patojenlerin daha fazla araştırmayı hak ettiğini belirtmektedir (15,16).

Ateşli nöbetlerin etiyolojisi çok boyutludur ve enfeksiyöz ajanlar, genetik yatkınlık, bağışıklık durumu ve doğum özellikleri gibi bir spektremden etkilenir. Bu faktörleri anlamak, etkilenen çocuklar ve aileleri için önleyici stratejiler ve tıbbi yönetim uyarlamalarını kolaylaştırmak için önemlidir. Ateşli nöbetler, genellikle ebeveynler ve bakım verenler arasında önemli bir endişeye yol açan yaygın bir pediatrik nörolojik fenomeni temsil eder. Ateşli nöbetlerin klinik sunumları, basit ve kompleks nöbetler olarak iki ana başlığa ayrılabilir. Basit ateşli nöbetler, yaygın bir yapıya sahip olmaları, 15 dakikadan kısa sürmeleri ve 24 saatlik bir süre içinde yalnızca bir kez meydana gelmeleriyle tanımlanır. Buna karşılık, kompleks ateşli nöbetler fokal başlangıç gösterir, 15 dakikadan uzun sürebilir ve aynı gün içinde tekrar edebilir (17).

Ateşli nöbetlerin klinik görünümü, etkilenen çocuğun yaşıyla yakından ilişkilidir. Ateşli nöbetler genellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda, yaklaşık 18 aylıkken en yüksek insidansla görülür. Daha küçük çocuklarda daha basit ve yaygın nöbetler görülme olasılığı daha yüksekken, daha büyük çocuklar nöbetlerin sunumunda daha fazla değişkenlik gösterebilir,

uzun süreli epizodlar veya fokal özellikler içerebilir. Ateşli nöbetlerin süresi ve sıklığı yaşla ilişkili görünmektedir; daha küçük çocuklar daha kısa ve daha az karmaşık nöbet aktiviteleri yaşama eğilimindeyken, daha büyük çocuklar daha karmaşık paternler gösterebilir (18).

Ateşli nöbet semptomları genellikle vücut sıcaklığında ani bir artış (tipik olarak 38°C'nin üstünde) ile birlikte bilinç kaybı, sertlik veya kasılma hareketleri ve ardından gelen konfüzyon durumlarını içerir. Ebeveynler, çocuğun önce sertleştiğini, ardından uzuvların kasılmasının veya sallanmasının eşlik ettiğini, aynı zamanda kızarmış bir cilt ve huzursuzluk gibi ateş belirtilerini tarif edebilir (17). Ateşli nöbetten sonra, çocuk tipik olarak birkaç dakika içinde bilincini geri kazanır ve kısa bir süre için uyuşukluk veya huzursuzluk gösterebilir, bu durum çeşitli nöbet türlerinde gözlemlenen postiktal durumlarla tutarlıdır.

Özetle, birçok ateşli nöbet geçiren çocuk uzun vadeli olumlu sonuçlara sahip olsa da, epilepsi ve davranışsal sorunların gelişme potansiyeli, tıbbi bakım sağlayıcılarının takibini gerekli kılar. Etkilenen aileler için sonuçlar, bir çocuğun ateşli nöbet geçmişine sahip olmasıyla yaşamının duygusal ve sosyal boyutlarını kapsayan tıbbi alanın ötesine geçer. Bu ailelerin tıbbi ve psikososyal ihtiyaçlarını ele almak, uzun vadeli sonuçları optimize etmek ve hem çocukların hem de bakım verenlerinin yaşam kalitesini artırmak için hayati öneme sahiptir. Ateşli nöbetlerin etkili bir şekilde tanınması ve yönetimi, etkilenen çocukların refahını sağlamak ve ailelerinin endişelerini hafifletmek için kritik öneme sahiptir. Bu nöbetler genç çocuklarda sıklıkla ateşle ilişkili olduğundan, bakım verenlerin ve sağlık uzmanlarının farklı ateşli nöbet türlerini ayırt etmesi ve klinik etkilerini anlaması hayati önemdedir. Yaygın tonik-klonik hareketlerle karakterize edilen, 15 dakikadan kısa süren basit ateşli nöbetler genellikle iyi bir prognoza sahiptir ve genellikle farmakolojik müdahale gerektirmez. Öte yandan, daha uzun sürebilen veya 24 saatlik bir süre içinde birden fazla kez meydana gelebilen karmaşık ateşli nöbetler, artmış nöbet bozukluğu riski nedeniyle daha yakından incelenmeyi hak eder (19).

**Ateşli nöbet sonrası gelecekte epilepsi riski, diğer faktörlerin yanı sıra ateşli nöbetin türüne bağlıdır.** Basit ateşli nöbet geçiren çocukların %1 ila %2'si ileride epilepsi geliştirirken, ateşli nöbet geçirmeyen çocuklarda bu oran yaklaşık %0.5'tir. Kompleks ateşli nöbet geçiren çocuklar ise daha yüksek risk altındadır; bu çocukların %6–8'i ileride epilepsi tanısı almaktadır. (20)

