



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARDA
İL 2, İL 6 VE İL 10 SİTOKİN GENLERİNİN
YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. FATİH KAYA**

DÜZCE 2020



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARDA
İL 2, İL 6 VE İL 10 SİTOKİN GENLERİNİN
YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH KAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZ DANIŞMANI
DR.ÖGR.ÜY. ÖNDER KILIÇASLAN**

DÜZCE 2020

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince engin bilgi birikim ve deneyimleriyle bize ışık tutan, her türlü fedakarlık ve özveriyi sabırla bize aşılayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a,

Naif kişiliği, bilimselliği ve hastalarına karşı hep güleryüzü olmasıyla hayranlık uyandıran Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na,

Uzmanlık tezi hazırlama süresince genetik aşamada çalışma fırsatı bulduğum tüm içtenlik ve samimiyetiyle her türlü desteği sunan Doç. Dr. Recep Eröz'e,

Her koşulda destek ve çözüm önerileri sunan tez hazırlık sürecimde yanımda olan danışmanlık veren Dr. Öğr. Üyesi Önder KILIÇASLAN, Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Cahit TEMİZKAN ve Uzm. Dr. Sevim TÜRAY'a,

Asistanlığım süresince sonradan çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN, Prof. Dr. Selmin KARADEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Nadide Melike SAV, Dr. Öğr. Üyesi Seda ERİŞEN KARACA'ya,

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarımdan en başta Dr. Muhammet Mesut Nezir ENGİN olmak üzere aynı yolda yürüdüğüm meşakatli süreçte yanımda olan diğer doktor arkadaşlarıma, klinikte çalışan hemşirelerime ve tüm sağlık personeline,

Klinikte çalıştığım sürede hoşgörü ve desteklerini asla eksik etmeyen çocuk cerrahisi hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi. Aybars ÖZKAN, Dr. Öğr. Üyesi. Murat KAYA ve Dr. Öğr. Üyesi. Murat KABAKLIOĞLU'na,

Her türlü zorlu sürecimde bana en büyük motivasyonu sağlayan sürekli pozitif anlamda destekleyen, hep yanımda olduklarını hissettiren biricik aileme, teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatih KAYA

2020

ÖZET

Febril Konvülziyon geçiren hastalarda IL 2, IL 6 ve IL 10 sitokin genlerinin Yeni Nesil Dizi Analizi ile araştırılması

Giriş: Febril Konvülziyon (FK) patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte aile öyküsü ve genetik yatkınlık tüm çalışmalarda dikkat çekilen en önemli faktörlerdir. Aile öyküsündeki genetik mutasyonların patogenezdaki rolü ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda literatürle uyumlu ve ilgi çekicidir. Yapılan bazı çalışmalarda, ateşle seyreden febril nöbetler ile birlikte altta yatan genetik yatkınlık proinflatuarların ve antiinflatuarların düzenlenmesi için rol oynayan sitokinler olan interlökin (IL) 2, 6, 10 ve tümör nekroz faktörü (TNF) ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada yöremizde nedeni bilinmeyen febril konvüzyonlu hastalarda IL 2, IL 6 ve IL 10 sitokinleri kodlayan genlerdeki değişiklikler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem : Ağustos 2018 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında Çocuk Acil Servisine başvuran FK tanısıyla değerlendirilmiş 42 kişilik Hasta Grubu belirlenen kriterlere göre prospektif olarak çalışmaya alındı. Kontrol Grubu ise yine belirlenen kriterlere göre 12 kişilik Hasta Grubuyla benzer yaş aralığından seçilmek üzere çalışmaya eklendi. Hasta Grubunun genetik analizleri yanısıra hasta yakınları tarafından doldurulmak üzere 30 soruluk febril konvülziyon geçiren hastalarda anamnez anket formu dağıtıldı, elde edilen veriler çalışma bulgularına eklenerek hastaların cinsiyetleri, ilaç kullanımları, aile öyküleri, nöbet sayıları, nöbet tipleri, tam kan sayımları, C-reaktif protein değerleri ve EEG tetkik sonuçları çalışmada mukayese edildi. Kontrol Grubunun genetik analizleri yanısıra alınan kan tetkiklerinde tam kan sayımları ve C-reaktif protein değerleri FK geçiren hasta grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Febril konvülziyon tanısı alan 42 hastanın 27'si erkek (%59,5), 15 tanesi ise kız (%40,5) dı. Erkek / kız oranı 1,47/1 olarak saptandı. Çalışmamızda Hasta Grubunda nöbet tipi baz alındığında 42 kişilik Hasta Grubundan 32 (%76,2) kişide basit tipte FK gözlenirken, 10 (%23,8) kişide komplike FK tanımına uyan nöbet türü gözlemlendi. Hasta Grubunda 24 (%57,1) olgunun 1. ve 2. dereceden akrabalık ilişkisi olan yakınlarında çocukluk döneminde febril konvülziyon öyküsü saptandı, 18 (%42,9) çocukta ise ailede febril konvülziyon geçirme öyküsü bulunmamaktaydı. Çalışmamızda

42 hastadan 31 (%73.8) hastada olmak üzere genetik varyasyon olduğu gözlemlendi, genetik varyasyon sayısı en çok IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot yönünde görüldü, Kontrol Grubunda ise 12 olgudan 8'inde (%66,6) benzer şekilde IL 10 c.378+19T >C rs1554286 homozigot genetik varyasyonu izlendi, ayrıca kontrol grubunun kalan 4 olguda IL 10 c.378+19T > C rs1554286 heterozigot genetik varyasyonu saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamız IL 2, 6, 10 sitokin genlerinin Yeni Nesil Dizi Analizi ile eş zamanlı araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda bazı öne çıkan sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada febril nöbet sayısı azaldıkça IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonu taşıyan Hasta Grubunda yığılmaların arttığı tespit edildi. Bu durum IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonunun hastalığa karşı koruyucu etkisi olabileceğini ve nöbet sayısını azalttığını düşündürmektedir. Elde edilen analiz sonuçlarına göre, IL 2 sitokin geninde varyasyon taşıyan hastalarda, varyasyon taşımayanlara oranla 1,414 kat daha fazla febril konvülzyon olma riskine sahip olduğu gözlemlendi (OD:1,414; CI:1,161-1,721). Bir diğer elde edilen sonuca göre, IL 6 sitokin genlerinde varyasyon taşıma, EEG'de patolojik bulgu saptanma riskini artırırıldığı, IL 10'da tespit edilen varyasyonun ise EEG bulgularında bozulma riskini azalttığı, koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre IL 10 sitokin geninde varyasyon taşımanın, FK'lı hastalarda ilaca gereksinimi azalttığı bu anlamda koruyucu etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: febril konvülziyon, IL 2, IL 6 , IL 10, mutasyon analizi, Yeni Nesil Genetik Dizi Analizi, çocuk

ABSTRACT

Investigation of IL 2, IL 6 and IL 10 cytokine genes in patients with febrile convulsions by Next Generation Sequence Analysis

Introduction: Although the pathogenesis of Febrile Convulsion (FC) cannot be fully explained, family history and genetic predisposition are the most important factors in all studies. The role of genetic mutations in the family history in the studies of our country and in the world is compatible and interesting with the literature. In some studies, the underlying genetic predisposition with fever-related seizures is thought to be linked to interleukin (IL) 2, 6, 10 and tumor necrosis factor (TNF), which play a role in the regulation of proinflammatory and anti-inflammatory. In this study, changes in genes encoding IL 2, IL 6 and IL 10 cytokines were investigated in patients with febrile convulsions of unknown origin in our region.

Material and Method: 42 patients who were evaluated with the diagnosis of FK who applied to the Pediatric Emergency Service between August 2018 and May 2019 participated prospectively in the study according to the determined criteria. The Control Group was added to the study to be selected from a similar age range with a group of 12 patients according to the determined criteria. In addition to the genetic analysis of the Patient Group, a 30-question anamnesis questionnaires were distributed to patients who had febrile convulsions to be filled by their parents, The data obtained were added to the study findings, gender of the patients, drug use, family history, seizure numbers, seizure types, complete blood counts, C-reactive protein values and EEG examination results were performed in the study. In addition to the genetic analysis of the Control Group, complete blood counts and C-reactive protein values were compared with the group of patients who underwent FK.

Results: 42 patients diagnosed with febrile convulsions, 27 (59.5%) were male and 15 (40.5%) were female. The male/female ratio was found to be 1.47/ 1. In our study, based on the type of seizure in the Patient Group, 32 (76.2%) out of the 42 cases had simple type of FC, while 10 (23.8%) out of the patients had the type of seizure defined as complicated FC. There was a history of febrile convulsion in

childhood in the Patient Group of 24 (57.1%) cases who had first and second degree relatives, 18 (42.9%) children did not have a family history of febrile convulsion. In our study, genetic variation was observed in 31 (73.8%) out of 42 patients. The highest number of observation in IL 10 c.378 + 19T> C rs1554286 homozygous genetic variation was detected in all cases participating in the study. In the Control Group, 8 (66.6%) out of 12 cases had IL 10 c.378 + 19T> C rs1554286 homozygous genetic variation, other 4 cases in the Control Group had IL 10 c.378 + 19T> C rs1554286 heterozygous genetic variation.

Conclusions: Our study is the first study to investigate IL 2, 6, 10 cytokine genes simultaneously with the New Generation Sequence Analysis. There are some prominent results in our study. In this study, as the number of febrile seizures decreased, agglomerations of cases increased in the Patient Group carrying the homozygous variation of IL10 c.378 + 19T > C rs1554286. The mentioned situation suggests that homozygous variation of IL 10 c.378 + 19T> C rs1554286 may have a protective effect against the disease and decrease the number of seizures. According to the results, it was observed that patients carrying variation in the IL 2 cytokine gene had a 1.414-fold higher risk of febrile convulsions than those who did not (OD: 1,414; CI: 1,161-1,721). According to the results obtained in our study, it can be interpreted that carrying variation in the IL 10 cytokine gene decreases the need for medication in patients with FK, and has a protective effect in this sense.

Keywords: febrile convulsion, IL 2, IL 6, IL10, genetic mutation analysis, Next-Generation Sequencing Analysis, child

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
TABLolar	IX
ŞEKİLLER	X
SİMGE VE KISALTMALAR.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Febril Konvülziyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez	3
2.1.3. Ateş	4
2.1.4. Genetik.....	5
2.1.5. Klinik Özellikleri	7
2.1.6. Sınıflama.....	7
2.1.7. Tanı	8
2.1.8. Ayırıcı tanı	8
2.1.9. Tanı yöntemleri.....	9
2.1.10. Prognoz	11
2.2. FK'da Tekrarlama.....	11
2.3. Epilepsi Gelişme Riski.....	12
2.3.1. Kesin risk faktörleri	12
2.3.2. Olası risk faktörleri	12
2.3.3. Risk faktörü olmayanlar.....	12
2.4. Hipokampal Skleroz ve Temporal Lob Epilepsi Gelişme Riski.....	13

2.5. Nöronal Hasar, Bilişsel Bozukluklar	13
2.6. Mortalite ve Morbidite.....	14
2.7. Febril Konvülsiyonda İlk Değerlendirme ve Tedavi	14
2.7.1. Akut Tedavi	14
2.7.2. Ateşin Düşürülmesi.....	15
2.7.3. Hastaneye Yatırma.....	15
2.7.4. Evde Takip	16
2.7.5. Profilaktik Tedavi	16
2.8. Aile Eğitimi.....	21
2.9. İmmunité ve Sitokinler	22
2.9.1. Ateş ve İmmün sistem.....	22
2.9.2. Sitokinler.....	23
2.9.3. Genetiği Çalışılan Sitokinlerin Özellikleri:	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi	29
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	29
3.3. Araştırmanın Genel Planı.....	29
3.4. Genetik Çalışmalar	30
3.4.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	31
3.4.2. DNA İzolasyonu	32
3.4.3. Primerlerin tasarımı	33
3.4.4. Çalışma stratejisi.....	34
3.4.5. PCR Optimizasyonu	34
3.4.6. Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing).....	35
3.5. Çalışma Prensipleri	36
3.5.1. Nextera Protokol	36

3.5.2. PCR Amplifikasyonu	37
3.5.3. DNA Tagmentasyonu	37
3.5.4. İndeks PCR	38
3.5.5. PCR Purifikasyonu	38
3.5.6. Kütüphane Havuzlama ve Miseq Cihazına Yükleme	38
3.5.7. Analiz.....	38
3.6. İstatistiksel analiz.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik bulgular.....	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKÇA.....	59

TABLÖLAR

Tablo 1. Febril Konvülsiyon ile ilişkili gen lokusları

Tablo 2. PCR reaksiyon miks içeriği

Tablo 3. Yapılacak olan PCR analizi için hazırlanmış olan döngüleri ve süresini gösteren protokol.

Tablo 4. 24 örneklik kit içeriği Nextera XTDNA Library Prep Kit, 24 Indexes (fc-131-1024) 24-Index Kit.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun cinsiyet, aile öyküsü ,ilaç kullanım, EEG bulguları ve nöbet tiplerinin dağılım parametreleri.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun demografik yaş grubu ve hematolojik laboratuvar bulguları

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerinin Genetik Varyasyon Durumu.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerinin Genetik Varyasyon Durumu.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2 Geninin Genetik Varyasyon Durumu.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 6 Geninin Genetik Varyasyon Durumu.

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerinin Genetik Varyasyon Olup Olmama Durumu.

Tablo 12. Nöbet Sayısına Göre Hasta Grubunda IL10 Geninin Genetik Varyasyon Durumu.

Tablo 13. Hasta Grubunda IL 6 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların EEG Durumu.

Tablo 14. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların EEG Durumu.

Tablo 15. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların İlaç kullanım Durumu.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yardımcı T hücrelerinin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşması.

Şekil 2. Interlökin 2'nin immuno-regülatör şeması.

Şekil 3. Yeni Nesil Dizileme basamakları.

Şekil 4. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinin genetik varyasyonların yüzdelik dağılımı.

Şekil 5. Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinin genetik varyasyonların yüzdelik dağılımı

Şekil 6. Kontrol Grubundaki 2 numaralı olgunun DNA dizilimi ve mutasyon yapısını gösteren şema



SİMGE VE KISALTMALAR

Ark: Arkadaşları

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

BFK: Basit tip Febril Konvülziyon

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CD: Ayırım Kümesi ‘Cluster of Differentiation’

CHRNA4: Nöronal asetilkolin reseptörü alt birimi alfa-4

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribo Nükleik asit

DZP: Diazepam

EEG: Elektroensefalografi

FB: Fenobarbital

FK: Febril Konvülziyon

FSE: Febril Status Epileptikus

GABA: Gama-Aminobütrik asit

GABRD: Gama-aminobütrik asit reseptör delta

GABRG2: Gama-aminobütrik asit reseptörü alt birimi gama-2

GEFS+: Genetik epilepsi ile Febril konvülsiyon birlikteliği

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

IFN- α : Interferon alfa

Ig: İmunne globulin

IL: Interlökin

IL-1 β : Interlökin 1-beta

IL-1ra: Interlökin 1 reseptör antagonisti

IL-2R: Interlökin-2 reseptörü

KFK: Komplike tip Febril Konvülziyon

LPS: Lipopolisakkarit

MİB: Meningeal İrritasyon Bulgusu

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NK: Natural Killer ‘Doğal katil hücresi’

NMDA: N-metil D-aspartat

NGS: Next Generation Sequence Analysis ‘Yeni Nesil Dizi Analizi’

PCR: Polymerase Chain Reaction ‘Polimeraz zincirleme tepkimesi’

PGE2: Prostaglandin E2

RNA: Ribo Nükleik Asit

SCN1A: Sodyum kanal nöronal alfa1

SCN1B: Sodyum kanal nöronal beta 1

SSS: Santral Sinir Sistemi

Th: Yardımcı T hücresi

TKS: Tam Kan Sayımı

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

VPA: Valproik Asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülziyonlar (FK) çocuklarda en sık görülen konvülziyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıralardadır. FK, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, metabolik bozukluğu, afebril konvülziyon öyküsü dışında ve ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan konvülziyon tipi olarak tanımlanır (1). Başlangıç yaşı olarak 6 ay ile 60 ay arasında değişir ve en sık 18 ay civarında görülür (2). FK'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, FK ekstraserebral akut enfeksiyonlarla birlikteliği mevcuttur. Bu enfeksiyonların etiyolojisinde virüsler, bakterilere oranla daha sık rol oynar (3). Bazı yeni çalışmalar, spesifik interlökin (IL) alellerle ilişkili FK'da, sitokin aktivasyonunun rolünü ve sitokin genlerinin sitokinleri kodlama yeteneğini etkilemek üzere polimorfik çeşitli allelerin rolünü vurgulanmıştır.

Hereditör faktörler bireylerin enfeksiyonlara inflamatuvar cevabında etkili olmakla beraber yaş ve beyin matürasyonu ile ilgili olarak zaman içerisinde değişim olmakta ve ateşe karşı konvülfik eşik değeri yükselmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL 1 β , IL 6, TNF- α ve antiinflamatuvar sitokin olan IL 10'un enfeksiyonlara karşı ateş yanıtının düzenlenmesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (4, 5).

IL 6, enfeksiyon ve yaralanma durumlarına karşı konak yanıtının başlıca bir aracıdır, ateş anında hastalarda yüksek düzeylerde IL 6 görülmüştür. Enfeksiyonlar, travma, kronik inflamatuvar hastalıklar, neoplazi ile IL 6 arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür (6, 7).

Biz bu çalışma ile çocuk yaş grubundaki FK geçiren hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yaparak etiyolojiden sorumlu genetik değişimi ortaya koymayı amaçlıyoruz. Çalışmamızda FK geçirmiş yada geçiren hastalarda geninin NGS ile taramasını yaparak patogeneze neden olan mutasyonları saptamayı amaçladık.

Günümüzde gen tedavileri hastalıkların ortaya çıkmasını engellemekte veya var olan hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve yeni nesil tedavi rejimlerinde büyük önem taşımaktadır. Günümüz şartlarında FK'da öngörülemeyen, kesin tedavi noktasında sorunlar yaşanabilen ve çocuklarda sık görülen bir hastalıktır. Genetik tetkiklerin maliyeti göz önüne alındığında FK gibi sık görülen bir sorun için bu tedavinin uygulanabilirliği tartışılabilir. Ancak tekrarlayan FK vakalarında, dirençli FK hastalarında veya çoklu ilaç kullanılan olgularda, önerdiğimiz gen tedavi biçimleri hastalığın tedavi edilmesinde ve hastalığı kontrol altına alınmasında hekimlerin,

hastaların ve ailelerinin elini güçlendirebilir.

Çalışmamızda IL 2, 6 ve 10 genlerinin FK'lı hastaların erken tanı almasında bir belirteç olarak kullanılabileceğini, bu genlerdeki varyasyon durumu açısından hastalığın prognozu ile ilgili bilgiler elde edilerek buna bağlı FK'nın fizyopatogenezini aydınlatmak, FK'nın komplike seyredeceği ya da epilepsi riski oluşturabileceği vakaları erken tanımak ve bunlara yönelik tedavi stratejileri geliştirerek morbiditenin ve mortalitenin önlenebileceğini düşünüyoruz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Konvülziyon

2.1.1. Tanım

FK'lar, intrakraniyal enfeksiyon ya da tanımlanabilir başka bir nedene ait olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan nadir nöbetler olarak tanımlanabilir. Yaş sınırı tam olarak belirlenemediği halde, üst sınır yaş genellikle 5 yaş olarak kabul edilir (8).

Genellikle 6 ay-3 yaş arasında görülür, 4 yaştan sonra görülme oranı yaklaşık %6-15'tir (9).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından yapılan tanımlamada FK; 1 ay-5 yaş arası çocuklarda SSS enfeksiyonu, elektrolit dengesizliği, SSS'yi doğrudan etkileyen hastalıklar ve afebril konvülziyon öyküsü dışında nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görülen ateşle birlikte meydana gelen konvülziyonlar olarak tanımlanmıştır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez

FK görülme oranı Batı Avrupa ve Amerika'da %2-5, Japonya'da %8.8, Hindistan'da %5-10 olarak bildirilirken Pasifik Ada topluluklarından Guam'da yapılan bir çalışmada %14 gibi yüksek oranda bulunmuştur. FK oranının yüksekliği, yetersiz bakım sebebiyle çocukların sık ateşli hastalık geçirmelerine bağlanmaktadır (11, 12).

Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili çalışmalar bakıldığında; Canpolat ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada FK sıklığı %4,3, Gökyiğit ve Çalışkan'ın (14) yaptığı araştırma sonucunda FK sıklığı %5-8, Öztürk ve ark.'nın (15) yapmış olduğu çalışma neticesinde ise %2-6 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise, ilkökul çocuklarında FK prevalans %5,5, tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir araştırmada %5,8 bulunmuştur (7). Berg ve ark.' (16) tarafından yapılan bir araştırmada FK için risk faktörlerini; birinci veya ikinci derece akrabalarda FK öyküsü (etkilenen akraba sayısı arttıkça risk o kadar artar), otuz gün veya daha uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan ve/veya prematüre doğum, gelişme geriliği bulunması (altta yatan beyin hasarı), hastanın gündüz bakım evi veya kreşde bakım görmesi şeklinde belirlemiştir. Bu risk faktörlerinden ikisine sahip olan çocukların en az bir kez FK geçirme riski %28'dir.

2.1.3. Ateş

FK'da rektal ölçülen ateş genellikle 38°C ve üzerindedir ve nöbetler genellikle enfeksiyonun ilk evresinde, ateşin yükselme zamanında görülür.

FK ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkmasına rağmen nöbetlerin büyük çoğunluğu ateş başlangıcı ile aynı anda gerçekleşmez (17). Örneğin, 347 çocuktan oluşan bir araştırmada, Berg ve ark. (17) çocukların %21'inin ateş başlangıcından sonraki 1 saatlik zaman diliminde nöbet geçirdiğini, %57'sinin 1 ile 24 saat arasında, %22'sinin 24 saat sonraki zamanda FK geçirdiğini bildirdiler.

Spesifik enfeksiyonlarla FK sıklığı artmış olarak görülmüştür. Shigella enfeksiyonu ile olan FK oranı bir araştırmada, %19.7 bulunmuş, ortalama 9.7 yıl izlenen 66 hastadan yalnızca 2'sinde nöbet nüksetmiştir. Bu hastalarda ortaya çıkan konvülsiyon toksemi ile ilişkilendirilmiştir (18). Bakteriyel enfeksiyonlar akılda tutulması gereken daha nadir bir FK nedenidir (8).

Prostaglandin E2'nin (PGE2) ateş ile FK oluşumu arasında kurulan ilişkilerde rolü olabileceği öne sürülmektedir. FK geçirenlerin beyin omurilik sıvılarında (BOS) PGE2 düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür (19). Ancak bazı ipuçları olmasına rağmen prostaglandinlerin FK gelişimindeki direkt rolleri gösterilememiştir.

FK'da ateşin nedenleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), otitis media, idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Gastroenteritte ise FK insidansı düşük bulunmakta ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği ileri sürülmektedir (2, 20).

FK'da ateş, %80 viral nedenlere bağlıdır. Herpes tip 6, Herpes tip 7, adenovirus, rotavirus, influenza tip A ve B enfeksiyonlarının oluşumu sırasında FK görülebilmektedir (21, 22).

Bazı çalışmalarda, ateş oluşumuna neden olan enfeksiyona bağlı hastalıklarda salgılanan IL 1 ve interferon alfa gibi endojen pirojenlerin nöron uyarılabilirliğini artırmakta olup nöbet oluşma eşiğini düşürdüğü ve böylece FK geliştiği ileri sürülmektedir. Sitokinlerin FK patogeneziindeki rolünün, ateşli çocuklarda genetik yatkınlığı da mevcutsa konvülsiyon duyarlılığını artırarak nöbet oluşumunu tetiklemek olduğu ileri sürülmekteyse de bu tam olarak açıklanamamıştır (23, 24).

2.1.4. Genetik

FK'larda genetik faktörler rol oynamaktadır; ailede FK ve/veya epilepsi hikayesi olan çocukların %10-25'inde FK saptanmıştır. Annede FK öyküsü mevcutsa erkek çocuklarda FK görülme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (10).

Bir çocukta FK bulunan ailelerde, diğer çocukta FK görülme riski %10'dur. Anne ve babadan birinde FK mevcutsa bu oran daha yüksek olur ve her iki ebeveyn de FK geçirmişse bu oran %50'ye ulaşır (8). FK geçiren çocukların ailesinde %25-40 oranında ve kardeşlerinde %9-22 oranında FK hikayesi olduğu gösterilmiştir (25).

FK'da genetiğin, mutasyonların patogenezdaki etkisinden sonra ülkemizde ve dünyada aile hikayesi ile ilgili yapılan çalışmalar literatürle uyumlu bulunmuştur. Birinci derece akrabalarda FK görülme oranı %34'e kadar çıkmaktadır (26).

FK'nın genetik temeli olduğu düşünülmektedir ancak kalıtım şekli henüz net değildir. Poligenik, otozomal dominant, otozomal resesif modeller belirlenmiştir. Değişen oranlarda çevresel faktörler de etkilemektedir. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (27, 28). Ayrıca bu genler dışında birçok farklı gen de belirlenmiştir.

FEB1, Wallace ve ark. tarafından 1996 yılında Avustralyalı bir ailede 8q18-q21 bölgesinde otozomal dominant bir lokus belirlemiştir (27).

FEB2, 1998'de Johnson ve ark. tarafından 19p13.3 bölgesinde otozomal dominant FK lokusu tanımlandı. Bu bölge CSNK1G2 (casein kinase 1 gamma 2 isoform) genini kodlar ve bu gen kazein kinaz 1 ailesinin üyesi olarak veziküller arası boşluktan nörotransmitter salınımını sağlamaktadır (27).

FEB3, Peiffer ve ark. tarafından 1999'da Utahlı bir ailede otozomal dominant özelliğiyle 2q23-q24 kromozomunda gösterilmiştir. Bu bölge aynı zamanda GEFS+ lokusu olarak da bilinmektedir (27).

FK'larda genlerden bahsederken SCN1A ve SCN1B'den ayrı bahsetmek gerekir. Sodyum kanalları por şeklindeki alfa ve düzenleyici beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bilinen 11 alfa alt tipi ve 3 beta alt tipi vardır. Epilepsi, periyodik paralizi, miyotoni, kardiyak aritminin nedeni olarak 11 alfa alt tipin 4'ünde ve 3 beta alt tipin 1'inde mutasyonlar tespit edilmiştir.

Sodyum kanalının spesifik mutasyonu, FK gibi iyi karakterli, kendini

sınırlayan hastalıklardan dirençli nöbetlere, zeka kaybına yol açan ciddi epilepsilere kadar değişen formda epilepsi sendromlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (28).

SCN1A geni doğumda var olup erişkinlik dönemine kadar yapımı devam etmektedir. SSS’de serebral korteks ve hipokampusu da içeren epileptogenezde önemi olduğu bilinen beyin alanlarında yaygın olarak bulunmaktadır. Çeşitli epileptik sendromun nedeni olarak SCN1A mutasyonu bulunmuştur. Bu sendromlardan bazıları; FK artı jeneralize epilepsi (FNJE+), FK artı temporal lob epilepsisi (FNTLE) ve süt çocuğu miyoklonik epilepsisi (SÇME) dir (29, 30, 31).

SCN1A’daki mutasyonları nöronal hücrelerin otonom ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır. Bu mutasyonların fonksiyonel değerlendirilmesi için yapılan birkaç çalışmada, FNJE’li ailelerde üç mutasyon üzerinde durulmuştur. Bunlar T875M, W1204R ve R1648H’dir (31).

Bu fonksiyonel çalışmalar sodyum kanal mutasyonlarının sodyum geçişini etkileyerek nöronal hipereksitabiliteye neden olduğunu saptanmıştır (32). FNJE’li geniş bir ailede, kromozom 2q23-24’de haritalanan SCN1A’da D188V mutasyonu tayin edilmiştir. D188V mutasyonu, 1. alanın S3 transmembran parçasına çok yakın intraselüler halkada bulunur (33). Bu mutasyon yüksek frekanslı kanal aktivitesi süresince sodyum geçişinin kümülatif inaktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır ve netice olarak membran hipereksitabilitesiyle benzer bir etki oluşturmakta ve bu da nöbet eşikini düşürmektedir. Bu mekanizma sodyum kanallarında mutasyonun oluşturduğu epilepsilerin temelini oluşturmaktadır (28).

Tablo 1. Febril konvülziyon ile ilişkili gen lokusları (34).

FEB1	8q13-q21		FEB6	18p11 – IMPA2
FEB2	19p		FEB7	21q22
FEB3	2q23 – q24		FEB8	5q31 GABRG2 geni
	FEB3A-2q23-SCN1A	FEB3B-2q24-SCN9A	FEB9	3p24,2- p23
FEB4	5q14q15- GPR98		FEB10	3q26
FEB5	6q22-q24		FEB11	8q13 CPA6 gen

2.1.5. Klinik Özellikleri

FK'lar genellikle kısa süreli, uzamış nöbetlerdir. Genellikle jeneralize, tonik–klonik, atonik, nadiren de fokal nöbetler şeklindedir. Çoğunlukla birkaç dakikada müdahale edilmeden durur. Bazen fokal başlayıp jeneralize nöbete dönüşebilirler.

FK başlangıcında huzursuzluk, ani bilinç kaybı ve kaslarda katılaşma (tonik faz), apne, idrar kaçırma görülürken, klonik fazda yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan ritmik hareketler (jerkler) görülebilir daha sonra hastada postiktal dönem izlenebilir (35).

FK'da 30 dakikadan uzun süren veya bu süreç içinde tekrarlayan nöbet ataklarında şuurun açılmadığı form febril status epileptikus (FSE) olarak tanımlanmaktadır. FK geçiren hastaların yaklaşık %5'inde görülen fokal tipte nöbetlerdir (36).

2.1.6. Sınıflama

Tüm FK'ların %80-85'ini basit FK'lar (BFK) oluşturmaktadır ve jeneralize, tonik klonik, atonik ve çok az sıklıkta fokal nöbetler olarak görülmektedir. Komplike FK'lar (KFK) ise % 15 oranında görülmekte olup, 15 dakikadan daha uzun süren, aynı hastalıkta tekrarlayabilen, postiktal bulgusu olan, fokal belirtiler ile seyredabilen nöbetlerdir (2). FK'lar, BFK ve KFK olmak üzere iki alt grupta incelenir (37, 38).

BFK'ların özellikleri:

- 15 dakikadan daha kısa sürmesi
- Genellikle jeneralize olması (fokal özellik göstermez)
- 6 ay-5 yaş arası çocuklarda görülmesi
- 24 saat içinde tekrarlamaması
- Genellikle kendiliğinden düzelmesi
- Ateşin 38°C üzerinde olması
- Ailede FK öyküsü olması
- Nörolojik veya Postiktal bulgunun olmaması

KFK özellikleri:

- 15 dakikadan uzun sürmesi
- Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkması

- Aynı ateşli hastalıkta birden fazla konvülziyon geçirilmesi
- Parsiyel nöbet ve postiktal nörolojik defisit gözlenmesi
- Ailede epilepsi öyküsünün olması
- Daha önceden serebral lezyon bulgusunun olması
- 6 aydan önce veya 6 yaştan sonra görülmesi
- Aynı gün içinde birden fazla konvülziyon tekrarlama
- Elektroensefalografi’de (EEG) bulgular olması (fokal bulgu, teta ritmi, hipersenkron eğilim).

2.1.7. Tanı

FK tanısında anamnez önem arz eder. İyi alınmış aile öyküsü yanısıra klinik hikayede nöbetin karakterini (fokal veya jeneralize), kaç kez olduğu ve nöbetin süresi ile ilgili bilgi alınması BFK ve KFK ayrımını yapabilmek için gereklidir.

FK’lar özellikler basit tipte olduğu için ateşin ne zaman başladığı, derecesi ve olası enfeksiyon nedenleri öğrenilmelidir. Hastanın nöbetinin ilk defa mı yoksa daha önce nöbet geçirip geçirmediği, nörolojik gelişimi, hastada başka kronik bir hastalığın varlığı, gelişme geriliği olup olmadığı iyice sorgulanmalıdır. FK’da ateş etiolojisinin nedeni iyice araştırılmalıdır. Hastanın fizik muayenesiyle birlikte, meningeal iritasyon bulguların (MİB) aranması, enfeksiyon odağının tespit edilmeye çalışılması, hastanın nörolojik muayenesinin hızlıca değerlendirilmesi varsa eğer patolojik bulguların tayin edilmesi, travma veya toksik bir maddeye maruz kalıp kalmadığı hastayı değerlendirmede dikkat edilmelidir. Hastaların nörolojik durumu dikkatle değerlendirilmeli; her ateşle seyreden nöbet tipini FK olarak ele almadan önce, çocukta ağır nörolojik bozukluk ve/veya ağır mental gerilik mevcutsa başka hastalıkların düşünülmesi ve FK tanısından uzaklaşılması önem arz eder (39).

FK sonrasında oluşan motor, bilişsel bozukluk görülme oranı düşüktür ve nöbet öncesi nörolojik durumla ilgili olabilir. KFK’da postiktal dönem nadiren gelişir. Postiktal dönemde fokal nörolojik bulgular,Todd paralizi oluşabilir (40).

2.1.8. Ayırıcı tanı

FK tanısını koyarken aşağıdaki nedenler dışlanmalıdır.

2.1.8.1. Akut semptomatik konvülziyonlar

- a) SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse)

- b) Hipoglisemi
- c) Hiponatremi
- d) Hipokalsemi
- e) Salmonella ve shigella enfeksiyonları
- f) İntoksikasyon
- g) Konvülsif ilaçlar (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, amfetamin, kokain türevi ilaçlar, antikolinerjik etkileri olan tüm ilaçlar)

2.1.8.2. Nonkonvülsif nörolojik nedenler

- a) SSS enfeksiyonu esnasında koreatetoz
- b) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c) Shuddering ataklar (4-6 aylık bebeklerde ani korku ve huzursulukla beliren birkaç saniye süren kasılma ve titreme atakları)

2.1.8.3. Nonkonvülsif non-nörolojik nedenler

- a) **Rigor:** Ateş esnasında paroksizmal titremeler veya kas kasılması olup, genellikle bu durum bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateşli çocuklarda rigor gözlenmesi çoğunlukla FK ile karıştırılabilir. Fakat rigorda bilinç kaybı görülmez.
- b) **Refleks anoksik ataklar:** Ateşin tetiklediği vagal senkop olup, FK yaş grubunda nadir olarak görülmektedir (41).

2.1.9. Tanı yöntemleri

2.1.9.1. Laboratuvar

FK'da belirli bir laboratuvar bulgusu mevcut olmayıp istenecek tetkikler, ayırıcı tanıda yer alan diğer konvülsiyona yol açabilecek nedenleri ve enfeksiyon etiyolojisini araştırma amaçlı olmalıdır. Bakteriyemi riskine karşı tam kan sayımı (TKS) her zaman önerilmekle beraber, BFK için genellikle gereksiz olan, afebril konvülsiyon için uygulanan serumda kan elektrolitleri glikoz ölçümleri, hastada kusma, ishal, dehidratasyon, bilinç kaybı mevcutsa oldukça yararlı olacaktır (37).

2.1.9.2. Lomber Ponksiyon

SSS enfeksiyonunu dışlayabilmek amacı ile hangi durumlarda lomber ponksiyon (LP) yapılması gerektiği mutlaka iyi bilinmelidir. Menenjit veya ensefalit şüphesi olan durumlarda LP yapılabilir. FK geçiren hastaların %2-5'inin menenjit geçirme olasılığı bulunmaktadır (42, 43).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından FK’larda LP yapılmasının önerdiği durumlar şunlardır (37,44,45);

- 1 yaşın altında ilk FK atağında (6-12 ay arasında pnömokok, Hib aşısı olmayan)
- MİB mevcutsa,
- Bilinç bulanıklığı, koma, status epileptikus durumlarında,
- Hastalık tablosunun giderek kötüleştiği durumlarda,
- Ateşin uzun süre devam edip FK’nın daha sonra ortaya çıktığı durumlarda,
- Doktorun hastayı yakından izleme olanağının olmadığı durumlarda.

2 yaş üstü FK geçiren MİB ya da peteşileri olmayan çocuklarda menenjit tanısından uzaklaşılır. LP yapılmasını FK geçiren çocuktaki bulgulara göre hastayı takip eden doktor tarafından karar verilmelidir (46).

LP’den alınan beyin omurilik sıvısındaki (BOS) proinflatuar sitokinler olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), IL 1β ve IL 6 seviyeleri akut ensefalit-ensefalopati ile uzamış FK arasında ayırım yapmak için kullanılabilir (4, 47).

2.1.9.3. Elektroensefalografi (EEG)

FK’lı çocuklarda takip amaçlı Elektroensefalografi (EEG) çekilmesine karşın tanı değeri oldukça sınırlıdır ve FK’a ait özellikli EEG bulgusu yoktur. EEG’nin FK rekurrensi, epilepsi gelişimini ve prognozu üzerinde rolü yoktur. Rutin olarak yapılması önerilmemektedir. BFK’da %60 normaldir (48).

KFK’da hikayesinde nöromotor gelişim geriliği olan ve ailede FK olan olgularda EEG anormalliği izlenebilir, fakat bu epileptik deşarjların tanıs ve prognostik değeri tam olarak sınıflandırlanamamıştır (49).

KFK’da, BFK’ya göre epileptiform bozukluk %6-11 oranda daha fazla görülmesine rağmen epileptiform deşarjlar FK tekrarı ya da kaybolmasıyla ilişkili değildir; epilepsi gelişim göstergesi nitelikte değildir (50).

FK sonrası ilk hafta içinde çekilen EEG’lerin 1/3’ünde anormal nonspesifik bulgular görülmesi sebebiyle EEG çekimi nöbetten 7-10 gün sonra yapılmalıdır (51).

2.1.9.4. Radyolojik görüntüleme

BFK’da kafa grafisi, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans tetkiki (MRG) yapılması gerek arz etmez. Ancak kafa içi basıncı arttığı durumlar ve fokal nörolojik bulgular varsa BBT yapılabilir (52).

FK’da aşağıdaki durumlarda BBT önerilir;

- Kafa içi basıncın arttığı durumlarda,
- Fokal nörolojik bulgular mevcutsa ,
- KFK'da nörolojik semptom varsa,
- Febril statustaki hastalara.

Rekürren KFK geçiren hastalarda aşağıdaki durumlarda Beyin MRG yapılması tavsiye edilmektedir(53,54,55);

- Fokal nörolojik bulguları mevcutsa,
- Nörogelişimsel geriliğe sahipse,
- Baş çevresi persentili normal aralıkta olmayan hastalarda,
- İntrakranial basınç artışı olan hastalarda,
- Öykü ve muayene ile kafa travması görülen hastalarda,
- FK sonrası birkaç saatten fazla süren postiktal nörolojik defisiti olan hastalarda.

2.1.10. Prognoz

Risk faktörleri olarak FK'da ateş ve çocuğun yaşı en önde gelen faktörlerdir. Ateş yüksekliğiyle FK geçirme olasılığı arasında doğru bir orantı vardır. İlk kez geçirilen FK'da risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir.

Genel popülasyonda:

- 1. ve 2. derece akrabada FK öyküsü
- Yenidoğan servisinde 30 günden fazla yatma
- Nörolojik gelişim geriliği
- Yuvaya gitme
- Prematüre doğum

Ateşli hastalığı olan çocuklarda:

- 1.ve 2. derece akrabada FK öyküsü
- Ateş yüksekliği

Bu faktörlerden en az ikisi mevcutsa %28 olasılıkla FK gelişmektedir (52, 56, 57).

2.2. FK'da Tekrarlama

FK geçiren çocukların %30-40'ında ikinci bir FK atağı görülmekteyken yaklaşık olarak FK'lı çocukların %9'u ise üç ve üzeri nöbet geçirmektedir. FK'ların %30'u ilk 6 aylık dönemde, %50'si ilk 12 aylık dönemde, %90 ise yaşamın ilk 2 yıl

içindeki dönemde gelişmektedir (58).

