

FEBRİL KONVÜLSİYONUN DİURNAL/MEVSİMSEL RİTMİ *Diurnal/Seasonal Rhythm of Febrile Convulsion*

Cansu AYDIN ALTUNTAŞ¹ , Halise AKÇA² , Ayşegül Neşe ÇITAK KURT³ 

Afiliasyon / Affiliation:

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Acil Kliniği.

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği.

Sorumlu Yazar /

Correspondence:

Cansu AYDIN ALTUNTAŞ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9
Çankaya/Ankara Türkiye.
E-mail: cansua2@gmail.com

Geliş / Received: 17.03.2025

Kabul / Accepted: 23.05.2025

Kongre / Congress:

III. Mersin Çocuk Nörolojisi Kış Sempozyumunda (26-28 Ekim 2023, Mersin, Türkiye) sözlü sunum yapılmıştır.

Cite as:

Altuntaş Aydın, C., Akça, H., Çitak Kurt, A. N. (2025). Diurnal/Seasonal Rhythm of Febrile Convulsion. Turkish Medical Journal, 10(2),35-40. <https://doi.org/10.70852/tmj.1659914>

ÖZET

Amaç: Febril konvülsiyon (FK), 6-60 ay arasındaki çocuklarda ateşle birlikte görülen nöbetlerdir. Diurnal ve mevsimsel salınım gösteren bir nörohormon olan melatonin, eksitator ve inhibitör nörotransmitter dengesini etkileyerek nöbetlerin sıklığını azaltıp antikonvülzan etki gösterebilir. Bu çalışmanın amacı FK tanısı alan hastalarımızın klinik özelliklerinin belirlenmesi ve nöbet sıklığının diurnal ve mevsimsel olarak dağılımının gösterilmesidir. **Yöntem:** Çalışmada, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servis ve Çocuk Nöroloji Polikliniklerine 2014-2017 yılları arasında başvuran FK hastalarının verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, FK tipi, FK sayısı, ailede epilepsi ve FK öyküsü olup olmadığı, nöbet geçirme saati ve nöbet geçirdiği ay kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 409 FK hastasının yaş ortalaması 27,7±14,9 ay, 12 ayın altındaki hasta sayısı 67 (%16) idi. Erkek hastalar (%58) ve basit febril konvülsiyon (%79) geçiren hastalar çoğunlukta idi. Hastaların 306'sı (%75) sadece bir kez konvülsiyon geçirmişti. FK'ların 296 (%72) tanesi saat 08:00-19:59 aralığında görüldü, FK görülme saat aralığı ile cinsiyet dağılımı, FK tipi ve FK sayısı arasında herhangi bir anlamlı ilişki görülmedi. 12 ay altındaki çocukların gece saatlerinde daha fazla nöbet geçirdiği gösterildi. Nöbet sıklığı en fazla kış aylarında olmasına rağmen mevsimsel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm mevsimlerde yaş, cinsiyet, FK tipi ve tekrar sayısı benzerdi. **Tartışma:** Melatonin diurnal salınımının gece nöbet sıklığını etkileyebileceği bilgisi FK yönetimi için önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak, melatoninin antikonvülzan etkisinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diurnal Ritim, Febril Konvülsiyon, Melatonin, Mevsimsel Değişim

ABSTRACT

Objective: Febrile convulsion (FC) is a type of seizure that occurs with fever in children between 6-60 months. Melatonin, a neurohormone that exhibits diurnal and seasonal fluctuations, can reduce the frequency of seizures and show anticonvulsant effects by influencing the balance between excitatory and inhibitory neurotransmitters. The aim of this study is to determine the clinical characteristics of patients diagnosed with FC and to show the distribution of seizure frequency throughout the day and across seasons. **Method:** The study retrospectively examined the data of FC patients who presented to Ankara Yıldırım Beyazıt University Yenimahalle Training and Research Hospital Pediatric Emergency and Pediatric Neurology Clinic between 2014 and 2017. The patients' age, gender, FC type, number of FCs, family history of epilepsy and FC, seizure time, and the month in which the seizure occurred were recorded. **Results:** The average age of the 409 FC patients included in the study was 27.7±14.9 months, with 67 patients (16%) being under 12 months of age. Male patients (58%) and those experiencing simple febrile convulsions (79%) were in the majority. Of the patients, 306 (75%) had a seizure only once. 296 (72%) of the FCs occurred between 08:00 and 19:59, and no significant relationship was found between the time range of FC occurrence, gender distribution, FC type, and the number of seizures. It was found that children under 12 months of age experienced more seizures during the night hours. Although the frequency of seizures was highest in the winter months, no significant seasonal difference was found. In all seasons, age, gender, FC type, and the number of recurrences were similar. **Discussion:** The information that the diurnal rhythm of melatonin may affect the frequency of nocturnal seizures provides important insights for the management of FC. However, the anticonvulsant effects of melatonin need to be studied in more detail.

Keywords: Diurnal Rhythm, Febrile Convulsion, Melatonin, Seasonal Variation

GİRİŞ

Febril konvülsiyon (FK), altı ay ile altmış ay arası çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, elektrolit dengesizliği, zehirlenme ve afebril konvülsiyon öyküsü olmaksızın nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda ateşle birlikte ortaya çıkan konvülsiyonlar olarak tanımlanmaktadır (Mikkonen ve ark., 2015; Subcommittee on Febrile Seizures, 2011). Bazı kılavuzlarda yaş grubunun alt sınırı 1 ay olarak kabul edilmektedir (Capovilla ve ark., 2009). Çocukluk çağıının en sık görülen konvülsiyon tipi olup tüm çocukların %2-5'inde görülmektedir (Kim ve ark.,2017; Millichap ve ark.,2008; Ogihara ve ark., 2010). Melatonin pineal bezden salgılanan bir nörohormon olup diurnal salınım gösterir. Gece saatlerinde karanlıkta salgılanır ve gün ışığında, aydınlıkta sekresyonu azalır. Melatonin salınımı mevsimsel olarak da değişkenlik göstermektedir. Vücutta immün sistem, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem üzerine etkileri olduğu bilinmekle birlikte santral sinir sisteminde de nöroprotektif ve antikonvülzan etkisinden bahsedilmektedir (Aydın ve ark.,2015; Dubocovich ve ark.,2003; Motta ve ark.,2014). Melatoninin antikonvülzan etkisini eksitator ve inhibitör nörotransmitter dengesini etkileyerek yaptığı ve nöbet geçirenlerin kan melatonin düzeylerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark. ,2009). Beyinde nöbetin başlamasında ve yayılımında eksitator nörotransmitterler olan aspartat ve glutamat rol oynarken bu süreç glisin ve gama aminobütirik asit (GABA) tarafından inhibe edilir (Sejima ve ark., 1997; Meldrum ve ark., 1990). Melatonin hem glutamati inhibe ederek hem de GABA'yı etkileyerek antikonvülzan etki gösterir. Melatoninin ayrıca antioksidan etki gösterdiği ve bu etkisini de lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, oksidasyon ürünlerini azaltıp antioksidan sistemin (bakır, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz) etkisini artırarak yaptığı ve bu mekanizma ile antikonvülzan olarak rol oynadığı da gösterilmiştir (Bazil ve ark.,2000; Allegra ve ark.,2003). Melatonin diurnal ve mevsimsel olarak salınımın değişmesi “nöbetlerin de diurnal ve mevsimsel olarak görülme sıklıklarında değişiklik olabilir mi?” sorusunu gündeme getirmiştir. Günün bazı saatleri ve bazı mevsimlerin FK açısından daha riskli olduğunu,

düşük hava sıcaklığı olduğu zamanlarda FK geçiren hasta sayısının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Mikkonen ve ark., 2015; Ogihara ve ark., 2010; Millichap ve ark.,2008; Kim ve ark.,2017). Buradaki çalışmamızda FK tanısı alan hastalarımızın klinik özelliklerini belirlemeyi ve nöbetlerinin gün içinde ve mevsimsel olarak nasıl değişim gösterdiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servis ve Çocuk Nöroloji Polikliniklerine 31 Aralık 2014 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran ve FK tanısı alan hastalar dahil edildi. Veriler geriye dönük olarak elde edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

