

# Febrilne konvulzije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split

---

**Batinović, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:020772>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Batinović**

**FEBRILNE KONVULZIJE U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC-A SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**Dr. sc. Edita Runjić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	2
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Rizični čimbenici.....	3
1.3.1. Dob.....	3
1.3.2. Vrućica .....	3
1.3.3. Infekcija .....	4
1.3.4. Imunizacija .....	5
1.3.5. Genetska predispozicija.....	5
1.3.6. Ostali čimbenici .....	6
1.4. Klinička slika .....	7
1.5. Diferencijalna dijagnoza .....	8
1.6. Dijagnoza .....	9
1.6.1. Anamneza.....	10
1.6.2. Fizikalni pregled.....	10
1.6.3. Lumbalna punkcija .....	10
1.6.4. Laboratorijski nalazi .....	11
1.6.5. Slikovna dijagnostika.....	11
1.6.6. Elektroencefalogram.....	11
1.6.7. Genetička testiranja .....	12
1.7. Liječenje .....	12
1.7.1. Akutno liječenje.....	12
1.7.2. Ponovljene febrilne konvulzije.....	13
1.8. Prognoza.....	14
1.9. Benigne konvulzije s blagim gastroenteritisom .....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	19
3.1. Ustroj istraživanja .....	20
3.2. Ispitanici.....	20
3.3. Opis istraživanja.....	20
3.4. Statistička analiza podataka.....	21
3.5. Etička načela .....	21
4. REZULTATI.....	22
4.1. Značajke djece hospitalizirane zbog febrilnih konvulzija .....	24
4.2. Kliničke značajke i terapija febrilnih konvulzija .....	26
4.3. Dijagnostička obrada djece s febrilnim konvulzijama .....	28
4.4. Usporedba pacijenata s febrilnim konvulzijama s obzirom na bolest u tijeku koje se javljaju febrilne konvulzije i uzročnika .....	30

<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1. Kliničke karakteristike bolesnika s febrilnim konvulzijama .....</b>	<b>34</b>
<b>5.2. Čimbenici rizika .....</b>	<b>34</b>
<b>5.3. Kliničke značajke i terapija febrilnih konvulzija .....</b>	<b>36</b>
<b>5.4. Dijagnoza.....</b>	<b>37</b>
<b>5.5. Febrilne konvulzije u tijeku gastroenterokolitisa.....</b>	<b>38</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>40</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>42</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>54</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>56</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>58</b>

*Od srca se zahvaljujem mentorici dr. sc. Editi Runjić, dr. med. na ukazanom povjerenju, posvećenom vremenu te bezuvjetnoj pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se i prijatelju Petru na velikoj pomoći i motivaciji tijekom izrade ovoga rada. Ljudi poput tebe se rijetko nalaze.*

*Veliko hvala svim mojim prijateljima bez čije podrške i ljubavi moj život ne bi bio isti. Uspomene s vama čuvati ću zauvijek. Hvala vam što imam priliku dijeliti život s takvim nevjerojatnim ljudima. Posebno hvala mom najboljem prijatelju što me potiče da budem najbolja verzija sebe. Ti si svjetlo mog života.*

*Najveće hvala mojoj obitelji – roditeljima i sestrama. Hvala vam na ljubavi, strpljivosti i razumijevanju tijekom cijelog života. Hvala vam što ste uvijek uz mene i što ste moj životni oslonac. Vi ste moja najveća inspiracija i najtoplija podrška. Najviše vam hvala vam što ste mi pružili mogućnost da ostvarim svoje snove.*

## **1. UVOD**

## 1.1 Definicija

Febrilne konvulzije (FK) najčešći su neurološki poremećaj dječje dobi (1). Definirane su kao epileptički napadaji u djetinjstvu uzrokovani povišenom tjelesnom temperaturom nepoznatog uzroka te bez znakova infekcije središnjeg živčanog sustava (2). Najčešće se javljaju kod djece u dobi od šest mjeseci do pete godine života (3). Posljedica su preosjetljivosti središnjeg živčanog sustava u razvoju djeteta na povišenu tjelesnu temperaturu (4). Konvulzije tijekom vrućice kod djece koja su prethodno doživjela konvulzivne napadaje u afebrilnom stanju, imaju znakove akutne metaboličke bolesti ili simptome intrakranijalne infekcije izostavljene su iz ove definicije. Febrilne konvulzije nisu vrsta epilepsije, koja se definira kao bolest karakterizirana ponavljanim epileptičkim napadajima, uglavnom bez povišene tjelesne temperature, već su poseban neurološki entitet (5,6). Bolest je ovisna o dobi s učestalosti od 2 - 4 % kod djece mlađe od pet godina (6). Febrilne konvulzije klasificirane su u dvije kategorije s obzirom na kliničku prezentaciju (7). Dijelimo ih na jednostavne i složene febrilne konvulzije. Generalizirani napadaji koji traju kraće od 15 minuta i bez ponavljanja istih u prva 24 sata definirani su kao jednostavne febrilne konvulzije (8). Najčešći su oblik febrilnih konvulzija, benignog su karaktera te većina napadaja traje kraće od 5 minuta (3,8). Bolesnici koji ne zadovoljavaju barem jedan od navedenih kriterija imaju složene febrilne konvulzije. Djeca sa složenim febrilnim konvulzijama imaju visok rizik od ponavljanja napadaja u febrilnom stanju te blago povećan rizik za novonastale afebrilne napadaje (9). Bolest se prezentira heterogenom kliničkom slikom, koja varira od samoograničavajućih napadaja, kontroliranih s ili bez upotrebe lijekova, bez neuroloških posljedica do teških oblika encefalopatije s neurološkim oštećenjima (3). Febrilni konvulzivni napadaji u trajanju od 30 minuta te intermitentni napadaji bez oporavka svijesti bolesnika nazivaju se febrilni epileptički status (9). Oporavak od febrilnih konvulzija varira od spontanog oporavka do produljenih napadaja zaustavljenih primjenom lijekova. Antikonvulzivni lijekovi smanjuju rizik za ponavljanje febrilnih napadaja, ali zbog dobroćudnog tijeka bolesti kod većine bolesnika nisu indicirani (6).

## 1.2 Epidemiologija

Učestalost febrilnih konvulzija varijabilna je u pojedinim dijelovima svijeta. U Sjedinjenim Američkim Državama i Europi incidencija febrilnih konvulzija iznosi 2-4 %, dok u Aziji incidencija iznosi 8-10% (6,10). Visoka učestalost febrilnih konvulzija zabilježena je u Japanu (8,8%), Indiji (5-10%) i državi Guam (14%) (11). Prvi napadaj febrilnih konvulzija 90%

djece doživi do treće godine života, dok je najveća učestalost napadaja između 12.-18. mjeseca života. Vrhunac incidencije febrilnih konvulzija je u zimskim mjesecima zbog češćih febrilnih bolesti (10). Ukupna učestalost ponovljenih febrilnih konvulzija iznosi 30-35% (12,13). Dječaci oboljevaju češće od djevojčica u omjeru 1,6:1 (14). Mortalitet oboljelih od jednostavnih febrilnih konvulzija ne razlikuje se od mortaliteta opće populacije. Istraživanja su pokazala da složene febrilne konvulzije, napadaji potaknuti tjelesnom temperaturom ispod 39 °C i početak napadaja u razdoblju dojenčeta blago povećavaju stopu smrtnosti bolesnika oboljelih od febrilnih konvulzija tijekom prve dvije godine od napadaja (15). Rizik za razvoj epilepsije kod bolesnika oboljelih od febrilnih konvulzija, blago je povećan u odnosu na opću populaciju (16). Čimbenici poput složenih napadaja, pozitivne obiteljske anamneze na epilepsiju te neurološke anomalije povećavaju rizik za afebrilne napadaje u budućnosti za 10% u odnosu na ostale bolesnike (7).

## **1.3 Rizični čimbenici**

### **1.3.1 Dob**

Febrilne konvulzije su bolest ovisna o dobi (6). Što je mlađa životna dob djeteta, veća je vjerojatnost pojave febrilnih konvulzija. Smatra se da je to rezultat nezrelosti središnjeg živčanog sustava djeteta i posljedične preosjetljivosti termoregulacijskog centra u hipotalamusu na vrućicu uz genetsku predispoziciju (3). Napadaji se najčešće javljaju u razdoblju od šestog mjeseca do pete godine života s vrhom incidencije u dobi između 12-18 mjeseci života (6,17). Febrilni napadaji mogući su i kod starije djece, ali sa značajnom manjom incidencijom i većom učestalošću afebrilnih napadaja (3,18). Djeca mlađa od godine dana života učestalije imaju napadaje, ali i nespecifične simptome infekcije središnjeg živčanog sustava što zahtjeva posebnu pozornost prilikom kliničke obrade bolesnika.

### **1.3.2 Vrućica**

Povišena tjelesna temperatura najznačajniji je rizični čimbenik za pojavu febrilnih konvulzija. Istraživanja su pokazala da je visina tjelesne temperature bitnija je od brzine porasta tjelesne temperature (19,20). Rezultat studije Berg i sur. pokazao je kako se rizik za pojavnost febrilnih konvulzija udvostručuje nakon što tjelesna temperatura dosegne visinu od 38,3°C (19). Prag napadaja ključan je pokazatelj značajnog utjecaja tjelesne temperature na pojavnost



konvulzija. Ovisno o dobi, zrelosti djeteta te njihovim individualnim razlikama, prag napadaja se razlikuje kod bolesnika. Mlađa životna dob, primjena lijekova te poremećaj metabolizma vode i elektrolita, prvenstveno hiponatrijemija, snižavaju prag napadaja i povećavaju učestalost febrilnih konvulzija (6).

### 1.3.3 Infekcija

Virusne infekcije najčešći su uzrok vrućice koji dovodi do febrilnih konvulzija. Virusi koji dovode do većeg porasta tjelesne temperature, poput humanog herpes virusa 6 (HHV-6) i virusa influence, povećavaju rizik od pojave febrilnih konvulzija (6). Iako su bakterijske infekcije popraćene visokom tjelesnom temperaturom, bakterije nisu čest uzrok febrilnih napadaja (21). Najčešća bakterijska infekcija u tijeku koje se javljaju febrilne konvulzije je upala srednjeg uha uzrokovana različitim uzročnicama (22). HHV-6 virus najčešći je virus izoliran kod bolesnika s febrilnim konvulzijama u Sjedinjenim Američkim Državama i u Europi (23,24). Kod bolesnika s febrilnim konvulzijama u Europi virus HHV-6 je izoliran u 35% slučajeva, dok su ostali virusi, poput adenovirusa, citomegalovirusa (CMV), herpes simpleks virusa (HSV), HHV-7 te respiratornog sincicijskog virusa (RSV), izolirani u ukupnom postotku od 39% (24). Infekcija HHV-6 virusom je često popraćena visokom vrućicom netipičnom za virusne infekcije (25). Srednja vrijednost maksimalne tjelesne temperature kod dojenčadi tijekom HHV-6 infekcije iznosi 39,5 °C, a učestalost febrilnih konvulzija povezanih s HHV-6 infekcijom iznosi 36% (23). HHV-6 je dokazano povezan s težom kliničkom slikom febrilnih konvulzija uključujući pojavu složenih febrilnih konvulzija, febrilnog epileptičkog statusa te ponovljenih konvulzija (23,26–28). Unatoč tome, većina djece koja su preboljela infekciju HHV-6 ima blage kliničke slike, koja ne zahtjeva liječničku intervenciju. Kohortna studija je dokazala da se samo jedna trećina oboljelih od infekcije HHV-6 prezentirala liječnicima (29). Infekcija virusom influence tip A najčešće dovodi do pojave febrilnih konvulzija u azijskoj populaciji. Virus influence A izoliran je u 20% oboljelih od febrilnih konvulzija, dok su virusi parainfluence i adenovirusa izolirani u manjem postotku (12% i 9%) (28). U istraživanju Chiu i sur. virusi influence A, parainfluence te adenovirusi pojavljuju se s jednakom incidencijom kod oboljelih od febrilnih konvulzija te je incidencija virusnih infekcija koje su dovele do febrilnih konvulzija bila jednaka incidenciji virusnih infekcija koje su dovele do vrućice bez napadaja (30). Bolest uzrokovana koronavirusom (engl. *Coronavirus disease*, COVID-19) u rijetkim slučajevima dovodi do febrilnih konvulzija. Podaci iz zdravstvenih kartona oboljelih od COVID-19 u dobi do 5. godine života pokazuju incidenciju febrilnih konvulzija od 0,5% (31).

Vrste virusnih infekcija ne utječu na težinu kliničke slike i prognozu bolesti (32). Čimbenici poput imunološkog odgovora na infekciju i aktivacija proupalnih citokina mogu biti uzroci ponovljenim febrilnim konvulzijama ili pojavi složenih febrilnih konvulzija (33). Majčino mlijeko dokazano je kao zaštitni faktor za pojavu febrilnih konvulzija u odnosu na korištenje adaptiranog mlijeka kod djece starosti do 2,5 godine života (34). Djeca starija od 2,5 godine života imaju statistički jednak rizik od pojave febrilnih konvulzija bez obzira na vrstu mlijeka koje konzumiraju.

#### **1.3.4 Imunizacija**

Febrilne konvulzije mogu biti posljedica primjene cjepiva. Cjepiva protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DiTePer) te ospica, parotitisa i rubeole (MPR) povećavaju rizik za pojavu febrilnih konvulzija. Osim kombiniranih cjepiva, konjugirano cjepivo protiv pneumokoka te cjepivo protiv influence povezani su s pojavom febrilnih konvulzija (35). Dob djeteta, genetika i način pripremanja cjepiva, glavni su čimbenici rizika za pojavu napadaja. Bolesnici s febrilnim konvulzijama uzrokovanim imunizacijom zahtijevaju individualiziran pristup prilikom odluke o budućim imunizacijama. S obzirom da su febrilne konvulzije najčešće benignog ishoda, učinkovitost imunizacije nadvladava rizik od ponovljenih febrilnih konvulzija (6).

#### **1.3.5 Genetska predispozicija**

Nasljeđe ima važnu ulogu u razvoju febrilnih konvulzija. Model nasljeđivanja gena povezanih s febrilnim konvulzijama još uvijek nije u potpunosti utvrđen. Rizik za pojavu febrilnih konvulzija povećan je kod djece, braće i sestra te prvih rođaka oboljelih te iznosi 10-20%. Dokazano je da monozigotni blizanci imaju veću učestalost pojave febrilnih konvulzija u odnosu na dizigotne blizance (36). Rizik za obolijevanje od febrilnih konvulzija kod dizigotnih blizanaca nije značajno povećan s obzirom na rizik kod ostalih članova uže obitelji. Genetska predispozicija za pojavu febrilnih konvulzija povezana je s brojnim genima naslijeđenim autosomno dominantno sa smanjenom penetrantnošću ili kao poligeniski tip nasljeđivanja (24). Dugi krak kromosoma 8q13-21 (*FEB1*) (37), kromosom 19p (*FEB2*) (38,39), kromosom 2q23-24 (*FEB3*) (40) najčešći su genetski lokusi povezani s febrilnim konvulzijama. U istraživanju genetskih promjena kod oboljelih od febrilnih konvulzija pronađena je heterogena mutacija *R43Q* za *GABRG2* gen dugog kraka kromosoma 5 kod 36% oboljelih u odnosu na kontrolnu skupinu (2%) (28). Veliko istraživanje genoma pokazalo je povezanost gena koji kodira

podjedinice natrijevih kanala s febrilnim konvulzijama (*SCN1A* i *SCN1B*). Dva genska lokusa, uključujući lokus za interferon-stimulirajući gen te lokus specifičan za imunološki odgovor na ospice, povezana su s febrilnim konvulzijama nakon MPR cjepiva (41). U pojedinim obiteljima pojava febrilnih konvulzija prvi je pokazatelj epilepsija kao genetska epilepsija s febrilnim konvulzijama (engl. *Genetic epilepsy with febrile seizures*, GEFS) ili Dravetovog sindroma (6). Razvojne anomalije hipokampusa dokazane su kod 10,5% oboljelih od febrilnih konvulzija kao posljedica genetskih promjena uz rizik za razvoj epilepsije temporalnog režnja (42).

### 1.3.6 Ostali čimbenici

Nedostatak željeza potencijalni je rizični čimbenik za nastanak neuroloških bolesti, uključujući i febrilne konvulzije. Osim na razvoj neurološkog sustava, nedostatak željeza utječe i na opće zdravlje bolesnika, rast i razvoja djeteta te aktivnost imunološkog sustava što posljedično može utjecati na razvoj febrilnih konvulzija (43). Istraživanja su pokazala da je koncentracija feritina u plazmi oboljelih značajnije snižena u odnosu na febrilne bolesnike bez napadaja (29,5 mcg/L i 53,3 mcg/L). Koncentracije feritina u plazmi manje od 30 mcg/L pronađene su kod dvostruko više djece s febrilnim konvulzijama u odnosu na febrilne bolesnike bez konvulzija (44).

Utjecaj majčinih životnih navika u prenatalnom razdoblju života različito utječe na rizik od nastanka febrilnih konvulzija. Izloženost nikotinu tijekom prenatalnog razdoblja povezana je s blago povećanim rizikom od nastanka febrilnih konvulzija, dok je izloženost alkoholu i kofeinu tijekom prenatalnog razvoja bez statistički značajnog rizika za nastanak febrilnih konvulzija (45).

Imunološka reakcija jedan je od mogućih rizičnih čimbenika za razvoj febrilnih konvulzija (14). Bolesnici s febrilnim konvulzijama imaju veću incidenciju atopijskih bolesti, poput astme i alergijskog rinitisa, u odnosu na zdravu populaciju (46). Kod oboljelih s više od tri ponovljena napadaja febrilnih konvulzija povezanost s alergijskim rinitisom je značajno veća. Posebno je značajna između alergijskog rinitisa i više od tri ponovljene febrilne konvulzije.

## 1.4 Klinička slika

Febrilne konvulzije najčešće se javljaju kod djece mlađe od pet godina dok je kod starije djece veća učestalost afebrilnih napadaja. Febrilne konvulzije mogu biti prvi pokazatelj osnovne bolesti djeteta ili se javiti nakon pojave simptoma osnovne bolesti (41). Prvi dan vrućice je razdoblje s najvećom učestalošću febrilnih konvulzija (1). Napadaji se pretežito javljaju kod vrijednosti od 39 °C uz individualne razlike kod svakog bolesnika. Visina tjelesne temperature, koja prosječno iznosi 39,4 °C, najbitniji je rizični faktor za nastanak konvulzija bez obzira na brzinu porasta tjelesne temperature (47,48). Prosječno trajanje febrilnih konvulzija iznosi 4-7 minuta, uz samo 10-15% napadaja dužeg trajanja (8,47,49). Simptomi i znakovi febrilnih konvulzija uključuju gubitak svijesti, promjenu obrasca disanja, cijanozu, pojavu pjene na ustima, generalizirane ili žarišne motoričke trzaje te okretanje očnih jabučice ili fiksaciju pogleda (50).

S obzirom na kliničke, dijagnostičke i prognostičke razlike febrilne konvulzije dijelimo na jednostavne i složene (3). Jednostavne febrilne konvulzije su najčešći oblik febrilnih konvulzija. Predstavljaju kratkotrajne, generalizirane napadaje bez recidiva u razdoblju od 24 sata od prvog napadaja (10,44). Generalizirani tonično-klonički napadaji najčešća su klinička prezentacija jednostavnih febrilnih konvulzija, dok se tonički i atonički napadaji susreću rjeđe. Trajanje jednostavnih febrilnih konvulzije definirano je vremenskim razdobljem do 15 minuta, ali medijan trajanja napadaja iznosi tri do četiri minute (8). Promjene neurološkog statusa neposredno nakon napadaja su kratkotrajne i ne zahtijevaju posebnu neurološku obradu (6). Vrućicu nije uvijek moguće detektirati tijekom napadaja, ali mora biti prisutna tijekom postiktalnog razdoblja ili kao simptom osnovne bolesti (51). Složene febrilne konvulzije karakterizirane su žarišnim, produženim napadajima s visokim rizikom od recidiva u razdoblju od 24 sata od prvog napadaja (3,8). Incidencija složenih napadaja iznosi 20% (8). Oporavak od jednostavnih febrilnih konvulzija je spontan i brz, dok složene febrilne konvulzije ponekad zahtijevaju primjenu lijekova. Primarno jednostavne febrilne konvulzije mogu postati složenog karaktera, kao što i ponavljajući napadaji mogu biti različite kliničke prezentacije (6). Djeca s razvojnim anomalijama te djeca mlađe životne dobi imaju veći rizik za razvoj složenih febrilnih konvulzija. Istraživanje, koje je uključivalo 158 djece s prvom epizodom febrilnih konvulzija, dokazalo je da se produljen napadaj javlja u 18% slučajeva te je povezan s mlađom životnom dobi i razvojnim anomalijama djeteta (8). Febrilne konvulzije praćene postiktalnom prolaznom hemiparezom (Toddova pareza) najrjeđi su oblik napadaja s incidencijom od 0,4-2 % (14,52).

Produljene napadaje zaustavljene antikonvulzivnom terapijom u razdoblju kraćem od 15 minuta klasificiramo u skupinu složenih febrilnih konvulzija (53). Poseban entitet povezan s febrilnim konvulzijama naziva se febrilni epileptički status. Definiira se kao kontinuirani napadaj trajanja duljeg od 30 minuta ili serija kratkih napadaja bez oporavka svijesti između pojedinih napadanja (9). Sigurni klinički znakovi prestanka napadaja su zatvorene oči i duboki udah bolesnika. Prisutnost otvorenih očnih jabučica znak je aktivnog napadaja bez obzira na prestanak motoričke aktivnosti (54). Istraživanja su pokazala da medijan trajanja febrilnog epileptičkog statusa iznosi 68 minuta, najčešće se radi o kontinuiranom napadaju žarišnog karaktera, a može biti i prva manifestacija febrilnih konvulzija (27,54). Kliničkim pregledom teško je razlučiti radi li se o epileptičkom statusu, encefalitisu ili meningitisu što zahtjeva dodatne dijagnostičke pretrage poput lumbalne punkcije i analize cerebrospinalne tekućine. Istraživanja su pokazala da je u takvim slučajevima u 82% slučajeva konačna dijagnoza febrilni epileptički status (22). Bolesnici s febrilnim epileptičkim statusom imaju u obiteljskoj i osobnoj anamnezi veću učestalost epilepsije u odnosu na oboljele od drugih oblika febrilnih konvulzija (55).

## 1.5 Diferencijalna dijagnoza

Prilikom postavljanja dijagnoze febrilnih konvulzija potrebno je kliničkim i dijagnostičkim metodama isključiti brojna febrilna i afebrilna stanja koja se mogu prezentirati kliničkom slikom febrilnih konvulzija. Napadaji praćeni infekcijom središnjeg živčanog sustava, motorički napadaji neepileptogenog podrijetla te genetski oblici epilepsije povezani s vrućicom najčešći su diferencijalno dijagnostički izazovi (6). Febrilne konvulzije treba razlikovati od drhtavice koja je jedan od mehanizama tijela za regulaciju tjelesne temperature. Prezentira se finim, ritmičkim, oscilatornim i nevoljnim pokretima s ciljem zagrijavanja tijela. Mnogobrojna zdravstvena stanja mogu biti okidači za drhtavicu, ali najčešće je posljedica infektivne bolesti praćene visokom tjelesnom temperaturom. Drhtavica se javlja obostrano na tijelu, ne zahvaća dišne mišice ni mišice lica te ne dovodi do poremećaja stanja svijesti (56). Upale moždanih ovojnica (meningitis) i moždanog tkiva (encefalitis) mogu dovesti do epileptičkih napadaja praćenih vrućicom. Klinička slika meningitisa, koja uključuje poremećaj stanja svijesti, uz pozitivne meningealne znakove dovoljan je kriterij za isključivanje dijagnoze febrilnih konvulzija. Meningealni znakovi prisutni su kod 60 % dojenčadi s meningitisom, a njihov izostanak nije ključan kriteriji za dijagnozu meningitisa (57). Razvojem cjepiva protiv bakterijskih uzročnika meningitisa, kao što su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tip B (Hib), stopa obolijevanja od bakterijskog meningitisa je značajno smanjena.