FK tekrarlamasını etkileyen risk faktörleri;

- İlk konvülziyonun 18 aylıktan daha küçük yaşta geçirilmesi,
- 38 dereceyi aşmayan ateşte konvülziyon geçirilmesi,
- Konvülziyon öncesi ateşin 1 saatten kısa süredir var olması,
- Ailede FK öyküsünün olmasıdır.

FK'da risk faktörü bulunmayan çocukların %5'inde FSE görülme ihtimali vardır. FSE gelişimi sırasında ateş düşük ve kısa zamanlı oluşmuşsa, çocuk 18 aydan daha küçükse, nöbet parsiyel tipte ise, nörolojik bozukluk ve ailede FK hikayesi bulunuyorsa bu risk %72 oranında rekürrens izlenir (59).

2.3. Epilepsi Gelişme Riski

FK'larda epilepsi gelişme oranı BFK tipte %0.5-1 ile, toplumdaki epilepsi riski ortalamasının üzerindedir. Bunun yanı sıra epilepsi gelişmesi için risk faktörleri olarak kabul edilen; KFK, ailede epilepsi hikayesi, önceden var olan nörolojik ve gelişimsel anomalilerden biri var ise bu oran %2'ye, iki risk faktörü ya da tüm risk faktörleri bir arada ise oran %10'a kadar yükselmektedir (58).

2.3.1. Kesin risk faktörleri: (60)

1. Nörolojik gelişim bozukluğu
2. KFK
3. Ailede epilepsi öyküsü
4. Ateşin süresi

2.3.2. Olası risk faktörleri:

Birden fazla KFK

2.3.3. Risk faktörü olmayanlar:

1. Ailede FK öyküsü
2. İlk FK'daki yaş
3. Ateş yüksekliği
4. Cins ve ırk

Bir araştırmada epilepsiye dönüşüm yüzdesi KFK'da %6.3, BFK'da %1, uzamış FK'da %9.3 olarak bildirilmiştir (61). FK'lı çocukların 7 yaşına kadar takipte

%3 risk varken %7'sinin 25 yaşa kadar takip edildiklerinde en az bir kez afebril konvülsiyon geçirdikleri bildirilmektedir (62).

FK ile epilepsi arasındaki bağlantı 3 farklı örnekle değerlendirilebilir. Birincisi epilepsi sendromunun ateşli nöbetle başlamasıdır. Buna en iyi örnek 6 ay civarı FSE ile ortaya çıkan infantın ciddi myoklonik epilepsisidir (Dravet Sendromu). Infant afebril nöbet geçirene kadar bu sendromun tanısı çok güçtür. Diğer örnek ise 5 yaşına kadar ateşli nöbetlerin devam etmesi arada afebril nöbetlerin de görülebildiği FK plus tanımıyla adlandırılan durumdur. Bu çocuklarda epilepsi mevcuttur. FK tanısına uyum göstermez fakat benzer hastalar olarak değerlendirilir ve iyi prognoza sahiptir (63). Üçüncü örnek olarak, çocuk afebril nöbetler geçirirken epilepsi tanısıyla takibi sırasında arada ateşle provoke olan nöbetlerdir ve FK tanısına girmez.

2.4. Hipokampal Skleroz ve Temporal Lob Epilepsi Gelişme Riski

Hipokampal skleroz ile uzamış nöbetler arasındaki bağlantı sık değildir. Örneğin uzamış FK'lı 24 çocukta yapılan, 12 yıllık prospektif bir çalışmada hipokampal skleroz bulunmamıştır (64).

Hayvan denekleriyle yapılan bir çalışmada ise immatür fareler ile yapılan video-EEG kontrollü deneylerde ateşle indüklenmiş uzamış nöbetlerin hipokampal hasara ve spontan temporal lob epilepsisine yol açtığı gösterilmiştir (65).

Bazı çalışmalarda ise uzayan FK'ların kronik hipokampal hasara, mezial temporal skleroz ve mezial lob epilepsisine ve bunların neden olduğu hafıza fonksiyonlarında aksaklıklara sebep olabileceği tespit edilmiştir (66).

2.5. Nöronal Hasar, Bilişsel Bozukluklar

Epilepsi gelişimi haricinde FK sözel ve bilişsel zekaya etkisi açısından da değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada uzamış FK geçiren çocuklar, BFK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, entelektüel zeka düzeylerinin diğerlerine göre belirgin derecede daha geri olduğu görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada 1706 çocuk izlenmiş ve hiçbir çocukta kalıcı hemipleji, motor hasar saptanmamıştır (67). FK'ların zihinsel aktivitelerde azalma, fonksiyon kaybına sebep olduğuna dair herhangi bir tespit mevcut değildir. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi Çalışmasında FK hikayesi olan hastalar, FK geçirmeyen çocuklar

karşılaştırıldığında belirgin davranışsal farklılık saptanmamıştır (68). Bu nedenle FK'nın entelektüel zekayı etkileyip etkilemediği üzerine çeşitli görüşler mevcuttur.

2.6. Mortalite ve Morbidite

FK'da prognoz gayet iyidir. FK kalıcı yapısal beyin hasarına yol açmaz, literatürde FSE'de bile ölüm vakası bildirilmemiştir (69, 70).

2.7. Febril Konvülsiyonda İlk Değerlendirme ve Tedavi

FK değerlendirilirken tedavi öncelikle altta yatan nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Bu nedenle yapılması gereken ilk temel basamak ayrıntılı öykü ve fizik muayenedir. Ailede geçirilmiş FK ya da epilepsi öyküsünün olup olmadığı sorulmalı ayrıntılı bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

2.7.1. Akut Tedavi

Çocuk acile ateşli nöbet ile başvuran hastaların birçoğu konvülziyon durduktan sonra doktora getirilir. Bu hastalarda vital fonksiyonlar kontrol edilir. Ateşin tanı ve tedavisine yönelik girişimler yapılır (71, 72).

Hastaneye konvülziyon geçirmekte iken getirilen çocuğun tedavi şemasında;

- Hava yolu açılır ve aspire edilir, oksijen verilir,
- Vital bulguları monitörize edilir,
- Ateşi düşürülür (ılık soğutma, antipiretiklerle),
- Damar yolu açılır ve antikonvülfik tedavi başlanır.

2.7.1.1. Akut Tedavide Kullanılan Antikonvülzan İlaçlar

a) İntravenöz (İ.V.) Diazepam (DZP) (Diazem 0.2–0.5 mg/kg, en fazla 10 mg, yavaş yavaş) konvülziyon durana dek verilir, konvülziyon tedavisinde toksisite aralığı geniştir hastada doza bağlı olarak yan etkileri arasında sedasyon, solunum depresyonu, ataksi ve hipotansiyondur (73, 74).

b) Kloral hidrat lavmanı 25–50 mg/kg eskiden kullanımı olan tedavinin güncel tedavi yaklaşımında pek yeri kalmamıştır.

c) Rektal DZP 0.5 mg/kg (Desitin rectal tube 0.5 mg/kg) damar yolu açılmadığı durumlarda, acil müdahalede evde aile tarafından uygulanma, kullanım kolaylığı ve yan etkisi daha az olması nedeniyle i.v. tedaviye tercih edilmeye başlanmıştır. Güncel yaklaşımda 4-24 ay çocuklar için 5 mg'lık tüp, daha büyük çocuklar için

DZP rektal tüp kullanılabilir. Eğer nöbet ilk uygulandığında durmadıysa ikinci kez verilebilir. Klinik etkinlik yaklaşık 2-4 dakikada içinde ortaya çıkar ve maksimum serum konstrasyon düzeyine takriben 6-10 dakikada ulaşır (75-77).

d) İ.V. Klonazepam (Rivotril 0.02–0.05 mg/kg)

e) Midazolam iki formu vardır intranasal formunun İ.V. diazem formuna göre etkisi daha az olduğu bildirilmektedir. Etkisinin daha çabuk görülmesi ve ciddi yan etkisinin az olması nedeniyle akut tedavide ilk tercih önerenler de vardır (78). Intranasal midazolam 0,2 mg/kg, bukkal midazolam 0,4-0,5 mg/kg, İ.V. yolla 0,05-0,2 mg/kg/doz yükleme sonrası 1 mcg/kg/dk İ.V. infüzyon ile idame verilebilir.

f) Lorezapam rektal veya İ.V. acil müdahalede verilebilir. DZP ve lorezapam etki süreleriyle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada lorezapamın daha etkin ve etki süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (41).

2.7.2. Ateşin Düşürülmesi

Ateş düşürmek için ilaç olarak çoğunlukla parasetamol 10-15 mg/kg/doz 4-6 dozda veya ibuprofen 5-10 mg/kg/doz 3 dozda kullanılmaktadır. Daha önce sık kullanılan asetil salisilik asit, Reye sendromu oluşturma riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (74, 79, 80).

Antipiretik tedavi ve ılık duş aldırma gibi yöntemler ateşli hastanın rahatlamasını sağlamak, ateşe bağlı dehidratasyonu engellemek için kullanılmalıdır (73, 74, 81, 82).

2.7.3. Hastaneye Yatırma

FK'lı çocukların hastaneye yatırılması çoğu zaman gereksizdir. Bilinç durumu düzelinceye kadar acil serviste takip edilebilirler.

Hastaneye yatırma endikasyonları:

a- İlk kez FK geçiren bir çocuğun letarjisinin devam etmesi

b- Klinik durum stabil değil ise

c- Hasta 18 aylıktan küçük ise

d- FK komplike ise

e- FSE geçirildiyse

f- Hastada MİB olması veya konvülsiyona neden olan enfeksiyon hastalığının tanımlanamaması veya ciddi klinikle seyretmesi veya hastanın nöbetinin FK'dan

başka bir konvülsiyon türü olma olasılığı bulunuyorsa

g- Hastanın ev koşulları ve ailesinin sosyokültürel düzeyi evde takibe uygun değilse hasta yatırılmalıdır (41, 83, 84).

2.7.4. Evde Takip

FK'lar sıklıkla müdahale gerekmeden sonlanan 10 dakikadan kısa süren nöbetlerdir. Rektal DZP ambulansta yada evde ebeveynler tarafından uygulanabilir. Ancak anne babanın bu konuda iyi bilgilendirilmiş olması gereklidir.

FK için risk faktörleri olan, uzamış ya da birden fazla nöbet geçiren ve sağlık kuruluşunda uzakta yaşayan çocukların ailelerine rektal DZP kullanımı önerilebilir. Evde rektal DZP bulundurulması bile birçok ailenin kaygısını giderebilir (2).

2.7.5. Profilaktik Tedavi

FK'da profilaktik antiepileptik tedavi üzerinde çokça tartışmaya neden olan bir konudur. BFK'da ateş kaynağının tedavisi, ailenin eğitimi, kaygısının azaltılması çoğu kez yeterli olmaktadır. Uzun süreli tedavi nadiren ve FK tekrarını arttıran çok sayıda risk faktörü olduğunda önerilmektedir. Tedavinin amacı, FK'nın uzun sürmesi ya da sık tekrarlanmasını önlemeye yöneliktir. Uzun süreli tedavi, FK'nın tekrarını önlemekte ancak sonradan epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır. Tekrarlayan FK'yı önlemede uzun süreli antikonvülzan profilaksisi artık önerilmemektedir. Ancak son 30 yıldaki kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla FK'nın iyi karakterde olduğu SSS'de yapısal ya da bilişsel harabiyete neden olmadığı, epilepsiye dönüşme riskinin çok düşük olasılıkta olduğu gösterildi. Bu nedenle uzun süreli profilaksi ancak risk faktörleri mevcutsa önerilmeye başlandı (2, 85, 86, 87).

Uzun süreçte antiepileptik profilaksisi konusunda görüş birliği sağlanamamasına karşın genel kabul edilen endikasyonlar şunlardır (2, 74, 88):

- 1) BFK'da profilaksi gereksizdir.
- 2) İlk nöbetle gelen hasta için aşağıdaki risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlası varsa antiepileptik profilaksisi önerilebilir.
 - a) ilk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi
 - b) Ailede FK öyküsü
 - c) Ateşle nöbet arası süre kısalığı
 - d) Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği

e) KFK özelliği gösterenler

3) Kızlarda 2., erkeklerde 3. nöbetle gelen çocukta, risk faktörü olmasa da profilaksi başlanabilir.

FK'da antiepileptik ile profilaktik tedavi 2 şekilde yapılmaktadır:

1) Ateş sırasında kısa süreli aralıklı profilaksi

2) Uzun süreli profilaksi

2.7.5.1. Kısa Süreli Aralıklı Profilaksi

Çocuğun ateşi yükseldiği zamanda kısa süreli aralıklı tedavi ile ateş düşürücü müdahaleyle birlikte oral yada rektal DZP verilmesi şeklindedir. FK'yı önlemede aralıklı kısa süreli DZP kullanımı etkili bir yöntem olarak önerilir. FK'lı çocuğun yaşamı boyunca birkaç defadan daha fazla uygulanmasını gerektirmez. Daha önce yapılan birçok araştırmada etkinliği gösterilmiştir. Bu araştırmalarda DZP'nin, nöbetin tekrarlama riskini %85'e kadar varan oranlarda azaltabileceği bildirilmiştir (84). Bu tedavinin çocuğun yaşamı üzerine etkisi olmadığı gibi davranış ya da uyku bozukluğu gibi yan etkileri bulunmamaktadır ve entelektüel aktiviteyi bozmaz. Bu yüzden FK'nın tekrarlama riski yüksek olan çocuklarda, ateşli dönemin sürdüğü iki gün boyunca rektal DZP, bukkal midazolam, oral klobazam ve kısa süreli levetiresetam profilaksisi ile iki seneye kadar takip edilebilir (58, 84, 89).

Diazepam ilaç etkinliği ve düşük toksisitesi nedeniyle tercih edilen bir benzodiazepin türevidir. SSS'de etkisini majör inhibitör nörotransmitter olan GABA üzerinden gösterir. GABA'nerjik nörotransmisyonu omurilik, hipotalamus, hipokampus, substantia nigra, serebellar korteks ve serebral korteks dahil olmak üzere, bütün SSS düzeylerinde potansiyelize etmektedir. DZP, GABA'nerjik sinaptik inhibisyonun etkisini artırarak beynin pekçok bölgesinde kritik nöronların aktivitesini azaltırlar. GABA'nın yerine geçmezler ama GABA'nın etkilerini klor kanallarını genişleterek arttırırlar (41, 74).

Gastrointestinal sistemden hızlı ve etkin emilimi ile 2-4 dakikada antikonvülzan plazma konsantrasyonu seviyesine erişir ve pik konsantrasyon değerine ulaşıldıktan yaklaşık 15 dakika sonra antikonvülzan etkisini yitirir. Karaciğer metabolizasyonun yapıldığı organdır. Aktif ve kendisinden daha uzun ömürlü metabolitleri vardır. Metabolitlerin vücuttan tamamen uzaklaştırılması uzun zaman alır. Akut toksisite oluşturma riski çok az olmasına rağmen az da olsa

karaciğere toksik etkileri gösterebilir.

Yağda erime özelliği iyi bir ilaç olması nedeniyle ilacın vücuda alınmasından kısa bir süre sonra özellikle yağdan zengin dokulara hızlıca yayılma gösterir ve dokularda birikir. Kan beyin bariyerini (KBB) çabuk geçmesi ve beyindeki reseptörlere hızla bağlanması özelliği vardır (41, 74, 86).

FK profilaksisinde kullanılan rektal diazepamın vücut ısısının 38,5°C'nin üstünde olduğu durumlarda 12 saatlik periyotlarla 0,5 mg/kg/doz olarak, gün içinde en çok 4 doz olarak uygulanması önerilmektedir (41, 74, 86, 90). Oral yoldan kullanımı 0,3 mg/kg/gün iki ya da üç gün olarak verilmekle birlikte, rekürrensi önlemede etkindir. Ancak oral kullanılan DZP irritabilite, somnolans, ataksi gibi SSS hastalığı bulgularını taklit edebilen ya da baskılayabilen yan etkileri vardır.

Suppozituar formun emilimi ise rektal solüsyona göre daha uzundur. FK profilaksisinde rektal solüsyon formları daha çok tercih edilmektedir. DZP'nin rektal yolla uygulanması; basit, güvenli, pratik ve profesyonel olmayan personel ve ailelerce kullanılabilir bir yöntemdir (41, 74, 86, 90).

İntermittan rektal diazepam profilaksisinin önerildiği FK'lı hastalar;

- KFK'sı olanlar,
- FSE riski olanlar,
- Çok sık tekrarlayan BFK'lar,
- Ailenin kaygılı olduğu hastaneden uzakta olan çocuklardır (74, 90).

2.7.5.2. Uzun Süreli Profilaksi

FK'lı çocuklarda uzun süreli antikonvülzan ilaç tedavisi minimal yan etkisi olan ilaçlar kullanılması önerilir. Ebeveynlerde oluşan panik hali ve yapılması gerekli müdahalenin uygun zamanda yapılamaması, medikal müdahale yapılacak birime uzakta ise, FK'nun rekürrensi için üçten fazla risk faktörü varsa hastaya iki yıl veya beş yaşına kadar antikonvülzan ilaç kullanması önerilmektedir.

Antikonvülzan ilaçlar epilepsi gelişme riskini azaltmamakla birlikte, sadece FK'nın tekrarlama riskini azaltmakta, ayrıca sadece kullanıldıkları zaman diliminde etkindirler. Uzun süreli profilaktik tedavi için tercih edilen ilaçlar; fenobarbital, sodyum valproat ve levetiresetamdır.

FK'da uzun süreli profilaktik tedavi endikasyonları şunlardır;

- Uzamış (15 dakikadan uzun) FK'da ve gelişen başka FK'ları önlemek için,

- FK sırasında gelişen status epileptikus sonrası,
- Postparoksizmal hemiparazinin geliştiği fokal konvülsiyonlarda,
- Tekrarlayan ve 2 - 3 risk faktörünün eşlik ettiği KFK'larda,
- Nörolojik hasarı olan, KFK geçiren çocuklarda olarak sıralanabilir (76).

a) Fenobarbital (FB): FK'ların önlenmesinde FB uzun zamandan beri kullanılmaktadır. FB, GABA-benzodiazepin reseptörü üzerinde yer alan allosterik bir regülasyon bölgesine bağlanarak klor kanallarının açılma süresini uzatıp GABA reseptör aracılığı ile iletilen akımı potansiyelize eder. FB'nin aynı zamanda glutamatla indüklenen ve eksitator yanıtları bloke edici özelliği vardır (91, 92).

Serum konsantrasyonu 15 µg/ml (5 mg/kg/gün) olacak şekilde uzun süre kullanıldığında FK rekürrensini %90 önlemektedir. Plasebo kontrollü ve geniş kapsamlı 62 araştırma sonucuna göre profilaktik FB kullanılması ile FK'nın tekrarlama riskinin %5-25'e kadar düştüğü bildirilmektedir (91, 92).

FB'nin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu iyi olup, SSS'ye, sonra splanknik alana, iskelet kasına ve son olarak da yağ dokusuna ulaşarak tüm vücuda dağılmaktadır. FB karaciğerde metabolize edilir ve inaktif metabolitleri idrarla atılır.

FB'nin doza bağlı yan etkileri arasında SSS ve solunum depresyonu karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu sayılabilir. İlaç toksik düzeyi kişiden kişiye değişmektedir. İlaç düzeyi 35 µg/ml'nin altındaki düzeylerde belirgin bir sedasyon beklenmemelidir. İlacın bilinen ilk toksisite göstergesinin sedasyon olduğu unutulmamalıdır (91, 92). FB kullanan hastalarda görülebilen bir diğer yan etki uykusuzluk olup hastaların hastaların üçte birinde hiperkinetik davranışlar görülebilmektedir. Ancak bu hastaların büyük çoğunluğunda önceden bilinen bir davranış bozukluğu yada SSS patolojisi bulunmaktadır (91, 92).

FB'nin yan etkileri değerlendirildiğinde; somnolans, irritabilite ve hiperaktivite gibi davranış değişiklikleri ve kognitif fonksiyonları olumsuz olarak etkilemesidir. Hiperaktivite oluştuğunda ilaç kesilmesi önerilir. Farwell ve ark. uzun süre FB kullanan çocuklarda plasebo alanlara göre bilişsel fonksiyonların etkilendiğini, zeka düzeyinin birkaç puan düştüğü görüldü. Aynı hasta grubunda 3-5 yıl sonra bilişsel fonksiyonlar okul başarısı açısından yeniden değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark bulunamadı. Ama gelişimsel becerilerin kazanıldığı yaşlarda dil gelişimi ve sözel becerilerin olumsuz etkilendiği bildirildi (93, 94).

Hastanın klinik durumuna göre değişken göstermekle birlikte en az iki yıl boyunca tedavinin devamının gerekeceği göz önünde bulundurulmalı ve aile bu konuda mutlaka bilgilendirilmelidir. İlacı kesme kriterlerinin başında çocuğun en az iki yıl içerisinde konvülsiyon geçirmemiş olması gelmektedir. FB tedavisi yavaş bir şekilde kesilmelidir. Üç haftalık kesme süresini önerenler olmakla birlikte yine klinik koşullar göz önüne alınarak altı aya varan süreleri de önerenlerde mevcuttur (91, 92).

b) Valproik asit (VPA):

Valproik asit (VPA) FK profilaksisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır. VPA parsiyel nöbetler ve/veya tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda; etkinliği, fenitoin, karbamazepin ve FB'ye benzerlik gösterir. VPA genellikle semptomatik ve idiyopatik jeneralize nöbetlerin çoğu formu için ilk tercih ajan olarak kabul edilir.

Antiepileptik etkisini GABA transferaz ve süksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek gösterir. VPA biyoyararlanımı %80'den fazla olup oral yolla alınan bir dozdan sonra iyi düzeyde emilerek kandaki maksimum etki seviyelerine 2 saat içinde ulaşır. Besin alımı ile emilimi yavaşlayabilir. İlacın yaklaşık olarak %20'si direk konjugat şeklinde atılmaktadır, geri kalan ise beta ve omega oksidasyonu ile birkaç bileşiğe metabolize edilir ve konjuge olarak atılır. VPA'nın klirensi oldukça düşük olup yarılanma ömrü 9 saatten 18 saate kadar değişiklik gösterir (91, 92).

VPA 20-40 mg/kg/gün doz olarak oral 2 dozda kullanılır. FK rekürrensini önlemede FB'ye eş ya da FB'den daha etkili olduğu saptanmıştır (91, 95).

Doza bağımlı yan etkileri arasında bulantı, kusma, mide yanması ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal yakınmalar olmakla beraber, ayrıca ilacın az sayıda hastada görülen iştah artışı, kilo artışı ve alopesi gibi yan etkileri de mevcuttur (91, 92, 96, 97). Yakınmaları en aza indirmek için enterik kaplı tabletler ve yemekler ile birlikte alınması önerilebilir.

VPA karaciğer üzerine önemli yan etkileri mevcuttur. Özellikle 2 yaş altında ve birden fazla ilaç alan hastalarda bu etkiler daha sık görülmektedir. Hepatotoksisite doza bağımlı değildir. Ciddi hepatotoksisite genellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk 4 ay içinde gelişir. Tedavinin, semptomların başlamasından sonra 1 haftadan kısa bir süre içinde kesilmesi bile karaciğer hasarını geri döndürülmesini mümkün kılmamaktadır. VPA'nın bir diğer yan etkisi geçici trombositopenidir ve tedavinin kesilmesini gerektirir (91, 92, 95, 96). VPA çocukta yüksek düzeyde sedasyona yol

açmaz. Tedavi alan FK'lı olgularda 2-3 haftalık aralar ile mutlaka TKS ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. VPA mitokondri fonksiyonları üzerine etkili olduğu için metabolik hastalık şüphesi olanlarda ve 2 yaş altında metabolik hastalık ekarte edilmesi daha zor olduğu için tercih edilmez.

2.8. Aile Eğitimi

FK genellikle iyi prognozlu olmasına rağmen ailede ilk kez karşılaşılan bu durum karşısında panik hali ve korku mevcuttur. Ailelerinin çoğu nöbet sırasında çocuklarının öleceğini düşünür (98, 99).

Hastalık hakkında ailenin bilgilendirilmesi, kaygılarının giderilmesi önem arz eder. Acil müdahale gerektirecek durumlar dışında aile sakinleştirilmeli, tıbbi girişim ve tekrarlayıcı önlemleri ikinci planda ele alınmalıdır. Hastalık hakkında ailenin bilgi, tutum ve endişelerini anlamak ve düzeltmek FK'nın yönetiminde temeli oluşturur (100-102). Çocuğun ateşi yükseldiğinde derece ile ateşin nasıl ölçülebileceği, ateşe neden olabilecek faktörleri nasıl azatılabileceği ve ateşli hastalıkların nasıl takip edilmesi konusunda aile bilgilendirilmelidir (2, 79).

FK hakkında aile bilgilendirmesi akut dönem sonrasında sakin bir ortamda yapılmalı, aile sorularına bilgi edinme fırsatı sunulmalıdır. FK'nın iyi seyirli olduğu, beyinde hasara yol açmadığı FK'nın epilepsi olmadığı ve sonrasında epilepsi gelişme riskinin oldukça düşük olduğu anlatılmalıdır. Bunun yanı sıra, hastalığın devamı sırasında ya da daha sonra FK tekrarı olabileceği aileye belirtilmelidir.

Ailelere, tekrar eden bir nöbet olduğu takdirde, yapılacaklar hakkında gerekli düzeyde bilgi verilmelidir; öncelikle sakin olunarak, çocuk yan veya yüzü aşağı doğru bakacak biçimde karın üstü yatırılmalı, dişlerin kilitlenmesi durumunda dişlerin arasına herhangi birşey itirmeye çalışılmamalı, ağzı açmak amacı ile kuvvet uygulanmamalı, kasılmalar esnasında hareketler durdurulmaya çalışılmamalı ve kasılmanın tersi yönünde kuvvet uygulanmamalıdır. Nöbet anında çocuğun sadece yakından gözlemlenmesinin yeterli olacağı, eğer havale 10 dakika içinde sona ermişse ambulans ya da araba ile hastaneye getirilmesi gerektiği hasta yakınlarına anlatılmalıdır (79).

Rektal DZP'nin çocuğun yaşına, kilosuna göre 5-10 mg değişen dozlarda evde bulundurulması ve hangi durumlarda kullanılması gerektiği ailelere anlatılmalıdır (39).

Aşılama programına devam edilip edilmeyeceği FK geçiren ailelerinin sorduğu sorulardan bir diğeridir. Yapılan araştırmalar, aşılandıktan sonra oluşan FK

görölme sıklığının, eğer aşısı ateş yapacaksa diğeri ateşli hastalıklardan çok farklı olmadığını göstermiştir. Her çocuğa yönelik farklı karar vermek gerekebilir. FK'nın rekürrens riskine karşı alınacak önlemler bağışıklama sürecinin aksamamasına yönelik olmalıdır. Difteri-tetanoz-boğmaca aşısı uygulanması sonrası FK riskinin ilk 48 saatte, kızamık aşısında ise 7-10 günde olduğu bildirilmiştir (41, 79).

FK'da özellikle izlem başlangıcında protein ve karbonhidrat miktarı az, yağ içeriği fazla olan ketojenik diyet uygun olan vakalarda önerilebilmekle birlikte aşırı efor, ani parlak ve titreşimli ışıklar (televizyon, bilgisayar gibi) ve SSS irrite eden her türlü olaydan sakınılması gerekir. Respiratuar alkaloz konvülsiyonları tetikleyici etki oluşturabileceğinden dolayı taşipne önlenmelidir (91).

2.9. İmmünite ve Sitokinler

2.9.1. Ateş ve İmmün sistem

İmmün sistemin yüksek ateş üzerindeki etkileri çok geniş bir biçimde incelenmiş olmakla birlikte konak savunmasında doğrudan etkin olup olmadığı tartışma konusudur. Ateş derecesinin 37-40°C olduğu durumlarda ateşin oluşumuna neden olan IL 1'in bilinen etkinlikleri haricinde, nötrofil ve makrofaj fonksiyonları ve T hücre aktivasyonu artar, doğal katil (NK) hücre etkinliği fonksiyon yitirir (103).

Yapılan araştırmalar, FK gelişiminde immün kökenli ürünlerin etkin olduğu düşünülen bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bunlardan özellikle pro-inflamatuar sitokinler, IL 1 β ve doğal olarak IL 1'in oluşan reseptör antagonisti IL 1ra'nın önemli olduğu savunulmuştur. FK'da ateş oluşumunu ilgilendiren hayvan modeli alınarak yapılan bir çalışmada IL 1 β /IL 1ra mekanizmasını incelenmiş, FK'lı hayvanlarda aynı koşullardaki FK'sı olmayan hayvanlara göre hipokampal, hipotalamik IL 1 β seviyesinin arttığı, IL 1ra seviyesinde bir değişme olmadığı tespit edilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda FK gelişimde IL 1 β /IL 1ra sisteminin belli bir yeri olduğu düşünülmektedir (104).

Son yıllarda akut ensefalopatinin çoğunlukla uzamış FK'yı takip ettiği bilinmektedir. Ichiyama ve ark. (105) yaptıkları bir çalışmalarında FK'yı takiben akut ensefalopatisi olan 13 çocukta akut dönemde ve 23 akut ensefalopatisi olmayan uzamış FK'lı çocukta patogenezi araştırmak için serum ve BOS'ta İFN-c, TNF- α , IL 2, IL 4, IL 6, IL 10 ve çözünebilir TNF reseptör 1 konsantrasyonlarını ölçmüş, sonuç

olarakta serum IL 6, IL 10, TNF- α ve BOS IL 6'nın FK'y takiben akut ensefalopatisi olan hastalarda sitokin düzenlenmesinin bir parçası olabileceği öne sürmüşlerdir.

2.9.2. Sitokinler

Bağışıklık, inflamasyon ve hematopoeze aracılık eden ve bunları düzenleyen salınan polipeptidlerdir. Uyarılan hücrelerden oldukça kısa sürede salgılanırlar fakat depolanmazlar. Bir bağışıklık uyarısına tepki olarak de novo üretilirler. Çoğunlukla kısa mesafelerde ve kısa zaman aralıklarında ve çok düşük yoğunlukta hareket ederler. Etki mekanizmalarını değiştirmek için (gen ekspresyonu) ikinci habercilerle, çoğunlukla tirozin kinazlarla hücrelere işaret eden spesifik membran reseptörlerine tutunarak hareket ederler. Birçok hücre tarafından üretilbilirler ve aynı zamanda çeşitli hücrelerde etki gösterebilirler (Pleiotropic). Benzer etkiler gösterebilirler (redundant). Sitokinler aralarında agonist ve antagonist etkileri mevcuttur (106).

Bağışıklık sistemi ve beyin dokuları arasındaki sinyal ağında rol alır. Sitokinlerin başlıca fonksiyonları arsında lökosit fonksiyonu ve göçü, anjiogenezis, hematopoez, antitümoral etki ve ateroskleroz ile bağlantılıdır. Periferik monositler ve MSS'deki astrosit ve glial hücreleri tarafından sentezlenir. Periferik kan mononükleer hücrelerinden kaynaklanan sitokinler KBB'yi geçebilir, böylece ateş patogenezinde rol oynarlar (107, 108). Bu nedenle sitokinlerin FK'daki rolü dışlanamaz (8). Özellikle proenflamatuar sitokinler olan IL 1 β , IL 6, TNF-alfa ve antienflamatuar sitokin olan IL 10 önemlidir.

Sitokinlerin başlıca genel özellikleri aşağıda verilmiştir (109):

- 1-Lenfoid hücrelerin, diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını gerçekleştirmek
- 2-İmmün yanıtı güçlendirmek ya da baskılamak şeklinde düzenleme yapmak
- 3-Enflamasyona katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon bölgesinde tutmak, bununla ilgili biyolojik etkinlikler göstermek
- 4-Kemik iligini etkileyerek hematopoetik sistem üzerinde rol oynamak
- 5-Bazı hipofiz hormonları ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımını üzerinde rol oynamak
- 6-Ateş ve akut faz cevabında rol oynamak
- 7-Antiviral etkinlik (IFN'lar ve TNF-alfa)
- 8-Ayrıca baş ağrısı, ateş, miyalji gibi genel enfeksiyon semptomlarına, yüksek

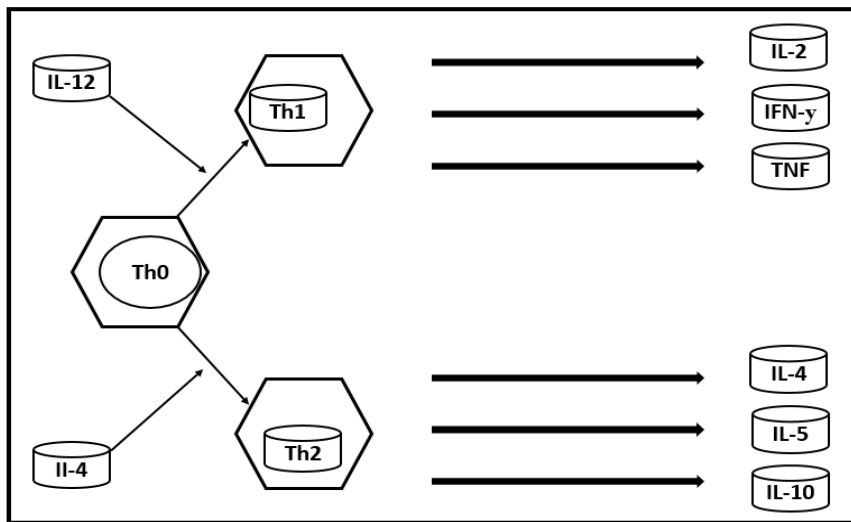
konsantrasyonda şok ve toksik etkilere neden olabilmektedirler

9-Yara iyileşmesini sağlamak

Lenfositler, monoklonal antikor panelleri ile algılanabilen yüzey proteinleri aracılığıyla birbirlerinden ayrılabilirler. Bu proteinlerin standart isimlendirme olarak 'CD' (ayırım kümesi 'cluster of differentiation') sayısal olarak adlandırılır. Antikor oluşturabilen tek hücre grubu yani humoral bağışıklığı düzenleyen B hücreleridir. T hücreleri ise hücre sel immünitenin hücreleridir (110).

T lenfositleri arasında CD4+ T hücrelerine yardımcı T hücreleri (Th) denilmektedir, çünkü bu hücreler antikor üretimi için B lenfositlerine ve yutulmuş yabancı maddelerin parçalanması için fagositlere yardımcı olurlar. CD8+ hücreler ise adlandırmada sitotoksik veya sitolitik T lenfositleri çünkü hücre içi mikropları taşıyan hücreleri öldüren diğer tip hücrelerdir (111).

T hücrelerinin 2 alt grubu vardır. Bunlar Th1 ve Th2 hücreleridir. IL 12, Th0'ın Th1 yönünde değişimini sağlayan sitokindir. Th1'in başlıca sitokinleri TNF-alfa ve IFN-gamma'dır ve hücre aracılı immünitede önemli rol almaktadır. Th0'ın Th2 yönünde değişimini sağlayan sitokin ise IL 4'tür. IL 4 ve IL 10, Th2'nin başlıca sitokinleridir ve antikorla aracılı immüniteden sorumludurlar. Dendritik hücreler tarafından salgılanan IL 12, Th1 farklılaşmasını sağlarken Th2 değişimini inhibe eder. Dolayısıyla Th2 dönüşümü IL 12'nin yokluğunda kendiliğinden meydana gelir. Makrofajlar tarafından üretilen IL 6, Th2 farklılaşmasını başlatan sitokindir (112).



Şekil 1 : Yardımcı T hücrelerinin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşması (112).

Sitotoksik T hücreleri ve yardımcı T hücreleri Th1 sitokinleri tarafından uyarılır. Bu sitokinler patojene karşı yanıtı ve enflamasyonu güçlü bir şekilde artırır. Patojenite ortadan kalktığında veya tehdit azaldığında Th yanıtı Th2 tarafına sapar. Th2 sitokinleri, sitotoksik ve yardımcı T hücrelerinin aktivasyonlarını azaltır, iltihabi yanıt azalır, T hücreleri istirahat haline geri döner (114). Th1 hücrelerinin aşırı aktif olmaları otoimmün hastalıklara, Th2 yanıtlarının aşırı olması ise allerjiye veya allerjik durumların alevlenmesine sebebiyet verebilirler (110).

FK patogenezinde sitokinlerin rolü üzerinde çalışılmalar mevcuttur. Proenflamatuvar sitokinlerin (IL 1 β , TNF- α , IL 6) enfeksiyon anında nörotransmitterleri düzenleyerek FK oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (115, 116). Bir diğer görüşe göre proenflamatuvar sitokinler enfeksiyon sırasında akut faz reaksiyonuna dahil olup hipotalamik reseptörlerle termoregülatör merkezdeki prostoglandinlerin sentezini uyararak ateş oluşumuna sebebiyet vermektedir. FK'lı çocuklarda serum IL 1 β 'nin yüksek olduğu bildirilmiştir.

IL 1 β serum düzeylerinde yüksekliğinin patogeneizde inflamasyon ya da eksitasyon sırasında nörotransmitterleri düzenleyerek genetik yatkınlığı olan ve ateşle birlikte konvülziyon duyarlılığı artan küçük çocuklarda FK oluşumunu kolaylaştırdığı öne sürülmektedir. Ancak IL 1 β , SSS enfeksiyonlarında da yüksek bulunabilmektedir. FK'lı çocuklarda serum IFN- α 'nın yüksek bulunması da patogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir (117).

Bir çalışmada ise FK'lı çocuklarda ve hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsili hastaların serebrospinal sıvılarında IL 1 β üretiminin yüksek titrelerde olduğu saptanmıştır. Prokonvülsan özellikteki IL 1 β bir NMDA reseptör agonistidir. Bu bilgiler neticesinde IL 1 β 'nin FK mekanizmasını aktive edecek prokonvülsif bir etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir (115, 118).

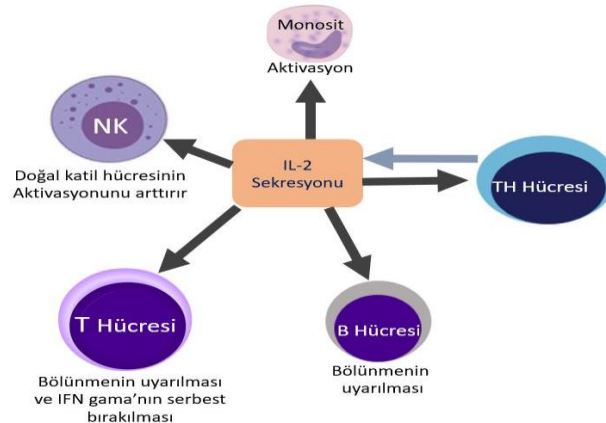
Proenflamatuvar sitokinlerin (IL 1, TNF-alfa, IL 6, IL 8, IL 12, kemokinler...) önemli görevleri sıralanacak olursa; hücre aktivasyonu ve çoğalması, nöropeptid salınımı ve hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenin aktivasyonu, nötrofili ,kompleman aktivasyonu, hipotansiyon ve şok, kemotaksis, aşidonik asit ve türevlerinin sentezi, endotelde prokoagülan aktivasyonu, kapillerin permeabilitesinin artması, ateş ve akut faz proteinlerin aktivasyonu ve sitokin havuzunun daha genişlemesi şeklinde gösterilebilir (119).

Proenflamatuvar sitokinler olan IL 1 β , TNF-alfa ve IL 6 enfeksiyon anında akut faz reaksiyonuna girip hipotalamik reseptörlerle termoregülatör merkezdeki prostoglandinlerin sentezini uyarak ateşe sebebiyet vermektedir. Bu nedenle FK'lı çocuklarda serum IL 1 β 'nin yüksek oranda olduğu görüşü ileri sürülmüştür (117).

2.9.3. Genetiği Çalışılan Sitokinlerin Özellikleri:

a) Interlökin 2 (IL 2):

IL 2, T ve B lenfositlerin ve NK hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarır. Ayrıca, Fas aracılı T hücrelerin apoptozisini kolaylaştırarak ve regülatör T hücrelerinin aktivitesini uyarak immun yanıtlarını inhibe etmek için fonksiyon gösterir. IL 2, daha düşük düzeyde T hücreleri tarafından yapılabilir de Th hücreleri tarafından üretilir. Antijen spesifik hücrelerin üretiminden sorumludur. T hücreleri için ana büyüme faktörüdür. Yara iyileşmesinde rol oynayabilir. Antijen ile aktive T hücrelerin apoptozisinden sorumludur (120). Bu sitokin bazı toksinlerle birleştirilmesinden sonraki adımda organizmaya verilmesi T hücreli lösemilerin tedavisinde faydalı olabilmekle beraber sahip oldukları bu nitelikten dolayı lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücreleri ile birlikte tümör tedavisinde kullanılmaktadır (121, 122). IL 2 immun sistemde görevleri arasında B hücrelerinin büyümesini aktive edebilir, NK hücreleri ve monositleri aktivasyonunu sağlamada etkilidir. Ayrıca IL 2, T hücreleri üzerinde otokrin etkiye sahiptir. T hücrelerinin aktivasyonu IL 2R ekspresyonu ve IL 2 üretimi ile sonuçlanır (120).



Şekil 2: Interlökin 2'nin immuno-regülatör şeması (123).

b) Interlökin 6 (IL 6):

Enfeksiyon ve enflamasyon süresince beyini harekete geçiren endojen pirojen etkili bir mediyatördür. Ateş sırasında anlamlı düzeyde ölçülebilen tek enflamatuvar sitokindir. Ateşin oluşumu IL 6'nın serum ve BOS konsantrasyonlarını artırır (124). IL 6, B lenfositlerin üretimi ve farklılaşması, immunglobulin yapımı, ateş ve akut faz proteinlerinin üretiminde etkin olan proinflamatuvar özellikte bir sitokindir. IL 6 düzeylerinin nöbetten sonra yüksek oranda ölçülmesi artmış nöronal eksitasyon nedeni olabileceği öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra, IL 6 düzeyinin normale düzeye ulaşması iki haftayı bulması nöbetle birlikte subakut inflamatuvar bir sürecin de devreye girebileceğini gösterebilir.

IL 6 düzey yüksekliğinin nöbetin türü ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da bununla ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (125-128). İnsan ve deney hayvanlarında, yüksek ateş varlığında IL 1'in enflamasyon bölgesinde lokal olarak etki ederek, ikinci bir mediatör olarak IL 6 salınımını uyardığı gösterilmiştir. İn vivo ve invitro ortamlarda IL 6 düzey konstrasyonu, IL 1'e bağımlıdır (125, 129).

c) Interlökin 10 (IL 10):

Aktive makrofaj ve dendritik hücre inhibitörüdür. Doğal immün reaksiyonların ve hücrel immünitenin kontrolünde rol oynar. Aktive makrofajlardan salgılanması ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe etmesinden dolayı negatif feedback için çok iyi bir örnek teşkil eder (120). IL 10 biyolojik etkileri arasında Th1 alt gruplarının yüksek oranda salımının baskılanması, IL 2 ve IFN-gama sentezinin inhibe edilmesini, IL 1ra eksprese ederek uyarılmasını, B hücre çoğalması ve farklılaşmasının uyarılması, IL 1, IL 6, IL 8, GM-CSF, G-CSF sentezinin inhibisyonu ve Ig G 1, 2, 3 ve Ig A etkinliğinin başlaması için uyarıcı etkileri şeklinde sıralanabilir (103). IL 10 hücrel immünitenin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir. İnsan myeloma hücrelerinde IL 11'e cevabın artmasında neden olmaktadır (130).

LPS aktivitesi neticesinde beklenen ateş yanıtında rekombinan IL 10 enjekte edilen farelerle yapılan bir deneyde direnç görülmüştür. IL 10'nun antipiretik etkisini LPS ile tetiklenen ateşte oluşturduğu söylenebilir. Bu etkinin IL 1 ve IL 6 inhibe edilmesiyle oluştuğu düşünülmektedir (131). Bir çalışmada ise (4), ateş ve

nötropenisi olan 14 hastadan oluşan grupta IL 6 ve IL 8 düzeyinin yüksek düzeylerde saptanması, bunu tanıyı güçlendirmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran FK tanısıyla değerlendirilmiş hastalar tarafından oluşturulan prospektif, genetik bir çalışmadır. Hastalar ve ailelerine araştırma ile ilgili sözlü, yazılı bilgi verilmiş olup, yazılı olarak sunulan katılımcı bilgilendirme formunu onaylayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Araştırma kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisine başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmamızda 5 ay-6 yaş arasında çocuklardan oluşan 42 kişilik Hasta Grubu; FK geçiren ve timpanik vücut ısı 38°C'nin üzerinde olan olgulardan oluşturuldu. Hasta Grubu, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından belirlenen kriterlere göre SSS enfeksiyonu, elektrolit dengesizliği, SSS'yi doğrudan etkileyen hastalıklar ve afebril konvülsiyon öyküsü dışında nörolojik olarak sağlıklı bireyler tarafından oluşturuldu. Araştırmada ayrıca Hasta Grubuyla aynı yaş ortalamasında bulunan ve akut hastalığı bulunmayan, öyküsünde febril ve/veya afebril nöbet olmayan, nörolojik ve gelişim basamaklarında herhangi bir aksaklık bulunmayan 12 kişilik Kontrol Grubu çalışmaya eklendi. Hasta Grubu için aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi pozitif olanlar çalışma dışı tutuldu:

- a) Kronik nörolojik bir hastalığın bulunması
- b) Epilepsi nedeniyle tedavi ve takip altında olması
- c) 5 aydan küçük ve 6 yaştan büyük olması
- d) Akut elektrolit bozukluğu, SSS enfeksiyonu ya da intoksikasyon gibi tanımlanmış bir nedenin olması

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul onay tarihi: 30.07.2018 ve Onay numarası: 2018/142). Araştırmamız, 2018.04.03.892 numaralı proje ile Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma

Projeler Birimi tarafından desteklenmiştir. Hastalara ve ailelerine sözlü olarak araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların velilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen Hasta Grubunun yaş, cinsiyet, vücut ısıları, nöbet süresi ve tipleri, aile öyküsü, nöbetin daha önce olup olmadığı, çocuk nöroloji kontrolü altında olup olmadıkları, ilaç kullanımları, EEG tetkikleri, MRG, BBT gibi kraniyal görüntüleme tetkiklerinin yapılıp yapılmadığı, ailede epilepsi veya kronik nörolojik bir hastalığa sahip bireyin varlığı sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Nöbetin durduğu anda hastanın sakin döneminde hastalardan ateşli hastalığa yönelik etiyolojiyi araştırmak üzere TKS, biyokimya ve C-Reaktif Protein (CRP) tetkikleri alındı.

CRP; laboratuvarımızda bulunan BECKMAN COULTER AU680 cihazı, TKS testi ise BECKMAN COULTER LH780 cihazı ile çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan genetik analiz için ekstra kan alınmadı. Rutin amaçlı alınan kanlardan geriye kalan atık kanlar kullanıldı. Atık kanlardan 2 cc EDTA'lı (Etilenediaminetetraasetik asit) tüpe kan örnekleri alındı. Örnekler, örnek toplama işlemi tamamlanıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan daha sonraki poliklinik kontrollerinde EEG istemleri yapılmış olup ateşle eşlik eden nöbetin sonraki dönemlerde devam edip etmediği, EEG sonuçlarına göre ilaç kullanım durumları hasta yakınları aranarak verilere eklendi.

3.4. Genetik Çalışmalar

Genetik çalışma için çalışmaya dahil edilecek olan tüm bireylerin periferik kanlarından DNA izolasyon yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinden hedeflenen gen bölgeleri, bu bölgelere spesifik olarak dizayn edilen primerler kullanılarak çoğaltıldı ve daha sonra saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra hedefe yönelik NGS yöntemiyle bu bölgelerin moleküler genetik analizi yapıldı. Yapılan işlemlerin detayları aşağıda sunulmuştur.

3.4.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Dizisi bilinen bir DNA bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün milyonlarca, hatta milyarlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir.

Nükleik asit dizilerinin canlı dışında, kolay bulunabilen bir ekipman ile kısa bir süre içerisinde ve yüksek miktarda çoğaltılmasına olanak sağlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) keşfedildikten sonra birçok uygulamanın önünü açmış ve yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Öyle ki PCR moleküler genetikteki devrim niteliğindeki buluşlardan biridir. DNA'nın üstel olarak artmasını sağlar ve teorik olarak sadece 20 döngüde 1 milyon kez çoğalma sağlanabilir. Ayrıca ısıya dayanıklı DNA polimeraz enziminin kullanılması, PCR için otomasyonun kolayca uygulanmasını sağlamıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, çoğaltılması (replikasyon) istenen DNA veya RNA'nın, bir tüp içerisine gereken diğer maddelerle birlikte konularak üç değişik ısıda, bir döngü içerisinde tutulmasına ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanır.

İşlem sırasında ortama konmuş olan *Thermus aquaticus* (Taq) polimerazı veya başka ısıya dayanıklı polimerazlar, uygun sentez sıcaklığı olan 72-74°C'de hedef DNA'ya yapışmış primerlerin 3' ucundan başlayarak istenen DNA bölgesinin kopyasını sentezler. Bu tekrarlayan sentezleme işlemi sonunda milyonlarca kopyalık çok yüksek yoğunluğa ulaşan hedef DNA/RNA molekülü, PCR sonrası agaroz jel elektroforezi gibi bir yöntemle gösterilebilir.

Polimeraz zincir reaksiyonu döngüsünde ilk aşamada DNA'nın iki zinciri yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılır, amplifiye edilecek kalıp DNA başlangıçta 95-100°C'ye kadar ısıtılır ve sonrasında çift iplikçikli DNA iki tek iplikçiğe ayrılmış olur.

Primerler 15-30 bazlık oligonükleotidlerdir. İkinci aşamada sıcaklığın 50°C'ye düşürülmesi ile primerler tek iplikçik halindeki kalıp DNA'ya spesifik olarak bağlanırlar (annealing). Primerlerden biri kendine ait 5' ucu ile hedef DNA'lardan birinin 3' ucuna ve diğer primerler de, ikinci tek iplikçik DNA'nın, anti

paralel olarak diğ er ucunda bulunan 3' ucuna bağlanarak, DNA polimeraz'ın çalışma y on ne uygun olarak (5'-3') bağlanırlar.     nc  aşamada 72-74  C'de sentez veya zincir uzaması aşaması (polimerizasyon) olur. Primerlerle sınırlandırılmış olan bölgenin taq polimeraz enzimi ile amplifikasyonu gerçekleşir. Yeni şekillenmiş olan sarmal, orijinal hedef DNA'dan denatürasyon yolu ile ayrılır. Bu üç basamak bir siklusu oluşturur ve her  zg l DNA parçası kopyalanarak iki katına çıkarılmış olur. Sonradan yeni sentezlenen DNA da bir sonraki döngüde kalıp olarak kullanılır ve bu DNA parçaları logaritmik bir artış gösterir. Burada önemli olan konu, çalışılacak olan DNA parçasının her iki ucunun nükleotid diziliminin bilinmesidir. Çünkü bu bilgi, ilgilenilen DNA parçasının her iki ucu için primer geliştirilmesini zorunlu kılar. Primerler oluşturulduktan sonra iki u  arasındaki bölüm PCR kullanılarak çoğaltılabilir.

Denatürasyon ve uzama aşamalarındaki ısılar değişmezken, bağlanma ısısı istenen DNA/RNA dizisinin AT/GC içeriğine göre değişiklik gösterir. Bu üç aşama yaklaşık olarak 30-45 siklus kadar devam eder, bunun sonucunda hedef DNA/RNA parçasının yüz milyonlarca kopyasının oluşması sağlanır.

Polimeraz zincir reaksiyonu için; DNA/RNA  rneği, bir çift sentetik primer, DNA polimeraz enzimi, nükleotid bazlar (A,T,C,G), uygun pH ve iyon koşullarını sağlayan tampon karışımı gereklidir.

3.4.2. DNA  zolasyonu

Hastalardan alınan EDTA'lı kanlardan spin kolon yöntemi ile DNA izole edildi. DNA izolasyonu REALPURE SPIN KIT–REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile yapıldı. DNA izolasyonu için geliştirilmiş bu kit için kullanılan prosedür aşağıdaki gibidir:

1. 1,5 ml'lik t p içerisine 100  l tam kan eklendi.
2. 37 C'de 30 dakika inkübe edildi.
3. 180  l Tissue Lysis Buffer (REAL-E22) ve 20  l proteinaz K (20 mg/ml) eklendi.
4. 55 C'de 30 dakika inkübe edildi.

5. 200 µl Lysis / Binding Buffer (REAL-REA01) eklendi.
6. 70°C’de 10 dakika inkübe edildi.
7. 300 µl saf izopropanol (MP Biomedicals -No: 19400690) eklendi.
8. Karışım toplama tüpü (REAL-R30) içerisine yerleştirilen kolon (REAL-RSC01) içerisine eklendi.
9. 8000 rpm’de 60 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R).
10. Toplama tüpü atılır, kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
11. 500 µl Disinhibition Buffer (REAL-REA03) eklendi.
12. 8.000 rpm’de 60 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltıldı.
13. 500 µl Wash Buffer (REAL-REA04) eklendi.
14. 8.000 rpm’de 60 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltıldı.
15. 13. ve 14. basamaklar tekrar edildi.
16. En yüksek hızda 90 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atılarak kolon 1,5 ml’lik steril tüpe yerleştirildi.
17. 70°C’ye ısıtılmış 10 µl Elution Buffer (REAL-REA05) kolona eklendi. 70°C’de 60 saniye inkübe edildi.
18. En yüksek hızda 90 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R).
19. 17. ve 18. basamaklar iki defa tekrar edildi.
20. Kolon atıldı ve 1,5 ml’lik tüpte izole edilen DNA elde edildi.

3.4.3. Primerlerin tasarımı

Çalışmaya dahil edilen bireylerde İL 2, 6 ve 10 sitokin genlerinin NGS yapılacağından, İL 2, 6 ve 10 genine özgü ileri ve geri primerlerinin tasarımında

“PRIMER© – Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software)” yazılımı kullanılarak primer sentezi yapıldı.

3.4.4. Çalışma stratejisi

MISEQ-Illumina NGS cihazında havuzlama yöntemi ile DNA’lar eşit oranda karıştırılarak değerlendirildi, mutasyon olduğu belirlenen ekzonlar tüm hastalarda NGS tekniği kullanılarak her bir hastada ayrı ayrı değerlendirildi.

3.4.5. PCR Optimizasyonu

Hedeflenen gen bölgelerinin amplifikasyonları aşağıda verilmiş olan tabloda gösterilen her bir havuz için hazırlandı olan PCR reaksiyon miksleri kullanılarak yapıldı.

Tablo 2. PCR reaksiyon miks içeriği

	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH ₂ O	15
5x Tampon (MgCl ₂ 'li)	5
dNTP karışımı, her biri	0,5
10mM(ThermoFisherScientificInc.)	
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
Phire II Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific Inc.)	0,5
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

PCR reaksiyonu için hazırlanmış olan mixler PCR tüplerine konularak T100 (BioradInc.) termal döngü cihazlarına yerleştirilmiş ve aşağıdaki protokol uygulanarak amplifikasyon işlemi gerçekleştirildi.

Tablo 3. Yapılacak olan PCR işlemi için hazırlanmış olan döngüleri ve süresini gösteren protokol

Sıcaklık (⁰ C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	01:00	1
95	00:10	45
60	00:10	
72	00:20	
72	01:00	1
4	∞	1

3.4.6. Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing)

NGS yönteminin temeli DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılarak çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve sonrasında bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır.

Online Mendelian Inheritance in Man tarafından yapılan araştırmalara göre günümüzde 6000'den fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır, bunlardan daha önemlisi bu hastalıkların %70'inin moleküler temeli bilinmemektedir. NGS yöntemiyle birçok hastalığın moleküler temelini anlaşılmada büyük ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır.

NGS teknolojileri ile tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanında hedefe yönelik olarak oluşturulan NGS panelleri ile etiyolojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir. Hastalıklara neden olan genetik patolojinin gösterilmesiyle hastalara daha doğru genetik danışmanlık verilebilmekte, risk faktörü olan bireyler hızlıca taranabilmekte ve ayrıca gelecekte yapılan genetik araştırmalar sonucunda hatalı genlerin işlevlerinin yeniden düzenlenmesi ya da gen aktarımı yoluyla bu genlerin sağlıklı olanlarıyla değiştirilmesiyle hastalarda kalıcı tedavi sağlanacağı öngörülmektedir.

3.5. Çalışma Prensipleri

NGS yönteminin temeli DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılarak çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve sonrasında bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Milyonlarca küçük DNA parçasının paralel sekanslama ile eş zamanlı olarak dizilenmesi sağlanmakta; bu sayede genomdaki her bir bazın birden çok kez okunması mümkün olmakta ve varyasyonlar daha doğru bir biçimde saptanabilmektedir. Sistem ana hatlarıyla; çalışma yapılacak biyolojik materyalin elde edilmesi, elde edilen biyolojik materyallerden genomik DNA'nın izolasyonu, izole edilen DNA'daki hedef bölgelerin seçilmesi, DNA'nın enzimatik reaksiyonla kesilerek DNA kütüphanesinin oluşturulması, kütüphaneyi oluşturan DNA parçalarının çoğaltılması, DNA parçalarının dizilenmesi, dizileme sonrası ham verinin oluşturulması, kaynak dizi üzerine haritalama, olası değişimlerin yorumlanması, sanger dizileme veya NGS ile doğrulama ve segregasyon analizi, aday patojenik değişimlerin belirlenmesi, son olarak elde edilen verilerin raporlanması basamaklarından oluşmaktadır.

Bu çalışmada ise MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem için önce tasarlanan primer ile dizilenecek bölgeler çoğaltılmış ve ardından da barkodlanarak dizilenmiştir.

3.5.1. Nextera Protokol

Yeni Nesil Dizi Analizi için kütüphane hazırlığında Nextera V2 kit kullanılmaktadır. Kütüphane hazırlığı aşamaları aşağıdaki gibidir.

Tablo 4. 24 Örneklik Kit İçeriği Nextera XTDNA Library Prep Kit, 24 Indexes (FC-131-1024) 24-IndexKit

Nextera XTDNA Library Prep Kit, 24 Indexes (FC-131-1024) 24-IndexKit Contents, Box 1

Quantity	Acronym	Reagent Name	Storage Temperature
1	ATM	Amplicon Tagment Mix, 24 rxn	-25°C to -15°C
1	TD	Tagment DNA Buffer	-25°C to -15°C
1	NPM	Nextera PCR Master Mix	-25°C to -15°C
1	RSB	Resuspension Buffer	-25°C to -15°C
1	LNA1	Library Normalization Additives 1	-25°C to -15°C
1	LNW1	Library Normalization Wash 1	2°C to 8°C
1	HT1	Hybridization Buffer	-25°C to -15°C

24-IndexKit Contents, Box 2

Quantity	Acronym	Reagent Name	Storage Temperature
1	NT	Neutralize Tagment Buffer	Room temperature
1	LNB1	Library Normalization Beads 1	2°C to 8°C
1	LNS1	Library Normalization Storage Buffer 1	Room temperature

IndexKit (24 Indexes) (FC-131-1001)

Quantity	Reagent Name	Storage Temperature
4	tubes Index Primers, S502 to S504, and S517	-25°C to -15°C
6	tubes Index Primers, N701 to N706	-25°C to -15°C

3.5.2. PCR Amplifikasyonu

1. Her bir amplicon kendi metot talimatına göre hazırlanır.
2. Tüm ampliconlar exosap ile purifiye edilir.
3. Purifiye edilmiş ampliconların DNA konsantrasyonları nanodrop ile ölçülür.
4. Verilen listedeki havuzlar oluşturulur, her amplicon havuzu qubid ile ölçülür.
5. Havuzdaki örnekler 0,2 ng/ul olacak şekilde seyreltilir, sonraki aşamalara geçilir.

3.5.3. DNA Tagmentasyonu

1. Tagmentasyon aşaması (VTA plate).
2. 5 ul örnek enzimatik olarak parçalanır ve sonrasında enzim aktivitesini durdurmak için nötralizasyon aşaması uygulanır.

3.5.4. Indeks PCR

1. Tagmentasyon yapılmış örneklerle 5 ul (i7) ve 5ul (i5) indeks primeri ile çift taraflı olarak barkot eklenir. Bu aşama kısa bir PCR işlemi ile uygulanır.

3.5.5. PCR Purifikasyonu

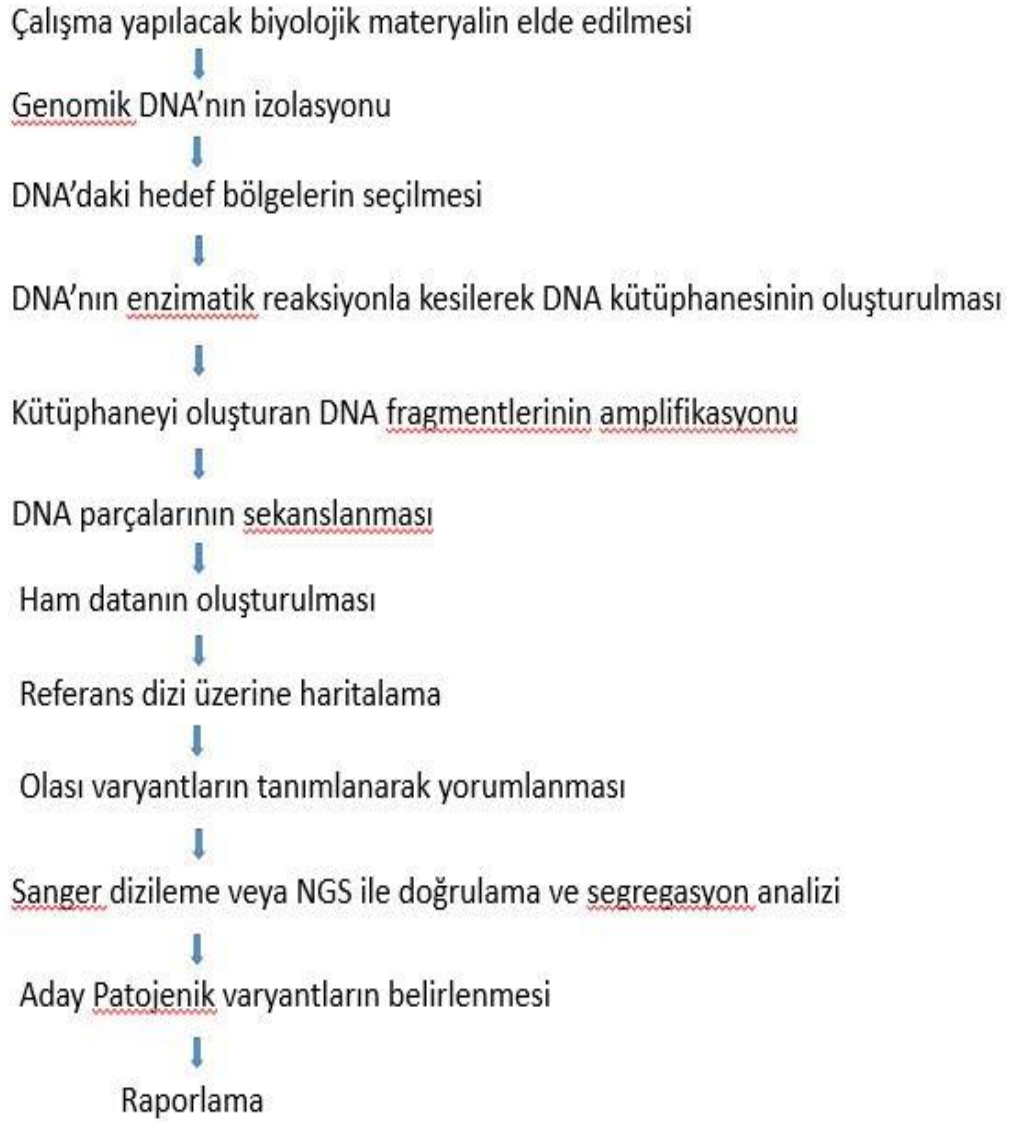
1. Bu aşamada Ampure magnetik beadler kullanılarak örnekler purifiye edilir.

3.5.6. Kütüphane Havuzlama ve Miseq Cihazına Yükleme

1. Bu aşamada her bir barkotlu örnek havuza eklenir. Bu örnek havuzu NaOH ile denatüre edilir ve üzerine gerekli miktarda HT1 eklenerek 600 ul örnek kütüphanesi kartuşa yüklenir ve koşum başlatılır.

3.5.7. Analiz

1. Koşum sonrası cihazda 3 tip veri elde edilir (BAM, VCF, FASTQ).
 2. VCF dosyaları variant studio programı ile analiz edilir.
 3. Sonrasında elde edilen sonuçlar FASTQ dosyasından Nextegene analiz programı ile konfirme edilir.
 4. BAM dosyaları kullanılarak her gendeki farklı bölgelerin kaplamı kontrol edilir ve zayıf amplifikasyon bölgeleri tespit edilir.
- NGS'nin basamakları aşağıda sunulmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. Yeni Nesil Dizileme basamakları

3.6. İstatistiksel analiz

Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulanmıştır. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği ($p < 0,05$) saptanmıştır. Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı istatistiksel analizde

non-parametrik testler yapılmasının uygun olacağı belirlenmiştir. Bunun için ikili kıyaslamalarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kıyaslamalarda Kruskal–Wallis Testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki ilişkinin araştırılması için korelasyon testi yapılmıştır. İki kategorik (isimsel veya dereceli) değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Çapraz tablo (Cross Tab) analizi yapılmıştır. Elde edilen 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilen değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılarak risk oranları (Odds Ratio-OR) ve bu değerlerin % 95 güven aralıkları (%95 Confidence interval-CI) hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik bulgular

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisine başvuran ve FK tanısı alan 42 hastanın 27'si erkek (%59,5), 15 tanesi ise kız (%40,5) dı. Erkek/kız oranı 1,47/1 olarak saptandı. En küçük hasta 11 aylık, en büyük hasta 59 aylıktı. FK'lı hastaların yaş (ay) ortalaması $24,9 \pm 10,9$ idi. Kontrol Grubunda ise 12 olgunun 7'si erkek (%58,3), 5 tanesi ise kız (%41,7) idi. Erkek/kız oranı 1,4 olarak saptandı. Kontrol Grubunda en küçük hasta 18 aylık, en büyük hasta 29 aylıktı, yaş (ay) ortalaması $24 \pm 3,4$ olarak görüldü. Yaş ortalamalarına göre her iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,7$) (Tablo 6). Grupların; ailede FK geçirme öyküsü, EEG tetkik sonuçları, antiepileptik ilaç kullanımı ve FK geçiren çocukların nöbet tipleri açısından karşılaştırılması Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun cinsiyet, aile öyküsü ,ilaç kullanım, EEG bulguları ve nöbet tiplerinin dağılım parametreleri

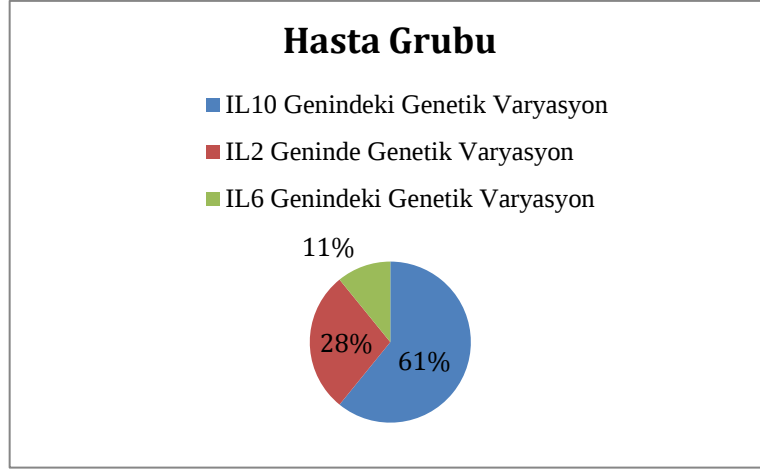
		Kontrol Grubu n (%)	Hasta Grubu n (%)	χ^2	p
Cinsiyet	Kız	5 (%41,7)	17 (%40,5)	0,005	0,941
	Erkek	7 (%58,3)	25 (%59,5)		
Ailede Öyküsü	Var	0 (%0)	24 (%57,1)	12,343	0,000
	Yok	12 (%100)	18 (%42,9)		
EEG	Anormal	0 (%0)	13 (%31)	54,000	0,000
	Normal	12 (%100)	29 (%69)		
İlaç Kullanımı	Var	0 (%0)	14 (%33,3)	5,400	0,020
	Yok	12 (%100)	28 (%66,7)		
Nöbet Tipi	Basit	32 (%76,2)	0 (%0)	54,00	0,000
	Komplike	10 (%23,8)	0 (%0)		
	Yok	0 (%0)	12 (%100)		

Hasta Grubunun ortalama lökosit, nötrofil, Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) ve CRP değerleri Kontrol Grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,0210$; $p=0,006$; $p=0,040$; $p=0,000$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun demografik yaş grubu ve hematolojik laboratuvar bulguları

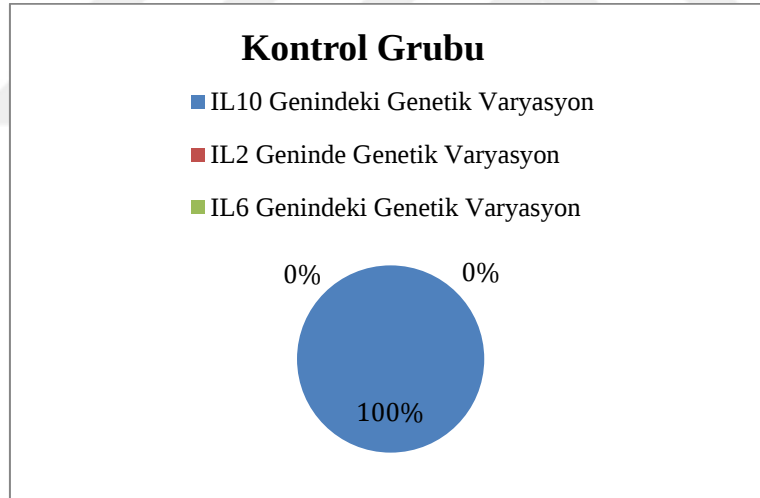
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Z	p
	Ortalama±SD (Min-Max)	Ortalama±SD (Min-Max)		
Yaş (ay)	24,9±10,7 (11;59)	24±3,4 (18;29)	-0,39	0,7
Lökosit (bin/uL)	12,4±5,3 (4,20; 27,5)	8,5±3,2 (4,4;14,2)	-2,31	0,02
RBC (10⁶/uL)	5,4±5,9 (3,4;42,9)	4,4±0,5 (4,06;5,8)	-1,86	0,06
HB (g/dL)	11,4±1,2 (7,9;14,7)	11,46±1,2 (9,7;14,3)	-0,38	0,71
MCV (fL)	78,5±4,7 (64,7;85,2)	75,4±5,2 (62,7;82,3)	-0,09	0,93
RDW (%)	17,2 15,8 (12,6;117,1)	14,8±1,3 (13,2;16,9)	-0,13	0,9
PLT (bin/uL)	297,3±116,1 (56;5)	335,6±140,56 (177;6)	-0,68	0,5
MPV (fL)	7,4±0,9 (5,8;9,8)	7,8±0,7 (6,9;9,7)	-1,17	0,24
PDW (fL)	16,7±0,8 (15,6;18,8)	16,2±0,9 (15;18,4)	-2,06	0,04
Lenfosit (bin/uL)	3,2±1,6 (0,8;7,8)	4±2,3 (0,9;7,1)	-1,24	0,22
Nötrofil (bin/uL)	7,7±4,2 (1,5;19,5)	4,1±2,4 (2,1;10,7)	-2,73	0,01
CRP (mg/dL)	2±2,6 (0,1; 12,1)	0,1±0,1 (0,01;0,6)	-4,08	0
HB:Hemoglobin MCV:Mean Corpuscular Volume RBC:Red Blood Cell PDW:Platelet Distribution Width PLT:Platelet MPV:Mean Platelet Volume RDW: Red Blood Distribution Width CRP: C-Reactive Protein SD: Standard deviation Min-Max: Minimum-Maximum fL: Femtolitre uL:Mikrolitre mg:Miligram dL:Desilitre				

Hasta Grubunda genetik varyasyon yüzdesel dağılım grafiğinde en yüksek varyasyonunun %61'lik dilimle IL 10 sitokin geninde olduğu gözlemlendi. En düşük genetik varyasyon ise %11'lik dilimle IL 6 sitokin geninde saptandı. Genetik varyasyon grafiksel dağılım şeması Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 4. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinin genetik varyasyonların yüzdelik dağılımı

Kontrol Grubunda ise en yüksek varyasyon IL 10 sitokin geninde olduğu gözlemlendi. IL 2 ve IL 6 sitokin genlerinde ise varyasyon gözlenmedi (Şekil 5).



Şekil 5. Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinin genetik varyasyonların yüzdelik dağılımı

Hasta Grubunda 42 hastadan 31'inde (%73,8) genetik varyasyon saptandı. Genetik varyasyon en çok IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot olarak saptandı. Kontrol Grubunda ise 12 olgunun 8'inde (%66,6) benzer şekilde IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot genetik varyasyonu izlendi. Kontrol Grubunda diğer 4 olguda ise IL 10 c.378+19T>C rs1554286 heterozigot genetik varyasyonu

izlendi. Kontrol Grubunda IL 2 ve IL 6 genetik varyasyonu olan herhangi bir olgu saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerinin Genetik Varyasyon Durumu

IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerindeki Genetik Varyasyon		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n(%)
IL 2 c.114G>T rs2069763 HOM	Var	2 (4,8)	0 (0)
	Yok	40 (95,2)	12 (100)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HET	Var	3 (7,1)	4 (33,3)
	Yok	39 (92,9)	8 (66,6)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HET/ IL 2 c.114G>T rs2069763 HET	Var	1 (2,4)	0 (0)
	Yok	41 (97,6)	12 (100)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM	Var	12 (28,5)	8 (66,7)
	Yok	30 (71,5)	4 (33,3)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM /IL 2 c.114G>T rs2069763 HET	Var	6 (14,3)	0 (0)
	Yok	36 (85,7)	12 (100)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM /IL 2 c.114G>T rs2069763 HOM	Var	3 (7,1)	0 (0)
	Yok	39 (92,9)	12 (100)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM/ IL 2 c.114G>T rs2069763 HOM /IL-6/c.603C>T EK5 HET	Var	1 (2,4)	0 (0)
	Yok	41 (97,6)	12 (100)
IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM /IL 6 EX5 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 HOM class3	Var	1 (2,4)	0 (0)
	Yok	41 (97,6)	12 (100)
IL 10 intron 2 c.225+6A>G rs749041176 HET class3	Var	1 (2,4)	0 (0)
	Yok	41 (97,6)	12 (100)
IL 6 EX5 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 HOM class3	Var	1 (2,4)	0 (0)
	Yok	41 (97,6)	12 (100)
IL 6/c.603C>T EK5 HET	Var	2 (4,8)	0 (0)
	Yok	40 (95,2)	12 (100)
Varyasyon	Var	31 (73,8)	12 (100)
	Yok	11 (26,2)	0 (0)

IL 2: Interlökin 2 **IL 6:** Interlökin 6 **IL 10:** Interlökin 10 **Hom:**Homozigot **Het:** Heterozigot

IL 10 sitokin genindeki varyasyon; Hasta Grubunda 28 (%66.7) olguda, Kontrol Grubunda ise olguların tümünde (%100) izlendi ve Kontrol Grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=5,400$; $p=0,020$). Hasta ve Kontrol Grubunun IL 10 Geninin Genetik Varyasyon sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 8’de gösterildi (OD:0,700; CI:0,571-0,857).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Durumu

IL 10 Genindeki Genetik Varyasyon		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	χ^2	p	χ^2	p
IL 10 c.378+19T>C	Var	23 (54,8)	8 (66,7)	0,541	0,462		
rs1554286 HOM	Yok	19 (45,2)	4 (33,3)				
IL 10 c.378+19T>C	Var	4 (9,5)	4 (33,3)	4,193	0,041		
rs1554286 HET	Yok	38 (90,5)	8 (66,6)				
IL 10 intron 2	Var	1 (2,4)	0 (0)	0,291	0,590		
c.225+6A>G	Yok	41 (97,6)	12 (100)				
rs749041176 HET						8,088	0,044
class3							
Varyasyon	Var	28 (66,7)	12 (100)	5,400	0,020		
	Yok	14 (33,3)	0 (0)				

IL 10: İnterlöklin 10 **Hom:** Homozigot **Het:** Heterozigot

IL 2 c.114G>T rs2069763 varyasyonunu heterozigot ve homozigot olarak taşıma açısından Hasta ve Kontrol Grubu karşılaştırıldığında, Hasta Grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$).

Hasta ve Kontrol Grubunun IL 2 Geninde saptanan Genetik Varyasyon sonuçları karşılaştırılmaları Tablo 9’da gösterildi. IL 2 sitokin geninde varyasyon taşıyanlar olgular, taşımayanlara oranla 1,414 kat daha fazla FK geçirme riskine sahip olduğu gözlemlendi (OD:1,414; CI:1,161-1,721).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2 Geninin Genetik Varyasyon Durumu

IL 2 Genindeki Genetik Varyasyon		Hasta Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	χ^2	p	χ^2	p
IL 2 c.114G>T rs2069763 HET	Var	7 (16,7)	0 (0)	57,340	0,000		
	Yok	35 (83,3)	12 (100)				
IL 2 c.114G>T rs2069763 HOM	Var	6 (14,3)	0 (0)	56,964	0,000	4,892	0,087
	Yok	36 (85,7)	12 (100)				
Varyasyon	Var	13 (31)	0 (0)	4,892	0,027		
	Yok	29 (69)	12 (100)				

IL 2: Interlöklin 2 **Hom:** Homozigot **Het:** Heterozigot

IL 6 sitokin geninin varyasyon analizinde 42 kişilik Hasta Grubundan 5 çocukta (%11,9) genetik varyasyon saptanmış olup, Kontrol Grubunda ise herhangi bir bireyde genetik varyasyon gözlenmedi. Gruplar IL 6 c.603C>T heterozigot ve IL 6 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 homozigot genetik varyasyonlarının varlığına göre kıyaslandığında, Hasta Grubunda varyasyon taşıyanların taşımayanlara oranla anlamlı derecede istatistiksel yüksek bulundu ($p=0,000$; $p=0,000$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 6 Geninin Genetik Varyasyon Durumu

IL 6 Genindeki Genetik Varyasyon		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	χ^2	p	χ^2	p
IL 6 c.603C>T EK5 HET	Var	3 (7,1)	0 (0)	55,924	0,000		
	Yok	39 (92,9)	12 (100)				
IL 6 EK5 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 HOM class3	Var	2 (4,8)	0 (0)	55,604	0,000	1,574	0,455
	Yok	40 (95,2)	12 (100)				
Varyasyon	Var	5 (11,9)	0 (0)	1,574	0,210		
	Yok	37 (88,1)	12 (100)				

IL 6: Interlöklin 6 **Hom:** Homozigot **Het:** Heterozigot

Grupların; IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinde genetik varyasyon olup olmama durumuna göre karşılaştırılmaları Tablo 11’de özetlendi.

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Genlerinin Genetik Varyasyon Olup Olmama Durumu

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
IL 2 Genindeki Genetik Varyasyon	Var	13 (31)	0 (0)	4,892	0,027
	Yok	29 (69)	12 (100)		
IL 6 Genindeki Genetik Varyasyon	Var	5 (11,9)	0 (0)	1,574	0,210
	Yok	37 (88,1)	12 (100)		
IL 10 Genindeki Genetik Varyasyon	Var	28 (66,7)	12 (100)	5,400	0,020
	Yok	14 (33,7)	0 (0)		
Bileşik Het ve/veya Hom	Var	25 (59,5)	12 (66,7)	0,200	0,604
	Yok	17 (40,5)	4 (33,3)		
Bileşik Het ve/ya Hom IL 2 ve 6 için	Var	7 (16,7)	0 (0)	2,298	0,130
	Yok	35 (83,3)	12 (100)		
IL 2 ve IL 6 var yok durumu	Var	15 (35,7)	0 (0)	5,934	0,015
	Yok	27 (64,3)	12 (100)		

IL 2: Interlökün 2 **IL 6:** Interlökün 6 **IL 10:** Interlökün 10 **Hom:** Homozigot **Het:** Heterozigot

Nöbet sayısı azaldıkça IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonunun yığılmasının arttığı tespit edildi. Tablo 12’de FK sayıları ile IL 10 sitokin geni genetik varyasyon sonuçları karşılaştırılmaları özetlendi.

Tablo 12. Febril Nöbet Sayısına Göre Hasta Grubunda IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Durumu

Nöbet Sayısı	IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HET n (%)	IL 10 c.378+19T>C rs1554286 HOM n (%)	IL 10 intron 2 c.225+6A>G rs749041176 HET class3 n (%)	χ^2	p
1	0 (%0)	11 (%47.8)	0 (%0)	33,492	0,015
2	2 (%50)	8 (%34,8)	0 (%0)		
3	1 (%25)	3 (%13)	0 (%0)		
4	0 (%0)	1 (%4,3)	1 (%100)		
5	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)		
6	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)		
7	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)		

IL 10: Interlökin 10 **Hom:** Homozigot **Het:** Heterozigot

IL 6 geninde varyasyon taşıyanların EEG tetkiklerinde patolojik bulguların varlığı oranı, varyasyon taşımayanlara göre anlamlı derecede istatistiksel yüksek saptandı ($\chi^2=7,792$; $p=0,020$) (Tablo 13). IL 2, IL 6 ve IL 10 genlerinde genetik varyasyon saptananların EEG sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 14’te gösterildi.

Tablo 13. Hasta Grubunda IL 6 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların EEG Durumu

IL 6 Genindeki Genetik Varyasyon	EEG Durumu	χ^2	p	χ^2	p	
	n (%)					
IL 6 c.603C>T EK5 HET	Anormal	3 (%100)	10,251	0,006	7,792	0,020
	Normal	0 (%0)				
IL 6 EK5 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 HOM class3	Anormal	1 (%50)	1,104	0,576		
	Normal	1 (%50)				
Varyasyonsuz	Anormal	9 (%24,3)	7,075	0,029		
	Normal	28 (%75,7)				

IL 6: Interlökin 6 **Hom:** Homozigot **Het:**Heterozigot **EEG:**Elektroensefalografi

Tablo 14. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların EEG Durumu

IL 2, IL 6 ve IL 10 Genindeki Genetik Varyasyon		EEG Durumu n (%)		χ^2	p
		Anormal	Normal		
IL 2 geninde varyasyon	Var	6 (%46,2)	7 (%53,8)	2,036	0,154
	Yok	7 (%24,1)	22 (%75,9)		
IL 6 geninde varyasyon	Var	4 (%80)	1 (%20)	6,389	0,011
	Yok	9 (%24,3)	28 (%75,7)		
IL 10 geninde varyasyon	Var	8 (%28,6)	20 (%71,4)	0,223	0,637
	Yok	5 (%35,7)	9 (%64,3)		

IL 2: Interlökün 2 IL 6: Interlökün 6 IL 10: Interlökün 10

Hasta Grubunda antikonvülzan ilaç kullanım durumunun, IL 2, 6 ve 10 genlerinde varyasyon taşıyıp taşıyamaları açısından kıyaslandığında; IL 10 geninde varyasyon taşıyanların %82,5'inde antikonvülzan ilaç kullanımı yokken, %17,5'inde ilaç kullanımı vardı ($\chi^2=60,809$, $p=0,000$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Grubunda IL 2, IL 6 ve IL 10 Geninin Genetik Varyasyon Taşıyanların İlaç kullanım Durumu

IL 2, IL 6 ve IL 10 Genindeki Genetik Varyasyon		İlaç Kullanım Durumu n (%)		χ^2	P
		Var	Yok		
IL 2 geninde varyasyon	Var	3 (%60)	10 (%76,9)	55,074	0,000
	Yok	11 (%22,4)	30 (%73,2)		
IL 6 geninde varyasyon	Var	3 (%60)	2 (%40)	58,393	0,000
	Yok	11 (%22,4)	38 (%77,6)		
IL 10 geninde varyasyon	Var	7 (%17,5)	33 (%82,5)	60,809	0,000
	Yok	7 (%50)	7 (%50)		

IL 2: Interlökün 2 IL 6: Interlökün 6 IL 10: Interlökün 10

File Process Paired View Reports Search Tools Comparisons Help

Mutation Call

500,00K 1,000,00K 1,500,00K 2,000,00K 2,500,00K

Translation

SNP db_xref

ROI

Mutation Calls

Reference Consensus

Pile-Up

Chr All Gene IL10

Page 1 of 1 First< Previous< 1 >Next >>Last to Page 1 Go

Index	Chrom	Pos	Coverage	Ref	A#(F/R)	C#(F/R)	G#(F/R)	T#(F/R)	Ins#(F/R)	Del#(F/R)	Overall Score	Genotype	Mutation Call: Genomic	Mutation Call: Relative To CDS	Zygosity	Gene	Exon	CDS
34	1	206944233-3707	A	973,925	1.0	912,891	3.2	0.0	0.0	28.20	AG	A>AG	c.378+19T>CT	Heterozyg	IL10			

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen nöbet tipi FK'lardır. FK'larda genetik faktörler rol oynamaktadır; bir çalışmada ailede FK ve/veya epilepsi hikayesi bulunması FK'lı çocukların %10-25'inde saptanmıştır. Annede FK öyküsü mevcutsa erkek çocuklarında FK görülme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (10). Günümüzde yapılan çalışmalarda herediter faktörler bireylerin enfeksiyonlara inflamatuvar cevabında etkili olmakla beraber yaş ve beyin matürasyonu ile ilgili olarak zaman içerisinde değişim olmakta ve ateşe karşı konvülsif eşik değeri yükselmektedir.

Yaptığımız çalışmada genetik faktörlerin inflamatuvar yanıtta rol oynayan IL 2, 6 ve 10 sitokin genlerinin klinikle korelasyonunu karşılaştırmayı planladık. Bildiğimiz kadarıyla FK'lı bireylerde IL 2, 6 ve 10 genlerinin NGS ile değerlendirildiği hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle yapmış olduğumuz bu çalışmanın FK'nın patogenezinin daha iyi anlaşılması konusunda mevcut literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha sık oranda FK görüldü. Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalarda bu oran çalışmamızı destekler nitelikteydi. Sharafi ve ark.'nın (132) 349 kişilik FK geçiren çocuklarda yaptığı çalışmada erkek kız oranı 1,23 olduğu gösterilmiştir. Okumura ve ark.'nın (133) 203 çocuktan oluşan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada bu oran 1.3 saptanmıştır. Ülkemizde ise bu oran Özmen ve ark.'nın (88) yapmış olduğu çalışmada 1.36 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oran 1.47 olarak bulunmuş olup literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi.

FK'nın en sık görüldüğü yaş aralığı 3 ay ile 5 yaş arasındadır. Nöbetlerin 3 aydan önce 5 yaştan daha sonra ortaya çıkması nadirdir. Ling ve ark.'nın (134) yaptığı çalışmada ortalama yaş 19.8 ay (1-72 ay) olarak bulunmuştur. Kölfen ve ark.'nın (135) yaptığı araştırmada ilk FK yaşı %25 1 yaş altı, %46 1-2 yaş arası, %29 2 yaşın üstünde olduğu görülmüştür. Çelik ve ark.'nın (136), yaptığı bir çalışmada FK için yaş ortalaması 26,8 ay saptanmıştır. Özaydın ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada ilk FK geçirme yaşı ortalama 22.2 ± 1.24 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki FK'lı çocukların yaş aralığı 11-59 ay arasında olmak üzere, yaş ortalaması $24,9 \pm 10,7$ ay olarak saptandı ve literatürle uyumluydu.

Aile öyküsünde FK geçiren bireylerin varlığı çocuklarda FK geçirilme olasılığını artırmaktadır. Birinci derece akrabalarda FK görülme oranı %34'e kadar yükselebilmektedir (26). Çelik ve ark.'nın (137) yaptığı bir çalışmada vakaların %32,3'ünün ailelerinde nöbet öyküsü görülmüştür, Wallace ve ark.'nın (82) çalışmasında birinci derece akrabalarda FK öyküsü oranı %17, Kolfen'in (135) çalışmasında oran %16,3 olarak bulunmuştur. Güneş ve ark.'nın (138) yaptığı çalışmada ise aile öyküsü hastaların %64,3'ünde saptanmıştır. Çalışmamızda ise 42 kişilik olgudan 24 bireyde (%57.1) 1. ve 2. dereceden akrabalarında çocukluk döneminde FK öyküsü bulundu ve literatürle paralellik gösterdiği görüldü.

Trombositlerin enflamatuvar yanıtta önemli rol oynadığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur ve trombosit aktivasyonunun belirteci olarak bilinen ve trombosit boyutundaki değişkenliği yansıtan PDW de bunlardan biridir (139, 140). Özkale ve ark.'nın (141) yaptığı bir araştırmada; FK geçiren hastalarda 1. saatin sonunda incelenen MPV ve PDW değerlerinin, kompleks FK geçiren hastalarda BFK geçiren hastalara göre daha yüksek oranda saptanırken 1. ayın sonunda iki grup arasında fark olmadığını saptanmıştır. Çalışmamızda MPV değerleri Hasta ve Kontrol Grubu arasında anlamlı istatistiksel farka sahip değilken, PDW değerleri Hasta Grubu lehine anlamlı derecede olduğu gözlemlendi ($p=0,040$). Bu sonuçlara göre enflamatuvar yanıtta rol oynadığı düşünülen PDW ile enflamasyonun tetiklediği FK arasında bir bağlantı olabileceği düşünülebilir.

Nötrofil sayısını artıran durumlar incelendiğinde stres, yaralanma, streoid kullanımı, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları, aşırı egzersiz, hemoliz ve kanama gibi durumlar sıralanabilir (142). Bizim çalışmamızda Hasta ve Kontrol Grubu kıyaslandığında hasta grubu lehine nötrofil sayısı yüksek bulundu ($p=0,006$). Artan nötrofil sayısının, FK geçiren hastalarda ateş etiyolojisinin etkenine yönelik enfeksiyonların ayırıcı tanısında bize fikir vereceği düşüncesindeyiz.

Basit ve komplike olarak iki türde FK karşımıza çıkar. Verrotti ve ark.'nın (143) araştırmasında %27.2 oranında kompleks FK saptanmıştır. Çalışmamızda KFK'lı olguların sayısı 10 (%23,8) olarak saptanmış olup literatürle benzer oranda olduğu gözlemlendi.

EEG, BFK ile gelen her hasta için yapılması endike bir tetkik değildir. Ancak KFK geçiren ve belirlenmiş risk grupları dahilinde epilepsi gelişme riski taşıyan

çocuklarda EEG tetkikine gerek vardır. Sofianov ve ark.'nın (144) serisinde, hastaların %22'sinde EEG anormallikleri saptanmış ve KFK'da EEG anormaliliğinin görülme oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ranthala ve ark.'nın (145) yaptığı çalışmada ise, hastaların %33'ünde EEG anormal olarak yorumlanırken BFK ve KFK arasında EEG yorumu açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda EEG sonuçları incelendiğinde 13 hastada (%31) EEG'de patolojik bulgular olduğu görüldü. BFK ve KFK arasında EEG tetkik sonuçları arasında bir ilişki gözlenmedi.

FK etiyolojisini araştırmaya yönelik yapılan güncel çalışmalarda sitokin genlerinin FK'la ilişkisini gösteren az sayıda çalışma vardır. Sitokinler immün yanıtı güçlendirmek ya da baskılamak şeklinde düzenleme yapmakta, enflamasyona katılan hücreleri aktive etmekte, reaksiyon bölgesinde tutmakta, bununla ilgili biyolojik etkinlikler göstermekte, ateş ve akut faz cevabında rol oynamakta ve baş ağrısı, ateş, miyalji gibi genel enfeksiyon semptomlarına, yüksek konsantrasyonda ise şok ve toksik etkilere neden olabilmektedirler (109).

Ishizaki ve ark.'nın (146) 249 FK'lı ve 245 olgudan oluşan Kontrol Grubuyla yaptığı çalışmada FK geçiren hastalarda IL10-592C alleli ve -1082A/-819C/-592C haplotipi frekansları, Kontrol Grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0.014$ ve 0.013). IL 10'un genetik olarak FK ile ilişkili olduğu, FK oluşumunda bireye direnç kazandırdığı bu çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmamız; IL 2, 6, 10 sitokin gen değişimlerinin NGS ile araştırılarak ortaya konduğu ilk çalışmadır. Çalışmamızda 42 hastadan 31'inde (%73.8) genetik varyasyon olduğu gözlemlendi. Hasta Grubu incelendiğinde ise genetik varyasyon sayısı en çok IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot yönünde görüldü.

IL 10 nakavt farelerinin, kontrollere kıyasla Deneysel Otoimmün Üveoretinit (EAU) geliştirme yatkınlığına sahip olduğunu, ayrıca EAU için uyarılmış farelerde IL 10 tedavisinin hastalığa karşı bir direnç gösterdiğini belirtmiştir. Diğer hayvan çalışmaları da IL 10'un oküler inflamasyon ve SSS otoimmün hastalık üzerindeki koruyucu etkisini doğrulamıştır (147-149). Doğu Asya, Orta Doğu, Avrupa ve Afrika nüfusu dahil farklı etnik gruplarda yapılan bir meta-analizde IL 10 polimorfizmleri (-1082, -819, -592, rs1518111 ve rs1554286) ve Behçet hastalığı duyarlılığında karşılaştırılmış ve en güçlü ilişkilendirmelerin -819 C/T promotör SNP, rs1518111 G/A intronik SNP ve rs1554286 C/T intronik SNP alel ve genotiplerinin

karşılaştırılmasında gözlenmiştir. Buna göre -819 C/T promotör SNP ve rs1554286 C/T intronik SNP taşıyan bireylerin sırasıyla Behçet hastalığı gelişme riski %31-42 daha düşük bulunmuştur. Genel sonuçlar, Behçet hastalığına karşı -819 C/T promotör ve rs1554286 C/T intronik SNP'lerin hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (150). Bizim çalışmamızda da çalışmaya katılan Kontrol Grubundaki 12 hastanın tümünde IL 10 c.378+19T>C rs1554286 genetik varyasyonu izlendi ve IL 10 sitokin geninde genetik varyasyon taşıyanlar, Hasta Grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,020$). IL 10 c.378+19T>C rs1554286 varyasyonunu heterozigot olarak taşıma açısından da Kontrol Grubunda, Hasta Grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,041$). Bu da bize IL 10 c.378+19T>C rs1554286 varyasyonunun FK'nın oluşmasına karşı koruyucu etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Shahrokhi ve ark.'nın (151) yaptığı bir çalışmada BFK geçiren bireylerin genetik analizinde IL 2, GT haplotip varyasyonu sıklığını Kontrol Grubundaki kişilere kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (Hasta Grubu %9, Kontrol Grubu %0,3). Buna karşılık, IL 2 TG haplotip polimorfizm sıklığı kompleks tip FK hastalarında Kontrol Grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur (Hasta Grubu %21,4, Kontrol Grubu %40,6). Çalışmamızda IL 2 c.114G>T rs2069763 heterozigot varyasyonu Hasta Grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,000$). Gruplar IL 2 geni açısından genetik varyasyonun olup olmasına göre kıyaslandığında ise Hasta Grubunda varyasyon taşıyanların taşımayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,027$). Çalışmaya katılan tüm olgular değerlendirildiğinde IL 2 geninde varyasyon taşıyan olgular, taşımayan olgulara oranla 1,414 kat daha fazla FK geçirme riskine sahip olduğu gözlemlendi (OD:1,414; CI:1,161-1,721). Bu sonuçla IL 2 c.114G>T rs2069763 varyasyonu taşımanın FK oluşumu açısından risk oluşturduğunu, dolayısıyla bu varyasyonun risk açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Nur ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada FK'da IL 6 gen polimorfizminin etkisi araştırılmış ve FK grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda -174G alleli taşıyan genotip olduğu görülmüştür. Tahran'da yapılmış toplum bazlı başka bir çalışmada SCN1A, IL 1 β , CHRNA4 ve GABRG2 mutasyonlarının FK ile en çok ilişkilendirilen mutasyonlar olduğu bildirilmiştir (153). Çalışmamızda IL 6 sitokin

geninin varyasyon analizinde 42 kişilik hasta grubundan 5 çocukta (%11,9) genetik varyasyon saptanmış olup Kontrol Grubunda ise genetik varyasyon gözlenmedi. Gruplar IL 6 c.603C>T heterozigot ve IL6 c.486T>A p.Asp162Glu rs13306435 homozigot genetik varyasyonlarının olup olmamasına göre kıyaslandığında; Hasta Grubunda varyasyon taşıyan olguların taşımayan olgulara oranla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,000$; $p=0,000$). Bu veriler neticesinde, IL 6 c.603C>T ve IL 6 c.486T>A p.Asp162Glu varyasyonu taşımanın, FK oluşumu açısından risk oluşturduğu düşünülebilir.

Yapmış olduğumuz çalışmada nöbet sayısı azaldıkça IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonunun daha sık görüldüğü tespit edildi. Bu sonuca göre IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonunun hastalığa karşı koruyucu etkisi olabileceğini ve nöbet sayısını azalttığını düşündürebilir. IL 2 ve IL 6 geninde genetik varyasyonu taşıyanlar yalnızca hasta grubunda bulunmuş olup, bu varyasyonları taşıma FK açısından riski arttırdığı söylenebilir.

IL 6 sitokin geninde varyasyon taşıyanların EEG’de patoloji saptanma oranları varyasyon olmayanlara göre daha yüksekken, IL 2 ve IL 10 geninde varyasyon taşıyanlar, istatistiksel anlamlılık olmasa da taşımayanlara göre daha yüksek oranda normal EEG bulgularına sahipti. Buna göre IL 6 sitokin genlerinde varyasyon taşıma, EEG’de patolojik bulgu saptanma riskini artırdığı görüldü. Buna zıt olarak IL 10’da tespit edilen varyasyonların ise EEG bulgularında bozulma riskini azalttığı, diğer bir ifadeyle koruyucu etkisi olduğu düşünülebilir.

Hasta Grubunda ilaç kullanım durumu ve varyasyonlar kıyaslandığında, IL 2 geninde varyasyon taşıyan olguların %76,9’unda, IL 10 geninde varyasyon taşıyanların %82,5’inde, IL 6 geninde varyasyon taşıyanların ise %40’ında ilaç kullanımı yoktu. Bu veriler neticesinde, özellikle IL 10 açısından varyasyon taşımanın, FK’lı hastalarda ilaca gereksinimi azalttığı dolayısıyla bu anlamda koruyucu etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

FK’lı hastalarda erken tanı ve doğru tedavi stratejisinin uygulanması oldukça önem arz etmektedir. Aksi takdirde hastalığın prognozu kötüye giderek morbidite ve mortalite oranı artabilir ve devlete ilave mali yük oluşturabilir.

Çalışmamızda IL 2, 6 ve 10 genlerinin FK’lı hastaların erken tanı almasında kullanılabileceğini, bu genlerdeki varyasyon durumu açısından hastalığın prognozu

ile ilgili bilgiler elde edilerek buna bağlı FK'nın fizyopatogeneziini aydınlatmak, FK'nın komplike seyredeceği ya da epilepsi riski oluşturabileceği vakaları erken tanımak ve bunlara yönelik tedavi stratejileri geliştirerek morbiditenin ve mortalitenin önlenebileceğini düşünüyoruz. Böylece bireylerin ve ailelelerin hastalıktan kaynaklı endişelerinin azaltılarak, içerisinde bulundukları hastalıktan kaynaklı psikolojik olumsuzlukları bertaraf edilerek, FK'dan kaynaklı harcanan zaman, iř gücü ve para kaybının da önlenebileceğini düşünüyoruz

Günümüzde gen tedavileri hastalıkların ortaya çıkmasını engellemekte veya halihazırda var olan hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve yeni nesil tedavi rejimlerinde büyük önem taşımaktadır. Günümüz şartlarında FK da öngörülemeyen, kesin tedavi noktasında sorunlar yaşanabilen ve çocuklarda sık görünen bir hastalıktır. Genetik tetkiklerin maliyeti göz önüne alındığında FK gibi sık görünen bir sorun için bu tedavinin uygulanabilirliği tartışılabilir. Ancak tekrarlayan FK vakalarında, dirençli FK hastalarında veya çoklu ilaç kullanılan olgularda, önerdiğimiz gen tedavi biçimleri hastalığın tedavi edilmesinde ve hastalığı kontrol altına alınmasında hekimlerin, hastaların ve ailelerinin elini güçlendirebilir. Bu konu ile ilgili daha net bilgiler elde etmek için geniş serileri içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların erkek/kız oranı 1,47 olarak saptandı.
2. Hastaların 24'ünde (%57,1) 1. ve 2. derece akrabalarında FK öyküsü vardı.
3. Hastaların 14'ünde (%33,3) antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttu.
4. BFK 32 (%76,2) olguda, KFK 10 (%23,8) olguda gözlemlendi.
5. EEG tetkik sonuçlarında 13 (%31) olguda patoloji saptandı.
6. Hasta Grubunun ortalama lökosit, nötrofil, PDW ve CRP değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,021$; $p=0,000$; $p=0,040$; $p=0,006$).
7. Hastaların 31'inde (%73,8) genetik varyasyon saptandı ve varyasyonun en çok IL10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot yönünde olduğu saptandı.
8. Kontrol Grubunda 12 olgudan 8'inde (%66,6) IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot genetik varyasyonu izlendi. Kalan 4 olguda ise IL 10 c.378+19T>C rs1554286 heterozigot genetik varyasyonu izlendi. Kontrol grubunda IL 2 ve IL 6 genetik varyasyonu olan herhangi bir olgu saptanmadı.
9. IL 10 sitokin genindeki varyasyon gösteren grup, varyasyon göstermeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,044$).
10. IL 2 sitokin geninde varyasyon taşıyan olgular, taşımayanlara oranla 1,414 kat fazla FK riskine sahip olduğu tespit edildi (OD:1,414; CI:1,161-1,721).
11. Hasta Grubunda IL 6 varyasyon taşıyanların taşımayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$).
12. IL 10 genindeki varyasyon Kontrol Grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,020$).
13. IL 2 geninde varyasyon saptama Hasta Grubu lehine anlamlı idi ($p=0,027$).
14. IL 2 ve IL 6 sitokin geninin varyasyon olup olmama durumu ele alındığında Hasta Grubunda, Kontrol Grubuna göre anlamlı istatistiksel yüksek değerde olduğu saptandı ($p=0,015$).
15. Nöbet sayısı azaldıkça IL 10 c.378+19T>C rs1554286 homozigot varyasyonu taşıyan hasta sayısının arttığı tespit edildi ve bu sonucun FK'ya karşı koruyucu etkisi olabileceğini ve nöbet sayısını azalttığı yorumu yapılabiliriz.
16. IL 6 sitokin geninde varyasyon taşıyan olgularda patolojik EEG bulgu oranı anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,020$).

17. IL 6 sitokin genlerinde varyasyon taşıma, EEG’de patolojik bulgu saptanma riskini artırırđıđı, IL 10’da tespit edilen varyasyonun ise EEG bulgularında bozulma riskini azalttıđı, koruyucu etkisi olduđunu dűşűndűrmektedir
18. IL 10 ačíısından varyasyon taşımanın ilaca gereksinimi azalttığını göstermektedir.



7. KAYNAKÇA

1. GRAVES, Reese C.; OEHLER, Karen; TINGLE, Leslie E. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. American family physician, 2012, 85.
2. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. J Child Neurol 2002;17:44-53.
3. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri Notları. Nörolojik hastalıklar 1. cilt: 19-21.
4. 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.
5. Haspolat, Şenay, et al. Interleukin-1 α , interleukin-1 β , and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. Journal of child neurology, 2005, 20.7: 565-568.
6. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. Immunol Today 1990;11:443e9.
7. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease:Online databases, supplement 3. Genes Immun 2006;7:269e76.
8. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Febrile convulsions. In: Syder AM, Kim J, SahlCeds.Aicardi's epilepsy in children. (3rd ed.) Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2004:220-34.
9. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. Arch. Dis. Child. 2004; 89:751-56.
10. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. Epilepsia 1997; 38: 614-8.
11. Racacho L. Mc Lachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman D.E. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. Epilepsia, 41: 132-9,2000.
12. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nouman M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. Trop Doct, 30(1):25-7, 2000 Jan.
13. Canpolat M, Per H, Gümüş H ve ark. Kayseri Febril Konvülsiyon Prevalansının Araştırılması; Febril Konvülsiyon Rekürrensi ve Epilepsi Gelişimi için Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. XV. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi Özet Kitabı 2013; 93-4.
14. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der fiberkrämpfe in İstanbuler Grundschulen.Internationale Pädiatre 1998;19: 69-73.

15. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Med Bull İstanbul* 2002;17: 44-52.
16. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Eng J Med* 1992;327:1122-1127.
17. Shlomo Shinnar. Evaluation and management of simple and complex febrile seizures ACME Web-Based Monograph.
18. Lahat E, Katz Y, Bistrizter T, et al. Recurrent seizures in children with shigella associated convulsions. *Ann Neurol* 1990; 28: 393-5.
19. Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia* 1988;29:307-310.
20. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsi* 1996;2(1): 28-33
21. Teach JS, Wallace LH, Evans MJ, et al. Human herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Ped Neurol* 1999;21: 699- 703.
22. Varma RR, Febrile Seizures. *Indian J Pediatr* 2002;69: 697- 700.
23. 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.
24. Masuyama T, Matsuo M, Iohimaru T et al. Possible contribution of interferon alpha to febrile seizures in influenza. *Ped Neurol*, 27(4): 289-9, 2002.
25. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* 1985;35:1268-73.
26. E. Özyayın, 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.
27. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 2006;70:190-8.
28. H. Seğmen. İdyopatik jeneralize epilepsilerde genetiğin yeri ve SCN1A geninde D188V mutasyonu. *Nöroloji Uzmanlık tezi* 2005.
29. 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.

30. T. Sugawara, E. Mazaki-Miyazaki, M. Ito, H. Nagafuji et al. Na v1.1 mutations cause febrile seizures associated with aa febrile partial seizures. *Neurology* 2001;57:703-705.
31. L. Claes, J. Del-Favero, B. Ceulemans, L. Lagae, C. VanBroeckhoven 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.
32. 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.
33. C. Lossin, W.W. Dao, T.H. Rhodes, C.G. Vanoye and A.L. George. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002;34:877-884.
34. Özlem E.N, Hız S. Febril Konvülziyon Etiyopatogenezinde Genetiğin Rolü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017; 31(1):41-8.
35. Daoud AS1, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure*.
36. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child*. 1993 Oct;147(10):1101-3.
37. Yakut A. Febril Konvülziyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003;53-7.
38. Topçu M. Febril konvülziyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 6: 458-63.
39. Herranz JL, Tzitridiridou MK. Febrile seizures .In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopedia of Paediatric Neurology* (2nd ed) Thessaloniki : Giahoudi-Giapouli. o.e. 1999 pp 460-466.
40. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth I. Prevalence and recurrence in the first five years of age. *Br Med J.(Clin Res Ed)* 1985;290: 1307-10.
41. Knudsen FU. Febrile convulsions: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2- 9.
42. AAP. Practice parameter : the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-75.
43. Rutter N, Smales ORC. Role of routine investigations in children presenting with

their first febrile convulsion. Arch Dis Child 1977;52:188-91.

44. American Academy of Pediatrics: Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics 1996;97: 769-25.

45. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. BMJ 2001;323: 1111- 4.

46. Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. Arch Dis Child 2005; 90: 66 - 9.

47. Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al. Association analysis between the human interleukin 1 beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsion. Neurosci Lett 2002;334:68-70.

48. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi, Ankara 2006- 2010. 319-326.

49. Duffner PK, Berman H, Baumann RJ, Fisher P, Green JL, Schneider S. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. Pediatrics. 2011; 127(2):389-94.

50. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population based study.J. Pediatr (Rio J). 2015; 91(6): 512-4.

51. Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped 2003. 119-27.

52. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee on Quality Improvement : Practice parameter. The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure.Pediatrics, 97: 769-75, 1996.

53. Özmen M ve ark, Pediyatrik Nöroloji, Febril konvülziyon, Temel Pediatri, (Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A), Güneş Kitabevi, Ankara, 2010,1264-1267.

54. C Waruiru, R Appleton. Febrile seizures: an update Arch Dis Child 2004;89:751-756.

55. Chadwick DJ. Febrile seizures: An overview. Minn Med 2003;86:41-43.

56. Bethune P, Gordon KG. Which child will have a febrile seizure Am J Dis child 1993; 147: 35 - 9.

57. Vestergaard M, Busso O. Risk factors for febrile convulsions. Epidemiology 2002; 13: 282 - 7.

58. Siemens H. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart,

Thieme Verlag, 2001; 165 - 80.

59. Bhattacharya M, Kalsav, Gulati S, intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures-Paediatric Neurology 2006;34;355-59.

60. Sadleir LG1, Scheffer IE. BMJ. 2007 Feb 10;334(7588):307-11.

61. Keskin S, Yüksel A, Aksoy T, Yalçın E. Serum Ammonia Level increased during sustained seizures of childhood 1992; 3 (1).

62. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. Fever, genes and epilepsy. Lancet Neurol 2004;3: 421-30.

63. Narula S, Goraya JS. Febrile myoklonus. Neurology, 64:169-70, 2005.

64. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. Neurology 1996; 47: 562 - 8.

65. Romsan NP. Evaluation of the child who convulses with fever. Paediatr Drugs 2003; 5: 457 - 61.

66. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. Ann Neurol 1993; 34:774-80.

67. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics 1978; 61: 720 - 7.48.

68. Royal College of Physicians and British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 1991;303:634-636.

69. Özmen M. Konvülzyonlar. Düzenleyen: Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülsiv ilaç tedavisi İstanbul: Sanal matbaacılık, 93-107,1986.

70. Camfield P, Camfield C, Kurlmann 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, 145-52, 2002.

71. Yakut A. Febril Konvulziyon. T Klin Pediatri Özel 2003; 1: 119 – 126.

72. Kabakuş N. Konvülziyonlu çocuğa yaklaşım Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 101 5.

73. Robert HAH: Non Febrile Seizures. Pediatrics in view. 1997; 18: 39 - 49.

74. Knudsen FU. Febrile seizures treatment and outcome. Brain Dev 1996; 18 (6).438 - 449.

75. Merckenschlager A. Therapeutische und diagnostische leitlinien beim

- feberkampfim kindesalter. *Kinder - und Jugendmedizin* 2002; 6: 37 - 40.
76. Siemes H. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart, Thieme Verlag, 2001: 165 - 80.
77. Hamati - Haddad A, Abou - Khalil B. Epilepsy diagnosis and localisation in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998; 50 (4): 917 - 22.
78. Demirli H, Atlıhan F, Targan Ş. Çeçen E. Çocuklarda ateşli konvülziyonların tedavisinde nazal midazolam ve rektal diazepam etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Pediatri Bülteni* 2004; 11 (2): 101 - 106.
79. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18: 5 - 9.
80. Baunmann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP practice parameter. *Ped Neurol* 2000; 23: 11 – 7.
81. Berg AT, Shinnor S, Hauser WA. Predictors of recurrent febrile seizures. A prespective study of recurrent febrile seizures *N Eng J med* 1992; 327: 1122 - 27.
82. Wallace RH, Scheffer IE, Parasiwam G et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002;58: 1426 - 8.
83. Lewis DV. Losing neurons: Selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 7): 39 - 44.
84. Neubauer B. Fieberkrämpfe. Giessen Universität Eröffnungsvorlesung Hefte. 2001;1 - 20.
85. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 3rd ed. Harcourt Health Sciences Comp. St. Louis, 1999:676 - 81.
86. Baunmann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP practice parameter. *Ped Neurol* 2000; 23: 11–7.
87. Gerald M Fenickel. *Clinical pediatric Neurology. A sing and symptoms approach*. 3rd ed. WB Saunders comp, London, 1997; 18 – 9.
88. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülziyonlar. *İst Çocuk Kliniği Dergisi* 1995; 30:116 – 21.
89. Hartmut S. Unkomplizierte und komplizierte fieberkrämpfe. *Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie Leitlinien. AWMF online* 1999; Nr. 022 / 005.

90. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg E et al. Randomized phenobarbital therapy during febrile illnesses to prevent febrile convulsions recurrences. *Pediatrics* 1998; 102 (5): 51 - 4.
91. Menkes JH: Seizure disorders; Rabe EF: Febrile convulsions *Pediatric Therapies*. Rakel Series, 67-68, 1988.
92. McKinlay I, Newton R. Intention to treat Febrile convulsions with Rectal Diazepam, Valproate or Phenobarbitone. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31: 617-625, 1989.
93. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and seizure recurrence. *N Eng J Med*, 322(6): 364-9, 1990.
94. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr(Phila)*, 38(7): 387-94, 1999.
95. Scheffner D, Konig St, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, et al. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29(5): 530-42.
96. Mamelle JC, Pleasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention recurrent febrile convulsions- a randomized therapeutic assay: sodium valproate vs phenobarbital and placebo. *Neuoped*, 15: 37-42, 1984.
97. Miller V, Onetra R.T, Deinard A. S: Denver Developmental Screening Test: Cultural Variations in Southeast Asian Children. *J. Pediatr*, 1984 (104)3: 481-483.
98. Balslev T. Parental reactions to a child's first febrile convulsion: A follow – up investigation. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 446 - 9.
99. Banmer JH, David TJ, Valentine SJ, Roberts JE, Hughes BR. Many parents think their child is dying when having a first febrile convulsion. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 462 - 4.
100. Miller R. The effect on parents of febrile convulsions. *Paediatr Nurs* 1996; 8: 28–31.
101. Huang MC, Liu CC, Huang CC. Effects of an educational program on parents with febrile convulsive children. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 150 – 5.
102. Flury T, Aebi C, Donati F. Febrile seizures and parental anxiety: Does information help *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 556 – 60.
103. Kılıçturgay K. Sitokinler. Kılıçturgay K ed. *İmmünoloji* 2003 içinde. İstanbul:Nobel Güneş Kitabevi, 2003: 113-51.

104. James G Heida, Solomon L Moshe, Quentin J Pittman. The role of interleukin-1b in febrile seizures. *Brain Development* 2009;31: 388–393.
105. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Development*. 2008;30: 47–52.
106. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2018, Cilt 3, Sayı 1, 36-45.
107. Tsai FJ, Chou IC, Hsieh YY, Lee CC, Lin CC, Tsai CH. Interleukin-4 intron 3 polymorphism is not related to susceptibility to febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2002; 27(4): 271-4.
108. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:810-6.
109. <https://www.newsmedical.net/health/Cytokine-Classification.aspx>.
110. Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF-kB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
111. Abbas AK, Lichtman AH. Çeviri ed. Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 83-99.
112. Sompayrac L. How the immune system works? 1st ed. Massachusetts: Blackwell Science, 1999: 53-62.
113. Koopman P, Savelkoul H, van Benten IJ, Gerritsen J, Brunekreef B, Neijens HJ. Increased serum IL-10/IL-12 ratio in wheezing infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 112–9.
114. Özbal Y. Temel İmmünoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 23-36.
115. Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümürlü S, Özben T, Yeğin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17(10): 749-51.
116. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Eng J Med* 1994;330(26): 1880- 6.
117. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Eng J Med* 1994;

- 330(26): 1880 - 86. 39) Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T et al. Possible contribution of interferon alpha to febrile seizures in influenza. *Ped Neurol* 2002;27 (4): 289 - 92).
118. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 45-50.
119. Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: Genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia*. 2008 Nov 28. PMID:19055487.
120. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th. Ed. Saunders, 243-275, 2003.
121. Hirsch M, Lipton A, Harvey H, Gavant E. et al. Phase II study of interleukin-2 and interferon alfa as outpatient therapy for patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 1990; 8:1657-63.
122. Sosman AJ, Hanle JA, Sondel MP. In vivo activation of lymphokine activated killer activity with interleukin-2: prospect for combination therapies. *Semin Oncol (Suppl)* 1990; 17:22-30.
123. *Microbiology and Immunology On-line University of South Carolina School of Medicine*.
124. Cartmell T, Poole S, Turnbull AV, Rothwell NJ, Luheshi GN. Circulating interleukin-6 mediates the febrile response to localised inflammation in rats. *J Physiol*. 2000; 526: 653-61.
125. Lehtimäki K A, Karänen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 226-30.
126. Uludag IF, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure* 2013; 22: 457-61.
127. Nowak M, Bauer S, Haag A, et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 423-8.
128. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurological Sci* 2009; 280: 94-7.

129. Luheshi GN, Stefferl A, Turnbull AV, et al. Febrile response to tissue inflammation involves both peripheral and brain IL-1 and TNF- α in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272: 862-8.
130. Lu ZY, Gu ZJ, Zhang XG, et al. IL-10 induces IL-11 responsiveness in human myeloma cell lines. *FEBS Lett.* 1995; 377 (3):515-8.
131. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol* 2001;24: 49-53.
132. Sharafi R, Hassanzadeh Rad A, Aminzadeh V. Circadian Rhythm and the Seasonal Variation in Childhood Febrile Seizure. *Iran J Child Neurol.* 2017; 11(3):27-30.
133. Okumura A, Uemura N, Suzuki M. Unconsciousness and delirious behaviour in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 30:316-9, 2004.
134. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical Ped* 2000; 20: 227-30.
135. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 667-71.
136. Çelik T, Eke R, Çelik Ü. [The clinical characteristics of children with hospitalized for febrile seizures]. *Medical Journal of Selçuk.* 2012; 28(3):167-9.
137. Çelik T. Febril konvülziyonla başvuran hastaların sunumu. *Ege Journal of Medicine* 2011;50 : 175-177.
138. Güneş H: Febril konvülziyonlu çocuk hastaların 1 yıllık izlemi boyunca Denver II gelişimsel tarama testinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Sivas 2015
139. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001;22:451–58.
140. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1185–190.
141. Murat Özkale¹, İlknur Erol², Yasemin Özkale¹, Çağla Sarıtürk³ Çukurova Med J 2016;41(4):695-701 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi doi:

10.17826/cutf.254196.

142. Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Hoffman R. Phagocytes. In: Hoffbrand AV, Douglas RH, Keeling DM, Mehta AB, eds. *Postgraduate haematology*, 7th ed. Wiley, London, 2016.

143. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, Chiarelli F. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Ped Neurol* 2004;8:131-4.

144. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992; 33: 52-7.

145. Ranthala H, Uhari M, Tarkka H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Ped*. 1990; 116: 195-9.

146. Yoshito Ishizaki, Ryutaro Kira, Mitsumasa Fukuda, Hiroyuki Torisu, Yasunari Sakai, Masafumi Sanefuji, Naoko Yukaya, and Toshiro Hara *Epilepsia*, 50(4):761–767, 2009doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01861.

147. de Kozak Y, Verwaerde C. Cytokines in immunotherapy of experimental uveitis. *Int Rev Immunol*. 2002;21(2–3):231–53.

148. Fang IM, Lin CP, Yang CH, Chiang BL, Yang CM, Chau LY, et al inhibition of experimental autoimmune anterior uveitis by adenovirus-mediated transfer of the Interleukin-10 gene. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005;21(6):420–8.

149. Zhang X, Koldzic DN, Izikson L, Reddy J, Nazareno RF, Sakaguchi S, et al. IL-10 is involved in the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD25+CD4+regulatory T cells. *Int Immunol*. 2004;16(2):249–56.

150. Shahriyari E, Vahedi L, Roshanipour N, Jafarabadi MA, Khamaneh A, Laleh MG. Exploring the association of IL 10 polymorphisms in Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Inflammation*. (2019) 16:26 <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0230-2>.

151. Amin Shahrokhi, Ameneh Zare-Shahabadi, Mohammad Naeimi Poor, Firouzeh Sajedi, Samaneh Soltani, SamanehZoghi, Reza Shervin Badv, Mahmoud Reza Ashrafi, and Nima Rezaei *Acta Medica Iranica*, Vol. 55, No. 6 (2017).

152. Nur BG, Kahramaner Z, Duman O, Dundar NO, Sallakçı N, Yavuzer U, et al. Interleukin-6 gene polymorphism in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2012; 46(1): 36-8.

153. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci* 2014; 25(1): 129-61.

