



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

**FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARIN
BEYİN OMURİLİK SIVILARINDA
ARTMIŞ HMGB-1 DÜZEYİNİN GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Akif KAYA

Antalya, 2018



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

**FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN
HASTALARIN
BEYİN OMURİLİK SIVILARINDA
ARTMIŞ HMGB-1 DÜZEYİNİN
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Akif KAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şenay HASPOLAT

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2017-1853 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimi boyunca etkin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Başkanı

Prof. Dr. Fırat KARDELEN' e,

Asistanlık eğitimim boyunca etkin bilgi ve tecrübeleri ile bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten; özverili, disiplinli ve düzenli çalışmanın önemini gösteren, tez çalışmam boyunca sonsuz sabrını esirgemeyen değerli tez hocam

Prof. Dr. Şenay HASPOLAT' a,

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Çocuk Nöroloji Uzmanları Uz. Dr. Mehmet Saraçoğlu ve Uz. Dr. Öznur Bozkurt'a, BOS örneklerinin toplanması ve muhafazasında büyük katkıları olan; 1,5 cc BOS tüpüne iyi niyetlerini de sığdıran, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

12 yıldır selamını esirgemeyen tüm Akdeniz Üniversitesi personeline, Son olarak sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Akif KAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Febril Konvulziyon.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Sıklık.....	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.4 Febril Konvulziyon Tipleri.....	8
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.6 Değerlendirme.....	11
2.1.7 Risk Faktörleri.....	12
2.1.8 FK Sonrası Epilepsi Gelişimi.....	15
2.1.9 FK ve Epileptik Sendromlar.....	15
2.1.10 Morbidite ve Mortalite.....	16
2.1.11 Tedavi	16
2.2 Damage Associated Molecular Patterns (DAMPS).....	19
2.2.1 HMGB-1.....	20
2.3 Febril Konvülziyon ve HMGB1.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	70

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HİAA	5-Hidroksiindol Asetik Asit
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
BFK	Basit Febril Konvulziyon
BOS	Beyin omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C Reaktif Protein
CXCR4	Chemokine Receptor Type 4
DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
EEG	Elektroensefalografi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
FK	Febril Konvülziyon
GABA	Gamma-aminobütirik Asit
GESF+	Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus
HMGB 1	High Mobility Group Box Protein 1
Ig A	Immunglobulin A
IL-1a	İnterlökin 1 Alfa
IL-1ra	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IV	İntravenöz
LP	Lomber Ponksiyon
LPS	Lipopolisakkarit
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF	Nükleer Faktör
NIH	National Institute of Health
NMDA	N-metil-D-Aspartik Asit
PAMPs	Patogen Associated Molecular Pattern
PGE2	Prostaglandin E2
PRR	Pattern Recognizing Receptor
RAGE	Reseptor for Advanced Glycation End products
RSV	Respiratuvar Sinsisyal Virüs
SMA	Spinal Musküler Atrofi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TIM	T hücre Immunoglobulin Musin
TLE	Temporal Lob Epilepsisi
TLR	Toll-Like Receptor

SEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: HMGB 1 Moleküler Yapısı.....	21
Şekil 2: Redoks Durumuna Göre HMGB 1 Görevleri.....	25
Şekil 3: Aktive olmuş immün hücreden HMGB1 salınımı.....	28
Şekil 4: Komplike FK Nedenleri.....	36
Şekil 5: FK ve Kontrol Grubu HMGB 1 Düzeyleri Karşılaştırılması.....	38
Şekil 6: Basit ve Komplike FK HMGB 1 Düzeyleri Karşılaştırılması.....	40
Şekil 7: Nöbet Süresi ile HMGB 1 Düzeyi İlişkisi.....	45

Tablo 1: Febril Konvülziyon ile SSS Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı.....	10
Tablo 2: İlk Febril Konvülziyon İçin Risk Faktörleri.....	13
Tablo 3: Febril Konvülziyon Tekrarlama ve Epilepsi Risk Faktörleri.....	14
Tablo 4: Genel Kontrol Grubu LP nedenleri	37
Tablo 5 : FK ve Genel Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	38
Tablo 6 : FK ve Ateşli Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	39
Tablo 7 : FK ve SMA Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	39
Tablo 8 : Basit FK ve Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	40
Tablo 9 : Alt Grupların BOS HMGB 1 Düzeyleri.....	41
Tablo 10 : Alt Grupların BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	41
Tablo 11 : Komplike FK ve Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	42
Tablo 12 : Komplike FK ve Basit FK BOS HMGB 1 Düzeyi K.....	43
Tablo 13 : NM geriliği olan hastalar ile NM geriliği olmayan hastaların BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması.....	43
Tablo 14 : Aile Öyküsü ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi.....	44
Tablo 15 : Başvuru Ateşi, Nöbet Süresi, CRP ve BOS/Serum Glikoz oranı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi.....	44
Tablo 16 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-1.....	46
Tablo 17 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-2.....	46
Tablo 18 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-3.....	46
Tablo 19 : BOS Protein ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi.....	49
Tablo 20: FK geçiren Grup ile Kontrol Grubu Arası Yaş, CRP, BOS/Serum Glukoz, BOS Protein Düzeyi Karşılaştırması.....	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Febril Konvülsiyon (FK); gösterilmiş bir santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da metabolik bir bozukluğun eşlik etmediği, ateşle tetiklenen nöbetler olarak tanımlanır. Febril konvülsiyon çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir, sıklığı % 4-5 olarak bildirilmektedir. Nöbet nedeniyle acil servise başvuruların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (1). Febril konvülsiyon çocukluk çağında selim bir durum gibi görülse de, yapılan önemli bir çalışmada tedaviye dirençli temporal lob epilepsisi olan hastaların birçoğunda geçmişte febril konvülsiyon öyküsü bulunmuştur (2). Ayrıca epilepsi nedeniyle tedavi alan yetişkin ve çocukların da %15'inde geçirilmiş en az bir FK öyküsü vardır (3)

Ateş ile tetiklenen inflamatuvar süreç ve salınan proinflamatuvar sitokinler febril konvülsiyon etiopatogenezinde son yıllarda önem kazanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler enfeksiyon sırasında aktif makrofajlardan salınarak ateş oluşumunu ve davranış değişikliklerini kontrol ederler. İnflamatuvar cevap ile nöroendokrin sistemler arası ilişkiyi sağladığı bilinen sitokinler High-Mobility Group Box 1 (HMGB-1), İnterlökin 1 Alfa (IL-1 α), İnterlökin 1 Beta (IL-1 β) ve İnterlökin 6 (IL-6)'dır (4). Santral Sinir Sistemi'nde (SSS) IL-1 β mikrogialar ve astrositler tarafından sentezlenir. Konvülsiyon gelişimi ile ilişkilendirildiğinde deneysel olarak konvülsiyon sonrasında hipokampustaki sitokin protein miktarı ve IL-1 β gen ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bu da IL-1 β 'nın glutamat salınımı üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğunu düşündürmüştür (5). IL-1 β 'nın hipokampustan glutamat salınımında düzenleyici etkisinin olduğu ve Gamma-aminobütirik asit (GABA)'in etkisini artırarak major inhibitör ve eksitator nörotransmitter fonksiyonunda modülatör rol aldığı da bildirilmiştir. Ayrıca SSS'de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle IL-1 β üretiminin arttığı bildirilmektedir (6). Bu molekülerin en önemlilerinden bir diğeri olan HMGB1 de birçok inflamatuvar hastalıkta tanımlanan anahtar sitokindir. Lipopolisakkaridlere (LPS) ve IL-1 ile uyarılarak toll-like receptor (TLR) 4 üzerinden inflamatuvar kaskadı aktifleştirir (7). Yapılan hayvan deneyleri HMGB1 molekülünün nöbetin jeneralizasyon göstermesi ve tekrarlaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

HMGB-1 santral sinir sisteminde hasarlı dokulardan salınarak inflamatuvar süreci tetiklemekte ve deney hayvanlarında uzun dönemde öğrenme ve bellek bozukluklarına sebep olmaktadır (8,9). Alzheimer hastalığı , temporal lob epilepsisi, stroke ve travmatik beyin hasarı gibi bir çok nörolojik hastalıkta oluşan hafıza problemlerinin sebebi gibi gözükmektedir. Mazarati ve ark. yaptığı bir deneysel çalışmada HMGB-1'in TLR4, TLR2 ve RAGE (reseptör for advanced glycation end products) reseptörleri üzerinden etki ederek bellek ve öğrenme bozukluklarına sebep olduğu gösterilmiştir (9). Febril konvulziyon geçiren çocuklarda yapılan bir çalışmada; serum HMGB 1 düzeyi yüksek saptanan hastalarda nöbet tekrarının ve epilepsi gelişim riskinin fazla olduğu gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda altı ay ile altı yaş arası basit ve komplike febril konvulziyon geçiren hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) HMGB-1 düzeyinin yükseldiğini göstermeyi amaçladık. Bu çalışmanın gelecekteki yaşamında epilepsi geliştirebilecek hastaları belirlemek ve bu hastaların hem nöbet kontrolünü hem de bilişsel fonksiyonlarını iyileştirmeye katkıda bulunabilecek yeni tedavi seçeneklerine ışık tutacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 FEBRİL KONVÜLZİYON

2.1.1 Tanım:

Febril konvülziyon (FK) çocukluk döneminde sık gözlenen, yaşa bağımlı, ateş yükselmesi ile ortaya çıkan, iyi prognozlu bir nöbet şeklidir (1). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ve NIH (National Institute of Health)'in tanımına göre FK; 1 ay- 5 yaş arasında görülen, santral sinir sistemi enfeksiyonu, akut elektrolit bozukluğu veya intoksikasyon gibi tanımlanmış başka bir neden ve öncesinde afebril konvülziyon öyküsü olmayan çocuklarda, ateş ile birlikte ortaya çıkan konvülziyon olarak tanımlanmıştır (11). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)' ne göre ise, daha önceden geçirilmiş afebril nöbet öyküsü olmayan, 6ay-60 ay arası çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna veya metabolik bir bozukluğa bağlı olmaksızın ateşli dönemde görülen nöbet olarak tanımlanır (12).

2.1.2 Sıklık:

Febril konvülziyon tüm çocukların yaklaşık % 4–5'inde görülmektedir (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da % 2–5, Japonya'da % 6–9 sıklıkta bildirilmiştir(13). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise; Gökyiğit ve ark.'nın yaptıkları çalışmada FK sıklığı %5,8 bulunmuştur (14). Öztürk ve ark.'nın 502 çocukta yaptığı bir çalışmada, FK geçiren 13 (%2,6) hasta saptanmıştır (15). Sosyoekonomik faktörlerin febril konvülziyon görülme sıklığını etkilemediği, erkek çocuklarda ise kız çocuklara göre daha sık (1,4:1) ortaya çıktığı görülmüştür (16). Ayrıca anne veya babasında FK öyküsü olan çocukların FK geçirme ihtimali genel popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1). Hamilelik sırasında annede görülen kronik renal hastalık, tirotoksikoz, epilepsi, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımının çocukta FK

riskini arttırdığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (13). Ayrıca bir çocuğun birinci veya ikinci derece akrabalarında FK öyküsü olması, 30 günden daha uzun süre yenidoğan yoğunbakım ünitesinde kalmış olması, gelişme geriliği bulunması, kreşte bakım görmesi de FK riskini arttıran faktörlerdendir. Bu faktörlerinden ikisine sahip olan çocukların en az bir kez FK geçirme riski % 28'dir (17).

2.1.3 Etiyoloji:

Febril konvülsiyonların etiyopatogenezinde ateşe cevap olarak nöbetlerin nasıl ve neden ortaya çıktığı halen net olarak bilinmemektedir. FK un ortaya çıkmasında birçok faktör bulunmasına rağmen bunların en önemlileri; ateş, yaş, genetik yatkınlık ve hipokampal lezyonlar olarak sıralanabilir. Febril konvülsiyonlu çocukların % 50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır (18).

2.1.3.1 Ateş

Vücut sıcaklığı nöronların elektriksel aktivitesini de içeren çeşitli hücresel işlemleri yakından etkilemektedir. Merkezi sinir sistemindeki ısı artışının; mutasyona uğramış iyon kanallarında uyarılabilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki sonucu beyin dokusundaki ısı artışının, konvulziyona yol açan nöronal ateşlemenin hızını, zamanlamasını ve büyüklüğünü arttırabileceğini ileri sürülmektedir (19). Benzer şekilde sıcak banyo veya antikolinergik ilaçlarla deneysel olarak oluşturulan hiperterminin de nöbet oluşumuna neden olabileceği görülmüştür (20).

Ateş yükselmesi sırasında ortaya çıkan ateş mediatörleri de konvulziyon oluşumuna katkıda bulunurlar. Yüksek ateş, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır. Enfeksiyona cevap olarak yükselen ateş, özellikle proinflamatuvar (İL-1 β , İL-6, TNF-alfa) ve antiinflamatuvar (İL-10) sitokinler ile oluşturulan immün cevap ile düzenlenmektedir (21). Proinflamatuvar sitokinler,

özellikle İL-1 β ; nöronal eksitabiliteyi arttırmaktadır. Ateş yüksekliği endojen İL-1 β salınımını artırmakta ve konvülziyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İnsanlarda İL-1 β genindeki mutasyonların sitokin artışına yol açarak febril konvülziyona yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (22).

Ateş ile artan bir diğer mediatör olan prostaglandin E2'nin (PGE2) de FK gelişiminde rolü olabileceği öne sürülmüş ve FK geçiren hastaların BOS'larında PGE2 düzeylerin arttığı gösterilmiştir. (23)

Febril konvülziyon ateş yüksekliğinin başlamasından önce görülebileceği gibi ateşli hastalığın seyri sırasında erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilir. Febril konvülziyon, çocukların yarısından fazlasında ateşin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde, genellikle da ilk bir saatte görülmektedir. Çocukların 3 te 1 inde ise annelerin ateşin farkında olmadığı ve konvülzyonun ilk yakınma olabileceği belirlenmiştir (24). Ayrıca daha düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir (25).

Febril konvülziyona neden olan ateş sebepleri sıklıkla viral etkenlere bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları, akut gastroenteritler, egzantema subitum (roseola infantum) ve akciğer enfeksiyonu olarak görülmektedir (26). Japonya'da 118'i erkek, 79'u kız toplam 197 çocuğun katıldığı bir çalışmada; FK'ü takiben değerlendirilen hastalarda % 65 viral üst solunum yolu enfeksiyonu, % 7 bronkopnömoni, % 5 akut gastroenterit, % 3 kızamık, % 3 roseola infantum, % 3 herpes jinjivostomatiti % 2 akut otitis media ateş nedeni olarak saptanmıştır. Hastaların % 82'sinde viral, % 13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır. (27)

2.1.3.2 Yaş:

Febril konvülziyon etiolojisinde bir diğer önemli özellik yaşa bağımlı bir tablo olmasıdır. Sıklıkla altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülmekle birlikte, özellikle hayatın 18. ayında pik yapar. Febril konvülziyon insidansının değerlendirildiği bir çalışmada, vakaların %50'sinin 12 ile 30 ay arasında , %90'ının da 6 ay ile 3 yaş arasında olduğu gösterilmiştir. Febril konvülzyonun 6

aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi oldukça nadirdir ve tüm hastalar içinde oranı % 3 ile % 4 arasındadır (28).

2.1.3.3 Genetik:

Febril konvülsiyonda aile öyküsü, FK'a duyarlılığı arttıran önemli faktörlerden birisidir. Genetik komponentin gösterilmesi amacı ile aile ve ikiz kardeşler üzerine yapılan çalışmalar bu konuda değerli veriler elde edilmesini sağlamıştır. Tekrarlayan FK öyküsü olan ailelerde inkomplet geçişli otozomal dominant kalıtım, izole hastalarda ise multifaktöryel kalıtım gösterilmiştir (16). Febril konvülsiyon geçiren çocukların anne ve babalarında FK sıklığı % 17 iken, kardeşlerinde bu oran % 20-25 aralığındadır (1).

Yapılan çalışmalarda FK'u tanımlayan kesin bir gen net olarak henüz gösterilememiştir. Febril konvülsiyon öyküsü olan aileler üzerine yapılan genetik çalışmalarda 8. ve 19. kromozomlarda (8q13-q21 ve 19q13.1) FK ile ilişkili olduğu düşünülen gen lokusu saptanmıştır (3).