#### **4.Risk Faktörleri ve Predispozan Durumlar**

Febril konvülsiyon risk faktörleri çeşitli genetik ve çevresel etmenlerden etkili olup multifaktörieldir. Ailesinde (birinci derece) FK öyküsü olan çocuklarda genetik yatkınlık akılda tutulmalıdır. Özellikle belirli vi-



rüslerin FK oluşmasına sebep olabileceği gösterilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve influenza virüsleri ve solunum sinsityal virüsü gibi ÜSYE'lere neden olan yaygın virüsler, çok sayıda çalışmada FK ile ilişkilendirilmiştir. Çocukluk çağında görülen FK ile bağlantılı olarak bazı viral etkenler gösterilmiştir. İnfluenza virüsleri, solunum sinsityal virüsü (RSV), adenovirüs, insan metapnömovirüsü (hMPV, parainfluenza virüsleri, rinovirüs, rotavirüs, insan herpes virüsü 6, enterovirüs FK'larla en sık ilişkilendirilen virüslerdir. Bu bağlamda özellikle sonbahar -kış aylarında görülen FK bu dönemde görülen enfeksiyonlarla bağlantılı olabilmektedir. Yaz aylarında FK sıklığı ise özellikle gastroenterit vakalarının artmasıyla, genelde enterovirüslerle ilişkilendirilmiştir (21-25).

Çocukluk çağı aşılardan kızamık kabakulak kızamıkçık aşısı, difteri boğmaca tetanos aşısı ve influenza virüsü aşısı FK gelişmesinde predispozan olarak ilişkilendirilmişlerdir. FK'ların spesifik patogenezi tam olarak netleştirilmiş olmasa çevresel etki olarak ateş ve genetik yatkınlığın bir araya gelmesiyle oluştuğu kabul edilmektedir. Aşılama sonrası FK riskinin yaş ile ilişkili olarak arttığı kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılama-sında gösterilmiştir. Kızamık -kızamıkçık-kabakulak aşılama-sının önerilen yaş olan 12-15 aylık zamanında aşılama yapılması ile bu riskin 16-23 aylık dönemde yapılan aşılama oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (10)

Geçmiş dönemlerde sellüler boğmaca aşılması sonrası yaygın olarak görülen ateşli nöbet durumları artık günümüzde modern asellüler boğmaca aşılama-sının uygulanmasına geçilmesi ile önemli oranda azalmıştır. Ayrıca iflnuenza virüsüne yönelik yapılan grip aşılama-ları sayesinde de nöbet riski önemli oranda azalmaktadır (26).

Aşılama ile önlenabilir enfeksiyonların önlenmesi, toplumsal bağışıklamanın önemli olması nedeniyle aşılama-yaya bağlı görülebilen nadir yan etkilerden daha önemli olması sebebiyle aşılama kontrendikasyonu olmayan tüm çocukların mevcut tüm rutin aşılama-larının yaptırılması önerilmektedir (27,28).

Çocukluk çağı aşılamalardan sonra ateş düşürücü verilmesinin ateşli nöbetleri önlemediği ve ayrıca antikör yanıtını azaltma ihtimali olması sebebiyle önerilmemektedir (29)

#### 4.1. Genetik Yatkınlık

Febril konvülsiyon gelişimi genetik yatkınlıkla ilişkilendirilebilir. Ailede febril konvülsiyon öyküsü bulunan çocuklarda genetik yatkınlık göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle birinci derece akrabalarda febril konvülsiyon öyküsü varsa, bu durum çocuğun febril konvülsiyon riskini artırabilir. Genetik yatkınlığın belirlenmesi, aileye danışmanlık ve önleyici tedbirlerin alınması açısından önemlidir. Genetik açıdan FK'ların değer-

lendirildiği çalışmalarda etiyojide genetik nedenlerin olduğu gösterilmiştir. Febril konvülsiyonlarda, voltaj kapılı sodyum kanalı alfa alt birimi 1 (SCN1A), alfa alt birimi 2 (SCN2A), SCN1B ve gama-aminobütirik asit (GABA) reseptör alt birimini kodlayan genlerde mutasyonlara rastlanmıştır. Febril konvülsiyonlu vakaların %25-40'ında aile öyküsünün pozitif olduğu belirtilmiştir (30,31). Araştırmalar, monozigotik ikizlerde febril konvülsiyon görülme oranının, dizigotik ikizlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (32-34).

FK'ların genetik duyarlılığıyla ilişkili iki mutasyon vardır.

**1-Voltaj Kapılı Sodyum İyon Kanalları:** Nöronlarda aksiyon potansiyelinin yayılımında voltaj kapılı sodyum kanallarının rolü önemlidir. Sodyum kanalının birden fazla alt tipinin icadı, sodyum kanalı proteinini üretmekten sorumlu genlerde farklılıklar olduğunu desteklemektedir (35).

2- Hiperpolarizasyonla Aktive Olan Siklik Nükleotid Kapılı Kanallar: Nöronların uyarılabilirliğini artırarak nöbetlerin oluşumunda rol oynayan hiperpolarizasyonla aktive edilen siklik nükleotid (HCN) kapılı kanallar önemli bir mekanizmadır. Epilepsi teşhisi konulmuş ve nöbet geçmişi olan bireylerde, hiperpolarizasyon gen mutasyonlarının bu kanalları aktive ettiği gözlemlenmiştir. HCN1 mutasyonlarının, febril konvülsiyonlar (FK) dahil çeşitli nöbet bozukluklarıyla bağlantılı olduğu rapor edilmiştir.