Analiza cerebrospinalne tekućine ,kod bolesnika s napadajem kao jedinom indikacijom, pozitivna je na meningitis kod manje od 1% slučajeva, a manje od 50% meningitisa je bakterijskog podrijetla (58–60). Meningitis je češća dijagnoza kod bolesnika s epileptičkim statusom praćenim vrućicom, nego kod kratkotrajnih napadaja tijekom vrućice (6). Retrospektivno istraživanje je dokazalo da je učestalost meningitisa kod bolesnika s epileptičkim statusom tijekom vrućice 0,8% (28). Virusne infekcije središnjeg živčanog sustava prezentiraju se s blažom kliničkom slikom u odnosu na bakterijske infekcije. Dijagnoza virusnih meningitisa i encefalitisa temelji se na kliničkom pregledu, lumbalnoj punkciji te mikrobiološkim testovima (6). Febrilni konvulzivni napadaji mogu biti prva klinička prezentacija genetske epilepsije s febrilnim konvulzijama (engl. *Genetic epilepsy with febrile seizures plus*, GEFS+). GEFS+ je oblik epilepsije autosomno dominantnog obrasca nasljeđivanja uzrokovan brojim mutacijama gena za ionske kanale, uključujući ionske kanale natrija, kalija, kalcija, acetilkolina te brojne GABA kanale (6,61–64). Gen za natrijske kanale (SCN1B) povezan je s afebrilnim oblikom bolesti (65,66). U ranom obliku, GEFS+ se prezentira kliničkom slikom febrilnih napadaja, ali u odnosu na klasični oblik febrilnih konvulzija, napadaji perzistiraju i nakon šeste godine života te progrediraju u afebrilne oblike. Bolest se može prezentirati kao generalizirani ili žarišni napadaji te je najčešće toničko-kloničkog oblika (65–67). Bolest je ovisna o dobi te perzistira do adolescencije, uz rijetke oblike bolesti koji ostaju i u odrasloj dobi. Drevetov sindrom je druga genetska epilepsija važna u diferencijalnoj dijagnozi febrilnih konvulzija. Definirana je kao tvrdokorna mioklona epilepsija ranog djetinjstva (68). Bolest se u prvoj godini života prezentira poput složenih febrilnih konvulzija u obliku produljenih, generaliziranih kloničkih i hemikloničkih napadaja kod djeteta koje je urednog neurološkog razvoja. Okidač za napadaje je vrućica uzrokovana infekcijom ili cijepljenjem. Prognoza oboljelih od Drevetog sindroma se značajno razlikuje od prognoze bolesnika oboljelih od febrilnih konvulzija te uključuje refraktorne napadaje i poremećaj neurološkog razvoja bolesnika (69).

## 1.6 Dijagnoza

Dijagnoza febrilnih konvulzija prvenstveno se zasniva na točno definiranim kliničkim kriterijima koji uključuju temperaturu iznad 38 °C, starost bolesnika u razdoblju između šest mjeseci i pet godina, izostanak intrakranijalne infekcije, metaboličkih poremećaja i prethodnih afebrilnih napadaja (3,6). Kod bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama, edukacija skrbnika o mogućim ponavljanim konvulzijama te niskom riziku za razvoj epilepsije, bitnija je

od temeljite dijagnostičke obrade (70). Dojenčad i bolesnici sa složenim febrilnim konvulzijama zahtijevaju individualan pristup i temeljite dijagnostičke pretrage kako bismo isključili druge bolesti povezane s epileptičkim napadajima. Poseban oprez je potreban kod dojenčadi koja ima niži prag napadaja, nespecifične simptome intrakranijalne infekcije te brojna djeca nisu cijepljena protiv glavnih uzročnika bakterijskog meningitisa (2,6).

### **1.6.1 Anamneza**

Heteroanamneza je prvi korak u dijagnostici febrilnih konvulzija (3). Detaljan opis događaja ključan je za prikupljanje glavnih karakteristika napadaja, poput trajanja napadaja i prisutnosti žarišnih simptoma. Obiteljska, epidemiološka i osobna neurološka anamneza sastavni su dio dijagnostičke obrade djeteta s febrilnim konvulzijama (2).

### **1.6.2 Fizikalni pregled**

Opći fizikalni pregled i dodatni neurološki pregled upućuju na mogući uzrok napadaja i potrebu za dodatnom dijagnostikom. Pozitivni meningealni znakovi, promjena stanja svijesti, poremećen mišićni tonus ili promijenjeni vitalni znakovi, patološki su nalazi i zahtijevaju daljinu obradu. Bolesnici s febrilnim konvulzijama spontano se oporave unutar nekoliko minuta od napadaja. Otvorene oči s devijacijom očne jabučice znak su da je napadaj u tijeku uz mogući razvoj febrilnog epileptičkog statusa (6). Zatvorene oči i duboki udah bolesnika, najbolji su pokazatelji završetka napadaja (71). Temeljiti opći pregled usmjerava nas na potencijalni izvor infekcije, najčešće virusnog podrijetla.

### **1.6.3 Lumbalna punkcija**

Lumbalna punkcija je medicinski postupak kojim se dobije cerebrospinalna tekućina za daljnju analizu. Smjernice Američke pedijatrijske akademije preporučuju izvođenje lumbalne punkcije svim pacijentima s pozitivnim meningealnim znakovima i simptomima intrakranijalne infekcije, dojenčadi koja nisu cijepljena protiv *Streptococcus pneumoniae* i Hib-a te pacijentima koji primaju antibiotsku terapiju koja može prikriti znakove meningitisa (2). Febrilni epileptički status i pojava konvulzija drugog dana bolesti indikacije su koje bi trebalo razmotriti prilikom odluke o potrebi za lumbalnom punkcijom (72–74). Istraživanja su pokazala kako izvođenje lumbalne punkcije kod djece s febrilnim konvulzijama, a bez znakova intrakranijalne infekcije ne dovodi do pozitivnog nalaza za meningitis (75,76). Rezultati

istraživanja složenih febrilnih konvulzija doveli su do jednakih saznanja kao i kod primjene lumbalne punkcije kod bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama. Bolesnici s pozitivnim nalazom lumbalne punkcije imali su i pozitivne znakove meningitisa u kliničkoj slici (60). Većina bolesnika s bakterijskim meningitisom su dojenčad nepoznatog imunizacijskog statusa (77). Nalaz pleocitoze u cerebrospinalnoj tekućini zahtjeva dodatne mikrobiološke pretrage te isključuje dijagnozu febrilnih konvulzija (78).

#### **1.6.4 Laboratorijski nalazi**

Koncentraciju glukoze u serumu potrebno je odrediti svim bolesnicima s napadajem bez obzira na etiologiju (10). Bolesnici s jednostavnim febrilnim konvulzijama ne zahtijevaju laboratorijsku obradu ukoliko nemaju simptome poput povraćanja, dijareje, poremećenog unosa tekućine te znakova dehidracije i edema (2). Mjerenje serumske koncentracije glukoze i uzimanje hemokulture potrebno je kod bolesnika kojima će se izvršiti lumbalna punkcija (6). Kod bolesnika sa složenim febrilnim konvulzijama potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku i status elektrolita jer je hiponatrijemija kod ovih bolesnika česta te povećava rizik za recidiv napadaja (48,79). Primjena hipotonične otopine kod bolesnika sa složenim febrilnim konvulzijama je kontraindicirana (48). Naime, istraživanja su pokazala da je serumska koncentracija natrija obrnuto proporcionalna riziku za recidiv febrilnih konvulzija (80,81).

#### **1.6.5 Slikovna dijagnostika**

Slikovna dijagnostika središnjeg živčanog sustava nije ključna za postavljanje dijagnoze febrilnih konvulzija. Kompjutorska tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MRI) nisu indicirane kod oboljelih od jednostavnih febrilnih konvulzija jer je nalaz kod takvih bolesnika uredan (2,74,82). Bolesnici sa složenim febrilnim konvulzijama i poremećajima u razvoju zahtijevaju primjenu MR-a zbog povećanog rizika od razvoja epilepsije (83). Povećan opseg glave, perzistentni neurološki poremećaj nakon napadaja te znakovi porasta intrakranijalnog tlaka su indikacije za hitnu neurološku slikovnu dijagnostiku (74,82,84).

#### **1.6.6 Elektroencefalogram**

Elektroencefalografija (EEG) se ne preporučuje kao rutinska metoda kod oboljelih od jednostavnih febrilnih konvulzija (2). EEG je indiciran kod oboljelih od složenih febrilnih konvulzija sa žarišnim, dugotrajnim napadajima zbog povećanog rizika od razvoja epilepsije



(6). Unatoč tome što primjena EEG-a nije vremenski određena, istraživanje je pokazalo da je primjena EEG-a 72 sata nakon febrilnog epileptičkog statusa korisna za procjenu rizika za razvoj epilepsije (85). Smjernice za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija u Hrvatskoj preporučuju primjenu EEG-a kod složenih febrilnih konvulzija u što kraćem vremenskom razdoblju s ciljem ranog otkrivanja virusnog encefalitisa (3).

### **1.6.7 Genetička testiranja**

Kod bolesnika s višestrukim, produljenim napadajima žarišnog tipa, u mlađoj životnoj dobi od 12-18 mjeseci postavlja se sumnja na Dravetov sindrom koji se potvrđuje genetskim testiranjem. Pozitivna obiteljska anamneza i teža klinička slika febrilnih konvulzija nisu indikacija za primjenu genskih testova (6).

## **1.7 Liječenje**

Liječenje febrilnih konvulzija moguće je tek nakon temeljite dijagnostičke obrade kojom se potvrđuje dijagnoza bolesti te isključuje druga etiologija napadaja.

### **1.7.1 Akutno liječenje**

Vrsta febrilnih napadaja i brzina oporavka u postiktalnom razdoblju određuju način liječenja. Temelj liječenja febrilnih konvulzija zasniva se na primjeni antipiretika i antikonvulzivnih lijekova. Kod bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama i spontanom oporavkom svijesti nije potrebna primjena antikonvulzivnih lijekova. Edukacija skrbnika o riziku za ponovljene febrilne napadaje te primjena osnovnih antipiretičkih metoda, prikladna su terapija jednostavnih napadaja (3). Primjena antikonvulzivnih lijekova tijekom febrilnih konvulzija indicirana je u slučaju produljenih napadaja u trajanju duljem od pet minuta. Prva linija lijekova za prekid febrilnih konvulzija su intravenski benzodiazepini. Najčešće primjenjivani benzodiazepini su diazepam (0,1-0,2 mg/kg) i lorazepam (0,05-0,1 mg/kg) uz mogućnost ponavljanja maksimalne doze ukoliko napadaj perzistira. Zbog supresivnog učinka benzodiazepina na dišni sustav bolesnika, potrebno je monitoriranje vitalnih funkcija za vrijeme i nakon napadaja (86). Istraživanja su pokazala jednaku učinkovitost i djelovanje na dišni sustav kod oba lijekova uz blago povećanu sedaciju bolesnika prilikom primjene lorazepama (87). Ukoliko venski put bolesnika nije dostupan moguća je primjena lijekova putem oralne, nazalne

i rektalne sluznice (86). Benzodiazepini, koji se primjenjuju navedenim načinom su midazolam, diazepam i lorazepam. Primjena diazepamama putem rektalne sluznice u terapijskoj dozi od 0,5 mg/kg najčešći je način zaustavljanja febrilnih konvulzija u uvjetima izvan bolnice (88). Midazolam je antikonvulzivni lijek koji se koristi za liječenje febrilnih konvulzija kao otopina za oralnu sluznicu u terapijskoj dozi od 0,2 mg/kg. Moguća je i primjena lorazepamama preko nazalne sluznice, međutim lijek nije registriran u Hrvatskoj (86). Bez obzira na vrstu i način primjene benzodiazepina, učestalost depresije dišnog sustava je jednaka kod svih lijekova (86). Febrilni epileptički status liječi se istim protokolom kao i drugi epileptički statusi. Inicijalna terapija uključuje primjenu benzodiazepina uz dodatak drugih antikonvulzivnih lijekova, levetiracetama, valproata, fosfenitoina ili fenobarbital ukoliko izostane učinak benzodiazepina (89). Febrilni epileptički status (FES) prezentira se dugotrajnim napadajima koje često nije moguće zaustaviti primjenom jednog lijeka (54,71). Nedostatnom primjenom antikonvulzivnih lijekova kod oboljelih od febrilnog epileptičkog statusa produžava se vrijeme trajanja napadaja kod 70% oboljelih (71). Rana primjena antikonvulzivnih lijekova smanjuje trajanje febrilnog epileptičkog statusa i poboljšava ukupni ishod kod takvih bolesnika (71). Prestanak motoričke, konvulzivne aktivnosti nije siguran znak prestanka napadaja, dok su zatvorene oči i duboki udah klinički značajni znakovi završetka napadaja (54). Primjena antipiretskih metoda s ciljem smanjenja tjelesne temperature bitan je terapijski postupak i kod bolesnika s febrilnim epileptičkim statusom. Oporavak svijesti nakon febrilnih napadaja produžen je kod bolesnika sa složenim febrilnim konvulzijama i nakon febrilnog epileptičkog statusa te zahtjeva detaljnu opservaciju bolesnika. Nemogućnost oporavka kognitivnih funkcija unutar pet minuta od prestanka napadaja ili prisutnost Toddove pareze povećava rizik od ponavljanja napadaja u razdoblju od 24 sata (90,91). Težina primarne bolesti koja izaziva vrućicu, mogućnost ambulantnog praćenja te suradljivost skrbnika, važni su za određivanje terapijskog pristupa oboljelim od febrilnih konvulzija (92).

