

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BASİT, KOMPLİKE VE TEKRARLAYAN FEBRİL KONVÜLZİYONLU
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES GÖSTERGESİ OLAN TİYOL /
DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nihal HOŞGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BASİT, KOMPLİKE VE TEKRARLAYAN FEBRİL KONVÜLZİYONLU
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES GÖSTERGESİ OLAN TİYOL /
DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nihal HOŞGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK

ZONGULDAK

2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olarak yetişmem için bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkı sağlayan, çocuk hekimi olduğum için her zaman kendimi şanslı hissettiren ve bir o kadar da mesleğimi çok sevdiren, hoşgörülü, ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ'a, Sayın Prof. Dr. Cumhuriyet AYDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. İ. Etem PİŞKİN'e, Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e sonsuz minnet ve saygılarımı sunuyorum.

İnsanlığı, naifliği ve hekimliği konusunda her zaman örnek aldığım, bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin yürütülmesinde yol gösteren, benden anlayışını esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye Yüksek'e,

Tezimin gerçekleştirilmesinde deneyimleri ile bana ışık olan ve fikirleriyle yol gösteren, beni bu yolda heveslendiren, kıymetli hocam Prof. Dr. Gürses ŞAHİN'e,

Tez çalışmam kapsamındaki tetkik sonuçlarını almamda yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Gamze GÖK'e, tez çalışmamda sağladığı katkılardan dolayı Arş. Gör. Dr. Ayşegül EKEMEN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, yorulduğumuz, başta tezimde emeği olan Arş. Gör. Dr. Aslısu Akdeniz VURUNBİĞİ olmak üzere tüm asistan, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca başta iyi bir insan olmamı aşıl原因, eğitimim süresince her türlü maddi, manevi desteğini esirgemeyen canım aileme,

Kendimi şanslı hissettiren, desteğiyle, sevgisiyle ve güzel kalbiyle her zaman yanımda olan canım eşim Batuhan HOŞGÜL'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Son olarak bu tezi hayatımızı güzelleştiren, varlığıyla mutluluk katan, canım kızım Eylülüm'e armağan ediyorum.

ÖZET

Nihal HOŞGÜL, Basit, Komplike ve Tekrarlayan Febril Konvülziyonlu Çocuklarda Oksidatif Stres Göstergesi Olan Tiyol / disülfid Homeostazının Karşılaştırılması. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Giriş ve Amaç: Febril konvülziyonlar, çocukluk çağı konvülziyonlarının en sık nedenidir ve tekrarlayabilmektedir. Etiyopatogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda, organizmanın maruz kaldığı oksidatif stres sonucu, hücrel metabolizmada bozulma ve doku hasarı meydana geldiği, ateroskleroz, myokardiyal infarktüs, strok, kanser ve inflamuar hastalıkların yanısıra epilepsinin patogenezinde de antioksidan/oksidan dengesindeki bozulmanın ve artan serbest radikal düzeylerinin rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Enzimatik olmayan antioksidanlar olarak tiyoller, redoks reaksiyonlarını tetikleyen ve oksidan maddeleri temizleyen önemli moleküllerdir. Erel ve Neşelioğlu'nun yakın zamanda geliştirdiği bir yöntemle; antioksidan durum ve oksidatif stres, çoğunlukla düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin plazma konsantrasyonları ve disülfidlere oranları (total tiyol, nativ tiyol, disülfid, disülfid/total tiyol, disülfid/nativ tiyol, total tiyol/nativ tiyol) ölçülerek değerlendirilir. Çocukları içeren çalışmalarda avantajı, oksidatif stresin kandan bakılabiliyor olması ve çok az miktarda serum örneği ile kolay yapılabilen bir test olmasıdır. Biz bu çalışmada tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikleri değerlendirerek oksidatif stresin febril konvülziyon gelişimi ve komplike ya da tekrarlayan nöbetlerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ekim 2018–Ekim 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk acil servisine febril konvülziyon ile başvuran 6 ay-5 yaş arasında 45 hasta ve kontrol grubu olarak, ateş nedeniyle başvuran, febril konvülziyon öyküsü olmayan, 6ay-5yaş arası 45 hasta alındı. Tiyol/disülfid homeostaz parametreleri olarak; serum native tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disulfid/ total tiyol, disulfid/nativ tiyol ve tiyol/total tiyol oranları, Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Febril konvülziyonlu hastaların 20'sinde (%40,4) basit, 25'inde (%55,6) komplike febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Febril konvülziyonlu hastaların nativ tiyol düzeylerinin ortalaması $370,10 \pm 58,5 \mu\text{mol/L}$ ($211,80-484,70 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunun ortalaması $404,72 \pm 47,16 \mu\text{mol/L}$ ($284,20-493,70 \mu\text{mol/L}$) idi ve febril konvülziyonlu grubun ortalaması

anlamli oranda düşüktü. Febril konvülsiyonlu hastaların total tiyol düzeylerinin ortalaması $411,71 \pm 60,47 \mu\text{mol/L}$ ($262,60-544,25 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunun ortalaması $448,57 \pm 52,68 \mu\text{mol/L}$ ($326,20-544,96 \mu\text{mol/L}$) idi ve yine febril konvülsiyon grubunda anlamli oranda düşüktü. Febril konvülsiyonlu hastaların disülfid düzeylerinin ortalaması $20,83 \pm 5,76$ ($6,10-29,78 \mu\text{mol/L}$) iken, kontrol grubunun ortalaması $21,92 \pm 5,73 \mu\text{mol/L}$ ($8,07-37,83 \mu\text{mol/L}$) olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamli fark olmasa da febril konvülsiyonlu grupta daha yüksekti. Febril konvülsiyon geçiren hastaların disülfid/nativ tiyol oranlarının ortalaması $5,78 \pm 1,92 \mu\text{mol/L}$ ($21,52-11,99$), kontrol grubunun ortalaması $5,43 \pm 1,33 \mu\text{mol/L}$ ($2,0-8,13 \mu\text{mol/L}$) idi. Febril konvülsiyonlu hastaların disülfid/total tiyol oranlarının ortalaması ve nativ tiyol/total tiyol oranlarının ortalamasının da kontrol grubundan anlamli oranda farklı olmadığı görüldü. Birden fazla nöbet geçiren hastaların anlamli olmasa da antioksidan düzeylerinin ortalamasının düşük, oksidan düzeylerinin ortalamasının ise yüksek olduğu görüldü. Hastalarımızı, basit FK ($n=20$), komplike FK ($n=25$) olarak gruplandırıp tiyol/disülfid parametrelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamli farklılık saptamadık; ancak komplike FK geçiren hastaların antioksidan parametrelerinin ortalamasının düşük, oksidan parametrelerin ortalamasının yüksek olduğunu gördük. Febril konvülsiyonlu hastalarımızı, öyküsünde tekrarlayan febril konvülsiyon olan ve ilk kez febril konvülsiyon geçiren hastalar olarak gruplandırıp nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyi ve disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranı karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamli farklılık olmadığı görüldü.

Tartışma-Sonuç: Febril konvülsiyon geçiren hastalarımızın antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamli oranda düşük saptanması, bu hastalarda nöbeti tetikleyen faktörlerden birisinin, ateşli hastalık esnasında oluşan oksidatif stres karşısında, antioksidan kapasitelerinin yetersiz kalması olabileceği düşünüldü. Febril konvülsiyon geçiren hasta grubunda nöbet esnasında oluşan oksidatif strese antioksidan sistemlerinin yetersiz kalmasında, aynı gün içerisinde geçirilen nöbet sayısının, daha önce geçirilmiş febril nöbet öyküsü olmasının, nöbet süresinin, ve nöbetlerin basit ya da komplike olmasının etkisi olmadığı görüldü. Basit, komplike ve tekrarlayan febril nöbetlerde oksidan/antioksidan dengesinin rolünü saptayabilmek için daha fazla sayıda hasta ile, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: *Febril Konvülsiyon, Oksidatif stres, Tiyol/disülfid homeostazi, Total tiyol, nativ tiyol, disülfid, disülfid/total tiyol, disülfid/nativ thiol, total tiyol/nativ tiyol*

ABSTRACT

Nihal HOŞGÜL, Comparison of Thiol/Disulfide Homeostasis as an Indicator of Oxidative Stress in Children with Simple, Complicated and Recurrent Febrile Convulsions. Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2020

Background and Aim: Febrile convulsions are the most common cause of childhood convulsions and may recur. Information on etiopathogenesis is limited. The role of antioxidant / oxidant balance and increased free radical levels in the pathogenesis of epilepsy, as well as atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, cancer and inflammatory diseases, in which oxidants increase or antioxidants are insufficient, as a result of oxidative stress that the organism experiences, cellular metabolism and tissue damage occur. There are several studies showing that As non-enzymatic antioxidants, thiols are important molecules that trigger redox reactions and remove oxidant substances. With a method that Erel and Neşelioğlu developed recently; antioxidant status and oxidative stress are evaluated by measuring the plasma concentrations of low molecular weight thiols and disulfides (total thiol, native thiol, disulfide, disulfide / total thiol, disulfide / native thiol, total thiol / native thiol). The advantage of studies involving children is that oxidative stress can be monitored from the blood and is an easy test with a small amount of serum samples. In this study, we aimed to determine the relationship between oxidative stress and febrile convulsion development and complicated or recurrent seizures by evaluating the changes in thiol / disulfide homeostasis.

Materials and Methods: Forty five patients between the ages of 6 months and 5 years who were admitted to the pediatric emergency department of Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital with febrile convulsion and 45 patients between the ages of 6 months and 5 years, who were admitted due to fever, as a control group between October 2018 and October 2019 were included to the study. As thiol / disulfide homeostasis parameters; Serum native thiol, total thiol and disulfide levels, disulfide/total thiol, disulfide/native thiol and thiol/total thiol ratios were studied with the newly developed automatic measurement method by Erel & Neselioglu.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender. There was a history of simple febrile convulsion in 20 (40.4%) of the patients with febrile convulsion, and complicated in 25 (55.6%) of them. The average of native thiole levels of patients with febrile convulsions was $370.10 \pm 58.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($211.80\text{-}484.70 \mu\text{mol} / \text{L}$), the control group's average was $404.72 \pm 47.16 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($284.20\text{-}493.70 \mu\text{mol} / \text{L}$) and

the mean value of the native thiol levels of febrile convulsion group was significantly lower. The average of total thiol levels of patients with febrile convulsions $411,71 \pm 60,47 \mu\text{mol} / \text{L}$ (262,60-544,25 $\mu\text{mol} / \text{L}$), the average of the control group is $448,57 \pm 52,68 \mu\text{mol} / \text{L}$ (326,20-544,96 $\mu\text{mol} / \text{L}$) and significantly lower in the febrile convulsion group again. While the average of disulfide levels of patients with febrile convulsions was 20.83 ± 5.76 (6.10-29.78 $\mu\text{mol} / \text{L}$), the average of the control group was $21.92 \pm 5.73 \mu\text{mol} / \text{L}$ (8.07-37.83 $\mu\text{mol} / \text{L}$), although there was no statistically significant difference, it was higher in the febrile convulsion group. The average of disulfide / native thiol ratios of patients with febrile convulsions was $5.78 \pm 1.92 \mu\text{mol} / \text{L}$ (21.52-11.99), the average of the control group was $5.43 \pm 1.33 \mu\text{mol} / \text{L}$ (2.0-8.13 $\mu\text{mol} / \text{L}$). It was observed that the average of disulfide / total thiol ratios and the average of native thiol / total thiol ratios in patients with febrile convulsions did not differ significantly from the control group. Although it was not significant, it was observed that the average antioxidant levels of the patients who had more than one seizure were low and the average oxidant levels were high. When we group our patients as simple FK (n = 20), complicated FK (n = 25) and compare thiol / disulfide parameters, we did not find a statistically significant difference; however, we found that the average of antioxidant parameters was low and the average of oxidant parameters was high in patients who had complicated FK. We grouped our patients with febrile convulsion as those with a history of recurrent febrile convulsion and those who had febrile convulsion for the first time, and when we compared native thiol, total thiol, disulfide level and disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, native thiol / total thiol ratio, there was no statistically significant difference.

Discussion-Conclusion: Since the antioxidant levels of our patients who had febrile convulsions were found to be significantly lower than the control group, it was thought that one of the factors that triggered the seizures in these patients might be the insufficient antioxidant capacity in the face of oxidative stress during febrile disease. It was observed that the oxidative stress during the seizure, due to the inadequacy of antioxidant systems in the patient group with febrile convulsions, was not affected by the number of seizures on the same day, the history of previous febrile seizures, the duration of the seizures, and the type of febril seizures. More comprehensive studies with more patients are needed to determine the role of oxidant/antioxidant balance in simple, complicated and recurrent febrile seizures.