Voltaj kapılı sodyum kanalları ise esas olarak nöronlarda aksiyon potansiyelinin iletilmesinden sorumludur. Sodyum kanalı proteinini kodlayan genlerdeki farklılıkların, birden fazla sodyum kanalı alt türünün keşfiyle doğrulandığı belirtilmiştir. Ayrıca, FK ve GEFS+ hastalarında spesifik HCN2 kanal mutasyonları bulunurken, bu mutasyonların idiyopatik jeneralize epilepsi vakalarında görülmemesi, HCN2 kanallarının ateşle tetiklenen nöbetlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (35).

#### 4.2. Ateşe Bağlı Faktörler

Ateşle ilişkili faktörlerin, örneğin sıcaklık eşikleri ve süresi gibi unsurların etkileşimini anlamak, farklı yaş gruplarında febril konvülsiyonların görülme sıklığı ve şiddetini açıklamak için çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada FK'nın patofizyolojisinin akut sıcaklık artışıyla yakından ilişkili olduğunu ve konvülsiyonların başlamasında kritik sıcaklık eşiklerinin belirleyici olduğunu vurgulamaktadır (36).

Sıcaklık dinamikleri, febril konvülsiyonların ortaya çıkmasında temel bir rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar, genellikle 38°C ile 39°C arasında değişen önemli eşikleri belirlemiştir ve bu eşiklerin konvülsiyonları tetiklediği görülmüştür (37). Ayrıca, ateş süresinin de katkıda bulunan bir faktör olduğu öne sürülmektedir; özellikle daha küçük yaştaki çocuklarda, uzun süreli bir ateş durumu, konvülsif aktivite olasılığını artırabilir. Daha

küçük yaş gruplarının, daha büyük yaş gruplarına kıyasla farklı eşiklere sahip olduğu göz önüne alındığında, yaşa bağlı bir duyarlılık olduğu görülmektedir (38).

Genetik yatkınlıklar ve bireysel ateş tepkilerindeki farklılıklar, FK'ya olan duyarlılığı ve şiddetini etkileyebilir. Gen düzeyinde bir ilişki çalışması yaparak, ateşe yanıt ve nöronal uyarılabilirlikle ilgili genlerin febril konvülsiyonların ortaya çıkmasında önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, belirli bir çocuk alt grubunda konvülsiyonları indüklemek için gereken ateş eşiklerini ve süresini etkileyebilecek genetik bir bileşenin olabileceğini ima etmektedir (39).

Çocuklarda ateşin algılanması ve yönetimi, febril konvülsiyonlarla ilgili sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir. sağlık profesyonelleri ve ebeveynler arasındaki çocukluk dönemi ateşiyle ilgili çeşitli yaklaşımların, bakım uygulamalarında tutarsızlıklara yol açabileceğini göstermiştir (40). ebeveynlerin genellikle ateş yönetimi konusunda kafa karışıklığı ve endişe yaşadığını, bunun da ateşli hastalıklar sırasında zamanında tıbbi müdahaleyi etkileyebileceğini vurgulamıştır. Bu tutarsızlıklar, FK ile ilişkili riskleri etkileyen değişmiş ateş yönetim stratejilerine istemeden yol açabilir (41).

Ebeveynlerin ateşle ilgili faktörlere dair bilgisi, febril konvülsiyonlarla etkin bir şekilde başa çıkmada temel öneme sahiptir. Ebeveynlerin ateş ve onun etkileri hakkındaki anlayışlarının, ateşli durumlar sırasında sonraki eylemleriyle doğrudan ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Özellikle sıcaklık eşikleri anlamına ilişkin yetersiz bilgiye sahip ebeveynlerin, febril konvülsiyonların görülme riskini artırabileceği belirtilmiştir (42).

Ek olarak, kültürel faktörler, bakıcıların ateş ve febril konvülsiyonlara yönelik tutumlarını şekillendirebilir. Ebeveynlerin ateş yönetimine ilişkin algılarının ve deneyimlerinin farklı bağlamlarda nasıl değiştiğini tartışan bir sistematik inceleme gerçekleştirmiştir. Bu farklılıklar, özellikle farklı uygulamalara sahip popülasyonlarda, ateş yönetimine yönelik anlayışı geliştirmek için özel eğitim müdahalelerini gerektirmektedir (43).

Ortaya çıkan literatür, febril konvülsiyonların anlaşılmasında biyolojik ve psikososyal faktörlerin önemini sürekli olarak vurgulamaktadır. Tarafından detaylandırıldığı gibi, FK ile ilgili yeni nörolojik ve gelişimsel kavramlar, ateş sırasında krizlere yatkınlığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır (44). Kayda değer ilerlemeler sağlanmış olsa da, ateşle ilişkili faktörler ve febril konvülsiyonların görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi, farklı yaş grupları arasındaki bireysel değişkenlikleri de dikkate alarak tam olarak tanımlayacak kapsamlı çalışmalar gereklidir (36,38).

## 6.Klinik Değerlendirme

Klinik tabloya bağlı olarak basit ve kompleks olmak üzere iki kategoriye ayrılırlar. Basit febril nöbetler, genelleşmiş tonik hareketlerle karakterizedir, 15 dakikadan kısa sürer ve 24 saat içinde yalnızca bir kez meydana gelir. Buna karşılık, kompleks febril nöbetler odaksal, uzun süreli veya 24 saat içinde tekrarlayıcıdır (45). Bu ayrım, yönetim stratejileri ve prognostik sonuçlar açısından kritik öneme sahiptir.

