

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

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serap Uysal

**FEBRİL KONVÜLZİYON ETYOPATOGENEZİNDE
İMMÜN SİSTEMİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevim Şahin

İstanbul – 2009

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

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serap Uysal

**FEBRİL KONVÜLZİYON ETYOPATOGENEZİNDE
İMMÜN SİSTEMİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevim Şahin

Bu çalışma 824 proje numarası ile İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

İstanbul – 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
KISALTMALAR	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8-30
A-FEBRİL KONVÜLZİYON	
1-Tanım	8
2-İnsidans	8
3-Klinik ve EEG Bulguları	9
4- Risk Faktörleri	10
5-Prognoz	12
6-Etyopatogenez	
6.1 Viral enfeksiyonlar	13
6.2 Aşılar	15
6.3 Ateş	15
6.4 Sitokinler ve immün yanıt	16
6.5 Genetik duyarlılık	17
7-Deneysel Çalışmalardaki Bulgular	18
B- MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE İMMÜN SİSTEM	
1-Merkezi Sinir Sisteminde Sitokinler	20
2-Oligoklonal Bant	23
C- SİTOKİNLER	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31-33
BULGULAR	34-43
TARTIŞMA	44-51
SONUÇLAR	52
TÜRKÇE ÖZET	53
İNGİLİZCE ÖZET	54
KAYNAKLAR	55-64

ÖNSÖZ

- Yan dal uzmanlık eğitimimi büyük katkıları ile sağladığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Serap Uysal'a;
- Eğitimim süresince yaşadığım her türlü sorunumda desteklerini yanımda bulduğum değerli Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu ve Prof. Dr. Haluk Çokuğraş'a;
- Tezimle ilgili tüm laboratuvar çalışmalarını büyük bir titizlikle yönlendiren, tek başıma asla üstesinden gelemeyeceğim prosedürleri tamamlamamı sağlayan, sonuçların değerlendirilmesinde büyük emeği geçen İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli'ye;
- Tezim ve eğitimimle ilgili fikir ve yardımlarından dolayı minnettar olduğum Nöroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Çiğdem Özkara'ya;
- Tezimle ilgili maddi desteği sağlayan İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;
- Eğitimim ve çalışma yaşamımda manevi desteğini esirgemeyen SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Yardımcısı Dr. Fügen Pekün'e;
- Tezimin tüm olgoklonal bant ve sitokin çalışmalarını titizlikle gerçekleştiren Dr. Sibel Yentür ve Nöroimmünoloji Laboratuvarının diğer çalışanlarına;
- Olgu toplamamda gösterdiği kolaylık ve bana kendi tezini verme inceliğini göstererek kaynak sağlamadaki desteğinden dolayı Prof. Dr. Yücel Taştan'a;
- Olguları toplamada desteğini aldığım SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi Prof. Dr. Murat Elevli'ye;
- Eğitimim süresince gösterdikleri yakınlık ve destek nedeniyle Anabilim Dalımızın tüm saygıdeğer hocalarına;
- Tezimle ilgili olgu ve örnekleri, ancak onların yardımı ile toplayabildiğim, kendilerinde gördüğüm eğitim hevesinin bana coşku verdiği, SB Okmeydanı Eğitim

ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği asistanlarına, yardımlarını esirgemeyen hemşirelerine;

- Olgularımın serum örneklerini hazırlamaktaki desteklerinden dolayı SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğinin tüm uzman doktorlarına, teknisyen ve çalışanlarına;
- Eğitimim süresince yoğun çalışma tempomuzu beraber paylaştığımız EEG Laboratuvarının sevgili personeline;
- Eğitimim sırasında beraber çalıştığım uzman, asistan, hemşire, daima yardımımıza koşan sekreterlerimize ve yardımcı personelimize;
- Eğitimimin, ancak onlarla mümkün ve anlamlı olduğu hastalarım;
- Güçlükleri, yanımda olmaları ile aştığım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevim şahin

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tüm maddi desteği, İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanmıştır. Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sevim Şahin

KISALTMALAR

AGE: Akut gastroenterit
BOS: Beyin omurilik sıvısı
°C: Santigrad derece
CMV: Sitomegalovirüs
COX: Siklooksijenaz
DNA: Deoksiribo nükleik asit
EEG: Elektroensefalografi
EP: Endojen pirojen
FK: Febril konvülsiyon
GABA: Gama amino bütirik asit
HHV: İnsan Herpes virüs
HLA: İnsan doku antijeni
HSV: Herpes simpleks virüs
Ig: İmmunglobülin
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
İEF: İzoelektrik fokuslama
KBB: Kan beyin bariyeri
kD: Kilodalton
LPS: Lipopolisakkarid
M: Matriks
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS: Merkezi sinir sistemi
MTS: Mezial temporal skleroz
NK: Doğal katil hücre
NO: Nitrik oksit
O-ALB: BOS/ serum albümin oranı
O-IgG: BOS/serum IgG
OKB: Oligoklonal bant
PG: Prostaglandin
RSV: Respiratuar sinsisyal virüs
Th: Yardımcı T hücresi (T helper)
TNF: Tümör nekroz faktör

GİRİŞ ve AMAÇ

Febril konvülziyonların (FK), çocukluk çağının en sık görülen konvülziyonları olması, hastaların % 2-4'ünde afebril nöbet ortaya çıkabilmesi, bunların çoğunluğunda da daha sonra epilepsi gelişmesi riskinin bulunması nedeniyle, FK etyopatogenezini anlamak üzere pek çok klinik ve deneysel araştırma yapılmıştır (1,2,3,4,5,6). Bu çalışmalarda, proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin üzerinde durulmuş, viral etyolojiler araştırılmış, bazı genetik çalışmalar yapılmıştır (7,8,9,10,11,12,13,14). Buna karşın aydınlatılamamış pek çok nokta vardır. Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan uzamış FK ile sonraki dönemde temporal lob nöbetlerinin ortaya çıkabileceğinin ispatlanması ve FK ile mezial temporal skleroz arasındaki çok tartışılmakta olan ilişkinin varlığı, FK ile ilgili araştırmaları oldukça ilgi çekici kılmaktadır (4,12,14).

Aşıların febril konvülziyonu tetikleyebildiğinin bilinmesi, FK'un sıklıkla viral etkenlerle birlikte olması, bu etkenlerden olan 'insan herpes virus- tip 6' (HHV-6) 'nın, ensefalit öyküsü olmayan temporal lob epilepsili bazı hastaların beyinlerinden izole edildiğinin bildirilmesi, immünitinin, FK etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2,7,15,16).

Bu bilgiler ışığında, FK geçiren hastalarda, immün sistemin farklı yönlerdeki aktivasyonunu değerlendirebileceğimiz sitokinlerin, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeylerini ölçerek ve humoral immün sistemi değerlendirmek üzere immünglobülin-G indeksi ve oligoklonal bant çalışmasını yaparak, FK etyopatogenezinde immün sistemin rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Virüsle enfekte olan hücrelerin, buna cevap olarak salgıladığı tip 1 interferonlardan olan interferon- β , proenflamatuar etkili bir sitokin olan IL-12, antienflamatuar etkili IL-10, bu amaçla belirlediğimiz sitokinler oldu.

FK geçiren hastalardan, ateş odağı belirlenemediği ya da 1.5-2 yaş altında olup merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu bulguları silik olabileceği için lomber ponksiyon yapılmış ve MSS enfeksiyonu dışlanmış olan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

GENEL BİLGİLER

A. FEBRİL KONVÜLZİYON

1. Tanım

Febril konvülziyonlar (FK), intrakranyal enfeksiyon ya da tanımlanabilir başka neden olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan seyrek nöbetler olarak tanımlanabilir (17). NIH (İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından yapılan tanımlamaya göre, genellikle 3 ay -5 yaş arasında ateşle birlikte ortaya çıkan, intrakranyal enfeksiyon lehine bulgu veya nöbet nedeni olabilecek başka bir durumun saptanmadığı bir olay olarak belirtilir. ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği) tarifine göre ise, 1 aydan sonraki çocukluk çağında, daha önce yenidoğan nöbeti ya da tetiklenme olmaksızın nöbet öyküsü olmayan hastalarda, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu dışındaki bir ateşli hastalık ile birlikte ortaya çıkan, akut semptomatik nöbet kriterlerine uymayan konvülziyon olarak tanımlanır. Her iki tanımda; yaş, ateşin varlığı ve nöbet, ana temayı oluşturmaktadır (1,18,19).

Öncesinde ateşsiz nöbetleri olan çocuklardaki ateşli nöbetler, FK tanımının dışında kalmaktadır. Ayrıca ateşsiz nöbetlerin olduğu epilepsiden ayırt edilmelidir (Konsensus Geliştirme Paneli, 1980). Ateşle ortaya çıkan tüm paroksizmal olaylar FK değildir (17).

Yaş sınırı tam olarak belirlenemediği halde, üst yaş sınırı sıklıkla 5 yaş olarak düşünülür (17). Genellikle 6 ay- 3 yaş arasında ortaya çıkar, 4 yaştan sonra görülme oranı % 6-15'tir (1).

Pnömoni, salmonella veya şigella enfeksiyonları, anormal BOS bulguları olmaksızın beyin hasarına yol açabilirler, ama bunlar gerçek FK sayılmazlar. Buna karşın kalıcı nörolojik hasara yol açsa bile beyin hasarının nedeni veya spesifik etki mekanizması gösterilmediği sürece, ateşli epilepsi statusu, FK sendromları içine dahil edilmelidir (17).

2. İnsidans

FK insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'daki çalışmalarda % 2-5 oranında bildirilmektedir (1, 17). Hindistan'da % 5-10, oranı verilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, enfeksiyonların sıklığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan semptomatik nöbetler nedeniyle doğru verilere ulaşmak güçtür (1).

Bazı batılı olmayan ülkelerde, Japonya'daki % 8.8 ve Marianna adalarındaki % 14'e varan oranlar gibi daha yüksek sıklık bildirilmiştir (1,17, 20).

Erkeklerin kızlara oranında, 1.4/1- 1.2/1 gibi değişen değerler vardır ve erkeklerde daha sıktır (17).

3. Klinik ve EEG Bulguları:

Ateşle ortaya çıkan nöbetler, 3 alt grup oluşturur (17).

1. En büyük önemli alt grup, bireysel yatkınlık nedeniyle ateşle nöbet geçiren çocuklardır. Bu sıklıkla, genetik özelliklerle ilişkilidir.

2. Ateşli hastalığın yol açtığı beyin harabiyeti nedeniyle nöbet geçirilmesi.

3-Epilepsisi olup, ateşin nöbet tetikleyicisi olarak davrandığı grup.

FK, tipik olarak enfeksiyon hastalığı başlangıcında, ateşin yükselme döneminde meydana gelir ve çoğunluğunda ateş, 40.2 °C'yi geçmez. Karakteristik klinik bulgu, başlangıçta hızlı ateş yüksekliğinin olmasıdır (21).

FK olgularının çoğunluğu iyi gidiş gösterir. İyi gidişli olmayanlar ise daha ciddi olan alt sendromlara dahildir (17). Bu tip alt sendromlarda, FK'nın 5 hatta 10 yaş ötesine uzaması veya febril nöbetlerin başlamasını takiben farklı tip ve ciddiyette nöbetlerin ortaya çıkması görülebilir (22). Bununla birlikte nöbet süresi ve klinik özellikleri, klinik gidişin iyi göstergesi olmadığı için bu tip sendromların klinik olarak tanınması zordur (17).

FK'nın 15 dakikadan uzun sürmesi, 24 saatlik süre içinde birden fazla tekrarı, fokal olması, hastanın serebral felç gibi bilinen nörolojik hastalığının olması, ebeveynlerden veya kardeşlerden birinde afebril nöbet öyküsü olması kompleks FK tarifini oluşturur (23,24). İzlemede, epilepsi gelişimi için yüksek risk faktörü oluşturan değişkenleri belirler (24).

Kompleks FK, tüm FK'lar içinde % 9-35 oranındadır. Febril status epileptikusun oranı ise tüm status epileptikus olguları içinde % 25'tir (1).

FK'da tipik EEG boşalımının varlığı birkaç olguda gösterilmiştir. Ateşle tetiklenen senkopal veya anoksik ataklarda bulunmayan bu boşalımın, gerçek FK olanların tümünde olduğu düşünülür (17).

FK olmasa da ateşle birlikte EEG bulguları ortaya çıkabilir. Yaşları 2-13 arasında değişen ve 10 dakikadan kısa süreli febril deliriyum gösteren 20 çocuğun EEG spektral analizinde, oksipital ritmin korunmasıyla birlikte, delta frekans bandında % 65 artma olduğu,

anormal EEG bulgularının birkaç gün içinde düzeldiği, bunun klinik düzelme ile paralel gittiği, deliriyum göstermeyen febril bir hastada da posterior yavaşlamanın bulunduğu bildirilmiştir (25).

Kompleks FK nedeniyle EEG tetkiki istenen 175 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; anormal EEG bulgularının, 3 yaş üzerinde olan, FK sonrası ilk 7 gün içinde tetkik yapılan, anormal nörolojik muayene bulgusu olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre ailede FK öyküsü olanlarda normal EEG bulguları daha sık izlenmiştir (26).

4. Febril Konvülziyonda Risk Faktörleri

Ana risk faktörleri yaş, ateş ve genetik eğilimdir. Daha az önemli diğer faktörler, FK oluşumunu kolaylaştırabilen ve kliniğini etkileyebilen prenatal ve perinatal anormal olayların bulunmasıdır (17, 27). Çocuğun başlangıçtaki gelişimi ile FK'nın klinik özellikleri ve seyri arasında kesin bir ilişki yoktur (28).

Çalışmalar, önceki gelişimsel anormalliklerin komplike FK nedeni olabileceğini ve daha ciddi klinik gidişe yol açabileceklerini göstermektedir (17,29).

4.1. Ateş:

FK sırasındaki ateşin derecesi değişkendir. Dörtte üçünde 39 °C ya da daha yüksek, dörtte birinde ise 40 °C üzerinde ateş saptanır (17). Enfeksiyöz etkenin, ateşin derecesinden bağımsız olarak rolü olup olmadığı tartışmalıdır. Viral enfeksiyonlarla daha sık izlenmesi, muhtemelen viral enfeksiyonların daha sık olmasından kaynaklanmaktadır (30). Bununla birlikte uzun fokal nöbetler, tanımlanmış viral enfeksiyonlarda daha sıktır (17).

Bakteriyel enfeksiyonlar daha seyrek olarak FK nedenidir, ancak akılda tutulmalıdır (17). Spesifik enfeksiyonlarla FK sıklığı artmış olarak bildirilmektedir. Şigella ile olan FK oranı, bir çalışmada, %19.7 bulunmuş, ortalama 9.7 yıl izlenen 66 hastadan yalnızca 2'sinde nöbet tekrarı olmuştur. Bu hastalarda ortaya çıkan konvülziyon toksemi ile ilişkilendirilmiştir (31).

Aşılama sonrası ortaya çıkan ateş, FK'yı tetikleyebilir. Büyük bir çalışmada, aşılama sonrası nöbet geçiren çocukların yarısından fazlasında geçmişte nöbet, ya da kardeş veya ebeveynlerde FK öyküsü saptanmıştır. Bu tip olguların çoğunda prognoz iyidir. FK nedeni,

çoğunlukla boğmaca ya da kızamık aşısıdır (17,32). Kızamık aşısına bağlı FK, % 1.9 iken hastalıkta bu oran % 7.7'dir (17).

FK geçiren 101 çocukta yapılan bir klinik çalışmada, ateş derecesi, FK geçirmeyen ateşli çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). FK tekrarında da ateş yüksekliği önemli bir faktördür.(2, 33)

Süt çocuğu ve küçük çocukların FK ve ateşsiz nöbetlere eğilimi, çocuk beyninin immatüresine bağlanmıştır (7). Nöbete duyarlılık, yaygın olarak adlandırıldığı gibi nöbet eşiği, nöronal eksitasyon ve inhibisyon arasındaki hassas dengeye bağlıdır ve küçük çocuk ile yaşlılarda daha yüksektir (7,34).

4.2. Yaş:

FK geçiren çocukların % 80'i 4 yaş, % 90'ı 5 yaştan önce geçirmiş olurlar. Ortalama yaş, cinsiyet ve nöbet tipine bağlı olarak, 17-23 ay arasındadır. 6 aydan önceki nöbetlerin MSS enfeksiyonu ile ilişkisi vardır. Tek taraflı ve ciddi nöbetler, bilateral ve kısa süreli olanlara göre daha erken yaşta ortaya çıkar (16. aya karşılık 21. ay). ilk FK nadiren 5-6 yaşta ortaya çıkabilir. FK'un 5-6 yaştan sonra da devam edebildiği bilinmektedir (17).

4.3. Genetik faktörler:

FK'lu hastaların ailelerindeki FK sıklığı, genel popülasyona göre artmıştır. % 17- 31 arasında yüksek oranlar bildirilmektedir (7,17). Ebeveynlerden çocuklara geçiş sıklığı ve çoğu çalışmada % 25'in altında kalan katlanma oranı resesif geçişi dışlamaktadır. Çoğu çalışma, düşük penetrans ve değişken ifade ile giden baskın ya da polijenik kalıtım tipini düşündürür. Son zamanlarda polijenik kalıtım üzerinde daha çok durulmaktadır (7,17,35).

Bir çocukta FK olan ailelerde, diğer çocukta FK riski ampirik olarak %10'dur. Ebeveynlerden birinde de FK varsa bu oran daha yüksek olur ve her iki ebeveyn de FK geçirmişse %50'ye ulaşır (17).

5. Febril Konvülsiyonda Prognoz

5.1. Febril konvülsiyonda rekürrens:

FK'da yayınlanan rekürrens oranları %21-47 arasında değişmektedir (36,37,38). Rekürrensi etkileyen pek çok faktör vardır (7):

- 1) İlk FK'nın erken yaşta geçirilmesi en önemli risk faktörüdür (36,37).
- 2) Aile öyküsü (37,38). Pozitif aile öyküsü ile epilepsi riskinin artışı konusunda görüş birliği yoktur.
- 3) Kompleks ve atipik FK'da rekürrens daha siktir. Bu görüşte olmayan yazarlar da vardır (37,38).
- 4) Bazı çalışmalarda, ilk FK sırasındaki ateş yüksekliği ile rekürrens arasında negatif ilişki olduğu belirtilmektedir (7).

5.2. Febril konvülsiyon ve epilepsi ilişkisi:

FK'ların ateşsiz nöbetler tarafından izlenmesi, genel popülasyona göre 2-10 kat yüksektir. Hastaların %2-7'sinde meydana gelmektedir (17).

Bir çalışmada, 1708 adolesanla yapılan anket sonucu, FK öyküsünün %3.3 bulunduğu ve bunlardan 2'sinde epilepsi gelişmiş olduğu, epileptiform EEG bulgularının, jeneralize tonik klonik epilepsi gelişen 1 olguda saptandığı bildirilmiştir (39).

Başka bir çalışmada, FK öyküsü olan 109 epileptik hasta değerlendirilmiş; mezial temporal skleroz (MTS) bulunan hastalarda FK yaşının daha küçük, febril status öyküsü ve kompleks FK'nın daha sık olduğu saptanmıştır. Jeneralize epilepsi hastalarında ise ilk FK ile ilk afebril nöbet arası periyodun kısa olduğu, tek FK oranının diğer gruba göre daha yüksek ve ailede epilepsi öyküsünün daha sık olduğu bildirilmiştir (3).

Fokal özellikte FK geçirilmesi, uzayan nöbet, ilk 24 saat içinde nöbet tekrarı, afebril nöbet olasılığını güçlendirmektedir (7). (Tablo 1)

Tablo 1: FK sonrasında uyarılmamış nöbetlere zemin hazırlayabilecek nedenler (7).

Çalışma	Bireysel risk faktörleri
Annegers ve ark. (1987) (68-11)	Kompleks bulgular: Fokal Uzamış nöbet (≥ 30 dk) İlk 24 saat içinde nöbet tekrarı
Verity ve Golding (1991) (68-12)	İlk febril nöbet: Fokal bulgular Herhangi febril nöbet: Fokal bulgular Uzun nöbet süresi (>15 dk)

Aynı aile üyeleri içinde absans epilepsi ve artmış FK sıklığı tanımlanmıştır (40). Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada ise deneysel FK sıklığının jeneralize tonik klonik epilepsiyi tetiklemesine karşın, absans epilepsi üzerinde etkisi olmadığı belirtilmektedir (41).

Fokal kortikal lezyon oluşturulan sıçanlar incelendiğinde, hipertermiye maruz bırakılanların %86'sında spontan, rekürren, aynı taraf amigdala bölgesinden köken alan nöbetlerin ortaya çıktığı, ayrıca kontrol grubuna göre hafıza ve öğrenme ile ilgili testlerde hafif bozukluk saptandığı belirtilmiştir (42).

6. Febril Konvülziyonda Etyopatogenez

6.1. Viral enfeksiyonlar:

FK olgularının büyük çoğunluğunda neden veya tetikleyici olay, viral enfeksiyonlardır (2,7). Bununla birlikte ateşi tetikleyerek mi, yoksa nörotropik etkiyle mi buna neden oldukları sorusu cevaplanmış değildir (7). Viral enfeksiyonların etyolojideki rolü şu şekilde ortaya çıkmaktadır:

- a) Ateşe yol açması,
- b) Ateşin, bireye ait konvülziyon eşiğini aşacak şekilde yükselmesi,
- c) Enfeksiyonla ilişkili olarak artmış sitokin ve bireyin enfeksiyona immün cevabı (43).

Bazı hastalıklarda, yüksek ateşe rağmen nöbetin olmaması (bronkopnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi), ateş dışında, enfeksiyöz etkenin de FK'da rolü olabileceğini düşündürmektedir (7,44). FK ile birlikte viral enfeksiyon oranları, azalan sıklığa göre şu şekildedir: HHV-6 %35, adenovirüs %13.8, RSV % 10.7, HSV-1 %9.2, CMV %3, HHV-7 %2.3 (2).

Virüsün izolasyonu, etkene göre farklılık gösterir. Meningoensefalit etkeni ve bazen nöbet nedeni olabilen enterovirüsler, semptomatik hastalarda BOS'tan izole edilebilir. Buna karşın, herpes ensefalitinde virüsün izolasyonu çok zordur (7).

FK geçiren hastaların %50'sinde uygulanmakta olan kültür teknikleri ile virüs elde edilebilir (7,45). İzole edilebilen virüsler, enterovirüsler (coxsackie, echovirüs), adenovirüs, influenza, parainfluenza virüs ve RSV'dir. Rantala ve ark.'nın (45) çalışmasına göre bir virüsün BOS'tan izole edilmesi, MSS enfeksiyonunun önemli bir göstergesidir.

BOS'taki viral etkenlerin artan duyarlılıkla saptanmasında, son yıllarda uygulanan PCR yöntemi etkili olmuş, böylece patogeneze yaklaşım değişmiştir (7,46). HSV, HHV-6 ve HHV-7'nin beyin dokusu ve BOS'ta saptanabilmesi bu yöntemle mümkün olabilmıştır (7,47). FK'lu olguların %30'unda HHV-6 saptanmıştır (7,48,49). Ekzantem subitum (ES) geçirmiş olan ve nörolojik semptomu bulunan hastaların BOS'larında da HHV-6 virüsü saptanmıştır. ES ile birlikteki kompleks ve tekrarlayıcı nöbetlerden, MSS'nin HHV-6 ile enfekte olmasının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (7). HSV, HHV-6, HHV-7, HHV-8'in beyin dokusunda gösterilmesi, bu virüslerin nörotropik karakterde olduğunu göstermektedir (7,50). HHV-6 ve HHV-7 ile ilişkilendirilen ciddi MSS bulguları bildirilmiştir (7,51,52).

ES olan hastalarda, FK'un sık görülmesi dikkat çekici olmuştur. Kondo ve ark. (53) atipik FK'lı hastalarda, ES'den 9-31 ay sonra BOS'ta HHV-6 DNA saptamıştır. Buna dayanarak, HHV-6'nın MSS'yi latent olarak enfekte ettiği, çeşitli etkenlerle yeniden aktive olarak, tekrarlayan FK nedeni olduğu sonucuna varmıştır. Çalışmalara göre bir herpesvirüs ile aktif enfeksiyon, başka bir herpesvirüsün reaktivasyonuna neden olabilir ve BOS'ta saptanan virüs primer hastalığın nedeni olmayabilir (7,54).

Enfeksiyon etkeni, nöbet karakterini de etkileyebilmektedir.Örneğin, tekrarlayan nöbetlerin, özellikle influenza enfeksiyonu ile birlikte olduğu belirtilmiştir (55). İnfluenza enfeksiyonu ile birlikte olan nöbetler, çoğunlukla kompleks ve uzamış karakterdedir, böylece ensefalopatiden ayrımının yapılması güçtür (2). IFN- α ve IL-6'nın influenza enfeksiyonu olan

va FK geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış; influenza enfeksiyonundaki nöbetlerin patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (2). Kwada ve ark. (56) ensefalopati ve febril nöbetlerin, viral enfeksiyonun ciddiyeti ile değil, sistemik immün cevaba bağlı olarak ortaya çıktığını ne srmştir.

Sonuç olarak FK patogenezinde enfeksiyöz etkenler önemli rol oynar. FK geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında, viral enfeksiyon sıklığı benzerdir. Muhtemelen, ateş tetikleyici etken olmakla birlikte, enfeksiyon dışında, çocuğun konvlziyona eğilimini oluşturan farklı faktörler mevcuttur (2).

6.2. Aşılar:

İlk 3 yılda, aşıya bağlı FK, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (veya kızamık-kızamıkçık) aşısı ile ilişkilidir. Difteri-boğmaca-tetanoz aşısı (DBT) ile FK riski ilk gün yüksektir. MMR aşısı ile olan duyarlılık, ateş periyoduna bağlı olarak, 7-14. gnlerdedir. Aşı ile ilişkili FK geçiren hastalarda FK rekürrensi ve ailede FK yks sıktır (2).

6.3. Ateş ve immünite:

Hipertermi, proenflamatuar sitokinlerin (IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi) salınımını uyarır (57). Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan hipertermi ile glutamatın kortikal konsantrasyonunda artış ve nöbet eşiğinde düşme gözlenmiştir (58). Chen ve ark. (59) ise genç sıçanlarda hipertermiye bağlı olarak hipokampusta artmış GABA-erjik inhibisyon saptamışlardır. Bunun muhtemelen cAMP bağımlı proteinkinazın uyarması ile olduğu dşnlmştir (7,59).

Ateşin immün sistem üzerindeki etkileri oldukça geniş biçimde araştırılmış olmakla birlikte konak savunmasında doğrudan yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. 37-40 °C ateşte, ateşin oluşuna neden olan IL-1'in bilinen etkinlikleri dışında, nötrofil ve makrofaj fonksiyonları ve T hücre aktivasyonu artar, doğal katil (NK, 'natural killer') hücre etkinliği ise zayıflar (60).

Çoğunlukla evre sıcaklığının artırılması yoluyla vücut ısısının 41 °C zerine çıkması haline işaret eden, akut faz cevabının görülmediği yapay hipertermi bundan farklı bir durumdur. Hipertermi, sitotoksik T lenfosit fonksiyonunu inaktive eder ve lenfositlerin yaşam sürelerini kısaltır (60).

Ateş cevabı, aktive konak hücreleri tarafından üretilen endojen pirojenler (veya pirojenik sitokinler) tarafından oluşturulur. Konak hücrelerinin uyarılmasını sağlayan, ekzojen pirojen denen, gram (–) veya (+) bakterilerin hücre duvarı komponentleri, bakteriyel toksinler, viral dsDNA gibi dış kaynaklı faktörlerdir (7).

Termoregülasyonda, rostral hipotalamus civarındaki preoptik bölge majör rol oynar. Beyin sapı ve spinal kord ile birlikte çalışır (61). Preoptik alanda, hipotalamik veya çekirdek temperatürdeki minimal değişikliklere duyarlı nöronlar bulunur. Ayrıca periferdeki termoreseptörlerden ulaşan sinyaller, lateral spinotalamik traktus yoluyla preoptik bölgeye ulaşır (62).

Endojen pirojenlerin (EP), preoptik alandaki termosensitif nöronları etkilediği düşünülmektedir. EP'lerin MSS'deki etki mekanizmalarına ilişkin pek çok yol ileri sürülmüşse de, PGE2 beyine sinyal ileten majör etken olarak düşünülmektedir. (7,62). Buna uygun olarak PGE2 konsantrasyonları, vücut ısısının yükselmesi ve düşmesine göre dalgalanma gösterir (7,63).

Sitokinler, ateşin oluşumunda, muhtemelen çoklu yolları kullanarak, çok önemli bir role sahiptir. MSS enfeksiyonlarında bu rol çok açıkken, FK'da tanım olarak intraserebral enfeksiyonun yokluğu ve BOS sitokinlerinin genellikle yüksek olmaması sebebiyle net değildir (7).

6.4. Sitokinler ve immün yanıt:

Enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıkan ateş, immün cevabın bir sonucudur. Özellikle proenflamatuar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 , TNF- α ve antienflamatuar sitokin olan IL-10 önemlidir.

TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IFN- γ temperatürün düzenlenmesinde rol oynayan başlıca pirojenik stokinlerdir (7).

Akut ensefalopati tablosundaki 22 çocuktan, viral ensefalite bağlı prodromal semptomlar gösteren 17'sinde (%77), IFN- α gibi sitokinlerin üretimi yanında, kan-beyin-bariyeri (KBB) geçirgenliği artışı ve buna bağlı olarak, bir antijen cevabı ve MSS otoimmünitesini yansıtabilecek BOS sitokin yüksekliği saptanmıştır(2).

Çalışmalar, beyinde, sistemik enflamatuar reaksiyona cevap olarak sitokin üretiminin olabileceğini göstermektedir (7,64,65). Bu nedenle sitokinlerin FK'daki rolü dışlanamaz.

Alternatif olarak sitokinler, KBB hücrelerinde PGE2 üretimine neden olarak, beyine PGE2 cevabının iletilmesine ve böylece FK oluşumunun tetiklenmesine neden oluyor olabilir(7).

MSS enfeksiyonlarında da lokal (intraserebral) iltihabi reaksiyon sitokinlerle sağlanır. Çalışmalarda elde edilen veriler, MSS’de sitokin üretiminin olduğunu göstermektedir. MSS’de yer alan astrositler, mikrogial ve endotelyal hücreler IL-1, TNF- α üretebilir. Farelerde, T-hücreden bağımsız akut ensefalit yapabilen veziküler stomatit virüsü ile enfekte edildiklerinde, astrosit ve mikrogial hücrelerin IL-6 salgıladığı gösterilmiştir. MSS enfeksiyonlarında pirojenik sitokinler BOS’ta artar. Bakteriyel menenjitlerde, BOS’ta lökosit artışı olmadan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 artmış olarak bulunur ve bu ürünlerin MSS’deki hücreler tarafından salındığını destekler. Sitokinlerin BOS’ta yüksek konsantrasyonda olması, nöbet ve diğer nörolojik komplikasyonlarla bağlantılıdır (7).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, FK geçiren hastaların serumunda IL-1 β , PGE2, PGF2 α ve PGD2 düzeyleri, BOS’ta ise PGD2 ve TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu, 3 ay sonra ise FK’daki artmış IL-1 β düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir (13). IL-1 β düzeylerinde anlamlı fark saptanamadığını bildiren yayınlar da vardır (21).

Konvülsiyona duyarlı çocuklardan elde edilen hücreler daha fazla proenflamatuar sitokin veya alternatif olarak konvülsiyona karşı savunma mekanizması olarak daha fazla antienflamatuar sitokin üretiyor olabilir (66). IL-1 β dahil proenflamatuar sitokinlerin, MSS’de eksitasyon veya enflamasyon sırasında salınan nörotoksik nörotransmitterlerin etkilerini düzenledikleri bilinmektedir (67).

6.5. Genetik duyarlılık:

Son zamanlarda, sitokin gen polimorfizmleri önemli oranda ilgi çekmektedir. Çünkü sitokin genlerine ilişkin farklı alellerin, farklı immuno-enflamatuar hastalıklarla ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (14,68).

FK ve enfeksiyonlar arasındaki muhtemel ilişkiye dayanarak, bunun spesifik haplotip tipleri ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, spesifik HLA bağlantısı saptayamamıştır (7). Ayrıca Fc γ reseptörü, Toll-like reseptör, sitokinler, kemokinler veya diğer reseptörler gibi doğal immüniteyle ilişkili ve enfeksiyon seyrini etkileyebilecek yeni

genetik polimorfizmler araştırılmış ve saptanmıştır (7,69,70). Örneğin IL-1 β gen polimorfizmi, epilepsi ve uzamış FK'a duyarlılıktan sorumlu olabilir (69)

IL-1 β gen polimorfizmi, FK ile temporal lob epilepsisi (TLE) arasında ortak bir noktayı ortaya koymaktadır. TLE'li hastalarda sık olan IL-1 β sitokin gen polimorfizminin, FK hastalarında da kontrollere göre sık olduğu bildirilmiştir (8,11,71). Bu görüşe karşıt olanlar da vardır (12).

Temporal lob epilepsisinin (TLE) hipokampal skleroz (HS) ile birlikte olan ya da olmayan tiplerinde, IL-1 β geninin başlatıcı bölgesindeki biallelik polimorfizmin dağılımında farklılık saptanmıştır (72). HS'un bulunduğu hastalarda, daha fazla IL-1 β üretildiği ve FK gibi minör olayların HS'a neden olan bir kaskadı tetiklediği düşünülmüştür (14).

IL-1 β 'nın proenflamatuar bir sitokin olmasından yola çıkarak, antienflamatuar sitokin olan IL-4 araştırılmış, ancak IL-4 intron3 gen polimorfizmi ile ilgili anlamlı bulgu elde edilmemiştir (68).

FK ve çocukluk çağı absans epilepsisinin artmış sıklıkta bulunduğu bir ailede, GABA-A reseptörü, γ -2 alt ünite (GABRG2) mutasyonu saptandığı belirtilmiştir (40).

FK ve epilepsi gibi multifaktöriyel hastalıklarda polijenik geçişin belirsizliği nedeniyle genetik çalışmalar güçtür. Sitokin genlerinin, sitokin ekspresyonu ve immün aracılı patojenik süreçlerin düzenlenmesiyle ilişkisi olabilir (73).

7. Deneysel Çalışmalardaki Bulgular

Lipopolisakkarid ve kainik asit uygulayarak FK'un uyarıldığı sıçanlarda, FK geçirmeyenlere göre hipotalamus ve hipokampusta IL-1 β artışı olduğu belirtilmiştir. intraserebroventriküler olarak IL-1 β verilen sıçanlarda FK oranının yüksek olduğu, intraserebroventriküler olarak verilen IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1 ra) ise artan dozlarda verilmesiyle antikonvülzan etki gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmadan, IL-1 β 'nın artmış miktarının FK'ya neden olabileceği, bunun nedeninin, bu sitokinin aşırı üretimi ya da IL-1 β /IL-1ra oranındaki değişim olabileceği sonucu çıkartılmıştır (5).

Deneysel uzamış FK'nın, immatür sıçanlar üzerine etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmış bir çalışmada, seri MRG incelemelerinde, sıçanların %75'inde 24. saatte, %87.5'inde ise 8. günde, anormal T2 sinyal değişiklikleri saptanmıştır. Hipokampusun %75, piriform korteksin %87.5, amigdalanın %25 oranında etkilendiği belirtilen çalışmada,

epileptogenezi ortaya koymak üzere yapılan patolojik çalışmalarda ise hücre ölümü ya da hasarı tespit edilmemiştir (74).

Lipopolisakkarit (LPS) ve subkonvülzan dozdaki kainik asit kullanılarak oluşturulmuş FK hayvan modelinde, ilk 72 saatteki beyinin patolojik incelemeleri, kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir (75).

Hipertermiye bağlı konvülziyon oluşturulan sıçanlarda, amigdalanın patolojik incelemelerinde, santral nükleus, hipokampusun CA3 ve CA1 piramidal hücre tabakasında etkilenme ile ilişkili olarak argirofilik nöronlar saptanmıştır. Anlamli DNA parçalanmasının eşlik etmediği bu değişikliklerin en az 2 hafta devam ettiği, 4 hafta sonra ise kaybolduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, hipertermi ile ilişkili konvülziyonların, nöronal yapılarda geçici değişiklikler oluşturduğu sonucuna varılmıştır (76).

Deneyssel olarak uzamış FK sonrasında, sıçanlardaki hipokampal değişikliklerin incelendiği bir çalışmada, sadece Mossy liflerinde değişiklik saptandığı belirtilmiştir. Nöronal ve glial kayıp olmaksızın iletişim ağındaki değişikliğin (aksonal liflerin etkilenmesi ile) epilepsi patogenezi açıklayabileceği belirtilmiştir (77).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, erken dönemde FK geçirmesi sağlanan hayvanların, psikolojik testlerinde hafıza problemleri saptandığı, bunda hipokampusun rolü olabileceği bildirilmiştir (78).

B. MERKEZİ SINIR SİSTEMİ VE İMMÜN SİSTEM

1. Merkezi Sinir Sisteminde Sitokinler

Sitokinler ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında iki yönlü bir ilişki vardır. Sitokin dengesi ve MSS fonksiyonları ile ilişkili olarak çeşitli seviyelerde düzenleme meydana gelir. Sistemik olarak ya da MSS’de üretilen sitokinler, çeşitli hücre tipleri üzerinde etki gösterir ve her biri diğerinin sentezini düzenler. Ayrıca MSS’deki nörotransmitterler, kotransmitterler ve diğer mediyatörlerin sitokin üretimini ayarlama etkisi vardır (79).

Sitokinler, hücrelerarası haberleşmede ve hücrelerin uyarılmasında multifonksiyonel rol oynar. Sitokinler, fonksiyonel olarak, pro-enflamatuar (Th1 tip, uyarıcı) ve anti-enflamatuar (Th2 tip, inhibitor) olarak 2 gruba ayrılır (79). Sitokinlerin MSS üzerine etkisi, direk veya indirek yolla olur (5,25,80,81):

1-Direk etki: Beyinde yer alan sitokinler, değişik nöronal hücelere etki eder.

2-Sekonder etki: Sitokin, diğer hedefleri etkileyerek, bunların MSS üzerinde etkide bulunmalarını sağlar.

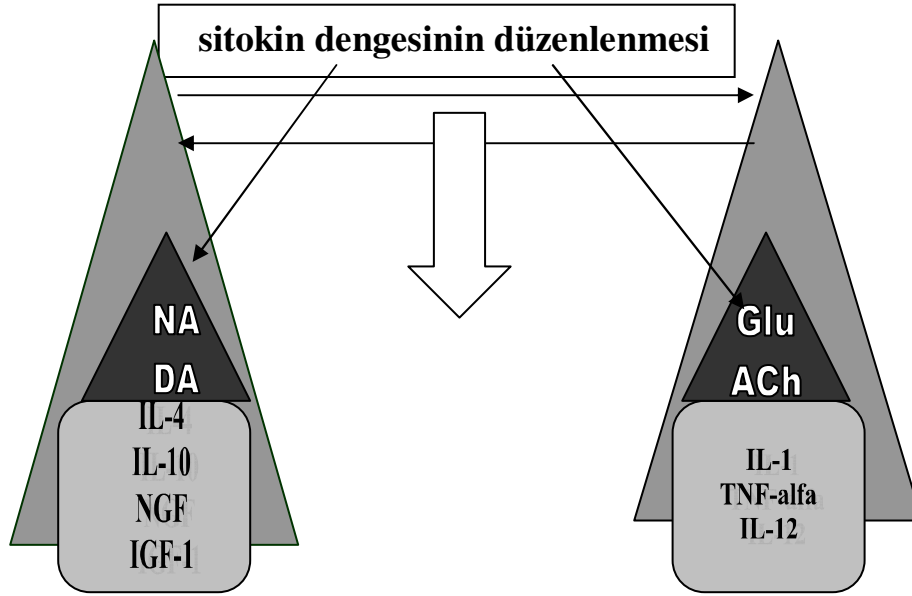
Direk olarak MSS’de etkisi olan sitokinlerin muhtemel kaynağı şunlardır (79):

1-Periferik immün organlar. Bu şekilde üretilen sitokinler, KBB’ni geçerek etki gösterir. Bir çalışmada farelere subkütan IL-1 α enjeksiyonu sonrasında, kortekste bu sitokin seviyesinin arttığı saptanmıştır (82). Bu geçirgenlik, sağlıklı bireyler ve bazal koşullarda da mümkündür.

2- MSS’deki nöronal hücrelerde üretilen sitokinler.

Dengenin kurulmasındaki diğer rol ise sempatik sinir sisteminindir. Primer ve sekonder immün organlarda sempatik sinir sisteminin parçası olarak bulunan, postganglionik noradrenerjik liflerden noradrenalin salgılanır. Bunun etkisi, negatif ve pozitif geri beslemeli düzenleme şeklinde olabilir (79,83). Enfeksiyon, malign hastalıklar ile immün sistemin uyarılması, sempatik sinir sisteminin aktive olmasına neden olur. Bununla ilişkili nörotransmitterlerin, sitokin üretiminde düzenleyici olabilmelerinin patofizyolojik önemi vardır (Şekil 1) (79,84,85).

NÖROTRANSMİTTERLER



Korunma ve hücre yaşamı

Hasarlanma ve hücre ölümü

Şekil 1: MSS fonksiyonlarını etkileyen sitokin dengesindeki düzenleyici faktörler (79).

Normal sağlıklı beyinde, proenflamatuar sitokin ifadesi zayıftır ve denge antienflamatuar sitokinlerin karşıt düzenleyici etkileri ile sağlanır. En önemli yaşamı sağlayan faktörlerden biri, insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF-1). Dengenin antienflamatuar sitokin yönünde olması, nöronal hücrelerin korunması ve yaşamlarının devamını sağlar. Enflamasyon, iskemi veya diğer beyin hasarlanmaları, proenflamatuar sitokin, NO (nitrik oksit) gibi mediyatör ve diğer serbest radikallerin artışına neden olur. Bu patolojik durumlarda yardım sinyali kesintiye uğrar ve apoptozla hücre ölümü meydana gelir. NGF: Sinir büyüme faktörü, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, TNF: tümör nekroz faktör.

MSS'nin anatomik yapısı kendine özgüdür. Beyin parenkiminin lenfatik drenajının göreceli olarak bulunmaması, endojen antijen sunan hücrelerin yokluğu ve KBB; immün hücreler ve mediyatörlerin, MSS'ye giriş çıkışını sınırlar (86).

KBB, kan damarlarındaki endotel hücreleri, koroid pleksusların epitel hücreleri, ve perinörium hücrelerinden oluşur. Beyin dokusu kapillerleri diğer dokulardakinden bazı farklılıklar gösterir. Bunlar, endotel hücreleri arasında çok sıkı bağlantıların oluşu, hücreler arası geçitlerin darlığı, bazal membranın kesintisiz oluşu, ayrıca glia hücreleri tarafından kapillerlerin sıkıca sarılmasıdır (87,88).

Beyinde belirli bölgelerde kapillerlerin endotel hücreleri aralıklı olarak sıralanmışlardır. Bu bölgeler lenfosit ve bazı proteinlerin kandan beyine geçişine izin verebilir. Bu bölgeler arka hipofiz, pineal bölge, tuber sinereum, 4. ventrikülün tavanı ve area postrema'dır (87,88).

KBB'den geçişte, protein molekül ağırlığı yanında şekli ve büyüklüğü de önemlidir. Ağır moleküllü proteinler ve IgM normal BOS'ta genellikle bulunmaz. IgG, IgA, C3 ve C4 çok düşük oranda bulunur (88,89).

KBB fonksiyon bozukluğunu saptamada, hesaplanmış BOS / serum oranı (O), örneğin albümin için $BOS_{Alb} / serum_{Alb} (= O_{Alb})$ değerinin, yüksek duyarlılığı vardır (89).

Fizyolojik koşullarda lökositlerin ve proteinlerin BOS'a geçişini engelleyen KBB, MSS'nin enfeksiyöz, dejeneratif, otoimmün hastalıklarında hasarlanarak, geçişi önleyemez (87,90).

BOS'taki lökositlerin kaynağı hakkında bilgimiz az olmakla beraber, bu lökositlerin kendine özgü karakteri bilinmektedir. Kandaki lökositler büyük oranda nötrofillerden oluşurken, BOS'ta başlıca T lenfositleri bulunur. Ayrıca BOS'taki CD4+/CD8+ oranı, periferdekine göre artmıştır. CD4+ T hücreleri, merkezi hafıza T hücreleri tarafından ifade edilen hücre yüzey fenotip işaretleyicilerini gösterirler (91).

B lenfositlerinin MSS'ye göç mekanizmaları ile ilgili bilgimiz yok denecek kadar azdır. Bazı deneysel çalışmalarda, antijenin beyin parenkimine verilmesi durumunda, öncesinde KBB fonksiyon bozukluğu olmadığı halde, B hücrelerinin MSS parenkiminde birikimi gösterilmiştir. İntratekal antikör sentezi ise; multipl skleroz (MS), subakut sklerozan panensefalit (SSPE), nörosifiliz gibi hastalıklar sırasında ortaya çıkan enflamasyon sırasında olur (92).

Dolaşımdaki sitokinler KBB'ni kolayca geçemeyecek derecede büyük (15 000-30 000 DA MW) proteinlerdir. Banks ve ark. deney hayvanlarında sitokinlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, ve TNF- α) beyine direk geçişini incelemiştir (93,94). Ancak, akut enfeksiyona MSS cevabını ölçmek üzere, sitokinlerin damar içine verilmesi sonrasında, beyindeki sitokin miktarının yetersiz olduğu bulunmuştur. Ateş sırasında beyindeki IL-6'da büyük artış saptanır, ancak bunun KBB'yi geçen periferik IL-6 değil, KBB içinde lokal senteze bağlı olması muhtemeldir (94). Beyinde üretilen sitokinler, ateşin önemli mediyatörleri olabilir. Kronik enfeksiyonlar ve KBB'yi bozan durumlarda ise, dolaşımdaki sitokinlerin beyine direk geçişi önem kazanır (93).

2. Oligoklonal Bant

2.1. Genel Bilgiler:

Başta multipl skleroz olmak üzere, bazı nörolojik hastalıklarda ve enfeksiyonlarda, hümmoral immün sistemin etkilendiğinin göstergesi olarak, beyin omurilik sıvısında oligoklonal IgG bantları saptanabilmektedir (95). Oligoklonal bant, intratekal antikor üretiminin göstergesidir. Değişik hastalıklarda, etkene karşı oluşan antikorlardan oluşmaktadır. Bu etken, hastalığa göre enfeksiyöz ajan ya da bilemediğimiz antijenler olabilmektedir (96).

OKB sonucuyla ilgili olarak, bir nörolog için önemi olan 2 olasılık vardır (96):

1-Serumda OKB olmamasına rağmen, BOS'ta OKB saptanması ve böylece MSS'deki anormal B hücre cevabının ortaya konması (tip2 ve tip3 patern),

2-MSS'de bu tip bir anormal immün cevabın bulunmadığını ortaya koyacak şekilde BOS'ta OKB saptanmaması.

2.2. MSS'de IgG üretiminin diğer göstergeleri:

BOS IgG indeksi, (BOS/serum IgG): (BOS/serum alb) formülüyle hesaplanır. Bu indeks, MS'li hastaların %70'inde yüksektir. Yani OKB'ye göre duyarlılığı daha düşüktür. Orta ve ciddi KBB hasarında ise yanlış olarak yükselmiş saptanır.

KBB durumunu gözden geçirmek için değerlendirilen BOS/serum albümin oranı, klinik pratikte halen en iyi yoldur. IgG indeksinin bakılması her zaman gerekmez. Bununla birlikte yükselmiş IgG indeksi, MSS'de IgG sentezinin varlığını destekler (96).

C. SİTOKİNLER

1.Genel Bilgiler

Sitokinler, enfeksiyona konak cevabında anahtar rol oynar ve ateşin ortaya çıkması, lökositoz, akut faz proteinlerinin sentezi gibi etkilere sahiptir (68). İmmünolojik sistem ve beyin dokuları arasındaki haberleşme ağında rol alır. Sitokinler, lökosit fonksiyonu ve göçü, anjiogenezis, hematopoez, antitümoral etki ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Periferik monositler ve MSS'deki astrosit ve glial hücreleri tarafından üretilir. Periferik kan mononükleer hücrelerinden kaynaklanan sitokinler KBB'ni geçebilir ve böylece ateş patogeneğinde rol alabilir (68,97). (Tablo 2)

Tablo 2: Sitokinlerin başlıca etkileri.

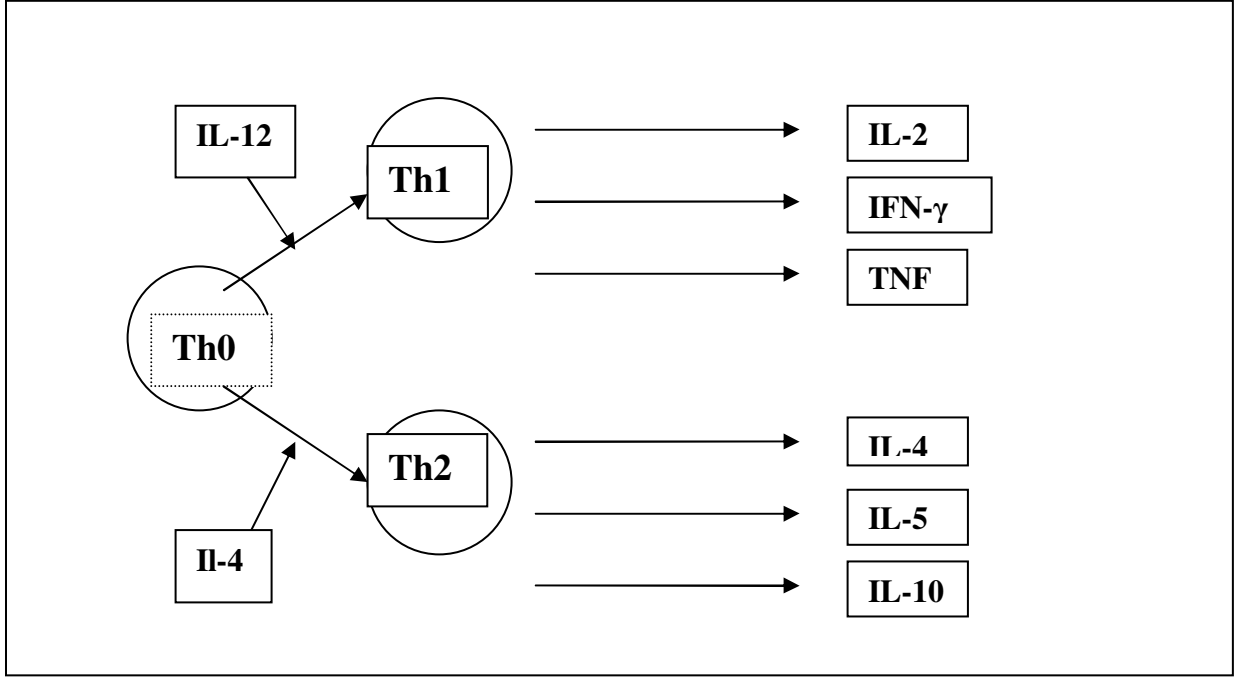
1- Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamak,
2- İmmün cevabı artırmak veya baskılamak şeklinde düzenlemek,
3- Enflamasyona katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon bölgesinde tutmak, bununla ilgili biyolojik etkinlikler göstermek,
4- Kemik iliğini etkileyerek hematopoetik düzenlemeye katılmak,
5- Bazı hipofiz hormonları ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımını etkilemek,
6- Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak,
7- Antiviral etkinlik (IFN'lar ve TNF- α),
8- Ayrıca baş ağrısı, ateş, miyalji gibi genel enfeksiyon semptomlarına, yüksek konsantrasyonda şok ve toksik etkilere neden olabilirler.

Doğal immün yanıtlarda makrofaj ve doğal katil hücreler tarafından salınırken; edinsel immün yanıtlarda genellikle T lenfositleri tarafından salgılanmaktadır (98).

Enflamasyona katılan sitokinler, proenflamatuar sitokinler olarak adlandırılır. IL-1 (α , β), IL-6 ve TNF- α erken yanıtlardan sorumlu ana proenflamatuar sitokinlerdir. Diğerleri; IFN γ , dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), IL-2, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 ve IL-8'dir. İltihabi reaksiyonların yoğunluğunu kontrol eden ve proenflamatuar sisteme karşı çalışan sitokinler de antienflamatuar sitokinler olarak adlandırılır. Temel antienflamatuar sitokinler IL-4, IL-10 ve IL-13'tür. Diğerleri; IFN- α , IL-16, IL-1Ra, IL-6 ve TNF'in çözünabilir reseptörleridir (99).

Lenfositler, monoklonal antikor panelleri ile tanınabilen yüzey proteinleri aracılığıyla birbirlerinden ayırt edilirler. Bu proteinlerin standart adlandırması 'CD' (ayırım kümesi 'cluster of differentiation') sayısal tanımlamasıdır. B hücreleri antikor oluşturabilen tek hücre grubudur; yani bunlar hümmoral bağışıklığı düzenleyen hücrelerdir. T hücreleri ise hüccresel immüitenin hücreleridir (114). T lenfositleri arasında CD4+ T hücrelerine yardımcı T hücreleri (Th) denir, çünkü bu hücreler antikor yapımı için B lenfositlerine ve yutulmuş mikropların yıkımı için fagositlere yardım ederler. CD8+ hücreler ise sitotoksik veya sitolitik T lenfositleri olarak adlandırılır, çünkü bu hücreler hücre içi mikropları taşıyan hücreleri öldürür, diğer hücreleri eritirler (98).

Sitokin salgılama profiline göre yardımcı T hücrelerinin 2 fonksiyonel alt grubu vardır: Th1 ve Th2 hücreleri. IL-12, Th0'ın Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar. Th1'in ana sitokinleri TNF α ve IFN γ 'dır ve hücre aracılı immüitede önemli rol oynarlar. Th0'ın Th2 yönünde farklılaşmasını sağlayan sitokin ise IL-4'tür. IL-4 ve IL-10, Th2'nin ana sitokinleridir ve antikorla ilişkili immüiteden sorumludurlar. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-12, Th1 farklılaşmasını sağlarken Th2 farklılaşmasını inhibe eder. Dolayısıyla Th2 dönüşümü IL-12'nin yokluğunda kendiliğinden olan bir olaydır. Makrofajlar tarafından üretilen IL-6, Th2 farklılaşmasını başlatan bir sitokindir (100). (Şekil 2)



Şekil 2: Yardımcı T hücrelerinin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşması (115).

Th1 sitokinleri, sitotoksik T hücrelerini ve yardımcı T hücrelerini uyarırlar. Bu sitokinler patojene karşı yanıtı ve enflamasyonu güçlü bir şekilde artırır. Patojen yok edildiğinde veya tehdit azaldığında Th yanıtı Th2 tarafına döner. Th2 sitokinleri, sitotoksik ve yardımcı T hücrelerinin aktivasyonlarını azaltır, iltihabi yanıt geriler, T hücreleri istirahat hallerine dönerler (101).

Herhangi bir tipteki Th hücrelerinin ürettiği sitokin, diğer tipteki Th hücrelerini inhibe eder. Örneğin Th2 tarafından salgılanan IL-10 ve TGF- β , Th1 hücrelerinin büyüme ve aktivasyonunu inhibe eder. Th1 hücrelerinin salgıladığı IFN- γ ise Th2 hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder (102).

Th alt grupları (Th1 ve Th2) arasındaki dengesizlik sonuç olarak uygun olmayan reaksiyonlara neden olabilir. Th1 hücrelerinin aşırı aktif olmaları otoimmün hastalıklara, Th2 yanıtının aşırı olması ise alerjiye veya allerjik durumların alevlenmesine neden olabilir (98).

Aktive T lenfositleri tarafından sentezlenip salınan sitokinler ‘lenfokin’, aktive monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinler ‘monokin’ ve lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler interlökin adı altında toplanmıştır (103).

2. Sitokin Reseptörleri

Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Birçok farklı sitokin reseptörünün hücre dışı alıcıları bir ölçüde benzerlik göstermekle beraber, hücre içi yapıları farklıdır (60).

Sitokinlerin sınıflandırılmasında en çok kullanılan sistem, onların hücre dışı sitokin bağlama bölgelerinin yapısal benzerliğine göre sınıflamaktır. Ayrıca aktive ettikleri sinyal ileti mekanizmalarına göre de gruplandırılabilirler (103).

3. Sitokin antagonistleri:

Sitokinlerin etkilerini ortadan kaldırabilen veya azaltabilen 6 grup molekül vardır (60):

1-Reseptör antagonistleri: Reseptör moleküllerine bağlanarak sitokin etkisini bloke ederler. IL-1Ra en iyi bilinen örneği oluşturur. IL-1 reseptörüne bağlanır, fakat hücreyi aktive etmez.

2-Çözünebilir sitokin reseptörleri: Bunlar hücre yüzeyinden ayrılmış hücre dışı sitokin reseptör bölgelerinden oluşur.

3-Sitokin otoantikorları: Sitokinleri spesifik olarak nötralize ederler (anti-IL-8, anti-IL-6, anti-MCP-1).

4-İnhibitör sitokinler: IL-10 ve IL-4'ün tip 1 sitokinler için; IL-2 ve IFN- γ 'nın tip 2 sitokinler için; TGF- β 'nın daha çok tip1 sitokinler için baskılayıcı etki gösterdikleri bilinir.

5-Sitokin reseptörünün yokluğu: Bunun en tipik örneği IFN- γ RI'in mutasyon sonucu silinmesi ile IFN- γ 'nın makrofajları aktive etmesinin önlenmesidir.

6-İnhibitör proteinler.

4. Proenflamatuar sitokinlerin başlıca etkileri:

TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinler, iltihabi cevapta önemli rol oynar. TNF- α , kan-beyin vasküler geçirgenliğini artırır, vasküler endotelial hücreleri hasara uğratar ve miyelin ve oligodendrositlerin nekrozuna neden olur (13). IL-1, enfeksiyona konak cevabının anahtar başlatıcısıdır ve başlıca etkileri ateşin tetiklenmesi, lökositoz, akut faz proteinleri sentezidir. IL-1, periferel kan monositleri ve ayrıca MSS'deki astrositler ve glial hücreler tarafından üretilir (13,104).

Tablo 3: Proenflamatuar sitokinlerin başlıca etkileri (105). (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, kemokinler...)

Hücre aktivasyonu ve çoğalması, Nötrofili, Sitokin havuzunun giderek büyümesi, Nöropeptid salınımı ve hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenin aktivasyonu, Ateş ve akut faz proteinlerinin uyarılması, Adezyon moleküllerinin sentezi, Kapiler geçirgenliğin artması, Kemotaksis, Kompleman aktivasyonu, Araşidonik asit türevlerinin sentezi, Endotelde prokoagülan aktivasyonunun başlatılması, Hipotansiyon ve şok.

5. Virüs-sitokin ilişkileri:

Bazı virüslerin, konak hücrelerinin sentezlediği ve immün regülasyonda önemli olan sitokin ve sitokin reseptörlerine yapısal ve fonksiyonel yönden benzerlik gösteren bazı molekülleri sentezledikleri gösterilmiştir (60,106).

6. Çalışılan sitokinler ve özellikleri

6.1. IL-6:

IL-6, enfeksiyon ve enflamasyon süresince beyinin ateş mekanizmalarını harekete geçiren endojen pirojen etkili bir mediyatördür (106). Beyine aktif transport mekanizmaları ile alınır ve IL-6 enjeksiyonu ile ateş ortaya çıkarılabilir (106,107,108). Ateş sırasında anlamlı miktarda ölçülebilen tek enflamatuar sitokindir. Ateş, IL-6'nın serum ve BOS konsantrasyonlarını artırır. (106).

Ateşli insan ve deney hayvanlarında, anlamlı IL-1 düzeyinin dolaşımda saptanamaması nedeniyle yapılan çalışmalarda, IL-1'in enflamasyon bölgesinde lokal olarak etki ederek, ikinci bir mediatör olarak IL-6 salınımını uyardığı gösterilmiştir. IL-6 konsantrasyonu invivo ve invitro olarak IL-1'e bağımlıdır (106,109).

IL-6, KBB'nin kan tarafında, serebroendotelyal hücrelerdeki (SEH) siklooksijenazı (COX-2), ikincil olarak üretilen araşidonik asit metabolitleri, özellikle de prostaglandinler (PG) ile uyarıyor olabilir. Bunlar KBB'nin beyin tarafında, ateşin önemli mediyatörleridir (120,128). Bunu destekler şekilde, lokal veya sistemik enflamasyon ile SEH'de COX-2 mRNA'nın uyarıldığı gösterilmiştir (120,129). Ayrıca ateşin, COX inhibitörleri ile önlenabilir olması ve IL-6 ile sıçanların SEH'nde PG üretiminin uyarılmasının hücre kültüründe saptanmış olması bu hipotezi desteklemektedir (106).

6.2. IL-10:

IL-10, IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini baskılayan bir sitokindir (14).

Rekombinan IL-10 enjekte edilen farelerde, LPS sonrasında ortaya çıkması beklenen ateş cevabında direnç görülmüştür. Yani IL-10'un, en azından LPS ile tetiklenen ateşte antipiretik etki gösterdiği söylenebilir. Bu antipiretik etkinin IL-1 ve IL-6 inhibisyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (14). Engel ve ark. (110) tarafından, ateş ve nötropenisi olan 14 hastada IL-6 ve IL-8 düzeyinin yüksek bulunması, bunu desteklemektedir. Febril hastalarda IL-10 yüksekliği ile serum TNF- α düzeyi arasında yakın ilişki van-Dissel ve ark. (111) tarafından bildirilmiştir. Onların bulgularına göre IL-10'un TNF- α 'ya oranının yüksek olması enfeksiyon ve ateşle birlikte fatal gidişe işaret etmektedir (14).

IL-10'un başlıca biyolojik etkisi şunlardır (60):

- Th1 alt grup çoğalımının baskılanması,
- IL-2 ve IFN- γ sentezinin inhibisyonu,
- IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF sentezinin inhibisyonu,
- NK ve makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu,
- Reaktif nitrik oksit yapımının baskılanması,
- IL-1Ra ekspresyonunun uyarılması,
- B hücre çoğalması ve farklılaşmasının uyarılması,
- IgG1,2,3 ve IgA etkinliğinin başlaması için uyarıcı.

6.3. IL-12:

IL-12, insanlarda başlıca bakteri ve bakterilerin ürünleri gibi patojenlerin uyarısı sonrasında antijen sunan hücreler tarafından salgılanır (60,103,112). Enfeksiyonda en erken sentezlenen proenflamatuar sitokinlerden biridir (60,103).

IFN- γ üretimi önemli ölçüde artırır ve IL-4 için baskılayıcıdır. Böylece Th hücrelerinin Th1 sitokin üreten hücrelere değişimini uyarır. IL-12 üretimi, IFN- γ tarafından uyarılır (112).

Başlıca biyolojik etkinliği (60,103):

- Th2 inhibisyonu (IL-4 ve IL-10 fonksiyonlarının baskılanması),
- Yardımcı T hücrelerinin Th1'e dönüşümünün uyarılması,
- IFN- γ ve IL-8 sentezinin uyarılması,
- NK hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonu,
- B hücrelerinde IgE yapımının önlenmesi,
- Sitotoksik T hücre cevabının desteklenmesi ve artırılması.

6.4. Tip1 IFN'lar:

IFN- α , IFN- β , IFN-omega; tip 1 IFN; IFN- γ ise tip 2 IFN olarak tanımlanır (60). Virüsle enfekte olan hücrenin, buna cevap olarak salgıladığı sitokinler tip1 interferonlardır (102).

IFN- β fibroblastlardan salgılanır, diğer tip1 IFN'lar ise lökosit kaynaklıdır (60,102). IFN- α ve IFN- β 'nın 3 majör fonksiyonu vardır:

- a-** Hücresel genleri aktive ederek viral mRNA'nın yıkımı, viral proteinlerin translasyonunun önlenmesi yoluyla viral replikasyona karşı direnç oluşturmak.
- b-** Vücuttaki çoğu hücrede MHC sınıf 1 ekspresyonunu artırarak, enfekte hücreler tarafından sitotoksik T hücrelerine antijen sunumunu ve enfekte olmamış hücrelerin NK hücrelerine direncini artırmak.
- c-** NK hücrelerinin virüsle enfekte hücreleri öldürmesini aktive eder (102)

Bunlara ilave diğer biyolojik etkinlikleri (60):

- Çoğalma karşıtı etki (Hücre bölünmesi ve onkojen ekspresyonunun baskılanması ile anti-tümör etki),
- Ateş yapıcı etkinlik (daha çok suprafizyolojik dozlarda IFN- α için),
- IL-1, TNF- α , IL-8 biyosentezinin baskılanması,
- IL-1Ra, TNF-Rp55, IFN- γ ve IL-10 yapımının uyarılması,
- Hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenin uyarılması (atienflamatuar etki),
- Hematopoezisin baskılanması,

GEREÇLER VE YÖNTEM

1. Hasta ve kontrol grubu seçimi

Hastalarda BOS ve serum örnekleri elde edilerek çalışma öncesi -80 °C’de saklandı. 78 febril konvülziyonlu hasta ve akut febril hastalık ile başvuran ve BOS’larında pleositoz saptanmayan 10 hastanın serum ve BOS örnekleri değerlendirildi. BOS’ta pleositozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma etik kurul onayı (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 11.4.2007 tarih, 9102 sayılı) alındıktan sonra başlatıldı ve ailelerden onay belgesi alındı.

2. Klinik özelliklerin belirlenmesi

Hastalara ait özellikler şu şekilde belirlendi:

- 1- Yaş,
- 2- Cinsiyet,
- 3- Geçirilen konvülziyonun özellikleri,
- 4- Antiepileptik uygulanıp uygulanmadığı,
- 5- Konvülziyona eşlik eden enfeksiyon,
- 6- Öncesindeki ateş süresi,
- 7- Ateş düzeyi,
- 8- Öncesinde kullanılan ilaç olup olmadığı,
- 9- Geçirilen FK sayısı,
- 10- İlk FK yaşı,
- 11- Çocuğun daha önceki nöromotor gelişimi,
- 12- Ailede FK öyküsü,
- 13- Ailede epilepsi öyküsü.

3. Laboratuvar testleri ve değerlendirme ölçütleri

BOS’ta IL-10, IL-12, IFN- β ; serum ve BOS’ta IgG, albümin, oligoklonal bant tetkikleri yapıldı.

BOS sitokin düzeyleri, enzim bağlantılı immunoassay (ELISA) yöntemi ile, kullanma talimatlarına uygun şekilde çalışıldı. IL-10 (AssayPro; St. Charles, MO, USA), IL-12p70+p40 (Biosource; USA), IFN- β (Fujirebio, TFB Inc.; Tokyo, Japonya) insan ELISA kitleri kullanıldı.

En düşük ölçüm değerleri sırasıyla <100, 15, 25 pg/ml idi. BOS ve serumda IgG, albümin değerleri insan immunglobülin ve albümin antikorları (Dade Behring; Marburg, Almanya) kullanılarak nefelometrik yöntemle çalışıldı. Hastaların serum ve BOS'larında oligoklonal bant (OKB) incelemesi, izoelektrik fokuslama ve immün işaretleme yöntemiyle yapıldı.

Kan beyin bariyeri geçirgenliğini değerlendirmek üzere, hastaların BOS/serum albümin oranı ve ayrıca intratekal atikör üretimini değerlendirmek için IgG indeksi kullanıldı. IgG indeksi aşağıdaki formülle hesaplandı (113):

BOS antikor düzeyi/ serum antikor düzeyi: BOS albümin düzeyi/ serum albümin düzeyi.

Çalışmamızda 0.6'nın altındaki IgG indeksi, normal olarak değerlendirildi.

BOS albümin (gr/dL): serum albümin (gr/dL) oranının normal değerinin genellikle 1:230'dan daha büyük olduğu kabul edilmektedir (113). Bizim çalışmamızda 6 aydan büyük çocuklarda 1/230 üzerindeki albümin oranı normal olarak değerlendirildi.

BOS proteinleri ve aynı kişiye ait hasta serumları ayrıştırıldıktan sonra, OKB'nin 5 tip patern ile sınıflanması konusunda fikir birliği vardır (96). OKB sonuçlarının değerlendirilmesinde referans olarak aldığımız sınıflama şu şekildedir:

1-Tip 1: Normal patern. Serum ve BOS'taki poliklonal IgG'nin diffüz migrasyonu.

2-Tip 2: BOS OKB'nin klasik paterni. BOS'ta 2 veya daha fazla bant varlığına karşın aynı plaktaki serumda bant olmaması.

3-Tip 3: Serum ve BOS'ta paralel OKB bulunması. Sistemik immün cevabın uyarılmasında (pnömoni ve diğer enfeksiyonlar gibi) bu şekilde olur. Burada klasik BOS OKB, serumdan pasif transfüzyonla geçen serum IgG OKB'den kaynaklanan düzensiz IgG bantları üzerine süperempoze olur. Böylece miks patern ortaya çıkar. BOS'taki OKB, serumun yansımasıyla oluşan ayna paterndir.

4-Tip 4: Sistemik B hücre cevabına bağlı olarak (sistemik enfeksiyonlarda olduğu gibi) serumda düzensiz olarak yer alan OKB ve bunun pasif olarak transudasyonu sonucu her 2 vücut sıvısında migrasyon özelliği ve sayısal olarak birbirinin benzeri olan 'ayna paterni' ortaya çıkar.

5-Tip 5: BOS ve serumdaki OKB, tip 4'tekine benzer şekildedir. Fakat, yaklaşık 5 kadar, düzenli olarak yer alan OKB 'merdiven tip' özelliği gösterir. Bu bantların İEF'deki migrasyon özellikleri multipl myelom veya daha yaygın olarak 'anlamı bilinmeyen monoklonal gammopati'de meydana gelebilen, monoklonal M proteini karakterindedir (96).

3.İstatistiksel analiz

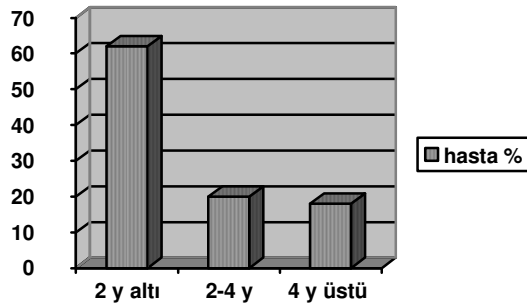
Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 16.0 paket programından yararlanıldı. Grupların karşılaştırılmasında nonparametrik testlerden olan Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H testleri ile ki-kare testi kullanıldı. Gereğinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya 32 kız (% 41), 46 erkek (% 59) olmak üzere 78 febril konvülziyon geçiren (FK) hasta ile, 4 kız 6 erkek olmak üzere akut febril hastalık nedeniyle, ateş odağı klinik olarak saptanamadığından lomber ponksiyon yapılmış olan 10 hasta alındı. FK grubunun yaş ortalaması 2.26 ± 1.8 yıl, ortanca yaş 1.5 yıl (şekil 3), kontrol grubunda yaş ortalaması 2.3 yıl (yaş aralığı 0.25-12 yıl), ortanca yaş ise 1 yıl olarak saptandı (Tablo 4). Erkek/kız oranı 1.4 bulundu.

Tablo 4: FK ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

GRUP	Yaş (yıl) ortalaması	n
FK	$2,26 \pm 1,86$	78
Kız	$2,40 \pm 2,09$	32
Erkek	$2,16 \pm 1,70$	46
Kontrol	$2,34 \pm 3,59$	10
Kız	$1,87 \pm 1,83$	4
Erkek	$2,66 \pm 4,58$	6



Şekil 3: FK hasta grubunun yaşa göre hasta dağılımı.

FK ile gelen hastalarda komplike FK oranı (n=13) %16.6 bulundu. En sık olarak, jeneralize nöbet izlendi (n=73). Sadece 3 hastada fokal, 2 hastada ise atonik tipte nöbet oldu.

İlk kez FK geçiren hastaların oranı %77'ydi (n=60). 17 hastada daha önce geçirilmiş 1 ya da daha fazla nöbet öyküsü vardı (şekil 4).

Hastaların %60'ında (n=47) nöbet 5 dakikadan daha kısa sürdü. 5 hastada (%6) ise 15 dakikadan uzun nöbet izlendi. Bunların 2'si status epileptikus olarak değerlendirildi.

Hastaların 54'ünde (%69), acil serviste herhangi bir antiepileptik uygulanmasına gerek olmadı. 10 hastada (%13) ise 1'den fazla antiepileptik ilaç uygulanması gerekti.

FK ile gelen hastalarda en sık ateş nedeni ÜSYE olarak belirlendi (n=37, %47). 21 hastada (%26) ise ateş odağı klinik olarak saptanamadı.

Acil servisteki ateş ölçümleri değerlendirildiğinde, 35 hastada ateş ölçümü (%44) 39.5 °C ya da daha yüksek, 30 hastada (%38) 38.5-39.5 °C aralığında saptandı. 12 hastada (%15.3) ise subfebril ateş mevcuttu.

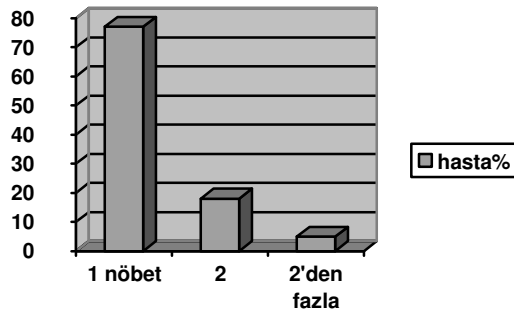
Ailelerden alınan öyküye göre, 19 hastada (%24) son 6 saat içinde ortaya çıkan, 23 hastada (%29) 6-24 saat süreli, 25 hastada (%32) ise 1 günden fazla süren ateş yakınması bildirildi.

Nöbet öncesinde 19 (%24) hastada antipiretik, 5 hastada (%6) ise antibiyotik kullanma öyküsü vardı.

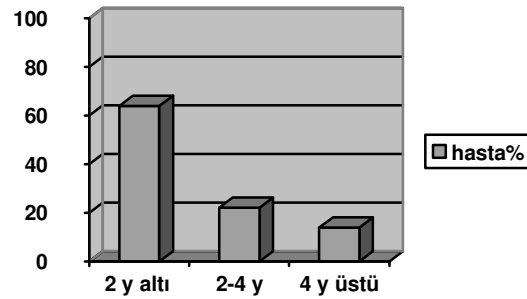
Hastaların % 47'sinde (n=37), ilk nöbet yaşının, 1.5 yaş altında olduğu bildirildi (şekil 5). 11 hastada (%14) ise ilk nöbet yaşı, 4 yaştan üzerindiydi.

Otuz hastanın (%38) ailesinde FK, 6 hastada (%7) ise epilepsi öyküsü alındı.

FK alt gruplarındaki hasta özellikleri tablo 5'te gösterildi.



Şekil 4: Geçirilen nöbet sayısına göre dağılım.



Şekil 5: İlk nöbet yaşına göre hastaların dağılımı.

Tablo 5: FK alt gruplardaki hasta dağılımı.

Yaş (yıl)	GRUPLAR											
	1- özellik		2-nöbet sayısı		3-nöbet süresi			4-nöbet tipi		5-uygulanan tedavi		
	Basit	kompleks	tek nöbet	1'den fazla	<5 dk	5-15 dk	>15 dk	jeneralize	diğer	yok	tek AEİ	1'den fazla AEİ
Ortalama	1.9±1.4	3.6±2.5	2.2±1.8	2.3±1.4	2.1±1.5	2.4±1.7	2.5±2	2.3±1.9	1.5±0.8	2.1±1.8	2.5±1.9	2.5±1.7
N	65	13	60	18	47	26	5	73	5	55	13	10
Ortanca	1.5	2.5	1.5	1.4	1.5	1.6	2.5	1.5	1.4	1.5	2	1.9

GRUPLAR											
Yaş (yıl)	6-ateş nedeni				7-ateş derecesi			8-nöbet öncesi ateş süresi			
	Bilinmeyen	ÜSYE	AGE	diğer	<38.5 °C	38.5-39.5 °C	>38.5 °C	bilinmeyen	<6 sa	6-24 sa	>1 gün
Ortalama	2.2±1.9	2.2±1.9	1.6±1	2.2±1.8	1.4±0.9	2±1.3	2.7±2.3	2.3±1.2	2.4±2.1	2±1.7	2.3±2
N	21	38	7	12	12	31	35	10	20	23	25
Ortanca	1.4	1.5	1.2	1.5	1	1.5	1.5	2.2	1.5	1.5	1.5

Yaş (yıl)	GRUPLAR									
	9-nöbet öncesi ilaç			10- ilk nöbet yaşı			11-ailede FK		12-ailede epilepsi	
	yok	antipiretik	antibiyotik	< 2 yaş	2-4 yaş	>4 yaş	yok	var	yok	var
Ortalama	2.2±1.9	2.3±1.8	1.9±1.1	1.3±0.8	2.7±0.94	5.7±1.7	2.1±1.6	2.4±2.1	2.2±1.8	2.4±2
N	53	20	5	50	17	11	48	30	72	6
Ortanca	1.5	1.5	1.5	1.6	2.5	5	1.5	1.5	1.5	1.2

Sitokin düzeyleri 77 hastada değerlendirildi. FK grubunda BOS'ta ölçülen IFN- β düzeyi ortalama 0.27 ± 1.2 pg/ml (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-10.47) , IL-12p70+p40 değeri ortalama 3.7 ± 7.2 pg/ml (median değeri 2.5, en düşük ve en yüksek değerler 0-64.4), IL-10 düzeyi ortalama 0.001 ± 0 pg/ml (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.034), BOS IgG/ serum IgG oranı (O-IgG) ortalama 0.0009 ± 0.0007 (median değeri 0.0008, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.0046), BOS albümin/serum albümin oranı (O-ALB) ortalama 0.0 ± 0 (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.006), IgG indeksi (O-IgG/ O-ALB) ortalama 0.4 ± 0.2 (median değeri 0.37, en düşük ve en yüksek değerler 0-1.72) saptandı. (Tablo 8)

Kontrol grubunda BOS'ta ölçülen IFN- β düzeyi ortalama 0.296 ± 0.3 pg/ml (median değeri 0.32, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.64), IL-12p70+p40 değeri ortalama 3.5 ± 1.8 pg/ml (median değeri 3.5, en düşük ve en yüksek değerler 0.23-6.04), IL-10 düzeyi ortalama 0.027 ± 0 pg/ml (median değeri 0.026, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.088), BOS IgG/ serum IgG oranı (O-IgG) ortalama 0.001 ± 0.0005 (median değeri 0.0008, en düşük ve en yüksek değerler 0.0006-0.0025), BOS albümin/serum albümin oranı (O-ALB) ortalama 0 ± 0 (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0.001-0.004), IgG indeksi (O-IgG/ O-ALB) ortalama 0.4 ± 0.1 (median değeri 0.36, en düşük ve en yüksek değerler 0.25-0.61) saptandı. (Tablo 6)

Tablo 6: FK ve kontrol grubunda ölçülen değerler. (IFN β , IL-12, IL-10 değerleri pg/ml, OlgG, OALB, OIGG/OALB değerleri ise oranları yansıtmaktadır.)

GRUP		IFN β BOS	IL12p70p40	IL10	QlgG	QALB	QIGG/QALB	Yaş(yıl)
FK	Ortalama	0,2707	3,7086	0,0008	0,0010	0,0025	0,4011	2,2615
	N	77	77	77	76	76	75	78
	Std. Deviasyon	1,19632	7,20946	0,00451	0,00076	0,00072	0,24772	1,86586
	En düşük	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58
	En yüksek	10,48	64,45	0,03	0,00	0,01	1,72	10,00
	Dağılım	10,48	64,45	0,03	0,00	0,01	1,72	9,42
	Ortanca	0,0	2,5470	0,0	0,0009	0,0023	0,3732	1,5000
Kontrol	Ortalama	0,2963	3,5180	0,0270	0,0011	0,0026	0,3989	2,3490
	N	10	10	10	10	10	10	10
	Std. Deviasyon	0,26479	1,81719	0,02907	0,00058	0,00065	0,11297	3,59825
	En düşük	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,26	0,25
	En yüksek	0,65	6,05	0,09	0,00	0,00	0,61	12,00
	Dağılım	0,65	5,81	0,09	0,00	0,00	0,35	11,75
	Ortanca	0,3241	3,5420	0,0256	0,0009	0,0025	0,3648	1,0000
FK ve kontrol grubu arasında fark		p> 0.05	p> 0.05	p<0.001	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05

FK ve kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında sadece IL-10 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). IL-10 düzeyleri FK grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu.

FK grubu kendi içinde, nöbetin basit ya da komplike olup olmasına, nöbet sayısına, nöbet süresine, nöbetin jeneralize olup olmasına, acil serviste uygulanan antiepileptik ilaç sayısına, ateşin nedenine, acilde yapılan ateş ölçümlerine, nöbet öncesi ateş sürelerine, nöbet öncesi kullanmakta oldukları ilaçlara, ilk nöbet yaşlarına, ailede FK ve epilepsi öykülerine göre 12 alt gruba ayrıldı. IL-10 değeri, bu alt gruplar arasında karşılaştırıldığında, hastaların ateş derecesine göre yapılan grupta

anlamlı fark ortaya çıktı ($p=0.034$). Ateş derecesi 38.5°C altında olan 1. hasta grubu ile 39.5°C üzerinde ölçüm yapılan 3. grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.015$). 1. gruptaki 12 hastanın IL-10 düzeyi ortalama 0.004 ± 0.01 pg/dl (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.034) iken, 3. gruptaki 35 hastada ortalama 0 ± 0 pg/dl (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0) olarak saptandı. 2.grup olan, $38.5-39.5^{\circ}\text{C}$ ateş aralığındaki 30 hastanın IL-10 düzeyi, ortalama 0.0002 ± 0.001 pg/dl (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.0056) ölçüldü. FK geçiren ve ateşi 39.5°C 'den daha yüksek saptanan hastalarda IL-10 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. Kontrol grubu ile bu alt gruplar karşılaştırıldığında, 1. grupla anlamlı fark bulunmadı ($p1=0.05$). 2. ve 3. gruplarla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark anlamlıydı (sırasıyla, $p2=0.005$, $p3= 0.003$). Bu alt gruplarda IL-10 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. (Tablo 7)

Ateş derecesine göre oluşturulan alt gruplarla diğer alt gruplar, hasta özellikleri yönünden Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, belirlenen özellikler arasında bağımlılık saptanmadı.

Tablo 7: FK grubundaki ateş derecesiyle ilişkili alt gruplar ile kontrol grubunun IL-10 düzeyi yönünden karşılaştırılması.

		IL-10 düzeyi		
	N	ortalama	ortanca	Kontrol grubuna göre fark
Kontrol grubu	10	$0,027\pm 0.00$	0,026	
FK-ateş derecesi				
1. grup	12	$0,0045\pm 0.01$	0,00000	$p1=0.05$
2. grup	30	$0,00019\pm 0.001$	0,00000	$p2=0.005$
3. grup	35	$0,0000\pm 0$	0,00000	$p3=0.003$

(1. grup: Ateş derecesi 38.5°C altında. 2. grup: Ateş derecesi $38.5- 39.5^{\circ}\text{C}$ arasında. 3. grup: Ateş derecesi 39.5°C üzerinde.)

BOS'ta IFN- β düzeyi, ateş derecesine göre oluşturulan alt grupların, 1. ve 3.'sü arasında çok az anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.049$). Ateşi 38.5°C altındaki hastalardan oluşan 1. gruptaki 12 hastanın düzeyi ortalama 0.25 ± 0.31 pg/dl (median değeri 0.13, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.92) iken, ateşi 39.5°C üzerinde saptanan 3. gruptaki 35 hastada ortalama 0.1 ± 0.18 pg/dl (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.74) olarak saptandı. Kontrol grubu bu alt gruplarla

karşılaştırıldığında, sadece 3. grupta kontrol grubuna göre BOS IFN- β düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.035$). (Tablo 8)

Ateş düzeyine göre belirlenen 3. alt gruptaki 35 hastanın BOS'taki IL-10 ve IFN- β düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.363$, $p=0.014$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde herheangi bir korelasyon mevcut değildi ($p > 0.05$).

Tablo 8: FK grubundaki ateş derecesiyle ilişkili alt gruplar ile kontrol grubunun IFN- β düzeyi yönünden karşılaştırılması.

	N	IFN- β düzeyi		Kontrol grubuna göre fark
		ortalama	ortanca	
Kontrol grubu	10	0,3 $\pm$ 0.3	0,32	
FK-ateş derecesi				
1. grup	12	0,25 $\pm$ 0,3	0,14	$p1 > 0.05$
2. grup	30	0,47 $\pm$ 1,9	0,09	$p2 > 0.05$
3. grup	35	0,1 $\pm$ 0,18	0,00	$p3=0.035$

(1. grup: Ateş derecesi 38.5 °C altında. 2. grup: Ateş derecesi 38.5- 39.5 °C arasında. 3. grup: Ateş derecesi 39.5 °C üzerinde.)

Acil serviste 1'den fazla antiepileptik ilaç uygulanmak zorunda kalınan 10 hastada, IFN- β düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.029$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu grupta BOS IFN- β düzeyi ortalama 0.05 $\pm$ 0.12 pg/dl (median değeri 0, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.28) bulundu. (Tablo 9) Antiepileptik tedaviye göre belirlenen alt gruplar, kendi aralarında anlamlı fark göstermiyordu.

Tablo 9: FK grubundaki uygulanan tedaviyle ilişkili alt gruplar ve kontrol grubunun IFN- β düzeyi yönünden karşılaştırılması.

IFN- β düzeyi	N	ortalama	ortanca	Kontrol grubuna göre fark
Kontrol grubu	10	0,3 $\pm$ 0,3	0,32	
FK-uygulanan tedavi				
1. grup	54	0,15 $\pm$ 0,23	0,04	p1 > 0.05
2. grup	13	0,9 $\pm$ 2,8	0,09	p2 >0.05
3. grup	10	0,05 $\pm$ 0,1	0,00	p3=0.029

(1. grup: AEİ gerekmeyen. 2. grup: 1 AEİ. 3. grup: 1'den fazla AEİ. AEİ: Antiepileptik ilaç)

Acil serviste antiepileptik ilaç (AEİ) uygulanıp uygulanmamasına ve uygulanmışsa AEİ sayısına göre belirlenen alt gruplar, basit-komplike ayrımına ve nöbet süresine göre belirlenen alt gruplarla, bağımlılık göstermekteydi ($p < 0.001$). Ayrıca nöbet öncesi ilaç kullanımına göre oluşturulan alt gruplarla bağımlılık saptandı ($\chi^2 = 13.229$, $p = 0.01$). Buna göre nöbet öncesinde ilaç kullanım öyküsü olmayan 53 hastanın %58'ine ($n = 31$), antipiretik ya da antibiyotik kullanım öyküsü olan 25 hastanın %96'sına ($n = 24$), herhangi bir AEİ uygulanmasına gerek kalmadı. Fark anlamlı bulundu ($p = 0.01$). Antipiretik alan 20 hastanın hiçbirinde AEİ uygulaması gerekmemiştir. İlaç kullanımı olmayanlarla karşılaştırıldığında fark ileri derecede anlamlıydı ($\chi^2 = 11.883$, $p = 0.003$).

Birden fazla AEİ uygulanan hastalarda BOS IFN- β düzeyi kontrol grubu ile anlamlı fark gösterirken ($p = 0.029$), AEİ uygulaması ile arasında bağımlılık saptanan nöbet öncesi ilaç kullanımına göre ayrılan alt gruplar, IFN- β düzeyine göre kendi aralarında ve kontrol grubu ile anlamlı fark göstermedi ($p > 0.05$).

BOS / serum IgG (O-IgG) değerlerine göre alt gruplar incelendiğinde, nöbet öncesi ilaç kullanmayan 1. grupta, antibiyotik kullanma öyküsü olan 3. gruba göre değer, hafif anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.048$). 1. gruptaki 53 hastada O-IgG değeri ortalama 0.001 ± 0.0008 pg/dl (median değeri 0.0009, en düşük ve en yüksek değerler 0-0.0004) saptandı. 3. gruptaki 5 hastada O-IgG değeri, ortalama 0.0006 ± 0.0001 pg/dl (median değeri 0.0006, en düşük ve en yüksek değerler 0.0003-0.0007) bulundu. Bu alt gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece 3. grupta anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.02$). 3. grupta daha düşük değerler elde edildi. (Tablo 10)

Tablo 10: FK grubundaki nöbet öncesi kullanılan ilaçlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol grubunun OlgG oranı yönünden karşılaştırılması.

		OlgG oranı		Kontrol grubuna göre fark
	N	ortalama	ortanca	
Kontrol grubu	10	0,001±0.0005	0,00088	
FK-nöbet öncesi ilaç				
1. grup	52	0,001±0,0008	0,0009	p1 >0.05
2. grup	19	0,0008±0,0003	0,0008	p2 > 0.05
3. grup	5	0,0006±0,0001	0,0006	p3=0.02

(1. grup: İlaç kullanmamış olan. 2. grup: Antipiretik kullanan. 3. grup: Antibiyotik kullanan.)

IgG indeksi (O-IgG / O-ALB) değerlendirildiğinde, nöbet öncesinde ilaç almamış olan 1. grupta, antipiretik kullanmış olan 2. grup (p=0.041) ve antibiyotik almış olan 3. gruplar (p=0.016) arasında anlamlı fark bulundu. İlaç kullanan gruplarda değer, anlamlı olarak daha düşüktü. Kontrol grubu ile bu alt gruplar karşılaştırıldığında sadece 3. grupta IgG indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.04). (Tablo 11)

Tablo 11: FK grubundaki nöbet öncesi kullanılan ilaçlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol grubunun IgG indeksi yönünden karşılaştırılması.

		IgG indeksi		Kontrol grubuna göre fark
	N	ortalama	ortanca	
Kontrol grubu	10	0,4±0.1	0,36	
FK-nöbet öncesi ilaç				
1. grup	51	0,44±0,27	0,4	p1 > 0.05
2. grup	19	0,32±0,13	0,34	p2 > 0.05
3. grup	5	0,24±0,09	0,26	p3=0.04

(1. grup: İlaç kullanmamış olan. 2. grup: Antipiretik kullanan. 3. grup: Antibiyotik kullanan.)

Nöbet öncesi ilaç kullanımına göre hastalar diğer alt gruplarla karşılaştırıldığında, AEİ uygulanımına göre ayrılan alt gruplarla, yukarıda açıklanmış olan bağımlılık saptandı ($\chi^2=13.229$, $p=0.01$). Ayrıca enfeksiyon tipine göre oluşturulan alt gruplarla hafif bir bağımlılık mevcuttu ($\chi^2=13.087$, $p=0.042$). Ateş nedeni saptanamamış olan hastaların %90'ında nöbet öncesi ilaç öyküsü yokken, bu oran ÜSYE'de %60, AGE ve diğer enfeksiyonların olduğu grupta %58 saptandı. Fark hafif olarak anlamlıydı.

Nöbet öncesi ilaç kullanımı ile nöbet öncesi ateş süreleri değerlendirildiğinde de anlamlı bağımlılık saptandı ($\chi^2=16.118$, $p=0.013$). Nöbet öncesinde 6-24 saat süreli ateş öyküsü alınan hastalarda antipiretik kullanımı %52 (n=23), 6 saatten kısa süreli ateş öyküsünde %20 (n=20), 1 günden uzun süreli ateş öyküsünde ise %16 (n=25) bulundu.

Nöbet öncesi ilaç kullanımıyla bağımlılık gösteren bu alt gruplar, O-IgG ve IgG indeksine göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık göstermemekteydi.

OKB incelemesi, FK grubundaki 78 hastanın 76'sında normal patern olan tip 1 özelliğindeydi. 1 hastada tip 2, 1 hastada ise tip 5 patern izlendi. Bu 2 hastanın IgG indeksi ise normal sınırlardaydı. Kontrol grubundaki 10 hastada tip 1 patern gözlemlendi. 2 grup arasındaki fark anlamsız bulundu ($p>0.05$). IgG indeksinin 0.7'nin üstünde olduğu 3 hasta saptandı, bunların OKB tetkikleri ise normaldi. Kontrol grubundaki tüm hastaların IgG indeksleri normal bulundu.

TARTIŞMA

Febril konvülziyonların çocukluk çağında görülen en sık konvülziyon şekli olması nedeniyle, bu konu ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır ve araştırmalar devam etmektedir. Yaş aralıkları konusunda değişen fikirler olmakla birlikte, sıklıkla 6 ay 5 yaş arasında ortaya çıkar (1,17). En sık görüldüğü yaş ise 6 ay-3 yaş arasındadır (1). Bizim hasta grubumuzun %62'si, 2 yaş altındaki hastalardan olmaktadır. Çalışmamızda BOS değerlerinin bakılması hedeflendiği için, bu oran tüm FK'ları yansıtmamaktadır.

Kompleks FK, çalışmamızda %16.6 oranında görülmüştür. Literatürde bildirilen %9-35 oranlarına uygunluk göstermektedir (1). FK'lı hastalarda aile öyküsü ise %17-31 oranında bildirilmektedir. Bizim grubumuzda bu oran %38'dir. Hastalarımızın ailelerinde epilepsi öyküsü 6 hastada (%7) bildirilmiştir. 2008'de yapılan bir çalışmada, ilk FK sonrasında prospektif olarak izlenen 260 çocuğun ailelerinde epilepsi öyküsü, bizim çalışmamıza benzer şekilde %10 oranında saptanmıştır. Ancak bu faktörün FK rekürrensini etkilemediği bildirilmiştir (145). 2003 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, epilepsili hastalar arasında, ailede FK öyküsü %29.4 bulunmuştur (3).

FK etyolojisini araştırmak üzere pek çok sitokin üzerinde durulmuşsa da, IL-10 ile ilgili çalışmalar çok azdır.

IL-10 monositler, makrofajlar, B hücreleri ve mikrogliyalarda üretilen, çok yönlü fonksiyonları olan bir antienflamatuar sitokindir (105,114). TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder (9,105,114).

Sitokinlerin etkileri sinyal ileten moleküller yoluyla ortaya çıkarken, SOCS3 ('suppressor of cytokine signaling') gibi sitokin sinyalini baskılayan moleküller de mevcuttur. SOCS3'ün çeşitli sitokin genleri üzerinde negatif düzenleyici etkisi vardır. IL-10'un SOCS3 molekülünü uyarıyor olması ve IL-10 reseptörünün diğer sitokin reseptörlerinden farklı olarak SOCS-bağlanma bölgesi taşımayan olması önemlidir. IL-10'un regülatuar T hücreleri ve hatta yardımcı Th1 hücrelerinde de üretildiğinin gösterilmesi, bu sitokinin immün cevabı etkilemedeki gücünü göstermektedir (115).

Bir çalışmada pro- ve antienflamatuar sitokinler arasındaki dengenin enfeksiyon cevabını etkileyeceği, dolayısıyla FK patogeneğinde rol oynayabileceği düşüncesiyle, sitokin genlerinde incelenen tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) ile FK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada, 249 FK'lı hasta ile 225 hastadan oluşan kontrol grubunda 4 enflamatuar sitokin geni

için (IL6-72C/G, IL8 -251A/T, IL10 -592A/C ve TNFA -1037C/T) başlatıcı TNP araştırılmış, IL10 -592 TNP ile FK arasında pozitif ilişki saptanması üzerine haplotip analizine IL10 -1082A/G ve IL10-819T/C TNP'leri de eklenmiştir. Ayrıca immatür hayvan modelinde IL-10'un hipertermi ile tetiklenen nöbetler üzerine invivo etkisi araştırılmıştır. IL10 -592C allel ve IL-10-1082A/-819C/-592C haplotiplerinin sıklığının FK grubunda anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir. IL-10 uygulanan sıçanlarda, nöbet için gereken ateş eşiği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, IL-10'un FK'ya direnç ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (105). FK hasta grubunda saptadığımız BOS IL-10 düzeyindeki anlamlı düşme ($p<0.001$), bu çalışma ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda FK ve kontrol grubunun BOS IL-10 düzeyleri arasında fark ileri derecede anlamlı bulundu. FK hasta grubu, ateş düzeylerine göre alt gruplara ayrıldığında, ateş düzeyinin yüksek olduğu gruplarda, subfebril ateşi olanlara göre IL-10 düzeyi daha düşük saptandı. Ateşi 38.5-39.5 °C olan 2. grup ile ateşi 39.5 °C'den daha yüksek olan hastaların oluştuğu 3. grup, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük değerler göstermekteydi. Bu bulgular, IL-10'un FK'ya direnç oluşturduğuna işaret eden verileri destekler niteliktedir.

Bu veriyle uyum göstermeyen, IL-10 düzeyinde düşmenin saptanmadığı birkaç çalışma bildirilmiştir. İnfluenza ensefalopatisinde IL-10 artışının saptandığı bir çalışmada, bunun proenflamatuvar sitokin artışına sekonder olduğu yorumu yapılmıştır (114). Straussberg ve ark. (14), FK öyküsü olan çocuklarda periferik kan mononükleer hücrelerde, LPS ile uyarılan IL-10 üretiminin artmış olduğunu göstermiştir (105). Virta ve ark. (116) ise FK olan ve olmayan grupta plazma IL-10 düzeyinde herhangi bir farklılık olmadığını belirtmiştir.

Enfeksiyon sırasında ateşte hızla yükselmenin, FK'ya duyarlı çocuklarda nöbeti tetikleyebileceği bilinmektedir (105). Buna dayanarak IL-10'un FK üzerindeki etkisine ilişkin şu spekülasyonlar yapılabilir: IL-10'un fare ve insanlarda antipiretik etkisinin gösterilmiş olmasına dayanarak, IL-10'un ateş cevabını baskıladığı, böylece FK'ya duyarlılığı azalttığı düşünülebilir (105,117). Yani, IL-10'un aşırı üretimi, çevresel faktörlere tepki gösteren genetik direnç faktörleriyle ilişkili olabilir. Bir diğer düşünce, hayvan deneylerine dayanarak, IL-10'un nöronal hipereksitabilitiyi azaltarak, nöbet eşiğini yükseltmesi olabilir. Levin ve Godukhin (118) tarafından yapılan hayvan çalışmalarında, kısa hipoksik epizodlarla tetiklenen, sıçan hipokampusundaki CA1 bölgesindeki epileptiform aktivite gelişiminin, IL-10'un protektif etkisi ile önlenemediği belirtilmiştir (105).

Çalışmamızda 38.5 °C altındaki ateş derecesine sahip hasta grubunda IL-10 düzeyi, kontrol grubu ile anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum, bu gruptaki nöbetlerin epilepsi ile bağlantılı olup olmayacağı sorusunu düşündürdüğünden, ailelerinde epilepsi öyküsüne göre yapılan alt gruplarla ateş derecesine göre ayrılan alt gruplar karşılaştırılmış, ancak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=1.621$, $p=0.445$).

Tip 1 interferonlar, konak savunmasında direk ya da doğal veya edinsel immüneyi düzenleyerek önemli rol oynarlar. Baskılayıcı T hücreleri, B, NK hücreleri ve dendritik hücreler üzerinde, fonksiyonlarını artıracak şekilde etki ederler. (119).

Tip 1 interferonların ve bunların içinde yer alan IFN- β 'nın, IL-10 salgılanmasını uyaran etkisi ve her ikisinin enflamasyonun ortadan kaldırılmasında etki gösterdikleri bilinmektedir (86). 2007'de bildirilen bir çalışmada, B hücrelerinden arındırılmış yenidoğan farelerde kuvvetli enflamasyon, galaktozamin sensitizasyonu sonrasında CpG uygulanmasıyla ortaya çıkmışken, IL-10 üreten neonatal B hücrelerinin verilmesiyle tedavi olmuşlar, ancak IFN- α/β reseptörü eksik B hücreleri bu etkiyi yapmamıştır. Çalışmaya dayanarak, neonatal B hücrelerinin enflamasyon üzerindeki Toll-benzeri reseptör-9 (TBR-9) yoluyla IL-10 üzerinden olan negatif düzenleyici etkisinin, tip 1 interferonlar ile desteklendiği sonucuna varılmıştır (119). IL-10 ve IFN- β için belirtilen bu ilişkiyi çalışmamızdaki veriler desteklemektedir. IFN- β düzeyi, başlangıç ateşi 39.5 °C'nin üstünde olan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.035$). Bu hastalarda IL-10 ve IFN- β düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.363$, $p=0.014$). Ateş derecesine göre oluşturulan alt grupların; nöbet özelliği (basit, kompleks), nöbet sayısı, nöbet süresi, nöbetin jeneralize olup olmaması, acil serviste uygulanan AEİ sayısı, ateşin nedeni, nöbet öncesi ateş süresi, nöbet öncesi kullanılan ilaçlar, ilk nöbet yaşı, ailede FK ve epilepsi öyküsüne göre oluşturulan diğer alt gruplarla bağımlı özellik göstermemesi nedeniyle, IFN- β düzeyinin sadece ateş ile bağlantısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda IFN- β düzeyi, Acil serviste 1'den fazla AEİ uygulanması gereken 10 hastada, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. İnfluenza enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, FK geçiren hastaların, diğerlerine göre daha yüksek IFN- α düzeyi gösterdiğinin belirtilmesine karşın, FK ve epilepsili hastalarda IFN- β 'nın değerlendirildiği bir çalışma bulamadık (120). Spekülasyon yapacak olursak, fark gösteren hasta grubunu, nöbet kontrolünde güçlük yaşanan hastalar olarak değerlendirdiğimizde, bunlardaki IFN- β düzeyindeki düşüklüğün, IL-1'in güçlü aktivitesi ile ilişkili olma olasılığı olabilir. Çünkü çalışmalar, IL-1'in, ateşin ortaya çıkmasındaki rolü dışında, artmış düzeyleriyle FK arasındaki

ilişki üzerinde de durmaktadır (5,121). IFN- β 'nın IL-1 ile ilişkisi ise, IL-1 üzerine baskılayıcı etki göstermesidir (60). IL-1, proenflamatuar etki gösteren bir sitokindir. Düzeylerinde anlamlı düşüklük saptadığımız sitokinlerin, antienflamatuar etkili olması, FK etiyopatogenezinde pro- ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengenin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda antienflamatuar sitokin düzeylerinde düşme saptarken, proenflamatuar sitokin olan IL-12 düzeyleri ile ilgili olarak; FK, kontrol grubu ve FK alt gruplarının karşılaştırılmasında herhangi anlamlı fark elde edemedik, bu dengenin proenflamatuar sitokinler lehine kaydığının göstergesi olabilir.

İbuprofen ile FK'nın önlenmediği bildirilmiştir (122). Bununla beraber çalışmamız, ateş düşürücü kullanımının, acil servisteki AEİ uygulamasını anlamlı derecede azalttığını göstermektedir. Nöbet öncesinde ilaç kullanım öyküsü olmayan 53 hastanın %42'sine antiepileptik ilaç (AEİ) verilmesi gerekirken, ateş düşürücü kullanan 20 hastanın hiçbirinde AEİ kullanımına gerek kalmadı. İlaç kullanımı olmayanlarla karşılaştırıldığında fark ileri derecede anlamlı bulundu ($\chi^2=11.883$, $p=0.003$). Nöbet öncesi ilaç kullanımıyla bağlantı gösteren; ateş nedeni ve nöbet öncesi ateş süresi göz önüne alınarak belirlenen alt gruplar, AEİ uygulaması ile herhangi bir ilişki göstermedi ($p>0.05$). Nöbet öncesinde ilaç kullanımı ile IFN- β düzeyi arasında ise bir ilişki bulunamadı.

Ateş düşürücünün FK'yı önlememesine karşın, çalışma sonuçlarımıza dayanarak, nöbet kontrolünü kolaylaştırdığı sonucuna varabiliriz. Çalışmamızda ateş düşürücünün IFN- β düzeyini etkilememesinden yola çıkarak, ateş düşürücü ile uzayan nöbet arasında başka bir ilişki kurmamız gerekmektedir.

Ateş düşürücüler, özellikle ibuprofen, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu üzerinden prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak etki gösterir. PG-E'nin, FK etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen IL-1 β 'nın, MSS'deki etkisini gösteren bir mediyatör olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir (7). Ateş düşürücüler, PG sentezini baskılayarak nöbetin uzamasını bu şekilde engelliyor olabilir. Bununla birlikte, FK rekürresini etkilemediklerinin gösterilmesi, FK'nın ortaya çıkışında başka etkenlerin de bulunduğunu düşündürmektedir.

Komatsu ve ark. (123) tarafından, 1991'de yapılan bir çalışmada, periferik kan mononükleer hücrelerinde invitro IL-6 üretiminin COX inhibitörleri ile baskılandığı, bundan sadece PG-E2 inhibisyonunun sorumlu olmadığı bildirilmiştir. IL-6 ile ilgili olarak, serum ve BOS'ta artmış düzeylerinin, influenza ile ilişkili ensefalopati ve çocukluk çağıının dirençli

konvülziyonları ile bağlantısı olabileceğini belirten çalışmalar olmasına karşın, karşıt görüş belirten çalışmalar da vardır (114,123,124). 2008'de yayınlanan bir çalışmada, uzamış FK geçiren hastalar arasında ensefalopati gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırıldığında, BOS IL-6 düzeyinin ensefalopati grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, nöbet tekrarı olmayan hastaların serum IL-10 düzeyi de anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (9). Buna dayanarak, COX inhibitörlerinin, IL-6'yı baskılayarak, FK'da nöbet direncini önlediği düşünülebilir. Hasta grubumuzda, antipiretik kullanımının, acildeki AEİ uygulamasını azaltması, bununla ilişkili olabilir. Ateş düşürücü kullanımı ile nöbet süreleri arasında anlamlı ilişki saptamamış olmamız, nöbetleri evde geçiren ailelerin, nöbet süresi konusunda sağlıklı bilgi verememiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

IL-6'nın dirençli nöbetle bağlantılı olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Bir çalışmada, gelişmekte olan sıçanlarda, intranazal verilen IL-6 ile, hiperterminin neden olduğu nöbet için gereken sürenin uzadığı ve nöbet süresinin kısaldığı saptanmıştır (123).

FK'da, BOS immünglobülin ve IgG indeks ölçümlerinin yapıldığı, bulabildiğimiz tek çalışma, 1982'de yayınlanmış ve 90 FK'lı hastada IgG indeksi, IgA indeksi, IgM konsantrasyonları değerlendirilmiştir. İlk başvuruda serum ve BOS elde edilen 64 hastanın %42'sinde, FK'dan 3-4 hafta sonra BOS ve serumu elde edilen 28 hastanın %25'inde 1 veya daha fazla immünglobülinin intratekal sentezinin saptandığı, kan beyin bariyeri (KBB) ve serum immünglobülinlerinin normal bulunduğu belirtilmiştir (125). Bizim çalışmamızda ise IgG indeksinde yükselme değil, tam tersine, öncesinde ateş düşürücü ya da antibiyotik kullanmış olan hastalarda, ilaç kullanmayan hastalara göre, anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır. Çalışmamızdaki bir diğer bulgu, Nöbet öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olan 5 hastada, O-IgG değeri ($p=0.02$) ve IgG indeksi ($p=0.04$), kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. IgG indeksi yönünden değerlendirildiğinde, nöbet öncesinde ateş düşürücü kullanan hastalar, ilaç kullanmayanlara göre daha düşük IgG indeksi göstermiştir ($p=0.041$). Antibiyotik alan grupta, ateş düşürücü alan gruba göre IgG indeksinde hafif düşme olsa da, fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu. Yine intratekal immünglobülin üretimini değerlendirmek için baktığımız OKB incelemesinde anlamlı fark saptanmadı.

1992 yılında yapılan bir çalışmada, 0-15 yaş arasındaki 118 normal çocukta, O-IgG ve BOS IgG değerlerinde ilk 6 ayda giderek azalma görüldüğü, O-ALB değerinde bu azalmanın ilk 1 yılda olduğu, ancak enflamasyonun yokluğu durumunda IgG indeksinin sabit kaldığı belirtilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da IgG indeksi yaşa bağlı değişiklik göstermemiştir.

O-ALB değerinde anormallik saptanması KBB geçirgenliğinin bozulduğunun göstergesidir (142). Statz ve Felgenhauer (113) 27 fetal hafta ile 16 yaş aralığındaki 195 sağlıklı çocuk üzerinde çalışmış ve fetal dönemdeki yüksek geçirgenlikten 1 yaş bitimindeki kısıtlanmış geçirgenliğe varana kadar KBB geçirgenliğinin sürekli gelişim gösterdiğini saptamıştır. Hayatın 3. ayında olgunlaşma, 1/230 kesme noktasına ulaşacak kadar maksimum düzeydedir. Hung ve ark. (126) 118 çocukta yaptıkları çalışmada benzer bir olgunlaşma süresi gözlemiş, ancak daha düşük albümin oranları elde etmişlerdir (113). (Tablo 12)

Tablo 12: serum: BOS albümin konsantrasyon oranı (126).

Yaş	Statz ve Falgenbauer (1983)			Hung ve ark. (1992)	
	Sayı	ortalama (SD)	aralık	ortalama (SD)	
<u>Fetal dönem (hafta)</u>					
27-32	10	28(11)	20-49		
32-36	21	46(19)	22-79		
36-40	15	73(32)	36-131		
<u>Postnatal dönem</u>					
0-1 hf	24	79(30)	43-182		
1-4 hf	10	98(26)	61-132	104(33)	
1-3 ay	23	190(94)	94-426	109(35)	
3-6 ay	13	319(100)	210-499	128(61)	
6-12 ay	17	394(140)	221-717	238(145)	
1-16 yaş	62	525(190)	222-980	1-5 yaş	268(137)
				5-10 yaş	268(66)
				10-15 yaş	341(199)

Çalışmamızda O-ALB değerleri normal bulundu. Dolayısıyla azalmış IgG indeksinden, O-IgG'deki azalmanın sorumlu olduğu söylenebilir. Bu azalma, nöbet öncesi ilaç kullanımıyla ilişki göstermekteyse de, bu etkenle bağlantılı olan ateş nedeni, nöbet öncesi ateş süresi ve AEİ uygulaması ile etkilenmemektedir. Bu durumda O-IgG, yani BOS IgG/serum IgG düzeylerindeki düşmeden antipiretik ve antibiyotiklerin sorumlu olduğu düşünülebilir.

Bir çalışmada, 18 erişkin hastaya 5 gün oral amoksisilin/ klavulonat verilerek, immünglobülinler de dahil olmak üzere immünite parametreleri tedavi öncesi, tedavi sırasında ve

sonrasında değerlendirildiğinde, tedavinin 15 gün sonrasında serum IgG düzeylerinde hafif de olsa anlamlı olan bir düşme saptandığı bildirilmiştir (128). Martinez ve ark. (129) tarafından 1989'da yapılan, kan mononükleer hücrelerinin poliklonal IgG sentezi üzerine ilaçların etkisini invitro olarak değerlendiren bir çalışmada, ibuprofen dahil nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile IgG sentezinin %50'ye varan oranda baskılandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar, antibiyotik ve antipiretiklerin IgG sentezi üzerine negatif etkisine ilişkin veriler sunsa da, bizim çalışmamızda serum ve BOS IgG değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum, BOS albümin ve O-ALB düzeylerinde de anlamlı fark bulamadığımız hastalarda, IgG indeksindeki düşmenin, BOS'a geçen IgG oranındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu durumun ilaçlarla bağlantılı olması, ilaçlar ve IgG'nin KBB'den transport mekanizmalarının bunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KBB'ne geçişi sınırlandıran, beyin endotel hücreleri arasındaki sıkı bileşkelerdir. Bu bileşkeler hücreler arası direk geçişi önler, ancak lipofilik maddelerin hücreler arası difüzyonu ya da taşıyıcı veya reseptör aracılı geçişe izin verir (130). Pek çok NSAİİ, lipofilik olmakla birlikte, %99'dan fazlası organik anyon gibi davrandığı için, iyonize olmayan küçük bir kısmı beyine bu şekilde alınabilir. Beyinde bulunan çok sayıdaki organik anyon taşıyıcıları, beyine geçişi sınırlar. Bınların bir kısmı substrat, bir kısmı da inhibitör olarak NSAİİ ile etkileşim kurar. Ayrıca bu ilaçların %95'ten fazlası albümine bağlandığı için, KBB'ne geçen, serbest olarak plazmada bulunan küçük bir orandır. İbuprofenin, bu serbest olan miktarının KBB'ne hızla geçebildiği gösterilmiştir. Taşıyıcı sistemi henüz belirlenmemiş olmakla birlikte, çoklu transport mekanizmaları mevcut olabilir (130).

KBB ile ilgili çalışmalar, bunun durağan bir bariyer değil, çeşitli kompleks taşıyıcı sistemlere sahip olduğunu göstermektedir. Bir makromolekül olan immünglobülinin, KBB'ne geçişinin reseptör aracılı (Fc taşıyıcı) olduğu düşünülmekle birlikte, mekanizması net olarak bilinmemektedir (131). Çalışmalar, KBB'ne transport sırasında, ilaçlar arasında etkileşim olabildiğini ortaya koymaktadır (130). Aynı durum ilaçlar ile biyolojik moleküller arasında da sözkonusu oluyor olabilir. Çalışmamızdaki bulgu, KBB'ne transport sırasında, IgG ve ilaçlar arasındaki etkileşim nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Ancak bunun cevabı, daha ileri araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, FK hasta grubunda BOS IL-10 ve bazı FK alt gruplarında IFN- β düzeylerinde anlamlı bir düşme olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçlarımız, immün sistemle ilişkili olarak, proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler arasındaki dengenin

bozulmasının, FK etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Antipiretik ve antibiyotik kullanan hastalarımızda gözlediğimiz, IgG indeksindeki anlamlı derecedeki düşmenin, kan beyin bariyerindeki transport mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini düşünsek te, bu konu daha ileri çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda, FK grubunun BOS IL-10 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$).
- 2- Ateş düzeyi 38.5 °C altında olan hastalarda BOS IL-10 düzeyi, kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. Kontral grubu ile en anlamlı fark, ateşi 39.5 °C üzerinde olan hastalarda oldu ($p=0.003$).
- 3- Ateşi 39.5 °C üzerinde olan hastaların BOS IFN- β düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.035$).
- 4- Ateşi 39.5 °C üzerinde olan hastalarda, BOS'taki IL-10 ve IFN- β düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.363$, $p=0.014$).
- 5- Acil serviste 1'den fazla antiepileptik ilaç uygulanması gereken 10 hastada, IFN- β düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.029$).
- 6- Nöbet öncesinde ateş düşürücü kullanmış olan hastalarda, kullanmayanlara göre acil serviste AEİ uygulaması anlamlı olarak azaldı ($\chi^2=11.883$, $p=0.003$).
- 7- IgG indeksi, nöbet öncesinde ateş düşürücü ($p=0.041$) ya da antibiyotik ($p=0.016$) kullanmış olan hastalarda, ilaç almayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- 8- IgG indeksi ve oligoklonal bant incelemesi, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermedi.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, immün sistemin farklı yönlerdeki aktivasyonunu ortaya koyarak, febril konvülziyon (FK) etiopatogenezinde immün sistemin rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: FK geçiren ve lomber ponksiyon (LP) yapılarak, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu dışlanmış olan hastalar çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, konvülziyonun özelliği, antiepileptik ilaç (AEİ) uygulaması, ateş nedeni, nöbet öncesindeki ateş süresi, ateş derecesi, nöbet öncesinde kullanılan ilaçlar, geçirilen FK sayısı, ilk konvülziyon yaşı, nöromotor gelişim, ailede FK ve epilepsi öyküsü sorgulandı. BOS'ta IL-10, IL-12, IFN- β , serum ve BOS'ta albümin ve IgG ölçümleri ayrıca oligoklonal bant (OKB) incelemesi yapıldı. IgG indeksi, BOS IgG / serum IgG: BOS albümin / serum albümin formülüyle hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 32 kız, 46 erkek olmak üzere, yaş ortalaması 2.6 ± 1.8 , ortalanca yaşı 1.5 olan 78 FK geçiren hasta ile, 4 kız 6 erkek olmak üzere, yaş ortalaması 2.3 yıl (yaş aralığı 0.25-12 yıl), ortalanca yaşı 1 olan, akut febril hastalık nedeniyle getirilip, BOS incelemesi ile MSS enfeksiyonu dışlanan 10 hasta alındı. IL-10 düzeyi FK grubunda, kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p < 0.001$). Başlangıç ateşi 39.5°C 'nin üstünde olan hastalarda IFN- β düzeyi, kontrol grubuna göre azalmıştı ($p = 0.035$). Bu hastaların, IL-10 ve IFN- β düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.363$, $p = 0.014$). IFN- β düzeyi, acil serviste 1'den fazla AEİ gereken 10 hastada, kontrol grubuna göre düşüktü ($p = 0.029$). IgG indeksi, nöbet öncesinde ateş düşürücü veya antibiyotik kullanan hastalarda, ilaç kullanmayanlara göre azalmıştı ($p < 0.05$). OKB incelemesinde ve IL-12 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Antienflamatuvar sitokin düzeylerinde saptadığımız azalma; proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki dengede bozulmanın, FK etiopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. IgG indeksinin, ilaç kullanan hastalarda düşük bulunması, kan beyin bariyerindeki transport mekanizmaları ile ilişkili olabilir.

SUMMARY (A Study on the Role of the Immune System in the Ethiopathogenesis of the Febrile Seizure)

Objective: In this study, we aimed to evaluate the role of the immune system in the ethiopathogenesis of the febrile seizure (FS) by investigating the activation of immune system on different level.

Material and methods: The study included patients who had FS without central nervous system (CNS) infection excluded by lumbar puncture and cerebrospinal fluid (CSF) examination. Patient's age, sex, characteristics of the convulsion, whether antiepileptic drugs (AEDs) are used, the accompanied infection, febrile period before FS, level of fever, any medicament used, how many times FS occurred, previous neuromotor development, the age for the first FS, FS and epilepsy history of the family- all one has been questioned and recorded. Concentrations of IL-10, IL-12, IFN- β in CSF, concentrations of albumine, and IgG in serum, and CSF were measured, also presence of oligoclonal bands (OCBs) was investigated.

Results: The study included 78 patients (mean age: 2.6 ± 1.8 years, and median age: 1.5 years) with FS, and 10 patients (mean age: 2.3 years, range: 0.25-12 years and median age: 1 year) with acute febrile episode without CNS infection excluded with CSF examination as a control group.

IL-10 concentration in the FS group was significantly lower in comparison to the control group ($p < 0.001$). In the patients whose initial fever exceeded 39.5 degrees C, IFN- β concentrations were significantly lower than those of the control group ($p = 0.035$). There was a significant correlation between IL-10 and IFN- β measurements of these patients ($r = 0.363$, $p = 0.014$). IFN- β concentrations were lower in the patients treated with more than 1 AED in the emergency room in comparing with the control group ($p = 0.029$). IgG index was lower in the patients treated with antipyretics or antibiotics than the patients not treated before the FS ($p < 0.05$). Examination of OCB, and concentration of IL-12 didn't differ in all of the groups.

Conclusion: The decrease in the concentrations of antiinflammatory cytokines revealed that impaired balance between proinflammatory and antiinflammatory cytokines may have a role in the ethiopathogenesis of FS. Decreased IgG index in the patients who received antibiotic or antipyretic may be related to transport mechanisms at the blood brain barrier.

KAYNAKLAR

- 1- Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89:751-56.
- 2- Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol.*2006;35:165-72.
- 3- Saltik S, Angay A, Özkara Ç, Demirbilek V, Dervent A. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 211–16.
- 4- Dube´ C, Richichi C, Bender RA, et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129: 911–22.
- 5- Heida JG, Pittman QJ. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia* 2005; 46(12):1906–13.
- 6- Tan NCK, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: ‘The truth is out there’. *Epilepsia* 2004;45(11):1429-42.
- 7- van Zeijl JH, Mullaart RA, Galama JMD. The pathogenesis of febrile seizures: Is there a role for specific infections? *Rev. Med. Virol.* 2002; 12: 93–106.
- 8-Kira R, Torisu H, Takemoto M, et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizures: Interleukin-1 β promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett.* 2005; 384(3): 239-44.
- 9- Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev.* 2008; 30: 47–52.
- 10- Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43(8): 920–23.
- 11- Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2002;26:192-95.
- 12-Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al. Association analysis between the human interleukin 1 β (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett.*2002;334(1):68-70.
- 13- Tütüncüoğlu S, Kütükçüler N, Kepe L, Çoker C, Berdeli A, Tekgül H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int.* 2001; 43: 235–9.
- 14- 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.

- 15-** Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 2003; 61:1405-11.
- 16-** Jankowiak J, Malow B. Seizures in children with fever: Generally good outcome. *Neurology* 2003; 60: 1-2.
- 17-** Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Febrile convulsions. In: Syder AM, Kim J, Sahl C eds. *Aicardi's epilepsy in children*. (3rd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 220-34.
- 18-** Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. Consensus development conference of febrile seizures. 1980. National Institute of Health. *Pediatrics* 1980; 66:1009–12.
- 19-** ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–6.
- 20--** Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984; 34: 175-81.
- 21-** Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997;17:34-36
- 22-** Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalised epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4): 366-70.
- 23-** Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician* 2006;73:1761-4, 1765-6.
- 24-** Duchowny M. Febrile seizures. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK eds. *The treatment of epilepsy: Principles and practise*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 511-20.
- 25-** Onoe S, Nishigaki T. EEG spectral analysis in children with febrile delirium. *Brain Dev*. 2004; 26: 513–18.
- 26-** Joshi C, Wawrykow T, Patrick J, Prasad A. Do clinical variables predict an abnormal EEG in patients with complex febrile seizures? *Seizure* 2005; 14:429-34.
- 27-** Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, et al. Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1991;80: 218-25.
- 28-** Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, et al. A prospective incidence study of febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 550-7.

- 29-** Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol*. 1990; 27(2):127-31.
- 30-** Lewis HM, Parry JV, Parry RP, et al. Role of viruses in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1979; 54:869-76.
- 31-** Lahat E, Katz Y, Bistritzer T, et al. Recurrent seizures in children with shigella-associated convulsions. *Ann Neurol* 1990; 28: 393-5.
- 32-** Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr* 1983; 102:14-8.
- 33-** Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: A matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334-41.
- 34-** Morimoto T, Nagao H, Yoshimatsu M, et al. Pathogenic role of glutamate in hyperthermia-induced seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 447-52.
- 35-** Degen R, Degen HE, Hans R. A contribution to the genetics of febrile seizures: Waking and sleep EEG in siblings. *Epilepsia* 1991;32:515-22.
- 36-** Van Stuijvenberg M, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, et al. Temperature, age, and recurrence of febrile seizure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1170-75.
- 37-** Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, et al. Recurrence of febrile convulsions in a population- based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5: 209-16.
- 38-** Rantala H, Uhari M. Risk factors for recurrences of febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 207-10.
- 39-** Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Stathopoulos GA, Milonas IA. Retrospective study of febrile seizures: subsequent electroencephalogram findings, unprovoked seizures and epilepsy in adolescents. *J Int Med Res* 2002; 30: 560-65.
- 40-** Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABAA receptor mutation. *Brain* 2003; 126: 230-40.
- 41-** Ateş N, Akman O, Karson A. The effects of the immature rat model of febrile seizures on the occurrence of later generalized tonic-clonic and absence epilepsy. *Brain Res Dev Brain Res*. 2005; 154: 137-40.
- 42-** Scantlebury MH, Gibbs SA, Foadjo B, Lema P, Psarropoulou C, Carmant L. Febrile seizures in the predisposed brain: A new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005;58:41-9.

- 43-** J.G. Millichap and J.J. Millichap, Influenza virus and febrile convulsions. *J Infect Dis* 2004; 189: 564-5.
- 44-** Abe T, Kobayashi M, Araki K, et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2000; 22: 301–306.
- 45-** Rantala H, Uhari M, Tuokko H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr* 1990; 116: 195-9.
- 46-** Rotbart HA. Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1990; 117: 85-9.
- 47-** Torigoe S, Koide W, Yamada M, et al. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 1996;129: 301-5.
- 48-** Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432-8.
- 49-** Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000; 82: 62-6.
- 50-** Chan PK, Ng HK, Cheung JL, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus-7 in normal brain. *J Med Virol* 2000; 62: 345-8.
- 51-** Van den Berg JS, van Zeijl JH, Rotteveel JJ, et al. Neuroinvasion by human herpesvirus type 7 in a case of exanthem subitum with severe neurologic manifestations. *Neurology* 1999; 52: 1077-9.
- 52-** Van Zeijl JH, Korver CR, Galama JM. Human herpesvirus 6 mononucleosis and seizures. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 636-7.
- 53-** Kondo K, Nagafuji H, Hata A, et al. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 1993; 167: 1197-200.
- 54-** Tanaka-Taya K, Kondo T, Nakagawa N, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J Med Virol* 2000; 60: 284-9.
- 55-** van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, Galama JM. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr* 2004; 145: 800-5.
- 56-** Kawada JI, Kimura H, Ito Y, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 2003; 188: 690-8.
- 57-** Evans SS, Wang WC, Bain MD, Burd R, Ostberg JR, Repasky EA. Fever-range hyperthermia dynamically regulates lymphocyte delivery to high endothelial venules. *Blood*. 2001; 97:2727-33.

- 58-** Morimoto T, Nagao H, Yoshimatsu M, et al. Pathogenic role of glutamate in hyperthermia-induced seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 447-52.
- 59-** Chen K, Baram TZ, Soltesz I. Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nat Med* 1999; 5: 888-94.
- 60-** Kılıçturgay K. Sitokinler. Kılıçturgay K ed. *İmmünoloji* 2003 içinde. İstanbul: Nobel-Güneş Kitabevi, 2003: 113-51.
- 61-** Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edn, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 604-22.
- 62-** Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 157-61.
- 63-** Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 168-7.
- 64-** Ek M, Engblom D, Saha S, et al. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001; 410: 430-1.
- 65-** Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410: 471-5.
- 66-** 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.
- 67-** Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 571-4.
- 68-** 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.
- 69-** Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al. Interleukin (IL)-1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 571-4.
- 70-** Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, Nakazato S, Hamasaki Y. Increased IL-1 production from dsRNA stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006;35: 102-6.

- 71-** Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of interleukin-1 β -511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44(6): 796.
- 72-** Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nashimura M. Interleukin (IL)-1b, IL-1a, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;47:571-4.
- 73-** Kwok PY, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: Why and how are we building them? *Mol Med Today* 1999; 5: 538-43.
- 74-** Dube' C, Yu H, Nalcioğlu O, Baram TZ. Serial MRI after experimental febrile seizures: Altered T2 signal without neuronal death. *Ann Neurol* 2004;56:709-14.
- 75-** Heida JG, Boissé L, Pittman QJ. Lipopolysaccharide-induced febrile convulsions in the rat: short-term sequelae. *Epilepsia*. 2004;45(11):1317-29.
- 76-** Toth Z, Yan XX, Haftoglou S, Ribak CE, Baram TZ. Seizure-induced neuronal injury: Vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J Neurosci*. 1998; 18(11):4285-94.
- 77-** Bender RA, Dube' C, Gonzalez-Vega R, Mina EW, Baram TZ. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus* 2003; 13: 399-412.
- 78-** Chang YC, Kuo YM, Huang AM, Huangd CC. Repetitive febrile seizures in rat pups cause long-lasting deficits in synaptic plasticity and NR2A tyrosine phosphorylation. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 466-75.
- 79-** Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001; 54: 329-38.
- 80-** Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40:613-8.
- 81-** Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, et al. Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci*. 2004; 74(11): 1397-405.
- 82-** Banks WA, Kastin AJ. Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: Assessment with species-specific enzyme immunoassays. *J Neuroimmunol*. 1997; 79:22-8.

- 83-** Vizi ES, Orso E, Osipenko ON, Hasko G, Elenkov IJ. Neurochemical, electrophysiological and immunocytochemical evidence for a noradrenergic link between the sympathetic nervous system and thymocytes. *Neuroscience* 1995; 68:1263-76.
- 84-** Straub RH, Westermann J, Scholmerich J, Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol Today*. 1998; 19:409-13.
- 85-** Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med*. 1998; 4:808-13.
- 86-** Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(7):569-81.
- 87-** Taşdan Y. Tüberküloz menenjit ve viral menenjitlilerin BOS ve kanlarında aktif e-rozet. İstanbul: Uzmanlık tezi, 1990.
- 88-** Leibowitz S, Hughes RAC. Immunology of the nervous system. Edward Arnold Publ. London, 1983.
- 89-** Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-22.
- 90-** Brandt CT, Holm D, Liptrot M, Ostergaard C, et al. Impact of bacteremia on the pathogenesis of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*. 2008;197(2): 235-44.
- 91-** Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(7):569-81.
- 92-** Kielian T, Hickey WF. Proinflammatory cytokine, chemokine, and cellular adhesion molecule expression during the acute phase of experimental brain abscess development. *Am J Pathol*. 2000;157(2): 647-58.
- 93-** Elmquist JK, Scammell TE, Saper CB. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response. *Trends Neurosci*. 1997; 20: 565-70.
- 94-** Klir JJ, Roth J, Szelényi Z, McClellan JL, Kluger MJ. Role of hypothalamic interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in LPS fever in rat. *Am J Physiol*. 1993; 265: 512-7.
- 95-** Meinel E, Krumbholz M, Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: Migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006;59: 880-92.
- 96-** Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17–28.

- 97-** 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.
- 98-** Abbas AK, Litchman AH. Çeviri edt. Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 83-99.
- 99-** Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005; 46(11): 1724-43.
- 100-** Sompayrac L. How the immune system works? 1st ed. Massachusetts: Blackwell Science, 1999: 53-62.
- 101-** Özbal Y. Temel İmmünoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 23-36.
- 102-** Parham P. The immune system. 2nd ed. Newyork: Garland Science, 2005: 145-77.
- 103-** Abbas AK, Litchman AH. Cellular and molecular immunology. 5th ed. China: Elsevier Inc. 2005: 243-73.
- 104-** Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 810-6.
- 105-** 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.(Pubmed)
- 106-** 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.
- 107-** Lenczowski MJ, Bluthé RM. , Roth J, et al. Central administration of rat IL-6 induces HPA activation and fever but not sickness behaviour in rats. *Am J Physiol* 1999; 276: 652-8.
- 108-** Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett* 1994;179: 53-6.
- 109-** 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.
- 110-** Engel A, Kern WV, Mürdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994;22:160-4.

- 111-** van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-3.
- 112-** 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.
- 113-** Clarke M, Newton RW, Klapper PE, Sutcliffe H, Laing I, Wallace G. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(4): 294-300.
- 114-** Ichiyamaa T, Morishimab T, Isumia H, Matsufujia H, Matsubaraa T, Furukawaa S. Analysis of cytokine levels and NF-kB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
- 115-** Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008; 226: 205-18.
- 116-** Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2000; 43(8):920-3.
- 117-** Leon LR, Kozak W, Rudolph K, Kluger MJ. An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 81-9.
- 118-** Levin SG, Godukhin OV. Protective effects of interleukin-10 on the development of epileptiform activity evoked by transient episodes of hypoxia in rat hippocampal slices. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37: 467-70.
- 119-** Zhang X, Deriaud E, Jiao X, Braun D, Leclerc C, Lo-Man R. Type I interferons protect neonates from acute inflammation through Interleukin-10 producing B cells. *J Exp Med.* 2007; 204(5): 1107-18.
- 120-** Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon- α to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol* 2002; 27(4): 289-92.
- 121-** Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümüşlü S, Özben T, Yeğin O. Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002; 17(10): 749-51.
- 122-** van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JDF, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics.* 1998;102(5): 51.

- 123-** Komatsu H, Yaju H, Chiba K, Okumoto T. Inhibition by cyclo-oxygenase inhibitors of interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol.* 1991;13(8):1137-46.
- 124-** Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *JID* 2003; 188: 690-8.
- 125-** Eeg-Olofsson O, Wigertz A, Link H. Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood in children with febrile seizures. *Neuropediatrics.* 1982; 13(1): 39-41.
- 126-** Hung KL, Chang MT, Tsai ML, Chen WC. Study on the concentrations of cerebrospinal fluid immunoglobulin G and albumin in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1992;33(5):325-31.
- 127-** Statz A, Felgenhauer K. Development of the blood-CSF barrier. *Dev Med Child Neurol.* 1983 25(2):152-61.
- 128-** Dufour V, Millon L, Faucher JF, et al. Effects of a short-course of amoxicillin/clavulanic acid on systemic and mucosal immunity in healthy adult humans. *Int Immunopharmacol.* 2005; 5(5): 917-28.
- 129-** Martinez F, Coleman JW. The effects of selected drugs, including chlorpromazine and non-steroidal anti-inflammatory agents, on polyclonal IgG synthesis and interleukin 1 production by human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Immunol.* 1989; 76(2): 252-7.
- 130-** Parepally JM, Mandula H, Smith QR. Brain uptake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ibuprofen, flurbiprofen, and indomethacin. *Pharm Res.* 2006; 23(5): 873-81.
- 131-** Terasaki T, Ohtsuki S. Brain-to-blood transporters for endogenous substrates and xenobiotics at the blood-brain barrier: An overview of biology and methodology. *NeuroRx.* 2005; 2(1): 63-72.
- 132-** Rust RB, Dodson WE, Trotter JL. Cerebrospinal fluid IgG in childhood: the establishment of reference values. *Ann Neurol.* 1988; 23: 406-10.

Filename: TEZ- FK etyopatogenezinde immün sistem
Directory: D:
Template: C:\Documents and Settings\sevimsahin\Application
Data\Microsoft\Templates\Normal.dot
Title: T
Subject:
Author: sevim sahin
Keywords:
Comments:
Creation Date: 2/9/2009 12:39:00 PM
Change Number: 101
Last Saved On: 2/13/2009 4:01:00 PM
Last Saved By: sevim sahin
Total Editing Time: 800 Minutes
Last Printed On: 2/14/2009 11:10:00 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 65
Number of Words: 19.881 (approx.)
Number of Characters: 113.322 (approx.)