Key words: *Febrile Convulsion, Oxidative stress, Thiol/disulfide homeostasis, Total thiol, native thiol, disulfide, disulfide / total thiol, disulfide /native thiol, total thiol/native thiol*

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Febril Konvülziyon	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. İmmünopatoloji.....	7
2.1.5. Tipleri ve Özellikleri.....	8
2.1.5.1. Basit Febril Konvülziyon	8
2.1.5.2. Komplike Febril Konvülziyon	9
2.1.5.3. Febril Status Epileptikus	9
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.7. Değerlendirme.....	11
2.1.8. Tedavi	13
2.1.9. Profilaksi	15
2.1.10. Risk ve Nüks	17
2.1.11. Morbidite ve Mortalite	17
2.2. Antioksidan ve Oksidanlar	18
2.2.1. Antioksidanlar	18
2.2.2. Oksidanlar	20
2.3. Dinamik Tiyo/Disülfid Homeostazı.....	22
2.4. Febril Konvülziyon ve Antioksidan-Oksidan İlişkisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Programı.....	27
3.2. Laboratuvar Tetkikleri	27
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	28
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIşMA	40
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKÇA.....	45
8. EKLER.....	58
Ek 1: Etik Kurulu Onayı	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşi
AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi
AOM:	Akut Otitis Media
AGE:	Akut Gastroenterit
ATP:	Adenozin trifosfat
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CAT:	Katalaz
CRP:	C-reaktif protein
CSNK1G2:	Casein kinase 1 gamma 2 isoform
Cys:	Sistein
CySS:	Sistin
DBT:	Difteri, Boğmaca, Tetanoz
DZP:	Diazepam
DNA:	Deoksiribo Nükleik asit
EEG:	Elektroensefalografi
GABA:	Gama-amino bütirik asit
GABRG:	GABA(A) reseptör subuniti G
GABRD:	GABA(A) reseptör subuniti D
GPx:	Glutasyon peroksidaz
GR:	Glutasyon redüktaz
GSH:	Redükte glutasyon
GSSG:	Okside glutasyon
FK:	Febril konvülziyon
FNTLE:	Febril nöbet artı temporal lob epilepsisi
FNJE:	Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
FMF:	Familial mediterranean fever
FSE:	Febril status epileptikus
HHV:	Human herpes virüs
IgG:	İmmünoglobülin G
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
IM:	İntramusküler
INF:	İnfüzyon
IV:	İntravenöz
İYE:	İdrar yolu enfeksiyonu
LP:	Lomber ponksiyon

MEFV:	Mediterranean fever gene
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MDL:	Midazolam
PB:	Fenobarbital
PGE2:	Prostaglandin E2
PHT:	Fenitoin
R-SH:	Tiyol
R-SS-R:	Disülfid bağı
ROS:	Reaktif oksijen türleri
SÇME:	Süt çocuğu miyoklonik epilepsisi
SCN:	Sodyum kanal subunit geni
SE:	Status epileptikus
SH:	Sülfhidril grubu
SOD:	Süperoksit dismutaz
SSS:	Santral sinir sistemi
TNF:	Tümör nekrozis faktör
ÜSYE:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VPA:	Valproik asit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1.	Febril konvulziyon ile en sık ilişkili gen lokusları	6
2.	Basit ve Komplike Febril konvülziyonların özellikleri	9
3.	Febril konvülziyonda lomber ponksiyon ve hastanede yatış kriterleri	12
4.	Febril konvülziyonda paraklinik test endikasyonları	13
5.	Febril konvülziyonun evde ilk yönetimi	14
6.	Febril konvülziyonda acil ilaç tedavisi	14
7.	Hastanede febril konvülziyon tedavisi	15
8.	Basit ve komplike febril konvülziyon için uzun süreli tedavi önerileri	16
9.	Febril konvülziyon ve epilepsi için risk faktörleri	17
10.	Antioksidanların sınıflandırılması	19
11.	Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri	21
12.	Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları	22
13.	Febril konvülziyonlu hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	29
14.	Febril konvülziyonlu hasta grubu ve kontrol grubunun yaş dağılımı	30
15.	Febril konvülziyonlu hasta grubunun ilk febril nöbet geçirme yaş dağılımı	30
16.	Febril konvülziyonlu hastaların nöbet tipine göre dağılımı	31
17.	Febril konvülziyonlu hastaların, febril nöbetlerinin tekrarlama durumuna göre dağılımı	32
18.	Febril konvülziyonlu hastaların aynı gün içindekan alımından önce geçirdikleri nöbet sayısına göre dağılımları	32
19.	Febril konvülziyon hastalarının nöbet süresine göre dağılımı	33
20.	Febril konvülziyonlu hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	34
21.	Febril konvülziyon geçiren hastaların ve kontrol grubunun tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması	35
22.	Basit ve komplike febril konvülziyonlu hastaların tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması	36
23.	Febril konvülziyonlu hastaların, febril nöbetlerinin tekrarlama durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması	37
24.	Febril konvülziyon geçiren hastaların kan alımından önce nöbet geçirme sıklığına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması	38
25.	Febril konvülziyonlu hastaların nöbet sürelerine tiyol/disülfid homeostaz parametrelerinin karşılaştırılması	38
26.	Febril konvülziyonlu hastaların ilk febril nöbet geçirme yaşına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülziyonlar, çocukluk çağı konvülziyonlarının en sık nedenidir (1). Genellikle 6 ay-5 yaş arasında görülen, ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olduğu, beraberinde santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma ve metabolik bozuklukların olmadığı nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda görülme sıklığı %2-4 arasında olup, 18. ayda zirve yapmaktadır (2-4). Febril nöbetler, basit ve komplike olmak üzere klinik özelliklerine göre iki gruba ayrılır. Basit febril nöbetler, 15 dakikadan kısa süren veya 24 saat içinde tekrarlamayan, tonik-klonik şeklinde olan ve genellikle erken çocukluk döneminde iyi huylu bir durum olarak kabul edilen nöbetlerdir. Komplike febril nöbetler ise, 15 dakikadan uzun süren, tekrarlayan (24 saatte bir defadan fazla) ve/veya postiktal nörolojik anormalliklerin eşlik ettiği (en yaygın olarak postiktal paraliziler (Todd felci)) ya da fokal bir nörolojik bozukluk ile olan nöbetlerdir (5).

Uzamış ve tekrarlayan febril konvülziyonlar, patogenezi henüz net olarak bilinmemesi de; temporal lob epilepsilerin en önemli nedenlerinden biri olan, hipokampal hasara neden olmaktadır. Ateroskleroz, myokardiyal infarktüs, stroke, kanser ve inflamatuvar hastalıkların yanı sıra epilepsinin patogenezi de antioksidan/oksidan dengesindeki bozulmanın ve artan serbest radikal düzeylerinin rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Serbest radikal düzeylerindeki artmanın en önemli sonucu lipid peroksidasyonudur. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda, lipidlerin proteinlerin, ve nükleotitlerin oksidasyonuna bağlı olarak hücre hasarı ve hatta hücre ölümü gerçekleşebilmektedir (6-8). Son yıllarda antioksidan/oksidan sistemin febril konvülziyonun patofizyolojisindeki rolü ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada, artmış lipid peroksidasyonu ve antioksidan seviyelerindeki değişikliklerin, nöbetler sırasında nöron hasarına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Febril nöbetler sırasında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış, antioksidan düzeylerinin azalmış olduğu gösterilerek, oluşan oksidatif stresin, febril nöbet riskini arttırabileceği, neden olduğu nöronal hasarın epilepsi gelişimine zemin hazırlayabileceği sonucuna varılmıştır (8).

Oksidatif stresin derecesi vücudun antioksidan kapasitesi ile ilişkilidir. Endojen antioksidan savunma mekanizmaları; süperoksit dismutaz, katalaz ve bazı peroksidasyon enzimleri gibi antioksidan enzimlerin yanı sıra tiyoller, albümin, ürik

asit, askorbik asit, glutatyon ve E vitamini gibi çeşitli enzimatik olmayan molekül komplekslerinden oluşur (10). Enzimatik olmayan antioksidanlar olarak tiyoller, redoks reaksiyonlarını tetikleyen ve oksidan maddeleri temizleyen önemli moleküllerdir. Reaktif oksijen türleri (ROS) fazla elektronların tiyol gruplarına aktarılmasıyla oluşur ve oksidasyonları disülfür bağlarını oluşturur. Ancak bu disülfür bağları geri dönüşümlüdür ve vücudun antioksidan/oksidan durumuna göre tiyollere geri dönebilir (11). Tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikler, oksidatif strese yol açan aşırı ROS üretimini gösteren, güvenli, yararlı ve ucuz bir biyobelirteç olarak kabul edilir.

Bu çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne febril konvülsiyonla başvuran çocuklarda oksidatif stres göstergesi olan tiyol/disülfid homeostazını değerlendirerek, oksidatif stresin febril konvülsiyon gelişimi ile ilişkisinin yanısıra, komplike ve tekrarlayan nöbetlerle ilişkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Konvülziyon

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Febril konvülziyon (FK), çocuklarda 6 ay 5 yaş arasında görülen ateşin $\geq 38^{\circ} \text{C}$ olduğu beraberinde eşlik eden intrakranial bir durum olmadığı (örneğin; santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma, epilepsi) metabolik anormalliklerin de eşlik etmediği (hipoglisemi, elektrolit imbalansı) nöbet olarak tanımlanır (1-5). Genellikle konvülziyon ateş yükseldikten sonraki 1-2 saat içinde, daha az sıklıkla 1 saatten önce gelişir. Bazı febril konvülziyonlar ateş düşerken de görülebilir. Ateş yükseldikten 24 saat sonrasında ise nadiren görülmektedir (10).

Febril konvülziyondan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kanunları'nda, M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından bahsedilmiştir. Febril nöbet, küçük çocuklarda görülme sıklığının ve tekrarlama eğiliminin yüksek olması nedeniyle pediatrik popülasyonda büyük bir zorluktur. Son yıllarda ateşli nöbetlerin potansiyel komplikasyonları ve bu durumun yönetimi konusunda daha fazla farkındalık olmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Febril konvülziyonlar, çocukluk çağı konvülziyonlarının en sık nedenidir (1). ABD ve Batı Avrupa'da 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocukların %2-5'ini oluşturmaktadır (12-14). En yüksek olarak 12-18. aylarda görülmektedir (15). Febril konvülziyon sıklığının ülkeler arasında farklı bulunmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı etkenlerin (enfeksiyöz ajanlar, lokal çevresel faktörler, genetik nedenler) rol aldığı düşünülmektedir (16-19). Erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü tespit edilmiş ve ortalama oran 1,4:1 olarak bildirilmiştir (20,21) Japonyada %6-9, Guamda %14 oranında saptanan çalışmalar mevcuttur (22). Türkiye'de prevalansı belirsiz olsa da prevalans belirtilen; çalışmalarda Diyarbakır ilindeki ilköğretim çocuklarında ve İstanbul Üniversitesi son sınıf öğrencilerinde sırasıyla %8,9, %5,5 olarak

bildirilmiştir. Aydın ve İzmir iline ait bir çalışmada ise yaşam boyu FK prevalansının %9,7 olduğunu bildirilmiştir (23). Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda, genel popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (25). Prenatal dönemde annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi, alkol kullanması, FK riskini arttırmaktadır. Doğum sırasında meydana gelen komplikasyonların ise FK üzerinde daha az etkili olduğu görülmüştür.

2.1.3. Etiyoloji

Etiyopatogenezinde birçok faktör suçlanmasına rağmen en önemlilerinin yaş, ateş ve genetik olduğu düşünülmektedir.

Yaş: Febril konvülziyonların önemli bir özelliği yaşa bağımlı olmasıdır. En sık 6 ay-5 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Ateşli nöbetlerin çoğu, 6 ay ile 3 yaş arasında gerçekleşir ve en sık 18. ayda görülmektedir. (27-29). Yaklaşık %6–15'i 4 yaşından sonra ortaya çıkar. Epidemiyolojik çalışmalarda FK alt yaş sınırı en erken 1 ay olarak ifade edilmiştir. Yaş için kesin üst sınır belirlenememiştir. Febril konvülziyonun 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra sıklığı azalır ve görülme oranı %3 ile %4 arasındadır. Beş-altı aylıktan önce görülenlerde sıklıkla beraberinde Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu olma olasılığı yüksektir (30,31). Febril konvülziyonların görüldüğü yaş grubunda MSS'de nöronal gelişim, myelinizasyon, hücreler arası sinaps gelişimi, özetle MSS organizasyonu ve gelişimi halen sürmektedir. Konvülziyon gelişimiyle yakından ilişkili olan nörotransmitterlerin ve bunların reseptörlerinin dağılımının değişerek bu sistemlerin olgunlaştığı bildirilmektedir (32).

Ateş: Tanım olarak ateşli bir hastalık veya kesinlikle ateş olması gerekir. Kısmen de olsa çocukların ateşini ölçmede ve doğru şekilde kaydetmede zorluklar yaşanabilir. Hayvan çalışmaları, interlökin 1 gibi endojen pirojenlerin, nöronal uyarılabilirliği etkileyerek ateş ve nöbet aktivitesini birbirine bağlayabilen olası bir rol oynadığını göstermektedir (33). Çocuklarda yapılan ön çalışmalar, sitokin ağının aktive edildiği ve FK patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir; ancak bu gözlemlerin kesin patolojik veya klinik önemi henüz belirsizdir (34,35).

Febril konvülziyon, ateş ortaya çıkmadan önce olabileceği gibi hastalığın seyrindeki erken ve geç dönemlerde de görülebilir (36,37). Düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (38). Aslında ateşin derecesi kadar yükselme hızı da çok değerlidir (39). Febril konvülziyon, çocukların yarısından fazlasında ateşin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde, çoğu zaman da ilk saatlerde görülmektedir. Çocukların 1/3'ünde annelerin ateşin farkında olmadığı ve konvülziyonların ilk şikâyet olduğu saptanmıştır (34). Ateş düşürücü ilaçların ateşli nöbet riskini azalttığı gösterilmemiştir (40,41). Bu da febril nöbete neden olanın ateşin kendisi olamayacağını düşündürmektedir.

Ateş ile FK gelişiminde prostaglandin E2'nin (PGE2) rolü olabileceği öne sürülmektedir ve FK geçiren hastaların beyin omurilik sıvılarında; PGE2 düzeylerin arttığı bildirilmiştir ancak kesin bir kanıt bulunamamıştır (42). Ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel popülasyona göre daha sık rastlanır. Akut gastroenteritte (AGE) ise FK insidansı düşüktür ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir (43). FK'ların %70-80 oranında viral enfeksiyonlarla birlikte olduğu düşünülmektedir. Roseola infantum, adenovirus, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. Son yıllarda Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir. HHV6, FK olgularının %26'sında saptanmış ve vakaların %19'unda da kültür pozitif olduğu görülmüştür (44,45).

FK'a neden olan ateş odağını tespit etmek için Japonya 'da 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %65'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %7'sinde bronşiolit veya pnömoni, %5'inde gastroenterit, %6'sında viral döküntülü hastalık ve %2'sinde otitis media tespit edilmiştir. Bu serideki hastaların %82'sinde viral, %13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır (46). Kabakulak, suçiçeği ve boğmacada FK insidansı düşük, üriner enfeksiyonlarda ise yok denecek kadar azdır. Aşı sonrası ortaya çıkan konvülziyonlar da FK'a benzer özellik gösterir. Aile öyküsü olan FK'lu çocukların %1,4'ünde konvülziyon geçirirmeden önceki iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır. Genellikle DBT (Difteri, Boğmaca, Tetanoz) aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilmektedir (47,48).

Genetik: Genetiğin, patogenezdaki rolünün anlaşılmasından sonra ülkemizde aile öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalar literatürle uyumlu ve ilgi çekicidir. Birinci derece akrabalarda FK sıklığı %34'e kadar çıkabilmektedir (49). Hem ilk kez FK için, hem tekrarlama için, hem de devamında epilepsi gelişiminde aile öyküsü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aile öyküsü ve genetik yatkınlık tüm çalışmalarda dikkat çekilen en önemli faktörlerdir (50). Febril Konvülziyon'un genetik temeli olduğu bilinmektedir, ancak kalıtım şekli henüz belli değildir. Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif modeller tanımlanmıştır. Değişen oranlarda çevresel faktörler de etkilemektedir. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit genlerinde (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (51,52). En sık ilişkili genler Tablo 1'de gösterilmiştir (51).