### **1.7.2 Ponovljene febrilne konvulzije**

Prilikom donošenja odluke o potrebi za profilaktičkom terapijom ponovljenih febrilnih konvulzija potrebno je uzeti u obzir omjer korisnosti i potencijalno neželjenih učinaka lijekova. Istraživanja su pokazala da čimbenici poput pozitivne obiteljske anamneze na epilepsiju, ponovljene konvulzije tijekom iste febrilne bolesti, neprovocirani napadaj nakon febrilnog napadaja te razvojni poremećaji bolesnika povećavaju rizik za ponavljanje febrilnih konvulzija (93–95). Dob bolesnika prilikom prvog napadaja febrilnih konvulzija jedan je od čimbenik za

razvoj ponovljenih napadaja. Učestalost ponovljenih napadaja obrnuto je proporcionalna dobi djeteta te se kreće od 50-65% u dojenačkom razdoblju do 20% kod starije djece. Osim navedenih, čimbenici rizika za ponovljene febrilne konvulzije su i niska tjelesna temperatura na početku napadaja, žarišni oblik napadaja, kratko razdoblje od pojave vrućice do početka napadaja te povećana učestalost bolesti s febrilitetom (3,13). Učestalost recidiva je od 10% kod bolesnika bez rizičnih čimbenika do 50-100% kod bolesnika s tri ili više čimbenika rizika (3). Incidencija recidiva febrilnih konvulzija najveća je tijekom prve godine od prvog napadaja i iznosi 50-75% (93).

Ponovljene febrilne konvulzije u trajanju duljem od pet minuta prekidaju se primjenom diazepam klizme (0,5 mg/kg) ili midazolama bukalno od strane educiranih skrbnika (53,96). Intermitentna primjena diazepama i kontinuirana primjena fenobarbitala tijekom akutnog febrilnog stanja značajno smanjuju rizik za recidiv febrilnih napadaja, međutim ne preporuča se zbog pojave neželjenih posljedica lijekova kod više od 30% bolesnika (97). Istraživanja su pokazala da je intermitentna primjena levetiracetama potencijalno dobra terapijska opcija s manjom incidencijom neželjenih učinaka lijeka.

Adekvatna primjena antipiretika tijekom akutne febrilne bolesti ne utječe na učestalost ponovljenih febrilnih konvulzija (97–100). Istraživanja su pokazala da primjena antipiretika (paracetamol, ibuprofen ili diklofenak) nije učinkovita u smanjenju učestalosti recidiva napadaja u odnosu na placebo kontrolnu grupu (101). Djelovanje antipiretika temelji se na povećanju perifernog krvnog protoka te povećanom znojenju čime se gubitak topline povećava, ali brzina porasta tjelesne temperature i prag napadaja ostaju isti.

Antikonvulzivna profilaksa rijetko je indicirana, unatoč učinkovitom djelovanju na prevenciju ponovljenih napadaja. Naime, primjena antikonvulzivnih lijekova u obliku profilaktičke terapije smanjuje rizik za ponavljanje napadaja, dok se rizik za razvoj epilepsije ne mijenja, uz prisutnost mogućih nuspojava lijeka. Stoga, antikonvulzivna profilaksa nije indicirana kod bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama, ali je terapija izbora kod bolesnika sa složenim febrilnim konvulzijama i FES-om. Kod takvih bolesnika rizik za razvoj novog napadaja veći je od rizika neželjenih učinaka lijekova (92).

## **1.8 Prognoza**

Bolesnici s febrilnim konvulzijama imaju povoljan ishod bolesti. Blagi porast mortaliteta bilježi se kod bolesnika sa složenim febrilnim konvulzijama, neurološkim anomalijama i epilepsijom (15). Istraživanja su pokazala da ne postoji povezanosti između

febrilnih konvulzija i neuroloških komplikacija (22,52,102). Bolesnici s razvojnim anomalijama u osobnoj anamnezi i razvijenim afebrilnim napadajima imaju povećan rizik od promjena kognitivnih i motoričkih funkcija (52). Kod bolesnika oboljelih od febrilnih konvulzija rizik za razvoj epilepsije je 1-2 % veći od opće populacije za jednostavne febrilne konvulzije i 5-10 % veći za složene febrilne konvulzije. Razvojne anomalije središnjeg živčanog sustava i složeni oblik bolesti povećavaju rizik za razvoj epilepsije za 18 puta u odnosu na djecu bez povijesti febrilnih konvulzija (7). Prognostički faktori za razvoj epilepsije uključuju i pozitivnu obiteljsku anamnezu na epilepsiju, postiktalne promjene poput Toddove pareze, kratak period između pojave vrućice i početka napadaja, razvoj febrilnih konvulzija nakon treće godine života te višestruke recidive napadaja (103). Porastom broja ponavljanih febrilnih konvulzija povećava se rizik za razvoj epilepsije i do 10 puta. EEG je važna metoda za procjenu rizika za razvoj epilepsije, ali nije osnova za donošenje odluke o liječenju bolesnika (104). Promjene u EEG-u prisutne su s većom učestalosti kod bolesnika s dugotrajnim, žarišnim napadajima nego kod bolesnika s jednostavnim konvulzijama. Nije određeno optimalno vrijeme za primjenu EEG-a nakon napadaja, a prolazne promjene EEG-a prisutne su kod 50% bolesnika unutar deset dana nakon napadaja (48). Žarišno usporavanje ili atenuacija valova na EEG-u u prva tri dana od febrilnog epileptičkog statusa, povezano je s razvojem epilepsije i akutnim promjenama hipokampusa detektiranim MR-om (85). Vrsta epilepsije koju razvijaju bolesnici s febrilnim konvulzijama je individualna. Promjene u hipokampusu, dokazane kod bolesnika sa složenim oblikom konvulzija neposredno nakon napadaja, nisu povezane s većom učestalosti epilepsije temporalnog režnja bolesnika. Sklerotične promjene u hipokampusu mogu biti posljedica akutne ozljede tijekom febrilnih konvulzija ili znak ranijeg oštećenja (92,105,106). Febrilne konvulzije nisu povezane s razvojem specifičnih oblika epilepsije (107). Ponovljeni febrilni napadaji, razvoj epilepsije i recidiv FES-a neželjene su ishodi febrilnog epileptičkog statusa s nedefiniranom incidencijom (92,108).

## **1.9 Benigne konvulzije s blagim gastroenteritisom**

Benigne konvulzije s blagim gastroenteritisom (engl. *Benign convulsions with mild gastroenteritis*, CwG) poseban su klinički entitet. Definirane su kao afebrilne konvulzije tijekom virusne infekcije gastrointestinalnog sustava kod prethodno zdrave djece (109). Afebrilni napadaji nisu posljedica infekcije središnjeg živčanog sustava, dehidracije niti metaboličkih i elektrolitnih poremećaja. Osnovna karakteristika benignih konvulzija je izostanak patoloških promjena u kliničkim, laboratorijskim i dijagnostičkim nalazima (110).

Međutim, nova istraživanja pokazuju povezanost CwG-a s povećanom koncentracijom mokraćne kiseline ili niskom koncentracijom natrija u krvi (109,111,112). Bolest je ograničena s dobi i javlja se kod bolesnika u dobi do šest godina s najvećom incidencijom između 12. i 24. mjeseca života. Učestalost bolesti veća je kod dječaka te tijekom hladnijeg razdoblja godine (109).

Akutni gastroenteritis je bolest s visokom incidencijom u pedijatrijskoj populaciji. Gastroenteritis, povezan s benignim konvulzijama, prezentira se s blagom kliničkom slikom bez znakova teške dehidracije i poremećaja elektrolita. Enteralni virusi povezani s CwG-om su rotavirus, norovirus, adenovirus, astrovirus i sapovirus (109,113).

Vremenski interval od pojave simptoma osnovne bolesti do početka napadaja najčešće je 2 dana (114). Klinički se prezentira kao generalizirani napadaj u trajanju do 5 minuta. Žarišni napadaji nisu česta manifestacija CwG-a, ali se javljaju s većom učestalošću nego kod drugih oblika febrilnih konvulzija. Unatoč tome što se 35-70,9% konvulzija ponavlja u serijama napadaja tijekom razdoblja od 24 sata, nije dokazan povećan rizik za razvoj epilepsije (109). Rotavirus i norovirus su najčešće izolirani virusi kod bolesnika s CwG-om. Učestalost gastroenteritisa uzrokovanih rotavirusom se smanjila pojavom cjepiva, dok se učestalost gastroenteritisa uzrokovanih norovirusom povećala (113). Incidencija CwG je ostala ista nakon pojave cjepiva za rotavirus. Primjena antikonvulzivnih lijekova u akutnoj fazi bolesti, rijetko je indicirana jer su napadaji ograničenog trajanja te se ne ponavljaju nakon razdoblja od 24 sata (115). Prognoza bolesnika s benignim konvulzijama s blagim gastroenteritisom je povoljna i ne zahtjeva kontinuiranu primjenu lijekova. Bolesnici se uredno neurološki razvijaju nakon bolesti (109).

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **Glavni cilj**

Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost, kliničke značajke, etiologiju i ishod bolesnika liječenih zbog febrilnih konvulzija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split

## **Sekundarni ciljevi**

1. Istražiti koliki je udio febrilnih konvulzija u tijeku gastroenterokolitisa
2. Usporediti kliničke značajke, etiologiju i ishod bolesnika koji imaju febrilne konvulzije u tijeku gastroenterokolitisa s bolesnicima koji imaju febrilne konvulzije u tijeku drugih febrilnih bolesti

### **3 MATERIJALI I METODE**



### **3.1 Ustroj istraživanja**

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje na svim bolesnicima hospitaliziranim zbog febrilnih konvulzija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije u razdoblju od 1. veljače 2023. do 1. ožujka 2023. Analizirana su otpusna pisma i povijest bolesti ispitanika dostupna u elektronskom i pisanom obliku.

### **3.2 Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na uzorku od 214 ispitanika hospitaliziranih zbog febrilnih konvulzija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2022. godine.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji imaju postavljenu dijagnozu epilepsije i novorođenčad.

### **3.3 Opis istraživanja**

Tijekom istraživanja su prikupljeni podatci iz medicinske pismohrane i računalnog programa Bolničkog informatičkog sustava (BIS) Klinike za dječje bolesti KBC-a Split. Iz medicinske dokumentacije bolesnika uključenih u uzorak prikupljeni su demografski, klinički, laboratorijski i dijagnostički podatci.

Iz dostupne dokumentacije ekstrahirani su podatci o osobnoj i obiteljskoj anamnezi, perinatalnom razvoju, kliničkim simptomima, tipu i trajanju konvulzija te ponavljanje napadaja tijekom hospitalizacije. Analizirani su i mehanizmi prestanka napadaja, vremenski interval do recidiva i potreba za primjenom antikonvulzivnih lijekova. Iz kliničkog statusa ispitanika prikupljeni su podatci o gastrointestinalnim i respiratornim simptomima te znakovima dehidracije.

Iz laboratorijske analize krvi prikupljeni su podaci o broju leukocita, koncentraciji hemoglobina, C reaktivnog proteina (CRP), elektrolita, šećera u krvi, dušičnih spojeva te jetrenih i mišićnih enzima. Osim laboratorijskih pretraga, dijagnostičke metode uključivale su primjenu lumbalne punkcije, elektroencefalogram, slikovne pretrage i mikrobiološki nalaz.

Za potrebe analize među grupama pacijenti su podijeljeni s obzirom na osnovnu bolest u tijeku koje se javljaju febrilne konvulzije na pacijente s gastroenterokolitisom te pacijente s ostalim febrilnim bolestima. Dodatno, podijelit će se i međusobno usporediti karakteristike s obzirom na dokazanog uzročnika febrilne bolesti u tijeku koje se javljaju febrilne konvulzije - između najčešćeg dokazanog uzročnika gastroenterokolista i najčešćeg uzročnika respiratorne infekcije.

### **3.4 Statistička analiza podataka**

Svi prikupljeni podaci uneseni su u program za izradu proračunskih tablica Microsoft Excel. Za prikaz podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci za nominalne podatke te medijani i rasponi za ordinalne podatke.