Febril nöbetlerin yönetim stratejileri, nöbetin basit veya kompleks olmasına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Basit febril nöbetler için genellikle acil tedaviye gerek duyulmaz, bunun yerine ateşi düşürmek için parasetamol veya ibuprofen gibi antipiretikler kullanılır (46). Ancak, kompleks febril nöbetler için EEG ve nörogörüntüleme gibi ek değerlendirmeler yapılarak altta yatan patolojilerin dışlanması gerekebilir. Son dönemde acil servislerde, febril nöbetler sonrasında ailelere eğitim verilmesine ve gereksiz müdahalelerin en aza indirilmesine yönelik bir eğilim olduğu görülmektedir (47).

Febril nöbetlerin tanı kriterleri arasında, ateşli bir hastalığın varlığı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının veya diğer tanımlanabilir nöbet nedenlerinin dışlanması ve febril dönem sırasında nöbetlerin tekrarlanması bulunur (48). Doktorlar genellikle hastanın geçmişine, fizik muayenelere ve bazı durumlarda laboratuvar testlerine dayanarak kesin tanıyı koyar. Basit ve kompleks febril nöbetlerin ayrımı, uygun yönetim için oldukça önemlidir.

Febril nöbet geçiren çocuklar için uzun vadeli sonuçlar, araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Çoğu çocuk febril nöbetleri herhangi bir nörolojik hasar olmadan atlattırken, kompleks febril nöbet geçirenlerde epilepsi ve gelişimsel gecikme riskinin daha yüksek olabileceği gösterilmiştir. Çalışmalar, kompleks febril nöbet geçiren hastaların %30'una kadar olan kısmında epilepsi gelişebileceğini, bu oranın basit febril nöbet geçirenlerde çok daha düşük olduğunu göstermektedir (48, 49). Bu risk, etkilenen çocukların dikkatle izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Febril nöbetlerin ortaya çıkışıyla ilişkili faktörler oldukça geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Bazı çalışmalar genetik yatkınlığı işaret ederken, diğerleri viral enfeksiyonlar gibi çevresel tetikleyicilere dikkat çekmektedir (49). Bu faktörlerin bütüncül bir şekilde anlaşılması, daha kişiselleştirilmiş yönetim yaklaşımlarına ve aileler için daha etkili eğitim stratejilerine yol açabilir.

Febril nöbetler, pediatrik sağlık hizmeti sağlayıcıları için önemli bir klinik endişe oluşturmaktadır. Basit ve kompleks ayrımı, yönetim ve prognostik değerlendirme açısından önemli olup kapsamlı bir tanı sürecinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çoğu çocuk kalıcı etkiler olmadan iyileşse

de, kompleks febril nöbet geçirenlerin epilepsi ve gelişim problemleri açısından dikkatlice izlenmesi gerekmektedir. Febril nöbetlerin uzun vadeli sonuçlarına yönelik sürekli araştırmalar ve risk faktörlerinin belirlenmesi, klinik yaklaşımları ve aile eğitimi süreçlerini iyileştirerek etkilenen çocuklar için daha iyi bakım sağlanmasına katkıda bulunacaktır (45, 46).

## **7. Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri**

### **Lomber Ponksiyon:**

Klinik öykü menenjitte işaret ettiğinde, bilinç değişikliğiyle birlikte yüksek intrakraniyal basınç belirtileri, fokal nörolojik belirtiler, kardiyovasküler bozukluk, kanama bozukluğu veya lomber ponksiyon yapılacak bölgenin Menenjit ve ensefalit, belirtileri ve semptomları hafif olabileceğinden küçük çocuklarda mümkün olan en kısa sürede ekarte edilmesi gereken iki intrakraniyal enfeksiyondur (50). Bir hasta ateş ve nöbetlerle geldiğinde, birçok olası ayırıcı tanı olduğundan, araştırmalar etiyolojiyi belirlemeye çalışmalıdır. Başka semptom yoksa, basit FK'lar için özellikli bir test yapılmamalıdır. İyi bir değerlendirmeden sonra, kompleks FK'lar için sıklıkla dışlama tanısı konur (51). Febril konvülsiyonların tedavi stratejisinde genellikle tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkik sonuçları ile düzenlenmemektedir. Total kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri nöbet sonrası postiktal dönemi olan, bakteriyemi düşünülen durumlarda yapılmalıdır. Bakteriyel menenjitin ilk basit FK sunumu olarak klinik prezentasyonu nadir olarak görülmektedir (52). Cilt bütünlüğünün bozuk olması veya enfekte olması gibi kontrendikasyonlar olmadığı sürece lomber ponksiyon yapılmalıdır. Lomber ponksiyon için kontrendikasyon mevcutsa hastaya antibiyoterapi tedavisi başlanmalıdır (53).

### **Elektroensefalografi:**

Kompleks veya tekrarlayan FK tanısı alan, muayenesinde nörolojik bozukluk olan çocuk hastalarda elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanabilir. Enfeksiyon nedeni saptanmış veya net olan ve öncesinde sağlıklı olan çocuk hastada FK'dan sonra EEG önerilmemektedir. FK'da EEG çekimi yapılacaksa, nöbet sonrası elektriksel aktivitenin anormal aktiviteyle karışmasının önüne geçmek için nöbetten 7-10 gün sonra EEG planlanmalıdır. Fakat diğer taraftan febril status epilepticus, kompleks FK olgularında en erken dönemde EEG planlanmalıdır. Ayrıca, EEG'nin yavaşlamasının epilepsi için güvenilir bir gösterge olmadığı keşfedilmiştir. Bu nedenle, ilk kompleks FK'dan sonra erken EEG anormalliklerinin epilepsi riski taşıyan hastaları ortaya çıkarması olası değildir (2,54). Basit FK'nın tekrarlayan ataklarını gösteren ve belirgin bir enfeksiyon kaynağı bulunan çocuklarda EEG'nin tekrarlanması gerekmez, ancak enfeksiyonun nedenini belirlemek ve doğru şekilde yönetmek çok önemlidir (55).