-FK tanısı kriterlerini karşılaması (6-60 ay arası olup ateşli dönemde ($>38^{\circ}\text{C}$) nöbet geçirmesi, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaması, nöbet geçirmeye neden olabilecek elektrolit bozukluğu ve metabolik bozuklukların olmaması, öncesinde afebril nöbet geçirmemiş olması olarak kabul edildi)
-Basit FK tanısı için 15 dakikadan kısa süren nöbet, 24 saat içinde tek nöbet, jeneralize nöbet ve postiktal patolojik bulgu olmaması, Komplike FK tanısı için ise 15 dakikadan uzun süren nöbet veya 24 saat içinde birden fazla nöbet veya fokal başlangıçlı /fokal nöbet veya postiktal patolojik bulgunun olması olarak kabul edildi (Subcommittee on Febrile Seizures, 2011). Hastaların yaş, cinsiyet, FK tipi, FK sayısı, ailede epilepsi ve FK öyküsü olup olmadığı, nöbet geçirme saati ve nöbet geçirdiği ay kaydedildi. Nöbet saati 08:00-19:59, 20:00-07:59 olarak iki kategoride, mevsimler ise kış (Aralık, Ocak, Şubat), ilkbahar (Mart, Nisan, Mayıs), yaz (Haziran, Temmuz, Ağustos) ve sonbahar (Eylül, Ekim, Kasım) olarak 4 kategoriye ayrıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi, FK basit ve komplike olarak 2 grupta değerlendirildi. Grupların sayısal verilerinin

karşılaştırılmasında öncelikle Kolmogorov-Smirnov test yapılarak ardından parametrik-nonparametrik uygun istatistiksel yöntem ile değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı (2018/07) alınmıştır.

BULGULAR

Febril konvülsiyon ile başvuran 409 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $27,7 \pm 14,9$ ay, 12 ayın altındaki hasta sayısı 67 (%16) idi. Erkek hastalar (%58) ve basit febril konvülsiyon (%79) geçiren hastalar çoğunlukta idi. Ailede FK ve epilepsi öyküsü varlığı %37 ve %8 oranlarındaydı. Hastaların 306'sı (%75) sadece bir kez konvülsiyon geçirmişti (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	12 ay altı	67	16
	12 ay üstü	342	84
Cinsiyet	Kız	170	42
	Erkek	239	58
Ailede febril konvülsiyon öyküsü	Var	153	37
	Yok	256	63
Ailede epilepsi öyküsü varlığı	Var	34	8
	Yok	375	92
Febril Konvülsiyon tipi	Basit	323	79
	Komplike	86	21
Febril Konvülsiyon sayısı	1 kez	306	75
	>1 kez	103	25

Hastaların 296 (%72) tanesi saat 08:00-19:59 aralığında, 113 (%28) tanesi saat 20:00-07:59 aralığında gelmişti. FK görülme saat aralığı ile cinsiyet dağılımı, FK tipi ve FK sayısı arasında herhangi bir anlamlı ilişki görülmedi, ancak yaşı 12 ayın altında olanların gece saatlerinde daha fazla nöbet geçirdiği saptandı ($p < 0,001$). Mevsimsel dağılıma bakıldığında kış aylarında 150 (%37), ilkbaharda 97 (%24), yazın 73 (%18), sonbaharda 89 (%21) başvuru yapılmıştı. Tüm mevsimlerde yaş, cinsiyet, FK tipi ve tekrar sayısı benzerdi. Hastaların çoğu kış mevsiminde başvurmuştu, ancak mevsimsel dağılım ve FK görülme oranı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş, cinsiyet ve FK görülme

oranının saat aralığı ve mevsimlere göre dağılımı Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2: Saat aralığına göre dağılım

		20:00-07:59 n (%)	08:00-19:59 n (%)	p
Yaş	12 ay altı	37 (55)	30 (45)	<0,001
	12 ay üstü	76 (22)	266 (78)	
Cinsiyet	Kız	67 (28)	172 (72)	0,828
	Erkek	46 (27)	124 (73)	
Febril Konvülsiyon tipi	Basit	84 (26)	239 (74)	0,155
	Komplike	29 (34)	57 (66)	
Febril Konvülsiyon sayısı	1 kez	84 (27)	222 (73)	0,890
	>1 kez	29 (28)	74 (72)	

Tablo 3: Mevsimlere göre dağılım

		Kış n (%)	İlkbahar n (%)	Yaz n (%)	Sonbahar n (%)	p
Yaş	12 ay altı	24 (36)	16 (24)	14 (21)	13 (19)	0,888
	12 ay üstü	126 (37)	81 (24)	59 (17)	76 (22)	
Cinsiyet	Kız	60 (35)	41 (24)	33 (20)	36 (21)	0,893
	Erkek	90 (38)	56 (23)	40 (17)	53 (22)	
Febril Konvülsiyon tipi	Basit	117 (36)	81 (25)	60 (19)	65 (20)	0,304
	Komplike	33 (38)	16 (19)	13 (15)	24 (28)	
Febril Konvülsiyon sayısı	1 kez	110 (36)	74 (24)	53 (17)	69 (23)	0,844
	>1 kez	40 (39)	23 (23)	20 (19)	20 (19)	

TARTIŞMA

Febril konvülsiyonun etyopatogenezi halen net olarak bilinmemektedir. FK patogenezinde diurnal ritim nedeniyle melatoninin rolü hem deneysel çalışmalara konu olmuş hem de klinik çalışmalarda yer almıştır. Literatürde melatoninin nöbet ilişkisi ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır. FK geçiren hastaların kan melatonin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Guo ve ark., 2009). Dabak ve ark. (2016) nöbet geçiren hastaların kan melatonin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında düşük melatonin düzeyinin nöbete neden olabileceği sonucuna ulaşmışlardır, aynı çalışmada febril/afebril nöbet geçiren hastalarda nöbetin ilk 1 saatinde melatonin düzeylerinin arttığı 12-24. saatlerinde normale döndüğü saptanmıştır. Fauteck ve ark. (1999) melatoninin epilepsili hastalarda akşamları verilen tek doz melatonin ile nöbetlerin azaldığı gösterilmiştir. Barghout ve ark. (2019) basit febril konvülsiyon geçiren hastalarda profilakside melatonin kullanımının etkili ve

diazepam ilacına göre daha güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Melatonin salınımı gün içinde değişkenlik gösterir gece kan düzeyi artarken gündüz düşer (Borjigin ve ark., 2012; Albertson ve ark., 1981). Nöbetlerin mevsimsel değişikliğinin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyöz ajanlardır (Han ve ark., 2019). Melatonin kış mevsiminde en yüksek yaz aylarında en düşük iken sonbahar ve ilkbahar aylarında ara konsantrasyonlarda olur (Davis ve ark., 2001). Melatoninin diurnal ve mevsimsel salgılanmasındaki farklılıktan yola çıkılarak FK'nın diurnal ve mevsimsel sıklığı farklı çalışmalarda araştırılmıştır (Mikkonen ve ark., 2015; Ogihara ve ark., 2010; Kim ve ark., 2017; Motta ve ark., 2014). Manfredini (2004), Mikkonen ve ark. (2015), Sharafi ve ark. (2017) yaptığı çalışmalarda FK yoğunluğunun kış aylarında olduğu ve en çok ocak ayında görüldüğü bildirilmiş. Bizim çalışmamızda benzer şekilde kış aylarında vaka sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum FK'nın sebebi olan enfeksiyonların kış aylarında daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Ogihara ve ark. (2010) 326 basit FK hastasıyla yaptığı çalışmada nöbetlerin sabah erken saatlere göre öğleden sonra 5 kat daha fazla ve 16:00-16:59 saat aralığında en çok iken, 04:00-04:59 arası en az olduğunu tespit etmişlerdir. İtalya'da 188 FK başvurusu üzerinde yapılan bir çalışmada başvuru zamanı 6 saatlik periyotlar ile analiz edilmiş, nöbet sıklığının 18:00-00:00 aralığında arttığı ve en sık 17:00-20:00 aralığında olduğu bildirilmiştir (Manfredini ve ark., 2004). 2023 yılında yayınlanan Smolensky ve ark. (2023) yaptığı 8 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde FK'ların en sık 18:00'de ve en az 06:00'da başvurmuş olup, 18.00'da başvuranların 06:00'da başvuranlara oranla yaklaşık dört kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yamaguchi ve ark. (2018) yaptığı çalışmada komplike FK'ların üçte birinin 00:00 ile 05:59 saatleri arasında meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sabah 08:00 ile akşam 20:00 aralığında nöbetlerin gece saatlerine göre daha sık olduğunu, komplike FK ile başvuran hastaların üçte birinin saat 20:00 ile 08:00 arasında olduğunu tespit ettik. Bu durum vücut sıcaklığı sirkadiyen ritminin tetikleyici olmasından kaynaklanabilir. Gece nöbetlerin daha az olması ise melatoninin diurnal salınımı ve antikonvülzan etkisine bağlı olabilir. Melatonin sirkadiyen ritmi

doğumdan 4 hafta sonra oluşmaya başlar. Bebekler 6 aylık olduğunda melatonin salınımının periyodu, genliği ve faz aktivitesi erişkinlere benzer ancak bebekler erişkinlerden farklı bir uyku düzeni (hem gece hem gündüz uyku/uyanıklık periyodları) sahip oldukları için melatonin diurnal salınımı henüz erişkinlerdeki kadar gelişmemiştir (Kennaway ve ark., 1996, Wong ve ark., 2022, Paditz, 2024). Uyku düzeninin sağlanıp gündüz uykularının bırakıldığı, gece uykularının yoğunlaştığı 18 ay sonrasında melatonin salınımı erişkindeki diurnal ritmine ulaşır (Scales ve ark., 1988; Garcia ve ark., 2001; Herman., 2005). Bizim çalışmamızda 12 ay altında olan hastaların gece daha fazla nöbet geçirdiği saptandı, 12 ay üzerinde ise gece ve gündüz periyodunda nöbet sıklığı açısından bir fark saptanmadı. Bu durumun melatonin salınımı gelişim basamaklarının bir sonucu olabileceği düşünülebilir. Ancak uyku düzeni ile melatonin salınımı arasındaki ilişki nedeni ile hastaların uyku özellikleri (uyuma saati, uyanma saati, gündüz uykusu olup olmadığı gibi) bu sonuçları etkileyebilir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın uyku özellikleri değerlendirmeye alınmamıştı. 2023 yılında yapılan bir meta analizde çocukların aileleri ile farklı odalarda uyudukları için gece geçirilen nöbetlerin fark edilemeyeceği görüşü tartışılmıştır (Smolensky ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda ise 12 ay üzerindeki çocukların gece daha az nöbet geçirdikleri tespit edildi, bu da yine ebeveynleri ile farklı oda görüşünü destekleyebilir. Febril konvülsiyonlar sık görülen ve iyi prognoza sahip konvülsiyonlardır. Ancak aileler için çocuklarının yaşadığı nöbete şahit olmak çoğunlukla çok endişe vericidir. Nöbetlerin çoğu sadece birkaç dakika içinde sonlanır, çok az bir kısmı hastaneye nöbet geçirir şekilde başvurur. Bu nedenle FK tanısı alan hastaların ailelerine bu olayın genellikle hastada kalıcı hasara neden olmayacağı ve evde nöbete uygun yaklaşım anlatılmalı, tekrarlama riski yüksek hastalara profilaksi önerilmelidir. Çalışmamızda 12 ay altında olan hastaların gece daha fazla nöbet geçirdiği saptandı. Bu durumun doğumdan bir ay sonra gelişmeye başlayıp 18 ay civarında erişkin ritmine ulaşan melatonin gelişim basamaklarının bir sonucu olabileceği düşünülebilir. Ancak melatonin antikonvülzan etkisini araştırmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, arasında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını bildirmektedir.

Yazar Katkıları: Kavram, planlama, literatür taraması, veri toplama ve raporlama CAA, HA, ANÇK tarafından yapılmıştır. Denetleme, revizyon ve son inceleme CAA, HA, ANÇK tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Albertson, T. E., Peterson, S. L., & Stark, L. (1981). The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology*, 20(5), 523-528. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(81\)90043-5](https://doi.org/10.1016/0028-3908(81)90043-5)
- Allegra, M., Reiter, R. J., Tan, D. X., Gentile, C., Tesoriere, L., & Livrea, M. A. (2003). The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *Journal of Pineal Research*, 34(1), 1-10. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02112.x>
- Aydın, L., Gündoğan, N. U., & Yazıcı, C. (2015). Anticonvulsant efficacy of melatonin in an experimental model of hyperthermic febrile seizures. *Epilepsy Research*, 118, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.004>
- Barghout, M. S., Al-Shahawy, A. K., El Amrousy, D. M., & Darwish, A. H. (2019). Comparison Between Efficacy of Melatonin and Diazepam for Prevention of Recurrent Simple Febrile Seizures: A Randomized Clinical Trial. *Pediatric Neurology*, 101, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.010>
- Bazil, C. W., Short, D., Crispin, D., & Zheng, W. (2000). Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*, 55(11), 1746-1748. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1746>
- Borjigin, J., Zhang, L. S., & Calinescu, A. A. (2012). Circadian regulation of pineal gland function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.009>
- Capovilla, G., Mastrangelo, M., Romeo, A., & Vigeveno, F. (2009). Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*, 50 Suppl 1, 2-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x>
- Dabak, O., Altun, D., Arslan, M., Yaman, H., Vurucu, S., Yesilkaya, E., & Unay, B. (2016). Evaluation of Plasma Melatonin Levels in Children With Afebrile and Febrile Seizures. *Pediatric Neurology*, 57, 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.025>
- Davis, S., Kaune, W. T., Mirick, D. K., & Chen, C. (2001). Residential magnetic fields, light at night, and risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology*, 154(7), 591-600. <https://doi.org/10.1093/aje/154.7.591>
- Dubocovich, M. L., Rivera-Bermudez, M. A., Gerdin, M. J., & Masana, M. I. (2003). Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Frontiers in Bioscience*, 8, d1093-d1108. <https://doi.org/10.2741/1089>
- Fauteck, J., Schmidt, H., Lerchl, A., Kurlmann, G., & Wittkowski, W. (1999). Melatonin in epilepsy: First results of replacement therapy and first clinical results. *Biological Signals and Receptors*, 8(1-2), 105-110. <https://doi.org/10.1159/000014577>
- Garcia, J., Rosen, G., & Mahowald, M. (2001). Circadian rhythms and circadian rhythm disorders in children and adolescents. *Seminars in Pediatric Neurology*, 8(4), 229-240. <https://doi.org/10.1053/spen.2001.29044>
- Guo, J. F., & Yao, B. Z. (2009). Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 11(4), 288-290.
- Han, D. H., Kim, S. Y., Lee, N. M., Yi, D. Y., Yun, S. W., Lim, I. S., & Chae, S. A. (2019). Seasonal distribution of febrile seizure and the relationship with respiratory and enteric viruses in Korean children based on nationwide registry data. *Seizure*, 73, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.008>
- Herman, J. H. (2005). Chronobiology of sleep in children. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4th ed., pp. 85-99). Elsevier Saunders.

- Kennaway, D. J., Goble, F. C., & Stamp, G. E. (1996). Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81(4), 1525–1532. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636362>
- Kim, S. H., Kim, J. S., Jin, M. H., & Lee, J. H. (2017). The effects of weather on pediatric seizure: A single-center retrospective study (2005–2015). *Science of the Total Environment*, 609, 535–540. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.256>
- Manfredini, R., Vergine, G., Boari, B., Faggioli, R., & Borgna-Pignatti, C. (2004). Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *The Journal of Pediatrics*, 145(6), 838–839. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.079>
- Meldrum, B., & Garthwaite, J. (1990). Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11(9), 379–387. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90184-a](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90184-a)
- Millichap, J. J., & Millichap, J. G. (2008). Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. *Pediatric Neurology*, 39(6), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.017>
- Mikkonen, K., Uhari, M., Pokka, T., & Rantala, H. (2015). Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatric Neurology*, 52(4), 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.001>
- Motta, E., Czuczwar, S. J., Ostrowska, Z., Gołba, A., Sołtyk, J., Norman, R., & Woźniak, G. (2014). Circadian profile of salivary melatonin secretion and its concentration after epileptic seizure in patients with drug-resistant epilepsy: A preliminary report. *Pharmacological Reports*, 66(3), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.10.006>
- Paditz E. (2024). Postnatal Development of the Circadian Rhythmicity of Human Pineal Melatonin Synthesis and Secretion (Systematic Review). *Children (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1197. <https://doi.org/10.3390/children11101197>
- Ogihara, M., Shirakawa, S., Miyajima, T., Takekuma, K., & Hoshika, A. (2010). Diurnal variation in febrile convulsions. *Pediatric Neurology*, 42(6), 409–412. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.011>
- Scales, W. E., Vander, A. J., Brown, M. B., & Kluger, M. J. (1988). Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *Journal of Applied Physiology*, 65(4), 1840–1846. <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.4.1840>
- Sejima, H., & Ito, M. (1997). Regional excitatory and inhibitory amino acid concentrations. *Brain Development*. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(96\)00492-5](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00492-5)
- Sharafi, R., Hassanzadeh Rad, A., & Aminzadeh, V. (2017). Circadian Rhythm and the Seasonal Variation in Childhood Febrile Seizure. *Iranian Journal of Child Neurology*, 11(3), 27–30.
- Smolensky, M. H., Shah, A. P., Fernández, J. R., Sackett-Lundeen, L., & Hermida, R. C. (2023). *Epilepsia*, 64(7), 1739–1749. <https://doi.org/10.1111/epi.17639>
- Subcommittee on Febrile Seizures, & American Academy of Pediatrics (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, 127(2), 389–394. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3318>
- Wong, S. D., Wright, K. P., Jr, Spencer, R. L., Vetter, C., Hicks, L. M., Jenni, O. G., & LeBourgeois, M. K. (2022). Development of the circadian system in early life: maternal and environmental factors. *Journal of physiological anthropology*, 41(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40101-022-00294-0>