

Febril Konvülsiyonlu Olgularda Antiepileptik İlaç Profilaksisinin Nöbet Tekrarını Önlemedeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF PROPHYLACTIC ANTIEPILEPTIC DRUG TREATMENT IN PREVENTING SEIZURE RECURRENCE IN PATIENTS WITH FEBRILE CONVULSION

Semra KURUL, Eray DİRİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Febril konvülsiyonlar çocuklardaki en sık nöbet tipidir. Prognozları genellikle iyidir. Ancak üçte bir olguda ilk nöbetten sonra tekrar ve %2-10 olguda ileride epilepsi gelişimi söz konusudur. Antiepileptik ilaçlarla profilaktik tedavinin febril konvülsiyonların tekrarlama riskini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Nöbet tekrarı açısından risk faktörü taşıyan olgularda profilaktik antiepileptik ilaç tedavisi önerilmektedir. Ancak profilakside hangi ilacın tercih edileceği halen tartışmalı bir konudur.

Bu çalışmada rekürren febril konvülsiyon açısından risk faktörü taşıyan hastalarda febril nöbetleri önlemede profilaksi amacıyla kullanılan fenobarbital, valproat ve rektal diazepamın etkinlikleri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Risk faktörü taşıyan 89 febril konvülsiyonlu olguya profilaktik antiepileptik ilaç tedavisi verilmiştir. Bunlardan 21'nin (%23,59) profilaktik ilacı çeşitli nedenlerle optimal olarak kullanmadığı gözlenmiştir. Kalan olguların 22'si (%32,35) fenobarbital, 21'i (%30,88) valproik asit ve 25'i (%36,76) intermittent rektal diazepam profilaksisi almıştır. Profilaktik tedavi almayan olgularda nöbet tekrar oranı %56,18 iken, profilaksi alanlarda bu oran %17,65 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında nöbet tekrarı önleme bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla beraber rektal diazepamın nöbet tekrarı önlemede diğer ilaçlara göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Risk faktörü taşıyan olgulara profilaktik antiepileptik tedavi verilmesinin yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Antiepileptik ilaçlar arasında etkinliğinin fazla ve uygulanmasının daha güvenli olması nedeniyle intermittent rektal diazepam kullanımının uygun olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Febril konvülsiyon, nöbet tekrarı, profilaktik tedavi

SUMMARY

Objective: Febrile convulsions are the most frequent seizure type in children. They usually have a good prognosis. But approximately one third of children with a first febrile seizure experience a recurrence and 2-10% of children who have febrile seizures subsequently develop epilepsy. It has been reported that, prophylactic treatment with antiepileptic drugs significantly reduced the risk of febrile seizure recurrence. Prophylactic antiepileptic drug treatment is recommended for patients with risk factors for recurrent seizures. But the choice of the antiepileptic drug for prophylactic treatment is at present in debate.

In this study, it was aimed to compare the efficacy of the antiepileptic drugs, including phenobarbital, valproate and rectal diazepam in preventing febrile seizure recurrences retrospectively by patients who experience risk factors for future febrile seizures.

Semra KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

35340 Inciraltı İzmir

Tel: 232- 259 59 59 / 3636

e-mail: skurul@hotmail.com

Results: Eighty-nine patients with risk factors for febrile seizures were prescribed prophylactic antiepileptic drug. However, it has been detected that 21 (23.59%) of them were not taken the drug optimally. Of the remaining 68 patients, 22 (32.35%) were prescribed phenobarbital, 21 (30.88%) valproate and 25 (36.76%) intermittent rectal diazepam prophylaxis. Of the patients, who were not taken any prophylactic treatment, 56.18% experienced recurrent febrile seizures. In contrast, only 17.65% of patients treated with prophylactic antiepileptic drugs experienced recurrent febrile seizures. The difference was statistically significant. Although there was no significant difference between the efficacy of antiepileptic drugs used, rectal diazepam has been found more efficacious in preventing febrile seizure recurrence.

Conclusion: We conclude that, patients with risk factors have to be treated with prophylactic antiepileptic drugs. Between the antiepileptic drugs, intermittent prophylactic treatment with rectal diazepam has been found more efficacious with less side effects.

Key words: Febrile convulsion, recurrence, prophylactic treatment

Febril konvülsiyon (FK) 6 ay-5 yaş arası çocuklarda intrakraniyal enfeksiyon, metabolik bozukluk veya toksik ansefalopati gibi santral sinir sistemini doğrudan etkileyen hastalıkların bulunmaması koşulu ile ateş sırasında ortaya çıkan konvülsiyondur. Çocukluk yaş grubunun en sık konvülsiyon nedenidir. Erkek-kız oranı 1.3/1 olarak bildirilmektedir. En sık olarak 18-22 ay arasında görülen FK'ların prevalansının %3-4 olduğu bildirilmektedir (1-4). FK'lar basit ve komplike olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'nin 1993'te kabul ettiği kriterlere göre nöbet fokalse, 15 dk'dan uzun süreli ise, 24 saat içinde tekrarlıyorsa, 6 aydan küçük ve 5 yaştan büyük yaşta belirmiş ise ve ateş hafif yüksek iken ortaya çıkarsa komplike FK olarak kabul edilmektedir (1,5,6). FK ile başvuran olguların yaklaşık %30'unda komplike FK olduğu bildirilmektedir (1).

Aslında benign bir durum olan FK'lar özellikle nöbet tekrarı görülen olgularda aile için ürkütücü olmaktadır. Tekrar oranı %33 dolayındadır. İkinci tekrar %50 oranında ilk 6 ayda, %75 ilk 1 yılda ve %90 ilk 2 yılda olmaktadır. FK'larda nöbet tekrarı yönünden kabul edilen risk faktörleri ailede FK öyküsünün olması, ilk febril nöbetin 18 aydan önce geçirilmesi, FK sırasında ateşin çok yüksek olmaması ve ateşin erken döneminde FK geçirilmesidir (3-5). İki veya daha fazla risk faktörünün varlığında rekürrens oranının %30, üç veya daha fazla risk faktörü varlığında ise rekürrens oranının %60 olduğu bildirilmektedir (1).

FK'ların epilepsiye dönüşü açısından kabul edilen risk faktörleri komplike FK varlığı, ailede epilepsi öyküsünün olması, nöbet öncesi nörolojik veya gelişimsel anormallik bulunması ve ateşin erken döneminde FK geçirilmesidir. Bazı çalışmalarda yineleyen FK geçirilmesinin de epilepsi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,7-9). Risk faktörü taşımayan olgularda epilepsiye dönüşüm oranının yaklaşık %2-3 olduğu, her bir risk faktörünün ise bu oranı yaklaşık %2-4 oranında arttırdığı ve birkaç risk faktörünün bir arada olması durumunda epilepsi riskinin %10'lara çıktığı rapor edilmektedir (3,6). Temelde benign bir durum olduğu bilinmekle beraber risk faktörü taşıyan FK'lu olgularda antiepileptik ilaçlarla (AEI) profilaktik tedavi önerilmektedir. Ayrıca ailede panik tarzında ağır stres varsa ve hasta sağlık merkezine uzak yaşıyorsa profilaktik tedavi verilebileceği bildirilmektedir. Profilaktik tedavi iki şekilde yapılmaktadır: Devamlı profilaksi ve intermitten profilaksi. Devamlı profilakside kullanılan ilaçlar fenobarbital (PB) ve valproat (VPA), intermitten profilakside ise tercih edilen ilaç rektal veya oral diazepamdır (10,11). Bu ilaçların nöbet rekürrensini önlemedeki etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları değişkendir.

Bu çalışmanın amacı profilaktik tedavi alan ve almayan FK'lu olguların nöbet tekrarı yönünden değerlendirilmesi ve kullanılan profilaktik AEI'ların nöbet tekrarını önlemedeki etkinlik ve yan etkilerinin birbiri ile karşılaştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmada 1991-2002 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde FK tanısı ile izlenen 528 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular risk faktörlerinin varlığı, FK tekrar sıklığı ve zamanı yönünden incelenmiş, risk faktörü saptanarak profilaktik antiepileptik tedavi önerilen 89 olgu nöbet tekrarının AEİ profilaksisinin uygulanıp uygulanmaması ve kullanılan AEİ ile ilişkisi yönünden değerlendirilmiştir. Profilaksi başlanmasını gerektirecek risk faktörleri olarak nöbetin 1 yaş altında geçirilmesi, 24 saat içinde multipl nöbet geçirilmesi, fokal ve uzamış nöbet varlığı, hastada nörolojik bozukluğun olması, birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsünün olması kriterleri kabul edilmiştir. PB 3-5 mg/kg, VPA 15-30 mg/kg oral dozda, diazepam rektal ise 0.2-0.4 mg/kg dozunda ateş 38°C'ye ulaştığında 12 saatte bir ve en fazla 48 saat süre ile olacak şekilde önerilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 8.0 paket program ile Fisher's Exact Test kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 528 olgunun 221'i (%41.86) kız, 307'si (%58.14) erkek olup, yaş ortalamaları 24.5 ± 15.4 aydır. Ailede febril konvülsiyon öyküsünün 138 (%26.13) olguda mevcut olduğu görülmüştür. Yüz-yirmibir (%22.91) olguda FK'ların tekrarlama gösterdiği saptanmıştır. Tekrarların ortaya çıkış zamanının ilk nöbetten ortalama 8.9 ± 7.6 ay sonra olduğu tesbit edilmiştir. Sekiz (%8.98) olguda izlem sırasında afebril nöbetler ve EEG anormallikleri tesbit edilmiştir.

Risk faktörü taşıyan 89 (%16.85) hastaya ateş düşürücü önlemler ve antipiretikler yanında profilaktik AEİ tedavisinin de başlanmış olduğu tesbit edilmiştir. Profilaktik AEİ başlanan olguların 38'i (%43.82) kız, 50'si (%56.18) erkek olup yaş ortalamaları 26.9 ± 20.2 aydır. Olgulardan 21'inin (%23.59) profilaksi amacıyla verilen ilacı kullanmadığı saptanmıştır. Profilaksi alan ve almayan olgular nöbet rekürrensi yönünden değerlendirildiğinde profilaksi almayan 21 olgudan 11'inde (%52.38) febril konvülsiyon tekrarı gözlenirken; profilaksi alan 68 olgudan 12'sinde (%17.65)

tekrar gözlenmiştir (Tablo I). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.013$).

Tablo I. Profilaksi alan ve almayan olguların nöbet rekürrensi yönünden karşılaştırılması

	Rekürrens yok	Rekürrens var	Toplam
Profilaksi almayan olgular	10 (%47.62)	11 (%52.38)	21 (%100)
Profilaksi alan olgular	56 (%82.35)	12 (%17.65)	68 (%100)
Toplam	66 (%74.15)	23 (%25.85)	89 (%100)

$p = 0.013$

Profilaksi alan toplam 68 olgu kullandıkları AEİ yönünden değerlendirildiğinde 22'sinin (%32.35) PB, 21'inin (%30.88) VPA ve 25'inin (%36.76) intermitten rektal diazepam aldığı görülmüştür. Bu olguların aldıkları ilaçlara göre nöbet rekürrenslerine bakıldığında PB alan 22 olgudan 5'inde (%22.73), VPA alan 21 olgudan 4'ünde (%19.05) ve intermitten rektal diazepam profilaksisi alan 25 olgudan 3'ünde (%12) rekürrens gözlenmiştir (Tablo II). Rekürrens oranı yönünden kullanılan AEİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.616$).

Tablo II. Profilaksi alan olguların kullandıkları AEİ'lara göre nöbet rekürrensi yönünden değerlendirilmesi

	Rekürrens yok	Rekürrens var	Toplam
PB	17 (%77.27)	5 (%22.73)	22 (%100)
VPA	17 (%80.95)	4 (%19.05)	21 (%100)
Rektal diazepam	22 (%88)	3 (%12)	25 (%100)
TOPLAM	56 (%82.35)	12 (%17.65)	68 (%100)

$p = 0.616$

AEİ'lara bağlı yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde sadece PB alan 3 (%13.63) olguda irritabilite gözlenmiş, VPA ve intermitten rektal diazepam uygulaması ile ilgili yan etki bildirilmemiştir.

TARTIŞMA

FK'lar aile için örkütücü olsalar da genelde benign durumlardır. Ancak komplike FK geçirenlerde basit FK'ların aksine yaşamın ileri döneminde epilepsi riskinin daha fazla olduğu kabul edilmektedir (1-3,10). FK'lu olgularda AEİ profilaksisinin tedavi almayanlara göre febril nöbet tekrarını azaltıp azaltmadığı, konu ile ilgili bugüne dek yapılmış bir çok çalışma olmasına rağmen, halen tartışmalı bir konudur. Metaanaliz çalışmalarının sonuçları değişkendir. Newton 1988'de bildirdiği multisentrik bir çalışmanın sonucunda PB ve VPA profilaksinin FK tekrarını önlemede yetersiz olduğunu bildirmiştir (12). Diğer bir çalışmada ise 2 yıl süre ile devamlı PB profilaksisi ile FK tekrarlarının önleniği bildirilmektedir (13). Knudsen ve ark.nın çalışmasında on yıllık izlem sonunda devamlı PB veya intermittent diazepam profilaksisi alan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FK tekrarının azaldığı ancak ileride gelişebilecek epilepsi riskinin değişmediği rapor edilmiştir (14). Çalışmamızda olgu sayıları az olmakla birlikte profilaksi uygulanan olgularda uygulanmayanlara göre nöbet tekrarında anlamlı azalma saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda profilaksi başlanma kriterlerinin değişken olduğu gözlenmektedir. Risk faktörlerinden hangisi veya hangilerinin profilaksi başlanması için endikasyon oluşturduğu ile ilgili olarak tam bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar sadece uzamış FK'ların tedavi gerektirdiğini, çünkü bunların status epileptikus riski taşıdıklarını savunmaktadır. Bir grup yazar ise uzamış FK yanında multipl FK geçiren çocukların da profilaktik tedaviye alınmasının gerekliliğini savunmaktadır (7-10). Burada sunulan çalışmada literatürle uyumlu olmak üzere profilaksi başlanmasını gerektirecek risk faktörleri olarak nöbetin 1 yaş altında geçirilmesi, 24 saat içinde multipl nöbet geçirilmesi, fokal ve uzamış nöbet varlığı, hastada nörolojik bozukluğun olması, birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsünün olması, ailenin panik derecesinde stresli olması ve hastanın bir sağlık merkezine uzakta yaşıyor olması kriterleri kabul edilmiştir. Risk faktörlerinden hangilerinin profilaktik tedavi endikasyonu olduğunun belirlenmesi ile ilgili olarak geniş olgu serilerini içeren çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

FK profilaksisi devamlı yani her gün ya da intermittent yani ateşli dönemde olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Devamlı profilakside barbitüratlar ve VPA kullanılmaktadır. Fenitoin ve karbamazepin gibi AEİ'lar FK tekrarını önlemede etkisiz bulunmuşlardır (15). Gabapentin, lamotrigine, topiramate, tiagabine ve vigabatrin gibi yeni AEİ'ların FK tekrarını önleyip önlemedikleri ile ilgili literatür verisi bulunmamaktadır. Profilakside PB'in kullanıldığı bir çalışmada devamlı PB profilaksisi alan olgularda plasebo alanlara göre rekürrens sıklığında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada iritabilite, hiperaktivite, somnolans ve bilişsel işlev bozukluğu gibi yan etkilerin sıklığından dolayı PB profilaksisi aynı yazarlar tarafından önerilmemiştir (12). Benzer sonuçta birçok raporun yayınlanmış olması nedeniyle artık profilakside PB kullanımı pek önerilmemektedir (16). Bizim çalışmamızda olguların %32,35'i PB profilaksisi almıştır. Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bu yüksek oran PB'in eski yıllarda kullanıldığı dönemdeki hastaların da bu çalışmaya dahil edilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. PB'e ait iritabilite bizim çalışmamızda da %13,63 olguda gözlenmiştir.

Devamlı günlük VPA tedavisinin FK tekrarını azalttığı hem insan, hem hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (17). Ancak devamlı profilakside VPA kullanımı profilaksi gerektiren olguların genellikle küçük yaşta olmaları ve nörolojik anormalliklerinin olabilmesinin fatal hepatotoksiste riskini beraberinde taşıması nedeniyle kısıtlanmıştır (18).

Son zamanlarda devamlı profilaksiden çok uzun dönem kullanılan AEİ'ların istenmeyen etkilerinden sakınmak için sadece ateşli dönemlerde hızlı etkili AEİ'ların kullanımına dayanan FK profilaksisi savunulmaktadır. Intermittent profilaksi amacıyla şimdiye dek antipiretikler, benzodiazepinler ve PB kullanılmıştır. Sadece antipiretiklerle yapılan intermittent profilaksinin etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (17,19). Intermittent olarak kullanılan ibuprofenin FK tekrarına etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada 1-4 yaş arasında ve risk faktörü taşıyan

çocuklarda 12 aylık izlem süresi sonunda ibuprofen ve plasebo grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (20). Barbitüratların da intermitten kullanımı FK tekrarı önlemede etkili bulunmuştur (1).

Intermittent profilaksi amacıyla en çok tercih edilen ilaç rektal veya oral kullanılan diazepamdır. Febril bir hastalık başlar başlamaz oral veya rektal olarak uygulanan diazepamın FK ortaya çıkma olasılığını belirgin olarak azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (14,17,21). Rosman ve ark. toplam 406 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında FK geçiren çocuklarda ateşli dönemde 8 saatte bir 0.33 mg/kg verilen oral diazepam profilaksisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Ortalama 2 yıllık izlem sonucunda oral diazepam alan grupta rekürrens oranını %22, plasebo alan grupta ise %31 olarak saptamışlardır (22). Bu çalışmada rekürrens oranındaki azalma yanında sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin de göz ardı edilmemesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Olguların %25-30'unda diazepam alındıktan sonra irritabilite, letarji veya ataksi bildirilmektedir (11). Diazepamın rektal olarak uygulandığında 20 dakikada pik düzeye ulaştığı ve 150-300 ng/ml'lik plazma diazepam düzeyinin konvülsiyonu önlemek için yeterli olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da diazepam rektal 0.2-0.4 mg/kg dozunda ateş 38°C'ye ulaştığında 12 saatte bir ve en fazla 48 saat süre ile olacak şekilde önerilmiş, aileler solunum depresyonu, uyku eğilimi ve ataksi gibi diazepamın olası yan etkilerine karşı uyarılmışlardır.

Sonuç olarak, *risk faktörü taşıyan FK'lu olgularda* profilaktik AEI kullanımının nöbet tekrarını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Buna göre risk faktörü taşıyan olgularda ateş düşürücü önlemler ve antipiretikler yanında profilaktik AEI verilmesinin yararlı olduğu düşünülmüştür. Kullanılan AEI arasında nöbet tekrarını önleme yönünden anlamlı fark saptanmamış olup yan etkileri en az ve etkinliğinin diğer ilaçlara göre daha fazla olması, bunun dışında sadece ateşli dönemde kullanma kolaylığı nedeniyle intermitten rektal diazepam kullanımının uygun

olduğu düşünülmüştür. Ayrıca risk faktörü taşıyan olgularda ailelere profilaksinin kullanımının teşvik edilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swaiman KF, Smith SA (eds): *Pediatric Neurology*, third edition. St. Louis, Mosby Inc, 1999;676-682.
2. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769-778.
3. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, et al. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5: 209-216.
4. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM, et al. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child* 1993; 147: 35-39.
5. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37:126-133.
6. Topcu M. Febril konvülsiyonlar. *Katık Pediatri Dergisi* 1994; 6: 458-463.
7. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-498.
8. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective study of the circumstances surrounding the initial febrile seizure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1122-1127.
9. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-584.
10. Offringa M, Moyer VA. Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001; 323: 1111-1114.
11. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR, et al. Treatment of febrile seizures: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001; 108: 1080-1083.
12. Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1189-1191.
13. Altman DG. Confidence intervals for the number

- needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-1312.
14. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, et al. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1996; 74: 13-19.
 15. Olson JE, Scher MS, Holtzman D. Effects of anticonvulsants on hyperthermia-induced seizures in the rat pup. *Epilepsia* 1984; 25: 96-99.
 16. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 538-540.
 17. McKinlay I, Newton R. Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or pheno barbitone. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 617-625.
 18. Drefuss HE, Langer DH, Moline KA, et al. Valproic acid hepatic fatalities. II. U.S. experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-207.
 19. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr* 1995; 84: 407-410.
 20. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998; 102: E51.
 21. Autret E, Billard C, Bertrand E, et al. Double-blind randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117: 490-494.
 22. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.