Tablo 1: Febril konvulziyon ile en sık ilişkili gen lokusları

FEB1	8q13_q21
FEB2	19p
FEB3	2q23_q24 FEB3A_2q23_SCN1A FEB3B_2q24_SCN9A
FEB4	5q14q15_GPR98
FEB5	6q22_q24
FEB6	18p11_IMPA2
FEB7	21q22
FEB8	5q31 GABRG2 geni
FEB9	3p24,2_p23
FEB10	3q26
FEB11	8q13 CPA6 gen

Aile öyküsü ile ilişkili diğer bir çalışma da IL-10 ile ilgilidir. Herediter faktörler bireylerin enfeksiyonlara inflamatuvar cevabında etkili olmakla beraber yaş ve beyin matürasyonu ile ilgili olarak zaman içerisinde değişime uğramakta ve ateşe karşı konvülfif eşik değeri yükselmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un enfeksiyonlara karşı ateş cevabının düzenlenmesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (53).

Febril konvülziyonlarla ilişkili genlerden en önemlileri SCN1A ve SCN1B dir. SCN1A mutasyonunun üç farklı epileptik sendromun nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu sendromlar; febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE +), febril nöbet artı temporal lob epilepsisi (FNTLE) ve süt çocuğu miyoklonik epilepsisi (SÇME) dir. Bu gendeki mutasyonlar nöronal hücrelerin kendiliğinden ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır, fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan birkaç çalışmada, FNJE’li ailelerde üç mutasyon üzerinde odaklanılmıştır. Bunlar T875M, W1204R ve R1648H’dir (56). Bu fonksiyonel çalışmalar sodyum kanal mutasyonlarının sodyum geçişini değiştirerek nöronal hipereksitabiliteye neden olduğunu göstermiştir (57). Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, FMF) kendini sınırlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalık Mediterranean Fever gene (MEFV, OMIM 608107) olarak bilinen gendeki mutasyonlar ile oluşur. MEFV, 10 ekzondan oluşmakta, 781 aminoasitten oluşan pyrin adındanki proteini kodlamaktadır. Bu protein inflamasyon üzerinde negatif düzenleyici olarak rol oynamaktadır (59). Çomak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; FMF’li 97 Türk hastada FK sıklığını, genel popülasyona göre yüksek bulmuştur (%5’e karşılık %13,4). Ancak MEFV allelerindeki mutasyon sıklığı FK pozitif ve negatif hastalarda farklı bulunmamıştır (51). Özen ve arkadaşlarının FK’lı 104 hastada yaptığı çalışmada; MEFV ve özellikle M694V gen mutasyonlarının FK ile pozitif ilişkisi olduğu bulunmuştur (60).

2.1.4. İmmünopatoloji

Son yıllarda FK ile hümmoral veya hüccresel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. FK geçiren çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada bazı hastaların serum immünglobülin A düzeyleri düşük saptanmış, immünglobülin A’nın kan beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (61). Yine FK geçiren çocukların serebrospinal sıvı örnekleri incelendiğinde hüccresel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesi olan neopterin düzeyi artmış olarak saptanmıştır ve bu bulgunun febril konvülziyon ile hüccresel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir (62). Yapılan diğer bir çalışmada da FK’lı

hastalarda %16,2 oranında IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG3, IgG4) tespit edilmiştir ve FK gelişimiyle immünolojik sistem arasındaki ilişki gündeme getirilmiştir (63). Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında arjinin ve vazopressinin febril konvülziyon patogenezinde rol oynayan önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir (64). Febril konvülziyon geçiren çocuklarda serum arjinin ve vazopressin düzeylerinin, ateşli olup konvülziyon geçirmeyen çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyelerinde ise anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir (65). İnhibitör bir nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeylerinin, 15 dakikadan uzun süren febril nöbetlerde ve epilepsi hastalarında düşük bulunması dikkat çekicidir (66). Febril konvülziyonlar sırasında lipopolisakkarit antijenlerle uyarılmış monositlerden interlökin-1-beta yapımının önemli ölçüde arttığını gösteren ve ateş oluşumunda rol oynayan endojen bir pirojen olan interlökin-1 alfa'nın da FK geçirenlerde daha yüksek olduğu gösteren çalışmalar vardır (67, 68). Yapılan başka bir çalışmada IL-1 alfa'nın ateş etiolojisinde rolü olduğu gösterilmiş ancak, ateşli olan konvülziyon geçirenlerle, ateşli olan konvülziyon geçirmeyenler arasında fark bulunamamış ve bu nedenle IL-1alfa'nın FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür (69).

2.1.5. Tipleri ve Özellikleri

Febril konvülziyonlar, basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür. Basit FK ve Komplike FK'nın klinik bulguları tablo 2'de gösterilmiştir.

2.1.5.1. Basit Febril Konvülziyon

Febril konvülziyonlu çocukların %80-85'i basit FK tipindedir. Jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrar etmeyen nöbetler basit FK olarak kabul edilir (70). Ateşli bir hastalık öncesinde veya sonrasında ateş belirginleştikten sonraki 24 saat içerisinde konvülziyon oluşabilir.

Basit febril konvülziyonlar pediatrik popülasyonun %2-5'ini etkilemektedir ve bazı etnik Asya gruplarında daha sık olduğu bildirilmektedir (71,72). İyi huylu nöbetlerdir, çünkü indüklenmiş konvülziyonlardır. Epilepsi ile ilişkili değildirler.

2.1.5.2. Komplike Febril Konvülziyon

Onbeş dakikadan uzun süren, tekrarlayan (24 saatte bir defadan fazla) ve/veya fokal olan nöbetler komplike kabul edilir. Postiktal nörolojik anormalliklerden en yaygın olarak postiktal paraliziler (Todd felci) eşlik eder (73,74).

2.1.5.3. Febril Status Epileptikus

Febril status 30 dakikadan uzun süren tek nöbet veya arada bilincin tam olarak normale dönmediği iki ya da daha fazla nöbetin peş peşe tekrarladığı durum olarak tanımlanmaktaydı (75). Beş dakikadan uzun süren nöbetlerin büyük çoğunluğunun tedavi gerektirmesi ve uygun tedavi erken başlanmadığında dirençli olma olasılığının arttığının görülmesi nedeniyle, genel uzlaşıyla 5 dakikadan uzun süren febril nöbetler status epileptikus (SE) olarak kabul edilmekte ve tedavisinin buna göre düzenlenmesi önerilmektedir (77).

Tablo 2: Basit ve Komplike Febril konvülziyonların özellikleri

Basit Febril konvülziyon	Komplike Febril konvülziyon
-Jeneralize ve tonik karakterdedir -Fokal özellik göstermez.	Fokal nöbet Nörolojik bulgu vardır.
-15 dakikadan kısa sürer.	-15 dakikadan uzun sürebilir.
-24 saatte bir kez görülür	-24 saat içinde birden fazla konvülziyon tekrarı olur.
-Nörolojik ve postiktal bulgusu yoktur.	
-Aile bireylerinde FK öyküsü olabilir.	-Ailede epilepsi öyküsü olabilir.
-Ateş genellikle 38 derecenin üzerinde olur.	-Genellikle ateş hafif yüksek iken ortaya çıkar.

Ateşin geç döneminde, tekrarlayan konvülziyonların görülme oranı yaklaşık %30- 50'dir. Genel popülasyona göre basit febril konvülziyon geçiren çocuklar ileri dönemde epilepsi gelişimi açısından büyük risk taşımamaktadır. Komplike febril konvülziyonlar ise ileri dönemde epilepsi açısından %4 oranında risk taşımaktadır (78). Epilepsi açısından pozitif aile hikayesi, postiktal periyodun uzun olması, 9 aylıktan önce febril konvülziyon gözlenmesi, daha önceden nörolojik bir hastalığın olması riski artıran faktörlerdir. Komplike febril konvülziyon uzun dönem nörolojik defisitlere de neden olmaktadır (79, 80).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Ateşle birlikte konvülziyon geçiren bir çocukta öncelikle FK olup olmadığına karar verilmelidir. Genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar (81).

Febril konvülziyon ayırıcı tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir.

- 1) Akut semptomatik konvülziyonlar
- 2) Nonkonvülzif nörolojik nedenler
- 3) Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler

1.Akut semptomatik konvülziyonlar: Ateşle birlikte geçirilen her konvülziyon FK değildir. Beyin harabiyeti ya da epilepsi olan çocuklarda konvülziyon eşiği ateşe bağlı olarak düşebilir. Ateş ve konvülziyon nedenleri aşağıda gösterilmiştir.

- a) SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, Reye sendromu, malarya)
- b) Dehidratasyon, hiponatremi
- c) Hipoglisemi, hipokalsemi
- d) Shigella, salmonella enfeksiyonları
- e) İntoksikasyon
- f) Konvülsiyon yapan ajanlar (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar vb)

2.Konvülzif olmayan nörolojik nedenler

- a)SSS enfeksiyonu sırasında koreatetoz FK ile karışabilir.
- a) Hareket bozuklukları (Kore, tik, tremor)
- b) Shuddering ataklar: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklinde ataklar

3.Konvülzif olmayan nonnörolojik nedenler

Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir, FK ile karıştırılabilir. Bilinç kaybı görülmez.

Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop FK ile karıştırılabilir ancak FK yaş grubunda nadir görülür.

2.1.7. Değerlendirme

Febril konvülziyon genellikle benigndir, ancak ateş ve konvülziyon ile gelen bir çocuğa FK tanısını koyarken tam bir aile ve klinik öykü alınmalıdır. Febril konvülziyonun karakteristik özellikleri ayrıntılı tanımlanmalı, konvülziyonun tam tarifi sorgulanmalıdır. Ayrıca nörolojik muayenede, meningeal irritasyon bulguları ve konvülziyon sonrası olası fokal semptomların (Todd's paralizi) arandığı, genel durum bozukluğu ve ateşin değerlendirildiği genel bir araştırma yapılmalıdır (82). Febril konvülziyon tanısını koyabilmek için menenjit, ciddi elektrolit dengesizliği, ensefalit ve akut nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır. İyi bir anamnez ve dikkatli bir klinik muayene, gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyecektir. Yapılan tetkikler rutin olarak değil klinik bulgulara göre yapılmalıdır. İlk febril nöbet geçiren her yaştaki çocukta merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (ensefalit/ menenjit) ayırt edilmesi önemlidir. Ateş ve nöbet geçiren çocuklarda bakteriyel menenjit riski yaklaşık %3 'tür, ancak bu oran komplike febril konvülziyonda %9 kadardır. Bu nedenle, lomber ponksiyon, komplike febril konvülziyon ve şüpheli MSS enfeksiyonu olan tüm çocuklarda yapılmalıdır. Klinik menenjit bulguları olmayan FK durumunda, hasta yakından izlenmeli ve kontrol edilmelidir ve lomber ponksiyon yapıp yapılmayacağı ile ilgili tekrar değerlendirilmelidir. Hastaların klinik değerlendirilmesi Tablo 3'de gösterilmiştir (72).

Lomber Ponksiyon (LP): Altı aydan küçük çocuklarda, 15 dakikadan uzun süren nöbetlerin varlığında, 24 saat içinde ikiden fazla fokal nöbet ve fokal olmayan nöbet varlığında veya aşağıdaki klinik bulgulardan birinin varlığında LP yapılmalıdır;

- 1.İritabilite, uyku hali veya glaskow koma skalasının 15'in altında olduğu
- 2.Ense sertliği, kernig ve brudzunski bulgularının olduğu
- 3.Kusma, gergin ve bombe fontanel varlığı, papil ödem varlığı
- 4.Maküler veya peteşiyal ekzantem varlığı
- 5.Postiktal faz boyunca anormal postürü olan veya postiktal fazın 1 saatten uzun sürdüğü durumların varlığı (83-85).

Hastaneye Yatış Kriterleri: Amerikan Pediatri Akademisi, 18 aylıktan büyük, klinik olarak stabil hastalar için tanısal çalışmalar gerektiren belirti ve bulguların olmadığı durumda, hastaneye yatışın gereksiz olduğunu ifade etmektedir (92). Gözlem ve olası lomber ponksiyon için 18 aydan küçük çocuklar için hastaneye yatış önerilir. Daha önce basit FK tanısı olan ve tekrar basit FK geçiren hastaların hastanede yatış gerekli değildir. (86,93)

Tablo 3: Febril konvülziyonda lomber ponksiyon ve hastanede yatış kriterleri

<12 ay aşlarını tamamlamamış veya daha önce antibiyotik tedavisi almış Basit FK'lı çocuklara LP yapılmalıdır.
Uykuya meyilli ve / veya meningeal iritasyon bulguları basit FK'lı her yaştaki çocuğa LP yapılmalıdır.
Basit FK geçiren <6 ay çocuklara LP, pediatrist tarafından değerlendirilmeli, pediatrist tarafından yapılmasın denmediği sürece her şartta yapılmalıdır. LP yapılmayan hasta 2 saat içinde tekrar değerlendirilmelidir.
<18 ay, ilk basit FK'u olan tüm hastalar acil servise yatırılmalıdır.
Daha önce basit FK geçirme öyküsü olan hastaların hastaneye yatışı gerekmez.
Klinik olarak stabil olan, ateş odağı belli olan ileri tetkik gerektirmeyen, >18 ay çocuklarda hastaneye yatış gerekli değildir.

Laboratuvar Testleri: Belirli klinik koşullar altında laboratuvar testleri düşünülebilir ancak belirgin bir enfeksiyon odağına sahip olan, ilk febril nöbeti olan çocukta rutin olarak yapılmaz. Tetkikler sadece çocuğun ateşinin kaynağını belirler ve nöbet değerlendirmesinin bir parçası olarak gerekli değildir. (100,101).

Görüntüleme: Elektroensefalogram (EEG) ve beyin görüntülemesi genellikle gereksizdir ve basit FK'lı hastalarda rutin olarak önerilmemektedir (99,100).

Elektroensefalogram (EEG): Basit febril nöbeti olan, nörolojik olarak sağlıklı bir çocuğun değerlendirilmesi için endike değildir (101). Fokal ve/veya uzamış bir konvülziyonda, epilepsi gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle EEG ve nörolojik takip yapılması önerilir. EEG, çocukların tekrar nöbet geçirme riski olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir. EEG'deki epileptiform değişiklik, FK'lu çocuklarda nispeten sık görülür. Birkaç retrospektif, kohort, vaka ve kontrol

çalışmaları, EEG'deki epileptiform deşarjlarla afebril/ epileptik nöbet riski arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir (102- 104).

Nörogörüntüleme: Basit febril nöbetlerde görüntüleme gerekli değildir; ancak hastanın kafa içi basınç artışı, fokal nörolojik defisit gibi bulguları varsa beyin tomografisi yapılabilir. FK'lu hastalar için, uzun süren bilinç kaybı durumunda, uzun Todd paralizi durumunda ivedilikle görüntüleme yapılması önerilmektedir (99). Hastaların laboratuvar ve görüntüleme olarak değerlendirilmesi Tablo 4'de gösterilmiştir (72).