### **Nörogörüntüleme:**

Basit FK'lı çocuklarda nörogörüntüleme gerekli değildir. Öyküsünde öncesinde sağlıklı olan kompleks FK'larla gelen çocuk hastaların yer kaplayan kitle , kanama, hidrosefali, apse veya serebral ödem gibi önemli intrakraniyal patolojilere sahip olma olasılığı düşüktür (56). Tekrarlayan kompleks FK'lı , baş çevresi ölçüm takiplerinde anormallik olan, nöromotor gelişiminde gecikme veya kalıcı fokal nörolojik bulgusu olan çocuk hastalar da acil olmayan MRI önerilmektedir.

### **Kan Kültürü:**

Bir yaştan altındaki çocuklarda, ilk kez kompleks FK atağıyla gelen veya intrakraniyal enfeksiyona işaret eden semptomları olanlarda, tam kan sayımı, C-reaktif protein, üre, kalsiyum, magnezyum, glikoz ve elektrolit seviyeleri ve bakteriyel sepsis şüphesi varsa kan kültürleri gibi daha fazla test düşünülmelidir (23). Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi sayesinde FK predispozan neden olan birçok viral etkenin saptanmasında önemli yer tutmaktadır. Hipoglisemi, FK'lu çocuk hastalarda nadir görülen bir durumdur ve özellikle ilk benzodiazepin dozunu aldıktan sonra aktif olarak konvülsiyon geçiren çocuk hastada veya zihinsel durumu sürekli olarak değişen bir çocukta yapılması önerilmektedir (56).

### **13. Febril Konvülsiyonun Tedavisi**

Febril konvülsiyon durumunda sağlık kuruluşuna başvurmadan önce ve acil serviste müdahalenin amacı hastanın stabilize edilmesine yönelik olmalıdır. Hastanın havayolu, solunum ve dolaşımı değerlendirilmeli ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Çocukluk çağında FK çoğu kendiliğinden sınırlanmaktadır ve hastanın sağlık kuruluşuna başvuru esnasında sona ermiştir. Fakat FK nöbeti 5 dakikadan uzun süreli ise spontan sonlanması çok olası değildir ve mevcut nöbete müdahale etmek için medikal antinöbet ilaç uygulamasına gerekmektedir (57).

Ateşli nöbetlerin çoğu kendiliğinden sınırlıdır ve hastalar hastaneye gelmeden önce sona erer. Ancak beş dakikadan uzun süren nöbetlerin kendiliğinden durması pek olası değildir ve nöbeti durdurmak için bir benzodiazepin uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda intravenöz lorazepam ve diazepamın nöbet durdurma ve solunum depresyonu oranlarının benzer olduğu sonucuna varılmıştır. İntravenöz erişim mümkün olmadığında, bukkal midazolam veya rektal diazepam nöbetin durdurulması için kullanılabilir. kabul edilebilir (58).

Febril konvülsiyonda nöbet önleyici ilaç kullanımında nöbetin tipi, süresi, ateş veya enfeksiyon durumu, nöbet dışı klinik semptomların değerlendirilmesi önemlidir. Akılda tutulması gereken diğer önemli durumlar ise FK geçirme öyküsü, bilinen epilepsi hikayesi, FK aile hikayesi ve nörolo-

jik anormal durumlardır. Çocuk nöbet geçiriyorsa ve mümkün olan en kısa sürede antinöbet ilaçlar kullanılarak kan şekeri kontrolüne ek olarak hava yolu, solunum, dolaşım, travma durumu hemen değerlendirilerek hastanın stabilizasyonunun sağlanması esastır. Stabilizasyondan sonra, kan şekeri, kapiller dolum zamanı, vücut sıcaklığı, tansiyon arterial, kalp atım hızı, solunum sayısı ve diğerleri gibi hayati vital bulguları takip etmek önemlidir (59).

Çocukluk çağıında basit FK'lu hastaların hospitalize edilmesine genellikle ihtiyaç olmamaktadır. Fakat bu kararı ilgili klinisyen alırken hastanın yaşının küçük olması, anormal muayene bulguları mevcutsa ve yakın takip ihtiyacı duyulması durumunda hospitalizasyon önerilmektedir (60,61).

### **Ateşli Nöbetlerin Yönetimi: Klinik ve Pratik Yaklaşımlar**

#### **Farmakolojik Yönetim**

Farmakolojik yaklaşımlar, aktif bir nöbet sırasında nöbeti sonlandırmayı ve tekrarlayan nöbetlerin önlenmesini hedefler. Acil durumlarda hızlı etkileri nedeniyle benzodiazepinler yaygın olarak kullanılır (62). Bununla birlikte, ateş düşürücü ilaçların nöbetlerin tekrarlanmasını önlemedeki rolü halen tartışmalıdır. Yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz, ateş düşürücü ilaçların ateşi etkili bir şekilde yönetebildiğini, ancak ateşli nöbetlerin tekrarlanmasını önlemedeki etkilerinin belirsiz olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, ateşli nöbetlerin önlenmesine yönelik çeşitli ateş düşürücülerin etkinliği hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (63).

#### **Zamanında Müdahalenin Önemi**

Aktif bir ateşli nöbet sırasında zamanında müdahale, nöbetin kısa ve uzun vadeli sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Özellikle uzamış nöbetlerde hızlı tıbbi müdahale stratejileri, çocuğun prognozu üzerinde belirleyici bir rol oynar. Status epileptikusun yönetimi ateşli nöbetlerden farklı olsa da, benzer şekilde acil müdahalenin önemini vurgular (64). Çalışmalar, nöbet süresi uzadıkça bilişsel ve davranışsal sonuçların kötüleşme riskinin arttığını göstermektedir (65). Bu nedenle, tedavilerin sırasının ve zamanında müdahalenin öneminin anlaşılması, yalnızca anlık yönetim için değil, gelecekteki sağlık planlaması için de önemli çıkarımlar taşır.

Ateşli nöbet yaşayan çocuklar genellikle nörolojik gelişim bozuklukları veya epilepsi açısından artmış bir risk taşımazlar; ancak erken müdahaleler ve proaktif yönetim, psikolojik sonuçlar ve ebeveyn stres düzeylerini etkileyebilir (66). Ayrıca, basit FK ile kompleks FK arasındaki patolojik farkların artan şekilde tanınması, yönetim stratejilerinin etkili bir şekilde uygulanmasını sağlamaktadır (62).

Ateşli nöbetlerin yönetimi, akut ve önleyici bakıma yönelik farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejilerden oluşan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Kanıtlar, evrensel müdahale protokollerinin yetersizliğini vurgulayarak kişiselleştirilmiş yönetim planlarına geçişi zorunlu kılmaktadır. Zamanında müdahale hem anlık sonuçların iyileştirilmesinde hem de ateşli nöbetlerin çocuk gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkilerinin azaltılmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Sürekli araştırma ve klinik dikkat, bu yaklaşımları iyileştirmek ve ateşli nöbetlerin çok yönlü doğasını ele almak için önleyici ve terapötik tedbirleri optimize etmek adına hayati öneme sahiptir (63,65,67).

Çoğu ateşli nöbet, acil servise başvurmadan önce kendiliğinden sona erer. Sona ermeyen nöbetlerde, uluslararası uzlaşya göre, 5 dakikadan uzun süredir devam eden herhangi bir tonik-klonik nöbet için antikonvülsan bir ilaç uygulanmalıdır. Ateşli status epileptikusun tedavi yaklaşımı, ateşsiz status epileptikus için uygulanan tedavi ile aynıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastane dışında pediatrik nöbetlerin tedavisi için en sık kullanılan ilaç rektal diazepamdır (62, 68).

2018 tarihli bir Cochrane sistematik incelemesi, intravenöz lorazepam ve diazepamın nöbet durdurma oranlarının benzer olduğunu ve düşük bir yan etki riski taşıdığını bulmuştur. İntravenöz erişim bulunmadığında, bukkal, intranazal veya intramüsküler yoldan verilen midazolam ya da bukkal, intranazal veya rektal yoldan verilen diazepam makul alternatiflerdir (62, 69).

Ateşli status epileptikus nadiren kendiliğinden sona erer ve genellikle birden fazla antiepileptik ilaç gerektirir. Benzodiazepinlerin ek dozları 5 dakika sonra uygulanabilir. İkinci basamak olarak levetirasetam, fosfenitoin, valproat veya fenobarbital gibi antiepileptik ilaçların kullanımı gerekebilir (Tablo 3).



**Tablo 3. Ateşli status epileptikus tedavisinde kullanılan ilaçlar (62,70,71)**

<b>Birinci basamak ilaçlar (5 dakika sonra doz tekrarı yapılabilir)</b>	<b>İkinci basamak ilaçlar</b>
Lorazepam 0.1 mg/kg IV. Maksimum doz 4 mg.	Levetiracetam 60 mg/kg IV. Maksimum doz 4500 mg.
Diazepam 0.2 mg/kg IV. Maksimum doz 10 mg.	Fosphenytoin 20 mg phenytoin muadili IV. Maksimum doz 1500 mg.
<b>IV erişim mevcut değilse:</b>	Valproate 20–40 mg/kg IV.
Midazolam 0.3-0.5 mg/kg bukkal, veya 0.2 mg/kg intranasal, veya 0.1–0.2 mg/kg IM. Maksimum doz 10 mg.	Phenobarbital 20 mg/kg IV. Maksimum doz 1 gram.
Diazepam 0.5 mg/kg bukkal, veya 0.2 mg/kg intranazal, veya 0.5 mg/kg rektal. Maksimum doz 20 mg.	

## Kaynaklar

1. Patterson, J. L., Carapetian, S. A., Hageman, J. R., & Kelley, K. R. (2013). Febrile seizures. *Pediatric annals*, 42(12), e258-e263.
2. Türkiye Klinikleri- Çocuk nöroloji özel sayısı, çocukluk çağı epilepsileri , Canpolat M. ,Kumandaş S. 2020,72-90
3. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987, 316:493-8. 10.1056/NEJM198702263160901
4. Abraham J, Fox PD, Condello C, Bartolini A, Koh S: Minocycline attenuates microglia activation and blocks the long-term epileptogenic effects of early-life seizures. *Neurobiol Dis*. 2012, 46:425-30.10.1016/j.nbd.2012.02.006
5. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H: Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol*. 2001, 24:49-53. 10.1016/s0887-8994(00)00234-4
6. Kawada J-I, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, Morishima T: Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis*. 2003, 188:690-8. 10.1086/377101
7. Offringa M, Newton R: Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review) . *Evid Based Child Health*. 2013, 8:1376-485. 10.1002/ebch.1921
8. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al.: Concepts of fever: recent advances and lingering dogma . *ClinInfect Dis*. 1997, 25:119-38. 10.1086/514520
9. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151(4): 371-378
10. Smith, D. K., Sadler, K. P., & Benedum, M. (2019). Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *American family physician*, 99(7), 445-450.
11. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (2): CD003031.
12. Murata S, Okasora K, Tanabe T, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics*. 2018; 142(5): e20181009.
13. Whelan, H., Harmelink, M., Chou, E., Sallowm, D., Khan, N., Patil, R., ... & Greydanus, D. (2017). Complex febrile seizures—A systematic review. *Disease-a-month*, 63(1), 5-23.
14. Shrestha, D., Dhakal, A. K., Shakya, H., Shakya, A., Shah, S. C., & Mehata, S. (2014). Clinical characteristics of children with febrile seizure.
15. Francis, J. R., Richmond, P., Robins, C., Lindsay, K., Levy, A., Effler, P. V., ... & Blyth, C. C. (2016). An observational study of febrile seizures: the

- importance of viral infection and immunization. *BMC pediatrics*, 16, 1-6.
16. Patel, N., Ram, D., Swiderska, N., Mewasingh, L. D., Newton, R. W., & Offringa, M. (2015). Febrile seizures. *Bmj*, 351.
  17. Fine, A., & Wirrell, E. C. (2020). Seizures in children. *Pediatrics in review*, 41(7), 321-347.
  18. Mewasingh, L. D., Chin, R. F., & Scott, R. C. (2020). Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(11), 1245-1249.
  19. Agrawal, J., Poudel, P., Shah, G. S., Yadav, S., Chaudhary, S., & Kafle, S. (2016). Recurrence risk of febrile seizures in children.
  20. Eilbert, W., & Chan, C. (2022). Febrile seizures: A review. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 3(4), e12769.
  21. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994; 331(7): 432-438.
  22. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*. 2007; 92(7): 589-593.
  23. Millichap JJ, Gordon Millichap J: Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2008, 39:381-6. 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.017
  24. Mikkonen K, Uhari M, Pokka T, Rantala H: Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures . *Pediatr Neurol*. 2015, 52:424-7. 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.001
  25. Han DH, Kim SY, Lee NM, Yi DY, Yun SW, Lim IS, Chae SA: Seasonal distribution of febrile seizure and the relationship with respiratory and enteric viruses in Korean children based on nationwide registry data. *Seizure*. 2019, 73:9-13. 10.1016/j.seizure.2019.10.008
  26. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety. Childhood vaccines and febrile seizures. [https:// www.cdc.gov/vaccinesafety/ concerns/ febrile-seizures.html](https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/febrile-seizures.html). Accessed September 30, 2018.
  27. Filer W. AAFP Maintains strong stance in support of immunizations across the lifespan. June 2, 2016. [https:// www.aafp.org/media-center/ releases-statements/all/2016/aafp-maintains-strong-stance-in-support-of-immunizations-across-lifespan.html](https://www.aafp.org/media-center/releases-statements/all/2016/aafp-maintains-strong-stance-in-support-of-immunizations-across-lifespan.html). Accessed August 31, 2018.
  28. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices. [http:// www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/ general-recs/ downloads/general-recs.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf). Accessed August 21, 2018.
  29. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*.

2009; 374(9698): 1339-1350

30. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A, Stene J: A genetic study of febrile convulsions . *Neurology*. 1970, 20:909-17. 10.1212/wnl.20.9.909
31. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT: The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985, 35:1268-73. 10.1212/wnl.35.9.1268
32. Scheffer IE, Berkovic SF: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997, 120 ( Pt 3):479-90. 10.1093/brain/120.3.479
33. Camfield P, Camfield C: Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) . *Epileptic Disord*. 2015, 17:124-33. 10.1684/epd.2015.0737
34. Herini ES, Gunadi, Harahap ISK, et al.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res*. 2010, 90:132-9. 10.1016/j.eplesyres.2010.04.003
35. Tiwari, A., Meshram, R. J., & Singh, R. K. (2022). Febrile seizures in children: a review. *Cureus*, 14(11).
36. Hossain, M. M., & Saha, N. C. (2021). Clinical review of febrile seizure and updates. *Karnataka Paediatric Journal*, 36(1), 3-12.
37. Ogunyinka, I. A., Oshikoya, K. A., Yusuff, K. B., Tahir, Y., Yahaya, M., Adeniyi, S. B., & Oforkansi, I. E. (2023). Determinants of caregiver's knowledge and practices regarding childhood fever management in a developing setting: a multi-centre cross-sectional assessment. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1119067.
38. Yi, Y., Zhong, C., & Wei-Wei, H. (2023). The long-term neurodevelopmental outcomes of febrile seizures and underlying mechanisms. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1186050.
39. Skotte, L., Fadista, J., Bybjerg-Grauholm, J., Appadurai, V., Hildebrand, M. S., Hansen, T.F.,...&Feenstra, B. (2022). Genome-wide association study of febrile seizures implicates fever response and neuronal excitability genes. *Brain*, 145(2), 555-568.
40. Vicens-Blanes, F., Miró-Bonet, R., & Molina-Mula, J. (2023). Analysis of the perceptions, knowledge and attitudes of parents towards fever in children: A systematic review with a qualitative meta-synthesis. *Journal of clinical Nursing*, 32(7-8), 969-995.
41. Thompson, A. P., Nesari, M., Hartling, L., & Scott, S. D. (2020). Parents' experiences and information needs related to childhood fever: a systematic review. *Patient education and counseling*, 103(4), 750-763.
42. Ng, H. L., Li, H., Jin, X., & Wong, C. L. (2023). Parental knowledge, attitudes, and practices towards childhood fever among South-East and East Asian

- parents: A literature review. *Plos one*, 18(9), e0290172.
43. Vicens-Blanes, F., Molina-Mula, J., & Miró-Bonet, R. Discursive analysis of nursing care toward childhood fever and its contextual differences: An ethnomethodological. 2024, vol. 26, num. 1, p. e13110.
  44. Baram, T. Z., Shinnar, S., & Stafstrom, C. E. (Eds.). (2022). *Febrile Seizures: New Concepts and Consequences*. Academic Press.
  45. Rivas-García, A., Ferrero-García-Loygorri, C., González-Pinto, L. C., Mora-Capín, A. A., Lorente-Romero, J., & Vázquez-López, P. (2022). Simple and complex febrile seizures: is there such a difference? Management and complications in an emergency department. *Neurología (English Edition)*, 37(5), 317-324.
  46. Eilbert, W., & Chan, C. (2022). Febrile seizures: A review. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 3(4), e12769.
  47. Raghavan, V. R., Porter, J. J., Neuman, M. I., & Lyons, T. W. (2021). Trends in management of simple febrile seizures at US children's hospitals. *Pediatrics*, 148(5).
  48. Mewasingh, L. D., Chin, R. F., & Scott, R. C. (2020). Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(11), 1245-1249.
  49. Tarhani, F., Nezami, A., Heidari, G., & Dalvand, N. (2022). Factors associated with febrile seizures among children. *Annals of Medicine and Surgery*, 75, 103360.
  50. Lux AL: Antipyretic drugs do not reduce recurrences of febrile seizures in children with previous febrile seizure. *Evid Based Med*. 2010, 15:15-6. 10.1136/ebm1013
  51. Duffner PK, Berman H, Baumann RJ, Fisher P, Green JL, Schneider S: Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011, 127:389-94.
  52. Waruiru CM, Newton CR, Forster D, et al.: Epileptic seizures and malaria in Kenyan children . *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996, 90:152-5. 10.1016/s0035-9203(96)90120-0
  53. Sadleir LG, Scheffer IE: Febrile seizures. *BMJ*. 2007, 334:307-11. 10.1136/bmj.39087.691817.AE
  54. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure . *Pediatrics*. 2011, 127:389-94. 10.1542/peds.2010-3318
  55. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al.: Utility of initial EEG in first complex febrile seizure . *Epilepsy Behav*.2015, 52:200-4. 10.1016/j.yebeh.2015.09.003
  56. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, Hesdorffer D: Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006,

117:304-8. 10.1542/peds.2005-0759

57. Agarwal M, Fox SM. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2013; 31(3): 733-754.
58. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (1): CD001905.
59. Paul SP, Chinthapalli R: Rational approach to management of febrile seizures . *Indian J Pediatr.* 2013, 80:149-50. 10.1007/s12098-012-0843-4
60. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(8): 977-982.
61. Okubo Y, Handa A. National trend survey of hospitalized patients with febrile seizure in the United States. *Seizure.* 2017; 50: 160-165.
62. Eilbert, W., & Chan, C. (2022). Febrile seizures: A review. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 3(4), e12769.
63. Hashimoto, R., Suto, M., Tsuji, M., Sasaki, H., Takehara, K., Ishiguro, A., & Kubota, M. (2021). Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, 180, 987-997.
64. Messahel, S., Bracken, L., & Appleton, R. (2022). Optimal management of status epilepticus in children in the emergency setting: a review of recent advances. *Open Access Emergency Medicine*, 491-506.
65. Koh, S., Wirrell, E., Vezzani, A., Nabbout, R., Muscal, E., Kaliakatsos, M., ... & Mangum, T. (2021). Proposal to optimize evaluation and treatment of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a report from FIRES workshop. *Epilepsia Open*, 6(1), 62-72.
66. Thadchanamoorthy, V., & Dayasiri, K. (2020). Review on febrile seizures in children. *International Neuropsychiatric Disease Journal*, 25-35.
67. Pavone, P., Pappalardo, X. G., Parano, E., Falsaperla, R., Marino, S. D., Fink, J. K., & Ruggieri, M. (2022). Fever-associated seizures or epilepsy: An overview of old and recent literature acquisitions. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 858945.
68. Kimia AA, Bachur RG, Torres A. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27(3): 292-297.
69. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1):CD001905.
70. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizure: an overview. *Drugs Context.* 2018; 7: 1-12.
71. Lawton B, Davis T, Goldstein H, et al. An update on the initial management of pediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30(3): 359-363.