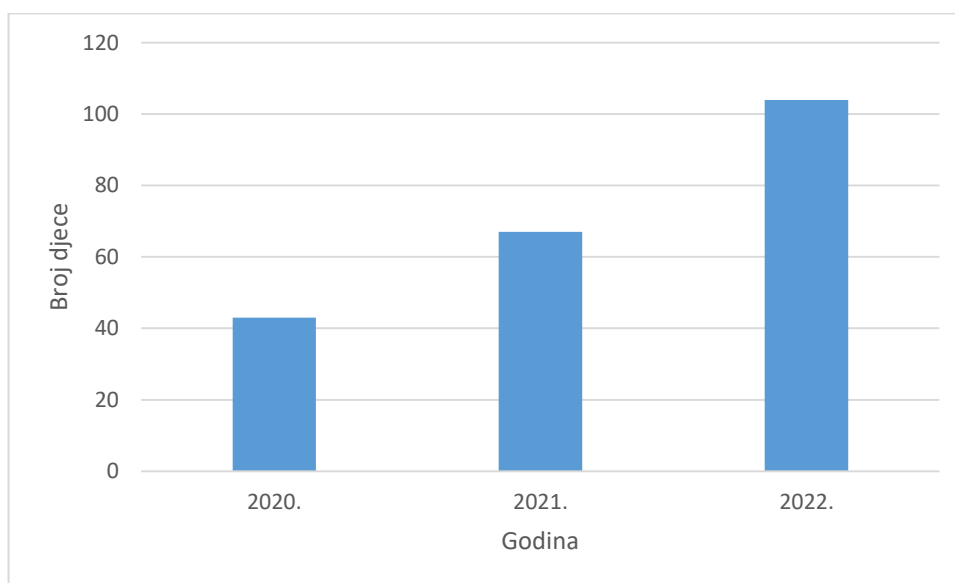
Za statističku obradu podataka je korišten program SPSS 24 (SPSS, Inc.; Chicago, SAD). Za usporedbu kvalitativnih vrijednosti korišten je  $\chi^2$  test, dok je za usporedbu kvantitativnih vrijednosti korišten Studentov t-test. Vrijednosti  $p < 0,05$  smatrane su statistički značajnima.

### **3.5 Etička načela**

Provedbu istraživanja je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split, Klasa: 500-03/23-01/15; Ur. broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02.

## **4 REZULTATI**

Istraživanje je provedeno na uzorku od 214 ispitanika hospitaliziranih zbog febrilnih konvulzija na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. Raspodjela s obzirom na godinu postavljanja dijagnoze je bila sljedeća: tijekom 2020. godine dijagnosticirana su 43 (20,1%), u 2021. godini 67 (31,3%) te u 2022. 104 (48,6%) slučaja febrilnih konvulzija (Slika 1).



Slika 1. Razdioba s obzirom na godinu postavljanja dijagnoze

#### **4.1 Značajke djece hospitalizirane zbog febrilnih konvulzija**

Od ukupno 214 ispitanika, 120 (56,1%) je muškog spola, a 94 (43,9%) je ženskog spola. Medijan životne dobi svih ispitanika iznosio je 23 mjeseca. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na febrilne konvulzije imalo je 74 (35,2%) ispitanika, a pozitivnu osobnu anamnezu na febrilne konvulzije imalo je 40 (18,7%). Ispitivanjem perinatalne anamneze utvrđeno je da je srednja vrijednost gestacijske dobi ispitanika bila 40 tjedana. Srednja vrijednost rodne mase ispitanika iznosila je 3450 g , a Apgar ocjena u prvoj minuti života iznosila je 10 bodova. Kod najvećeg broja djece, 156 (72,9%), bili su prisutni klinički znakovi infekcije dišnog sustava, dok je znakove gastroenterokolitisa imalo 70 (32,7%) ispitanika. Kod čak 75,4% ispitanika, uzročnik nije izoliran. Od izoliranih uzročnika, najčešće su prijavljeni Rotavirus i SARS-CoV-2 (7,3%). Infekcija s više virusnih uzročnika dokazana je kod 1 (0,5%) ispitanika. Medijan trajanja hospitalizacije bio je 3 dana (Tablica 1).

**Tablica 1.** Značajke djece hospitalizirane zbog febrilnih konvulzija

<b>Značajka</b>	
Spol, (n, %)	
Muški	120 (56,1)
Ženski	94 (43,9)
Dob, mjeseci (medijan, raspon)	23 (3 – 131)
Pozitivna obiteljska anamneza na FK*, (n, %)	
NE	136 (64,8)
DA	74 (35,2)
Perinatalna anamneza (medijan, raspon)	
Gestacijska dob, tjedni	40 (28 – 42)
Rodna masa, grami	3450 (1250 – 5110)
Apgar ocjena - 1. minuta	10 (3 – 10)
Pozitivna osobna anamneza na FK, (n, %)	
NE	174 (81,3)
DA	40 (18,7)
Simptomi gastroenterokolitisa, (n, %)	
NE	144 (67,3)
DA	70 (32,7)
Respiratorni simptomi, (n, %)	
DA	156 (72,9)
NE	58 (27,1)
Izoliran uzročnik, (n, %)	
NE	144 (75,4)
Rotavirus	14 (7,3)
SARS-CoV-2	14 (7,3)
Virus influenza A	6 (3,2)
Escherichia Coli	4 (2,1)
Virus influenza B	3 (1,6)
Adenovirus	3 (1,6)
Campylobacter jejuni	1 (0,5)
RSV virus	1 (0,5)
Više virusnih uzročnika	1 (0,5)
Duljina trajanja hospitalizacije, dani (medijan, raspon)	3 (1 – 17)

\*Febrilne konvulzije

## 4.2 Kliničke značajke i terapija febrilnih konvulzija

S obzirom na vrstu febrilnih konvulzija, više od 15% ispitanika je imalo složene febrilne konvulzije (Tablica 2). Srednja vrijednost prve izmjerene tjelesne temperature nakon napadaja iznosila je 38,9 °C. Kod najvećeg broja djece, vremenski interval od početka bolesti do pojave napadaja iznosio je 1 dan (48,3%). Kod više od polovice ispitanika, napadaj je trajao manje od 3 minute (57,6%), dok je 1,6% ispitanika imalo napadaj koji je trajao dulje od 30 minuta. Napadaj febrilnih konvulzija je spontano prestao kod 160 (75,1%) ispitanika. Kod ispitanika, kod kojih febrilne konvulzija nisu spontano prestale, primijenjeni su lijekovi za zaustavljanje konvulzija. Najčešće primijenjeni lijek bio je diazepam u obliku rektalne klizme (86,8%). Tijekom hospitalizacije 6 (2,8%) ispitanika je ponovilo napadaj febrilnih konvulzija. Ponovljeni napadaj razvio se tijekom prvog dana hospitalizacije kod 5 (83,3%) ispitanika, dok je 1 (16,7%) ispitanik imao ponovljene febrilne konvulzije nakon trećeg dana hospitalizacije. Ponovljene febrilne konvulzija su spontano prestale kod 2 (28,6%) ispitanika. I u ovom slučaju lijek izbora za zaustavljanje febrilnih konvulzija bio je diazepam primijenjen intravenski kod 2 (33,3%) te u obliku rektalne klizme kod 4 (66,7%) ispitanika (Tablica 2).

**Tablica 2.** Kliničke značajke i terapija febrilnih konvulzija

<b>Značajka</b>	
Tip FK*, (n, %)	
Jednostavne	178 (83,2)
Složene	36 (16,8)
Prva izmjerena tjelesna temperatura, °C (prosjek, raspon)	38,9 (37 – 41)
Dan javljanja FK od početka bolesti, (n, %)	
1. dan	102 (48,3)
2. dan	72 (34,1)
3. dan	16 (7,6)
4. dan	5 (2,4)
5. dan	5 (2,4)
6. dan	4 (1,9)
više od 7 dana	7 (3,3)
Trajanje FK, (n, %)	
do 3 minute	114 (57,6)
3 do 5 minuta	42 (21,2)
5 do 15 minuta	32 (16,2)
15 do 30 minuta	7 (3,5)
više od 30 minuta	3 (1,5)
Spontano prestale FK, (n, %)	
DA	160 (75,1)
NE	53 (24,9)
Lijek za zaustavljanje konvulzija koje nisu spontano prestale, (n, %)	
Diazepam klizma	46 (86,8)
Diazepam intravenski	4 (7,5)
Midazolam intravenski	2 (3,8)
Feonbarbital intramuskularno	1 (1,9)
Ponavljanje FK tijekom hospitalizacije, (n, %)	
NE	208 (97,2)
DA	6 (2,8)
Dan ponovljenih FK od hospitalizacije, (n, %)	
1. dan	5 (83,3)
nakon 3. dana	1 (16,7)
Jesu ponovljene konvulzije spontano prestale, (n, %)	
NE	5 (71,4)
DA	2 (28,6)
Lijek za zaustavljanje ponovljenih FK, (n, %)	
Diazepam klizma	4 (66,7)
Diazepam intravenski	2 (33,3)

\*Febrilne konvulzije



### **4.3 Dijagnostička obrada djece s febrilnim konvulzijama**

Dijagnostička obrada ispitanika s febrilnim konvulzijama uključivala je laboratorijske pretrage krvi. Iz laboratorijskih nalaza krvi izmjerena je prosječna vrijednost parametra upale (CRP, leukociti), glukoze, hemoglobina, elektrolita te markera bubrežne funkcije (urea i kreatinin). Srednje vrijednosti laboratorijskih nalaza prikazane su u Tablici 3.

Lumbalna punkcija primijenjena je kod 14 (6,5%) ispitanika te je nalaz cerebrospinalnog likvora kod najvećeg broja ispitanika bio uredan. Kod malog broja ispitanika pronađene su pleocitoza (21,4%) i proteinorahija (7,1%). EEG nalaz je bio uredan kod najvećeg broja djece (83,2%), dok kod 23 (10,7%) ispitanika EEG nije učinjen. Patološki EEG nalazi pokazivali su žarišne promjene kod 7 (3,3%) i paroksizmalne promjene kod 6 (2,8%) ispitanika. Slikovne pretrage mozga uključivale su primjenu CT-a i MR-a mozga. CT mozga primijenjen je kod 8 (66,7%) ispitanika, a MR mozga kod 4 (33,3%) ispitanika. Svi nalazi slikovne dijagnostike su bili uredni.

**Tablica 3.** Dijagnostička obrada djece s febrilnim konvulzijama

<b>Značajka</b>	
Laboratorijski nalazi krvi (prosjek, raspon)	
CRP, mg/L	12,8 (0,6 -200)
Leukociti, x 10 <sup>9</sup> /L	11,7 (0,9 – 42,1)
Glukoza, mmol/L	5,9 (3,4 – 10)
Hemoglobin, g/L	117,3 (70 – 199)
Natrij, mmol/L	137 (130 – 165)
Kalij, mmol/L	4,3 (3,5 – 5,8)
Magnezij, mmol/L	0,9 (0,69 – 2,55)
Kalcij, mmol/L	2,4 (1,81 – 2,93)
Urea, mmol/L	4,2 (1 – 11)
Kreatinin, µmol/L	25,6 (12 – 70)
Lumbalna punkcija, (n, %)	
NE	200 (93,5)
DA	14 (6,5)
Laboratorijski nalazi likvora, (n, %)	
Leukociti	
Uredan nalaz	11 (78,6)
Pleocitoza	3 (21,4)
Proteini	
Uredan nalaz	13 (92,9)
Proteinorahija	1 (7,1)
Glukoza	
Uredan nalaz	14 (100,0)
EEG nalaz, (n, %)	
Uredan	178 (83,2)
Nije učinjen	23 (10,7)
Žarišne promjene	7 (3,3)
Paroksizmalne promjene	6 (2,8)
Slikovna pretraga, (n, %)	
CT mozga	8 (66,7)
MR mozga	4 (33,3)
Nalaz slikovne pretrage, (n, %)	
Uredan	12 (100,0)

#### **4.4 Usporedba pacijenata s febrilnim konvulzijama s obzirom na bolest u tijeku koje se javljaju febrilne konvulzije i uzročnika**

Statističkom analizom podataka nismo pronašli statistički značajnu razliku u kliničkim obilježjima febrilnih konvulzija koje se javljaju u tijeku akutnog gastroenterokolitisa u odnosu na febrilne konvulzije koje se javljaju u tijeku drugih infekcija (Tablica 4).

Međutim, usporedba dva najčešća dokazana uzročnika febrilnih konvulzija je pokazala da se febrilne konvulzije koje se javljaju u tijeku COVID-19 javljaju češće u 1. danu bolesti u odnosu na febrilne konvulzije koje se javljaju u tijeku infekcije Rotavirusom (76,9% prema 14,2%,  $P=0,046$ ) (Tablica 5).

**Tablica 4.** Usporedba pacijenata s obzirom na vrstu infekcije u tijeku koje je dijete imalo febrilne konvulzije

Čimbenik	Vrsta infekcije		P
	Gastroenterokolitis	Druge febrilne bolesti	
Spol, (n, %)			
Muški	36 (51,4)	87 (60,4)	0,136*
Ženski	34 (48,6)	57 (39,6)	
Dob, mjeseci (medijan, raspon)	27,8 (4 – 131)	27,9 (3 – 130)	0,188†
Visina temperature, °C (prosjeak, raspon)	38,7 (37 – 40)	38,9 (37 – 41)	0,488†
Dan javljanja FK‡ od početka bolesti, (n, %)			
1. dan	24 (34,8)	78 (55,3)	0,095*
2. dan	27 (39,1)	45 (31,9)	
3. dan	7 (10,1)	9 (6,4)	
4. dan	3 (4,4)	2 (1,5)	
5 dan	2 (2,9)	3 (2,1)	
6. dan	2 (2,9)	1 (0,7)	
više od 7 dana	4 (5,8)	3 (2,1)	
Trajanje FK, (n, %)			
do 3 minute	33 (50,8)	81 (60,9)	0,136*
3 do 5 minuta	15 (23,1)	27 (20,3)	
5 do 15 minuta	14 (21,5)	18 (13,5)	
15 do 30 minuta	2 (3,1)	5 (3,8)	
više od 30 minuta	1 (1,5)	2 (1,5)	
Pozitivna obiteljska anamneza na FK, (n, %)			
NE	52 (74,3)	84 (60,0)	0,108*
DA	18 (25,7)	56 (40,0)	
Spontano prestale FK, (n, %)			
DA	53 (75,7)	107 (74,8)	0,515*
NE	17 (24,3)	36 (25,2)	
Ponavljanje FK tijekom hospitalizacije, (n, %)			
NE	67 (97,1)	139 (97,2)	0,636*
DA	2 (2,1)	4 (2,8)	
Lumbalna punkcija, (n, %)			
NE	63 (90,0)	135 (94,4)	0,250*
DA	7 (10,0)	8 (5,6)	

\* hi-kvadrat test

† Studentov t-test

‡ Febrilne konvulzije

**Tablica 5.** Usporedba pacijenata s obzirom na uzročnika

Čimbenik	Uzročnik		<i>P</i> *
	SARS-CoV-2	Rotavirus	
Spol, (n, %)			
Muški	9 (64,3)	7 (50,0)	0,352
Ženski	5 (35,7)	7 (50,0)	
Dan javljanja FK <sup>†</sup> od početka bolesti, (n, %)			
1. dan	10 (76,9)	2 (14,2)	0,046
2. dan	3 (23,1)	5 (35,8)	
3. dan	0 (0,0)	2 (14,2)	
4. dan	0 (0,0)	2 (14,2)	
5 dan	0 (0,0)	1 (7,2)	
6. dan	0 (0,0)	1 (7,2)	
više od 7 dana	0 (0,0)	1 (7,2)	
Trajanje FK, (n, %)			
do 3 minute	5 (41,7)	9 (64,3)	0,352
3 do 5 minuta	4 (33,3)	2 (14,3)	
5 do 15 minuta	3 (25,0)	2 (14,3)	
15 do 30 minuta	0 (0,0)	0 (0,0)	
više od 30 minuta	0 (0,0)	1 (7,1)	
Pozitivna obiteljska anamneza na FK, (n, %)			
NE	8 (66,7)	12 (85,7)	0,248
DA	4 (33,3)	2 (14,3)	
Spontano prestale FK, (n, %)			
DA	10 (71,4)	12 (85,7)	0,324
NE	4 (28,6)	2 (14,3)	
Ponavljanje FK tijekom hospitalizacije, (n, %)			
NE	13 (92,9)	13 (92,9)	0,759
DA	1 (7,1)	1 (7,1)	
Lumbalna punkcija, (n, %)			
NE	14 (100,0)	11 (78,6)	0,111
DA		3 (21,4)	

\* hi-kvadrat test

† Febrilne konvulzije

## **5 RASPRAVA**

Ovo retrospektivno istraživanje pokazalo je da je u razdoblju od početka 2020. do kraja 2022. godine na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split dijagnosticirano ukupno 214 slučajeva febrilnih konvulzija. Rezultati ovog istraživanja ukazali su na porast incidencije febrilnih konvulzija tijekom promatranog trogodišnjeg razdoblja. Tako je pojavnost spomenutih napadaja u 2022. godini bila više od dva puta veća od pojavnosti u 2020. godini.

## **5.1 Kliničke karakteristike bolesnika s febrilnim konvulzijama**

Febrilne konvulzije su napadaji ograničene dobne pojavnosti koji se uobičajeno razvijaju između šestog mjeseca i pete godine života (2). Prethodno provedeno istraživanje je pokazalo da čak 90% bolesnika doživi prvi napadaj do treće godine života (10). Medijan pojave febrilnih konvulzija je u našem istraživanju iznosio 23 mjeseca što se uklapa u podatke dostupne u literaturi. Ova vrsta napadaja se nešto češće javlja kod muške u odnosu na žensku djecu (omjer 1,6:1) (14). Slično su pokazali i naši rezultati prema kojima je više od polovice ispitanika s febrilnim konvulzijama bilo muškog spola.

Prosječne vrijednosti gestacijske dobi, rodne mase i Apgar ocjene u prvoj minuti života naših ispitanika uglavnom nisu ukazivale na perinatalnu kompromitiranost koja bi potencijalno mogla utjecati na pojavnost ili obilježja kliničke slike febrilnih konvulzija. Pregledom literature ne pronalaze se studije koje su proučavale perinatalna obilježja djece s febrilnim konvulzijama.

Pozitivna obiteljska anamneza na febrilne konvulzija bila je prisutna kod više od jedne trećine ispitivane djece.

## **5.2 Čimbenici rizika**

Otprije je poznato da su virusne infekcije dišnog sustava najčešće primarne bolesti koje prethode razvoju febrilnih konvulzija (6). Kliničkim pregledom utvrđeno je da se najveći broj naših ispitanika prezentirao respiracijskim simptomima. Zanimljivo je da je SARS-CoV-2, prema rezultatima našeg istraživanja, uz Rotavirus bio najčešći izolirani uzročnik (7,3%) kod djece s febrilnim konvulzijama. Naime, prema rezultatima studije koja je istraživala povezanost COVID-19 s febrilnim konvulzijama, napadaje febrilnih konvulzija tijekom infekcije tim virusom razvilo je 0,5% ispitanika (31). Usporedba dva najčešća dokazana uzročnika febrilnih

konvulzija je pokazala da se febrilne konvulzije koje se javljaju u tijeku COVID-19 javljaju češće u 1. danu bolesti u odnosu na febrilne konvulzije koje se javljaju u tijeku infekcije Rotavirusom ( $P=0,046$ ). Također, svi bolesnici s COVID-om razvili su febrilne konvulzije tijekom prva dva dana bolesti, dok je kod 7,1% bolesnika s infekcijom Rotavirusom napadaj nastupio nakon više od 7 dana. Febrilne konvulzije tijekom infekcije Rotavirusom javile su se podjednako kod oba spola, dok je tijekom COVID-19 više od polovine ispitanika bila muškog spola. Ipak, naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu promjenu ( $p=0,352$ ). Febrilne konvulzije tijekom infekcije s dva najčešće izolirana uzročnika kod većine bolesnika su trajale kraće od 3 minute. Zanimljivo je, da tijekom COVID-a niti jedan ispitanik nije razvio febrilni epileptički status (FES). Pregledom literature nismo pronašli istraživanja koja su proučavala učestalost FES-a tijekom infekcije SARS-CoV-2, stoga nismo mogli usporediti rezultate s drugim istraživanjima. Nadalje, obiteljska anamneza na febrilne konvulzije bila je pozitivna s dvostruko većom pojavnosti kod djece s COVID-om u odnosu na djecu s infekcijom Rotavirusom. Ipak, ni ova razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,248$ ). Suprotno očekivanom, lumbalna punkcija indicirana je samo kod bolesnika s infekcijom Rotavirusom. Unatoč tome što ova metoda nije primijenjena kod nijednog bolesnika s COVID-om nismo dobili statistički značajnu razliku ( $p=0,111$ ).

Virus influenza A je jedan od glavnih uzročnika febrilnih konvulzija u azijskoj populaciji, dok je njegova zastupljenost u Europi znatno manja (28). Sukladno zamijećenoj tendenciji, rezultati naše studije ukazali su da influenza A ima manju ulogu u izazivanju febrilnih konvulzija. Istraživanje koje bavilo uzročnicima febrilnih konvulzija u Europi, pokazalo je da je Humani herpes virus 6 (HHV-6) najčešće izolirani virus kod oboljelih (24). HHV-6 često izaziva akutna febrilna stanja kod djece s vrhuncem pojavnosti između šest mjeseci i dvije godine života, kada je i osjetljivost za razvoj febrilnih konvulzija najveća (32). S druge strane, u našem istraživanju nije bilo ispitanika kod kojih je kao uzročnik febrilnog stanja bio izoliran HHV-6.

Bakterijske infekcije su uobičajeno popraćene visokim febrilitetom. Ipak, bakterije se rijetko spominju kao uzročnici febrilnih konvulzija (21). U našem istraživanju, bakterijski uzročnici (*C. jejuni* i *E. coli*) su izolirani kod samo pet (2,7%) bolesnika. Opisani rezultati su ograničeni činjenicom da kod više od tri četvrtine ispitanika uzročnik nije bio izoliran zbog čega bi potencijalnu ulogu febriliteta uzrokovanog bakterijskim agensima u etiopatogenezi febrilnih konvulzija trebalo dodatno razmotriti.



Osim uzročnika febrilnih stanja, istražili smo kada se najčešće u odnosu na pojavu povišene tjelesne temperature razvija napadaj febrilnih konvulzija. Uobičajeno se napadaj javlja tijekom prvog dana vrućice (1). Isto pokazuju i naši rezultati prema kojima je gotovo pola ispitanika razvilo febrilni napadaj u vremenskom razdoblju od 24 sata od početka bolesti. Visina tjelesne temperature, najvažniji je čimbenik rizika za razvoj febrilnih konvulzija, dok se za brzinu porasta temperature vjeruje da ima zanemarivu ulogu (4,11). Unatoč tome što se u literaturi navodi nastup napadaja pri tjelesnoj temperaturi iznad 39°C, otprije je dokazano da se jedna četvrtina napadaja razvija pri tjelesnoj temperaturi između 38-39°C (6). Štoviše, jedna studija je pokazala da se rizik za pojavu febrilnih konvulzija udvostručuje nakon što tjelesna temperature dosegne visinu od 38,33°C (19). Slično je pokazalo i naše istraživanje prema kojem je srednja vrijednost tjelesne temperature, izmjerena neposredno nakon napadaja, iznosila 38,9°C.

### **5.3 Kliničke značajke i terapija febrilnih konvulzija**

Jednostavne febrilne konvulzije, najčešći su klinički oblik bolesti (7). Čak 83,2% ispitanika u ovom istraživanju zadovoljilo je kriterije jednostavnih febrilnih konvulzija. To su kratkotrajni, generalizirani napadaji, čiji medijan trajanja napadaja iznosi tri do četiri minute (8). Kod više od polovice naših ispitanika konvulzije su trajale kraće od tri minute. Većina napadaja završava spontanom oporavkom svijesti, dok je kod napadaja koji traju duže od pet minuta (produljeni napadaji) potrebno primijeniti lijek za zaustavljanje konvulzija (3). Produljeni napadaj je u našem istraživanju imalo više od jedne petine ispitanika. Naši rezultati, uklopljeni u rezultate postojećih istraživanja, pokazali su da je spontani oporavak svijesti bio prisutan kod tri četvrtine bolesnika. Kod preostalih ispitanika primijenjeni su antikonvulzivni lijekovi. Najčešće primijenjeni lijek bio je diazepam u obliku rektalne klizme (86,8%), što je i inače primarna opcija za izvanbolničko zbrinjavanje napadaja ove vrste (86). Iako je, prema novim smjernicama za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija u Hrvatskoj, diazepam primijenjen intravenski lijek izbora za zaustavljanje febrilnih napadaja (3), u ovom istraživanju je primijenjen kod manje od 10% ispitanika.

Ponovljeni napadaji najčešće se javljaju u razdoblju od 24 sata od prve epizode febrilnih konvulzija (3). Opisano se uklapa u rezultate ovog istraživanja, u kojem se 83,3% ponovljenih napadaja razvilo tijekom prvog dana hospitalizacije. Kako većina recidiva nije spontano prestala, primijenjeni su lijekovi za zaustavljanje konvulzija, najčešće primijenjeni lijek je i

ovdje bio diazepam u obliku rektalne klizme. Složene febrilne konvulzije definirane su kao produljeni, žarišni napadaji s velikim rizikom od recidiva tijekom prvog dana hospitalizacije (7). Literatura navodi da incidencija složenih febrilnih konvulzija iznosi 20%, a prema našim rezultatima u trogodišnjem razdoblju u KBC-u Split incidencija je bila još i manja (16,8%). Duljina trajanja napadaja u vremenskom intervalu duljem od 30 minuta definirana je kao febrilni epileptički status (9). Navedeni oblik bolesti razvio je najmanji broj ispitanika (1,6%). Obzirom da je većina ispitanika imala jednostavni oblik nije zahtijevala dodatnu dijagnostičku obradu pa je medijan trajanja bolničkog liječenja iznosio tri dana.

## 5.4 Dijagnoza

Dijagnoza febrilnih konvulzija zasniva se na točno definiranim kliničkim kriterijima koji uključuju: tjelesnu temperaturu iznad 38°C, dob bolesnika između šest mjeseci i pet godina, izostanak infekcije središnjeg živčanog sustava, metaboličkih poremećaja i prethodnih afebrilnih napadaja (3). Svi naši ispitanici zadovoljili su navedene kriterije. Osim anamneze i fizikalnog pregleda, ispitanicima su učinjene i dodatne dijagnostičke pretrage. Iz laboratorijskih nalaza krvi, analizirani su koncentracije upalnih parametara, elektrolita, šećera, hemoglobina i parametara bubrežne funkcije. Većina nalaza bila je u referentnim vrijednostima. Iznimka su bili upalni parametri (CRP i leukociti), čija je prosječna vrijednost bila blago povećana. Pregledom literature, pronašli smo istraživanja koja pokazuju povezanost hiponatrijemije s febrilnim konvulzijama i rizikom za ponavljanje istih (21,79,81). Ipak, slične promjene kod naših ispitanika nisu zapažene.

Željezo je važan nutritivni čimbenik za rast i razvoj djece. Nedostatak željeza povezan je s poremećenom funkcijom brojnim organskih sustava, uključujući i središnji živčani sustav. Jedan od prvih pokazatelja nedostatka željeza je smanjena koncentracija hemoglobina u serumu. Nedostatak željeza je, štoviše, potencijalni čimbenik rizika za razvoj febrilnih konvulzija (44,116). Laboratorijski nalazi nisu ukazali na sličnu pojavu u našem istraživanju.

Lumbalna punkcija, kao invazivna metoda kojom se dobije cerebrospinalni likvor za biokemijsku i mikrobiološku analizu, indicirana je u slučaju sumnje na intrakranijalnu infekciju te kod nerazjašnjene kliničke slike bolesnika. Također, indikacija za primjenu spomenute dijagnostičke metode je nepoznat status imunizacije bolesnika na bakterijske uzročnike meningitisa (2). U uzorku djece čije smo podatke analizirali, lumbalna punkcija bila je primijenjena u 6,5% slučajeva, a nalazi analize cerebrospinalne tekućine su najčešće bili bez

osobitosti. Opisano se uklapa u rezultate dostupne iz drugih istraživanja prema kojima su nalazi bili patološki samo kod djece s kliničkim znakovima infektivnog meningitisa (76). Kod malog broja ispitanika pronađene su pleocitoza (21,4%) i proteinorahija (7,1%). Prema literaturi, pleocitoza uzrokovana febrilnim konvulzijama, posljedica je prolaznog poremećaja krvno-moždane barijere i potencijalno inducirane periferne leukocitoze (117). Zanimljivo je da su rezultati istraživanja, koje je proučavalo utjecaj febrilnih konvulzija na pojavu pleocitoze u cerebrospinalnoj tekućini, pokazali da je pleocitoza u tijeku febrilnih konvulzija izrazito rijetka pojava te da isključuje dijagnozu febrilnih konvulzija (78).

Elektroencefalografija nije rutinska metoda za dijagnozu febrilnih konvulzija već je metoda procjene rizika za razvoj ponovljenih napadaja ili novonastale epilepsije (16). Prema smjernicama, indicirana je kod bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za složene febrilne konvulzije (3). Analizom nalaza EEG-a, utvrđeno je da kod najvećeg broja ispitanika nije bilo patoloških promjena (83,2%). Kod preostalih, EEG je pokazivao promjene žarišnog i paroksizmalnog karaktera. Opisana pojava najčešće nije zabrinjavajuća obzirom na činjenicu se kod 50% bolesnika s febrilnim konvulzijama slične promjene u EEG-u mogu pronaći i deset dana nakon napadaja, a da ne postoje jasne kliničke reperkusije koje bi ukazivale na razvoj epilepsije.(48).

Slikovne pretrage mozga (CT i MR) nisu presudne za postavljanje dijagnoze pa se primjenjuju samo kod bolesnika s povećanim rizikom za razvoj epilepsije (83). U našem su istraživanju svi ispitanici imali uredne nalaze slikovnih pretraga mozga.

## **5.5 Febrilne konvulzije u tijeku gastroenterokolitisa**

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je istražiti koliki udio febrilnih konvulzija se javlja u tijeku gastroenterokolitisa. Također, uspoređivali smo kliničke značajke, etiologiju i ishod takvih bolesnika s bolesnicima koji imaju febrilne konvulzije u tijeku drugih infekcija. Više od jedne trećine naših ispitanika, prezentiralo se kliničkom slikom akutnog gastroenterokolitisa. Obzirom da kod nijednog ispitanika nije bila prisutna teška dehidracija, svi ispitanici su imali blagi oblik bolesti. Rotavirus je bio najčešće izoliran mikroorganizam u našem istraživanju (7,3%). Prema prethodno provedenim studijama, benigne konvulzije s blagim gastroenterokolitisom najčešće su uzrokovane infekcijama Rotavirusom i Norovirusom (113). Pojavom cjepiva za Rotavirus, smanjila se učestalost gastroenterokolitisa uzrokovanih tim virusom, dok je Norovirus postao vodeći uzročnik navedene bolesti (109). Ipak, Norovirus,

prema rezultatima našeg istraživanja, nije izoliran kod ni kod jednog ispitanika. Kod malog broja ispitanika izolirani su Adenovirus i bakterija *Campylobacter jejuni*.

Analizirano je vrijeme pojavljivanja napadaja u odnosu na početak bolesti. Najveći broj febrilnih konvulzija razvio se tijekom prvog dana gastroenterokolitisa kao i tijekom drugih febrilnih bolesti. Kod više od polovine ispitanika napadaj je trajao kraće od tri minute. Zamijetili smo da je kod djece s febrilnim konvulzijama u sklopu drugih infekcija, obiteljska anamneza na febrilne konvulzije bila češće pozitivna nego u slučaju gastroenterokolitisa. Ipak, zamijećena tendencija nije bila statistički značajna.

Obzirom da literatura opisuje febrilne konvulzije u tijeku gastroenterokolitisa kao napadaje bez promjena u cerebrospinalnoj tekućini (109), pretpostavili smo da se lumbalna punkcija nije primjenjivala kod bolesnika s gastroenterokolitisom. Suprotno očekivanjima, lumbalna punkcija je primijenjena s dva puta većom učestalosti kod bolesnika s gastroenterokolitisom u odnosu na ostale bolesnike, iako ni ova razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,250$ ). Zanimljivo je da je prosječna vrijednost tjelesne temperature naših ispitanika s gastroenterokolitisom iznosila  $38,7^{\circ}\text{C}$ , iako su benigne konvulzije definirane kao afebrilni napadaji (109). Iako su se febrilne konvulzije kod više od polovine ispitanika bez gastroenterokolitisa javile tijekom prvog dana bolesti, što nije bio slučaj kod bolesnika s gastroenterokolitisom, rezultati nisu pokazali statistički značajnu promjenu ( $P=0,095$ ). Ipak, prema jednom retrospektivnom istraživanju, 2. dan bolesti je najčešće vrijeme javljanja benignih konvulzija u tijeku gastroenterokolitisa (112). Slično su pokazali i naši rezultati kod kojih se više od jedne trećine napadaja javilo drugog dana bolesti. Bolest se javlja kod djece mlađe od šest godina s blago povećanom incidencijom kod muškog spola (28). Stoga, dobiveni rezultati pokazuju slične karakteristike febrilnih konvulzija kod djece s gastroenterokolitisom u odnosu na ostale ispitanike.

## **6 ZAKLJUČCI**

1. Tijekom promatranog trogodišnjeg razdoblja dokazan je porast incidencije febrilnih konvulzija. Pojavnost spomenutih napadaja bila je dva puta veća u 2022. godini u odnosu na 2020. godinu.
2. Febrilne konvulzije javljaju se kod djece uredne perinatalne anamneze. Medijan pojavnosti iznosi 23 mjeseca, a više od polovice oboljelih su djeca muškog spola.
3. Jednostavne febrilne konvulzije su najčešći oblik bolesti. Većina napadaja je kratkog trajanja i završava spontanom oporavkom zbog čega je primjena lijekova za zaustavljanje napadaja rijetko indicirana.
4. Najčešći uzročnici febrilnih konvulzija su SARS-CoV-2 i Rotavirus. Usporedbom navedenih uzročnika, dokazano je da se febrilne konvulzije u tijeku COVID-19 javljaju češće u prvom danu bolesti u odnosu na febrilne konvulzije koje se javljaju tijekom infekcije Rotavirusom.
5. Febrilne konvulzije u tijeku akutnog gastroenterokolitisa nemaju klinički značajne razlike u odnosu na febrilne konvulzije u tijeku drugih febrilnih stanja.

## **7 POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Leung AKC, Robson WLM. Febrile Seizures. *J Pediatr Health Care*. 2007;21:250–5.
2. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127:389–94.
3. Nišević Radić N, Kolić I, Prpić I. Nove smjernice za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija u Hrvatskoj. *Liječnički Vjesn*. 2023;145:236-40.
4. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015;17:124–33.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W i sur. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
6. Millichap JJ. Clinical features and evaluation of febrile seizures. UpToDate [Internet]. 2023 [citirano 21. lipnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures/print?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures/print?source=mostViewed_widget)
7. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of Epilepsy in Children Who Have Experienced Febrile Seizures. *N Engl J Med*. 1976;295:1029–33.
8. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V i sur. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011 Jul;70:93–100.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S i sur. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–23.
10. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review. *J Am Coll Emerg Physicians Open* [Internet]. 2022 [citirano 21. lipnja 2023.];3. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emp2.12769>
11. Hauser WA. The Prevalence and Incidence of Convulsive Disorders in Children. *Epilepsia*. 1994;35:S1–6.



12. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU i sur. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994;124:574–84.
13. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME i sur. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:371–8.
14. Millichap JG. *Febrile Convulsions.* Macmillan. 1968. doi 10.1542/peds.42.2.381.
15. Vestergaard M, Pedersen MG, Østergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *The Lancet.* 2008;372:457–63.
16. Tsai JD, Mou CH, Chang HY, Li TC, Tsai HJ, Wei CC. Trend of subsequent epilepsy in children with recurrent febrile seizures: A retrospective matched cohort study. *Seizure.* 2018;61:164–9.
17. Subcommittee on Febrile Seizures. *Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure.* *Pediatrics.* 2011;127:389–94.
18. Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure with fever after 6 years of age. *Pediatr Neurol.* 2010;43:122–6.
19. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk Factors for a First Febrile Seizure: A Matched Case-Control Study. *Epilepsia.* 1995;36:334–41.
20. Millichap JG. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics.* 1959;23:76–85.
21. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low Risk of Bacteremia in Children With Febrile Seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:469.
22. Teran CG, Medows M, Wong, SH, Rodriguez L, Varghese R. Febrile Seizures: Current Role of the Laboratory Investigation and Source of the Fever in the Diagnostic Approach. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:493–7.

23. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA i sur. Human Herpesvirus-6 Infection in Children -- A Prospective Study of Complications and Reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331:432–8.
24. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR i sur. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 1996;12:534–9.
25. Millichap JJ, Gordon Millichap J. Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2008;39:381–6.
26. Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, Ozaki T i sur. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child.* 2000;82:62–6.
27. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EKT i sur. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2012;53:1481–8.
28. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, Sakakibara H, Hataya H, Terakawa T. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases. *J Child Neurol.* 2016;31:1257–64.
29. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A i sur. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med.* 2005;352:768–76.
30. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics.* 2001;108:E63.
31. Cadet K, Boegner J, Ceneviva GD, Thomas NJ, Krawiec C. Evaluation of Febrile Seizure Diagnoses Associated With COVID-19. *J Child Neurol.* 2022;37:410–5.
32. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;35:165–72.
33. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007;92:589–93.

34. Na JY, Cha JH, Moon JH, Lee H, Kim YJ, Cho Y. Protective Effect of Breastfeeding Against Febrile Seizure: A Nationwide Study in Korea. *Pediatr Neurol.* 2023;138:52–7.
35. Li X, Lin Y, Yao G, Wang Y. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16:59-65
36. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatr Neurol.* 2016;55:14–6.
37. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet.* 1996;33:308–12.
38. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE i sur. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet.* 1998;7:63–7.
39. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T i sur. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet.* 1998;79:354–61.
40. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C i sur. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol.* 1999;46:671–8.
41. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, Carstensen L, Wang T, Huang F i sur. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet.* 2014;46:1274–82.
42. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W i sur. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology.* 1998;50:909–17.
43. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2017;52:27–34.
44. Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia.* 2002;43:740–3.

45. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*. 2005;116:1089–94.
46. Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol*. 2014;50:329–33.
47. Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, Aloulou H, Chabchoub I, Kamoun T i sur. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst*. 2012;28:1779–84.
48. Millichap JG, Madsen JA, Aledort LM. Studies in febrile seizures. V. Clinical and electroencephalographic study in unselected patients. *Neurology*. 1960;10:643–53.
49. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49:659–64.
50. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2232.
51. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile Seizures. *Pediatr Ann*. 2013;42:249-54
52. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978;61:720–7.
53. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000;41:2–9.
54. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Pellock JM, O’Dell C, Lewis DV i sur. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2008;71:170–6.
55. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, O’Dell C, Driscoll SM, Maytal J i sur. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2001;42:47–53.
56. Dall L, Stanford JF. Fever, Chills, and Night Sweats. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990 [citirano 22. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK324/>

57. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics*. 1993;92:527–34.
58. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Child*. 2002;87:238–40.
59. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, Rudloe T, Capraro A, Sarco D i sur. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:316–21.
60. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D i sur. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*. 2010;126:62–9.
61. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, Claes L, Deprez L, Suls A i sur. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*. 2006;67:687–90.
62. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF i sur. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28:46–8.
63. Heron SE, Regan BM, Harris RV, Gardner AE, Coleman MJ, Bennett MF i sur. Association of SLC32A1 Missense Variants With Genetic Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *Neurology*. 2021;96:e2251–60.
64. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, Nagafuji H, Fukuma G, Mitsudome A i sur. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology*. 2001;57:703–5.
65. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L i sur. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.
66. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA i sur. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain J Neurol*. 2007;130:100–9.
67. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45:75–81.

68. Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol.* 2007;22:185–94.
69. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain J Neurol.* 2012;135:2329–36.
70. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:259–65.
71. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC i sur. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014;55:388–95.
72. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC i sur. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet Lond Engl.* 2006;368:222–9.
73. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child.* 2005;90:66–9.
74. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ.* 2007;334:307–11.
75. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G i sur. Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2015;22:1290–7.
76. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics.* 2009;123:6–12.
77. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, De Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G i sur. Do All Children Who Present With a Complex Febrile Seizure Need a Lumbar Puncture? *Ann Emerg Med.* 2017;70:52-62.e6.
78. Haeusler GM, Tebruegge M, Curtis N. Question 1. Do febrile convulsions cause CSF pleocytosis? *Arch Dis Child.* 2012;97:172–5.

79. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol*. 2004;31:342–4.
80. Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1995;84:1372–4.
81. Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr*. 1995;154:403–5.
82. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1999;103:1307–9.
83. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J i sur. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79:871–7.
84. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L i sur. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006;117:304–8.
85. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S, Hesdorffer DC, Sogawa Y, Pellock JM i sur. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79:2180–6.
86. 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.
87. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C i sur. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1652–60.
88. Kimia AA, Bachur RG, Torres A, Harper MB. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:292–7.
89. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus: *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:359–63.

90. Jeong JH, Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kwak YH i sur. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30:540–5.
91. Fisher RS, Engel JJ. Definition of the postictal state: when does it start and end? *Epilepsy Behav* EB. 2010;19:100–4.
92. Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. UpToDate [Internet].2023 [citirano 3. srpnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures?topicRef=6183&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures?topicRef=6183&source=see_link)
93. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME i sur. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327:1122–7.
94. Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev*. 2008;30:7–13.
95. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P i sur. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56:1185–97.
96. de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*. 2010;51:478–82.
97. Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vracka K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6:CD003031.
98. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281–6.
99. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev*. 2010;32:42–50.
100. Murata S, Okasora K, Tanabe T, Ogino M, Yamazaki S, Oba C, i sur. Acetaminophen and Febrile Seizure Recurrences During the Same Fever Episode. *Pediatrics*. 2018;142:e20181009.



101. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2013;17:585–8.
102. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1998;338:1723–8.
103. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013;54:2101–7.
104. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev.* 2012;34:302–7.
105. Scott RC. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain.* 2003;126:2551–7.
106. Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, MacFall J, Delong D, Lewis DV. Hippocampal MRI Signal Hyperintensity After Febrile Status Epilepticus Is Predictive of Subsequent Mesial Temporal Sclerosis. *Am J Roentgenol.* 2008;190:976–83.
107. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology.* 1999;53:1742–8.
108. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, Pellock JM, Nordli DR, Seinfeld S i sur. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2016;57:1042–7.
109. Lee YS, Lee GH, Kwon YS. Update on benign convulsions with mild gastroenteritis. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65:469–75.
110. Miyagi Y, Sasano T, Kin K. Laboratory Findings of Benign Convulsions With Mild Gastroenteritis: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15:e36784.
111. Yoo SY, Kim DH, Lee Y, Lee GH, Ha DJ, Kwon YS. Serum Uric Acid as a Predictive Factor for Rotaviral or Noroviral Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis. *Ann Child Neurol.* 2020;28:138–44.
112. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical Characteristics of Benign Convulsions With Rotavirus Gastroenteritis. *J Child Neurol.* 2009;24:557–61.

113. Kim BR, Choi GE, Kim YO, Kim MJ, Song ES, Woo YJ. Incidence and characteristics of norovirus-associated benign convulsions with mild gastroenteritis, in comparison with rotavirus ones. *Brain Dev.* 2018;40:699–706.

114. Kim YO. Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis. *Ann Child Neurol.* 2020;28:2–7.

115. Ma X, Luan S, Zhao Y, Lv X, Zhang R. Clinical characteristics and follow-up of benign convulsions with mild gastroenteritis among children. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14082.

116. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2017;52:27–34.

117. Johnson KB, Michelson KA, Lyons TW, Nigrovic LE, Landschaft A, Loddenkemper T i sur. Pediatric status epilepticus: How common is cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection? *Seizure.* 2014;23:573–5.



**Ciljevi istraživanja:** Utvrditi učestalost, kliničke značajke, etiologiju i ishod bolesnika liječenih zbog febrilnih konvulzija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Istražiti koliki udio febrilnih konvulzija se javlja u tijeku akutnog gastroenterokolitisa. Usporediti kliničke značajke, etiologiju i ishod bolesnika kod kojih se febrilne konvulzije javljaju u tijeku gastroenterokolitisa s febrilnim konvulzijama u tijeku drugih infekcija.

**Materijali i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje na svim bolesnicima hospitaliziranim zbog febrilnih konvulzija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. Analizirana su otpusna pisma i povijesti bolesti prikupljeni iz medicinske dokumentacije u pisanom i elektronskom obliku. Istraživanje je provedeno na uzorku od 214 ispitanika hospitaliziranih zbog febrilnih konvulzija.

**Rezultati:** Rezultati ovog istraživanja ukazali su na porast incidencije febrilnih konvulzija tijekom promatranog trogodišnjeg razdoblja. Najveći broj ispitanika (83,2%), zadovoljio je kriterije za jednostavne febrilne konvulzije. Klinički znakovi infekcije dišnog sustava bili su prisutni kod najvećeg broja ispitanika. Od izoliranih uzročnika, SARS-CoV-2 i Rotavirus su najčešći uzročnici febrilnih konvulzija (7,3%). Analizom kliničkih obilježja febrilnih konvulzija u tijeku akutnog gastroenterokolitisa nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na febrilne konvulzije u tijeku drugih infekcija. Međutim, usporedbom dva najčešća uzročnika bolesti, dokazano je da se febrilne konvulzije u tijeku COVID-19 javljaju češće u prvom danu bolesti u odnosu na febrilne konvulzije u tijeku infekcije Rotavirusom.

**Zaključak:** Febrilne konvulzije javljaju se kod djece uredne perinatalne anamneze. Medijan pojavnosti iznosi 23 mjeseca, a više od polovice oboljelih su djeca muškog spola. Jednostavne febrilne konvulzije su najčešći oblik bolesti. Većina napadaja je kratkog trajanja i završava spontanom oporavkom zbog čega je primjena lijekova za zaustavljanje napadaja rijetko indicirana. Najčešći uzročnici febrilnih konvulzija su SARS-CoV-2 i Rotavirus. Febrilne konvulzije u tijeku COVID-19 javljaju se češće u prvom danu bolesti u odnosu na febrilne konvulzije koje se javljaju tijekom infekcije Rotavirusom. Febrilne konvulzije u tijeku akutnog gastroenterokolitisa klinički se ne razlikuju od febrilnih konvulzija u tijeku drugih febrilnih stanja.

## **9 SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Febrile seizures at Department of Paediatrics of Split University Hospital Center.

**Objectives:** To determine the frequency, clinical features, etiology and outcome of patients hospitalized for febrile seizures at Department of Paediatrics of Split University Hospital Center. To investigate what proportion of febrile seizures occur during the course of acute gastroenterocolitis. To compare the clinical features, etiology and outcome of patients with seizures that occur during gastroenterocolitis with febrile seizures in the course of other infections.

**Materials and methods:** A retrospective study was conducted on all patients hospitalized for febrile seizures at Department of Paediatrics of Split University Hospital Center in the period from January 1, 2020 to December 31, 2022. Discharge letters and medical histories collected from medical records in written and electronic form were analyzed. The research was conducted on a sample of 214 subjects hospitalized due to febrile seizures.

**Results:** The results of this study indicated an increase in the incidence of febrile seizures during the observed three-year period. The largest number of subjects (83.2%) met the criteria for simple febrile seizures. Clinical signs of respiratory system infection were present in the largest number of subjects. Of the isolated causative agents, SARS-CoV-2 and Rotavirus are the most common causative agents of febrile seizures (7.3%). Analysis of the clinical characteristics of febrile seizures in the course of acute gastroenterocolitis did not reveal a statistically significant difference compared to febrile seizures in the course of other infections. However, by comparing the two most common causative agents of the disease, it has been proven that febrile seizures during the course of COVID-19 occurs more often on the first day of the disease compared to febrile seizures during the course of Rotavirus infection.

**Conclusion:** Febrile convulsions occur in children with a normal perinatal history. The median incidence is 23 months, and more than half of the patients are male children. Simple febrile seizures are the most common form of the disease. Most seizures are of short duration and end with spontaneous recovery, which is why the use of anti-seizure drugs is rarely indicated. SARS-CoV-2 and Rotavirus are the most common causative agents of febrile seizures. Febrile seizures during the course of COVID-19 occurs more often on the first day of the disease compared to febrile seizures during the course of Rotavirus infection. Febrile seizures in the course of acute gastroenterocolitis do not differ clinically from febrile seizures in the course of other febrile conditions.

## **10 ŽIVOTOPIS**

## OPĆI PODATCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## OBRAZOVANJE

2005. – 2013. [REDACTED]

2013. – 2017. [REDACTED]

[REDACTED]

2017. – 2023. [REDACTED]

## JEZICI

Materinski

[REDACTED]

Strani jezici

[REDACTED]

[REDACTED]

## STUDENTSKE AKTIVNOSTI

2019. – danas [REDACTED]

2022. – danas – [REDACTED]