Tablo 4: Febril konvülziyonda paraklinik test endikasyonları

Analitik testlerin rutin olarak yapılması (CBC, kan şekeri, elektrolitler, kalsiyum ve magnezyum), FK'lu çocukların yönetimi için yararlı değildir.
Nörogörüntüleme, uzun süren Todd's felci (post-kritik) veya nörolojik defisiti bulunan, fokal nöbeti olan, uzun süren bilinç bozukluğu olan FK'lu hastalarda endikedir.
EEG, FK'lu çocuklarda rutin olarak önerilmez.
EEG, fokal ve / veya uzamış bir konvülziyonda, epilepsi gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle önerilir.

2.1.8. Tedavi

Basit febril konvülziyon yönetimi, ebeveynlerin evde geçirilen konvülziyon için eğitilmesiyle başlar. Ebeveynler, nöbetin 5 dakika veya daha fazla sürmesi durumunda ambulans çağrımları, acil başlangıç tedavisi uygulamaları veya acil servise gitmeleri gerektiği konusunda eğitilmelidir. Febril konvülziyonun evde ilk yönetimi Tablo 5'de gösterilmiştir (87).

Birçok hekim, akut dönemde nadiren müdahalenin gerekli olduğu konusunda aynı düşüncededir (86). Tekrarlayan nöbetler durumunda, benzodiazepin kullanımının solunum depresyonuna neden olabileceği bilinerek, acil başlangıç tedavisi uygulanmalıdır (87). Benzodiazepin; intravenöz (IV), intramüsküler (IM), oral, intranazal veya rektal olarak kullanılabilir. Profilaktik tedavi için önerilmez (88,89). Febril konvülziyon tedavisi Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir (88,89).

Tablo 5: Febril konvülziyonun evde ilk yönetimi

1. Ebeveyn, sakın kalmalıdır, özellikle boynun etrafındaki kıyafetleri gevşetmelidir, FK sırasında yaralanmaya karşı hastayı korumalıdır.
2. Ebeveyn, parmakları veya nesneleri ağza sokmamalıdır, ağzı açmaya zorlamamalıdır.
3. Nöbet bittikten sonra, çocuğun hava yolunun engellenmediği ve yan konumda olduğuna dikkat edilmelidir.
4. Ebeveyn, nöbet esnasındaki hareket tipini, nöbetin süresini gözlemlemelidir
5. >5 dakika süren, tonik-klonik nöbet varsa ve tekrarlayan bir FK ise acil ilaç tedavisi uygulanmalıdır.
6. Birinci basamak tedavi olarak, oral veya nazal midazolam uygulanmalıdır. Midazolam mevcut olmadığında rektal diazepam 0.5 mg/kg uygulanmalıdır.
7. > 5 dakika süren nöbette tıbbi yardım istenmelidir. Çocuk doktoru veya başka bir sağlık uzmanına başvurulmalıdır.
8. Tekrarlama riski yüksek olan çocukların ebeveynleri, gerekli eğitimi mutlaka almalıdır.

Tablo 6: Febril konvülziyonda acil ilaç tedavisi

Antiepileptik	Veriliş Yolu	Doz
Midazolam (15mg/3ml’lik ampul)	Oral Nazal IV IM	0.5 mg/kg, (Gerekirse 10 dk içinde tekrar) 0.2-0.5 mg/kg, maks 10 mg 0.2 mg/kg veya 0.15 mg/kg inf. 0.2 mg/kg veya 5-10 mg, tek doz
Diazepam (10mg/3ml’lik ampul)	Rektal IV	0.5 mg/kg 0.3-0.5 mg/kg, 5 mg/dk hızla (Gerekirse 10 dk içinde tekrar) 0.01 mg/kg/dk infüzyon
Lorazepam (2 mg/3 ml’lik ampul)	IV	0.1 mg / kg (>40 kg için maks 4 mg)

Oral Midazolam (MDL), rektal Diazepam'dan daha etkilidir ve intranasal form, intravenöz diazepam (DZP) kadar etkilidir. Oral veya nazal midazolam, intravenöz erişim olmadığında veya ebeveynlerin ev yönetimi için tercih edilen tedavi yöntemidir (90-92).

Tablo 7: Hastanede febril konvülziyon tedavisi

1	A, B, C Değerlendirme
2	Hava yolunu açılmalı, sekresyonlar aspire edilmeli, yeterli havalanması ve perfüzyonu sağlanmalıdır.
3	Venöz damar yolu açılmalıdır.
4	Moniterize edilmeli, nabız, solunum sayısı ve O2 düzeyi nabız oksimetre ile takip edilmeli, arteriyel basınç izlemi yapılmalıdır.
5	SaO ₂ <90 ise oksijen desteği verilmelidir.
6	0.5 mg./kg'lık bir dozda ve maksimum 5 mg / dk'lık bir infüzyon hızında intravenöz diazepam bolus uygulanmalıdır, nöbet durduğunda bırakılmalıdır.. Doz gerekirse 10 dakikalık bir aradan sonra tekrarlanabilir. Lorazepam gibi diğer benzodiazepinler de eşit derecede etkilidir
7	Kan gazı ve kan şekeri takip edilmelidir.
8	Konvülziyon durmaz ise tedaviyi belirlemek için bir uzmandan tavsiye istenmelidir.
9	Febril status epileptikus, afebril status epileptikus ile aynı şekilde tedavi edilmelidir.
10	Ateşin azaltılması için alınan önlemler, benzodiazepin uygulamasından sonra başlamalıdır.

2.1.9. Profilaksi

Basit Febril Konvülziyon: Bir çalışmada; basit febril nöbetlerin önlenmesinde antipiretiklerin herhangi bir yararı olmadığı sonucuna varılmıştır (94). Sürekli veya aralıklı antiepileptik ilaçların (oral veya rektal diazepam, fenobarbital, difenilhidantoin veya valproat) kullanımının da klinik yararına dair kanıt yoktur (94).

Antiepileptik ilaçlarla sürekli veya aralıklı tedavinin daha sonra epilepsi gelişimini önleyebileceğine dair de kanıt henüz mevcut değildir (95).

Komplike Febril Konvülziyon: Komplike febril nöbetlerin tekrarını önlemek için antipiretiklerin, fenobarbitallerin, klobazamın veya rektal diazepamın aralıklı kullanımını destekleyen kanıtlar vardır (96). Bununla birlikte komplike olan nöbetler, basit nöbetlerden açıkça ayırt edilemediği, göreceli durumlar nedeniyle de bu ilaçların kullanımı ile ilgili çelişkiler de mevcuttur (96). Diazepamın profilaktik kullanımına rağmen uzun veya tekrarlayan febril konvülziyonu olan hastalarda düzenli olarak antiepileptik ilaç kullanımı düşünülebilir (97). Karbamazepin ve fenitoin febril nöbetlerin tekrarını önlemede etkili değildir ve bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (97). 2014 yılında yapılan bir çalışmada; FK'nun tekrarının (hem basit, hem de komplike) önlenmesi için; aralıklı klobazam kullanımının diazepamı karşı etkinliği karşılaştırmıştır. Sonuçlar; klobazamın güvenli, ve etkili olduğunu, daha düşük bir doz gerektirdiğini ve diazepamdan daha az olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermiştir, ayrıca febril konvülziyonun tekrarını önlemek için de iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir (97). Uzun süreli tedavi önerileri Tablo 8'de özetlenmiştir (71).

Tablo 8: Basit ve komplike febril konvülziyon için uzun süreli tedavi önerileri

Aralıklı antipiretik uygulamaları, çinko, pridoksin veya antiepileptik ilaçlar FK nökslerinin önlenmesi için yararlı değildir.
Diazepam, fenitoin, fenobarbital veya valproik asit gibi antiepileptik ilaçların sürekli veya aralıklı kullanımı yararlı değildir.
FK'da antiepileptik ilaçların sürekli veya aralıklı kullanımı, daha sonrasında epilepsi gelişimini engellemez.
Diazepam'ın profilaktik kullanımına rağmen tekrarlayan FK'u olan hastalar için antiepileptik ilaçların düzenli kullanımı düşünülebilir.
Levetirasetam, FK tekrarının önlenmesi için uygun bir antiepileptik ilaç olabilir.
Klobazam, Diazepam'e göre daha güvenli ve etkilidir, daha düşük bir doz gerektirir
Karbamazepem ve fenitoin, FK nöksünün önlenmesinde etkili değildir ve bu amaçla kullanılmamalıdır.
FK geçiren çocuklar, yaşları için önerilen tam aşılama programına dahil olmalıdır.

2.1.10. Risk ve Nüks

Febril nöbetlerin tüm popülasyondaki riski %2,7-3.1'dir (103,104). İlk FK'dan sonra bildirilen nüks riski %27-32'dir ve bunun %75'i geçirilen ilk nöbet sonrasındaki yılda meydana gelir (105). Nüks, oranı basit ve komplike FK arasında benzerdir (106)). Risk faktörü olmayan hastalarda tekrarlama sıklığı %10'dur; 1-2 risk faktörü varlığında %25-50; ve üç veya daha fazla risk faktörü olduğunda %50-100 kadardır (99). Basit FK sonrası epilepsi gelişme riski %1,5-2.4 iken, komplike FK için %4-15 olduğu tahmin edilmektedir (107) ve fokal FK durumunda %29 kadardır (108). Tekrarlayan FK ve epilepsi için risk faktörleri Tablo 9'da gösterilmiştir (105).

Tablo 9: Febril konvülsiyon ve epilepsi için risk faktörleri

İlk FK Sonrası Tekrarlama	Epilepsi Gelişimi İçin Risk Faktörleri
<12 ay öncesinde FK geçirme	FK sırasındaki yaştan: <12 ay ya da> 37 ay olması
1.derece akrabada epilepsi öyküsü olması	
1.derece akrabada FK öyküsü olması	Ailede epilepsi öyküsü olması
Sık ateşli hastalık geçirme	<1 yaşta komplike FK geçirme
Düşük sıcaklıkta FK geçirme	
Nöbetten önceki 1 saatte devam eden ateş varlığı	Doğumda 5.dakikada düşük APGAR'a sahip olma
	Febril status epileptikus geçirme
	24 saat içinde >1 nöbet geçirme
	Fokal nöbet geçirme
	Nörolojik anormalliklerin varlığı
	Fokal epileptojenik deşarjların olması

2.1.11. Morbidite ve Mortalite

Febril konvülsiyon iyi huylu bir durumdur. Nörogelişimsel hasarla ilişkili değildir ve ikincil nörolojik sonuçlara neden olmaz. Prospektif kohort çalışmalarda motor defisit ya da ölüm bildirilmemiştir. Febril Status Epileptikus (FSE)'ta bile mortalite çok düşüktür.

FK'lu çocuklarda zekanın, davranışın, okul başarısının ya da akademik performansın etkilenmediği ve normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak FSE'de nöbetin şiddeti ile orantılı olarak ve tekrarlayan FK durumunda, dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle yeni çalışmalar ve uzun vadeli takipler gerekmektedir. Hipokampal malformasyonlar, FK'nun bir sonucu gibi görünmemekle birlikte epilepsi gelişimi için predispozan bir faktör olabilir (109-111). Çocuk hekimi tarafından, hastalık esnasında tedavi süreci ile ilgili veya hastalık sonrası nüks riski ile ilgili gerekli bilgiler aileye verilmelidir.

Klinik geçmişinde 2'den fazla risk faktörü mevcut olup, tekrarlama riski gösteriyorsa veya komplike FK kriterlerini karşılıyorsa çocuk nörologuna yönlendirilmelidir. Hekimin FK geçiren çocuklara yapabileceği en büyük katkı, ebeveynleri doğru bir şekilde yönlendirmektir.

2.2. Antioksidan ve Oksidanlar

2.2.1. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (112). Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/ peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir (113). Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önlemede katkı sağlamak sayılabilir (114).

Antioksidanların Sınıflandırılması: Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar (115,116). Antioksidanların sınıflandırılması Tablo 10'da gösterilmiştir (117).

Endojen Antioksidanlar: Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir (117).

Eksojen Antioksidanlar: Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir.

Tablo 10: Antioksidanların sınıflandırılması

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NOENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterinaldehit, tungsten)	
β -Karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

2.2.2. Oksidanlar

Atomik ve moleküler yapılarında çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan moleküllerdir. Bu maddeler serbest radikaller olarak da isimlendirilirler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Dokuda artan bu metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve deoksiribonikleik asit (DNA)'ın oksidasyonu hücre mebranınin geçirgenliğinde artış ve hücre sel ölüm ile sonuçlanır (118, 119). Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (120). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada, oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (121,122). Oksijen, canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (122). Serbest oksijen radikallerinin (ROS), doku hasarı ve hastalıkların etiyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (122). Organizma; oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (122).

Serbest Radikallerin ve Toksik Metabolitlerin İnsan Fizyolojisi ve Fiziopatolojisindeki Rolü: İnsan vücudunda birçok fizyolojik ve fiziopatolojik olaylarda serbest radikallerin rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (123,124). Serbest radikaller ve toksik oksidanların rol oynadığı olaylar iki başlıkta toplanabilir.

1-Fizyolojik Olaylar: Adenozin nükleotid trifosfat (ATP) oluşumu için hidrokarbonların oksidatif yıkımı, mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ovulasyonun gerçekleşmesi ve bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu serbest radikallerin rol aldığı fizyolojik olaylardır (125-127).

2-Fizyopatolojik olaylar: Toksik etkisi olan bazı kimyasal ajanların karaciğer parankimi üzerine olan etkilerinde (etil alkol ve karbon tetra klorürün (CCl₄) karaciğer üzerine, ozon, sigara dumanı ve hava kirliliğinin akciğer üzerine olduğu gibi), bleomisin, streptozotosin gibi ilaçların farmakokinetik süreçlerinde, hiperbarik oksijene maruz kalınan durumlarda (hiperbarik oksijen toksisitesi, retrolental fibroplazi), iskemi-reperfüzyon hasarında (iskemik hepatit, iskemik pankreatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemi-reperfüzyon, myokard infarktüsü, beyin ve santral sinir sisteminin iskemi hasarı), transplante organ veya deri fleplerinin reddinde, akut tübüler nekrozda, bazı enflamatuvar hastalıklarda (artrit, bağ dokusu hastalıkları, immün yetmezlik sendromları, yaşlanma, diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipovolemik şok gibi birçok olayda serbest oksijen radikalleri rol alır (128- 132). Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri Tablo 11’de gösterilmiştir (133-135). Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları Tablo 12’de gösterilmiştir (136).