Son yıllarda FK ile birlikte görülen ve gen mutasyonu gösterilen epileptik bir hastalık tablosu tanımlanmıştır. GESF+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus) adı verilen bu sendromun standart febril konvülsiyondan farkı; 6 yaşından sonraki dönemde de devam edebilmesi ve FK lara ek olarak afebril jeneralize tonik klonik nöbetlerin de olabilmesidir. Bu çocuklarda ve ailelerinde 19q 13,1 gen mutasyonu ve sodyum kanal alt ünitesi mutasyonları (SCN1A, SCN1B) saptanmıştır (29).

2.1.3.4 İmmünopatoloji:

Yapılan hayvan deneylerinde arjinin ve vazopressinin FK patogenezinde önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir. Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda serum arjinin ve vazopressin düzeylerinin, ateşli olup FK geçirmeyen çocuklara göre daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur. Ancak BOS seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanmamıştır (30). 15 dakikadan uzun süren FK geçiren çocuklarda, bilinen en önemli inhibitör nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeylerinin düşük bulunması da dikkat çekicidir (31).

Başka bir çalışmada FK geçiren hastalarda, konvülsiyon sonrası çalışılan BOS 5- hidroksiindol asetik asit (5-HİAA) düzeylerinin, konvülsiyon geçirmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Epilepsi tanısı mevcut hastalarda da 5-HİAA düzeyinin düşük bulunması; 5-HİAA seviyesinin konvülsiyona yatkınlıkta önemli bir parametre olabileceğini akla getirmektedir (32).

Febril konvülsiyon patogenezinde önemli olduğu düşünülen bir diğer sitokin de interlökin-1- beta (IL-1- β) dir. Ateş yüksekliği sırasında lipopolisakkarit yapıda antijenlerle uyarılmış monositlerden salgılanan IL-1- β üretimi önemli ölçüde artar. Ayrıca endojen bir pirojen olan interlökin-1 alfa (IL-1- α) nın da ateş oluşumunda rol aldığı ve FK geçiren çocukların serumlarında yüksek bulunduğu gösterilmiştir (33).

IL-1 β , TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit, nöronlar ve nörotoksik nörotransmitterler üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olarak modüle edici etkileri olduğu bilinmektedir. Haspolat ve ark. nın yaptığı çalışmada; Febril nöbet geçiren çocukların periferik kanında ve beyin omurilik sıvısında interlökin-1 β , tümör nekrozis faktör- α ve nitrit seviyeleri incelenmiştir. Febril nöbet geçiren çocukların beyin omurilik sıvısında interlökin-1 β ve nitrit düzeyinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (34) . Ayrıca hayvan modellerinde IL-1 reseptör antagonisti kullanılarak beyinde IL-1B sinyalinin bloke edilmesi ile nöbetlerin büyük ölçüde azaltıldığı, astrositlerde IL-1ra üretimi yüksek olan

farelerin de nöbetlere karşı daha dirençli olduğu görülmüş (22). Bu veriler, merkezi sinir sisteminde IL-1 β üretiminin artmasının veya IL-1 β 'nin kan-beyin bariyerinden artan difüzyonunun febril nöbetlerin patogenezinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada, FK geçiren hastaların serum ve BOS çinko düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Çinko eksikliğinin glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asitin (NMDA) aktivasyonunu kolaylaştırarak konvülsiyon oluşturabileceği düşünülmektedir (35).

Febril konvülziyonlu çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da serum immunglobulin A (IgA) düzeyleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda epileptik hastaların da serum IgA düzeyinin düşük olduğu bilinmekle birlikte, FK'lu hastalarda IgA düşüklüğünün ileri dönemlerde epilepsi gelişme ihtimalini artırdığı öne sürülmüştür (36). Bununla birlikte FK'lu hastaların % 16, 2 sinde IgG alt grup (IgG2, IgG3, IgG4) eksikliği tespit edilmesi FK gelişimi ile immünolojik sistem arasındaki ilişkiyi gündeme getirilmiştir (37).

2.1.4 Febril Konvülziyon Tipleri

2.1.4.1 Basit Febril Konvülziyon (BFK) :

Genellikle tonik klonik tarzda, jeneralize, maksimum 15 dakika süren, 24 saat içinde tekrarlamayan, ateş ile birlikte görülen konvülziyonlardır. Nörolojik sekel ve postiktal bulgu beklenmez. Febril konvülziyon nedeniyle hastaneye başvuran çocukların yaklaşık %80-85' i bu alt tipe uymaktadır (12).

2.1.4.2 Komplike FK:

15 dakikadan uzun süren, fokal nitelikte veya 24 saat içinde birden çok kez tekrar eden ateşli konvülziyonlardır. Postiktal dönemde nörolojik bulgular

görülebilmektedir. Parsiyel şekilde başlayan komplike febril konvulziyonlarda, %0,4 sıklıkta nöbetin başladığı ekstremitelerde paralizisi gelişebilir. Bu parolitik bulgular genellikle birkaç saat ya da 1-2 gün içinde düzelir (Todd Paralizisi). Komplike febril konvulziyonlar sonrası postiktal dönemde uzun süreli uyku hali ve yorgunluk görülebilir. Febril konvülsiyon geçiren hastaların %15-20'si bu alt tipe uymaktadır (38).

Basit febril konvülsiyon geçiren çocuklar, ileri dönemde epilepsi gelişimi açısından genel popülasyona göre artmış bir risk taşımamaktadır ancak komplike febril konvulziyonlar ileri dönemde epilepsi gelişim potansiyeli açısından % 4 oranında risk taşımaktadır (39).

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Ateşli dönemde geçirilen her nöbet febril konvulziyon değildir. FK, ateşli dönemde olası nöbet nedenlerinin dışlanması ile ulaşılan bir tanı olup, öncelikle dışlanması gereken olası konvulziyon nedenleri (40) ;

1. Akut semptomatik konvülsiyonlar:

- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- Hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar
- İntoksikasyon
- Konvülsiyon yapan ilaç alımı (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar vb.)

2. Konvülzif olmayan nörolojik nedenler:

- SSS enfeksiyonu sırasında gelişen koreatetoz FK ile karışabilir.
- Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- Shuddering ataklar: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlık ile ortaya çıkan, bir kaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklinde ataklar

3. Konvülsif olmayan nonnörolojik nedenler:

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

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

olarak sıralanabilir.

Febril konvülsiyonun ayırıcı tanısında menenjit ve ensefalit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları oldukça önemli bir yere sahiptir. Eğer hastada Tablo 1 deki nöbet özellikleri veya fizik muayene bulgularından bir veya daha fazlası mevcut ise santral sinir sistemi enfeksiyonlarından şüphe edilerek buna yönelik inceleme yapılmalıdır (12).

Tablo 1: Febril Konvülsiyon ile SSS Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı (12)

<p>Nöbet Özellikleri</p> <ul style="list-style-type: none">• İlk nöbet yaşı < 6 ay• Nöbetin ateş yükselmeye başladıktan > 24 saat sonra ortaya çıkması• Parsiyel nöbetler• Nöbet süresi > 15 dak• 24 saat içinde 1' den fazla nöbet olması
<p>Fizik Muayene Bulguları</p> <ul style="list-style-type: none">• Meningeal irritasyon bulguları; ense sertliği, Kernig bulgusu, Brudzinski bulgusu• İntrakraniyal basınç artışı bulguları; kusma, başağrısı, fontanel bombeliği, anormal postür (opistotonus vb.), papil ödem• Bilinç değişikliği

2.1.6 Değerlendirme:

Febril konvülziyon genellikle iyi prognozlu bir tablodur, ancak ateş ve nöbet şikayeti ile başvuran hastaya FK tanısını koyarken nöbet niteliği ve aile öyküsü dikkatli şekilde bir sorgulanmalıdır. Konvulziyonun karakteristik özellikleri, şekli ve süresi ayrıntılı tanımlanmalıdır. Ayrıca tam bir nörolojik muayene ile meningeal irritasyon bulguları ve konvülziyon sonrası gelişebilecek fokal semptomlar değerlendirilmelidir. Febril konvülziyon tanısını koyabilmek için SSS enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları, intoksikasyon ve akut nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır (41).

Alınacak iyi bir anamnez ve yapılacak dikkatli bir fizik muayene gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyecektir. Febril konvulziyona özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yapılması gereken tetkikler ateş odağını aydınlatmak ve ayırıcı tanıda yer alan diğer konvülsiyon nedenlerini dışlamaya yönelik olmalıdır.

Ateşli konvulziyon geçiren çocuklarda hangi hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılacağına karar vermek önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin, febril konvulziyon ile başvuran hastalarda LP gereksinimiyle ilgili bir kılavuzu mevcuttur (12).

Bu kılavuza göre:

1. Menenjit ya da intrakraniyal enfeksiyonu destekleyen meningeal irritasyon bulguları, semptomlar ya da diğer klinik özellikler saptandığında, mutlaka LP yapılmalıdır.

2. H.influenza tip B ve S.pneumonia immünizasyonu eksik ya da belirlenemeyen 6-12 ay arası bebeklerde LP düşünölmelidir.

3. Antibiyotik kullanırken FK geçiren hastalarda LP düşünölmelidir, çünkü antibiyotik tedavisi menenjit semptom ve bulgularını perdeleyebilir.

4. Ateşli hastalığın ikinci gününden sonra gelişen FK durumunda da LP düşünölmelidir.

Ayrıca 12 ay altında ilk febril konvulziyon nedeniyle başvuran hastalarda menenjit bulgularının net olmamasından ve gözden kaçabilme ihtimalinden dolayı rutin LP yapılması önerilmektedir (12).

Febril konvulziyon geçiren çocuklarda konvulziyon sonrası ilk bir hafta içinde çekilen EEG lerde geçici olarak (bioksipital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları multifokal diken aktivitesi gibi) nonspesifik bozukluklar görülebilmektedir. Ancak bu bozukluklar febril konvulziyona özgü, tanı koydurucu EEG bulguları değildir. Prognozu, FK tekrarlama riskini ve epilepsi gelişimini belirlemede yeri yoktur (42).

Fokal veya uzun süren komplike febril konvulziyon geçiren ve epilepsi gelişme riski yüksek olan çocuklar için EEG gerekebilmektedir ancak basit FK da EEG çekilmesi rutin olarak önerilmemektedir. (1)

Basit FK geçiren çocuklarda rutin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) endikasyonu yoktur. MRG fokal konvulziyon geçiren veya konvulziyon sonrasında fokal nörolojik bulguları olan çocuklarda gerekebilmektedir (43).

2.1.7 Risk Faktörleri

2.1.7.1 İlk Febril Konvulziyon için Risk Faktörleri

İlk febril konvulziyon gelişiminde en önemli risk faktörü ateş ve çocuğun yaşıdır. Ateş, febril konvulziyon için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte FK gelişiminde ateşin hızlı artışı mı yoksa ateşin yüksek düzeyde oluşu mu belirleyici olduğu konusunda henüz kesin bir fikir birliği yoktur (44).

İlk febril konvulziyonun başlangıcı için belirlenmiş 5 temel risk faktörü bildirilmektedir (Tablo-2) Bu beş risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip çocukların %28'inde FK gelişmektedir (45).

Tablo 2: İlk Febril Konvülsiyon İçin Risk Faktörleri (48)

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

İlk febril konvülsiyon için en önemli risk faktörü; birinci dereceden akrabalarda FK öyküsü olmasıdır. Prematür doğum, yenidoğan döneminde uzun süreli hastane yatışı ve nörolojik gelişme geriliği gibi faktörler ise suboptimal beyin fonksiyonu göstergesi olması nedeniyle birçok çalışmada risk faktörü olarak belirtilmiştir (46).

Febril konvülsiyon görülme sıklığı mevsimlere göre de farklılık gösterebilmektedir. Özellikle kış mevsimi FK un en sık görüldüğü dönem iken, yaz mevsiminde de bahar aylarına göre sıklıkta tekrar bir miktar artış olmaktadır. Bu değişkenliğin sebebi, ateşli hastalık etkenlerinin mevsimsel değişimidir. Kış aylarında özellikle influenza olmak üzere, respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), parainfluenza ve adenovirüs bu artıştan sorumlu iken, yaz aylarında ise %60 oranında enterovirüsler, özellikle de koksaki A virüs enfeksiyonları sıklığın temel etkenidir (47).

2.1.7.1 FK Tekrarlama Riski

Yapılan çalışmalarda FK geçiren çocukların % 30-40'ı tekrar ikinci bir FK geçirir. Bunların ise sadece % 10'u üç ve üçten dah fazla atak geçirmektedir (1).

Febril konvülsiyonun tekrar etme ihtimali yaş ile değişkenlik göstermektedir. Hastanın ilk konvülsiyonu küçük yaşlarda geçirmiş olması, tekrar geçirme ihtimalini artıran bir durumdur. İlk febril konvülsiyonunu 3 yaşından sonra geçiren çocukların yalnızca % 20'sinde FK tekrar ederken, ilk atağını 1 yaşından önce geçiren çocukların % 50'sinde en az bir kez daha febril

konvulziyon görülmektedir. Ayrıca ilk konvulziyonun uzun sürmesi ve düşük ateş düzeyinde ortaya çıkması konvulziyonun tekrarlama ihtimalini artırmaktadır.

Tekrar eden febril konvulziyonların % 75'i ilk bir yılda, yaklaşık % 90'ı da ilk iki yıl içerisinde görülmektedir (48). Febril Konvulziyonun tekrarlama riskini artıran faktörler Tablo 3 te gösterilmiştir (1).

Tablo 3: Febril Konvulziyon Geçirmiş Olgularda Tekrarlama ve Epilepsi Risk Faktörleri

FK Tekrarlama Risk Faktörleri	Epilepsi Risk Faktörleri
Kesin Risk Faktörleri <ul style="list-style-type: none">- Ailede FK öyküsü olması- 18 aydan küçük olma- Ateş yüksekliğinin derecesi (düşük olması)- Ateşin süresi (kısa olması)	Kesin Risk Faktörler <ul style="list-style-type: none">- Nörogelişimsel gerilik- Komplike febril konvulziyon- Ailede epilepsi öyküsü olması- Ateşin süresi (kısa olması)
Olası Risk Faktörü <ul style="list-style-type: none">- Ailede epilepsi öyküsü olması	Olası Risk Faktörü <ul style="list-style-type: none">- Birden fazla komplike özelliğın olması
Risk Faktörü Olmayan Durumlar <ul style="list-style-type: none">- Nörogelişimsel gerilik- Komplike febril konvulziyon- Birden fazla komplike özelliğın olması- Cinsiyet- Etnik köken	Risk Faktörü Olmayan Durumlar <ul style="list-style-type: none">- Ailede FK öyküsü olması- İlk FK yaşı- Ateş yüksekliğinin derecesi (düşük olması)- Cinsiyet- Etnik köken

2.1.8 FK Sonrası Epilepsi Gelişimi

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada normal toplumdaki çocuklarda epilepsi prevalansı %0,5-1 iken febril konvülsiyon geçiren çocukların % 2- 10 unda ileride epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca epilepsi nedeniyle tedavi alan yetişkin ve çocukların da % 15'inde geçirilmiş en az bir FK öyküsü vardır (3). Ancak birçok çalışma BFK geçirmenin epilepsi gelişmesi üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir (3,49)

Geçirilmiş febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişme riski; hastada nörogelişimsel bozukluk olması, ailede epilepsi öyküsü olması ve hastanın komplike febril konvülsiyon geçirmiş olmasına bağlıdır. (49) Bu üç risk faktöründen hiçbirisini bulundurmayan çocuklarda epilepsi gelişme oranı % 0,9, sadece bir risk faktörü taşıyanlarda % 2, iki veya üç risk faktörü taşıyanlarda ise % 10 olarak bulunmuştur (41).

İlk konvülsiyonun görüldüğü yaş, konvülsiyon sırasındaki ateş yüksekliği ve ailede FK öyküsünün olması FK tekrarı açısından önemlidir fakat sonradan gelişebilecek epilepsi ile ilişkileri yoktur (3). FK sonrası epilepsi gelişimini etkileyen risk faktörleri Tablo 3 te gösterilmiştir.

2.1.9 Febril Konvülsiyon ve Epileptik Sendromlar

Bazı epileptik sendromlar, başlangıçta febril konvülsiyon kliniği ile ortaya çıkabilir. Bunlar; mezial temporal lob epilepsisi, tonik nöbetlerle seyreden frontal lob epilepsileri, Generalize Epilepsi Febril Konvülsiyon Plus (GEFS+) ve Dravet Sendromu dur (50). Febril konvülsiyon öyküsü temporal lob epilepsili (TLE) hastaların %25'inde bulunmaktadır (2).

Fareler üzerinde yapılan EEG kontrollü bir çalışmada ateşle uyarılmış uzamış nöbetlerin hippocampal hasara ve TLE sine yol açtığı gösterilmiştir (51). İnsan çalışmalarında da benzer şekilde TLE gelişimi ile geçirilmiş fokal veya

uzamış febril konvulziyon arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır (52).

2.1.10 Morbidite ve Mortalite

Febril konvulziyon genel olarak iyi prognozlu bir tablodur. Prospektif kohort çalışmalarında kalıcı motor fonksiyon bozukluğu ya da ölüm bildirilmemiştir. Zeka, davranış ve okul başarısı üzerine yapılan çalışmalarda normal popülasyon ile FK geçiren çocuklarda farklılık görülmemiştir. Ancak febril status epileptikusta nöbetin şiddeti ve süresi ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar görülebileceği ve artmış epilepsi riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (53).

2.1.11 Tedavi

Febril konvülziyonda tedavinin ilk amacı devam eden konvülziyonu durdurmak, nöbetin tekrar etmesini önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirmektir (40).

Literatürdeki birçok çalışma ateş düşürücü ilaçların ve dışarıdan soğuk uygulanmasının, febril konvulziyon tekrarlarını önlemede etkili olmadığını göstermiştir. Ancak hasta konforu açısından ateş düşürücü ilaçların uygun dozlarda kullanılması önerilmektedir (54).

Son yapılan çalışmalar ve güncel kaynaklara göre BFK sonrası devamlı ya da aralıklı benzodiazepin profilaksisi önerilmemektedir. Diazepam, lorazepam ve fosfenitoin akut nöbet sırasında tedavide kullanılsa da, profilaktik tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir. Beş dakikadan kısa süreli ve tekrarlayıcı nitelikte olmayan BFK geçiren hastalarda bu tedaviler kullanılırken etkinlikleri ve olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.(55)

2.1.11.1 Akut Tedavi

Akut dönemde febril konvülsiyonun tedavisi, diğer konvülsiyonlarda olduğu gibi öncelikle hastanın stabilize edilerek devam eden nöbeti durdurmaya yöneliktir. Ayrıca ateşin düşürülüp, ateş nedeninin de tedavi edilmesi gerekmektedir.

Çocukların birçoğunda hastane başvurusu sırasında konvülsiyon durmuştur. Eğer başvuru anında hala konvülsiyon devam etmekte ise acilen müdahale edilmelidir. Hastaneye öncesi 5 dakikadan uzun süren nöbetlerde veya hastanede damar yolu açılmayan hastalarda rektal diazepam 0,5 mg/kg, intramusküler midazolam 0,2 mg/kg veya bukkal midazolam 0,4- 0,5 mg/kg dozunda uygulanabilir (56).

Başvuru sırasında hala nöbeti devam eden hastalar için intravenöz (İV) diazepam etkili bir ilaçtır. Diazepam İV şekilde 0,3 mg/kg/doz, 1 mg/dakika hızında, maksimum 10 mg olacak şekilde uygulanır ve 10 dakika ara ile 2 kez tekrarlanabilir (60). Uygun dozda benzodiazepin verilmesine rağmen uzun süren ya da durdurulamayan nöbetlerde status epileptikus tedavisi uygulanmalıdır.

2.1.11.2 Proflaktik Tedavi

Basit febril konvülsiyonda profilaktik tedavi gereksizdir. Aşağıdaki risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir;

- a) İlk febril konvülsiyonu 1 yaşın altında geçirilmesi
- b) Komplike febril konvülsiyon özelliğinde olması
- c) Ailede febril konvülsiyon öyküsü olması
- d) Febril konvülsiyon öncesinde nörolojik bulgu veya nöromotor gelişim geriliği olması

e) Febril konvülziyonun 3'ten fazla tekrarlamış olması (40)

Profilaktik tedavi, ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi veya uzun süreli profilaktik tedavi olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilir.

2.1.11.2.1 Kısa süreli intermitant profilaktik tedavi

İntermittan profilaksi, hastanın ateşi yükseldiği sırada ateş düşürücü önlemlerin yanında oral ya da rektal yolla diazepam veya intranazal olarak midazolam (0,2 mg/kg/doz) uygulanması şeklinde yapılır. İntermittan şekilde uygulanan profilaksi, febril konvülziyonun tekrarlama ihtimalini % 27'den % 12'ye kadar düşürmektedir (40). Bu tedavi yöntemi; basit ve etkili olmasının yanında doza bağlı olarak letarji, iritabilite, ataksi ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır. Aileler solunum depresyonu ve diğer olası yan etkiler açısından mutlaka uyarılmalıdır. Bu yaklaşım ile profilaksiye, febril konvülziyonu izleyen 12-18 ay boyunca veya hasta üç yaşına gelene kadar devam edilmelidir (57).

2.1.11.2.2 Antiepileptik ajanlarla Uzun süreli profilaktik tedavi

Febril konvülziyonun uzun süreli profilaksisinde en sık tercih edilen antiepileptik ilaç fenobarbitaldir. 5 mg/kg/gün dozunda uzun süreli kullanıldığında febril konvülziyon tekrarını % 90 oranında azaltmaktadır. Tedavinin ilk dönemlerinde hipersensitivite, hiperaktivite, uyku bozuklukları görülebilmektedir. Uzun süreli fenobarbital kullanımında ise davranış bozuklukları, yakın bellek ve konsantrasyon bozukluğu görülebilmektedir. FK profilaksisinde kullanılan diğer bir antikonvulzif ajan olan sodyum valproat ise 20-40 mg/kg/gün şeklinde iki dozda kullanılır, hepatotoksik yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (40).

FK rekürrensini önlemede her iki antikonvülzan ilacın etkinliği benzerdir. Önerilen profilaksi süresi her iki seçenek için de ortalama iki yıldır. Genellikle

çocuğun ateşinin olduğu fark edilmeden, hastalığın ilk bulgusu olarak febril konvulziyon ortaya çıktığı göz önünde bulundurulursa; uzun süreli profilaktik tedavinin bu tür konvülziyonların engellenmesinde intermittant profilaksiye göre avantajlı olduğu düşünülür (40).

2.2 Damage Associated Molecular Patterns (DAMPS)

Bağışıklık sistemi vücuda dışardan giren yabancı patojenlere karşı temel antimikrobiyal tepki olarak tanımlanmaktadır. İmmünregülasyon ise; bağışıklık sistemi hücrelerinin kendinden olanla kendine yabancı olanı ayırt etmesine ve yabancı uyarıya cevap olarak immün sistem aktivasyonunu başlatmasına dayanmaktadır. Bu tarihsel tanımlama mikrobiyal patojenler ile invazyon sonucu oluşan immün aktivasyonu açıklasa da doğal bağışıklık sistemini uyaran enfeksiyöz sebebi bulunmayan inflamatuvar hasarı (ör: travma, otoimmün hastalıklar, iskemi) açıklayamamaktadır (58).

İmmün sistemimiz patojenler üzerinde bulunan moleküler motiflerin tanınmasını sağlayan patojen ilişkili moleküler patern (PAMPs: patogen associated molecular pattern) olarak tanımlanan mekanizmalara sahiptir (59). Bu moleküler motiflerin TLR gibi patern tanıma reseptörlerine (PRR: Pattern Recognizing Receptor) bağlanması ile immün sistem uyarılmaktadır. Eksojen patojenler ile uyarılan bu "Yabancı Teorisi" hipoksik iskemik hasar, organ reddi, travma, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi steril durumlarda da ortaya çıkan güçlü immün cevabı açıklayamamaktadır.

PAMPs mekanizmasının benzeri olarak, hasarlı dokulardan salınan hücre içi moleküller (hasar ilişkili moleküler patern: DAMP) den oluşan "Tehlike Teorisi" önerilmiştir (60). DAMP molekülleri hasarlanan veya stres altındaki dokulardan pasif veya aktif olarak salgılanarak, immün sisteme doku hasarını ve yaklaşmakta olan tehlikeyi haber vermektedirler. Bu moleküller hücrenin çeşitli bölgelerinde konumlanabilmektedir. En iyi bilinen yerleri nükleus, mitokondri ve sitozoldür. DAMP lar hücre içinde inaktif şekilde fizyolojik bir rol üstlenirken,

ekstraselüler ortama çıkınca inflamatuvar süreci uyararak vücudu tehlike/hasar karşısında uyarılmış duruma geçmesini sağlarlar (58).

DAMP molekülleri, bağışıklık sistemindeki özel reseptörler ile etkileşerek hücre sinyalini aktive ederler. Bu pattern tanıma reseptörleri hem PAMPs hem de DAMPs tanıyabilme yeteneğine sahiptir. PAMPs ve DAMPs molekülleri ile uyarılan Toll-like reseptör (TLR) ailesinin enfeksiyon ve steril inflamatuvar olaylarda bağışıklık sistemini yönettiği gösterilmiştir (61).

Ekstraselüler ortamda hasar moleküllerinin miktarı, reseptör aracılı sinyal etkileşimini başlatabilmesi için belirli bir eşik değeri geçmelidir. TLR'lerinin PAMPs moleküllerine duyarlılığı DAMPs moleküllerine göre çok daha yüksektir. Bu yüzden immün cevap oluşabilmesi için gerekli DAMPs molekülü konsantrasyonu PAMPs molekülü konsantrasyonuna göre çok daha yüksektir (58).

İmmün sistemde birçok DAMPs molekülü mevcuttur. Nükleer DNA bağlayıcı molekül olarak görev yapan HMGB1 (High Mobility Group Box 1 Protein) de iyi bir DAMPs prototipidir.

2.2.1 HMGB1

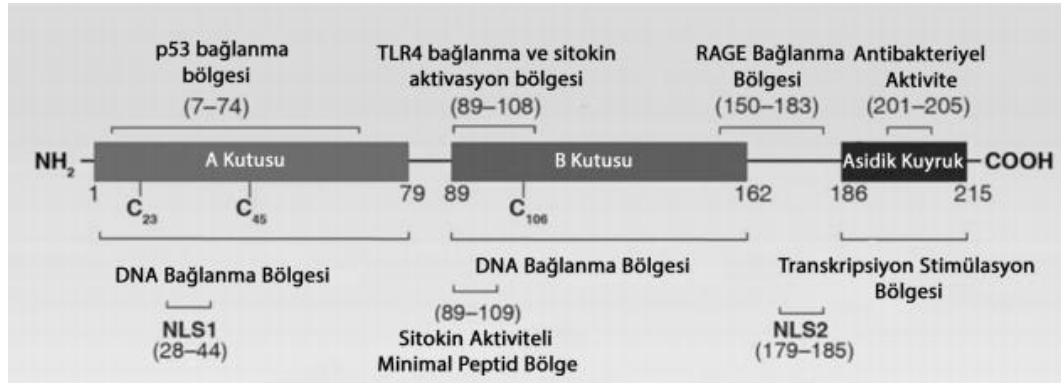
İlk olarak 1970 li yıllarda hücre çekirdeği içerisinde konumlanan, elektroforez bandındaki hızlı hareketleri nedeniyle high-mobility group (HMG) olarak adlandırılan non-histon yapıda birtakım proteinler olduğu keşfedildi. Sonraki dönemde yapılan çalışmalarda bu HMG protein ailesinin HMGA, HMGB ve HMGN denen üç farklı gruptan oluştuğu gösterildi. High-mobility group box 1 (HMGB1) bu ailenin günümüzde fonksiyonları en iyi şekilde tanımlanan ve nükleusta en çok bulunan üyesidir. Hücrenin stres altında verdiği tepkisel cevabın düzenlenmesi; kromozomal bütünlüğün devam ettirilmesi, planlanmış otofajinin düzenlenmesi gibi hücre içindeki görevlerinin yanında, hücre dışında da damage associated molecular pattern (hasar ilişkili moleküler model) (DAMP) örneği olarak inflamasyon ve immün cevabın yönetimine katılır. Bütün bu stratejik görevler HMGB 1'i, enfeksiyon hastalıkları, iskemik bozukluklar, otoimmün

hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, metabolik hastalıklar ve maligniteler için kavşak molekül haline getirmektedir (7).

HMGB1, hücre çekirdeğinde geçici olarak DNAYA bağlanarak, geri dönüşümlü DNA katlanmasında görev alan hareketli bir kromatin proteinidir. Çekirdekte DNA şaperonu gibi görev yapan HMGB1; nükleozom oluşumunda, replikasyon, transkripsiyon ve DNA onarımında rol alır.(62) HMGB1 genel olarak tüm hücrelerde bulunur ancak DAMPs gibi etki göstermesi için hücre ölümü sonrası pasif olarak veya stres durumunda aktif salgılanma ile ekstraselüler alana çıkması gerekmektedir (63).

2.2.1.1 HMGB1 in Moleküler Yapısı

HMGB1 moleküler olarak düz bir aminoasit dizisinden oluşmaktadır. 215 aminoasitin oluşturduğu temel yapı, KUTU A ve KUTU B olarak adlandırılan iki farklı DNA bağlanma bölgesi ve C-terminal ucundaki asidik kuyruktan mütevellittir. (64). (Bkz. Şekil 1)



Şekil 1: HMGB 1 Moleküler Yapısı (64)

HMGB1 üzerinde çok sayıda protein bağlantı noktası bulunmaktadır. HMGB1in aktivasyonunu ve fonksiyonlarını bu protein bağlantıları ile yönetilir. 150-183 aminoasit bölgesi; hücre migrasyonu ve İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE:Receptor for Advance Glycation Endproduct) ile bağlanma,

89-108 aminoasit bölgesi; TLR4 (Toll-Like Receptor-4) ile bağlanarak sitokin aktivasyonu ve inflamasyon oluşumu, 7-74 aminoasit bölgeleri ise p53 bağlanması sonucu gen transkripsiyonundan sorumludur. Hücre dışında ise; KUTU B bölgesi inflamatuvar aktivasyonda rol oynarken, KUTU A bölgesi HMGB1 antagonisti gibi görev yapmaktadır. 201-205 aminoasit bölgesi de HMGB 1 in antibakteriyel aktivitesinden sorumludur. C terminal bölgesinde tamamen Aspartik Asit ve Glutamik asitten oluşan asidik kuyruk bölgesi ise nükleustan geçisi sırasında KUTU A ve KUTU B'yi korumakla görevlidir (7).

2.2.1.2 HMGB 1 in Görevleri

HMGB1 esas olarak hücre çekirdeğinde bulunsa da sitoplazma ve mitokondri gibi hücrenin diğer bölümlerinde de konumlanabilir veya hücre dışına çok hızlı şekilde mobilize olabilir. HMGB 1 in lokasyonundaki bu farklılık moleküler fonksiyonunu da değiştirmektedir (58).

2.2.1.2.1 Hücre Çekirdeği İçerisinde HMGB1

HMGB1 hücre çekirdeğinde genellikle non-histon DNA bağlayıcı protein şeklinde bulunur. Çekirdek içerisinde DNA şaperonu gibi görev yaparak; DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımında önemli rol oynar (65). KUTU B, hasarlı DNA bölümlerine yüksek affiniteyle bağlanarak nükleozomları stabilize eder. HMGB1, nükleer faktör (NF) benzeri yapısı ile Histon 1 ile yarışarak DNA ya bağlanır ve nükleozom yapısını rahatlatır ayrıca DNA katlanmasını düzenleyerek kromatinleri daha kolay ulaşılabilir hale getirir (66). HMGB1 aynı zamanda p53, p57, NF-B gibi transkripsiyon faktörlerinin reseptörlerine bağlanma affinitesini arttırarak transkripsiyon kofaktörü gibi davranır (67).

HMGB1 eksikliğinde DNA onarımı azalır, aynı zamanda telomeraz aktivitesi azalarak telomer uzunluğu artar ve kromozomal stabilite azalır. Hücre çekirdeği içerisindeki HMGB1; stres durumunda nükleer stabilitenin korunması

ve stres ilişkili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi açısından da önemlidir (68).

2.2.1.2.2 Sitoplazmada HMGB1

Lizozomal otofaji, stres altındaki dokularda hücrel devamlılığı sağlamada önemlidir. HMGB 1 sitoplazmada apoptoz ve lizozomal otofajinin düzenlenmesinde rol oynar. Serbest oksijen radikalleri HMGB 1 in nükleustan sitoplazmaya geçişini arttırarak otofajiyi uyarmaktadır (69). Ayrıca HMGB 1 mitokondri morfolojisinin ve fonksiyonlarının düzenleyicisidir. HMGB 1 in deneysel olarak selektif delesyonu sonrası mitokondriyal parçalanma ve ATP üretiminde bozulma dikkat çekmiştir (70).

Enfeksiyöz veya non enfeksiyöz nedenlere bağlı hücre hasarı sonrasında nükleik asitler sitoplazmaya çıkarak doğal bağışıklık yanıtının başlamasına sebep olurlar. Sitoplazmik bölgedeki HMGB1, bu bölgenin yabancı olan nükleik asitler için sensör görevi görmektedir ve nükleik asitlere karşı oluşacak immun cevap için gereklidir (58). Sitoplazmada, hasar sonrası salınan nükleik asitleri tanımak için TLR3 ve TLR9 gibi birçok reseptör bulunmaktadır. HMGB1 bu reseptörlere nükleik asitlerin tanınmasını ve bağlanmasını arttırmaktadır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde HMGB1 kaybı sonrası, nükleik asitlere cevap olarak üretilen proinflamatuvar sitokin miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (71).

2.2.1.2.3 Ekstraselüler HMGB1

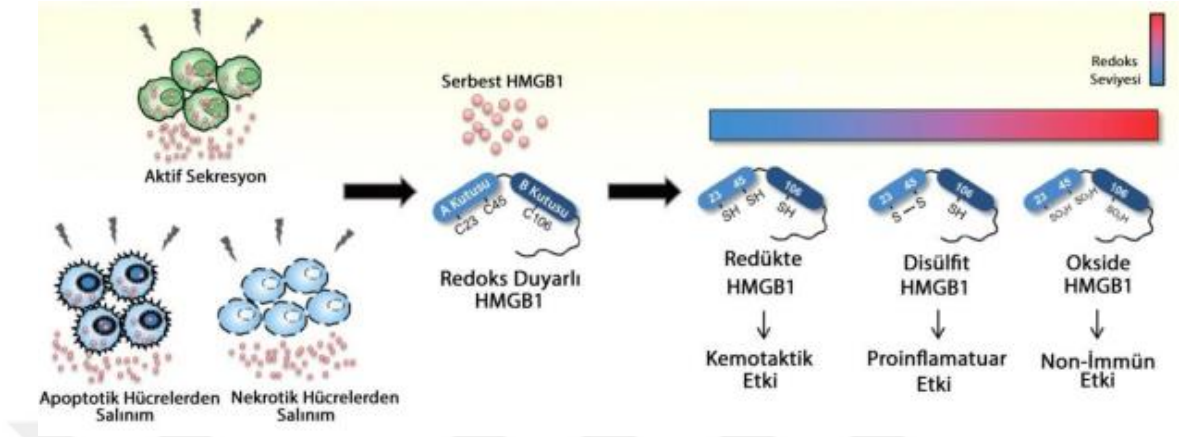
Stres altında kalan hücrelerde intraselüler konumda bulunan HMGB1 hücre dışına çıkar. HMGB1 ayrıca monosit, makrofaj, NK Hücre, hepatosit, dendritik hücre, endotelial hücre ve trombositler gibi birçok hücre tipinden aktif olarak sekrete edilebilmektedir (63). Aktif salınım haricinde hücre ölümü ile pasif şekilde hücre dışına çıkarak da inflamatuvar süreci başlatır (72).

HMGB1 in ekstraselüler bölgedeki fonksiyonu, reseptör ve diğer yüzey molekülleri ile olan etkileşimine bağlıdır. HMGB1 in bağlanarak immün cevap oluşturabildiği reseptörler RAGE, TLR4, TLR2, TLR9, syndecan-3, CD24-siglec-10, CXCR4, makrofaj antijen 1, certain integrins ve TIM'dir (58). HMGB1 ayrıca IL-1, ligand-12 ve lipopolisakkaritler gibi diğer moleküllerle heterokompleks oluşturarak proinflamatuvar cevabın şiddetlenmesine yol açar (58). İnflamasyonun geç medyatörü olarak ekstraselüler ortama salınan HMGB-1, invivo çalışmalarda endotoksin uygulamasının 8. saatinde ilk olarak tespit edilebilir ve Serum düzeyi 16-32. Saatlere kadar artarak plato çizer (73).

2.2.1.3 HMGB1'in Redoks Durumu

Son çalışmalar HMGB1 yapısındaki 3 sistein grubunun thiol form durumlarının, molekülün reseptörlerce tanınmasında ve aktivitesinde önemli bir değişken olduğunu göstermektedir. (Bkz. Şekil 2). Bahsi geçen 3 sisteinin ikisi KUTU A da 23 ve 45 inci pozisyonlarda iken, üçüncü sistein ise KUTU B nin 106. pozisyonundadır. Üç sisteinin de indirgenmiş olarak bulunduğu form (-SH) "all-tiyol HMGB1" (Tamamen indirgenmiş HMGB1), kısmen oksitlenmiş forma "disülfit HMGB1" ve terminal bölgenin oksitlendiği forma ise "sülfonil HMGB1" denir (74).

HMGB1 hücre içerisinde ortamın yüksek redoks potansiyelinden dolayı redükte formda bulunur. Pasif şekilde hücre içerisinden salınan HMGB1 bu sebeple all-thiol formdadır. Ancak hafif oksitleyici bir ortamda bile all-thiol HMGB1 hızla disülfit forma dönüşür. disülfit formda bulunan HMGB1 makrofajlar üzerinde bulunan TLR4 ile etkileşime girerek TNF salınımını uyarır. All-thiol formdaki redükte HMGB1 ise TLR4 ile bağlanamaz ancak CXCR4 reseptör kompleksi üzerinden kemotaksisi uyarır (75). Özetle all thiol form HMGB1 inflamatuvar süreçte hücre göçünde görev yaparken, disülfit form HMGB1 ise sitokin salınımını düzenlemektedir.



Şekil 2: Redoks Durumuna Göre HMGB 1 Görevleri

2.2.1.4 HMGB1 Reseptörleri

2.2.1.4.1 RAGE (Receptor advanced glycation endproduct)

RAGE(İleri glikasyon son ürünü olan reseptör); akut ve kronik inflamasyonda görev alan çok fonksiyonlu bir transmembran proteindir. RAGE üzerinde HMGB1'in de aralarında bulunduğu birçok molekülü tanıyan bağlantı bölgeleri vardır. C terminalindeki aminoasitler (C150-C183) HMGB1 in RAGE reseptörüne bağlanmasından sorumludur (76).

HMGB1 in RAGE reseptörüne bağlanması ile NF-KB nükleer transkripsiyon faktörlerinin ve TNF, IL-6, CCL3, CCL4 ve CXCL12 gibi sitokin ve kemokin üretimi uyarılır (76).

2.2.1.4.2 TLRs (Toll –like receptors)

HMGB1 i de içine alan hasarla ilişkili moleküler yapıların (Damage associated molecular patterns, DAMPs) birçoğunun TLR4 e bağlanarak sinyal oluşturduğu gösterilmiştir. TLR4 lipopolisakkaritlerle birlikte doku hasarı ve stresinde ortaya çıkan DAMPs ve PAMPs lar için de önemli bir reseptördür (77). HMGB1 ile uyarılmış makrofajların aktive olabilmesi için muhakkak TLR4 e gereksinim duyduğu invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İmmunfloresan yöntemlerle de HMGB1 ile TLR4/MD2 (myeloid diferanciation factor 2) reseptör kompleksiyle direkt etkileşim içinde olduğu görülmüştür. Bu etkileşim sonucunda TNF-alfa ve NF-κB aktivasyonu oluşturularak inflamatuvar sürecin uyardığı gösterilmiştir (78).

2.2.1.4.3 CXCR4 (chemokine receptor type 4)

HMGB1 tarafından düzenlenen hücre göçü için CXCL12 ve CXCR4 reseptörleri ile HMGB1 in senkronize etkileşimi gerekmektedir. All thiol formunda bulunan HMGB1 CXCL12 ile bağlanır. HMGB1- CXCL12 kompleksi CXCR4 ye yüksek affinite ile bağlanarak fibroblast ve monosit gibi CXCR4 eksprese eden hücrelerin inflamatuvar bölgeye doğru hareketlenmesini uyarmaktadır. All thiol HMGB1 formu nükleusta ve sitoplazmada bulunan doğal formdur ve hücre nekrozu ile pasif olarak hücre dışına salınır. Nekroz sonrası salınan bu all thiol HMGB1 formu, HMGB1-CXCL12-CXCR4 aksını tetikleyerek lökosit kemotaksisini uyarır (79).

2.2.1.5 HMGB1 Salınımı

HMGB1 ekstraselüler alandayken proinflamatuvar sitokin fonksiyonu göstermektedir. HMGB1 in hücre dışına salınımı iki farklı yolla olabilir;

inflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu aktif salınım veya nekrotik/apoptotik hücrelerin parçalanması sonucu pasif salınım (80). (Bkz. Şekil 3).

HMGB1 nükleer sinyallere cevap olarak çekirdek ve sitoplazma arasında sürekli taşınım halindedir. HMGB1in aktif salgılanması, nükleustan sitoplazmaya translokasyonunu gerektirir. Nükleus içerisinde kararlı şekilde bulunan HMGB1, posttranslasyonel fosforilasyon, metilasyon ve asetilasyon gibi modifikasyonlar sonrasında sitoplazmaya geçer. Sitoplazma dışına ise spesifik endolizozomal veziküller ile salgılanırlar (81).

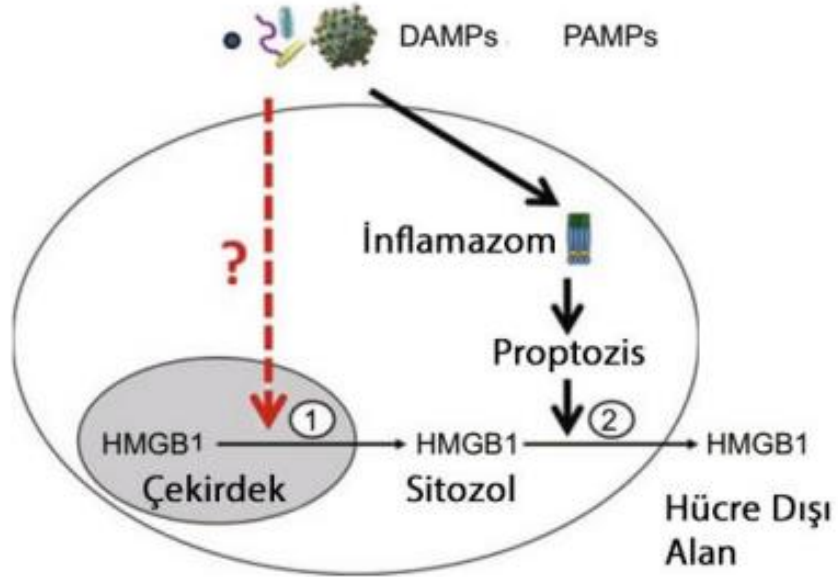
Kromatinlere bağlı şekilde bulunan HMGB1, hücrenin membran bütünlüğü kaybolduğu apoptozis ve nekroz gibi durumlarda pasif şekilde dış ortama salınır. Makrofaj içerisine alınan apoptotik hücrelerin de HMGB1 salınımını uyardığı bilinmektedir. Ancak bu olayda açığa çıkan HMGB1 miktarı, nekrotik hücrelerden salınan HMGB1 e göre oldukça az bir düzeydedir. Bunun sebebi apoptotik hücrelerde mitokondri tarafından üretilen serbest oksijen radikallerinin C106 üzerinde oksidatif modifikasyona yol açarak immun aktiviteyi baskılayıcı sinyaller oluşturmasıdır (82).

2.2.1.5.1 HMGB1 Salınımının Düzenlenmesi

Hayvanlar üzerinde uygulanan deneysel sepsis çalışmalarında kaspaz aktivasyonunun baskılanması sonucu HMGB1 salınımının belirgin düzeyde azaldığı, buna bağlı olarak da sepsise bağlı mortalite oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir. Invitro ortamda yapılan çalışmalarda kaspaz inhibitörlerinin makrofajlardan HMGB1 salınımını baskıladığı gösterilmiştir (83).

Kaspazlar; patojen ile temas veya hücre hasar sonrası oluşan programlanmış hücre ölümüyle yakından ilişkilidir. Kaspaz-1 aktivitesi hücre içi çoklu protein kompleksi olan inflamazom tarafından düzenlenir ve pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in olgunlaşmasını sağlar. Böylece apoptozun proinflamatuvar evresini oluşturan proptozis başlar (84).

Çeşitli ekzojen ve endojen tehlikelere cevap olarak aktive hale gelen inflamatuvar hücrelerin inflamazom aracılığıyla HMGB1 salgıladığı kanıtlanmıştır (85). NLRP3 iyi tanımlanmış bir inflamazomudur; bakteri, virüs, hücre dışı ATP, ürat, adjuvan alimünyum ve serbest yağ asitleri gibi tehlike sinyalleri ile uyarılır (85).



Şekil 3: Aktive olmuş immün hücreden HMGB1 salınımı

2.2.1.6 İnflamasyonda HMGB1

Ortamda enfeksiyon etkeninin bulunmadığı travma, iskemi ve kimyasal etkilenmeye bağlı doku hasarı vb. gibi steril inflamasyon durumunda HMGB1 gibi DAMPs molekülleri spesifik reseptörlere bağlanarak immün cevabın başlamasından sorumludur. Bu cevap; inflamatuvar hücrelerin migrasyonu, bellek

T hücre üretimi ve proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ile sonuçlanır (80).

HMGB1 RAGE reseptörü ile dentritik hücrelerin üretimi, migrasyonu ve T hücre aktivasyonunu kontrol ederek steril inflamasyonun önemli bir mediatörü olarak görev yapar. HMGB1 ile uyarılan bu hücreler, inflamasyon cevabını güçlendirecek şekilde proinflamatuvar sitokinleri üretimini tetikler (80). Ayrıca HMGB1 makrofajlar üzerinde bulunan RAGE reseptörüne bağlanarak IL-1 β , TNF- α , IL-6 üretimini de uyarır (80).

2.2.1.7 Tedavi Hedefi olarak HMGB1

HMGB1 in inflamasyon oluşumundaki etkisi ve birçok inflamatuvar olayda artmış düzeyde bulunması, HMGB1 i hedef alan tedavi yaklaşımlarının antiinflamatuvar etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

LPS'nin indüklediği endotoksemi sonucu açığa çıkan HMGB1 e karşı geliştirilen poliklonal tavşan antikorlarının etkinliği değerlendirilmiştir. Bu konuda Wang ve ark tarafından fareler üzerinde ilk çalışmada; LPS kaynaklı endotoksemi tedavisinde, HMGB1 e karşı geliştirilen poliklonal tavşan antikorları kullanılmış ve endotoksemi kaynaklı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Gecikmiş bir tedavi rejimi izlense dahi, endotoksemnin indüklediği ölümlerden koruduğu gösterilmiştir (86). Poliklonal antikorlar uygulanarak yapılan çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine umut verici sonuçlar alınması yeni HMGB1 antagonistleri üzerine çalışmaları artırmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucu iki farklı HMGB1 antogonisti (pürifiye A kutusu proteini ve etil pürivat) deneysel modellerde kullanılmaya başlanmıştır. Pürifiye A kutusu proteini tedavisi sepsis ve kollajenin tetiklediği artrit modellerinde uygulanmış, çalışma sonucunda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (87).

Sepsis modellerinde uygulanan etil pirüvat ile peritonite bağlı mortalitenin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. HMGB1 serum düzeyinde de etil pirüvat uygulanması sonrası anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (88). Etil pirüvat, anti HMGB-1 antikoları ve pürifiye A proteini kutusu gibi HMGB1 e özgü bir antagonist olmasa da FDA (food and drug administration) tarafından onaylanmış ajan olduğu için klinik çalışmalarda daha çok tercih edilmektedir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma ile deneysel iskemi sonrası oluşturulan reperfüzyon hasarında, akut respiratuvar distres sendromunda, romatoid artrit, sepsiste ve malignitelerin tedavisinde HMGB1 antagonistlerinin yararlı olabileceği gösterilmiştir (89). Ayrıca, ekstrasellüler HMGB1 düzeylerinin immün cevap ve hastalıkların şiddeti ile korelasyon gösterdiğini, bu korelasyonun da hastalıkların tanısı ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (90).

2.3 Febril Konvülziyon ve HMGB1

HMGB1 nekrotik ve apoptotik hücrelerden artmış permeabilite sonucu pasif olarak salınırken, stres altındaki monosit ve makrofaj gibi hücrelerden aktif şekilde sekrete edilirler. HMGB1; RAGE, TLR2, TLR4 gibi reseptörlere bağlanarak oluşturduğu sinyaller ile inflamatuvar hücrelerden TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına, bu sitokinler de inflamatuvar reaksiyonun uyarılmasına yol açar (4). Ateşli durumlarda salınan bu pro-inflamatuvar sitokinler febril konvülziyonları tetikleyebilir. 14 günlük deney fareleri ile yapılan bir çalışmada, intratekal uygulanan IL-1b nin hipertermi ile indüklenen febril konvülziyon eşiğini düşürdüğü saptanmış (91). Febril nöbet geçiren çocukların beyin omurilik sıvısında interlökin-1 β ve nitrit konsantrasyonunda anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu da merkezi sinir sisteminde interleukin-1 β üretiminin artmasının veya interleukin-1 β 'nin kan-beyin bariyerinden artan difüzyonunun febril nöbetlerin patogenezinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (34). IL-1b, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın etkisini ve üretimini artırır, ayrıca GABA aracılı inhibisyon etkinliğini

baskılayarak ateş kaynaklı nöbetlerin oluşmasında pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu hipotezini destekler (6). Ayrıca IL-1 düzeyi ile elektroensefalografik nöbet süresi arasında anlamlı bir koreleasyon olduğu gösterilmiştir (92).

Ateş sırasında uyarılmış nöron ve glialardan salınan proinflamatuvar özelliklere sahip bir tehlike sinyali olan HMGB1, febril konvulziyon eşik değerinin azaltmada da önemli bir moleküler olay olarak tanımlanmıştır. IL-1 β ve HMGB1'in prokonvülsan etkilerinin altında yatan temel mekanizma; N-metil-D Aspartat (NMDA) reseptör fosforilasyonundaki hızlı translyasyon sonrası ortaya çıkan artmış reseptör aktivasyonu olarak değerlendirilmiştir (8). Yani, IL-1R1 / TLR4 reseptörlerinin endojen ligandlar ile aktivasyonu, NMDA reseptörlerinin NR2B alt ünitesinin Src-Kinaz bağımlı fosforilasyonunu indükler. Bu uyarı hipokampal nöronlara NMDA'ya bağımlı Ca²⁺ girişini artırarak nöbet oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca bu moleküler zincir aktivitesinin in vivo farmakolojik blokajı da proinflamatuvar moleküllerin prokonvülsan aktivitesini engeller. (8,9,10)

LPS, TNF-a, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile aktive monosit ve makrofajlardan aktif şekilde salınan HMGB1 in de deney hayvanlarında nöbet oluşumu ve nüksünde rol oynadığı düşünülmüştür. Aynı çalışmada HMGB1 ve TLR4 antagonistlerinin kısa ve uzun vadede nöbet nüksünü azalttığı gösterilmiştir (8).

Literatürde febril konvülziyon geçiren çocukların serum HMGB 1 düzeylerinin IL1 ile orantılı olarak, ateşli ancak nöbet geçirmeyen çocuklara göre anlamlı şekilde artmış olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (10). Bu çalışmaların sonuçları, HMGB1 aktivasyonunun epilepsi ve ateşli nöbetlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 2016 - Nisan 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği ve Çocuk Acil Servisi işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Prospektif kontrollü bir çalışma olarak 2016 yılında planlanan çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar No: 17/2016) (Ek-1) ve Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

Ateşli nöbet geçiren ve nöbet sonrası ilk 24 saat içinde acil servise başvuran hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri sonucunda santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olanlardan lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) alınmaktadır. Alınan BOS acil serviste mikroskop ile incelenerek hastanın santral sinir sistemi enfeksiyonu olup olmadığına karar verilmektedir. Çalışmamız belirtilen tarihler arasında Çocuk Acil Servisine febril konvülziyon nedeni ile başvuran 6 ay - 6 yaş aralığındaki hastalardan, santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi ile lomber ponksiyon yapılarak BOS örneği alınan, ancak ileri inceleme sonucu santral sinir sistemi enfeksiyonu gösterilemeyen 40 hasta ile aynı yaş grubunda febril konvülziyon harici çeşitli yakınmalar ile LP yapılarak BOS örneği alınmış 45 kişilik kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hastaların tümünün aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek, bu işlem için bilgilendirilmiş onam formu alındı. Mikroskopik değerlendirme ve kültür taraması sonrası santral sinir sistemi enfeksiyonu bulunmayan hastaların BOS örneklerinin 0,5 cc lik kısmı çalışma için kullanıldı.

Ateşli nöbet geçiren santral sinir sistemi enfeksiyonu dışlanmış hastaların beyin omurilik sıvısından HMGB-1 düzeyinin yükseldiğini göstermeyi amaçladığımız çalışmamızda; tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, febril konvülziyon süresi, sayısı, tipi (basit/komplike), hastanın başvuru sırasındaki ateşi, var ise eşlik eden hastalıkları, geçirilmiş epilepsi öyküsü, ailede febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü kaydedildi.

Febril konvülziyon geçiren gruptaki hastalar içerisinde; kaydedilmiş nöbet verilerine göre jeneralize nitelikte, maksimum 15 dakika süren, 24 saat içinde

tekrarlamayan nöbet yakınması ile başvurular “Basit FK Grubu”; 15 dakikadan uzun süren, fokal veya 24 saat içinde birden çok kez tekrar eden nöbeti olanlar ise “Komplike FK Grubu” şeklinde alt gruplara ayrıldı.

Genel kontrol grubu olarak benzer yaş grubunda olup tanı veya tedavi amaçlı lomber ponksiyon yapılarak BOS örneği elde edilen fakat santral sinir sistemi enfeksiyonu olmadığı gösterilen, geçirilmiş epilepsi ve febril konvulziyon öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu içerisinde farklı klinik yakınmalar nedeniyle başvuran hastalardan ateş etiyojisi araştırılmak üzere LP yapılan grup “Ateşli Kontrol Grubu” olarak; baş ağrısı, bilinç bozukluğu, demiyelinizan hastalık şüphesi, psödötümör serebri, optik nörit, ataksi tanısı ve spinal musküler atrofi tedavisi sırasında BOS örneği alınan grup ise “Ateşsiz Kontrol Grubu” olarak sınıflandırıldı. Ayrıca ateşli veya ateşsiz herhangi bir yakınması olmamasına rağmen intratekal nusinersen tedavisi uygulanan Spinal Musküler Atrofi (SMA) tanılı hastaların ilk doz tedavisi öncesi alınan BOS örneklerinden oluşan alt grup da “SMA Kontrol Grubu” olarak kaydedildi.

Çalışmada tüm hastaların beyin omurilik sıvılarında HMGB1 düzeylerinin incelenmesi için 0,5 er cc BOS örneği toplandı. Bu örnek daha sonra kullanılmak üzere, soğuk zincir korunarak ulaştırılan ilgili laboratuvar birimince -80 derecede muhafaza edildi.

Tüm grupların BOS örneklerinde HMGB1 düzeyinin tespiti "HUMAN HMGB-1 ELISA YLbiont CAT. NO:YLA0641HU" kiti kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile yapıldı. Bu kit ile 10-30000 pg/mL aralığındaki HMGB1 düzeyleri tespit edilebilmektedir. BOS HMGB1 analizleri, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen laboratuvar görevlileri tarafından yapıldı.

Ayrıca tüm gruplardaki hastaların Serum C-Reaktif Protein (CRP), Serum Glikoz, BOS Glikoz, BOS Protein düzeyleri ve BOS Kültür Sonuçları taranarak kaydedildi.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki

fazla grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde non-parametrik Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedürü uygulanmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler non-parametrik Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde febril konvülziyon nedeni ile başvuran ve SSS enfeksiyonu şüphesi ile BOS örneği alınan 6 ay ile 6 yaş arasındaki 40 hasta ile aynı yaş grubunda febril konvülziyon harici nedenler ile LP yapılması gereken, geçirilmiş epilepsi veya FK öyküsü bulunmayan hastalardan oluşan 45 çocuk dâhil edildi. Çalışmaya katılan 85 çocuğun 32'si (%37,6) kız, 53'ü (%62,3) ise erkekti. Çalışmaya katılan tüm çocukların ortalama yaşı 33,6 ay olarak hesaplandı.

Febril konvülziyon nedeni ile BOS örneği alınan hastalar içerisinde nöbet süresi 15 dk. dan uzun olanlar, fokal nöbet geçirenler ve 24 saat içerisinde tekrarlayan nöbeti olan hastalar komplike FK, diğerleri basit FK olarak gruplara ayrıldı. FK geçiren grubu oluşturan 40 hastanın bu tanılamaya göre 12 si basit FK (%30), 28 i komplike FK (%70) olarak gruplandı.

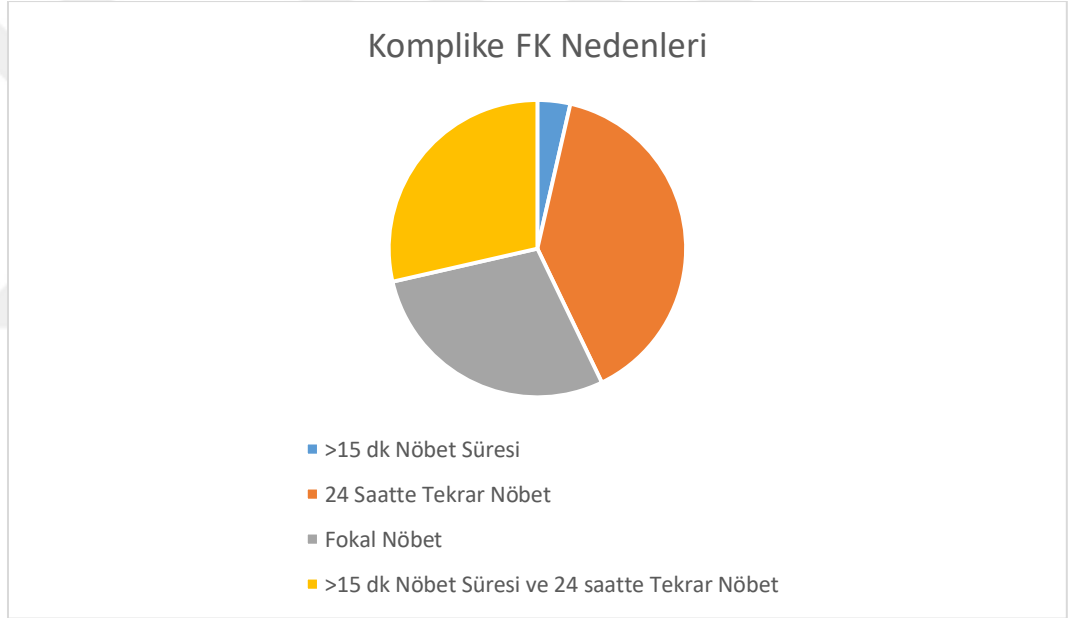
FK geçiren grubun 22 si erkek (%55), 18 i kız (%45), ortalama yaşı 29,9 ay olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan 40 FK hastasının 19 unda daha önceden geçirilmiş FK öyküsü bulunmamasına karşın 14 tanesi 2. kez FK geçirmiş, 7 si ise 3 ve üzerinde tekrarlayan FK yakınması nedeniyle başvurmuştur. FK grubunu oluşturan hastaların aile öyküleri sorgulandığında ise 6 sının ailesinde geçirilmiş epilepsi öyküsü (%15), 17 sinin ailesinde de (%42,5) geçirilmiş FK öyküsü mevcuttu.

Toplam 12 hastadan oluşan basit FK geçiren grubun 4 ü kız, 8 i erkek hastadan oluşmakla birlikte ortalama yaş 32 ay olarak hesaplandı. Bu 12 çocuğun öyküsü sorgulandığında 2 sinde daha önceden geçirilmiş FK mevcut iken diğer 10 unun ilk nöbetiydi. Bu gruptaki hastaların aile öyküsü sorgulandığında hiçbirisinin ailesinde epilepsi öyküsü olmadığı, sadece 1 inin ailesinde FK öyküsü olduğu öğrenildi. Ortalama nöbet süresi basit FK geçiren grupta 4,5 dk, ortalama başvuru ateşi 38,9 olarak ölçüldü.

Komplike FK geçiren grubun demografik verileri incelendiğinde, toplam grubu oluşturan 28 hastanın 14 ü kız 14 ü ise erkekten oluşmakta idi. Bu grubun

ortalama yaşı 30,8 ay olarak hesaplandı. Komplike FK geçiren 28 hastanın 19 u daha önceden FK geçirmiş olduğu (%67), 16 sının ailesinde geçirilmiş FK öyküsü olduğu (%57) , 6 sının ailesinde ise epilepsi öyküsü (%21.4) olduğu öğrenildi. Bu grupta ortalama başvuru ateşi 38,7; ortalama nöbet süresi 11 dk olarak hesaplandı.

Ayrıca komplike FK geçiren hastaların nöbet nitelikleri incelendiğinde; 28 hastanın 8 i fokal nöbet geçirmesi nedeniyle, 1'i nin nöbeti 15 dakikadan uzun sürmesi nedeniyle, 11 i 24 saat içerisinde ikinci bir nöbet geçirdiği için, 8 hasta ise hem 24 saat içinde tekrar nöbet geçirdiği, hem de nöbetin 15 dakikadan uzun sürmesi nedeniyle komplike FK olarak kaydedildi. (Şekil 4)



Şekil 4: Komplike FK Nedenleri

Kontrol grubu ortalama yaşı 35,67 ay olan 14 ü kız (%31,1), 31 i erkek (%68,8) toplam 45 hastadan oluşmakta idi. Bu veriler değerlendirildiğinde febril konvülsiyonlu hastalar ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark bulunamadı. (p: 0,713)

Kontrol Grubunu oluşturan 45 hastanın 6 sı herhangi bir yakınması olmamasına rağmen intratekal nusinersen tedavisi uygulanan SMA hastalarından

oluşmakta, 2 si demiyelinizan hastalık şüphesiyle, 2 si Psödötümör Serebri nedeniyle, 4 ü görme bozukluğu ve optik nörit şüphesiyle, 10 u bilinç bozukluğu şikâyetiyle, 1 i baş ağrısı etiyojisi amacıyla, 13 ü ateş etiyojisi amacıyla 7 si ataksi şikâyeti ile başvurup; yapılan LP sonucu BOS alınan hastalardan oluşmakta idi. Kontrol grubu da kendi içerisinde de yangısal olarak farklı nitelikte olduğunu düşündüğümüz; ateş etiyojisi nedeniyle BOS değerlendirmesi yapılan 13 hastadan oluşan “Ateşli Kontrol Grubu”, herhangi bir yangısal yakınma ile başvurmayan, intratekal tedavi amaçlı LP yapıldığı sırada BOS örneği alınan 6 SMA hastasından oluşan “SMA Kontrol Grubu” ve diğer nörolojik nedenler ile BOS örneği alınan 26 hastanın oluşturduğu “Diğer Kontrol Grubu” olarak alt gruplara ayrıldı. (Bknz: Tablo 4)

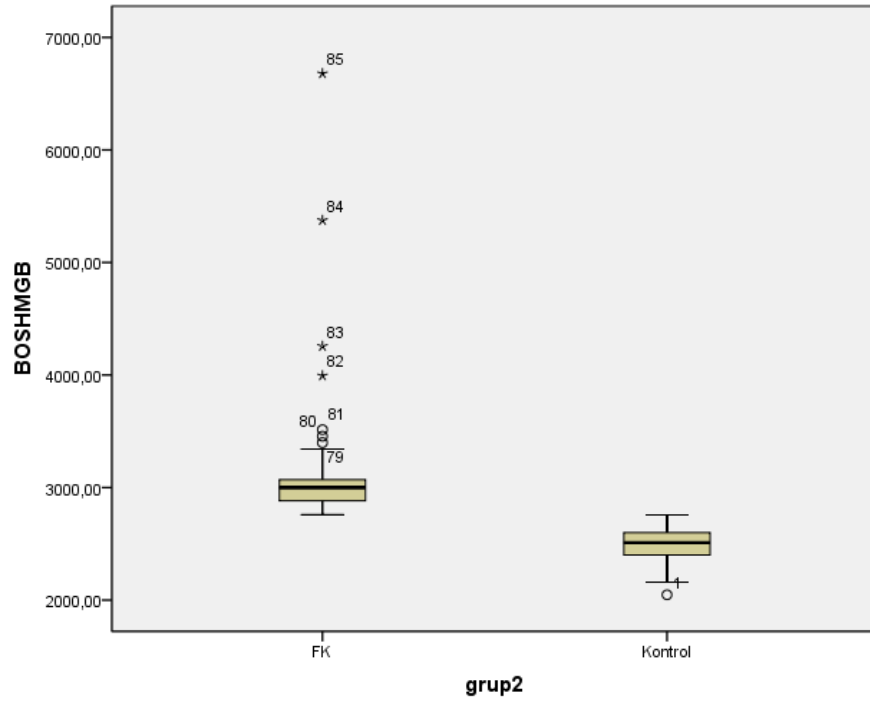
Tablo 4: Genel Kontrol Grubu LP nedenleri

Genel Kontrol Grubu	Ateş Etiyojisi		13	
	SMA		6	
	Diğer	Bilinç Bozukluğu	10	26
		Görme Bozukluğu	4	
		Demiyelinizan Hasatalık	2	
		Baş Ağrısı	1	
		Psödötümör Serebri	2	
Ataksi	7			
TOPLAM			45	

Yapılan analiz sonucunda genel kontrol grubunda ortalama BOS HMGB1 düzeyi 2495,4 pg/ml (ortanca:2511.2 pg/ml) olarak saptanmış olup; FK grubunda ise bu düzey artmış şekilde 3201,66 pg/ml (ortanca: 3000,63 pg/ml) olarak ölçülmüştür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0,001)

Tablo 5 : FK ve Genel Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

		N	Mean	Standard Sapma	Median	Min.	Maks.	p
BOS	FK	40	3201,66	739,60	3000,63	2758,40	6678,64	0,001
HMGB	Kontrol	45	2495,40	168,40	2511,24	2047,50	2756,20	



Şekil 5: FK ve Kontrol Grubu HMGB 1 Düzeyleri Karşılaştırılması

FK geçiren grup ile Ateşli Kontrol Grubu kıyaslandığında da FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin Ateşli Kontrol Grubuna göre (ortalama 2683,38 pg/ml; ortanca 2697,37 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

Tablo 6: FK ve Ateşli Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

	N	Mean	Standard Sapma	Median	Min.	Maks.	p
BOS FK	40	3201,66	739,60	3000,63	2758,40	6678,64	0,001
HMGB Ateşli Kontrol	13	2683,38	63,65	2697,37	2592,71	2756,20	

Benzer şekilde FK geçiren grup ile SMA Kontrol Grubu kıyaslandığında da FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin SMA Kontrol Grubuna göre (ortalama 2214,75 pg/ml; ortanca 2193,87 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

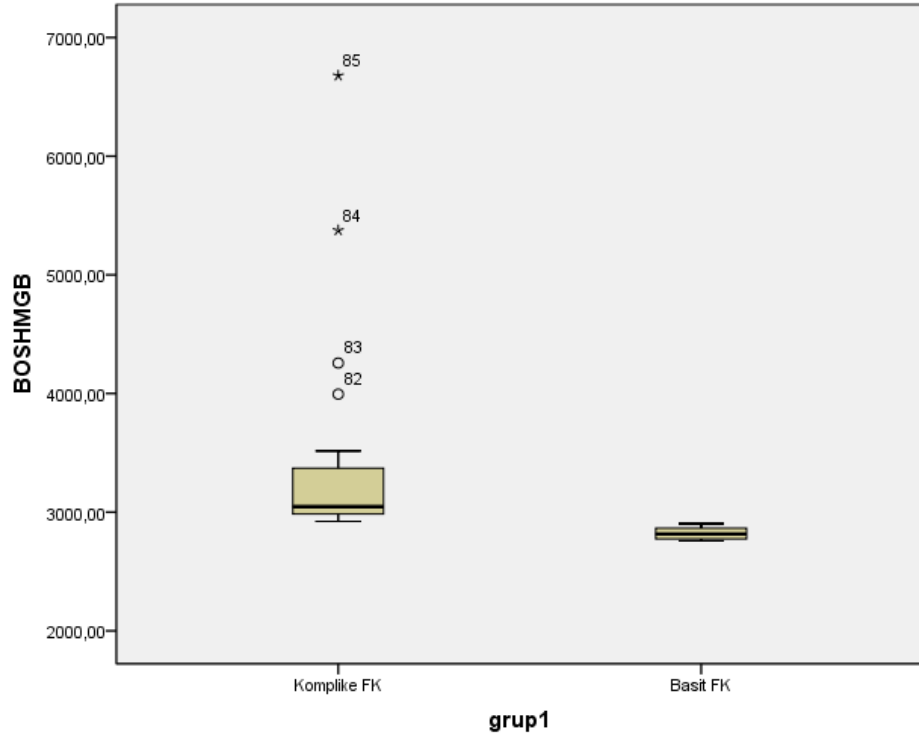
Tablo 7: FK ve SMA Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

	N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
BOS FK	40	3201,66	739,60	3000,63	2758,40	6678,64	0,001
HMGB SMA	7	2214,75	105,64	2193,87	2047,50	2358,76	

Basit FK geçiren grup ile Genel Kontrol Grubu kıyaslandığında Basit FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin 2822,88 pg/ml olduğu (ortanca:2815,92 pg/ml), bu değerlerin Genel Kontrol grubuna (ortalama 2495,4 pg/ml ; ortanca: 2511.24 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

Tablo 8 : Basit FK ve Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

		N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
BOS	Basit FK	12	2822,88	49,92	2815,92	2758,40	2903,76	0,001
HMGB	Kontrol	45	2495,40	168,40	2511,24	2047,50	2756,20	



Şekil 6: Basit ve Komplike FK HMGB 1 Düzeyleri Karşılaştırılması

Basit FK geçiren grup ile Ateşli Kontrol Grubu kıyaslandığında ise Basit FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin Ateşli Kontrol grubuna (ortalama 2683,38 pg/ml; ortanca: 2697,37 pg/ml) göre artmış olsa da, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p: 0,206)

Tablo 9 : Alt Grupların BOS HMGB 1 Düzeyleri

		N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum
BOS	Komplike FK	28	3363,99	835,47	3046,42	2922,02	6678,64
HMGB	Basit FK	12	2822,88	49,92	2815,92	2758,40	2903,76
	SMA	7	2214,75	105,64	2193,87	2047,50	2358,76
	Diğer	25	2476,23	68,41	2494,72	2328,88	2582,18
	Ateşli Kontrol	13	2683,38	63,65	2697,37	2592,71	2756,20

Tablo 10 : Alt Grupların BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

Each node shows the sample average rank of grup1.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
SMA-Diğer	-15,634	10,554	-1,481	,139	1,000
SMA-Ateşli Kontrol	-34,714	11,570	-3,000	,003	,027
SMA-Basit FK	47,214	11,738	4,022	,000	,001
SMA-Komplike FK	67,214	10,429	6,445	,000	,000
Diğer-Ateşli Kontrol	-19,080	8,439	-2,261	,024	,238
Diğer-Basit FK	31,580	8,668	3,643	,000	,003
Diğer-Komplike FK	51,580	6,791	7,595	,000	,000
Ateşli Kontrol-Basit FK	12,500	9,880	1,265	,206	1,000
Ateşli Kontrol-Komplike FK	32,500	8,283	3,924	,000	,001
Basit FK-Komplike FK	20,000	8,516	2,349	,019	,188

Basit FK geçiren grup ile SMA Kontrol Grubu kıyaslandığında ise Basit FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin SMA Kontrol grubuna (ortalama 2214,75 pg/ml; ortanca: 2193,87 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

Komplike FK geçiren grup ile Genel Kontrol Grubu kıyaslandığında ise Komplike FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin çalışmanın en yüksek ortalamasına sahip grup olduğu (Ortalama 3363,99 pg/ml ; ortanca: 3046,42 pg/ml), bu değerlerin Genel Kontrol grubuna (ortalama 2495,4 pg/ml; ortanca: 2511.24 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

Tablo 11 : Komplike FK ve Kontrol Grubu BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

		N	Mean	Standard Sapma	Median	Min	Maks.	p
BOS	Komplike	28	3363,99	835,47	3046,42	2922,02	6678,64	0,001
HMGB	FK							
	Kontrol	45	2495,40	168,40	2511,24	2047,50	2756,20	

Komplike FK geçiren grup ile Ateşli Kontrol Grubu kıyaslandığında da Komplike FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin Ateşli Kontrol grubuna (ortalama 2683,38 pg/ml; ortanca: 2697,37 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

Komplike FK geçiren grup ile SMA Kontrol Grubu kıyaslandığında da Komplike FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin SMA Kontrol grubuna (ortalama 2214,75 pg/ml; ortanca: 2193,87 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,001)

FK geçiren grup içerisinde; Basit FK geçirenler ile Komplike FK geçirenler kıyaslandığında ise Komplike FK geçiren grubun ortalama BOS HMGB 1 düzeyinin Basit FK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde artmış olduğu görüldü. (p: 0,019)

Tablo 12 : Komplike FK ve Basit FK BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

		nöromotor						
		N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	p
BOS	Komplike	28	3363,99	835,47	3046,42	2922,02	6678,64	0,019
HMGB	Basit FK	12	2822,88	49,92	2815,92	2758,40	2903,76	

FK geçiren hastalar içerisinde nöromotor (NM) gelişme geriliği olan hastalar ile NM gelişimi normal hastaların BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde NM gelişimi normal olan grubun ortalama BOS HMGB düzeyleri NM geriliği olan gruba göre kısmen yüksek saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p: 0,137)

Tablo 13 : NM geriliği olan hastalar ile NM geriliği olmayan hastaların BOS HMGB 1 Düzeyi Karşılaştırması

		nöromotor						
		N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	p
BOS	normal	31	3229,08	830,08	2979,66	2758,40	6678,64	0,137
HMGB	NM geri	9	3188,18	242,03	3042,88	2922,02	3514,86	

Febril Konvulziyon geçiren grup içerisinde Ailesinde Epilepsi öyküsü olan hastalar ile, Ailesinde Epilepsi öyküsü bulunmayan hastaların HMGB 1 düzeyi karşılaştırıldığında ailesinde epilepsi öyküsü olan hastaların ortalama BOS HMGB 1 düzeylerinin ailelerinde epilepsi öyküsü olmayan çocuklara göre artmış olduğu görüldü. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. (P: 0,001)

Febril konvülziyon geçiren grup içerisinde ailesinde FK öyküsü olan hastalar ile, ailesinde FK öyküsü bulunmayan hastaların HMGB 1 düzeyi karşılaştırıldığında ise ailesinde FK öyküsü olan hastaların ortalama BOS HMGB 1 düzeylerinin ailelerinde FK öyküsü olmayan çocuklara göre artmış olduğu görüldü. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. (P: 0,002)

Tablo 14 : Aile Öyküsü ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi

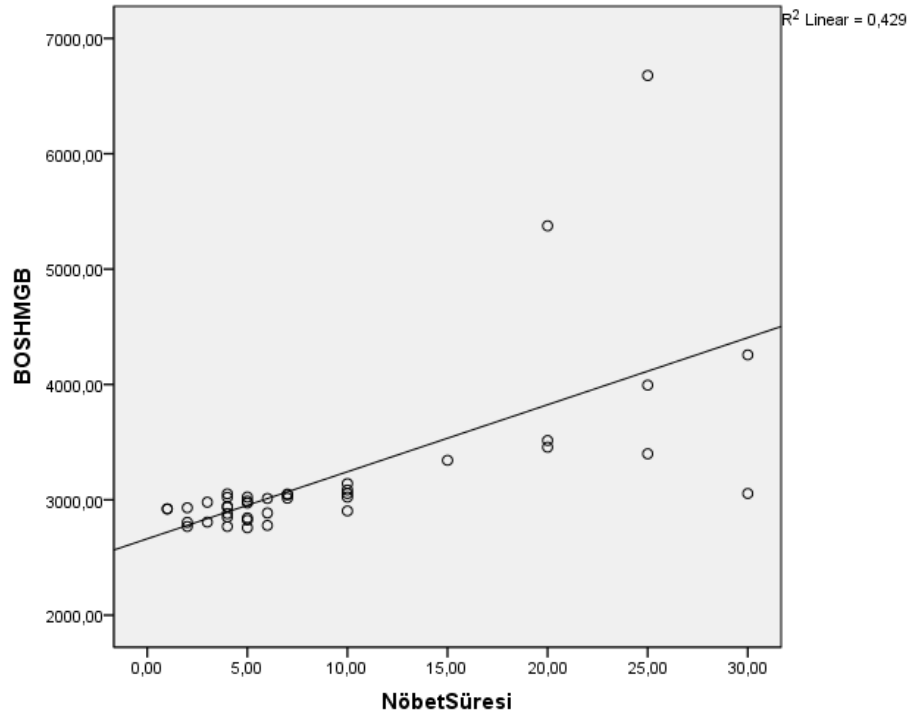
	BOS HMGB						p
	N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	
Ailede yok	23	2940,08	149,21	2922,02	2758,40	3398,96	0,002
FK var	17	3555,56	1035,03	3054,70	2824,83	6678,64	
Ailede yok	34	3018,04	310,36	2957,69	2758,40	4256,25	0,001
Epilepsi var	6	4242,12	1450,03	3485,66	3085,61	6678,64	

Febril Konvulziyon geçiren grubun başvuru sırasında ölçülen ateş düzeyi ortalama 38,79 ortanca 38,7 olarak hesaplanmış olup bu düzeyler ile BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. (p: 0,943)

Tablo 15 : Başvuru Ateşi, Nöbet Süresi, CRP ve BOS/Serum Glikoz oranı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi

	BOS HMGB1	
BOSHMGB	Correlation Coefficient	1,000
	Sig. (2-tailed)	
	N	85
Başvuru Ateşi	Correlation Coefficient	,012
	Sig. (2-tailed)	,943
	N	40
Nöbet Süresi	Correlation Coefficient	,754**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	40
CRP	Correlation Coefficient	,227*
	Sig. (2-tailed)	,036
	N	85
BOS/Serum Glukoz	Correlation Coefficient	,232*
	Sig. (2-tailed)	,033
	N	85

Febril konvulziyon geçiren grubun nöbet süresi ortalama 9,22 dk olarak hesaplanmış olup, nöbet süresi ile BOS HMGB 1 Düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak güçlü bir koreleasyon olduğu görülmüştür. (p:0,001) (Bkz. Şekil 7)



Şekil 7: Nöbet Süresi ile HMGB 1 Düzeyi İlişkisi

Çalışmaya katılan 40 FK hastasının 19 unun daha önceden geçirilmiş FK öyküsü bulunmamasına karşın 14 tanesi 2. kez FK geçirmiş 7 si de 3 ve üzerinde tekrarlayan FK yakınması ile başvurmuştur. Febril konvulziyon sayısı ile BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir koreleasyon olduğu sonucuna vardık. (p: 0,001) İlk FK unu geçiren 19 hastanın ortalama BOS HMGB 1 düzeyi 2924,65 pg/ml ortanca değeri 2903,76 pg/ml olarak ölçülmüş; 2 ve üzeri FK geçiren 21 hastanın ise ortalama HMGB 1 düzeyi 3452,28 pg/ml ortanca 3054,70 pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 2 ve üzeri FK geçiren hastalardaki artmış HMGB 1 düzeyinin anlamlı oluşu sonucuna varılmıştır. (p: 0,001). Ancak 2. Febril

konvulziyonunu geçiren grup ile 3 ve daha fazla FK geçirmiş grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varıldı. (p: 0,253)

Tablo 16 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-1

		FKsayısı	BOSHMGB
FKsayısı	Correlation Coefficient	1,000	,573**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	40	40
BOSHMGB	Correlation Coefficient	,573**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	40	85

Tablo 17 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-2

		Fksayısı2						
		N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
BOS	1 FK	19	2924,65	151,43	2903,76	2758,40	3398,96	0,001
HMGB	2 ve üzeri FK	21	3452,28	952,46	3054,70	2807,01	6678,64	

Tablo 18 : FK Sayısı ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi-3

		Fksayısı1						
		N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
BOS	2 FK	14	3284,70	704,24	3033,46	2807,01	5374,83	0,253
HMGB	3 ve üzeri	7	3787,46	1323,91	3342,34	2942,67	6678,64	

Çalışmaya katılan tüm hastaların Serum CRP düzeyleri ile BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. (p: 0, 036)

Tüm hastaların BOS/Serum Glikoz oranı ile BOS HMGB 1 Düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. (p: 0, 033)

Tüm hastaların BOS Mikroprotein oranı ile BOS HMGB 1 Düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. (p: 0, 014)

Tablo 19 : BOS Protein ile BOS HMGB 1 Düzeyi İlişkisi

		BOS HMGB
BOSHMG	Correlation Coefficient	1,000
	Sig. (2-tailed)	.
	N	85
BOSprotein	Correlation Coefficient	-,265*
	Sig. (2-tailed)	,014
	N	85

Ayrıca FK geçiren grup ile genel kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde de BOS Mikroprotein oranı ile grupların kendi içerisinde BOS HMGB 1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. [FK geçiren grupta (p: 0, ,537), kontrol grubunda (p:0,251)]

FK geçiren grup ile genel kontrol grubu arasında serum CRP düzeyi kıyaslandığında iki grup arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (p:0,032)

FK geçiren grup ile Genel Kontrol Grubu arasında BOS Glukoz/Serum Glukoz düzeyi kıyaslandığında Kontrol grubunda ortalama BOS Glukoz/Serum Glukoz oranının %55, FK geçiren grupta ise bu oranın %63 olarak hesaplandığı

görüldü. Bu farklılık kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p: 0,01)

Tablo 20: FK geçiren Grup ile Kontrol Grubu Arası Yaş, CRP, BOS/Serum Glukoz Düzeyi Karşılaştırması

		N	Mean	Standard Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
Yaş (ay)	FK	40	29,93	20,77	24,00	6,00	72,00	0,713
	Kontrol	45	35,67	25,95	30,00	6,00	72,00	
CRP	FK	40	4,71	6,61	1,57	,01	21,00	0,032
	Kontrol	45	2,30	3,72	,40	,01	17,00	
BOS/Serum Glukoz	FK	40	,63	,15	,63	,26	,95	0,010
	Kontrol	45	,55	,15	,55	,16	,93	

5. TARTIŞMA

Febril konvülziyon çocukluk döneminde sık gözlenen, yaşa bağımlı, ateş yükselmesi ile ortaya çıkan, iyi prognozlu bir nöbet şeklidir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)' nin tanımına göre, daha önceden geçirilmiş afebril nöbet öyküsü olmayan, 6ay- 60 ay arası çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna veya metabolik bir bozukluğa bağlı olmaksızın ateşli dönemde görülen nöbet olarak tanımlanır. (12)

Febril konvülziyon tüm çocukların yaklaşık % 4–5'inde görülmektedir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise; Gökyiğit ve ark.'nın yaptıkları çalışmada FK sıklığı %5,8 bulunmuştur (14). Erkek çocuklarda, kız çocuklara göre daha sık (1,4:1) görüldüğü bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da FK geçiren 40 hastanın 22 si erkek, 18 i kız olmakla birlikte E/K oranı 1,22:1 olarak hesaplandı.

Febril konvülziyonda aile öyküsü, FK'a duyarlılığı arttıran önemli faktörlerden birisidir. Literatür taramalarına göre febril konvülziyon geçiren çocukların anne ve babalarında FK sıklığı % 17 iken, kardeşlerinde bu oran % 20-25 aralığındadır (1). Bizim çalışmamıza katılan FK lu hastaların aile öyküsü sorgulandığında 17 sinin (%42,5) ailesinde geçirilmiş FK öyküsü olduğu, 6 sınıf ailesinde de epilepsi (%15) öyküsünün mevcut olduğu öğrenildi. Ailede FK öyküsü basit ve komplike FK alt grupları bazında kıyaslandığında ise basit FK geçiren 12 hastadan sadece 1 inin (%8,3) ailesinde FK öyküsü mevcut iken, komplike FK geçiren 28 hastanın 16 sınıfın (%57,1) ailesinde FK öyküsü tespit edildi. Çalışmamıza katılan grubun tüm FK geçiren hastaları içermemesi, sadece LP yapılma endikasyonu mevcut FK geçiren hastalardan oluşması bu farklılığın sebebi olarak değerlendirildi.

Febril konvülziyon etiyojisinde bir diğer önemli özellik de yaşa bağımlı bir tablo olmasıdır. Sıklıkla altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülmekle birlikte, özellikle hayatın 18. ayında pik yaptığı bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise FK geçiren hastaların ortalama yaşı 29,93 ay olarak hesaplandı.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; FK nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %15-20 sinin komplike FK, kalan %80-85 lik kısmının ise basit FK tanımına uygun olduğu görülmüştür (38). Ancak bizim çalışmamızda hastaların BOS örneklerine ihtiyaç duyulması ve ateş odağı bilinen, santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülme-yen basit FK larda BOS örneği incelemesine gerek duyulmaması nedeni ile FK geçiren grubu oluşturan 40 hastanın sadece 12 si basit FK (%30), kalan 28 i ise komplike FK (%70) tanımına uymaktaydı.

Nekrotik ve apoptotik hücrelerden pasif olarak, stres altındaki monosit ve makrofaj gibi hücrelerden de aktif şekilde sekrete edilen HMGB1; spesifik reseptörlerine bağlanarak oluşturduğu sinyaller ile inflamatuvar hücrelerden TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına, bu sitokinler de inflamatuvar reaksiyonun uyarılmasına yol açar (4). Ateşli durumlarda salınan bu pro-inflamatuvar sitokinlerin febril konvülsiyonları tetikleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Dube ve ark. nin 14 günlük deney fareleri üzerine yaptığı bir çalışmada, intratekal uygulanan IL-1B nin febril konvülsiyon eşliğini düşürdüğü saptanmış (91).

Haspolat ve ark. nin yaptığı başka bir çalışmada da febril nöbet geçiren çocukların beyin omurilik sıvısında IL-1 β ve nitrit konsantrasyonunda anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (34). Bu çalışmalar merkezi sinir sisteminde IL-1 β üretiminin artmasının veya IL-1 β 'nin kan-beyin bariyerinden artan difüzyonunun febril nöbetlerin patogene-zinde rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. IL-1B, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın etkisini ve üretimini artırır, ayrıca GABA aracılı inhibisyon etkinliğini baskılayarak ateş kaynaklı nöbetlerin oluşmasında pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu hipotezini açıklar (6).

Ateş sırasında uyarılmış nöron ve glialardan salınan proinflamatuvar özelliklere sahip bir tehlike sinyali olan HMGB1, febril konvülsiyon eşik değerinin azaltmada önemli bir molekül olabileceği düşünülmüştür. IL-1 β ve HMGB1'in prokonvülzan etkilerinin altında yatan temel mekanizma; N-metil-D Aspartat (NMDA) reseptör fosforilasyonundaki hızlı translasyon sonrası ortaya çıkan artmış reseptör aktivasyonunu olarak değerlendirilmiştir (8). IL-1R1 / TLR4 reseptörlerinin endojen ligandlar ile aktivasyonu, NMDA reseptörlerinin NR2B

alt ünitesinin Src-Kinaz bağımlı fosforilasyonunu indükler. Bu uyarı hipokampal nöronlara NMDA'ya bağımlı Ca²⁺ girişini artırarak konvülziyon oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca bu moleküler zincir aktivitesinin in vivo farmakolojik blokajı da proinflamatuvar moleküllerin prokonvülsan aktivitesini engeller (8,9,10). Choi ve ark. nın yaptığı çalışmada febril konvülziyon geçiren çocukların serum HMGB1 düzeylerinin IL1 ile korele şekilde, ateşli ancak nöbet geçirmeyen çocuklara göre anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (10). Biz de bu çalışmamızda FK geçiren hastaların BOS örneklerinde FK geçirmeyen hastalara göre HMGB 1 düzeyi artışını göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda FK geçiren ana grup, basit FK geçiren alt grup ve komplike FK geçiren alt grup ile genel kontrol grubunun BOS HMGB 1 düzeyleri karşılaştırıldığında; FK geçiren her 3 grubun da genel kontrol grubuna göre BOS HMGB 1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü (Bkz. Tablo 8,9). Ayrıca FK geçiren tüm hastalar ile kontrol grubu içerisinde ateşli bir yakınma nedeni ile BOS örneği alınan hastalardan oluşan Ateşli kontrol grubu karşılaştırıldığında; FK geçiren grubun BOS HMGB1 düzeyinin ateşli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü (Bkz. Tablo 6). Alt gruplar incelendiğinde; komplike FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyi, ateşli kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü. Ancak basit FK grubu ile ateşli kontrol grubu karşılaştırıldığında; basit FK geçiren grubun BOS HMGB 1 düzeyleri ateşli kontrol gruba göre artmış olsa da, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı boyutta olmadığı görüldü (p: 0,206). Basit FK geçiren hastalar ile genel kontrol grubu ve SMA kontrol grubu karşılaştırıldığında ise basit FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeylerinin genel kontrol grubu ve SMA kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu sonucuna varıldı (Bkz. Tablo 10). Ayrıca tüm alt gruplar ayrı ayrı birbirleri ile karşılaştırıldığında BOS HMGB 1 düzeyi ortalaması en düşük grup herhangi bir yangısal yakınması olmadan tedavi uygulaması sırasında BOS örneği alınan SMA kontrol grubu olarak saptandı. Tüm alt gruplar içerisinde en yüksek BOS HMGB1 düzeyi ortalaması ise komplike FK geçiren gruba aitti (Bkz. Tablo 9). Bu veriler HMGB 1 in ateşli hastalıklarda ateşe bağılı olarak yükselebildiği, ancak BOS düzeyindeki artışın

nöbet gelişiminde ve nöbetin komplike hale gelmesinde rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Genel kontrol grubuna göre artmış BOS HMGB1 düzeyine sahip iki grup olan basit ve komplike FK geçiren grup birbirleri ile kıyaslandığında ise; komplike FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyleri basit FK geçiren hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü (p: 0,019) (Bkz. Tablo 12). Bu sonuçlar da BOS HMGB 1 konsantrasyonundaki artışın febril nöbetlerin komplike hale gelmesinde katkısı olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Maroso ve ark. yaptığı bir çalışmada; pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısı ile aktive monosit ve makrofajlardan aktif şekilde salınan HMGB1 in deney hayvanlarında nöbet oluşumu ve nüksünde rol oynadığını gösterilmiştir. Aynı çalışmada HMGB1 ve TLR4 antagonistlerinin kısa ve uzun vadede nöbet nüksünü azalttığı da gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamıza katılan 40 FK hastasının 19 u ilk FK nedeniyle başvurmuş, 14 ü 2. kez FK geçirmiş 7 si de 3 ve üzerinde tekrarlayan FK yakınması ile başvurmuştur. Geçirilmiş FK sayısı ile BOS HMGB düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna vardık (p: 0,001). Gösterilen bu güçlü korelasyon; Maroso ve ark deneysel çalışması ile benzer şekilde BOS HMGB 1 düzeyindeki artışın nöbet nüksüne yol açabileceği hipotezini desteklemektedir.

Ayrıca Vezzani ve ark yaptığı çalışmada IL-1 düzeyi ile elektroensefalografik nöbet süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da FK geçiren grubun nöbet süresi ortalama 9 dk olarak hesaplanmış olup, hastaların nöbet süresi ile BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu veri de BOS da artmış HMGB 1 düzeyinin febril nöbet süresinin uzamasında katkıda bulunduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmaya katılan FK lu hastaların aile öyküsü incelendiğinde 17 sinin (%42,5) ailesinde geçirilmiş FK öyküsü olduğu, 6 sının ailesinde de epilepsi

(%15) öyküsünün mevcut olduğu öğrenildi. Ailesinde epilepsi öyküsü olan hastalar ile ailesinde epilepsi öyküsü bulunmayan hastaların BOS HMGB 1 düzeyi karşılaştırıldığında, ailesinde epilepsi öyküsü olan hastaların ortalama BOS HMGB 1 düzeylerinin ailelerinde epilepsi öyküsü olmayan çocuklara göre artmış olduğu görüldü. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (P: 0,001). Ayrıca FK geçiren grup içerisinde ailesinde FK öyküsü olan hastalar ile ailesinde FK öyküsü bulunmayan hastaların HMGB 1 düzeyi karşılaştırıldığında ise ailesinde FK öyküsü olan hastaların ortalama BOS HMGB 1 düzeylerinin ailelerinde FK öyküsü olmayan çocuklara göre artmış olduğu görüldü. Bu artış da istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. (P: 0,002) Mevcut sonuçlar artmış BOS HMGB 1 düzeyinin; epilepsi ve FK da sadece nöbet süresi ve tekrarı ile ilişkili olmayıp, aynı zamanda FK un ailesel geçişiyle de ilişkili olabileceği, bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Febril konvülziyon geçiren grubun başvuru sırasında ölçülen ateş düzeyi, nöromotor gelişme geriliği olup olmaması, serum CRP düzeyi, BOS /Serum Glukoz Oranı, BOS Protein düzeyi ile BOS HMGB 1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü.

Ito ve ark. nın son dönemde fareler üzerinde yaptığı çalışmada; HMGB 1 febril nöbet oluşumunun yanında uzun dönemli takibinde astroglıyoz yolu uyararak ilerleyen dönemde epilepsi gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (93). Bizim çalışmamızda HMGB 1 düzeyi yüksek saptanan hastaların uzun dönem takipleri ve izlemde çekilecek EEG verileri birleştirilerek artmış HMGB 1 düzeyinin epilepsi gelişimi ile ilişkisi gösterilebilir.

Febril konvülziyon geçiren deney hayvanlarında BOS ve hipokampusde artmış HMGB 1 düzeylerini gösteren çalışmalar mevcut olup, benzer şekilde febril konvülziyon geçiren çocukların serum HMGB 1 düzeylerinin de artmış olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur. Aynı şekilde febril konvülziyon geçiren çocukların BOS unda artmış IL 1B düzeyini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu çalışma febril konvülziyon geçiren çocukların BOS unda artmış HMGB 1 düzeyinin gösterilmesi açısından literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki hastaların uzun dönem takipleri ile FK gelişimi, süresi, rekürrensi

ve ileriki dönemde epilepsi gelişimi ile BOS HMGB 1 düzeyi arasındaki prognostik ilişkinin daha ayrıntılı şekilde açıklanabileceğine inanıyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda FK geçiren hastaların BOS örneklerinde proinflatuvar bir sitokin olan HMGB1 düzeyleri yüksek bulundu. Ayrıca BOS da artmış HMGB 1 düzeyinin; nöbet süresi, nöbetin tekrar etmesi ve Komplike FK gelişimi ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu bulguların hastalığın klinik gidiş, prognoz ve tedavisine yönelik katkılarının nasıl olacağı konusunda daha kapsamlı ve daha çok hasta sayısı içeren, ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.



6. SONUÇLAR

-Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine febril konvülsiyon nedeni ile başvuran ve BOS örneği alınan 6 ay ile 6 yaş arasındaki 40 hasta ile aynı yaş grubunda febril konvülsiyon harici nedenler ile lumbal ponksiyon yapılması gereken, geçirilmiş epilepsi veya FK öyküsü bulunmayan hastalardan oluşan 45 gönüllü çocuk dâhil edildi. Çalışmaya katılan 85 çocuğun 32'si (%37,6) kız, 53'ü (%62,3) ise erkekti. Çalışmaya katılan tüm çocukların ortalama yaşı 33,6 ay olarak hesaplandı.

-Febril Konvülsiyon geçiren hastaların ortalama yaşı 29,93 ay, cinsiyet dağılımı 22 Erkek, 18 Kız şeklinde, E/K oranı ise 1,22 olarak hesaplandı. Bu hastaların aile öyküsü sorgulandığında ise %15'inin ailesinde Epilepsi öyküsü, %42'sinin ailesinde de FK öyküsü mevcuttu.

-FK geçiren hastaların tümü ile genel kontrol grubu kıyaslandığında, FK geçiren hastaların BOS HMBG 1 düzeyinde anlamlı bir artış saptandı. Alt gruplar ayrıntılı değerlendirildiğinde; Komplike FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyleri hem basit FK geçiren gruba göre hem de ateşli ve SMA kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü.

-Basit FK geçiren hastalar, diğer alt gruplar ile kıyaslandığında ise genel kontrol grubuna ve SMA kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde BOS HMGB 1 düzeyinde artış saptandı. Ancak basit FK geçiren hastalar ile ateşli kontrol grubu kıyaslandığında ise basit FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyi artmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

-Ailesinde epilepsi ve FK öyküsü olan hastaların BOS HMGB 1 düzeylerinin, aile öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek artmış olduğu görüldü.

-Febril nöbet süresi ile BOS HMGB 1 düzeyi kıyaslandığında, nöbet süresi uzadıkça BOS HMGB 1 düzeyinde de artış olduğu görüldü. Bu koreleasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

-Hastanın geçirmiş olduğu febril nöbet sayısı ile BOS HMGB 1 düzeyi kıyaslandığında, nöbet sayısı arttıkça BOS HMGB 1 düzeyinde de artış olduğu görüldü. Bu koreleasyon da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

-Sonuç olarak; febril konvulziyon geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyinde artış olduğu, bu artışın komplike nöbetlerde daha belirgin olduğu, BOS HMGB 1 konsantrasyonundaki artışın nöbet süresi ve nöbet tekrarı ile ilişkili olabileceği, ayrıca ailesinde epilepsi ve FK bulunan hastaların BOS HMGB 1 düzeylerinin artmış olduğu, bunun da FK un ailesel geçişi ile ilişkili olabileceği görüldü. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile ileri çalışmalar yapılmasının FK gelişimi, ailesel geçişi, nüksü ve tedavisi açısından yeni yaklaşımlara ışık tutabileceği kanısındaız.

7. ÖZET

Febril Konvülziyon Geçiren Hastaların Beyin Omurilik Sıvılarında Artmış HMGB-1 Düzeyinin Gösterilmesi

Febril Konvülziyon, gösterilmiş bir santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da metabolik bir bozukluğun eşlik etmediği, ateşle tetiklenen nöbetler olarak tanımlanır. Febril konvülziyon çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir ve sıklığı % 4-5 olarak bildirilmektedir. Ayrıca epilepsi nedeniyle tedavi alan yetişkin ve çocukların da % 15'inde geçirilmiş en az bir FK öyküsü vardır. Ateş ile tetiklenen inflamatuvar süreç ve salınan proinflamatuvar sitokinler febril konvülziyon etiopatogenezinde son yıllarda önem kazanmıştır. Bu sitokinlerin en önemlilerinden biri olan HMGB1 molekülünün artmış düzeyleri nöbet süresinin uzaması, nöbetin tekrarları ve ileriki dönemde epilepsi gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda 6 ay ile 6 yaş arası febril konvülziyon geçiren hastaların beyin omurilik sıvısında HMGB-1 düzeyinin yükseldiğini göstermeyi amaçladık. Nisan 2016 - Nisan 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine febril konvülziyon nedeniyle başvuran 40 hasta ile aynı yaş grubunda febril konvülziyon harici çeşitli yakınmalar nedeniyle BOS örneği alınmış 45 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi.

Febril konvülziyon geçiren grup ile kontrol grubunun BOS HMGB 1 düzeyi kıyaslandığında febril konvülziyon geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyinin artmış olduğu görüldü (p: 0,001). Ayrıca alt gruplar ayrı ayrı kıyaslandığında ortalama BOS HMGB 1 düzeyi en yüksek ortalama 3363,9 pg/ml ile komplike FK geçiren grup olduğu görüldü. Komplike FK geçiren hastalardaki bu artış, tüm alt gruplara göre anlamlı düzeyde bulundu. FK geçiren hastaların geçirmiş oldukları nöbet sayıları ve nöbet süreleri ile BOS HMGB 1 düzeyleri kıyaslandığında; her iki değişken için de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Araştırma sonucunda FK geçiren hastaların BOS HMGB 1 düzeyi yüksek olarak saptanmış olup, bu yükseklik aynı zamanda nöbet tekrarı ve nöbet süresi ile de ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın gelecekte epilepsi gelişebilecek hastaların belirlenmesine, nöbet nükslerinin öngörülebilmesine ve bu hastaların nöbet kontrolüne katkıda bulunabilecek yeni tedavi seçeneklerine ışık tutacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Febril Konvülsiyon, High Mobility Group Box 1, HMGB 1, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)



8. ABSTRACT

Demonstration of Increased HMGB1 Level in Cerebrospinal Fluid of Patients Who Had Febrile Convulsions

Febrile convulsions are defined as seizures triggered by a fever that are not associated with central nervous system infection or metabolic disorder. Febrile convulsions are the most common types of seizures in childhood and their frequency is reported to be 4-5%. In addition, 15% of adults and children receiving treatment for epilepsy also have at least one febrile convulsion history. The inflammatory process triggered by fever and released proinflammatory cytokines have gained importance in the etiopathogenesis of febrile convulsions in recent years. There are studies that set us thinking that increased levels of HMGB1, one of the most important of these cytokines, may be related to prolongation of seizure duration, recurrence of seizures, and the development of epilepsy in the future.

In our study, we aimed to show that the HMGB1 level had increased in cerebrospinal fluid of patients between 6 months and 6 years of age who had febrile convulsions. Between April 2016 and April 2018, 40 patients who were applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital due to febrile convulsions and 45 volunteers of the same age group from whom cerebrospinal fluid (CSF) samples were taken due to various complaints other than febrile convulsion were included as a control group in our study.

When the CSF HMGB1 level of the group who had febrile convulsions was compared with that of the control group, it was observed that the CSF HMGB1 level of febrile convulsion patients was increased ($p: 0.001$). In addition, when the subgroups were compared separately, it was seen that the mean CSF HMGB1 level of the group who had complex febrile convulsions was the highest with an average of 3363.9 pg/ml. This increase in patients with complex febrile convulsions was found to be at a significant level according to all subgroups. When the number of seizures and seizure duration of the patients who had febrile convulsions and the CSF HMGB1 levels were compared, a statistically significant positive correlation was found for both variables.

According to the research result, the CSF HMGB1 level was found high in patients who had febrile convulsions, and this high level was also found related to seizure recurrence and seizure duration. We are of the opinion that this study will shed light on the determination of the patients who may develop epilepsy in the future, prediction of seizure recurrences and new treatment choices that may contribute to seizure control of these patients.

Keywords: Febrile Seizure, High Mobility Group Box 1, HMGB1, Cerebrospinal Fluid (CSF)



9. KAYNAKLAR

- 1- Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S. Pediatric Neurology. Principles and Practice. 5rd ed. Elsevier Saunders, 2012:790-7.
- 2- Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, Duhaime A, Dlugos DJ, Golden JA. Dysplasia: A common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-8.
- 3- D. Audenaert, C. Van Broeckhoven, P. De Jonghe. "Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes," *Human Mutation*. 2006; 35: 391–401.
- 4- Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, Funke B, Eichberger SN, Kaya Z, Buss S, Autschbach F, Pleger ST, Lukic IK et al (2008) Highmobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation* 117:3216–3226.
- 5- Helminen M, Vesikari T: Increased interleukin-1(IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:810–816
- 6- Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J: Interleukin-1beta inhibits gammaaminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 292:497-504.
- 7- Kang et al. HMGB1 in health and disease, *Molecular Aspects of Medicine* 40 (2014)1– 116.
- 8- Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, Rossetti C, Molteni M, Casalgrandi M, Manfredi AA, et al: Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010, 16:413-419.
- 9- Mazarati A, Maroso M, Iori V, Vezzani A, Carli M. High-mobility group box-1 impairs memory in mice through both toll-like receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products. *Exp Neurol*. 2011.08.012.
- 10- Choi J1, Min HJ, Shin JS.: Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *J Neuroinflammation*. 2011 Oct 11;8:135. doi: 10.1186/1742-2094-8-135.

- 11- National Institutes of Health Consensus Statement Febrile seizures Long term management in children with fever associated seizures 1980; 66: 1009-4.
- 12- American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline-Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child with a Simple Febrile Seizure Pediatrics 2011; 127-2: 389-39
- 13- Kölfen SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. Brain and Development. 1998; 20: 265-74
- 14- Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz Der Fieberkrämpfe in Istanbuler Grundschulen. Internationale Pädiatrie 1988; 19: 69-73.
- 15- Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. Med Bull Istanbul 2002; 35: 79-84.
- 16- Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. In: Laidlaw J, Richens A, eds. A Textbook of Epilepsy. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1992: 68-88.
- 17- Yalaz K. Çocukluk çağında epilepside prevalans. Hacettepe Katkı Pediatri Dergisi. 2004; 6: 447-52.
- 18- Stanhope JM, Brody JA, Brink E. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Island. II. Febrile convulsions. Am J Epidemiol. 1997; 95: 299-304
- 19- Moser, E, Mathiesen I, Andersen P. Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. Science 1993; 259, 1324–1326.
- 20- Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K. Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath. Brain Dev 1997; 19; 212–216.
- 21- Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. Epilepsia. 2002; 43:920-3.
- 22- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. Epilepsia 2005; 46, 1724–1743

- 23- Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia*. 1998; 29: 307-10.
- 24- Forsgren L, Son K. A prospective incidence study of febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 550-7.
- 25- Rutter N, Smales ORC. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. *Arch Dis Child*. 2007; 52: 188-91
- 26- Millichap J.G, Millichap J.J. Role of Viral Infections in the Etyology of Febrile Seizures *Pediatr Neurol*. 2006; 35: 165-72.
- 27- Tsuboi T, Okada S. Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:285–292.
- 28- Offringa M, Bossuyt PM. 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.
- 29- Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GESF+. *Epilepsia*. 2002; 43 (6): 581-6.
- 30- Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev*. 2000; 12: 542-3.
- 31- Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand*. 1999; 79: 1092-8.
- 32- Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1997; 79: 810-6.
- 33- Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T. Increased IL-1 Production From dsRNAsstimulated Leukocytes in Febrile Seizures *Pediatr Neurol*. 2006; 35: 102-6.
- 34- Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümüşlü S, Ozben T, Yeğın O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002 Oct;17(10):749-51.

- 35- Köse G, Güven A, Doru U. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi*. 2001;18(3): 145-7.
- 36- Gilhus NE, Aarli JA. Ig concentrations in patient with history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics*. 1999; 12: 314-8.
- 37- Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev*. 1999; 12: 541-2.
- 38- Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. *Çocuk Nörolojisi*, Ankara 2006- 2010. 319-32
- 39- 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.
- 40- Yakut A. Febril Konvülsiyon. *T Klin J Ped*. 2003; 1: 119-27.
- 41- Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology*. Thessaloniki: Giahoudi-Giapoulis. 1999; 2: 460-6.
- 42- Maytal J, Steele R. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures *Epilepsia*. 2000; 41: 219-21.
- 43- Nabbut R., Prud Homme JF. A locus for simple pure febrile seizures map to chromosome 6q22- q24 *Brain*. 2008; 125: 2668-80.
- 44- Visser AM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Raat H, Breteler MM, Arts WF. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010; 126(4): e919-25.
- 45- Daoud A. Febrile convulsion: review and update. *J Pediatr Neurol*. 2003; 1: 9-14
- 46- Huang CC, Wang ST, Chang YC, Huang MC, Chi YC, Tsai JJ. Risk factors for febrile convulsions in children: A population study in Southern Taiwan. *Epilepsia* 1999; 40:719-25.
- 47- Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004; 751-6.

- 48- Berg AT, Shinnar S. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalysis review. *J Pediatr.* 1990; 116: 329-37.
- 49- Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: a national cohort study. *BMJ.* 1991; 303: 1373-6.
- 50- Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, Genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-30.
- 51- Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, Duhaime A, Dlugos DJ, Golden JA. Dysplasia: A common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-8.
- 52- Trinkka E, Unterrainer J, Haberlandt UE, Luef G, Unterberger I, Niedermuller U, Haffner B, Bauer G. Childhood febrile convulsions which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002; 50: 283-92.
- 53- Shinnar S, Glauser TA Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002; 1: 44-52.
- 54- Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Sep; 163(9): 799-804.
- 55- Knudsen FU. Febrile convulsions: Treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
- 56- Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician* 2006; 73(10):1761-4.
- 57- Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Febrile seizure, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2006; 24: 351-79.
- 58- Tsung A, Tohme S, Billar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *J Intern Med.* 2014 Nov;276(5):425-43
- 59- Vénéreau E, Ceriotti C and Bianchi ME (2015) DAMPs from cell death to new life. *Front. Immunol.* 6:422. doi: 10.3389/fimmu.2015.00422
- 60- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* (1994) 12:991–1045
- 61- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:33576.

- 62- Bianchi ME, Agresti A. HMG proteins: dynamic players in gene regulation and differentiation. *Curr Opin Genet Dev* (2005) 15:496–506.
- 63- Lu B, Wang C, Wang M, Li W, Chen F, Tracey KJ, et al. Molecular mechanism and therapeutic modulation of high mobility group box 1 release and action: an updated review. *Expert Rev Clin Immunol* (2014) 10:713–27.
- 64- Bianchi ME, Falciola, L., Ferrari, S., Lilley, D.M., 1992. The DNA binding site of HMG1 protein is composed of two similar segments (HMG boxes), both of which have counterparts in other eukaryotic regulatory proteins. *EMBO J.* 11 (3), 1055–1063
- 65- Bustin M, Lehn DA, Landsman D. Structural features of the HMG chromosomal proteins and their genes. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1049: 231–43
- 66- Nightingale K, Dimitrov S, Reeves R, Wolffe AP. Evidence for a shared structural role for HMG1 and linker histones B4 and H1 in organizing chromatin. *EMBO J* 1996; 15: 548– 61.
- 67- Jayaraman L, Moorthy NC, Murthy KG, Manley JL, Bustin M, Prives C. High mobility group protein-1 (HMG-1) is a unique activator of p53. *Genes Dev* 1998; 12: 462–72.
- 68- Lange SS, Vasquez KM. HMGB1: the jack-of-all-trades protein is a master DNA repair mechanic. *Mol Carcinog* 2009; 48: 571–80.
- 69- Tang D, Kang R, Livesey KM, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High mobility group box 1 (HMGB1) activates an autophagic response to oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2185–95.
- 70- Tang D, Kang R, Livesey KM et al. High-mobility group box 1 is essential for mitochondrial quality control. *Cell Metab* 2011; 13: 701–11.
- 71- Yanai H, Ban T, Wang Z et al. HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic acid-mediated innate immune responses. *Nature* 2009; 462: 99–103.
- 72- Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 139–62.

- 73- Tian J, Avalos AM, Mao SY et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, *Nat Immunol* 2007;8(5):487-96.
- 74- Antonie DJ, Harris HE, Andersson U, Tracey KJ, Bianchi ME. A systematic nomenclature for the redox states of high mobility group box (HMGB) proteins. *Mol Med* (2014) 20:135–7.
- 75- Yang H, Lundback P, Ottosson L et al. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). *Mol Med* 2012; 18: 250–9.
- 76- Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 505–12.
- 77- Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR. Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock* 2006; 26: 430–7.
- 78- Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C917–24.
- 79- Campana L, Bosurgi L, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Requirement of HMGB1 for stromal cell-derived factor-1/CXCL12-dependent migration of macrophages and dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 609–15.
- 80- Shin-Ae Lee, Man Sup Kwak, Sol Kim and Jeon-Soo Shin. The Role of High Mobility Group Box 1 in Innate Immunity. *Yonsei Med J* 2014;55(5):1165-1176.
- 81- Gardella S, Andrei C, Ferrera D et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep* 2002; 3: 995–1001.
- 82- Kazama H, Ricci JE, Herndon JM, Hoppe G, Green DR, Ferguson TA. Induction of immunological tolerance by apoptotic cells requires caspase-dependent oxidation of highmobilitygroupbox-1 protein. *Immunity*2008; 29:21–32.

- 83- Lu B, Wang H, Andersson U, Tracey KJ. Regulation of HMGB1 release by inflammasomes. *Protein Cell*. 2013 Mar;4(3):163-7.
- 84- Franchi, L., Muñoz-Planillo, R., and Núñez, G. (2012) Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol* 13, 325–332.
- 85- Lamkanfi, M., Sarkar, A., Vande Walle, L., Vitari, A.C., Amer, A.O., Wewers, M.D., Tracey, K.J., Kanneganti, T.D., and Dixit, V.M. (2010). Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia. *J Immunol* 185, 4385–4392.
- 86- Wang H, Bloom O, Zhang M et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248–51.
- 87- Yang H, Ochani M, Li J et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 296-301.
- 88- Ulloa, L., Ochani, M., Yang, H., Tanovic, M., Halperin, D., Yang, R., Czura, C. J., Fink, M. P. and Tracey, K. J., Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2002. 99: 12351–12356
- 89- Ulloa, L., Messmer, D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev.* 17(3), 189-201, 2006.
- 90- Pilzweger, C., Holdenrieder, S. Circulating HMGB1 and RAGE as Clinical Biomarkers in Malignant and Autoimmune Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 5(2), 219-253, 2015.
- 91- Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ: Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of neurology* 2005, 57:152-155.
- 92- Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, De Simoni MG: Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999, 19:5054-5065.

93- Ito M, Takahashi H, Yano H, Shimizu YI, Yano Y, Ishizaki Y, Tanaka J, Ishii E, Fukuda M. High mobility group box 1 enhances hyperthermia-induced seizures and secondary epilepsy associated with prolonged hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Metab Brain Dis.* 2017 Dec;32(6):2095-2104. doi: 10.1007/s11011-017-0103-4. Epub 2017 Sep 6.



10. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şenay HASPOLAT	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Basit ve Komplike Febril Konvülsiyon Geçiren Hastaların Beyin Omurilik Sıvılarında Artmış HMGB-1 Düzeyinin Gösterilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Tarih: 06.01.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın bütçesinin Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.		

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Can CEVİKÖL
Üye

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilan İNAN
Üye

Prof.Dr. Necmiye HADİMOĞLU
Üye

Prof.Dr. Gülay ÖZBİLİM
Üye

Doç.Dr. Yeşim ŞENOL
Üye

Doç.Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye (Izinli)

Doç.Dr. Doğan TÜRKKAHRAMAN
Üye

Doç.Dr. Ali Berkant AYCI
Üye

Doç.Dr. Dijle KIRMEN KORGUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye

Turgut ALTUN
Üye (Izinli)

ASLININ AYNISIDIR
Mehmet ATEŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri