

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FEBRİL KONVÜLSİYONDA OKSİDAN VE
ANTIOKSİDANLARIN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Çiğdem YILDIRIM
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR**

MALATYA-2009

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FEBRİL KONVÜLSİYONDA OKSİDAN VE
ANTIOKSİDANLARIN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Çiğdem YILDIRIM
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR**

**Bu tez İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Dairesi tarafından
2008/19 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
.	
Tablolar dizini	III
Grafikler dizini	IV
Kısaltmalar dizini	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. FEBRİL KONVÜLSİYON	3
2.1.1.Tanım ve tarihçe	
2.1.2. Sıklık	
2.1.3. Etiyoloji	
2.1.4. İmmünopatoloji	
2.1.5. Tipleri ve özellikleri	
2.1.6. Febril status epileptikus	
2.1.7. Ayırıcı tanı	
2.1.8. Değerlendirme	
2.1.9. Epilepsi	
2.1.10. Morbidite ve mortalite	
2.1.11. Tedavi	
2.1.12. Ailenin eğitimi	
2.2. OKSİDANLAR	17
2.2.1. Oksidan maddeler	
2.2.2. Serbest radikallerin ve toksik metabolitlerin insan fizyolojisi ve fizyopatolojisindeki rolü	
2.2.3. Lipit peroksidasyonu	
2.2.4. Nitrik oksit	
2.3. ANTİOKSİDANLAR	25
2.3.1. Antioksidan savunma sistemleri	
2.3.2. Endojen antioksidanlar	
2.3.3. Eksojen antioksidanlar	

3. MATERYAL VE METOT	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	54
8. SUMMARY	56
9. KAYNAKLAR	58

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1: Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri	7
Tablo 2: Basit ve komplike febril konvülsiyonların özellikleri	9
Tablo 3: İlk febril konvülsiyonda risk faktörleri	13
Tablo 4: Tekrar riskini artıran faktörler	13
Tablo 5: Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri	20
Tablo 6: Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları	21
Tablo 7: Nitrojen oksitler (NOx)	24
Tablo 8: Ekzojen antioksidanlar	28
Tablo 9: Febril konvülsiyon, menenjit ve ateş gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	34
Tablo10: Febril konvülsiyon, menenjit ve ateş gruplarında serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11: Basit febril konvülsiyon ile komplike febril konvülsiyonlu olguların serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 12: Bir kez FK geçiren ile iki kez FK geçiren olguların serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13: Nöbet öncesi ateş süresi açısından serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 14: Febril konvülsiyon , menenjit ve ateş grubunda ki olguların serum GSH, NO, MDA düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması	45

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik 1: Menenjit, Febril konvülsiyon, ateş gruplarında serum ve BOS GSH düzeylerinin karşılaştırılması

37

Grafik 2: Menenjit, Febril konvülsiyon, ateş gruplarında serum ve BOS NO düzeylerinin karşılaştırılması

37

Grafik 3: Menenjit, Febril konvülsiyon, ateş gruplarında serum ve BOS MDA düzeylerinin karşılaştırılması

38

KISALTMALAR DİZİNİ

- AGE:** Akut gastroenteritler
ATP: Adenozin nükleotit trifosfat
BFK: Basit febril konvülsiyon
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CCL4: Karbon tetra klorür
CuSO4: Bakır Sülfat
DBT: Difteri, boğmaca, tetanoz
DMSO: Dimetil sülfoksit
DMTU: Dimetil tioüre
DNA: Deoksiribonükleik asit
EEG: Elektroensefalografi
eNOS: endotelyal nitrik oksit sentetaz
FK: Febril konvülsiyon
FSE: Febril Status Epileptikus
GABA: Gaba amino bütirik asit
GESF+: *Generalized epilepsy with febrile seizures plus*
GSH: Redükte glutatyon
GSH-Px: Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd: Glutatyon reduktaz
Ig: İmmunglobulin
ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IL-1 α : İnterlökin 1 alfa
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
İV: İntravenöz
KFK: Komplike febril konvülsiyon
KKK: Kızamık, kabakulak, kızmıkçık
LP: Lomber ponksiyon
MDA: Malonildialdehit
MSS: Merkezi sinir sistemi

MTS: Mezial temporal skleroz
N₂O: Nitröz oksit
N₂O₃ : Dinitrojen trioksit
N₂O₄ : Dinitrojen tetraoksit
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NaOH: Sodyum Hidroksit
NCPP: *National Collaborative Perinatal Project*
NIH: National Institute of Health
NMDA: N-Metil D-Aspartat
NMDA: N-metil-D-aspartik asit
NNDA: N-Naphthylethylene diamine
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz
NO.: Nitrik oksit
NO: Nitrik Oksit
NO₂ ¯ : Nitrit
NO₂.: Nitrojen dioksit
NOS: Nitrik oksit sentetaz
Nox: Nitrojen oksit
PGE2: Prostaglandin E2
ROP: Reaktif oksijen partükülü
SOD: Süperoksit dismutaz
SOR: Serbest oksijen radikalleri
TBA: Tiobarbitürik asit
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
ZnSO4: Çinko Sülfat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağıının tekrarlayabilen önemli bir hastalıdır. Etyopatogenezi ve nöbeti tetikleyici nedenler tam olarak bilinmemektedir. Konvülsiyon süresinin ve tekrarlayan konvülsiyonların beyin fonksiyonları üzerinde belirgin etkileri olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde bu hastalığa neden olan etkenlerin, hastalığın şiddetini azaltıcı ve artırıcı nedenlerin bilinmesi çok önemlidir.

Son yapılan çalışmalarda FK'lu hastaların serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) oksidan ve antioksidan düzeylerinin hastalığın oluşması, şiddeti ve tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Oksidan maddeler atomik ve moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan moleküllerdir ve hücre hasarından sorumlulardır. Antioksidanlar ise canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktiren moleküllerdir. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın maruz kaldığı oksidatif stres hücresel metabolizmada bozulma ve doku hasarı ile sonuçlanır. Dokuda artan metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve DNA'nın oksidasyonu hücre mebranının geçirgenliğinde artış ve hücresel ölüm ile sonuçlanır.

Bu çalışmada amacımız FK'lu hastalarda BOS ve serumda antioksidan (Glutatyon) ve oksidan (Malonildialdehit ve Nitrik Oksit) düzeylerini saptayarak, elde edilen bulgularla řu soruların cevaplarını araştırmaktır:

1) Oksidan ve antioksidanların febril konvülsiyonun patogeneğinde rolü nedir?

2) Oksidan ve antioksidanların febril konvülsiyonda nöronal hasarlanma üzerine etkileri var mıdır?

3) Oksidan ve antioksidanlar febril konvülsiyonun tanısında ve uzun dönem tedavi yöntemlerinin planlanmasında kullanılabilirler mi?

4) Antioksidanlar febril konvülsiyon profilaksisinde kullanılabilir mi?

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. FEBRİL KONVÜLSİYON

2. 1. 1. Tanım ve tarihçe:

Febril konvülsiyon(FK) çocukluk çağının en sık gözlenen, yaşa bağımlı, benign ve ateşle ortaya çıkan konvülsiyon şeklidir (1-7). Başka bir tanıma göre de FK 6 ay – 5 yaş arası çocuklarda oluşan merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu veya başka bir etken olmaksızın ateşli dönemde ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanır (4, 5, 8, 9). Febril konvülsiyondan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kanunlarında, Hipokrat tarafından da M.Ö. 5. yüzyılda bahsedilmektedir. Yedi yaş altı akut ateşli çocuklarda görüldüğü, daha büyük çocukların ve yetişkinlerin ateşli konvülsiyona dirençli olduğundan bahsedilmiştir (3,10-12). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ve NIH (National Institute of Health)'e göre febril konvülsiyon; 3 ay ile 5 yaş arasında görülen MSS enfeksiyonu, akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülsiyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanmıştır (13-27). Epidemiyolojik çalışmalarda FK alt yaş sınırı en erken 1 ay olarak alınmıştır. Yaş için kesin üst sınır belirlenememiştir. Yedi yaşından sonra görülmesi çok nadirdir. Çocukların % 50'sinde ilk 2 yılda başlamaktadır. En sık 18–22 ayda görülmektedir (1, 6, 12, 18, 19, 22, 24). Ateş 38,5 ° C nin üstündedir ve konvülsiyon genellikle ateş yükseldikten sonraki 1-2

saat içinde, nadiren 1 saatten önce gelişir. Bazen ateş düşerken de görülebilir. Ateş yükseldikten 24 saat sonra nadiren görülmektedir (1, 3, 19, 20, 21).

2. 1. 2. Sıklık:

Febril konvülsiyonlar tüm çocukların % 4–5’ inde görülmektedir (1). Kuzey Amerika ve Avrupa’ da % 2–5, Japonya’da % 6–9, Marianna Adaları’nda ve Guam’da % 14 sıklıkta bildirilmiştir (28, 29).

Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diyarbakır’da yaşları 6–14 arasında değişen toplam 5256 ilkokul çocuğunda % 8,9, İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde ise % 5,5 bulunmuştur (1, 30, 31, 33). Febril konvulziyon sıklığının ülkeler arasında bu kadar farklı bulunmasının nedeni bilinmemektedir, çeşitli etkenler (enfeksiyöz ajanlar, lokal çevresel faktörler, genetik nedenler) suçlanmaktadır (1, 28). Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı ortalama 1,4:1’ dir (3). Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1). Prenatal dönemde annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi, alkol kullanması FK riskini arttırmaktadır. Doğum sırasındaki komplikasyonlar ise FK üzerinde daha az etkili olmaktadır (32).

2. 1. 3. Etiyoloji:

Etiyopatogenezinde birçok faktör bulunmasına rağmen en önemlileri ateş, yaş ve genetik eğilimdir.

Ateş:

Febril konvülsiyon ateşin ortaya çıkmasından önce olabileceği gibi ateşli hastalığın seyrinde erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilir (46). Hastaların %75’inde rektal ateş 39, 2 °C üzerinde, %25’inde ise 40 °C ve daha yüksek bulunmuştur (34). Daha düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir (35). Ateşin derecesi kadar yükselme hızı da önemlidir (36). Febril konvülsiyon, çocukların yarısından fazlasında ateşin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde, sıklıkla da ilk saatlerde görülmektedir.

Çocukların 1/3'ünde annelerin önceki ateşin farkında olmadığı ve konvülsiyonların ilk yakınma olduğu belirlenmiştir (34). Ateş ile FK gelişiminde prostaglandin E2'nin (PGE2) rolü olabileceği öne sürülmektedir ve FK geçiren hastaların BOS'larında PGE2 düzeylerin arttığı bildirilmiştir ancak kesin bir kanıt bulunamamıştır (37). Febril konvülsiyonlarda ateşin nedenleri arasında en sık viral etkenlerle oluşan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) , akut gastroenteritler (AGE), egzantema subitum (roseola infantum), akciğer enfeksiyonu ve kızamık yer almaktadır (38,39,40,56). Konvülsiyon gelişmese bile viral hastalık seyri sırasında elektroensefalografide anormal bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (57). Bakteriyel enfeksiyonlar daha az sıklıkla FK'a neden olmaktadır. Buna rağmen gizli bakteriyemiler akılda tutulmalıdır (41, 50, 51). Bazı spesifik enfeksiyonlarda FK'a daha sık rastlanmakta ve karakteri farklı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada *Shigella dysenteriae* enfeksiyonlarında febril konvülsiyon görülme insidansı %19.7, diğer bir çalışmada da %30 olarak tespit edilmiştir (42, 43). Ancak bu hastalarda nöbetin nedeninin ateş ya da nörotoksik bir ensefalopati olup olmadığı kanıtlanamamıştır (42). Son yıllarda Herpes tip 6 ve Herpes tip 7 enfeksiyonları ile oluşan roseola'nın FK'a neden olduğu sıkça bildirilmektedir (1, 52-55). Egzantema subitum olguları %14-20 oranında FK ile birlikte görülmektedir. Kabakulak, suçiçeği ve boğmacada FK insidansı düşük, üriner enfeksiyonlarda ise yok denecek kadar azdır (3).

Aşılardan dolayı ortaya çıkan ateş FK'ları provake edebilir ve aşılar konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Aşılama sonrası görülen nöbetlerin hemen hemen hepsi febrildir. Aşı sonrası FK geçiren çocukların yarısından fazlasında ya geçirilmiş bir FK veya ailede FK öyküsü tesbit edilmiştir. Boğmaca aşısına bağlı FK riski 3-7/10.000 olarak bildirilmiştir (44). Genellikle difteri, boğmaca, tetanos (DBT) aşısı sonrası 48 saat içinde FK görülmektedir, asellüler aşı ile bu risk azalmaktadır. Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşıları FK'la birlikteliği daha azdır. Ailede FK öyküsü bulunan ve FK geçiren çocukların %1,4'ünde son iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır (45-49).

Yaş:

Febril konvülsiyonların önemli özelliği yaşa bağımlı olmasıdır. En sık altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülmektedir. En yüksek insidans hayatın ikinci yılındadır (34, 58, 59). Epidemiyolojik çalışmalarda FK alt yaş sınırı en erken 1 ay olarak alınmıştır. Yaş için kesin üst sınır belirlenememiştir (1, 5-7, 12). Febril konvülsiyonun 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi nadirdir ve görülme oranı %3 ile %4 arasındadır (18, 22, 61, 62). Beş-altı aylıktan önce görülenlerde beraberinde MSS enfeksiyonu olma olasılığı yüksektir (3, 42). Febril konvülsiyonların görüldüğü yaş grubunda MSS’de nöronal gelişim, myelinizasyon, hücreler arası sinaps gelişimi, özetle MSS organizasyonu ve maturasyonu halen sürmektedir. Yine bu yaş grubunda, konvülsiyon gelişimiyle yakından ilişkili olan nörotransmitterlerin ve bunların reseptörlerinin dağılımının değişerek bu sistemlerin olgunlaştığı bildirilmektedir (60).

Genetik:

Febril konvülsiyonda aile öyküsünün olması FK’a duyarlılığı arttıran üçüncü önemli faktördür. Febril konvülsiyon etyolojisindeki genetik komponenti göstermede aile ve ikiz çalışmaları önemli veriler elde edilmesini sağlamıştır. Tekrarlayıcı FK hikayesi olan kalabalık ailelerde inkomplet geçişli otozomal dominant kalıtım, izole hastalarda ise multifaktöryel kalıtım gösterilmiştir. Febril konvülsiyonlu çocukların akrabalarında bu sendromun % 40–50, epilepsinin ise % 20–25 oranında görülebileceği bildirilmiştir (3). Febril konvülsiyon geçiren çocukların anne ve babalarında konvülsiyon öyküsü % 17 iken, kardeşlerinde % 20-25 oranında değişmektedir (1, 64).

Yapılan çalışmalarda FK’u tanımlayan kesin bir gen bulunamamıştır. Febril konvülsiyon öyküsü olan geniş ailelerdeki genetik çalışmalarda 8. ve 19. kromozomlarda (8q13-q21 ve 19q13.1) gen lokusu saptanmıştır (1, 18, 66, 67). Bir çalışmada 6. kromozomda basit FK’ dan sorumlu gen lokusu göstermişlerdir (66).

Febril konvülzyonlu çocuklarda nadir de olsa afebril konvülsiyon geçirme riski vardır. Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonunu gösteren epileptik sendrom tanımlanmıştır. GESF+(generalized epilepsy with febrile seizures plus)

adı verilen bu sendromun özelliği FK'nun 6 yaşından sonra da devam etmesi ve/veya FK ile birlikte generalize tonik klonik afebril konvülsiyonların olmasıdır. Bu çocukların ailelerinde 19q 13,1 gen mutasyonu ve sodyum kanal subunit mutasyonları (SCN1A, SCN1B) saptanmıştır (1, 22, 68, 69). Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri Tablo 1 de verilmiştir (63).

Tablo 1: Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri

Mutasyonlar	Kromozomlar	Klinik sendromlar	Yorumlar
FEB 1	8q13-q21	FK	
FEB 2	19p13.3	FK	
FEB 4	5q14q15	FK	FK'lu ailelerden en sık görülen lokus
SCN1B	19p13.1	Jenaralize epilepsi ve FK plus	Genin beta 1 subunitinde voltaja bağlı Na kanalında mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	Genin alfa 1 subunitinde mutasyon
AKAP 18	6q22-q24	Basit FK	
GABA(A) Reseptör gamma 2 subunitini kodlayan		Absans epilepsi ile birlikte seyreden ve seyretmeyen FK	
GABA 2 gen			
1 beta(-551)		Artmış FK sıklığı	FK'un interlökin 1 beta poliformizmi

2. 1. 4. İmmünopatoloji:

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında arjinin ve vazopressinin febril konvülsiyon patogeneğinde önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir (74). Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda serum arjinin ve vazopressin düzeylerinin ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. BOS seviyelerinde ise anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir (75). İnhibitör bir nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeylerinin 15 dakikadan uzun süren FK ve epileptiklerde düşük bulunması dikkat çekicidir (76). Febril konvülsiyonlar sırasında lipopolisakkarit antijenlerle uyarılmış monositlerden interlökin-1-beta (IL-1 β) yapımı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca bir endojen pirojen olan interlökin-1 alfa (IL-1 α) ateş oluşumunda rol aldığı için FK geçirenlerde yüksek bulunmuştur (77, 78). Yapılan bir çalışmada IL-1 α 'nın ateş etiyolojisinde rolü olduğu gösterilmiş ancak, ateşli olan çocuklarda konvülsiyon geçirenlerle, geçirmeyenler arasında fark bulunamamış ve bu nedenle IL-1 α 'nın FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür (78, 79). Ateşli hastalık sırasında kanda çinko düzeyleri azalmaktadır. Bu durumun yatkınlığı olan kişilerde glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asiti (NMDA) aktive ederek konvülsiyonu açığa çıkarabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada basit febril konvülsiyonlu (BFK) hastalarda serum ve BOS çinko düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (79).

Febril konvülsiyonlu çocukların bir kısmında serum immunglobulin (Ig) A düzeyleri düşük bulunmuştur. Epileptik hastalarda da IgA düzeyinin düşük olduğu, FK'lı hastalarda IgA düşüklüğü bulunduğu takdirde ileri dönemlerde epilepsi gelişebileceği öne sürülmüştür (80). Yapılan diğer bir çalışmada da FK'lu hastalarda %16,2 oranında IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG3, IgG4) tespit edilmiştir ve FK gelişimiyle immünolojik sistem arasındaki ilişki gündeme getirilmiştir (81).

2. 1. 5. Tipleri ve özellikleri:

Nöbet özelliklerine göre iki tipi vardır;

1-Basit febril konvülsiyon (BFK) : Febril konvülsiyonlu çocukların %80-85' inde BFK görülür. Basit febril konvülsiyonun özellikleri tablo 2 de belirtilmiştir (2, 64).

2- Komplike (kompleks) FK: Febril konvülsiyonlu çocukların %15-20'sinde görülür. Kompleks FK'nun özellikleri tablo 2'de belirtilmiştir (70).

Tablo 2: Basit ve komplike febril konvülsiyonların özellikleri

Basit Febril konvülsiyon	Komplike Febril konvülsiyon
. Jeneralize ve tonik karakterdedir	. 15 dakikadan uzun sürer
. Fokal özellik göstermez	. 24 saat içinde birden fazla konvülsiyon tekrarı olur
. Onbeş dakikadan kısa sürer	. Fokal nöbet ve postiktal nörolojik defisit görülebilir
. 24 saatte bir kez görülür	. Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkar
. Altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülür	. Altı aydan önce veya altı yaştan sonra görülür
. Nörolojik ve postiktal bulgusu yoktur	. EEG' de devamlı bulgular olur (teta ritmi, fokal bulgu, hüpersenkron eğilim)
. Aile bireylerinde FK öyküsü olabilir	. Ailede epilepsi öyküsü olur
. Ateş genellikle 38° C' ın üzerinde olur	

Ateşin geç döneminde tekrarlayan konvülsiyonların görülme oranı yaklaşık %30-50'dir. Genel popülasyona göre basit febril konvülsiyon geçiren çocuklar ileri dönemde epilepsi gelişimi açısından büyük risk taşımamaktadır. Komplike febril konvülsiyonlar ise ileri dönemde epilepsi açısından %4 oranında risk taşımaktadır (71). Epilepsi açısından pozitif aile hikayesi, postiktal periyodun uzun olması, 9. aydan önce febril konvülsiyon gözlenmesi, daha önceden nörolojik bir hastalığın olması riski artıran faktörlerdir (7). Komplike febril konvülsiyon uzun dönem nörolojik defisitlere de neden olmaktadır (72, 73).

2. 1. 6. Febril Status Epileptikus (FSE):

Febril konvülsiyonlu çocukların %5' inde FSE görülebilir. FSE 30 dakikadan uzun süren ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan ateşli konvülsiyon olarak tamamlanır. Çocukluk çağı status epileptikusunun 1/4 'ünde FSE görülür ve 2/3'ü ilk 2 yılda ortaya çıkar (82, 83).

2.1.7. Ayırıcı tanı:

Ateşle birlikte konvülsiyon geçiren bir çocukta öncelikle FK olup olmadığına karar verilmelidir. FK genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar (84). Febril konvülsiyon ayırıcı tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir (1):

- 1) Akut semptomatik konvülsiyonlar
- 2) Nonkonvülsif nörolojik nedenler
- 3) Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler

1. Akut semptomatik konvülsiyonlar:

Ateşle birlikte geçirilen her konvülsiyon FK değildir. Beyin harabiyeti ya da epilepsi olan çocuklarda konvülsiyon eşiği ateşe bağlı olarak düşebilir. Ateş ve konvülsiyon nedenleri şunlardır:

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

2. Konvülsif olmayan nörolojik nedenler:

- a) SSS enfeksiyonu sırasında koreatetoz FK ile karışabilir.
- b) Hareket bozuklukları (Kore, tik, tremor)

c) Shuddering ataklar: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla oratya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklinde ataklar FK ile karıştırılabilir.

3. Konvülsif olmayan nonnörolojik nedenler:

a) Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir, FK ile karıştırılabilir. Rigorda bilinç kaybı görülmez.

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

2. 1. 8. Değerlendirme:

Febril konvülsiyon genellikle benigndir, ancak ateş ve konvülsiyon ile gelen bir çocuğa FK tanısını koyarken tam bir aile ve kişisel klinik öykü alınmalıdır. Febril konvülsiyonun karakteristik özellikleri ayrıntılı tanımlanmalı, konvülsiyonun tam tarifi sorgulanmalıdır. Ayrıca nörolojik muayenede, meningeal irritasyon bulguları ve konvülsiyon sonrası olası fokal semptomların (Todd's paralizi) arandığı, genel durum bozukluğu ve rektal ateşin değerlendirildiği genel bir araştırma yapılmalıdır (85). Febril konvülsiyon tanısını koyabilmek için menenjit, ciddi elektrolit dengesizliği, ensefalit ve akut nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır (67, 85). İyi bir anamnez ve dikkatli bir klinik muayene gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyecektir (85). Yapılan tetkikler rutin olarak değil klinik bulgulara göre yapılmalıdır (1).

a) Lomber ponksiyon (LP): Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda hangi çocuğa lomber ponksiyon yapılacağına karar vermek önemli bir sorundur (84). Bu çocukların ancak %2-5'inde menenjit saptanabilmektedir. Bu nedenle ilk FK geçiren çocukta rutin olarak LP yapılmamalıdır (23, 86).

Febril Konvülsiyonda LP endikasyonları

1) Menenjiti düşündüren; meningeal bulguların varlığı, fokal konvülsiyon, hipotansiyon, deride döküntü, peteşi, siyanoz gibi kuşkulu bulgular, 48 saat önce

doktor tarafından muayene edilmesi ve hastaneye geldiğinde konvülsiyon geçiriyor olması gibi bulguların varlığı

2) Menenjit bulguları olmasa da 12 ay altı çocuklarda ateşli nöbetin varlığı

3) 12-18 ay arası çocuklarda şüpheli bulgu varlığı (18 ay üzerinde şüpheli bulgu yoksa LP gereksizdir)

4) Kompleks FK ve letarji varlığı

5) İlk LP normal olan hastada şüpheli bulgular devam ediyorsa

6) Antibiyotik tedavisi almış olması; antibiyotik tedavisi klinik tabloyu maskeleyebilir (23, 86).

b) Elektroensefalogram (EEG)

Febril konvülsiyon geçirmiş çocukta konvülsiyondan sonraki ilk hafta içinde geçici olarak (bioksipital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi) nonspesifik bozukluklar görülebilir. Basit FK'da EEG çekilmesi gereksizdir (87, 88).

Sonuç olarak; FK'da EEG %60 olguda normaldir. İlk haftada nonspesifik bulgular (yaş ve altta yatan nedene bağlı) görülebilir. Febril konvülsiyona özgü, tanı koydurucu EEG bulgusu yoktur. Prognozu, rekürrensi ve epilepsi gelişimini belirlemez. Bu nedenle Febril konvülsiyonda rutin EEG yapılması önerilmemektedir.

c) Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Basit FK'görüntüleme gerekli değildir, ancak kafa içi basınç artışı, fokal nörolojik bulgu varsa beyin tomografisi yapılabilir (1).

Febril konvülsiyonda tekrarlama riski

Bir kez FK geçiren çocukların %30'u tekrar FK geçirir. Bunların %10'u üç ve üçten fazla atak geçirmektedir (67, 89). FK'da ilk nöbet için risk faktörleri tablo 3'de, rekürrens risk faktörleri ise tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 3: İlk Febril konvülsiyonda risk faktörleri (1)

Genel popülasyonda	Ateşli hastalığı olan çocuklarda
. 1. ve 2. dereceden akrabada FK öyküsü	. 1. ve 2. dereceden akrabada FK öyküsü
. Yenidoğan servisinde 30 günden fazla yatma	. Ateş öyküsü
. Nörolojik gelişim geriliği	
. Yuvaya gitme	

Tablo 4: Tekrar riskini artıran faktörler (1, 89-91)

Kesin risk faktörleri	Olası risk faktörü
. Ailede FK öyküsü olması	. Ailede epilepsi öyküsü
. İlk FK'ı 12 aydan küçük yaşta geçirmiş olması	
. Ateşin nöbet öncesi süresi	
. Ateşin yüksekliği (nöbet öncesi)	

Febril konvülsiyonda rekürrens olasılığı yaş ile değişkenlik göstermektedir. Çocuğun ilk konvülsiyonu küçük yaşta geçirmiş olması rekürrens ihtimalini artırmaktadır. İlk atağını 3 yaşından sonra geçiren çocukların sadece %20'si tekrar FK geçirirken, ilk atağını 1 yaşından önce geçirenlerin %50'sinde en az bir kez daha atak görülmektedir. Ayrıca ilk FK'un uzun sürmesi ve düşük ateş düzeylerinde ortaya çıkmış olması tekrarlama ihtimalini artırmaktadır. Tekrarların %75'i ilk bir yılda, yaklaşık %90'ı ilk iki yılda görülmektedir (90).

2. 1. 9. Epilepsi:

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada %2-10'unda ileride epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Ek olarak epilepsi tanılı yetişkin ve çocukların %15'inde önceden geçirilmiş FK öyküsü vardır (67). Birçok çalışmada BFK'un epilepsi riskini artırmadığı görülmüştür (67, 93). Febril konvülsiyon sonrası

gelişebilecek epilepsi tipleri değişkenlik göstermektedir. Fokal FK geçirenlerde fokal epilepsi, jenerilize FK geçirenlerde jenerilize epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir (67, 93, 94). Febril konvülsiyonların basit anlamda gelecekteki nöbet eğiliminin bir bulgusu mu yoksa daha sonra gelişecek epilepsilerin nedeni mi olduğu hala tartışmalıdır. Çalışmalar geçirilmiş FK ile epilepsi arasında nedensel ilişki olmadığı yönündedir (17, 67). Ayrıca FK tedavisinin ileride gelişebilecek epilepsi riskini azalttığına dair kanıt yoktur (67).

Geçirilmiş FK'dan sonra epilepsi gelişme riski:

- 1) Nörogelişimsel anormallik olması
- 2) Ailede epilepsi öyküsü olması
- 3) Komplike febril konvülsiyon geçirmiş olmasına bağlıdır (85, 92, 93).

Bu risk faktörlerinden hiçbirini taşımayan çocuklarda epilepsi gelişme oranı %0.9, bir risk faktörü taşıyanlarda %2, iki ya da üç risk faktörü taşıyanlarda epilepsi gelişme oranı %10 olarak bulunmuştur (85). İlk FK'nın görüldüğü yaş, konvülsiyon esnasında ateşin yüksekliği ve ailede FK öyküsünün bulunması FK'nın tekrarı açısından önemlidir. Ancak bunların sonradan gelişecek epilepsi ile ilişkileri yoktur (67). Geniş bir ailenin genetik çalışmasında; genetik epilepsi sendromunun, jeneralize epilepsi ve FK'nın genetik lokusunun febril nöbetler ile başlayan jeneralize epileptik sendrom pozitif (GEFS+) olduğu belirtilmiştir. Febril nöbetler ile başlayan jeneralize epileptik sendromda FK'ı da içeren bir fenotip spektrumu vardır (63, 95). Epilepside tartışmalı konulardan biri de FK ile mezial temporal skleroz (MTS) arasındaki ilişkidir (67, 96). Üçüncü basamak epilepsi merkezlerinde yapılan bir dizi geriye dönük çalışmada mezial temporal sklerozlu çoğu yetişkinde çocuklukta geçirilmiş uzamış FK öyküsü olduğu gösterilmiştir (67). Temporal lob epilepsisi olan 43 hastada amigdala ve hippocampusün MRG ile volümetrik ölçümü yapıldığında; uzamış FK öyküsü olan hastalarda, amigdalada atrofi ve hippocampüste küçülme olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu bulguların her zaman FK ile ilişkili olmayacağı, genetik ve akkiz nedenlerle de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Uzamış FK'nun önceden var olan bir lezyona bağlı olabileceği kaydedilmiştir (96). Uzamış FK'lar bazı olgularda mezial temporal skleroza yol

açabilse de epidemiyolojik veriler mezial temporal sklerozlu olguların büyük çoğunluğunda FK'un olmadığı yönündedir (96).

2. 1. 10. Morbidite ve mortalite:

FK'larda prognoz iyidir. Prospektif kohort çalışmalarda motor defisit ya da ölüm bildirilmemiştir. FSE'da bile mortalite çok düşüktür. FK'lu çocuklarda zeka davranış ve okul başarısının ya da akademik performansın etkilenmediği ve normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak FSE'da nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (18).

2. 1. 11. Tedavi :

Febril konvülsiyonda tedavinin amacı konvülsiyonu durdurmak, rekürrensi önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirerek ateş fobisini azaltmaktır (1). Tedavi akut atakların tedavisi ve eğer gerekiyorsa profilaktik tedavi olarak 2 şekilde yapılır; akut tedavi ve profilaktik tedavi (1, 2, 18).

a) Akut tedavi

Acil tedavisi diğer konvülsiyonlardaki gibidir, ayrıca ateş düşürülüp ateş nedeni de tedavi edilmelidir.

Akut tedavi sırasında yapılması gerekenler

1-Konvülsiyonu durdurmak: Çocukların bir çoğu konvülsiyon durduktan sonra hastaneye getirilir. Eğer getirildiklerinde konvülsiyon devam ediyorsa acil müdahale edilmelidir.

Acil müdahalede;

- 1) Hava yolu açılır, aspire edilir, O2 verilir.
- 2) Vital bulguları kontrol edilir.
- 3) Ateş düşürülür (ılık soğutma ve antipiretikler ile)
- 4) Damar yolu açılır, antikonvülsif ilaç verilir.

a) İntra venöz (IV) diazepam (Diazem) 0,2-0,5 mg/kg, en fazla 10 mg, yavaş yavaş konvülsiyon durana kadar verilir.

b) İntra venöz klonazepam (Rivotril 0,02-0,05 mg/kg)

c) Rektal diazepam (Desitin rectal tube) 0,5 mg/kg, damar yolu açılmadığı duramlarda, kısa süren nöbetlerde uygulanır.

d) Kloral hidrat lavmanı 25-50 mg/kg kullanılabilir.

e) Midazolam intranasal formunun İ.V diazem kadar etkili olduğu bildirilmektedir.

Uzun süren ya da durdurulamayan nöbetlerde status epileptikus tedavisi uygulanabilir.

2-Hastaneye yatırma: Genellikle hastaneye yatırılmaları gereksizdir. Ancak ilk kez FK geçiren çocukta postiktal dönem dışında letarji devam ediyorsa, klinik durum stabil değilse, 18 aylıktan küçük ise, komplike tipte FK geçirdiyse, çocuğun ev koşulları uygun değilse hastaneye yatırılıp takip edilmesi gereklidir (1).

3-Evde takip: Anne ve baba FK hakkında bilgilendirilmelidir. Febril konvülsiyon için risk faktörleri olan, uzamış ya da birden fazla nöbet geçiren, sağlık kuruluşundan uzakta yaşayan çocukların ailelerine rektal diazem uygulaması önerilebilir (1, 18).

b) Profilaktik tedavi

Basit FK' da profilaksi gereksizdir. Aşağıdaki risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir;

a) İlk FK' u 1 yaşın altında geçirilmesi

b) Kompleks FK özelliğinde olması

c) Ailede FK hikayesi

d) Öncesinde nörolojik bulgu veya nöromotor gelişim geriliği olanlar,

e) Sık (3' den fazla) tekrarlama olması

Profilaktik tedavi, ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi ve uzun süreli profilaktik tedavi olmak üzere 2 şekilde yapılır (1);

1-Ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi

Ateş düşürülerek çocuk rahatlatılmalı, ateşe bağlı dehidratasyon önlenmelidir. Ateşli hastalık sırasında intermitant antipiretik verilmesi FK rekürrensi önlememektedir. Ateş 38° C üzerine çıkınca 12 saat ara ile 24-48 saat rektal/oral diazem uygulanabilir. Febril konvülsiyon riskini azaltmakta ancak epilepsi riskini azaltmamaktadır. Letarji ve sedasyon gibi yan etkileri menenjit bulgularını maskeleyebilir. Ateş sırasında barbituratların intermitant yolla verilmesi FK rekürrensini etkilememektedir (1).

2-Uzun süreli profilaktik tedavi

Profilaksiste en sık kullanılan antiepileptik ilaç fenobarbitaldir. Febril konvülsiyon rekürrensini 5 mg/kg/gün dozunda uzun süreli kullanıldığında % 90 azaltmaktadır. Tedaviye ilk başlandığında hiperaktivite, hipersensitivite, uyku sorunları görülmektedir. Uzun süreli kullanılması ile davranış, yakın bellek, konsantrasyon bozukluğu görülebilmektedir. Sodyum valproat fatal hepatotoksitesisi gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Karbamazepin ve difenilhidantoin FK profilaksisinde etkili değildir (1, 2).

2. 1. 12. Ailenin Eğitimi

Anne ve babaların çoğu FK geçiren çocuklarının öleceğinden korkar ve aşırı kaygılanırlar. Ailelere FK'nın benign bir olay olduğu, beyinde harabiyete yol açmadığı anlatılmalıdır. Nöbet sırasındaki ilk yardım önlemleri hakkında bilgi verilmelidir (1, 2, 18).

2. 2. OKSİDANLAR

2. 2. 1. Oksidan maddeler:

Atomik ve moleküler yapılarında çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan moleküllerdir. Bu maddeler serbest radikaller olarak da isimlendirilirler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Dokuda artan bu metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve deoksiribonikleik asit (DNA)'in

oksidasyonu hücre mebranının geçirgenliğinde artış ve hücre sel ölüm ile sonuçlanır (27, 103). Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (97). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (98, 99). Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (100).

Serbest oksijen radikallerinin (SOR), doku hasarı ve değişik hastalıkların etiyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (101). Organizma; oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (102).

2. 2. 2. Serbest radikallerin ve toksik metabolitlerin insan fizyolojisi ve fizyopatolojisindeki rolü:

Serbest radikaller (Tablo 5) ve toksik oksidanların insan vücudunda birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol aldığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (120). Serbest radikaller ve toksik oksidanların rol oynadığı olaylar iki başlıkta toplanmaktadır.

1.Fizyolojik Olaylar

Adenozin nükleotid trifosfat (ATP) oluşumu için hidrokarbonların oksidatif yıkımı, mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ovulasyonun gerçekleşmesi ve bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu serbest radikallerin rol aldığı fizyolojik olaylardır (104).

2.Fizyopatolojik olaylar

Toksik etkisi olan bazı kimyasal ajanların karaciğer parankimi üzerine olan etkilerinde (etil alkol ve karbon tetra klorürün [CCl₄] karaciğer üzerine, ozon, sigara dumanı ve hava kirliliğinin akciğer üzerine olduğu gibi), bleomisin, streptozotosin gibi ilaçların farmakokinetik süreçlerinde, hiperbarik oksijene maruz kalınan durumlarda (hiperbarik oksijen toksisitesi, retrolental fibroplazi), iskemi-reperfüzyon hasarında (iskemik hepatit, iskemik pankreatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemi-reperfüzyon, myokard infarktüsü, beyin ve santral sinir sisteminin iskemik hasarı), transplante organ veya deri fleplerinin reddinde, akut tübüler nekrozda, bazı enflamatuvar hastalıklarda (artrit, bağ dokusu hastalıkları, immün yetmezlik sendromları), yaşlanma, diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipovolemik şok gibi birçok olayda serbest oksijen radikalleri rol alır (104). Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri tablo 5'de gösterilmiştir (104, 120). Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları tablo 6 da gösterilmiştir (108).

Tablo 5: Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri (104, 120)

Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri

A- Oksijen merkezli serbest radikaller

- Moleküler oksijen

Triplet $^3\text{O}_2$

Singlet $^1\text{O}_2$

- Süperoksit radikali O_2^-
- Hidroksil radikali OH^-
- Alkoksi radikali RO^-
- Peroksit radikali ROO^-

B-Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller

- Karbon merkezli olanlar

Lipid radikali L^-

Alkoksi radikali R^-

- Kükürt merkezli olanlar

Thiol R-S^-

- Hidrojen merkezli olanlar

Hidrojen atomu H^-

- Demir merkezli olanlar

Perferril radikali $\text{Fe}^{+3} - \text{O}_2 - \text{Fe}^{+2}$

C- Radikali olmayan toksik metabolitler

-Ozon O_3

-Hidroperoksitler

Hidrojen peroksit H_2O_2

Lipid peroksit LOOH

-Hipokloroz asit HOCL

-Kloraminler $\text{R}'\text{RNCL}$

Nitrik Oksit (NO) bir adet çiftlenmemiş elektrona sahiptir ve bu nedenle reaktif oksijen partükülü (ROP) olarak kabul edilebilir (105-107).

Tablo 6: Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları (108) :

I. Normal biyolojik işlemler

- 1-Oksijenli solunum
- 2-Katanolik ve anabolik işlemler

II. Oksitadif stres yapıcı durumlar

- 1-İskemi-hemoraji-travma-radyoaktivite-intoksikasyon
- 2-Ksenobiotik maddelerin etkisi
 - a-) İn hale edilenler
 - b-) Alışkanlık yapan maddeler
 - c-) ilaçlar
- 3-Oksidan enzimler
 - a)Ksantin oksidaz
 - b)İndolamin dioksigenaz
 - c)Tryptofan dioksigenaz
 - d)Galaktoz oksidaz
 - e)Siklooksigenaz
 - f)Lipooksigenaz
 - g)Monoamino oksidaz
- 4-Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- 5-Fogasitik inflamasyon hücrelerinden salgılanma
- 6-Uzun süreli metobolik hastalıklar
- 7-Diğer nedenler

III. Yaşlanma süreci

2. 2. 3. Lipid peroksidasyonu:

Malonildialdehid (MDA)

Lipid peroksidasyonuna yol açan serbest radikal molekülleridir. Eşleşmemiş iki elektronu nedeniyle kararsız yapıda olan moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksid anyonu, hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve tekil oksijen

gibi serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır (104, 109). Serbest radikaller patolojik durumlarda üretildikleri kadar fizyolojik olaylarda da bir miktar üretilirler. Potansiyel olarak toksik etkiye sahiptirler ve lipid peroksidaz formasyonu ile sonuçlanırlar. Lipid peroksidasyon ürünleri biyolojik membranların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirirler ve makromoleküllere olduğu kadar membran bağımlı enzimlere de zarar verirler. Lipid peroksidasyonu reaksiyonu, hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açar. Bunun sonucunda zarın lipid yapısı, hücre yapı ve fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikali olup bu radikalin de çok fazla hasarlayıcı etkisi vardır (110). Hidroksi radikali son derece reaktif olduğundan canlı hücrelerde bulunan DNA, proteinler, karbonhidratlar dahil bütün biyomoleküllerle süratle reaksiyona girer (111). Biyomembranlar, membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine sahip olmaları nedeniyle lipid peroksidasyon hasarının en çok olduğu yerdir. Çoklu doymamış yağ asitleri yapılarında bir ya da daha fazla karbon çift bağı taşırlar. Bu biyokimyasal özellikleri onları serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara daha duyarlı kılar. Hidroksil radikali çoklu doymamış yağ asitlerini, tekli doymamış ya da doymuş yağ asitlerinden daha hızlı hasara uğratar. Çift bağı sayısı ne kadar fazlaysa hidrojen atomunun yer değiştirmesi de o ölçüde kolaydır (112-114). Serbest radikallerin etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri zincirinden hidrojen atomu uzaklaşır ve lipid radikalleri ortaya çıkar. Oluşan lipid radikali (L.) dayanıksız bir yapıya sahiptir ve bir dizi spontan değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle molekül çift bağı aktarımıyla konjuge dienler meydana gelir. Konjuge dienler moleküler oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksid radikali (LOO.) oluşur. Bu radikaller de hidrojen atomu alarak, lipid hidroperoksidlerine (LOOH) dönüşmektedirler. Bu otokatalitik reaksiyonlar sonucunda aldehid, etan ve pentan gibi ürünler oluşur (100, 115-117). Aldehidler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünler (MDA) tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girer. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin

amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (118). İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır (119).

2. 2. 4. Nitrik oksid (NO):

Renksiz ve kokusuz bir gaz olan NO serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır (3-20 sn). Nitrik oksit lipofilik özellikte olup oksijensiz ortamda oldukça stabildir, suda erime özelliğine sahiptir (121, 122). Düşük konsantasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilir. Nitrik oksit bilinen en düşük molekül ağırlıklı, reaktif memeli hücresi sekresyon ürünüdür (123). Basit kimyasal yapıya sahip olmasına rağmen oldukça farklı ve zıt etkileri bulunmaktadır.

Nitrik oksid ;

- a) Güçlü bir vasodilatör
- b) Önemli bir hücre içi sinyalleme ajanı
- c) Atipik bir nörotransmitter
- d) İmmünolojik sataşmada rol oynayan non spesifik sitotoksik bir mediyatör
- e) Çevresel bir toksin
- f) Biyolojik bir ulak olarak fonksiyon gören gaz yapısında ilk moleküldür.

Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim izoformları ile salgılanır.

Bu formlar;

- 1) Sinir ve bazı dokularda bulunan nöronal NOS (nNOS)
- 2) İmmünolojik uyarılarla indüklenen ve hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerde bulunan indüklenbilir NOS (iNOS)
- 3) Endotel hücrelerde bulunan endotelial NOS (eNOS)

Düşük konsantrasyonlarda iken NO toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır , etkileri tablo 7’de gösterilmiştir (124).

Tablo 7: Nitrojen oksitler (NOx)

Sembol	İsim	Etki
NO.	Nitrik oksit	Serbest radikal.
NO ₂ .	Nitrojen dioksit	S. radikal, Nitroze edici ajan.
N ₂ O	Nitröz oksit	Anestezik.
N ₂ O ₃	Dinitrojen trioksit	Nitroze edici ajan
N ₂ O ₄	Dinitrojen tetraoksit	Dimerik NO ₂ .,nitroze edici ajan.
NO ₂ ⁻	Nitrit	Asidik ortamda NO ₂ B oluşturulur.
NO ₂ ⁻	Nitrit	Stabil anyon

Nitrik oksit (N :O) azot monooksit veya nitrik oksit olarak adlandırılır. Atmosferdeki bakteriler, asit yağmurları, baca gazları, egsoz gazları ile tüten sigaralar NO ve diğer reaktif oksijen türlerini üreterek hava kirliliğine neden olabilirler. Havadaki NO oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede NO₂-(nitrit) ve NO₃-(nitrat) oluşturur. Kalsiyum (Ca⁺²) açık formülünde görülen çiftlenmemiş elektronu azot ve oksijen atomları üzerinde yer değiştirerek, reseptörden bağımsız olarak membranlardan kolayca diffuze olabilir (125, 126). Ayrıca su ve oksijen varlığında kolayca oksitlenir. Tabloda NO. ve bunun okside metabolitleri gösterilmiştir. NO’in santral sinir sisteminde önemli bir transmitteri olan glutamat ile çok sıkı ilişkisi vardır. Nöronlardaki presnapik terminellerden salgılanan glutamat, postsinaptik membrandaki reseptörüne (NMDA= N-Metil D-Aspartat) bağlandığında, membranın Ca⁺² iyonkanalları açılarak hücre içi Ca⁺² düzeyi artar ve ardından Ca⁺²’a bağlı nNOS uyarılarak NO üretilir. Bu NO. özellikle presnaptik bölge olmak üzere her yöne doğru kendine uyan transmisyonu gerçekleştirir. Yani, glutamate tarafından başlatılan sinirsel ileti işlevi, olaya NO’in eklenmesi ile devam etmektedir

(127, 128). Glutamat beyin gelişiminde çok önemlidir. Bellek ve öğrenme fonksiyonları için esansiyel olduğu bilinmektedir. NO'nun glutamatla bu sıkı ilişkisi nedeni ile, hafıza oluşması ve öğrenme fizyolojisinde de rolü olduğuna inanılmaktadır (128). Fakat burada fazla glutamat salınımının NO miktarını artıracak ve normalin üstündeki NO miktarlarının da toksik etkileri olabilir. Bu sonuç dikkate alındığında Alzheimer ve parkinson hastalıkları ile epilepsinin patogeneğinde NO'nun bu özelliğinin (nörodejeneratif) etkili olabileceği sanılmaktadır (129, 130).

2.3. ANTIOKSİDANLAR

2. 3. 1. Antioksidan Savunma Sistemleri:

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında az miktarda serbest radikal üreten bazı kimyasal bileşikler vardır. Bunlara prooksidan, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise antioksidan adı verilir. Normal hücre içinde antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. İskemi ya da travma gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır. Oksidanların zararlı etkileri görülür (131-134).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterir (135).

a) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi.

b) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.

c) Tamir edici etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.

d) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

2. 3. 2. Endojen antioksidanlar:

A. Enzimatik Defans Mekanizmaları

Serbest radikal reaksiyonların başlaması için gerekli radikal miktarını azaltırlar. Bu nedenle primer antioksidanlar adı verilir.

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Bu sistem moleküler oksijenin %95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler (120, 136, 137).

a- Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz süperoksit radikalının toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir (112, 138).

b- Katalaz: İki H₂O₂ molekülünden birini elektron alıcısı, diğerini ise elektron vericisi olarak kullanarak suya çevrilmesini sağlar. Hidroksil radikali gibi bazı toksik metabolitlerin oluşumunu önler (139).

c- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir (120). Hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Elektronlarını glutatyondan sağlar. Yani antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar. Glutasyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde glutasyon redüktaz enzimi görev alır (140). Glutasyon peroksidazın selenyumlu formu hem H₂O₂'nin hem de lipid peroksitlerinin yok olmasında etkilidir (120, 141, 142). Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitleri, glutayonun iki molekülünü glutasyon disülfite oksitleyerek indirger. Glutasyon redüktaz, NADPH (nikotinamid adenine dinükleotit fosfat) yardımı ile glutasyon disülfiti tekrar glutatyona çevirir.



Bu reaksiyonda son elektron vericisi NADPH'dir. Eritrositlerde NADP'ye bağlı NADPH üretiminin tek yolu glukozun heksoz monofosfat şantında deoksidasyonudur. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltır (136).

Mitokondride serbest radikal üretimindeki artış GSH konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun yanında GSH-Px'in devamlı oluşan H₂O₂'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanır. İskemik dokudan GSH sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide doku GSH düzeyinde azalma meydana gelir (133).

B. Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları

Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar vardır. Bunlar α - tokoferol (E vitamini), β -karoten (A vitamini), askorbik asit (C vitamini) ile yürütülen mekanizmalardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen metabolitleri ile direkt reaksiyona girerek daha kararlı bileşikler oluştururlar. Transferin ve ferritin, demiri bağlayarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engeller (134, 143).

2. 3. 3. Ekzojen antioksidanlar :

Ekzojen antioksidanlar serbest radikallerin salınımını engelleyerek, oluşmuş radikalleri ortadan kaldırarak veya endojen antioksidan defansı artırarak etki ederler. Tablo 8'de ekzojen antioksidanlar görülmektedir (120).

Glutasyon

Glutasyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde glutasyon redüktaz enzimi görev alır (140). Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir (120). Hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Elektronlarını GSH'dan sağlar. Yani antioksidan etkisi için GSH'a ihtiyaç duyar.

Tablo 8: Ekzojen antioksidanlar**A- Ksantin oksidaz inhibitörleri**

-allopurinol	Ksantin oksidaz
-oksipurinol	”
-folik asit	”

B- NADPH oksidaz inhibitörleri

-Adenozin	NADPH oksidaz
-Lokal anestezikler	”
-Kalsiyum kanal blokörleri	”
-Nonsteroid antiinflamatuvarlar	”
-NADPH oksidazlara karşı monoklonal antikorlar	”

C- SOD benzeri

-CuDIPS (Bakır II (3,5 – disopropilsalisilikasit) 2)	Süperoksit radikali
CuTIM. CuDIM	”
CuTMeTIM	”
-Desferal nitroksitler	”
-Siklik nitroksitler	”

D- Non enzimatik serbest radikal gidericiler

-Mannitol	Hidroksil radikali
-Albumin	Lipid peroksitleri
-DMSO (Dimetil sülfoksit)	OH
-DMTU (Dimetil tioüre)	OH.H2O2.HICI

E- Demir redoks döngüsü inhibitörleri

-Desferrioksamin	Fe3+
-Seruloplazmin	”

F- Glutasyon peroksidaz aktivitesini arttıranlar

-Oltipraz	GSH
-Ebselen	”
-Glutasyon	”
-N-asetil sistein	”

G- Nötrofil adezyonu inhibitörleri

-CD II / CD 18 kompleksine karşı monoklonal antikorlar	Nötrofil
--	----------

3. MATERYAL VE METOT

Ocak 2007 – Eylül 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Kliniği'ne ateşli dönemde konvülsiyon geçirme yakınmasıyla başvuran hastalardan febril konvülsiyon tanısını alanlar brinci grubu, lomber ponksiyon (LP) sonucu menenjit tanısı alanlar ikinci grubu oluşturdu. Kliniğe ateş yakınması ile gelen ve ateş kaynağı bulunmadığından tanısız amaçlı LP yapılan ve hücre saptanmayan hastalar üçüncü grubu oluşturdu. Her grup için cinsiyet ayrımı yapılmadan benzer yaş aralığında 20'şer hasta alındı.

Hastaların ilk başvurularında, ailelerinden ayrıntılı konvülsiyon hikâyesi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Febril konvülsiyon tanısı olguların 3 ay-5 yaş aralığında olması, konvülsiyonun ateşli dönemde görülmesi, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu klinik bulguların olmaması ve konvülsiyona neden olabilecek elektrolit veya diğer metabolik bozuklukların saptanmamasıyla konuldu.

Olgular basit ve komplike febril konvülsiyon olarak iki gruba ayrıldı.

Komplike febril konvülsiyon tanısı için:

1. Konvülsiyon süresinin 15 dakikadan uzun sürmesi
2. 24 saat içinde birden fazla konvülsiyon tekrarı olması
3. Fokal nöbet ve postiktal nörolojik defisit gözlenmesi
4. Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkması
5. Altı aydan önce veya altı yaştan sonra görülebilmesi

6. Elektroensefalografide devamlı bulgular olması (teta ritmi, fokal bulgu, hüpersenkron eğilim)

7. Ailede epilepsi öyküsü olması, kriterlerinin bir veya birkaçının birlikte olması esas alındı.

Bu kriterlerin dışındaki olgular basit febril konvülsiyon olarak değerlendirildi.

Febril konvülsiyonu, konvülsiyon yapabilecek diğer metabolik bozuklukları ayırt edebilmek için kan şekeri, kan üre azotu, kalsiyum, sodyum, magnezyum düzeyleri çalışıldı ve anormallik saptanan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Kan numuneleri hastalardan rutin kan analizleri sırasında iki cc biyokimya tüplerine alındı. BOS numuneleri LP yapıldığı sırada iki cc biyokimya tüplerine alındı. Rutin biyokimyasal veriler hemen çalışılırken, GSH, NO, MDA için kan alındıktan hemen sonra santrifüj edilerek -70 C° de saklandı. Alınan BOS numunelerinden BOS protein ve BOS glukoz hemen çalışılırken , GSH, NO, MDA için ayrılan numuneler -70 C° de saklandı.

Daha sonra ayrılan numuneler hastanemiz biyokimya laboratuvarında aşağıdaki yöntemlerle çalışıldı.

Glutatyon (GSH)

Shimadzu UV-1201 V MARKA SPEKTROMETRE aleti ile çalışıldı. Glutatyon tayini Elman ayırıcı ile yapıldı. Sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 410 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Fairbanks ve Klee' nin geliştirdiği yöntem kullanıldı (144). Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ cinsinden hesaplandı.

Kullanılan reaktifler:

1. Triklorasetik asit (Cl_3CCOOH)(%10'luk)
2. Sodyum Hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) Çözeltisi
3. Trisodyum Sitrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) Çözeltisi
4. DTNB Reagent ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$) Çözeltisi

Malonildialdehit (MDA)

Shimadzu UV-1201 V MARKA SPEKTROMETRE aleti ile çalışıldı. Lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA'nın ölçümü tiyobarbütirik asid (TBA) ile H_3PO_4 çözeltisinin 95 C°'deki reaksiyonu sonucu oluşan pembe kırmızı rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Oluşan rengin şiddeti ortamdaki MDA miktarı ile orantılı olarak artmaktadır. Ortamdaki n-butanole ekstrakt oluşturarak geçen serum MDA düzeyi spektrometrede 532 nm'de ölçülmüştür. Plazma MDA düzeyine Uchiyama ve Mihara yöntemi ile bakılmıştır (144, 145).

Kullanılan Reaktifler:

1. 29mmol/L TBA çözeltisi
2. % 1,5 KCl çözeltisi
3. % 1 H_3PO_4 çözeltisi

Standartlar :

20 mmol/L stok standart solüsyonu hazırlamak üzere 329 µl 1, 1, 3, 3 tetrametoksipropene etanolle 100 ml'ye tamamlanmıştır. Bu çözelti + 4 C°'de 1 ay stabildir.

Standart ölçümü için 20 mmol/L stok standart solüsyonundan sırasıyla 10; 8; 6; 4; 2; 1; 0.5 µmol/L'lik seri dilusyonlar hazırlanmıştır. Numunelere uygulanan işlemlerin aynısı standartlara da uygulanmıştır.

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar, numunelerle aynı şartlarda çalışılmış ve standart grafiği çizilmiştir. Numune absorbansları sulandırma faktörü olan 10 ile çarpıldıktan sonra standart grafiğinden elde faktörle de çarpılarak MDA miktarı nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Nitrik Oksit (NO)

Shimadzu UV-1201 V MARKA SPEKTROMETRE aleti ile çalışıldı. Ortamdaki nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ile oluşan NO, nitrit üzerinden Griess reaktifi ile tepkimeye girdiğinde oluşan renkli bileşik spektrofotometrede 545 nm'de ölçülmüştür. Cortas ve Wakid yöntemi ile bakılmıştır (145).

Kullanılan Reaktifler

1. Kadmiyum Granülleri
2. Glisin-NaOH buffer
3. Sülfanilamid
4. N-Naphthylethylene diamine(NNDA)
5. Çinko Sülfat (ZnSO_4)
6. Bakır Sülfat (CuSO_4)
7. Sodyum Hidroksit (NaOH)

545 nm'de okunan numune absorbansları sulandırma faktörü olan 10 ile çarpılıp, elde edilen değer nitrat standart eğrisinden elde edilen faktörle çarpılıp sonuç $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 13.0 kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerimiz ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde olarak verildi. Ölçülebilir değişkenlerimiz Shapiro Wilk normallik testi sonucu gruplar arasında normal dağılım göstermediği saptandı ($p < 0,05$). Bu nedenle, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis Varyans analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler arasındaki ilişkileri saptamada Pearson Korelasyon analizi, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya febril konvülsiyon tanısı alan ve menenjit tanısı alan 20'şer olgu, kontrol grubu olarak ateşi olan 20 olgu alındı. Her üç grupta da hastaların yaş dağılımları benzerdi (9 ay- 4 yaş arası) ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplardaki olguların yaşları 2 yaş altı ve 2 yaş üstü olarak sınıflandırıldı ($p=0,619$) (Tablo 9)

Febril konvülsiyon grubunda 10 (%50) erkek, 10 (%50) kız olgu, menenjit grubunda 11 (%55) erkek, 9 (%45) kız olgu, ateş grubunda 13 (%65) erkek, 7 (%35) kız olgu mevcuttu. Her üç grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,622$) (Tablo 9) .

Tablo 9: Febril konvülsiyon, menenjit ve ateş gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Febril konvülsiyon	Menenjit	Ateş	p
Yaş(n, %)				
≤2 yaş	12(%60)	10(%50)	13(%65)	0,619
>2 yaş	8(%40)	10(%50)	7(35)	
Cinsiyet(n,%)				
Kız	10(%50)	9(%45)	7(%35)	0,622
Erkek	10(%50)	11(%55)	13(%65)	

FK 'lu olguların 16 tanesi basit febril konvülsiyon (BFK), 4 tanesi komplike febril konvülsiyon (KFK) kriterlerini karşılıyordu.

İlk kez FK geçiren olgu sayısı 13, İki FK öyküsü olan olgu sayısı 7 idi.

Serum GSH düzeyi açısından bakıldığında, ortalama GSH düzeyi FK grubunda $1,127 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/L}$, menenjit grubunda $0,89 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/L}$, ateş grubunda $2,12 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Serum GSH düzeyi açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı, serum GSH düzeyi FK ve menenjit olgularında ateşli olgulara göre daha düşük saptandı ($p=0,0001$). Serum GSH düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha yüksek saptandı (Tablo 10, Grafik 1).

Beyin omurilik sıvısı GSH düzeyi açısından bakıldığında, ortalama GSH düzeyi FK grubunda $1,15 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/L}$, menenjit grubunda $0,63 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/L}$, ateş grubunda $2,10 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. BOS GSH düzeyi açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). BOS GSH düzeyi FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha düşük saptandı. BOS GSH düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha yüksek saptandı (Tablo 10 , Grafik 1).

Serum NO düzeyi açısından bakıldığında, ortalama serum NO düzeyi FK grubunda $24,91 \pm 2,99$ $\mu\text{mol/L}$, menenjit grubunda $31,87 \pm 5,97$ $\mu\text{mol/L}$, ateş grubunda $12,72 \pm 1,48$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Serum NO düzeyi açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Serum NO düzeyi FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptandı. Serum NO düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha düşük saptandı (Tablo 10, Grafik 2).

Beyin omurilik sıvısı NO düzeyi açısından bakıldığında, ortalama BOS NO düzeyi FK grubunda $21,28 \pm 1,62$ $\mu\text{mol/L}$, menenjit grubunda $32,14 \pm 3,05$ $\mu\text{mol/L}$, ateş grubunda $11,55 \pm 2,03$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. BOS NO düzeyi açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). BOS NO düzeyi ateş FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptandı. BOS NO düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha düşük saptandı (Tablo 10, Grafik 2).

Serum MDA düzeyi açısından bakıldığında, ortalama serum MDA düzeyi FK grubunda $86,67 \pm 13,59$ nmol/L , menenjit grubunda $105,71 \pm 9,65$ nmol/L , ateş grubunda $29,98 \pm 8,65$ nmol/L olarak saptandı. Serum MDA açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Serum MDA düzeyi FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptandı. Serum MDA düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha yüksek saptandı (Tablo 10, Grafik 3).

Beyin omurilik sıvısı MDA düzeyi açısından bakıldığında, ortalama BOS MDA düzeyi FK grubunda $67,32 \pm 10,72$ nmol/L , menenjit grubunda $122,92 \pm 24,43$ nmol/L , ateş grubunda $26,53 \pm 6,03$ nmol/L olarak saptandı. BOS MDA düzeyi açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). BOS MDA düzeyi FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptandı. BOS MDA düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha düşük saptandı (Tablo 10, Grafik 3).

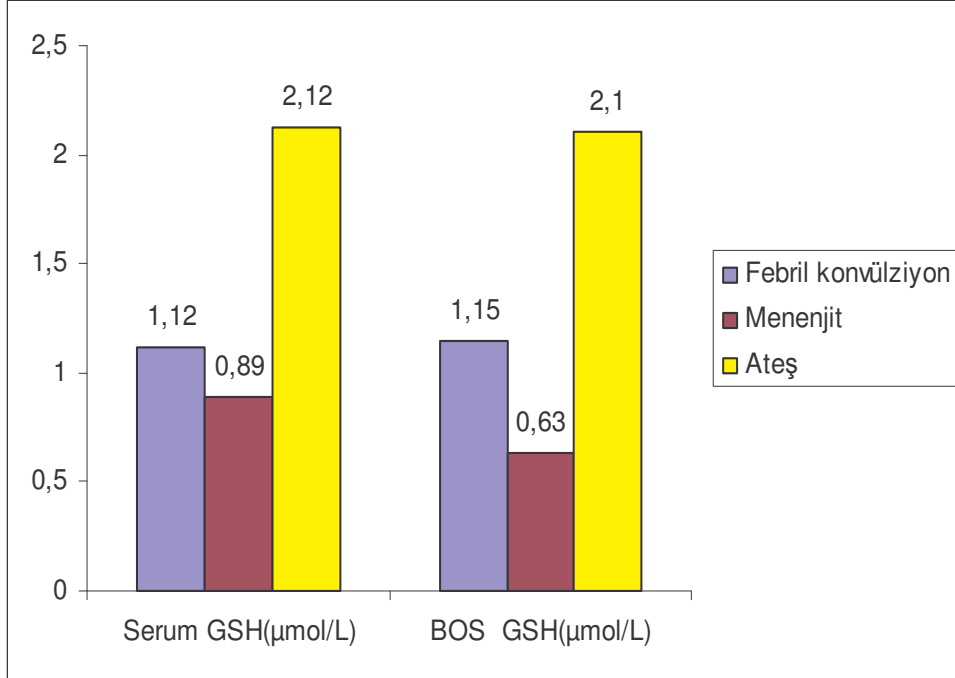
Tablo10: Febril konvülsiyon, menenjit ve ateş gruplarında serum ve BOS GSH NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	Febril konvülsiyon Ortalama değer* (n=20)	Menenjit Ortalama değer* (n=20)	Ateş Ortalama değer* (n=20)	p
GSH(μ mol/L)				
Serum	1,12 $\pm$ 0,12	0,89 $\pm$ 0,16	2,12 $\pm$ 0,14	0,0001
BOS	1,15 $\pm$ 0,41	0,63 $\pm$ 0,25	2,10 $\pm$ 0,11	0,0001
NO(μ mol/L)				
Serum	24,91 $\pm$ 2,99	31,87 $\pm$ 5,97	12,72 $\pm$ 1,48	0,0001
BOS	21,28 $\pm$ 1,62	32,14 $\pm$ 3,05	11,55 $\pm$ 2,03	0,0001
MDA(nmol/L)				
Serum	86,67 $\pm$ 13,59	105,71 $\pm$ 9,65	29,98 $\pm$ 8,65	0,0001
BOS	67,32 $\pm$ 10,72	122,92 $\pm$ 24,43	26,53 $\pm$ 6,03	0,0001

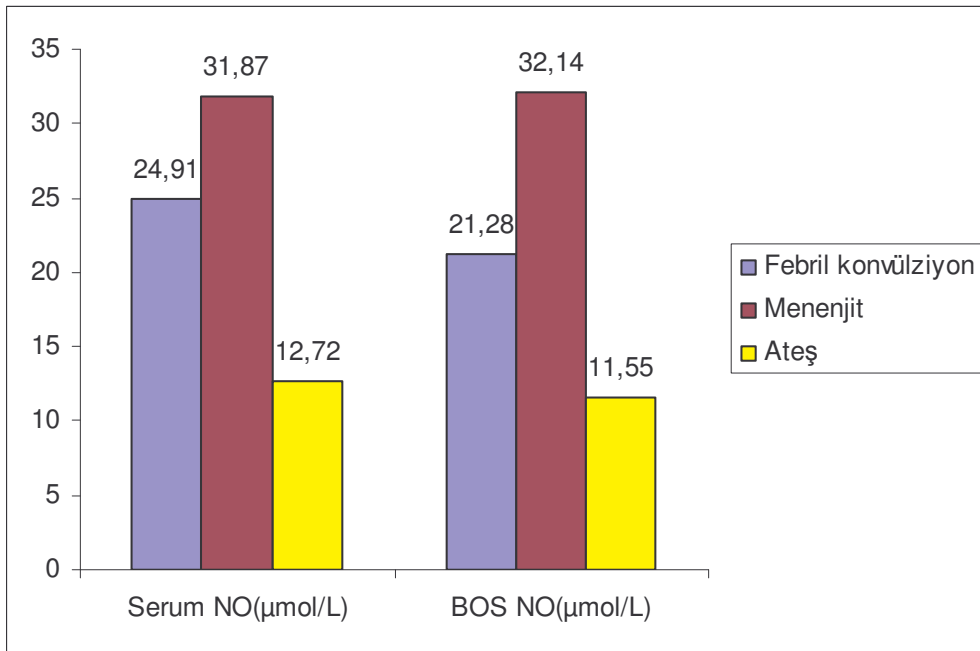
n=Olgu sayısı

*Değerler ortalama $\pm$ SD olarak

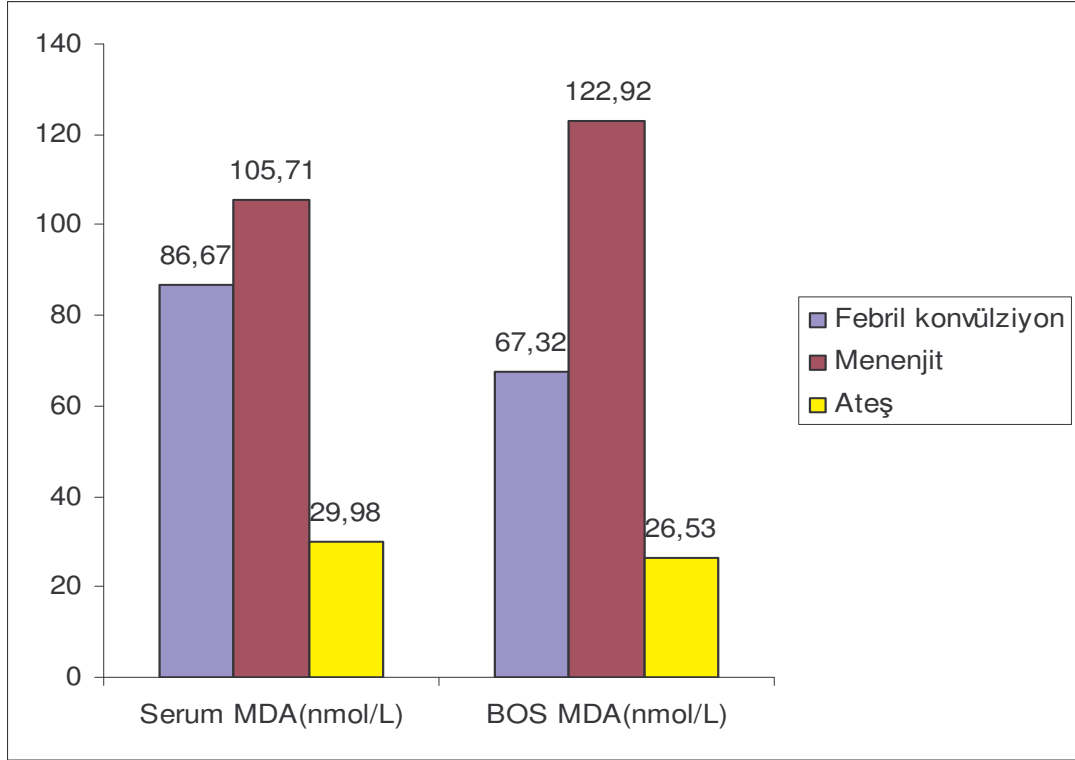
Grafik 1: Menenjit, FK, ateş gruplarında serum ve BOS GSH düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik2: Menenjit, FK, ateş gruplarında serum ve BOS NO düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 3: Menejit, FK, ateş gruplarında serum ve BOS MDA düzeylerinin karşılaştırılması



Basit febril konvülsiyon grubunda 16 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,14 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$, $1,6763 \pm 0,36 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $25,1925 \pm 3,246 \mu\text{mol/L}$, $21,12 \pm 1,17 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $86,39 \pm 14,78 \text{ nmol/L}$, $68,92 \pm 10,93 \text{ nmol/L}$ olarak saptandı (Tablo 11).

Komplike febril konvülsiyon grubunda 4 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,047 \pm 0,10 \mu\text{mol/L}$, $1,22 \pm 0,46 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $23,82 \pm 1,40 \mu\text{mol/L}$, $21,950 \pm 3,01 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $87,78 \pm 8,74 \text{ nmol/L}$, $60,88 \pm 7,87 \text{ nmol/L}$ olarak saptandı(Tablo 11)

Serum ve BOS GSH, NO, MDA ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,130 ; 0,130 ; 1,000; 0,887; 0,887; 0,186) (Tablo 11) .

Tablo 11: Basit febril konvülsiyon ile komplike febril konvülsiyon gruplarında serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı (n)	Ortalama değer *	P
Serum GSH			
Grup 1	16	1,14± 0,12µmol/L	0,148
Grup 2	4	1,04± 0,10 µmol/L	
BOS GSH			
Grup 1	16	1,67±0,36 µmol/L	0,148
Grup 2	4	1,22±0,46 µmol/L	
Serum NO			
Grup 1	16	25,19±3,24 µmol/L	1,000
Grup 2	4	1,22±0,46 µmol/L	
BOS NO			
Grup 1	16	21,12±1,17 µmol/L	0,892
Grup 2	4	21,95±3,01 µmol/L	
Serum MDA			
Grup 1	16	86,39±14,78 nmol/L	0,892
Grup 2	4	87,78±8,74 nmol/L	
BOS MDA			
Grup 1	16	68,92±10,93 nmol/L	0,211
Grup 2	4	68,92±10,93 nmol/L	

Grup1: Basit febril konvülsiyon, Grup2: Komplike febril konvülsiyon

*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Tek febril konvülsiyon geçiren 13 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,12\pm0,13$ $\mu\text{mol/L}$, $1,60\pm0,45$ $\mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $24,42\pm2,91$ $\mu\text{mol/L}$, $21,26\pm1,21$ $\mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $88,08\pm15,58$ nmol/L , $66,71\pm9,15$ nmol/L olarak saptandı (Tablo 12).

İki kez FK geçiren 7 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,1329\pm0,13$ $\mu\text{mol/L}$, $1,55\pm0,36$ $\mu\text{mol/L}$, serum ve NO düzeyleri sırası ile $25,82\pm3,14$ $\mu\text{mol/L}$, $21,34\pm2,32$ $\mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $84,05\pm9,34$ nmol/L , $68,45\pm13,94$ nmol/L olarak saptandı (Tablo 12).

Serum ve BOS GSH, NO, MDA ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 1,000; 0,606; 0,250; 0,634 ; 0,579; 0,937) (Tablo 12).

Tablo 12: Bir kez FK geçiren ile iki kez FK geçiren olguların serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı (n)	Ortalama değer *	p
Serum GSH			
Grup 1	13	1,12±0,13µmol/L	1,000
Grup 2	7	1,13±0,13µmol/L	
BOS GSH			
Grup 1	13	1,60±0,45 µmol/L	0,643
Grup 2	7	1,55±0,36 µmol/L	
Serum NO			
Grup 1	13	24,42±2,91 µmol/L	0,275
Grup 2	7	25,82±3,14 µmol/L	
BOS NO			
Grup 1	13	21,26±1,21 µmol/L	0,643
Grup 2	7	21,34±2,32 µmol/L	
Serum MDA			
Grup 1	13	88,08±15,58 nmol/L	0,588
Grup 2	7	84,05±9,34nmol/L	
BOS MDA			
Grup 1	13	66,71±9,15 nmol/L	0,938
Grup 2	7	68,45±13,94 nmol/L	

Grup1: İlk febril konvülsiyon geçirenler,

Grup2: İki kez febril konvülsiyon geçirenler

*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Febril konvülsiyon geçiren olguların beyaz küre, hemotokrit, BOS protein, BOS şekeri ile serum GSH, BOS GSH ,serum NO, BOS NO , serum MDA ve BOS MDA düzeylerinin ortalama değerleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Hematokrit düzeyi ile BOS GSH arasında pozitif ilişki saptandı. BOS proteini ile BOS MDA arasında pozitif ilişki saptandı. Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalık belirtileri başlamadan önce FK'nu olan 2 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,07 \pm 0,007 \mu\text{mol/L}$, $1,83 \pm 0,31 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $25,93 \pm 4,87 \mu\text{mol/L}$, $20,30 \pm 0,54 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $94,05 \pm 3,73 \text{ nmol/L}$, $73,26 \pm 11,20 \text{ nmol/L}$ olarak saptandı (Tablo13).

Hastalık belirtileri başladıktan sonra ilk 24 saat içerisinde FK'nu olan 12 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,16 \pm 0,97 \mu\text{mol/L}$, $1,54 \pm 0,48 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $25,02 \pm 3,25 \mu\text{mol/L}$, $21,35 \pm 1,79 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $82,36 \pm 10,30 \text{ nmol/L}$, $68,86 \pm 12,04 \text{ nmol/L}$ olarak saptandı (Tablo 13).

Hastalık belirtileri başladıktan sonra 24-48 saat içerisinde FK'nu olan 6 olgu mevcuttu. Bu olguların serum ve BOS GSH düzeyleri sırası ile $1,07 \pm 0,18 \mu\text{mol/L}$, $1,59 \pm 0,31 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS NO düzeyleri sırası ile $24,37 \pm 2,26 \mu\text{mol/L}$, $21,49 \pm 1,57 \mu\text{mol/L}$, serum ve BOS MDA düzeyleri sırası ile $92,84 \pm 18,82 \text{ nmol/L}$, $62,26 \pm 6,49 \text{ nmol/L}$ olarak saptandı (Tablo 13).

Serum ve BOS GSH, NO, MDA ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,427; 0,748; 0,949; 0,633; 0,217; 0,411) (Tablo 13).

Tablo 13: Nöbet öncesi ateş süresi açısından serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı (n)	Ortalama değer *	p
Serum GSH			
Grup 1	2	1,07±0,007 µmol/L	0,427
Grup 2	12	1,07±0,18 µmol/L	
Grup 3	6	1,07±0,18 µmol/L	
BOS GSH			
Grup 1	2	1,83±0,31 µmol/L	0,748
Grup 2	12	1,59±0,31 µmol/L	
Grup 3	6	1,59±0,31 µmol/L	
Serum NO			
Grup 1	2	25,93±4,87 µmol/L	0,949
Grup 2	12	24,37±2,26 µmol/L	
Grup 3	6	24,37±2,26 µmol/L	
BOS NO			
Grup 1	2	20,30±0,54 µmol/L	0,633
Grup 2	12	21,49±1,57 µmol/L	
Grup 3	6	21,49±1,57 µmol/L	
Serum MDA			
Grup 1	2	94,05±3,73 nmol/L	0,217
Grup 2	12	92,84±18,82 nmol/L	
Grup 3	6	92,84±18,82 nmol/L	
BOS MDA			
Grup 1	2	73,26±11,20 nmol/L	0,411
Grup 2	12	68,86±12,04 nmol/L	
Grup 3	6	62,26±6,49 nmol/L	

Grup 1: Konvülsiyon hastalık belirtileri başlamadan önce

Grup 2: Konvülsiyon hastalık belirtileri başladıktan sonra 24 saat içinde

Grup 3: Konvülsiyon hastalık belirtileri başladıktan sonra 24 -48 saat içinde

*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

Febril konvülsiyon, menenjit ve ateş grubunda ki olguların serum GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 14).

Febril konvülsiyon, menenjit, ateş gruplarında serum GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Febril konvülsiyon , menenjit ve ateş olgularının serum GSH, NO, MDA düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması

	Febril konvülsiyon		Menenjit		Ateş	
	Ortalama değer*	p	Ortalama değer*	P	Ortalama değer*	p
	(n=20)		(n=20)		(n=20)	
GSH(μ mol/L)						
Serum	1,12 $\pm$ 0,12	0,559	0,89 $\pm$ 0,16	0,647	2,12 $\pm$ 0,14	0,050
BOS	1,15 $\pm$ 0,41		0,63 $\pm$ 0,25		2,10 $\pm$ 0,11	
NO(μ mol/L)						
Serum	24,91 $\pm$ 2,99	0,761	31,87 $\pm$ 5,97	0,192	12,72 $\pm$ 1,48	0,746
BOS	21,28 $\pm$ 1,62		32,14 $\pm$ 3,05		11,55 $\pm$ 2,03	
MDA(nmol/L)						
Serum	86,67 $\pm$ 13,59	0,822	105,71 $\pm$ 9,65	0,109	29,98 $\pm$ 8,65	0,869
BOS	67,32 $\pm$ 10,72		122,92 $\pm$ 24,43		26,53 $\pm$ 6,03	

n= Olgu sayısı

*Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

5. TARTIŞMA

Serbest radikaller; atomik ve moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (101). Dokuda artan bu metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve DNA'nın oksidasyonu hücre mebranının geçirgenliğinde artış ve hücre sel ölüm ile sonuçlanır. Oksidatif hasarın bir göstergesi olarak da vücutta lipid peroksidasyonu ürünleri bulunmaktadır. MDA bu ürünlerden biridir (27, 103). Nitrik Oksit bir adet çiftlenmemiş elektrona sahiptir ve bu nedenle ROP olarak kabul edilebilir (105-107).

Organizma; oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (102). Serbest radikallere karşı koruyucu olarak vücutta antioksidan enzimler (GHS-Px, katalaz, GSH-Rd, SOD), özgül proteinler ve antioksidanlar (glutatyon , C ve E vitaminleri) bulunur (146).

Son yıllarda epilepsi ve konvülsiyonun eşlik ettiği nörolojik hastalıklarda, nörodejenaratif hastalıklarda oksidatif hasar, antioksidan sistemdeki değişimler ve lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (27, 146). Nöbet riskinin

artmasında ve nöronal yıkımın etyolojisinde serbest oksijen radikalleri ve antioksidan mekanizmaların azalması ile ilgili çalışmalar mevcuttur (27, 146-148).

Deneyssel konvülsiyonlar sırasında sıçan beyinlerinde lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidanların olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (146, 149). Ancak birçok araştırmada veriler çelişkilidir (156, 157). Bu durum oksidan ve antioksidanların bir bölümünün eritrositlerde, bir bölümünün serumda, bir bölümünün ise BOS'ta bakılması ile ilişkili olabilir.

Verotti ve ark. (150) yaptıkları çalışmada, epilepsi ve kontrol grubundaki hastalar arasında serum SOD ve GSH-Px düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Epilepsi tanısı alan olguların tedavi öncesi ve sonrası serum SOD ve GSH-Px düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Türkdoğan ve ark. (151) yaptıkları çalışmada, epileptik çocukların plazma GSH-Px düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış ancak, tüm epilepsili olgularda MDA düzeyi kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Yüksel ve ark. (152), kontrol grubunun ve tedavi başlanmadan önceki epilepsi hastalarının eritrosit SOD, GSH-Px ve MDA düzeylerini karşılaştırmış, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır. Tedavi başladıktan sonra antioksidan enzimlerde artışlar gözlenmiştir. Bu sonuçlar ayrıca epileptik çocuklarda oksidan-antioksidan dengesinin antiepileptik tedavi ile değiştiğini de göstermiştir.

Febril konvülsiyonlar çocukluk çağında en sık görülen konvülsiyon nedeni olmasına karşın, patofizyolojisine yönelik çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmaların çok az bir kısmında da oksidan antioksidan sistemi değerlendirmek üzere yapılmıştır (153-155). Febril konvülsiyonla ilgili yakın zamanda yapılan çalışmaların çoğunda hastalığın genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan kanalopatiler ile ilişkili olduğu düşünülse de tek sorumlu nedenin bu olmayacağı açıktır.

Malonildialdehit çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan son ürün olup oksidatif stres göstergesidir. Bu özellikleri ile MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik özellikleri olduğu düşünülmüştür. Akarsu ve ark. (27) yaptıkları çalışmada, FK'lu olgularda BOS, serum MDA ve NO düzeylerinin ateşi olan ancak konvülsiyonu olmayan olgulardan daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Yang ve ark. (153) yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan febril konvülsiyonu olan sıçanların serum NO düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda FK'lu olgularda serum ve BOS'da MDA ve NO düzeyinin ateşli olgulara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu yükseklik menenjit olgularında FK olgularına göre daha belirgindir. Bu bulgular nitrik oksit ve MDA'deki artışa konvulziyonun ateşe göre daha fazla neden olduğunu düşündürmektedir. FK olgularında da menenjite meydana gelen oksidatif hasarlanma ile aynı düzeyde değişiklikler gözlenmiştir. Bu bulgu basit FK olgularında dahi menenjite bağlı oksidatif hasarlanmaya eşdeğer doku hasarı olduğunu ve FK olgularında menenjitteki gibi oksidatif hasarlanmanın (oksidanların) önemli olduğunu göstermiştir. Bu bulgular eşliğinde bizim düşüncemiz oksidanlardaki yüksekliğin doğrudan geçirilmiş nöbetle ilgili olduğu şeklindedir. Bu da FK'un düşünüldüğü kadar çok da basit olmadığını, beyinde oksidatif hasarlanmaya yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle FK'da mutlaka rekürrenslerin önlenmesi gerektiğini yani profilaksinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız literatür bilgisiyle uyumludur.

Yine antioksidan GSH'na baktığımızda; çalışmamızda BOS ve serum GSH düzeyi açısından FK, menenjit ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. BOS ve serum GSH düzeyi FK ve menenjit olgularında sadece ateşi olan olgulara göre daha düşük saptanmıştır. Bu düşüklük menenjit olgularında FK olgularına göre daha belirgindir. BOS ve serum GSH düzeyi FK olgularında menenjit olgularına göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda GSH düzeyleri açısından çelişkili literatür bilgileri mevcuttur(156, 157). Kawakami ve ark. (156) yaptıkları bir çalışmada, febril konvülsiyon, aseptik menenjit ve kontrol grubunda (ateşi olup konvülsiyon olmayan) BOS'ta NO, GSH-Px, glutatyon aktiviteleri değerlendirilmiştir. Febril konvülsiyon geçiren hastalarda kontrol grubu ile aseptik menenjit grubu arasında SOD aktiviteleri arasında anlamlı fark bulmazken, GSH ve GSH-Px aktivitelerini, kontrol grubu ve aseptik menenjit grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ahamed ve ark. (157) yaptıkları bir çalışmada, nörolojik hastalığı olan (cerebral palsy, konvülzyon, ensefalopati

olguları) olgularda ve kontrol grubunda serum MDA ve GSH düzeyleri değerlendirilmiştir. Nörolojik hastalığı olan grupta serum MDA düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek, serum GSH düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışma ile GSH'un FK ve menenjit olgularında kontrol olgularına göre daha düşük tespit edilmesi bu olgularında oksidan, antioksidan dengenin bozulduğunun göstergesi olabilir. Bu da oksidan maddelerin hücre hasara neden olduğunu antioksidanların hücre korunması üzerindeki rolünün fazla olduğunu desteklemektedir. FK'lu ve menenjit tespit edilen grupta düşük glutatyon düzeyi yetersiz antioksidan mekanizma ve GSH'ın fazla kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. FK ve menenjit olgularında antioksidan tedavinin etkili olup olmadığı araştırılabilir.

Çalışmamızda BFK ve KFK tanısı almış hastalar BOS ve serum NO, GSH ve MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni KFK tanısı almış hasta sayısının (n:4) azlığı olabileceği gibi hem basit, hem de KFK'un dokuda oksidatif strese eşit düzeyde etkili olabileceğini de göstermektedir. Bu bulgu FK'lu olgularda konvülsiyon tekrarını önlemek için erken profilaktik tedaviye başlanması fikrini destekleyebilir. Çalışmamız literatürde bu karşılaştırmanın yapıldığı ilk çalışmadır.

Ayrıca çalışmamızda bir FK ile iki FK geçiren hastalar BOS ve serum NO, GSH ve MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni yine her iki gruptaki hasta sayısının azlığı olabileceği gibi konvülsiyon sayısının oksidatif hasarlanmada önemli olmadığına işareti de olabilir. Çalışmamız literatürde bu karşılaştırmanın yapıldığı ilk çalışmadır.

Nöbet öncesi ateş süresine göre sınıflandırılan hastalar arasında serum ve BOS GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da oksidatif hasarlanmada konvülsiyonun ateşe göre daha fazla etkili olduğu görüşünü destekler. Çalışmamız literatürde bu karşılaştırmanın yapıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda febril konvülsiyon geçiren olguların beyaz küre, hemotokrit, BOS protein, serum GSH, BOS GSH ,serum NO, BOS NO ve serum MDA , BOS MDA düzeyleri ile serum GSH, BOS GSH ,serum NO, BOS NO ve serum MDA , BOS MDA ortalama değerleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Hemotokrit düzeyi ile BOS GSH arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgu anemili çocuklarda oksidatif defans mekanizmalarının yetersizliği anlamına gelebilir. Literatür bilgileri de bunu destekleyici yöndedir.

Pisacane ve ark. 2 yaş altı çocuklarda yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisinin FK'lu çocuklarda kontrol grubundaki çocuklara oranla daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (158). Daund ve ark. yaptıkları çalışmada FK'nu olan 75 olgu ve ateşi olan ancak konvülsiyonu olmayan 75 olguyu demir eksikliği açısından karşılaştırmışlar ve düşük plazma ferritin düzeyinin FK gelişiminde risk olduğunu göstermişlerdir (159).

BOS proteini ile BOS MDA arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu durum menejitli olgularda oksidatif hasarın daha fazla olmasına bağlı olabilir. Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Ayrıca FK ile mezial temporal skleroz(MTS) arasındaki ilişki olduğu düşünülmektedir (67, 96). Üçüncü basamak epilepsi merkezlerinde yapılan bir dizi geriye dönük çalışmada mezial temporal sklerozlu çoğu yetişkinde çocuklukta geçirilmiş uzamış FK öyküsü olduğu gösterilmiştir (67). Temporal lob epilepsisi olan 43 hastada amigdala ve hippocampusün MRG ile volümetrik ölçümü yapıldığında; uzamış FK öyküsü olan hastalarda, amigdalada atrofi ve hippocampüste küçülme olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda FK olgularında oksidatif defans mekanizmalarının bozulduğunu ve oksidanların arttığını gösterdik. FK'lu olgularla ilişkili olarak tanımlanan MTS'un fizyopatolojisinde bu oksidatif hasarlanmanın rolü olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte bu bulguların her zaman FK ile ilişkili olmayacağı, genetik ve akkiz nedenlerle de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (96).

Febril konvülsiyon , menenjit ve kontrol grubunda ki olguların serum GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Febril konvülsiyon ve menenjit grubunda serum GSH,

NO, MDA ortalama düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA ortalama düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ateş grubunda serum NO, MDA ile BOS NO, MDA ortalama düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, serum GSH ile BOS GSH ortalama düzeyleri arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgular oksidatif hasarlanmayı gösteren oksidanların serum ve BOS düzeyleri arasında fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle FK ve menenjit olgularında MSS' deki oksidatif hasarlanmanın derecesini ölçmek için sadece serum MDA ve NO parametrelerinin kullanılmasının yeterli olabileceğini düşünebiliriz. Çalışmamız literatürde bu karşılaştırmanın yapıldığı ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; FK ve menenjit olgularında BOS ve serumda oksidanlardan MDA ve NO düzeylerinin yüksek, antioksidan GSH düzeyinin düşük olması MDA ve NO'nun oksidatif hasarın göstergesi olduğunu desteklemiştir. Bu FK ve menenjit olgularında oksidatif hasarlanmanın belirgin antioksidan defans mekanizmalarının yetersiz olduğu düşündürmüştür. Bu çalışma ile FK ve menenjit olgularında BOS ve serum oksidan düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı ve oksidatif hasarlanmayı tespit etmek için sadece serum oksidan düzeylerinin kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca BFK ve KFK olguları serum ve BOS MDA, NO, GSH düzeyleri arasında anlamlı fark olmayışı BFK'nun düşünüldüğü kadar basit olmadığını, oksidatif hasarlanmanın fazla olduğunu ve bu nedenle de BFK'lu hastalarda tekrarları önlemek için ilk konvülsiyon sonrası profilaktik tedaviye başlanması önerilebilir. FK ve menenjit olgularında antioksidan mekanizmadaki yetersizlik olduğu ve bu olgularda tedavi seçenekleri arasında antioksidanların kullanılması denenebilir. Ancak bu görüşler için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Serum ve BOS GSH düzeyleri açısından gruplar arasında antioksidan GSH'nun düzeyleri FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha düşük saptanmıştır. Menenjit grubunda bu düşüklük daha belirgindir ($p=0,001$).
2. Serum ve BOS MDA düzeyleri açısından gruplar arasında oksidan MDA'nın düzeyleri FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptanmıştır. Menenjit grubunda bu yükseklik daha belirgindir ($p=0,001$).
3. Serum ve BOS NO düzeyleri açısından gruplar arasında oksidan NO'nın düzeyleri FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptanmıştır. Menenjit grubunda bu yükseklik daha belirgindir ($p=0,001$).
4. Basit febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon olguları arasında serum ve BOS GSH, NO ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
5. Bir kez febril konvülsiyon geçiren ile iki veya ikiden fazla febril konvülsiyon geçiren hastalar arasında serum ve BOS GSH, NO ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

6. Nöbet öncesi ateş süresine göre sınıflandırılan olgular arasında serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. Febril konvülsiyon geçiren olguların hemotokrit düzeyi ile BOS GSH arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
8. Febril konvülsiyon ve menenjit grupları kendi aralarında serum GSH, NO, MDA düzeyleri ile BOS GSH, NO, MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
9. Ateş grubunda serum NO, MDA ile BOS NO, MDA ortalama düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, serum GSH ile BOS GSH ortalama düzeyleri arasında negatif ilişki tespit edilmiştir.

7. ÖZET

Amaç: Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağının en sık gözlenen, yaşa bağımlı, tekrarlayabilen, ateşle ortaya çıkan konvülziyon şeklidir. Etyopatogenezi ve nöbeti tetikleyici nedenler tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antioksidan sistemde değişikliklerin, oksidatif hasarın ve bunun sonucu olarak artan oksidan maddelerin nörolojik hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği saptanmıştır. Çalışmamızda FK'lu olgularda BOS ve serumda antioksidan glutatyon (GSH), oksidan olan malonildialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin menenjit ve sadece ateşi olan olgular ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ateşli dönemde konvülsiyon geçirme yakınmasıyla başvuran hastalardan febril konvülsiyon tanısını alanlar birinci gruba, lomber ponksiyon (LP) sonucu menenjit tanısı alanlar ikinci gruba oluşturdu. Kliniğe ateş yakınması ile gelen ve ateş kaynağı bulunmadığından tanısız amaçlı LP yapılan ve hücre yanıtı saptanmayan hastalar üçüncü gruba oluşturdu. Her grup için cinsiyet ayrımı yapılmadan benzer yaş aralığında 20'ser hasta alındı.

Febril konvülziyonu, konvülziyon yapabilecek diğer metabolik bozuklukları ayırt edebilmek için kan şekeri, kan üre azotu, kalsiyum, sodyum, magnezyum

düzeyleri çalışıldı ve anormallik saptanan çocuklar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgularda serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Serum ve BOS antioksidan GSH düzeyleri FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha düşük saptanırken ($p=0,001$), oksidan MDA ve NO düzeyleri FK ve menenjit olgularında ateş olgularına göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Her üç grupta da serum ve BOS GSH, NO, MDA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca basit ve komplike febril konvülsiyon olguları arasında serum ve BOS GSH, NO ve MDA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Nöbet öncesi ateş süresi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda FK ve menenjit olgularında BOS ve serumda oksidanlardan MDA ve NO düzeylerinin yüksek, antioksidan GSH düzeyinin düşük olması FK ve menenjit olgularında oksidatif hasarlanmanın belirgin, antioksidan defans mekanizmalarının yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle FK olgularında profilaksi tedavisinin başlanma endikasyonları tekrar gözden geçirilmeli ve antioksidan tedavinin profilakside kullanımı değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Febril konvülsiyon, ateş, menenjit, glutatyon, malonildialdehid, nitrik oksit

8. SUMMARY

Aim: Febrile convulsion is the most seen, age related, repeatable and fever caused convulsion type during childhood period. Etiopathogenesis and triggering factors are not clear. Recent researches show that changes in antioxidant system, oxidative injury and result of this increased oxidant matters may play a role in the pathogenesis of neurological diseases.

In our study, we intend to compare the CSF and serum antioxidant glutathione (GSH) and oxidant malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) levels of the cases have febrile convulsions to the cases have meningitis and fever.

Materials and Methods: In this study the cases complaining about convulsion during fever period diagnosed as febrile convulsion defined as group 1, and diagnosed as meningitis by LP results compose group 2, cases with fever but neither fever origin obtained nor explorative LP results positive defined as group 3. Each group contains similar age interval without gender discrimination.

In order to discriminate the febrile convulsion from other possible metabolic disorders may cause convulsion blood urine nitrogen, blood glucose, calcium, sodium, magnesium levels are studied and the cases with abnormal results eliminated from the study. Serum and CSF GSH, NO, MDA levels are studied for every cases in the study.

Findings:

Serum and CSF antioxidant GSH levels are observed lower, oxidant MDA, NO levels are observed higher in febrile convulsion and meningitis cases than the cases have fever ($p=0,001$). There is no relationship between CSF and serum GSH, NO, MDA levels in every three groups ($p>0,05$). In addition to this there is no significant relation in CSF GSH, NO, MDA levels between simple and complicated febrile convulsion cases ($p>0,05$). Also the fever duration before convulsion has no meaningful value ($p>0,05$).

Results: In our study oxidant MDA and NO levels are high whereas antioxidant GSH levels are low in febrile convulsion and meningitis cases. This shows that in febrile convulsion and meningitis cases antioxidant defence mechanism is insufficient. For this reason in febrile convulsion cases prophylactic treatment must be look over and antioxidant treatment usage must be evaluated.

Keywords: Febrile convulsion, fever, meningitis, glutathione, malondialdehyde, nitric oxide

9. KAYNAKLAR

- 1) Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped Sp Iss 2003; 1: 119-27.
- 2) Topçu M. Febril Konvülsiyonlar. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 6: 458-63.
- 3) Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. In: Laidlaw J, Richens A, eds. A Textbook of Epilepsy. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1982: 68-88.
- 4) Yalaz K. Çocukluk çağında epilepside prevalans. Hacettepe Katkı Pediatri Dergisi, 1994; 6: 447-452.
- 5) Arne Fetveit Assessment of febrile seizures in children Eur J Pediatr 2007; 2
- 6) Haslam RHA. The nervous system. In: Textbook of Pediatrics. Eds: Behmian RE, Kliegman RM, Jcnson MB. WB Saunders; Philadelphia 2000. 16: 1793-1866.
- 7) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB and Kurland L. Factors prognostic of unprovoked seizures after febril convulsions. New Engl J Med. 1987; 316: 493-498.
- 8) Daoud A. Febrile convulsion: review and update. J Pediatr Neurol 2003; 1: 9-14.
- 9) Apak S. Konvulziyonlar. Neyzi O , Ertuğrul T. (eds). Pediatri. 2002;3: 1343-1351.
- 10) Ülkü A. Çocukluk çağı konvülsiyonları. Ege Üniv. Tıp Fak. Aydın kitabı 1985: 42-50.
- 11) Wallace SJ. A etiological aspects of febrile convulsions. Arch Dis Child 47. 1972; 171-177.
- 12) Pfeiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, et al. A locus for febrile

- convulsions (FEB3) maps the chromosome 2Q 23-24 *Ann Neurol* 1999; 46: 671-8.
- 13) Racacho L, Mc Lachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman DE. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 132-9.
 - 14) Knudsen FU. Febrile convulsions: Treatment and Prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
 - 15) Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 5-9.
 - 16) 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.
 - 17) Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
 - 18) Shinnar S, Glauser TA Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002; 1: 44-52.
 - 19) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61: 720-7.
 - 20) Camfield P, Camfield C, Kurlemann G. Febrile seizures. *Epileptik Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3 rd edn), Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P., Tassinari C.A. & Wolf P. 2002; 11: 145-152.
 - 21) Menkes J.H., Sankar R., Paroxysmal Disorders. *Child Neurology* (8 rd edh), Menkes J.H, Sanrat B.H. , Lippincott Williams & Wilkins 2000 ; 13; 987-990.
 - 22) C Waruiru, R Appleton, Review Febrile seizures, *Arch Dis Child* 2004; 89: 751–756.
 - 23) American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769–75.
 - 24) Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch school children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5: 181–8.
 - 25) International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592–6.

- 26) Depiero, A. D., & Teach, S. J. Febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*, 2001; 17: 384-387.
- 27) Akarsu S, Yilmaz S, Ozan S et al. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 307-311.
- 28) Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain and Development* 1998; 20: 265-274.
- 29) Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE: Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Island. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol* 1972; 95: 299-304
- 30) Yayla V, Çakmak G, Apak İ, Ateş U, Erdoğan F. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülsiyon prevelansı. *Yeni Sempozyum* 1997; 35: 11-3.
- 31) Gökyiğit A, Çalışkan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülsiyon prevelansı. *Tıp Fak Mecmuası* 1985; 48: 102-7.
- 32) Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990; 27: 127-131.
- 33) Apak S. Febril konvülsiyonlar. *Pediyatrik epileptoloji ve antikonvulzif ilaç tedavisi*. Sanal Basımevi, İstanbul 1986; 93-107.
- 34) Forsgren L, Son K. A prospective incidence study of febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 550-557.
- 35) Derksen G, Offringa M, Bossuyt P. Seizure recurrence after a first febril seizures a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34: 15-24.
- 36) Reisdorff EJ, Roberts MR. Febrile seizures and status epilepticus. *Pediatr Emerg Med*. 1993; 1012-1013.
- 37) Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia* 1988; 29: 307-310.
- 38) Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589-593.
- 39) Millichap J.G and Millichap J.J Role of Viral Infections in the Etiology of Febrile Seizures *Pediatr Neurol* 2006; 35: 165-172.
- 40) Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology* . Philadelphia: WB Saunders, 1997; 3.

- 41) Mc Intye P, Kennedy R. Occult bacteremia and febrile convulsions. *Brit Med J*.1983; 186: 203-206.
- 42) Bell WE, Mc Cormick WF. Neurologic infections in children Eds. Bell and Mc Cormick WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto-Sydney. 1981.
- 43) Lahat E, Katz Y, Brutritzer T. Recurrent seizures in children with shigella associated convulsions. *Ann Neurol* 1990; 28: 393-395.
- 44) Livengood J, Mullen JR, White JW. Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr* 1995; 127: 518-525.
- 45) Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first five years of age. *Br Med J*, 1985; 290: 1307-1314.
- 46) American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103: 1307-9.
- 47) Babl, F. E., Lewena, S., & Brown, L. Vaccination-related adverse events. *Pediatr Emerg Care*, 2006; 22: 514-519.
- 48) Vestergaard, M., Hviid, A., Madsen, K. M., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Schendel, D., et al. MMR vaccination and febrile seizures: Evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *J Am Med Association*, 2004; 292: 351-357.
- 49) Alexander K.C. Leung, MBBS, FRCPC, FRCP(UK & Irel), FRCPCH, & W. Lane M. Robson, MD, FRCPC, FRCP(Glasg) *J Pediatr Health Care*, 2007; 21: 250-255.
- 50) Chang YC, Guo NW, Wang ST, Huang CC, Tsai JJ , Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology*, 2001; 57: 37–42.
- 51) Fetveit A., Review, Assessment of febrile seizures in children *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 17–27.
- 52) Teach JS, Wallance LH, Evans MJ et al. Human Herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures *Ped Neurol*, 1999; 27: 127-31.
- 53) Varma RR. Febrile seizures. *Indian J Pediatr*, 2002; 69: 697-700.
- 54) Barone, S.R. et al. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*, 1995; 127: 95–97.

- 55) Zerr, D.M. et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med.* 2005; 352: 768–776.
- 56) Serdaroğlu A. Febril konvülsiyonlar. *Klinik Pediatri*, 2003; 2: 98-100.
- 57) Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia*, 2002; 43(7): 740-3.
- 58) Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY. Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 395-399.
- 59) Solomon GE, Kulth H, Plum F. Febrile seizures in clinical management of seizures. WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1983.
- 60) Cremades A, Menserrat F. Free aminoacids in the cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Neuropediatrics*, 1989; 20: 129-131.
- 61) Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician*, 2005 ; 34(12): 1021-5.
- 62) Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*, 1994; 124: 574-84.
- 63) Junko Nakayama, Tadao Arinam . Molecular genetics of febrile seizures Review *Epilepsy Research*, 2006; 70: 190–198.
- 64) Yakut A. Febril Konvülsiyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı, 2003.s 53-7.
- 65) Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*, 2004;3: 421-46.
- 66) Nabbout R., Prud Homme JF. A locus for simple pure febrile seizures map to chromosome 6q22- q24 *Brain*, 2002; 125 (12): 2668-80.
- 67) Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 3rd ed. Harcourt Health Sciences Comp. St. Louis, 1999; 3: 676-81.
- 68) Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology*, 2002; 58:1426-8.

- 69) Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A, Genton P, Szepeetowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GESF+, *Epilepsia*, 2002; 43 (6): 581-6.
- 70) Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 1998; 78: 78-84.
- 71) Verity CM, Ross EM, Golding J Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of a national cohort study. *Br Med J*, 1993; 307: 225-8.
- 72) Herlitz G. Studien uber die sog. Initialen Feiberkrampfe bei kindern. *Acta Paediatr*, 1941; 29: 1-49.
- 73) al-Eissa YA, al-Omair AO, al-Herbish AS, al-Jarallah AA, Familusi JB. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children *Dev Med Child Neurol*, 1992 Dec; 34(12):1085-90.
- 74) Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arjnin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 544-546.
- 75) Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev*, 1990; 12: 542-543.
- 76) Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 1092-1098.
- 77) Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(8-9): 810-816.
- 78) Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T et al. Increased IL-1 Production From dsRNA stimulated Leukocytes in Febrile Seizures *Pediatr Neurol* 2006 ; 35(2): 102-106.
- 79) Köse G, Güven A, Doru U, Kızılateş S. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi* 2001; 18(3): 145-47.
- 80) Gilhus NE, Aarli JA. Ig concentrations in patient with history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics* 1981; 12(4): 314-318.
- 81) Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12: 541-542.

- 82) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126-33.
- 83) Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL. In whom does status epilepticus occur: age related differences in children *Epilepsia* 1997; 38; 907-14.
- 84) Shinnar S, Darefsky AS. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Ped Adoles Med* 1997; 151: 371-8.
- 85) Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology*. Thessaloniki: Giahoudi-Giapouli.o.e.,1999; 2: 460-466.
- 86) Carrol W, Brookfield D. Lumber Puncture following febrile convulsions. *Arch Dis Child* 2002; 87: 238-40.
- 87) Sofianov N, Emoto S, Kutuvee M. Febrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33: 52-7.
- 88) Maytal J, Steele R, Eviator L, Novak L. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures *Epilepsia* 2000; 41: 219-21.
- 89) Daoud A. Febrile convulsion: review and update. *J Pediatr Neurol* 2003; 1: 9-14.
- 90) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalysis review. *J Pediatr* 1990;116: 329-337.
- 91) Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA et al. Recurrence of febrile seizure in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5: 209-216.
- 92) Haslam RHA. Febrile seizures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: WB Saunders, 2004; 17: 1994-1995.
- 93) Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: a national cohort study. *BMJ* 1991; 303: 1373-1376.
- 94) Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002; 100: 317-319.
- 95) Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996;18: 479-484.
- 96) Tarkka R, Paakko E, Pyhitinen J et al Febrile seizure and mesial temporal

- sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003; 60: 215-218.
- 97) Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*. 1994: 25-62.
 - 98) Halliwell B. Oxidative stres, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioksidant intake in humans. *Free radicals Res*. 1996; 25: 57-74.
 - 99) Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions . *Mayo Clin. Proc*. 1998; 63: 381-389.
 - 100) Nakazawa H. Pathological aspects of active oxygen/free radicals. *Japan J Physiol*.1996; 46: 15-32.
 - 101) Horvath I, Donelly LE, Kiss A et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1042-1046.
 - 102) Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 77-83.
 - 103) Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovacs L, Laszlo A. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 ;103:136 -9.
 - 104) Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 337-351.
 - 105) Saran M, Michel C, Bros W. Reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res* 1990; 10: 221-226
 - 106) Lowenstein C, Dinerman J, Synder S. Nitric Oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.
 - 107) Grozdanovic Z, Briing G, Baumgarten H. Nitric Oxide: A novel autonomic neurotransmitter. *Acta Anat* 1994; 150: 16-24.
 - 108) Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human diase. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-545.
 - 109) Gutteride JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129-135.

- 110) Henderson LM, Chappell, Jones TG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988; 251: 563-567.
- 111) Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-647.
- 112) Marubayashi S, Dohi K, Ochi K et al. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: Prevention of damage by alpha-tocopherol administration. *Surgery* 1986; 99: 184-191.
- 113) Dormandy TL. In praise of peroxidation. *The Lancet* 1988; 12: 1126-1128.
- 114) Kunitomo F, Morita T, Ogawa R et al. Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circ Shock* 1987; 21: 15-22 .
- 115) Cadenas E. Biochemistry oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 79-110.
- 116) Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 251-268.
- 117) Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease : Evidence supporting it. *Ann Neurol* 1992; 32: 804-812.
- 118) Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989; 47: 471-475.
- 119) Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH et al. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol 29)* 1994; 266: 799-806.
- 120) Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488-503.
- 121) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA, Biosynthesis of nitric oxide from L-arginin: A pathway for of regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-15.
- 122) Palmer RMJ, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 348-52.
- 123) Grisham MB. Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and

- medicine. Biochem Biophys Res Commun 1997; 169: 70-5.
- 124)** Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, Nitrik Oksidin Farmakolojisi, 27 Mayıs 2005, Mersin ;1-61.
- 125)** Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. Ann Intern Med 1994; 120: 227-37.
- 126)** Yallampalli DVM, Smith MB, Sharon MS. Steroid hormones modulate the production of NO and cGMP in the rat uterus. Endocrinology 1994; 134(4): 1971-4.
- 127)** Stadler J, Billiar TR, Curran RD. Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes. Am J Physiol 1991; 260: 910-6.
- 128)** Palmer RMJ, Hickery MS, Charles IG. Induction of NOS in human chondrocytes. Biochem Biophys Res Com 1993; 193(1): 398-405.
- 129)** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharm Rev 1991; 43: 109-41.
- 130)** Synder SH. Nitric oxide and neurons. Curr Opin Neurobiol 1992; 2: 323-38.
- 131)** Michael A, Geroer MD, Benjamin C, et al. The child with a simple febrile seizure. Am J of disease of children 1981; 135(5): 431-433.
- 132)** Liu K, Cuddy E, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. Am Heart Journal 1992; 123: 285-290.
- 133)** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction of free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49: 479-480.
- 134)** Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. Lancet 1984; 23: 1396-1397.
- 135)** Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. Funct Neurol 1993; 8: 51-66.
- 136)** Kılınç K. Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. Biyokimya Dergisi 1985; 2: 59-89.
- 137)** Erden M. Serbest Radikaller. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1992; 12: 201-207.
- 138)** Koster JF, Biemond P, Stam H. Lipid peroxidation and myocardial ischaemic

- damage: Cause or sequence? *Am J Cardiol* 1995; 68: 253-260.
- 139)** Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM et al. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Anal Biochem.* 1990;184(2): 193-199.
 - 140)** Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com* 1980; 96: 1116-1122.
 - 141)** Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
 - 142)** Klebanof SJ: Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 93: 480-489.
 - 143)** Best A, Haenen G. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 25-135.
 - 144)** Atambay M, Karaman U et al. Glutathione and malondialdehyde levels in patients with hydatid cyst, *Saudi Med J* 2008; 29(1): 87-89.
 - 145)** Uğuralp S, Karabulut Bay A, Mizrak B, Effects of Pentoxifylline and Bilateral Ovary After Experimental Ovarian Ischemia, *Pediatr Surg* 2004; 14: 1-7 .
 - 146)** Sobaniec W, Solwiej E, Kulak W, Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy *Child Neurol* 2006; 21: 558-562.
 - 147)** Choi BH: Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J* 1993; 34: 1–10.
 - 148)** Frantseva MV, PerezValazquez JL, Tsorakkidis G, et al: Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. *Neuroscience* 2000; 97: 431–435.
 - 149)** Sobaniec W, Kulak W, Sobaniec H, et al: Effects of clobazam and vitamin E on the lipid peroxidation in the rat brain after electroconvulsive shock. *Ann Acad Med Bialystok* 1999; 44:134–140.
 - 150)** Verotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio M et al Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy *Epilepsy Research* 2002; 48: 71-75.
 - 151)** Turkdogan D, Topalan S, Karakoc Y. Lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 673-676.
 - 152)** Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Changes in the antioxidant system in epileptic

- children receiving antiepileptic drugs: Two-year prospective studies. *J Child Neurol* 2001;16: 603-606.
- 153)** Zhi-Xian Yang and Jiong Qin Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures. *Biochem and Biophys Res Com* 2004; 315: 349–355.
 - 154)** K.B. Nelson, J.H. Ellenberg, Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures, *N Engl J Med* 1976 ; 295: 1029–1033.
 - 155)** C.M. Verity, N.R. Butler, J. Golding, Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life, *Br Med J.* 1985; 290: 1307–1310.
 - 156)** Kawakami Y, Monobe M, Kuwabara K et al, A comparative study of nitric oxide, glutathione, and glutathione peroxidase activities in cerebrospinal fluid from children with convulsive diseases/children with aseptic meningitis *Brain & Development* 2006; 28: 243–246.
 - 157)** Ahamed M, Kumar A, Siddiqui W.A et al, Oxidative stress and neurological disorders in relation to blood lead levels in children, *Redox Report*, 2008; 13: 117- 122.
 - 158)** Pisacane A. Sansor R. Impagliazzo N. Iron deficiency and febrile convulsion. Case control study in children under 2 years *BMJ* 1996; 313-343.
 - 159)** Daund AS. Batieha A Abu-Ekteish F. Iran status; a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43(7): 740-3.