Tablo 11. Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri

A.Oksijen Merkezli Serbest Radikaller			B.Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller			C.Radikali Olmayan Toksik Metabolitler		
1.Moneküler Oksijen	1a.Triplet	³ O ₂	1.Karbon Merkezli Olanlar	1a.Lipid Radikali	L-	1.Hiperoksitler	1a.Hidrojen Peroksit	H ₂ O ₂
	1b.Singlet	¹ O ₂		1b.Alkoksil Radikali	R-		1b.Lipid Peroksit	LOOH
2.Süperoksit Radikali		O ₂ -	2.Kükürt Merkezli olanlar- Thiol		R-S	2.Ozon		O ₃
3.Hidroksil Radikali		OH-	3.Hidrojen Merkezli Olanlar-Hidrojen Atomu		H	3.Hipokloroz Asit		HOCL
.Alkoksil Radikali		RO-	4.Demir Merkezli Olanlar- Perferil Radikali	Fe ⁺³ - O ₂ - Fe ⁺²		4.Kloraminler		R’RNCL
5..Peraoksit Radikali		ROO-						

Tablo 12. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları

1.Normal Biyolojik İşlemler	2.Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar			3.Yaşlanma süreci
1a.Oksijenli Solunum	1.İskemi-hemoraji-travma- radyoaktivite-intoksikasyon			
	2. Ksenobiotik maddelerin etkisi	2a.İnhale edilenler		
		2b.Alişkanlık yapan maddeler		
		2c.İlaçlar		
	3.Oksidan enzimler	3a.Ksantin oksidaz		
		3b.İndolamin dioksigenaz		
		3c.Triptofan dioksigenaz		
		3d.Galaktoz oksidaz		
		3e.Siklooksigenaz		
		3f.Lipooksigenaz		
		3g.Monoamino oksidaz		
2b.Katabolik ve Anabolik işlemler	4.Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu			
	5.Fogasitik inflamasyon hücrelerinden salgılanma			
	6.Uzun süreli metabolik hastalıklar			
	7.Diğer nedenler			

2.3. Dinamik Tiyo/Disüfit Homeostazi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller; bir karbon atomuna bağlanan bir sülfür atomu ve bir hidrojen atomundan oluşan (-SH) sülfhidril grubu bulunduran organik bileşikler grubudur. Tiyoller, alkollerin kükürt analoglarıdır ve ‘-tiyo’ son eki alarak adlandırılırlar (R-SH) (137). Plazma tiyo havuzunun büyük bir kısmını protein tiyoller (bunların da büyük bir kısmını albumin tiyoller) oluşturmaktadır (%50) (138), az bir kısmını da düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein (Cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein oluşturmaktadır (139). Plazmada bulunan protein tiyoller protein- sülfidril grupları ve protein ile homosistein, sisteinilglisin, sistein veya glutatyon arasında oluşan karışık disüfitlerden oluşmaktadır. İnsan plazmasındaki protein sülfidril gruplarının konsantrasyonu 0,4-0,5 mM aralığındayken, düşük moleküler ağırlıklı tiyoller 0,1-20 μ M aralığındadır (140, 141). Tiyoller (R-SH) ortamda bulunan oksidan moleküllerle oksidasyon reaksiyonuna girerek tersinir disüfit (R-SS-R) bağları oluştururlar.

Disülfid bağları kovalent bağlardır ve SS-bağı veya disülfid köprüsü olarak da isimlendirilirler. Oksidatif stres koşullarında Cys rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında tersinir/geri dönüşebilen disülfidler oluşumuna sebep olur. Oluşmuş disülfid bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenebilir, böylelikle dinamik bir tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur. (142).

Birçok klinik çalışmada oksidan ve antioksidan biyobelirteçleri kullanılarak oksidatif hasarın ölçülmesine odaklanılmıştır. Tiyoller, plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları olarak bilinmektedir. Plazma tiyol/disülfid seviyelerinin, oksidatif stresin ve antioksidan savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünülmektedir. (143,144). Bu sebeple tiyol/disülfid homeostazının değerlendirilmesi; oksidatif stresin, hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtların değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve selüler uyarı mekanizmalarında kritik öneme sahiptir. Dinamik tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalıkta bozulduğuna yönelik giderek artan kanıtlar mevcuttur. Bu hastalıklar: Diyabet (145), kardiyovasküler hastalıklar (146), kanserler (147), romatoid artrit (148), kronik böbrek hastalıkları (149), edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) (150), parkinson hastalığı (151), alzheimer hastalığı, freidreich ataksisi (152), multiple skleroz (153) ve karaciğer hastalıkları (154) gibi hastalıklardır. Dolayısıyla bu dengenin saptanması birçok normal ve anormal biyokimyasal işlem hakkında değerli bir bilgi sağlamaktadır.

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı ilk olarak Erel ve Neşelioğlu tarafından 2014 yılında, tamamen otomatik bir yöntem kullanılarak ölçülmüştür (132). Öncesinde sıklıkla sistein (Cys), sistin (CySS), redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşikleri ölçülebilmekteydi (155). Ancak düşük moleküler ağırlıklı tiyoller (Cys, sisteinilglisin, GSH, homosistein ve γ -glutamilsistein) organizmadaki total tiyolün sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır (156). Organizma tiyol havuzunun büyük bir kısmını ise albumin (%50) ve diğer proteinlerdeki tiyoller oluşturmaktadır (157). Bunun için diğer çalışmalarda ölçülen tiyol ve disülfid seviyelerinin vücuttaki total tiyol, disülfid

miktarını ve dolayısıyla tiyol/disülfid homeostatik statüsünü yansıtmadığı düşünülmektedir (133). Alan yazındaki tüm bildiriler deneysel, manüel çalışmalardır ve genellikle Cys, CySS, GSG ve GSSG gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşiklerinin saptanması ile bağlantılıdır. Tiyol/disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilenken, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Plazma dinamik tiyol disülfid statüsünü ölçen manüel veya otomatik başka bir yöntem henüz yoktur. Temel olarak nativ tiyol (SH), total tiyol ve indirgenabilir dinamik disülfid (SS) miktarlarının ölçülmesiyle tiyol disülfid homeostazisi saptanmaktadır. Dinamik disülfid oranı, total tiyol ve nativ tiyol miktarları arasındaki farkın ikiye bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Redükte tiyol oranı (nativ tiyol/total tiyol), okside tiyol oranı (disülfid/total tiyol) ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (disülfid/nativ tiyol) diğer parametreler matematiksel hesaplama aracılığı ile elde edilmektedir (132).

2.4. Febril Konvülsiyon ve Antioksidan-Oksidan İlişkisi

Febril konvülsiyon öyküsü olan hastalarda ateşli nöbetlerin nöronal fonksiyon üzerindeki etkileri ve epilepsi gelişimi riski ile ilgili belirsizlikler vardır (126). Nöbetler sırasında uyarıcı aminoasit seviyelerinde aşırı artışların (özellikle glutamat artışı), oksidatif stres sonucu artmış olan reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (127). Oksidatif stres, fonksiyonel hücre hasarına neden olur. Proteinler, lipitler ve nükleotitler gibi biyomoleküllerin oksidasyonu sonucu hücre ölümü gerçekleşebilir (128). Artan lipit peroksidasyonu ve antioksidan seviyelerindeki değişiklikler, nöbetler sırasında nöronal hasara da katkıda bulunabilir (129). Oksidatif stresin nöbetlerin başlamasına ve ilerlemesine yol açan mekanizmalarda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Artan reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres, epileptik nöbetlerin hem nedeni hem de sonucudur (130, 131). Febril nöbetler sırasındaki oksidatif stres muhtemelen nöronal hasar ve epilepsi gelişimi ile ilişkilidir. Oksidatif stresin derecesi ise vücudun antioksidan kapasitesi ile ilişkilidir.

Nonenzimatik antioksidanlar olarak tiyoller, redoks reaksiyonlarını tetikleyen ve oksidan moleküllerini temizleyen önemli moleküllerdir (132, 133). Reaktif oksijen türleri (ROS), fazla elektronların tiyol gruplarına aktarılmasıyla oluşur ve oksidasyonu disülfit ba larını oluşturur (133, 134). Bununla birlikte, bu disülfit ba ları geri d n   ml d r ve vücudun oksidan-antioksidan durumuna göre tiyollere dönebilir (132, 134). Bu nedenle, dinamik tiyol/disülfit homeostazını tanımlamak önemlidir. Tiyol/disülfit homeostazı, oksidatif strese yol açan a ırđ ROS üretimini gösteren güvenli, kullanışlı ve ucuz bir biyobelirteç olarak kabul edilir (135, 136). Febril konv lziyondaki rolü ise birkaç çalışmada gösterilmiştir (8,11).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2018- Ekim 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Kliniği'ne febril konvülziyon nedeni ile başvuran 6 ay-5 yaş arası 45 çocuk çalışmaya alındı. Aynı tarihler arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Kliniği'ne ateş yakınması ile başvuran febril ya da afebril nöbet öyküsü olmayan 6 ay-5 yaş arasında 45 çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların ilk başvurularında, ailelerinden ayrıntılı konvülziyon hikayesi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Febril konvülziyon tanısı, olguların 6 ay-5 yaş aralığında olması, konvülziyonun ateşli dönemde görülmesi, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu klinik bulguların olmaması ve konvülziyona neden olabilecek elektrolit veya diğer metabolik bozuklukların saptanmamasıyla konuldu.

Çalışma grubu; 38⁰C ve üzerinde ateşle, basit, komplike ya da tekrarlayan febril konvülziyon geçiren, afebril nöbet öyküsü olmayan ve altta yatan merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik hastalığı olmayan 6 ay-5 yaş arasında toplamda 45 hastayı içeriyordu.

Kontrol grubu; 38⁰C ve üzerinde ateşi olan afebril ya da febril konvülziyon öyküsü olmayan, kronik hastalığı olmayan, santral sinir sistemi enfeksiyonu bulguları olmayan, enfeksiyon odağı saptanan, 6ay-5 yaş arasında toplamda 45 hastayı içeriyordu.

Hasta ve/veya gönüllülerin araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Nöbetin başlangıcından 8 saat sonra başvuran hastalar
- Kronik hastalığı olan hastalar
- Afebril konvulziyon öyküsü olan hastalar olarak belirlendi.

3.1. Çalışma Programı

Hasta ve kontrol grubunda anamnez ile ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, serumda yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), her iki grupta da inflamasyon nedeniyle oluşabilecek tiyol/disülfid değişikliklerini dışlamak için akut faz reaktanları olarak incelendi. Serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disülfid/ total tiyol, disülfid / nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları, tiyol/disülfid homeostaz parametreleri incelendi. Tüm parametreler hasta grubunda nöbet başlangıcından sonraki ilk 8 saatte ve kontrol grubunda ateş başlangıcından sonraki ilk 8 saat içinde alınan kanlarda çalışıldı.

3.2. Laboratuvar Tetkikleri

Beyaz kan hücresi (WBC) için EDTA içeren mor kapaklı tüpler, sedimentasyon hızının (ESR) bakılması için sitrat içeren siyah kapaklı tüpler kullanıldı. Lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 1 cc kan EDTA içeren hemogram tüpüne konuldu. Hemotolojik parametreleri tespit ederken alınan kan bekletilmeden merkez laboratuvarında otomatik bir hematoloji analizörü kullanılarak (UniCel DxH 800, Beckman Coulter) çalışıldı. CRP düzeyi için 2 -3 cc kan sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alındı. İnsan serumundaki CRP 'nin kantitatif tayini, üreticinin talimatlarına göre otomatik bir analizör (Beckman Coulter) üzerinde uygulanan yüksek duyarlı immüno nefelometrik yöntemle yapıldı. Tiyol/disülfid homeostaz parametreleri olarak; Serum native tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disulfit/ total tiyol, disulfit/nativ tiyol ve tiyol/total tiyol oranlarının Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle (Erel O. Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. Clin Biochem. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026) çalışıldı. Kan örnekleri, serum tiyol/disülfid ve CRP ölçümü için jel içermeyen sarı kapaklı tüplere alındı. Serum tiyol/disülfid için ayrılan numuneler 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra 2 cc serum elde edilerek analize kadar -80 ° C'de saklandı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki- kare testi ile incelenmiştir. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında gruplar normal dağılıma uymadığı için Kruskal Vallis varyans analizi kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ekim 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne febril konvülziyon nedeni ile başvuran 6 ay-5 yaş arasında 45 hasta ve ateş nedeniyle başvurup, febril nöbet geçirmeyen, febril konvülziyon öyküsü olmayan, 6 ay-5 yaş arası 45 gönüllü hasta kontrol grubu olarak alındı. Febril konvülziyonlu hasta grubu ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; FK hastalarının 17'si (%37,8) kız, 28'i (%62,2) erkek iken kontrol grubunun 19'u (%42,2) kız, 26'sı (%57,8) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubu ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet dağılımları Tablo 13'de verildi.

Tablo 13. Febril konvülziyonlu hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta Grubu (n = 45)		Kontrol grubu (n = 45)		p
	n	%	n	%	
Kız	17	37,8	19	42,2	0,667
Erkek	28	62,2	26	57,8	
Toplam	45	100	45	100	
n: sayı, gruplar arası karşılaştırma khi kare testi ile yapılmıştır.					

Febril konvülziyonlu hastaların yaşı 6 ay-65 ay arasında değişirken yaş ortalama değeri $27,4 \pm 16,5$ ay'dır. Kontrol grubundaki hastaların yaşı ise 7 ay-66 ay arasında değişirken yaş ortalama değeri $32 \pm 16,9$ ay'dır. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubu ve kontrol grubundaki hastaların yaş dağılımları Tablo 14'de verildi.

Tablo 14. Febril konvülziyonlu hasta grubu ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	Hasta Grubu (n = 45)	Kontrol grubu (n = 45)	p
	Ort ± SS (Min – Maks)	Ort ± SS (Min – Maks)	
Yaş (ay)	27,4 ± 16,5 (6ay- 65ay)	32,02 ±16,9 (7ay -66ay)	0,189
n: sayı, gruplar arası karşılaştırma khi kare testi ile yapılmıştır.			

Aralarında tekrarlayan febril konvülziyonlu hastaların da bulunması nedeniyle bakılan ilk febril konvülziyon yaşı 32’sinde (%71,1) 24 ay ve 24 ay altı, 13’ünde (%28,8) 24 ay üstü olarak saptandı. Febril konvülziyonlu hastaların ilk nöbet geçirme yaşına göre dağılımları Tablo 15’de verildi.

Tablo 15. Febril konvülziyonlu hasta grubunun ilk febril nöbet geçirme yaş dağılımı

İlk febril nöbet geçirme yaşı	FK Hastaları (n=45)	
	n	%
24 ay ve 24 ay altı	32	71,1
24 ay üstü	13	28,9
Toplam	45	100
n: sayı		

Febril konvülziyonlu hastaların 8’inin (%17,8) doğum kilosu 1500-2500 gram, 27’sinin (%60,0) 2500-3500 gram (2500 dahil), 10 hastanın (%22,2) 3500-4500 gram (3500 dahil) doğum kilosu olduğu saptandı.

Febril konvülziyonlu hasta grubunun soy geçmişleri incelendiğinde; iki hastanın annesinde, 5 hastanın babasında, 2 hastanın kardeşinde ve 5 hastanın da 1.derece akrabalarının dışında FK öyküsü mevcut idi.

Febril konvülziyon grubundaki annelerden birinde, babalardan birinde ve kardeşlerden birinde epilepsi öyküsü vardı. Sadece bir hastanın da 2.derece akrabasında epilepsi öyküsü mevcuttu. Bir hastada, anne ve baba arasında uzaktan akrabalık olduğu saptandı.

Kontrol grubundaki hastaların soygeçmişinde; 1.derece ve 2.derece akrabalarında febril konvülziyon ve/veya epilepsi öyküsü olan biri yoktu. Hiçbir hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Her iki gruptan da sadece birer annenin ateş ölçmeyi bilmediği tespit edildi.

Febril konvülziyonlu hastaların başvuruda saptanan en düşük ateş derecesi 37,5⁰C, en yüksek ateş 40⁰C, ortalaması 38,4 ± 0,6⁰C olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise en düşük ateş 38⁰ C, en yüksek ateş 39⁰C, ortalaması 38,7 ± 0,4⁰ C, idi.

Febril konvülziyon ile başvuran hastaların ateş nedenleri 25 hastada (%55,6) üst solunum yolu enfeksiyonu, 4'ü (%8,9) idrar yolu enfeksiyonu, 3'ü (%6,7) orta kulak enfeksiyonu, 8'i (%17,8) akut gastroenterit, 5'i (%11,1) diğer enfeksiyonlar olarak saptandı.

Kontrol grubunun ateş nedenleri, 28 hastada (%62,2) üst solunum yolu enfeksiyonu, 6'sı (%13,3) orta kulak enfeksiyonu, 5'i (%17,8) akut gastroenterit, 6'sı (%11,1) diğer enfeksiyonlar olarak saptandı.

Febril konvülziyonlu hastaların 20'sinde (%40,4) basit, 25'inde (%55,6) komplike febril konvülziyon geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların nöbet tipine göre dağılımları Tablo 16'da verildi.

Tablo 16. Febril konvülziyonlu hastaların nöbet tipine göre dağılımı

Nöbet tipi	FK Hastaları (n=45)	
	n	%
Basit febril konvülziyon	20	44,4
Komplike febril konvülziyon	25	55,6
Toplam	45	100
n:sayı		

Febril konvülziyonlu hastaların 13'ünde (%28,9) öyküsünde tekrarlayan febril konvülziyon mevcut iken, 32'sinde (%71,1) ilk kez febril konvülziyon geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların buna göre dağılımı Tablo 17'de gösterildi.

Tablo 17. Febril konvülziyonlu hastaların, febril nöbetlerinin tekrarlama durumuna göre dağılımı

	FK Hastaları (n=45)	
	n	%
Tekrarlayan febril konvülziyon	13	71,1
Tekrarlamayan febril konvülziyon	32	28,9
Toplam	45	100
n:sayı		

Tekrarlayan febril konvülziyonlu hastaların da nöbet sayısı 1 ile 3 arasında değişmekte olduğu görüldü.

Febril konvülziyonlu hastaların 26'sında (%57,8) aynı gün içinde kan alımından önce 1 nöbet, 19'unda (%42,2) ise kan alımından önce 1'den fazla nöbet geçirme öyküsü vardı. Hastaların nöbet geçirme dağılımları Tablo 18'de verildi.

Tablo 18. Febril konvülziyonlu hastaların aynı gün içinde kan alımından önce geçirdikleri nöbet sayısına göre dağılımları

Nöbet sıklığı	FK Hastaları (n=45)	
	n	%
1 nöbet	26	57,8
1'den fazla nöbet	19	42,2
Toplam	45	100
n:sayı		

Febril konvülziyon geçiren hastaların nöbet kliniğine göre; 1'inde (%2,2) fokal, 42'sinde (%93,3) jeneralize tonik klonik (jtk) ve 2'sinde (%4,4) karışık geçirme öyküsü mevcut idi.

Febril konvülziyonlu hastaların 31'inde (%68,9) 5 dk altı ve 5 dk, 14'ünde (%31,1) 5 dk üstünde nöbet geçirme süresi mevcuttu. Hastaların nöbet süresi dağılımları Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Febril konvülziyon hastalarının nöbet süresine göre dağılımı

Nöbet süresi	FK Hastaları (n=45)	
	n	%
<5 dk ve 5 dk	31	68,9
>5 dk	14	31,1
Toplam	45	100
n:sayı		

Febril konvülziyonlu hastaların lökosit sayısı 4400 ile 24,400/mm³ arasında değişmekte ve ortalaması 12,500 ± 5060/mm³tü. Hastaların total nötrofil sayısı 900 ile 19,000/mm³ arasında değişmekte ve ortalaması 7180 ± 3960/mm³tü. Hastaların C-reaktif protein miktarı 0 ile 265,50 mg/L arasında değişmekte ve ortalaması 25,1 ± 45,1 mg/L idi. Hastaların sedimentasyon hızı 3 ile 57 mm/saat arasında değişmekte ve ortalaması 14,8 ± 10,7 mm/saat idi. Febril konvülziyonlu hastaların kan şekeri değerleri normal bulundu ve hastalarda elektrolit bozukluğu saptanmadı.

Kontrol grubu hastalarının başvuruındaki kan değerleri incelendiğinde; lökosit sayıları 2100 ile 33,200/mm³ arasında değişmekte ve ortalaması 11,700 ± 5500/mm³tür. Hastaların total nötrofil sayıları 1200 ile 22,000/mm³ arasında değişmekte ve ortalaması 4800 ± 3400/mm³ idi. Hastaların C-reaktif protein miktarı 0,3 ile 228 mg/L arasında değişmekte ve ortalaması 33,06 ± 49,53 mg/L idi. Sedimentasyon hızları 3 ile 64 mm/saat arasında değişmekte ve ortalaması 22,04 ± 16,16 mm/saat idi. Kontrol grubu hastalarının kan şekeri değerleri normal bulundu ve elektrolit bozukluğu saptanmadı.

Her iki grubun lökosit sayısı, trombosit sayısı, total nötrofil sayısı, C-reaktif protein, sedimentasyon hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Febril konvülziyonlu hasta ve kontrol grubunun ortalama laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. Febril konvülziyonlu hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Hasta (Ort.± SS)	Kontrol (Ort.± SS)	p
Lökosit sayısı (/mm ³)(ort ± SD)	12,500 ± 5060	11,700 ± 5500	0,234
Trombosit sayısı (/mm ³)(ort ± SD)	288,000 ± 88,000	274,000 ± 81,800	0.456
Total nötrofil sayısı(/mm ³)(ort ± SD)	7180 ± 3960	4800 ± 3400	0,664
CRP (mg/L)	25,1 ± 45,1	33,06 ± 49,53	0,795
Sedimentasyon hızı (mm/h)	14,8 ± 10,7	22,04 ± 16,16	0,354

Febril konvülziyonlu hastaların nativ tiyol düzeyleri 211,80 ile 484,70 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 370,10 ± 58,51 iken, kontrol grubunun 284,20 ile 493,70 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 404,72 ± 47,16 idi. Febril konvülziyon grubunun nativ tiyol düzeylerinin ortalaması, kontrol grubunun nativ tiyol düzeylerinin ortalamasına göre daha düşük olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Febril konvülziyonlu hastaların total tiyol düzeyleri 262,60 ile 544,25 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 411,71 ± 60,47 iken, kontrol grubunun 326,20 ile 544,96 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 448,57 ± 52,68 idi. Hasta grubunun total tiyol düzeylerinin ortalaması, kontrol grubunun total tiyol düzeylerinin ortalamasına göre daha düşük olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,05). Febril konvülziyonlu hastaların disülfid düzeyleri 6,10 ile 29,78 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 20,83 ± 5,76 iken, kontrol grubunun 8,07 ile 37,83 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 21,92 ± 5,73 idi. Febril konvülziyonlu disülfid düzeylerinin ortalaması, kontrol grubunun disülfid düzeylerinin ortalamasına göre daha yüksek olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Febril konvülziyonlu hastaların disülfid/nativ tiyol oranları 1,52 ile 11,99 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 5,78 ± 1,92 iken, kontrol grubunun 2,09 ile 8,13 µmol/L arasında değişmekte ve ortalaması 5,43 ± 1,33 idi. Febril konvülziyonlu hastaların disülfid/nativ tiyol oranlarının ortalaması, kontrol grubunun disülfid/nativ tiyol oranlarının ortalamasına göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Febril konvülziyonlu hastaların disülfıt/total tiyol oranlarının ortalaması 1,48 ile 9,67 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte ve ortalaması $5,13 \pm 1,53$ iken, kontrol grubunun 2,01 ile 6,99 arasında değişmekte ve ortalaması $4,87 \pm 1,1$ idi. Febril konvülziyonlu hastaların disülfıt/total tiyol oranlarının ortalaması, kontrol grubunun disülfıt/total tiyol oranlarının ortalamasına göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Febril konvülziyonlu hastaların nativ tiyol/total tiyol oranları 80,66 ile 97,04 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte ve ortalaması $89,71 \pm 3,09$ iken kontrol grubunun 86,02 ile 95,99 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte ve ortalaması $90,25 \pm 2,20$ idi. Febril konvülziyonlu hastaların nativ tiyol/total tiyol oranlarının ortalaması, kontrol grubunun nativ tiyol/total tiyol oranlarının ortalamasına göre daha düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Febril konvülziyon geçiren hastaların ve kontrol grubunun tiyol/disülfıt parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21. Febril konvülziyon geçiren hastaların ve kontrol grubunun tiyol/disülfıt parametrelerinin karşılaştırılması

	FK Hastaları (n=45)		Kontrol Grubu (n=45)		P
	Ort $\pm$ SS	Min-Maks	Ort $\pm$ SS	Min-Maks	
Nativ tiyol, $\mu\text{mol/L}$	370,10 $\pm$ 58,51	211,80-484,70	404,72 $\pm$ 47,16	284,20-493,70	0,01
Total tiyol, $\mu\text{mol/L}$	411,71 $\pm$ 60,47	262,60-544,25	448,57 $\pm$ 52,68	326,20-544,96	0,007
Disülfıt, $\mu\text{mol/L}$	20,83 $\pm$ 5,76	6,10-29,78	21,92 $\pm$ 5,73	8,07-37,83	0,597
Disülfıt/nativ tiyol (%)	5,78 $\pm$ 1,92	1,52-11,99	5,43 $\pm$ 1,33	2,09-8,13	0,304
Disülfıt/total tiyol (%)	5,13 $\pm$ 1,53	1,48-9,67	4,87 $\pm$ 1,1	2,01-6,99	0,304
Nativ tiyol/total tiyol (%)	89,71 $\pm$ 3,09	80,66-97,04	90,25 $\pm$ 2,20	86,02-95,99	0,304
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum Değer, Maks: Maksimum Değer Gruplar arası karşılaştırma Mann Withney U testi ile yapılmıştır.					

Basit febril konvülziyon ve komplike febril konvülziyon geçiren hastaların nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat komplike febril nöbeti olan

hastaların nativ tiyol, total tiyol düzeylerinin ortalamalarının ve nativ tiyol/total tiyol oranlarının ortalamalarının basit febril nöbet geçiren hastalarinkine göre daha düşük olduğu görüldü.

Basit febril konvülziyon ve komplike febril konvülziyon geçiren hastaların disülfid düzeyleri, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p>0,05$). Fakat komplike FK geçiren hastaların disülfid düzeylerinin ortalamalarının, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının ortalamalarının basit FK geçiren hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Basit ve komplike febril konvülziyonlu hastaların tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 22’de gösterildi.

Tablo 22. Basit ve komplike febril konvülziyonlu hastaların tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması

	Basit FK (n=20)	Komplike FK (n=25)	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Nativ tiyol, $\mu\text{mol/L}$	382,71 $\pm$ 38,1	360,02 $\pm$ 69,89	0,332
Total tiyol, $\mu\text{mol/L}$	423,78 $\pm$ 39,4	402,06 $\pm$ 72,46	0,253
Disülfid, $\mu\text{mol/L}$	20,54 $\pm$ 5,43	21,21 $\pm$ 6,10	0,508
Disülfid/nativ tiyol(%)	5,43 $\pm$ 1,61	6,07 $\pm$ 2,13	0,209
Disülfid/total tiyol(%)	4,86 $\pm$ 1,31	5,35 $\pm$ 1,68	0,209
Nativ tiyol/total tiyol(%)	90,2 $\pm$ 2,62	89,2 $\pm$ 3,40	0,201
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma			
Gruplar arası karşılaştırma Mann Withney U testi ile yapılmıştır.			

Başvurudan önce öyküsünde tekrarlayan febril konvülziyon olan ve ilk kez febril konvülziyon ile başvuran hastaların nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Febril konvülziyonlu hastaların, febril nöbetlerinin tekrarlama durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 23’de gösterildi.

Tablo 23. Febril konvülziyonlu hastaların, febril nöbetlerinin tekrarlama durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması

	Tekrarlayan FK (n=13)	Tekrarlamayan FK (n=32)	p
	<i>Ort ± SS</i>	<i>Ort ± SS</i>	
Nativ tiyol, µmol/L	378,38 ± 35,71	366,74 ± 65,76	0,745
Total tiyol, µmol/L	416,96 ± 37,58	409,58 ± 69,02	0,861
Disülfid, µmol/L	19,30 ± 6,67	21,57 ± 5,32	0,354
Disülfid/nativ tiyol (%)	5,16 ± 1,84	6,04 ± 1,92	0,239
Disülfid/total tiyol (%)	4,62 ± 1,54	5,34 ± 1,50	0,239
Nativ tiyol/total tiyol(%)	90,73 ± 3,08	89,29 ± 3,04	0,229

Febril konvülziyon geçiren hastalar, aynın gün içerisinde kan alımından önce 1 nöbet geçiren ve 1’den fazla nöbet geçiren olarak gruplandırılıp, nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat 1’den fazla nöbet geçiren hastaların nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol oranlarının ortalaması, 1 nöbet geçiren hastalarinkine göre düşük olduğu bulundu.

Febril konvülziyon geçiren hastalar, kan alımından önce 1 nöbet geçiren ve 1’den fazla nöbet geçiren olarak gruplandırılıp, disülfid düzeyleri, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/nativ tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat 1’den fazla nöbet geçiren hastaların disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ tiyol, disülfid/nativ tiyol oranlarının ortalamaları, 1 nöbet geçiren hastalarinkine göre yüksek olduğu saptandı. Febril konvülziyon geçiren hastaların kan alımından önce nöbet geçirme sıklığına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 24’de gösterildi.

Tablo 24. Febril konvülziyon geçiren hastaların kan alımından önce nöbet geçirme sıklığına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması

	1 nöbet (n=26)	>1 nöbet (n=19)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Nativ tiyol, µmol/L	385,20 ± 50,32	349,45 ± 63,81	0,151
Total tiyol, µmol/L	426,17 ± 54,38	391,93 ± 64,16	0,175
Disülfid, µmol/L	20,48 ± 6,45	25,9 ± 6,47	0,566
Disülfid/nativ tiyol(%)	5,39 ± 1,77	6,33 ± 2,04	0,138
Disülfid/total tiyol(%)	4,82 ± 1,45	5,66 ± 1,57	0,141
Nativ tiyol/total tiyol(%)	90,05 ± 2,91	88,83 ± 3,18	0,129

Febril konvülziyonlu hastaların nöbet sürelerine göre nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 25. Febril konvülziyonlu hastaların nöbet sürelerine tiyol/disülfid homeostaz parametrelerinin karşılaştırılması

	5 dk ve 5 dk altı (n=31)	5dk üstü (n=14)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Nativ tiyol, µmol/L	370,12 ± 50,39	370,08 ± 75,68	0,941
Total tiyol, µmol/L	410,36 ± 51,68	414,70 ± 78,74	0,873
Disülfid, µmol/L	20,27 ± 4,93	22,32 ± 7,28	0,100
Disülfid/nativ tiyol(%)	5,55 ± 1,56	6,31 ± 2,54	0,230
Disülfid/total tiyol(%)	4,96 ± 1,26	5,52 ± 2,00	0,225
Nativ tiyol/total tiyol(%)	90,07 ± 2,53	88,90 ± 4,05	0,225

Febril konvülziyonlu hastaların, ilk febril konvülziyon geçirme yaşlarının, nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Febril konvülziyonlu hastaların ilk febril nöbet geçirme yaşına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 26’da gösterildi.

Tablo 26. Febril konvülziyonlu hastaların ilk febril nöbet geçirme yaşına göre tiyol/disülfid parametrelerinin karşılaştırılması

	24 ay ve altı (n=32)	24 ay üstü (n=13)	p
	<i>Ort ± SS</i>	<i>Ort ± SS</i>	
Nativ tiyol, µmol/L	372,17 ± 56,13	365,03 ± 66,14	0,394
Total tiyol,µmol/L	413,64 ± 57,15	406,96 ± 70,25	0,381
Disülfid, µmol/L	20,88 ± 5,77	20,98 ± 5,97	0,910
Disülfid/nativ tiyol(%)	5,75 ± 2,00	5,87 ± 1,80	0,802
Disülfid /total tiyol(%)	5,10 ± 1,58	5,21 ± 1,45	0,812
Nativ tiyol/total tiyol(%)	89,77 ± 3,20	89,56 ± 2,90	0,822

5. TARTIŞMA

Canlı metabolizmasında sürekli olarak oksidasyon olayları meydana gelmekte, dışarıdan alınan reaktif oksidan maddeler de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmakta ve serbest radikallerin artması sonucunda hücre hasarları meydana gelebilmektedir. Serbest radikal seviyelerinin artmasının ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar, kanser, epilepsi gibi hastalıkların etiopatogenezinde rolü olduğu, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri ile doğrudan ilişkili olan hastalıkların önlenmesi için oksidan düzeylerinin antioksidanlar ile dengede olması gereklidir. Febril konvülziyon, çocukluk çağında en sık karşılaşılan konvülziyon tipidir (1). Fakat etiopatogenezi ile ilişkili bilgiler çok net değildir. Ateşi olan her çocuğun nöbet geçirmemesi nedeniyle, ateş dışında nöbeti tetikleyen etiyolojik faktörler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Genetik faktörler, eser elementlerin eksikliği, sitokinler gibi birçok mekanizmanın rol oynayabileceği ile ilgili sonuçlar bildirilmiştir (161). Son yıllarda oksidan/antioksidan dengesindeki bozulmanın febril nöbetlerin etiopatogenezinde rol oynayabileceği düşüncesi ile yapılan çeşitli çalışmalar, bu konu ile ilgili yeni bilgiler elde edilmesine katkıda bulunmuştur. Nöbet ve antioksidan/oksidan ilişkisini araştıran çalışmalar için altın standart, beyin omurilik sıvısından ölçümler yapmaktır, ancak bunu pratikte yapmak mümkün değildir. Kan ve beyin omurilik sıvısındaki antioksidan/oksidan düzeylerinin çeşitli çalışmalarda korelasyon gösterdiği saptanmıştır (114). Febril konvülziyon ve oksidan/antioksidan dengesinin ilişkisini araştıran çalışmalardan Abuhandan ve arkadaşları çalışmasında (159), basit febril konvülziyon geçiren çocuklarda nöbet sonrası oksidatif durum araştırılmış, basit febril konvülziyonlu hastalarda toplam oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve toplam antioksidan kapasitenin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulunarak, febril konvülziyonlu hastalarda oksidatif stresin artması ile sonuçlanan, artmış total oksidan düzeyi ve azalmış total anti-oksidan düzeyinin febril nöbet gelişme riskini arttırabileceği düşünülmüştür. Akarsu ve arkadaşları çalışmalarında (114), febril ve afebril nöbetleri olan çocuklarda oksidan durumu araştırmış ve febril nöbetleri olan hastalarda oksidan parametreler olarak plazma malondialdehit düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Mahyar ve arkadaşları ise

çalışmalarında (160), basit febril konvülsiyon geçiren hastalarda glutatyon peroksidaz düzeylerini değerlendirmiş ve kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada, basit febril konvülsiyon geçiren hastalarda sadece antioksidan kapasite ölçülmüş, oksidan kapasite değerlendirilmemiştir. Güneş ve arkadaşları çalışmalarında (161), eritrosit malondialdehit ve glutatyon peroksidaz düzeyinin, febril konvülsiyon geçiren hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Süperoksit dismutaz enzim düzeyini daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Hastaları basit ve komplike febril konvülsiyon geçirenler olarak ayırdıklarında, her iki grubun antioksidan/oksidan düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulamamışlardır.

Enzimatik olmayan antioksidanlar olarak tiyoller, redoks reaksiyonlarını tetikleyen ve oksidan maddeleri temizleyen önemli moleküllerdir. Reaktif oksijen türleri (ROS) fazla elektronların tiyol gruplarına aktarılmasıyla oluşur ve oksidasyonları disülfür bağlarını oluşturur. Ancak bu disülfür bağları geri dönüşümlüdür ve vücudun antioksidan/oksidan durumuna göre tiyollere geri dönebilir (12). Tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikler, oksidatif strese yol açan aşırı ROS üretimini gösteren, güvenli, yararlı ve ucuz bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Erel ve arkadaşları (132) tarafından yakın zamanda geliştirilen bir yöntemle antioksidan/oksidan dengesi belirteci olarak tiyol/disülfid homeostaz ölçümleri elde edilmeye başlandıktan sonra yapılan çalışmalardan Kurt ve arkadaşlarının çalışmasında (8) 6 ay ile 5 yaş arasında 40 febril konvülsiyonlu hasta ve nöbet geçirmeyen 40 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunun tiyol/disülfid homeostaz parametrelerini Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemle değerlendirildiğinde febril konvülsiyonlu hasta grubundaki total tiyol düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, ancak nativ tiyol düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Disülfid düzeylerinin, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının FK grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek, nativ tiyol/total tiyol oranlarının ise düşük olduğunu saptanmış ve febril nöbet geçiren hastaların antioksidan düzeylerinde azalma oksidan düzeylerinde artma olduğu bildirilmiştir. Basit febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon geçiren hastalar olarak gruplandırıp tüm parametreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada hastalar,

gün içerisinde 1 ve 1'den fazla nöbet geçiren hastalar olarak değerlendirildiğinde de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda, febril konvülziyon geçiren hastalarda, Kurt ve arkadaşlarından farklı olarak, kontrol grubuna göre nativ tiyol düzeylerinin yanı sıra total tiyol düzeyleri de anlamlı olarak düşük saptanmış, ancak disülfid düzeylerinde, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşın oksidan parametrelerin ortalamalarını anlamlı olarak farklı olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Hastaları nöbet tipine göre, basit ve komplike febril konvülziyon şeklinde gruplandırıp, tiyol/disülfid homeostaz dengesi parametrelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, Ancak komplike FK geçiren hastaların antioksidan düzeylerinin ortalamasının, basit FK geçiren hastaların antioksidan düzeylerinin ortalamasına göre daha düşük olduğu, oksidan düzeylerinin ortalamasının ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Tekrarlayan nöbet öyküsü olan grubu ayırarak, ilk kez febril konvülziyon geçiren grup ile karşılaştırdığımızda oksidan ve antioksidan düzeylerinin ortalamaları arasında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür. Hastaları aynı gün içerisinde kan alınmadan önce bir nöbet ve birden fazla nöbet geçirenler olarak gruplandırarak antioksidan/oksidan parametrelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, Fakat gün içerisinde geçirilen nöbet sayısı 1'den fazla olan hastaların antioksidan düzeylerinin ortalamasının daha düşük olduğu, oksidan düzeylerinin ortalamasının ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Febril konvülziyonlu hastalar gruplandırılarak karşılaştırma yapıldığında, gruplardaki hasta sayısının azalması nedeniyle, sonuçların anlamsız çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Kurt ve arkadaşları çalışmalarında (8), hasta grubunu 18 ay altı ve 18 ay üstü olarak olarak gruplandırmış ve tiyol/disülfid parametrelerini karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda yaştan antioksidan/oksidan kapasite üzerine etkili olup olmadığını anlamak amacıyla, hastalar 24 ay ve 24 ay altı, 24 ay üstü olarak gruplandırılıp tiyol/disülfid parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Elmas ve arkadaşları (11) 3 ay ile 5 yaş arasında basit febril konvülziyon geçiren 40 hasta ve 38 derece ve üzeri ateş ile başvuran 30 hastalık kontrol grubunda tiyol/disülfid homeostaz parametrelerini çalışmışlardır. Febril konvülziyon grubunda

tiyol/disülfıt homeostaz parametrelerine, bizim çalışmamızdan farklı olarak, nöbet başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde bakmışlardır. Febril konvülsiyon grubunun nativ tiyol, total tiyol düzeylerinin, kontrol grubuna göre, bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı oranda düşük olduğunu, bizim çalışmamızdan farklı olarak nativ tiyol/total tiyol oranlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, oksidan parametrelerin ortalamalarını kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptamışlardır. Buna ek olarak hasta grubunu 5 dakikadan az nöbet süresi olan, 6-10 dakika arasında nöbeti süresi olan ve 11-15 dakika arasında nöbet süresi olan olarak gruplandırıp, tiyol/disülfıt homeostaz parametrelerini karşılaştırmışlar; nöbet süresi uzun olan hastaların, antioksidan parametrelerden nativ, total tiyol düzeylerini ve nativ tiyol/total tiyol oranlarını anlamlı olarak düşük bulmuş, oksidan parametrelerden disülfıt düzeyinde anlamlı farklılık saptamamışlar, disülfıt/total tiyol, disülfıt/nativ tiyol oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit etmişlerdir. Nöbet süresi ile antioksidan parametreler arasında negatif, nöbet süresi ile oksidan parametreler arasında pozitif korelasyon olduğunu düşünmüşlerdir. Bizim alışmamızda; nöbet süresi, 5 dakikadan az (5 dakika dahil) ve 5 dakika üzeri olarak gruplandırılıp tiyol/disülfıt homeostaz parametreleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; antioksidan düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanan febril konvülsiyon geçiren hastalarda nöbeti tetikleyen faktörlerden birisinin, ateşli hastalık esnasında oluşan oksidatif stres karşısında, antioksidan kapasitelerinin yetersiz kalması olabileceği düşünöldü. Ancak febril konvülsiyon geçiren hasta grubunda nöbet esnasında oluşan oksidatif strese antioksidan sistemlerinin yetersiz kalmasının, aynı gün içerisinde geçirilen nöbet sayısının, daha önce geirilmış febril nöbet öyküsü olmasının, nöbet süresinin, ve nöbetlerin basit ya da komplike olmasının etkisi olmadığı göröldü. Basit, komplike ve tekrarlayan febril nöbetlerde oksidan/antioksidan dengesinin rolünü saptayabilmek için daha fazla sayıda hasta ile, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Febril konvülziyon (FK) ile başvuran 45 hasta ve kontrol grubu olarak 45 hasta Tiyol/Disülfid homeostaz parametreleri açısından değerlendirildi.

- 1-Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 2-Her iki grubun biyokimyasal tetkiklerinde patoloji saptanmadı, lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, trombosit sayısı, CRP düzeyi ve sedimentasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.
- 3-Febril konvülziyon geçiren hasta grubunun antioksidan düzeyleri (total tiyol, nativ tiyol) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü.
- 4-Febril konvülziyon geçiren hasta grubunun disülfid düzeyleri, ve disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- 5-Febril konvülziyon geçiren hastalarımızı, kan alımından önce 1 nöbet geçiren hastalar (n=26) ve birden fazla nöbet geçiren hastalar (n=19) olarak gruplandırarak antioksidan/oksidan parametrelerini karşılaştırdığımızda; gün içerisinde geçirilen nöbet sayısı 1'den fazla olan hastaların antioksidan düzeylerinin ortalamasının düşük olduğu, oksidan düzeylerinin ortalamasının ise yüksek olduğu görülmesine karşın, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 6-Hastalarımız, basit FK (n=20), komplike FK (n=25) olarak gruplandırılıp tiyol/disülfid parametreleri karşılaştırıldığında komplike FK geçiren hastaların antioksidan parametrelerinin ortalaması, basit FK geçiren hastaların antioksidan parametrelerinin ortalamasına göre düşük olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
- 7-Hastalarımız, başvurudan önce öyküsünde tekrarlayan febril konvülziyonu olan hastalar (n= 13) ve ilk kez febril konvülziyon geçiren hastalar (n=32) olarak gruplandırılarak, karşılaştırıldığında antioksidan/oksidan parametrelerin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

7. KAYNAKÇA

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrileseizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008;121:1281-6
2. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. J Pediatr Health Care. 2007;21(4):250–255. PMID: 17606162.
3. Leung AK. Febrile seizures. In: Leung AK, ed. Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specific Clinical Problems, Volume 1. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2011:199–206.
4. Millichap JJ. Clinical features and evaluation of febrile seizures. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA.
5. 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(6):1281–1286.
6. Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH et al. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol 29) 1994; 266: 799- 806.
7. Grisham MB. Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine. Biochem Biophys Res Commun 1997; 169: 70-5.
8. Kurt Aysegul Nese Citak, Demir Hatice, Aydın Alperen, Erel Ozcan. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with febrile seizure. SEIZURE: European Journal of Epilepsy. seizure.2018.01.012.
9. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular Superoxide Dismutase in Pulmonary Fibrosis. Antioxid Redox Signal. 2008; 10(2): 343- 354.
10. Turkoglu, E.B., et al., Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. Curr Eye Res, 2016: p. 1-3.

11. Elmas B, Erel O, Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures, *Neurol Sci* (2017) 38:1969– 1975.
12. 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(6):1281–1286.
13. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389–394. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3318>
14. Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018; 55:36–47. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.007>
15. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci*. 2007;4(2):110–114. PMID: 17479160
16. Leung AK, Robson WL. Febrile convulsions: how dangerous are they. *Postgrad Med*. 1991;89(5):217–218, 221–222, 224. PMID: 2008400
17. Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA.
18. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351:h4240.
19. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II—medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1311–5.
20. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5:209–16.
21. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984; 34:175–81.
22. Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE. Convulsions among the chamorro people of Guam, Mariana islands. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol* 1972; 95:299–304.

23. Aydin A, Ergor A, Ozkan H. Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence. *Pediatr Int* 2008; 50:216–20.
24. Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain and Development* 1998; 20: 265-274.
25. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316:493–8.
26. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(suppl 2): S1–6.
27. Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch school children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5:181–8
28. Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. In: Laidlaw J, Richens A, eds. *A Textbook of Epilepsy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1982: 68-88.
29. Bell WE, Mc Cormick WF. Neurologic infections in children Eds. Bell and Mc
30. Cremades A, Menserrat F. Free aminoacids in the cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Neuropediatrics*, 1989; 20: 129-131.
31. Gatti S, Vezzani A, Bartfai T. Mechanisms of fever and febrile seizures: putative role of the interleukin-1 system. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press, 2002:169–88.
32. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43:920–3.
33. Haspolat S, Mihci E, Coskum M, et al. Interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17:749– 51.
34. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103: 1307-9.
35. Forsgren L, Son K. A prospective incidence study of febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 550-557.
36. Derksen G, Offringa M, Bossuyt P. Seizure recurrence after a first febril seizures a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34: 15-24.

37. Reisdorff EJ, Roberts MR. Febril seizures and status epilepticus. *Pediatr Emerg Med.* 1993; 1012-1013.
38. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, et al. The first febrile seizure antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr* 1980; 97:16-21.
39. Bethune P, Gordon K, Dooley J, et al. Which child will have a febrile seizure. *Am J Dis Child* 1993; 147:35-9.
40. Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia* 1988; 29: 307-310.
41. Tanabe T, Suzuki S, Hara K et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42(4):504-7.
42. Alehan F, Erol I, Cemil T, Bayraktar N, Ogüs E, Tofel K. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction. *Epilepsia* 2009 Apr;50(4):755-60. Epub 2008 Oct 6.
43. Camfield P, Camfield C, Kurlemann G. Febrile seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, (eds). *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd ed Malaysia: John Libbey Co, 2002; 145-52.
44. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Ped Neurol*, 17: 34-6, 1997.
45. Yakut A. Febril konvülsiyon. *T Klin J Ped Sp Iss* 2003; 1: 119-27.
46. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II- Medical history and intellectual ability at 5 years of age, *BMJ (Clin Res Ed)*, 290: 1311-1315, 1985.
47. E. Özaydın, M. Z. Yaşar, A. Güven, A. Değerliyurt, S. Vidinlisan, G. Köse Febril konvülziyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2011; 5:11-18.
48. Ç. Nuhoglu, S. Aka, A. Türkmen, N. Karatoprak, A. Özgüner. Febril konvülziyon ve epileptik konvülziyonlarda aile öyküsü. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2002; 13:153-155.

49. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 2006; 70:190-8.
50. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev.* 2009; 31:359-65.
51. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43:920-3.
52. A. Escayg, B. T. MacDonald, M. H. Meisler et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat. Genet* 2000; 24:343-345.
53. H. Seğmen. İdyopatik jeneralize epilepsilerde genetiğin yeri ve SCN1A geninde D188V mutasyonu. *Nöroloji Uzmanlık tezi* 2005.
54. L. Claes, J. Del-Favero, B. Ceulemans, L. Lagae, C. Van Broeckhoven and P. De Jonghe. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1 cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J. Hum. Genet* 2001; 68:1327- 1332.
55. A. K. Alekov, M.M. Rahman, N. Mitrovic, F. Lehmann-Horn and H. Lerche. Enhanced inactivation and acceleration of activation of the sodium channel associated with epilepsy in man. *Eur. J. Neurosci* 2001; 13:2171-2176.
56. Lossin, W.W. Dao, T.H. Rhodes, C.G. Vanoye and A.L. George. *Molecular*
57. F. Önen. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2006; 26:489-496.
58. F. Özen, N. Koçak, S. Kelekçi, I.H. Yıldırım, G. Hacımuto, Ö. Özdemir. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18:657-660.
59. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülsiyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji*, 12: 69-73, 1992.
60. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, et al. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain and Develop*, 21: 458-6, 1999.
61. Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 541-542.

62. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arginin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 544-546.
63. Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev*, 1990; 12: 542-543.
64. Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 1092-1098.
65. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(8-9): 810-816.
66. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T et al. Increased IL-1 Production From dsRNA stimulated Leukocytes in Febrile Seizures *Pediatr Neurol* 2006; 35(2): 102- 106.
67. Köse G, Güven A, Doru U, Kızılate_ S. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi* 2001; 18(3): 145-47.
68. Topçu M. Febril Konvülsiyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 6: 458-63.
69. Byeon JH, Kim GH, Eun BL. Prevalence, incidence, and recurrence of febrile seizures in Korean children based on national registry data. *J Clin Neurol*. 2018; 14:43-7.
70. Li XC, Lu LL, Wang JZ, et al. Clinical characteristics and electroencepha- logram analysis of levetiracetam in the treatment of children with febrile seizure recurrence. *Exp Ther Med*. 2017; 14:2015-20.
71. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:2-6.
72. Blanco M, Gascón J. Evaluación y Tratamiento de las Convulsiones Fe- briles. en: guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia; 2015. p. 161-70.
73. López RB, Fernández JM, Antón JM, Fernández MG, Cardona AU. Complex febrile seizures: study of the associated pathology and practical use of complementary tests. *An Pediatr Barc*). 2014; 80:365-9.

74. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi- center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*. 2014;23(2):87-97. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.004.
75. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J. et al. American Epilepsy Society Guideline Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016;16(1): 48–61.
76. Verity CM, Ross EM, Golding J Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of a national cohort study. *Br Med J*, 1993; 307: 225-8.
77. Herlitz G. Studien uber die sog. Initialen Feiberkrampfe bei kindern. *Acta Paediatr*, 1941; 29: 1-49.
78. Al-Eissa YA, al-Omair AO, al-Herbish AS, al-Jarallah AA, Familusi JB. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children *Dev Med Child Neurol*, 1992 Dec; 34(12):1085-90.
79. Shinnar S, Darefsky AS. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Ped Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
80. Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology*. Thessaloniki: GiahoudiGiapouli.o.e.,1999; 2: 460-466.
81. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev*. 2010; 32:64-70.
82. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28:316-21.
83. Shaked O, Peña BM, Linares MY, Baker RL. Simple febrile seizures: are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed? *Pediatr Emerg Care*. 2009; 25:8-11.
84. Gupta A. Febrile seizures. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22:51-9.

85. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol.* 2013; 28:762-7.
86. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M, et al. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2018; 44:54.
87. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol.* 2016; 31:1093-107.
88. 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.
89. Mewasingh LD. Febrile seizures. *BMJ Clin Evid.* 2014; 2014:324.
90. Sirsi D. Is intranasal midazolam better than rectal diazepam for home management of acute seizures? *Arch Neurol.* 2011; 68:120-1.
91. American Academy of Pediatrics. Provisional committee on quality improvement, subcommittee on febrile seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics.* 1996; 97:769-75.
92. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Evid Based Child Health.* 2013; 8:1376-485.
93. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 17-27.
94. Salehiomran M, Hoseini SM, Juibary AG. Intermittent diazepam versus continuous phenobarbital to prevent recurrence of febrile seizures: a randomized controlled trial. *Iran J Child Neurol.* 2016; 10:21-4.
95. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2017; 39:2-9.
96. Sattar S, Saha SK, Parveen F, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J.* 2014; 23:676- 85.
97. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 1:2-6.

98. López RB, Fernández JM, Antón JM, Fernández MG, Cardona AU. Complex febrile seizures: study of the associated pathology and practical use of complementary tests. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80:365-9.
99. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011; 127:389-94.
100. Cappellari AM, Brizio C, Mazzoni MB, et al. Predictive value of EEG for febrile seizure recurrence. *Brain Dev*. 2018; 40:311-5.
101. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J*. 2003; 20:13-20.
102. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy Behav*. 2015; 52:200-4.
103. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000; 41:2-9
104. Graves R, Oehler K. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Phys*. 2012; 85:149-53.
105. Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat Ş, Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure*. 2017; 53:62-5.
106. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013; 54:2101-7.
107. Visser AM, Jaddoe VW, Ghassabian A, et al. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the generation R study. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54:1006-11.
108. Frascari F, Dreyfus I, Chaix Y, Tison-Chambellan C. Efficacy of an interventional educational programme in mitigating posttraumatic stress in parents who have witnessed a febrile seizure: a pilot before-and-after study. *BMJ Paediatr Open*. 2017; 12:1-6.
109. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002; 17: 44-52.
110. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; 22: 5-13.

- 111.Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi. 1999; 2(2): 134-142.
- 112.Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci. 2008; 4(2): 89-96.
- 113.Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1: 1-37. 2011.
- 114.Akarsu S, Yilmaz S, Ozan S et al. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children. Pediatr Neurol 2007; 36: 307-311.
- 115.Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovacs L, Laszlo A. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002; 103:136- 9.
- 116.Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. Chem Phys Lipids 1987; 45: 251-268.
- 117.Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: Evidence supporting it. Ann Neurol 1992; 32: 804-812.
- 118.Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. Natural Antioxidants in Human and Disease. 1994: 25-62.
- 119.Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free radicals Res. 1996; 25: 57-74.
- 120.Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions. Mayo Clin. Proc. 1998; 63: 381-389.
- 121.PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991; 161: 488-503.
- 122.F K. Lipid peroxides and human diseases. Chem Phys Lipids 1987; 45: 337- 351.
- 123.Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526-545.
- 124.Dube CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ (2007)

125. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
126. Stadtman ER (2001) Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 928:22–38.
127. Yang ZX, Qin J (2004) Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures. *Biochem Biophys Res Commun* 315:349–355.
128. Patel M (2004) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radic Biol Med* 37:1951–1962.
129. Patel MN (2002) Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and epilepsy. *Free Radic Res* 36:1139–1146.
130. Cremers CM, Jakob U (2013) Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 288:26489–26496.
131. Turell L, Radi R, Alvarez B (2013) The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 65:244–253.
132. Erel O, Neselioglu S (2014) A novel and automated assay for thiol/ disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 47:326–332.
133. Yilmaz FM, Yilmaz G, Erol MF, Köklü S, Yücel D (2010) Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis. *J Clin Lab Anal* 24:63– 66.
134. Yuksel M, Ates I, Kaplan M et al (2016) The dynamic thiol/ disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *Int J Color Dis* 31: 1229–1231.
135. Sen, C.K. and L. Packer, Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(2 Suppl): p. 653S-69S.
136. Curry, S., et al., Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. *Nat Struct Biol*, 1998. 5(9): p. 827-35.
137. Rossi, R., et al., Cysteinylation and homocysteinylation of plasma protein thiols during ageing of healthy human beings. *J Cell Mol Med*, 2009. 13(9B): p. 3131-40.
138. Giustarini, D., et al., Age-related influence on thiol, disulfide, and protein- mixed disulfide levels in human plasma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(10): p. 1030-8.

139. Mansoor, M.A., A.M. Svoldal, and P.M. Ueland, Determination of the in vivo redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem*, 1992. 200(2): p. 218-29.
140. Turkoglu, E.B., et al., Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Curr Eye Res*, 2016: p. 1-3.
141. Kolagal, V., et al., Determination of oxidative stress markers and their importance in early diagnosis of uremia-related complications. *Indian J Nephrol*, 2009. 19(1): p. 8-12.
142. Perez, Y.G., et al., Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*, 2012. 52(4): p. 658-60.
143. Prakash, M., S. Upadhyay, and R. Prabhu, Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest*, 2004. 64(6): p. 599-604.
144. Jones, D.P. and Y. Liang, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*, 2009. 47(10): p. 1329-38.
145. Matteucci, E. and O. Giampietro, Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*, 2010. 15(12): p. 8890-903.
146. Go, Y.M. and D.P. Jones, Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 2011. 50(4): p. 495-509.
147. Prabhu, A., et al., Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*, 2014. 74(3): p. 787-96.
148. Tetik, S., et al., Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys*, 2010. 47(6): p. 353-8.
149. Rodrigues, S.D., et al., Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*, 2012. 34(3-4): 231-7.
150. Sbrana, E., et al., Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*, 2004. 25(10-11): p. 1522-9. 117.
151. Smeyne, M. and R.J. Smeyne, Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2013. 62: p. 13-25.

152. Calabrese, V. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci*, 2005. 233(1-2): p. 145-62.
153. Steele, M.L. et al. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol*, 2013. 33(1): p. 19-30.
154. Kuo, L.M., et al., Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules*, 2014. 19(3): p. 3327-44.
155. Glowacki, R. and E. Bald, Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009. 877(28): p. 3400-4.
156. Chen, W., et al., Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *J Pharm Biomed Anal*, 2008. 48(5): p. 1375-80.
157. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*, 2013. 65: p. 244-53.
158. Winther, J.R. and C. Thorpe, Quantification of thiols and disulfides. *Biochim Biophys Acta*, 2014. 1840(2): p. 838-46.
159. Abuhandan M, Calik M, Taskin A, Yetkin I, Selek S, Iscan A(2013) The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizurepatients. *J Pak Med Assoc* 63:594–597.
160. Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R et al (2017) Feasible relation between glutathione peroxidase and febrile seizure. *Iran J Child Neurol* 11:65–69.
161. Güneş S, Dirik E, Yiş U et al (2009) Oxidant status in children after febrile seizures *Pediatr Neurol* 40:47–49.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurulu Onayı

 **T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

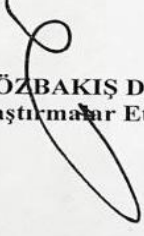
TOPLANTI TARİHİ : 12/09/2018
TOPLANTI NO : 2018/17

KARARLAR :

7- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-158-06/06 Protokol no'lu "Basit, Komplike ve Tekrarlayan Febril Konvulziyonlu Çocuklarda Oksidatif Stresin Göstergesi Olan Tiyo / Disülfid Homeostazının Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı