



KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BASİT FEBRİL KONVÜLZİYON VE KOMPLİKE FEBRİL
KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARDA NÖROPROTEKTİF
OLAN GELSOLİN VE APELİN-13 DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşenur ALKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021



KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BASİT FEBRİL KONVÜLZİYON VE KOMPLİKE FEBRİL
KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARDA NÖROPROTEKTİF
OLAN GELSOLİN VE APELİN-13 DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşenur ALKAYA

Danışman

Doç. Dr. Ayşe KAÇAR BAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimdeki klinik uygulamalarda ve tez yazım sürecinde beni her zaman destekleyen, bilgisi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe KAÇAR BAYRAM'a, değerli bilgi ve becerilerini, deneyimlerini bizimle paylaşan, iyi bir pediatrist olarak yetişmemizde katkısı olan başta sevgili klinik şefimiz Uzm. Dr. Binnaz ÇELİK'e, tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, bu zorlu süreci benimle paylaşan asistan arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında yanımda olup bana güvenen ve beni destekleyen, kıymetli annem, babam ve kardeşime, asistanlık sürecimde ve hayatımın her anında yanımda olan, sevgisini ve ilgisini esirgemeyen, sevgili eşim Dr. Mustafa ALKAYA'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Febril Konvülziyon	3
2.2. Risk Faktörleri	6
2.3. Tedavi Seçenekleri.....	11
2.4. Nöroprotektif proteinler	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İstatistiksel Yöntem	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR	36

ÖZET

Giriş ve Amaç: Febril nöbetler çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluktur. Basit ve komplike nöbet olarak iki gruba ayrılır, febril status ise komplike nöbetin bir alt grubudur. Viral ve bakteriyel patojenler, bazı aşılar ve pozitif aile öyküsü, ateşli nöbetlere yatkınlık oluşturabilir. Çoğu iyi huyludur, kendi kendine sonlanır, fakat kompleks ve uzun süreli nöbetlerin hipokampal meziyotemporal skleroza ve kompleks parsiyel epilepsiye yol açtığı ileri sürülmüştür. Gelsolin, aktin filamanına bağlanan, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) hücre içi kalsiyumu stabilize ederek, nöronları apopitozdan koruduğu gösterilmiştir. Apelin-13 ve apelin reseptörü, kalp, beyin, böbrek gibi birçok dokuda bulunur. MSS korteksinde, hipokampus, talamus ve serebellumda izolen edilen Apelin-13'ün, nörofizyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, basit ve komplike konvülziyon geçiren hastalardaki Apelin-13 ve Gelsolin düzeylerini kontrol grubu ile kıyaslayıp, bu proteinlerin düzeylerindeki sapmanın, nöbet etiyopatogenezi ile ilişkisini aydınlatmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, kliniğimize basit febril konvülziyon (BFK) ile başvuran 47, komplike febril konvülziyon (KFK) ile başvuran 51 hasta ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Bulgular: 98'i hasta, 50'si kontrol olmak üzere 148 çocuk çalışmaya alındı. Febril konvülziyon (FK) geçiren hastaların 47'si basit, 51'i KFK ile başvurdu. BFK ile başvuran hastaların ortalama yaşı 12 ay, KFK ile başvuran hastaların ortalama yaşı 24 ay olarak bulundu. BFK ile başvuran hastaların %91,5'unun, KFK ile başvuran hastaların %66,7'sinin başvurun anındaki ilk nöbetiydi ($p=0.004$). KFK grubunda ebeveynde FK öyküsü, BFK grubuna göre yüksekti (%21,3'e, %45,1, $p=0.018$). Antiepileptik kullanımı, KFK grubunda BFK'ya göre anlamlı derecede yüksekti (%4,3'e %58,8, $p<0.001$). KFK grubunda ailede epilepsi varlığı %33,3, BFK grubunda 8,5 bulundu ($p=0.003$). Apelin-13'ün, BFK grubunda ortalama değeri 33.15 ng/L, KFK grubunda 41.59 ng/l, kontrol grubunda ise 10.38 ng/L bulundu, apelin-13 düzeyi hasta grubuna kıyasla kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Gelsolin'in ortalama değeri BFK grubunda 93,95 mg/L, KFK grubunda 165,60 mg/L,

kontrol grubunda ise 47,85 mg/L bulundu, Gelsolin düzeyi hasta grubuna kıyasla kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuçlar: Apelin-13 ve Gelsolin düzeyleri hasta grubuna kıyasla, kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuçlar bu proteinlerin FK etiyopatogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu proteinlerin nöroprotektif özelliklerinin olması, post konvülsif dönemde nöronal hasarı azaltmak amacıyla yükseldiği olasılıklarını akla getirmektedir. Bu sonuçlar febril konvülsiyona yaklaşımı ve özellikle ateşli nöbetle ilişkili kronik süreçte gelişen epilepsileri öngörmede bir biyobelirteç olup olmayacağı ileride yapılacak kontrollü çalışmalarla belirlenecektir. Çalışmamızın sonuçları, febril konvülsiyona yaklaşım ve ilerde tedavi prensiplerinde değişikliklere yol açabilmesi açısından önemlidir. Literatürde febril konvülsiyonda, pediatrik yaş grubunda Apelin-13 ve Gelsolin düzeylerinin kontrol grubuna göre kıyaslandığı ilk insan çalışmasıdır.

ABSTRACT

Introduction: Febrile seizures are the most common neurological disorder in childhood. It is divided into two groups as simple and complicated seizures, and febrile status is a subgroup of complicated seizures. Viral and bacterial pathogens, some vaccines, and a positive family history may predispose to febrile seizures. Most are benign, self-terminating, but it has been suggested that complex and prolonged seizures lead to hippocampal mesiotemporal sclerosis and complex partial epilepsy. Gelsolin is a calcium-binding protein that binds to the actin filament. It has been shown to protect neurons from apoptosis by stabilizing intracellular calcium in the central nervous system (CNS). Apelin-13 and its receptor are found in many tissues such as the heart, brain, and kidney. Apelin-13, isolated in the CNS cortex, hippocampus, thalamus and cerebellum, is thought to have neurophysiological roles. The aim of this study is to compare Apelin-13 and Gelsolin levels in patients with simple and complicated convulsions with the control group, and to elucidate the relationship between the deviation in the levels of these proteins and the etiopathogenesis of seizures.

Materials and Methods: The study included 47 patients admitted to our clinic with simple febrile convulsion (CFC), 51 patients admitted with complicated febrile convulsion (CFC), and 50 healthy children without any health problems.

Results: A total of 148 children, 98 of whom were patients and 50 were controls, were included in the study. Of the patients who had febrile convulsions (FC), 47 presented with simple and 51 with CFC. The mean age of patients presenting with CFC was 12 months, and the mean age of patients presenting with CFC was 24 months. It was the first seizure at the time of admission in 91,5% of the patients presenting with CFC and 66,7% of the patients presenting with CFC ($p=0.004$). In the CFC group, parental history of FC was higher than in the CFC group (21,3%, 45,1%, $p=0.018$). Antiepileptic use was significantly higher in the CFC group than in the CFC group (4,3% vs 58,8%, $p<0.001$). The presence of epilepsy in the family was 33,3% in the CFC group, and 8,5 in the CFC group ($p=0.003$). The mean value of Apelin-13 was found to be 33.15 ng/L in the BFC group, 41.59 ng/l in the CFC group, and 10.38 ng/L in the control group. The Apelin-13 level was found to be significantly lower in the

control group compared to the patient group ($p<0.001$). The mean value of gelsolin was 93.95 mg/L in the CFC group, 165,60 mg/L in the CFC group, and 47.85 mg/L in the control group. The Gelsolin level was found to be significantly lower in the control group compared to the patient group ($p<0.001$) .

Conclusion: Apelin-13 and Gelsolin levels were found to be significantly lower in the control group compared to the patient group. The results suggest that these proteins are involved in the etiopathogenesis of FK. The neuroprotective properties of these proteins suggest the possibility that their deficiency triggers convulsions or that they increase as a defense mechanism to reduce neuronal damage in the post-convulsive period. Whether these results will be a biomarker in predicting the approach to febrile convulsions and especially epilepsy developing in the chronic process associated with febrile seizure will be determined by future controlled studies. The results of our study are important in terms of approach to febrile convulsion and may lead to changes in treatment principles in the future. It is the first human study in the literature in which Apelin-13 and Gelsolin levels in the pediatric age group were compared with the control group in febrile convulsions.

KISALTMALAR

AAP	: American Academy of Pediatrics
AMPA	: α amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolopropiyonik asit
AT-1	: Anjiotensin 2 tip-1
BFK	: Basit Febril Konvülziyon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX-2	: Koksioksijenaz-2
CRP	: C-Reaktif Protein
DTPa	: Difteri, Asellüler boğmaca, Tetanoz toksoidi
DTPw	: Difteri, Tam hücreli boğmaca, Tetanoz toksoidi
EEG	: Elektroensefalografi
FK	: Febril Konvülziyon
FSE	: Febril Status Epileptikus
GABA	: Gama amino bütirik asit
GEFS+	: Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus
GSN	: Gelsolin
HHV-6	: Human Herpes Virüs 6
Hib	: Heamophilus influenza tip B
IL-10	: Interlökin-10
IL-18	: Interlökin-18
IL-1Ra	: Interlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-1 β	: Interlökin-1 Beta
IL-4	: Interlökin-4
IL-6	: Interlökin-6

ILAE	: International League against Epilepsy
IV	: Intravenöz
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KFK	: Komplike Febril Konvülziyon
KKK	: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak
LP	: Lomber Ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarid
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTE	: Mezial Temporal lob Epilepsi
NIH	: National Institutes of Health
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Pattern
PGE-2	: Prostoglandin E-2
pGSN	: Plazma Gelsolin
PTZ	: Pentilentetrazol
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SCN1A	: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1
SCN1B	: Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 1
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
VDCC	: Voltaja Bağımlı Kalsiyum Kanalı
WBC	: White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Ateşli nöbetler ile ilişkili bazı genler ve lokalizasyonları	7
Tablo 2.	Demografik Özelliklerin, WBC ve Hb Düzeylerinin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması	222
Tablo 3.	CRP, Apelin-13 ve GSN Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması	23
Tablo 4.	Basit ve Komplike Febril Konvülsiyon Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrisi Analizi Sonuçları	24
Tablo 5.	Hasta Özelliklerinin, Apelin-13 ve GSN Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	25
Tablo 6.	Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Apelin-13 ve Gelsolin Değerleri için ROC Eğrisi Analizi Sonuçları.....	25

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1.	FK patogenezi	5
Grafik 1.	Basit ve Komplike Febril Konvülsiyon Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrileri	24
Grafik 2.	Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrileri	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nöbetler çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluktur. Görülme sıklığı %2-%5 arasında olup, en sık görülme yaşı 12-18 ay civarındır (3). Ateşin eşlik ettiği bu nöbetler, 6 ay ve 6 yaş arasında, metabolik hastalık, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, travma gibi nedenler olmaksızın görülen nöbetlerdir (1). Öncesinde afebril konvülsiyon geçirme öyküsü bulunmamalıdır (2).

Febril nöbetler basit ve komplike nöbet olarak iki gruba ayrılır, febril status epileptikus (FSE) ise komplike nöbetin bir alt grubudur. BFK; 15 dakikadan kısa süreli, 24 saat içinde tekrarlamayan jeneralize nöbetlerdir. KFK; 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özelliğe sahip nöbetlerdir. FSE ise 30 dakikadan uzun süreli bir kez veya 30 dakika içinde bilinç açılmadan ard arda geçirilen birden çok nöbetlerdir (2, 4).

Ateşli nöbet ile başvuran bir çocukta, öncelikle solunum yolu kontrol altına alınmalıdır, antikonvülzan tedavi uzamış nöbetlerde uygulanmalıdır. Ateşin kaynağı belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi verilmelidir, ileri tetkik ve görüntüleme seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.

Ateşli nöbetlerin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Viral ve bakteriyel patojenler, bazı aşılar, pozitif aile öyküsü, ateşli nöbetlere yatkınlık oluşturabilir.

Ateşli nöbetlerin çoğu iyi huyludur, kendi kendine sonlanır, fakat kompleks ve uzun süreli nöbetlerin hipokampal mezyotemporal skleroza ve kompleks parsiyel epilepsiye yol açtığı düşünülmüştür (7). Bu nedenle ateşli nöbetlerin etiopatogenezini anlamak, ileride gelişebilecek olan epilepsileri erken tanımak ve tedavi etmek açısından önemlidir.

Gelsolin, aktin filamanına bağlanan ve bunu parçalara ayıran, stoplazmik ve plazma formları bulunan, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (76). MSS'de, nöronları hücrel hasardan ve apoptozdan korur ve hücre içi kalsiyumu stabilize ederek, nöroprotektif etki gösterir.

Apelin, sığır mide öz suyundan 77 aminoasitlik preproapelin formunda izole edilmiştir. Apelin-13 ve apelin-36, en aktif formlarıdır. Apelin-13 reseptörleri, MSS’de, kalp, böbrek ve akciğer gibi birçok dokuda bulunmaktadır (82). Apelin-13, sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetleri önemli ölçüde azaltmıştır, bu da Apelin-13’ün merkezi sinir sisteminde nöroprotektif rolünü göstermiştir (86).

Bu çalışmada, BFK ve KFK geçiren çocuklarla, nöbet öyküsü olmayan kontrol grubundaki çocukların Gelsolin ve Apelin-13 düzeylerini karşılaştırarak; bu proteinlerin, nöbet geçiren çocukların serum düzeylerindeki sapmanın, etiyopatogenezele ilişkisini aydınlatmayı amaçlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Konvülziyon

Tanım: Febril nöbet; 6 ay ve 6 yaş arasında görülen, SSS enfeksiyonu, metabolik hastalık, travma gibi nedenler olmaksızın ateşin eşlik ettiği nöbetlerdir (1). Öncesinde afebril konvülziyon geçirme öyküsü bulunmamalıdır (2). Çocuklarda FK görülme sıklığı %2-%5 arasındadır, en sık 18 ay civarında görülür (3). Febril nöbetler basit ve komplike nöbet olarak iki gruba ayrılır, FSE ise komplike nöbetin bir alt grubudur. BFK; 15 dakikadan kısa süreli, 24 saat içinde tekrarlamayan jeneralize nöbetlerdir. KFK; 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özelliğe sahip nöbetlerdir. FSE ise 30 dakikadan uzun süreli bir kez veya 30 dakika içinde bilinç açılmadan ard arda geçirilen birden çok nöbetlerdir (2, 4). Febril nöbet, National Institutes of Health (NIH) tarafından 1980 yılında, 3 ay ve 5 yaş arasında görülen, ateş ile ilişkili, SSS enfeksiyonu olmadan, gri cevherdeki nöronlardan başlayıp beyaz cevhere yayılan, ani, anormal, aşırı elektriksel aktivite olarak tanımlanmıştır. International League against Epilepsy (ILAE) ise 1993 yılında febril nöbeti, öncesinde neonatal nöbetler olmadan, SSS enfeksiyonu ile ilişkisiz, 1 ay ve sonrasında görülen ateşli nöbetler olarak tanımlamıştır. 2008 yılında American Academy of Pediatrics (AAP) ise febril nöbeti; 6 ay ve 5 yaş arasında, intrakraniyal enfeksiyonun ve metabolik hastalığın eşlik etmediği, öncesinde afebril nöbet öyküsü bulunmayan hastalarda görülen ateşli nöbetler olarak tanımlamıştır (3). Bazı hastalarda ateşli nöbetler 6 yaşından sonra da devam edebilir, bu nöbetler bazı jeneralize epilepsi sendromlarının habercisi olabilir. 6 yıldan uzun süreli bu nöbetler febril seizures plus (febril nöbet artı) olarak tanımlanmıştır (5).

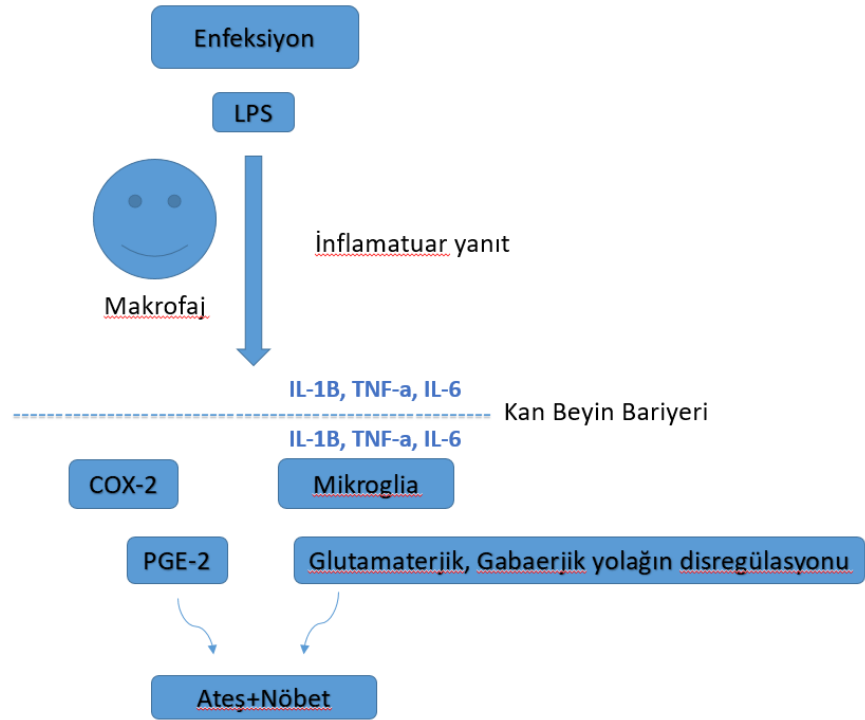
Epidemiyoloji: Febril nöbetler çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluktur. Görülme sıklığı %2-%5 arasında olup, 12-18 ay civarında pik yapar, 4 yaşından sonra görülme sıklığı azalır. Ateşli nöbetler Asya popülasyonunda sık görülür, erkeklerde ise kızlara göre görülme sıklığı daha fazladır (3). Yakın zamanda ülkemizde 3806 çocuk ve ebeveyninin katıldığı, sosyodemografik özelliklerin ateşli nöbetler ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada yaygınlık oranı %4,8 olarak bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (6).

Patogenez: Ateşli nöbetlerin çoğu iyi huyludur, kendi kendine sonlanır, fakat kompleks ve uzun süreli nöbetlerin hipokampal meziyotemporal skleroza ve kompleks parsiyel epilepsiye yol açtığı düşünülmüştür (7). Bu nedenle ateşli nöbetlerin etiyopatogenezini anlamak, ileride gelişebilecek olan epilepsileri erken tanımak ve tedavi etmek açısından önemlidir.

Vücutta oluşan enfeksiyon ile birlikte periferik mononükleer hücrelerden, interlökin 1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler ile interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), interlökin 10 (IL-10) ve interlökin 18 (IL-18) gibi antiinflamatuvar sitokinler salınır (8,9). Patojenler üzerinde yer alan moleküler proteinler (PAMP'lar), örneğin gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit (LPS) yapı, doğal bağışıklık elemanları olan makrofaj ve nötrofillerde bulunan toll like reseptörler (TLR) tarafından tanınır ve sitokinler salınır (10,11). İnflamatuvar yanıtın kontrolü kaybedilirse proinflamatuvar sitokinler sistemik dolaşıma katılır ve kan beyin bariyeri (KBB) ile etkileşime girerek santral sinir sistemine geçer. Ayrıca LPS, KBB ile etkileşime girerek astrositlerde bir dizi yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indükleyebilir, bazı in vivo çalışmalar astrosit proliferasyonunu ve ardından dejenerasyonunu göstermiştir (12,13). Santral sinir sisteminde (SSS) bulunan mikrogliyalarda ise LPS'yi tanıyan TLR bulunur. Mikroglialar SSS'nin makrofajı gibidir. Aktive olan mikrogliyalardan proinflamatuvar sitokinler salınır (14,15). Salınan sitokinler siklooksijenaz-2 (COX-2) üretimini arttırarak, araşidonik asitten prostoglandin E2 (PGE-2) sentezini arttırır (16). PGE-2, hipotalamusta yer alan medyan preoptik çekirdekteki termoregülasyon nöronlarındaki prostoglandin reseptörlerine bağlanarak ateşi indükler (17). Ateşli nöbetler sırasında IL1- β ve IL-1Ra aynı anda salınır ve reseptör için yarışır. IL1- β afinitesi daha yüksektir ve reseptöre bağlanır (18). 1990 yılında yapılan bir çalışma, ateşli nöbetleri olan çocuklarda periferik mononükleer hücrelerden LPS'ye karşı salınan IL-1 β 'nin, nöbetleri olmayan bakteriyel enfeksiyonlu diğer çocuklara kıyasla artmış olduğunu gösteren bir çalışmadır (19).

IL-1 β , santral sinir sisteminde bulunan glutamaterjik (uyarıcı) ve gabaerjik (inhibe edici) sistem üzerinde etkilidir (20). Glutamat, SSS'deki nöronlardan salınan temel uyarıcı nörotransmitterdir (21). Etkilerini iyonotropik ve metabotropik reseptörler

üzerinden gösterir. İyonotropik reseptörler, α amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolopropiyonik asit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve kainat reseptörleri olmak üzere 3 adettir. İyonotropik reseptörler aktive olduklarında membran kanalları açılarak iyon geçişine izin verir, metabotropik reseptörler ise ikinci haberci sistemi ile çalışır (22). Glutamat, AMPA reseptörlerine bağlanarak sodyumun hücre içine girmesini sağlar ve potasyum hücre dışına çıkar böylece membran depolarize olur. NMDA reseptörlerine bağlanırsa, magnezyum hücre içine girer, iyon kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum ve sodyum girişi olur (14). Gama amino bütirik asit (GABA) ise, GABA-A ve GABA-B reseptörlerine bağlanarak glutamaterjik reseptörlerin uyarılabilirliğini inhibe eder. GABA-A, membran depolarize olduğunda hücreye klor girişini inhibe eder, GABA-B ise membranda kalsiyum girişi ve potasyum akışını düzenler (14). IL-1 β gabaerjik inhibisyonu etkiler, Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipokampal nöronlarda IL-1 β 'nın, GABA-A reseptör aracılı akımı azaltabileceği gösterilmiştir (23).



Şekil 1. FK patogenezi

2.2. Risk Faktörleri

Enfeksiyonlar: Ateşli nöbetlerin etiolojisinde viral ve bakteriyel patojenler önemli yer tutar. Heamophilus influenza tip B (Hib) aşısının yaygınlaşmasından sonra ateşli nöbet ile başvuran çocuklarda bakteriyemi görülme sıklığı azalmıştır (24). Ateşli nöbetler viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının artış gösterdiği Kasım ve Aralık aylarında pik yapar (3). Human herpes virüs 6 (HHV-6), Amerika Birleşik Devletlerinde ateşli nöbetlerle en sık ilişkilendirilen virüstür. Bir çalışmada, acil servise ateşli nöbet ile başvuran iki yaş altındaki çocukların üçte birinde etken HHV-6 saptanmıştır (25). Influenza tip A, respiratuar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs ise sık karşılaşılan diğer viral etkenler arasındadır (26).

Aşılar: Ateşli nöbet riski; difteri, tam hücreli boğmaca, tetanoz toksoidi (DTPw), kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK), heamophilus influenza tip B (Hib) gibi bazı aşılardan uygulanmasından sonra artar (27). Aşılama sonrası ateş, inaktif aşılardan uygulanmasını takiben 48 saat içinde, canlı-zayıflatılmış aşılardan uygulanmasını takiben 5 ile 14 gün içinde görülür, ateşli nöbetler ise bu dönemde ortaya çıkar ve nadiren Dravet gibi genetik epilepsi sendromlarının habercisi olabilir (28). DTPw, 1933 yılında nöbet ve ensefalopati gibi olumsuz nörolojik olaylarla ilişkilendirilmiştir. DTPw ile yapılan çalışmaların metaanalizinde ateşli nöbetler ile ilişkisinin %1,8 olduğu görülmüştür. Avusturalya’da 1997 yılından beri kullanılan difteri, asellüler boğmaca ve tetanoz toksoidi içeren DTPa aşısı ile yapılan bir çalışmada ise, üç ve beş aylıkken, birinci ve ikinci doz aşılama içeren 28.000 doz aşılamada yalnızca bir ateşli nöbet tespit edilmiştir (29). KKK aşısı sonrası ateşli nöbetler en çok 5 ile 14 gün içinde görülür (28). Farrington ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, KKK aşısı sonrası 6 ile 11 gün içinde ateşli nöbet riski 3000 dozda bir olarak bulunmuştur (30). Yine Avusturalya’da, aşıya yakın ateşli nöbetler ile aşıya yakın olmayan ateşli nöbetlerin kıyaslandığı bir çalışmada, nöbet şiddeti ve yönetimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (31). Aşı sonrası ateşli nöbetler, ebeveynlerin aşıya olan güvenini azaltır, diğer dozlarda veya diğer kardeşlerde aşı öncesi kaygıya sebep olabilir. Bu nedenle özellikle aşı sonrası komplike ateşli nöbet veya febril status ile başvuran hastaların, genetik epilepsi sendromları açısından çocuk nöroloji uzmanına yönlendirilmesi, diğer aşılardan ise hastanede doktor gözetiminde yapılması uygun olacaktır.

Predispozan faktörler: Demir eksikliği, çocuklarda yaygın görülen bir beslenme eksikliğidir. Demir, normal büyüme ve gelişme için gereklidir, eksikliği ise mental gerilik, davranışsal bozukluk ve bozulmuş bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilmiştir (32). Demir; DNA, RNA ve monoamin metabolizmasında yer alan enzimatik reaksiyonların kofaktörüdür yani nörotransmitterlerin üretimini ve işlevini etkiler. Beyinde anormal demir metabolizması, bozulmuş miyelinasyona ve nörotransmitter aktivitesine yol açar (33). Düşük serum demir ve ferritin düzeyleri ateşli nöbet eşiğini düşürebilir. Literatüre baktığımızda ateşli nöbetleri olan çocukların serum demir ve ferritin düzeylerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada, ferritin düzeyi 30 µg/L altında olan çocukların ateşli nöbetlere daha yatkın olduğu bildirilmiştir (34,35).

Tablo 1. Ateşli nöbetler ile ilişkili bazı genler ve lokalizasyonları (39)

Lokasyon	Gen-Lokus
2q23-q24	GEFSP7
2q24.3	SCN1A
5q34	GABRG2
8q13-q21	FEB1
8q13.2	CPA6
18p11.2	FEB6

Genetik: Ateşli nöbetlerin oluşumunda genetik ve ailesel faktörler önemli rol oynar. Bir çocuk için ateşli nöbet riski, pozitif kardeş öyküsü varsa %20, pozitif ebeveyn öyküsü olması durumunda ise %33'tür. Monozigotik ikizlerde risk, dizigotik ikizlere göre ise daha fazladır (36). Ateşli nöbetlerde, otozomal dominant, poligenik veya multifaktöriyel kalıtım söz konusudur (37). Çalışmalar ateşli nöbetlerden sorumlu 11 kromozomal lokus (FEB1-FEB11) göstermiştir (38).

Voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimindeki mutasyonlar (SCN1A, SCN1B) ve GABA-A alt birimindeki mutasyonlar (GABRG2), ateş ilişkili genetik epilepsilerde (genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) tanımlanırken, ateşli nöbet geçiren çocukların çoğunda bu gen mutasyonları tanımlanamamıştır (40).

Klinik özellikler: Ateşli nöbetler çocukluk çağında en sık görülen nöbet türüdür. 6 ay ve 6 yaş arasındaki çocukların %2-%5'inde görülür, en sık görülme yaşı ise 18 aydır (3). Ateşli nöbetler çoğunlukla iyi seyirlidir, kendi kendine sonlanır, buna rağmen acil servis başvurularının büyük kısmını oluşturur (41). Ateşli nöbetler bazen hastalığın ilk belirtisidir ve ateş yükselmeye başladıktan ilk 24 saat içinde görülür. Nöbetler sıklıkla sıcaklığın hızlı yükseldiği dönemde ortaya çıkar, fakat nöbetle ilişkili sıcaklığın derecesi değişebilir (27). Klinik özelliklerine göre basit ve komplike ateşli nöbetler olarak iki grupta incelenir.

Basit ateşli nöbetler, 15 dakikadan kısa sürer, jeneralize ve tonik klonik vasıftadır, 24 saat içinde tekrarlamaz (3). Tanım olarak 15 dakikadan kısa olarak belirtilse de genellikle 3-4 dakikada sonlanır (42). Nörogörüntüleme ve elektroensefalografi (EEG) gibi ileri incelemelere sıklıkla gerek duyulmaz, acil serviste gözlem yeterlidir (43). Öncelikle menenjit ekarte edilmeli, ateşli nöbetin etiyolojisi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi verilmelidir.

KFK, 15 dakikadan uzun sürer, 24 saat içinde tekrarlar ve fokal, tonik veya klonik olabilir. Nöbet sonrası geçici güçsüzlük, kısmi felç görülebilir, bu durum Todd paralizi olarak bilinir (44). Uzun ateşli nöbetlerde öncelikle hava yolu kontrol altına alınıp, nöbeti sonlandırmak için antikonvülzan tedavi uygulanabilir. Nöbetin tekrarlama riskinden dolayı, etiyoloji aydınlatılıp, hasta en az 24 saat hospitalize edilmelidir.

Febril status epileptikus (FSE), 30 dakika süreli tek bir epileptik nöbet veya 30 dakikalık süre içinde gerçekleşen ve bilincin açılmadığı tekrarlayan nöbetlerdir ve kompleks ateşli nöbetler içinde değerlendirilir (45). FSE, nadiren kendiliğinden sonlanır, çoğunlukla antikonvülzan tedaviye ihtiyaç duyulur (46). FSE ile başvuran hastalarda, basit ateşli nöbet geçiren hastalara kıyasla, anormal nörolojik gelişim ve pozitif aile öyküsünün daha sık olduğu gösterilmiştir (42,47).

Ayırıcı Tanı: Ateşli nöbetler bazı epileptik olmayan hareketlerle karışabilir. SSS'i etkileyen menenjit, ensefalitin ilk belirtisi olabilir veya intrakraniyal kanama, tümör, abse ile karışabilir (27). Bu nedenle hastanın vital bulguları stabilize edildikten sonra hızlıca ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Jitteriness, genellikle yenidoğan döneminde görülen, titreme tarzında olan bir hareket bozukluğudur. Sıklıkla doğumdan birkaç hafta sonra kendiliğinden sonlanır, nadiren aylarca devam edebilir, bu durum hipoksik iskemik encefalopati, elektrolit imbalansı ile ilişkili olabilir. Nöbetten farklı olarak, göz hareketleri doğaldır ve ekstremitenin hafif fleksiyonu ile durdurulabilir (48).

Intrakraniyal yer kaplayan oluşumlar (kanama, kitle, abse vb) kafa içi basıncını arttırarak nöbete neden olabilir. Bu hastalar acil serviste hızlıca stabilize edilip solunum yolları kontrol altına alınmalıdır. Fizik muayenede, pupiller anizokori, meningeal iritasyon bulguları, retinal hemorajiler, kafa derisinde ekimoz, hematoma bulunması kanama ve kitle açısından önemlidir. Ayırıcı tanı için kraniyal görüntüleme yapılmalıdır (49). Geçirilmiş sinüzit ve antibiyotik kullanım öyküsü, sinüzitin intrakraniyal komplikasyonları açısından uyarıcı olmalıdır (50).

Bakteriyel menenjitin ilk bulgusu nöbetler olabilir. Fizik muayenede yüksek ateşi açıklayacak enfeksiyon odağının olmaması, meningeal iritasyon bulgularının pozitif olması menenjit açısından uyarıcı olmalıdır. Lomber ponksiyonla teyit edilip kalıcı nörolojik defisit gelişmemesi için hızlıca geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (51).

Nefes tutma veya katılma nöbetleri 6-18 ay dönemindeki çocuklarda yaygın görülür. Etiyopatogenez net olmamakla birlikte, otonom sinir sisteminin düzensizliği, beyin sapının gecikmiş miyelinizasyonu ve demir eksikliği rol oynayabilir. Sıklıkla bir öfke veya ağlama sonrası vücutta atoni, siyanoz ve jeneralize tonik, klonik nöbet ile ortaya çıkabilir. Nörolojik gelişim normaldir, katılma nöbetleri 5 yaşına kadar kaybolur (52).

Süt çocukluğunun şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu), yaşamın ilk yılında ateşli komplike nöbetler ile gelen genetik epilepsi sendromlarından biridir. Voltaj kapılı sodyum kanalını kodlayan SCN1A genindeki mutasyon, hastaların %70-80'inde tanımlanmıştır. Dravet sendromlu çocuklar nöbetler ortaya çıkana kadar nörolojik gelişim açısından normaldir. Aşı, enfeksiyon ile tetiklenen bu nöbetler dirençlidir ve hastalarda nörolojik defisit gelişir (53).

Tanısal Değerlendirme: Basit ateşli nöbet ile başvuran çoğu hastada nörolojik gelişim ve fizik muayene bulguları normal ise kan tetkiki, görüntüleme veya EEG'ye gerek yoktur. Enfeksiyon odağına yönelik tedavi ile ebeveynlerin bilgilendirilmesi yeterlidir (54). Uzamış komplike nöbetlerde, bilincin açılmadığı durumlarda ise menenjit açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın yaşı, nöbet süresi, aşılama durumu, antibiyotik kullanımı ve aile öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (3). AAP'nin belirlediği ateşli nöbet ile başvuran bir çocukta lomber ponksiyon (LP) endikasyonları ise şunlardır;

- Hasta görünümlü bir çocukta meningeal iritasyon bulguları varsa,
- Hib veya streptococcus pneumoniae ile aşılama durumu yetersiz veya bilinmeyen 12 aydan küçük çocuklara,
- Antibiyotik kullanımı olan çocuklarda menenjit belirti ve bulguları maskelenebileceğinden bu çocuklara da LP yapılmalıdır (1).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği ile beraber eş zamanlı serum glukozu, kan kültürü de alınmalıdır. BOS'ta pleositoz aksi ispatlanıncaya kadar SSS enfeksiyonu olarak değerlendirilip ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır (55).

Laboratuvar tetkikleri: AAP basit ateşli nöbet ile başvuran her çocukta rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önermemektedir. Aileler kan tetkiki konusunda ısrarcı olsa da, tetkik sonuçlarının nöbet etiyojisini belirlemeye yönelik değil, nöbete neden olan enfeksiyonu belirlemeye yönelik olduğu aileye anlatılmalıdır. Anamnezde yetersiz beslenme, kusma, ishal, fizik muayenede ise dehidratasyon bulguları yoksa serum elektrolitleri bakılması gereksizdir. Tam kan sayımı bakteriyemi riski konusunda fikir verebilir fakat 24 ay altı çocuklarda ateşli nöbet olsun veya olmasın bakteriyemi insidansının eşit olduğu unutulmamalıdır (1).

Nörogörüntüleme: Ateşli nöbet ile başvuran çocuklarda acil müdahale gerektiren intrakraniyal patolojileri dışlamak için nörogörüntüleme yapma kararı vermek zor olabilir (56). AAP, basit ateşli nöbet ile başvuran çocuklarda rutin nörogörüntüleme yapılmasını önermemektedir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramasının içerdiği radyasyonun gelecekteki malignite riskinden dolayı, manyetik rezonans

görüntülemenin (MRG) ise uzun süreli olması ve sedasyon gerektirmesinden dolayı bu yöntemler yalnızca seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (1). Buna karşın KFK ile başvuran çocuklarda nörogörüntüleme yapılmasına ilişkin kılavuz yayınlanmamıştır. KFK ile acil servise başvuran 839 hastanın geriye dönük olarak incelendiği çok merkezli bir Avrupa çalışmasında, acil müdahale gerektiren intrakraniyal patoloji olduğu düşünülen 130 hastaya görüntüleme yapılmış ve bunların yalnızca 5 tanesinde intrakraniyal patoloji saptanmıştır. Normal nörolojik muayeneye sahip jeneralize çoklu nöbeti olan çocuklarda ise intrakraniyal patolojiye rastlanmamıştır. Bu çalışma, acil servise KFK ile başvuran çocuklarda nörogörüntülemeyi sınırlayan kılavuzlara destek vermektedir (56).

Elektroensefalografi: Basit ateşli nöbet ile başvuran hastalarda rutin EEG çekimi önerilmemektedir. Ancak KFK geçiren, anormal nörolojik gelişim hikayesine sahip ve tekrarlayan ateşli nöbet öyküsü olan seçilmiş hastalarda yapılabilir (57).

2.3. Tedavi Seçenekleri

Akut tedavi: Aktif nöbet geçiren her çocukta öncelikle hava yolu güvence altına alınıp, pozisyon verilmeli, gerekirse solunum desteği sağlanmalıdır. 3-5 dakikayı geçen nöbetlerde kısa etkili intravenöz (IV) benzodiazepinlerden yararlanılabilir. Midazolam 0,1-0,2 mg/kg, lorazepam 0,05-0,1 mg/kg iv kullanılabilir. Damar yolu bulunamayan hastalarda intramüsküler, intranazal yolla da yapılabilir. Uzun süreli nöbetlerin tedavisi, status epileptikus tedavisi ile aynıdır, nöbet durmazsa fenitoin sodyum, fenobarbital, sodyum valproat başlanabilir (2).

Uzun süreli nöbetlerde veya hastanın muayenesinde dehidratasyonu düşündüren bulgular varsa, serum elektrolit ve glukoz değerlerine bakılmalı ve gerekirse defisit tedavisi başlanmalıdır.

Aralıklı ve düzenli antipiretik tedavinin, tekrarlayan nöbet riskini azalttığı kanıtlanamamıştır. Buna rağmen antipiretikler, çocuğun ateşinin düşmesiyle kendisini daha iyi hissetmesi ve ailenin kaygılarını gidermesi nedeniyle sıklıkla kullanılır (58).

Sekonder tedavi: Komplike ve uzamış nöbetlerde, anormal nörolojik gelişim ve tekrarlayan ateşli nöbet hikayesi varlığında profilaktik tedavi başlanabilir. Profilaktik tedavi, aralıklı (intermittant) ve devamlı olmak üzere ikiye ayrılır.

Aralıklı (intermittant) profilaksi: Ateşli hastalık döneminde yapılan profilaksidir. Çalışmalar oral/rektal diazepam, bukkal/nazal midazolam uygulamasının plaseboya kıyasla tekrarlayan nöbet riskini azalttığını göstermiştir (59). Rektal diazepam, ateşli hastalık döneminde 0,3-0,5 mg/kg olarak 12 saatte bir uygulanabilir. Yan etki olarak solunumu baskılama riski, aileler tarafından kullanım açısından kaygılara sebep olabilir (2).

Devamlı profilaksi: Tekrarlayan ateşli nöbet riskini azaltmak için uzun süreli antiepileptik ilaçlar kullanılabilir. Devamlı profilaksi, basit ateşli nöbet geçiren çocuklarda genellikle gerekli değildir, fokal özellikli veya uzun süreli jeneralize nöbet geçiren, EEG’de fokal yavaşlama saptanan çocuklarda fayda zarar oranına bakılarak verilebilir (60). En sık tercih edilen ilaçlar, fenobarbital ve sodyum valproattır (2).

Çalışmalar devamlı fenobarbital profilaksisinin plaseboya kıyasla, ateşli nöbetlerin tekrarlama riskini azalttığını göstermiştir (59). Yine fenobarbitalin devamlı kullanılarak yapıldığı kontrollü çift kör bir çalışmada, tekrarlayan ateşli nöbet riskini yılda %25’ten, %5’e düşürdüğü gösterilmiştir. Bunun için fenobarbitalin günlük kullanılması ve belirli bir terapötik aralıkta tutulması gereklidir. Fenobarbitalin yan etkileri arasında hiperaktivite, sinirlilik, uyuşukluk, uyku bozuklukları ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunur. Davranışsal yan etkiler, hastaların %20-%40’ında ortaya çıkabilir ve ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir (61).

Randomize kontrollü çalışmalar, tekrarlayan ateşli nöbetleri önlemede, sodyum valproatın da fenobarbital kadar etkili olduğunu göstermiştir. Yan etkileri arasında hepatotoksisite, trombositopeni, kilo alımı ve gastrointestinal sistem yan etkileri bulunmaktadır. 2 yaş altında tercih edilmemektedir (2,61).

Literatürdeki çalışmaları taradığımızda aralıklı fenitoin, fenobarbital, piridoksin, valproat uygulamasının plaseboya, aralıklı rektal diazepamın, aralıklı valproata karşı veya aralıklı rektal diazepamın, klobazama karşı anlamlı bir üstünlüğü yoktu. Aralıklı

klobazam ve aralıklı diazepam tedavisinin basit ve komplike nöbet geçiren çocuklarda karşılaştırıldığı bir çalışmada sonuçlar, klobazam alan çocuklarda tekrarlama oranının daha düşük olduğunu ve aralıklı klobazam tedavisinin, aralıklı diazepam tedavisine alternatif olabileceğini göstermiştir (115). Aralıklı diazepam ve devamlı fenobarbital uygulamasının tekrarlayan nöbet riskini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın ilaç yan etkileri yaklaşık olarak %30 oranında görülmüştür (59). Aralıklı veya devamlı antiepileptik tedavinin ve tekrarlayan ateşli nöbetleri önlemenin ise epilepsi riskini azalttığını gösteren kanıt bulunamamıştır (2,62). Bu nedenle öncelikle ailelere nöbetin tekrarlama riski ve ilk yardım hakkında bilgi verilmeli, profilaktik tedavi başlanması durumunda gelişebilecek yan etkiler anlatılmalı, seçilmiş hastalarda kar, zarar oranı değerlendirilerek tedavi başlanmalıdır (59).

Prognoz: Ateşli nöbetler genellikle iyi seyirlidir. BFK'lı çocukların genel popülasyonla kıyaslandığı bir çalışmada uzun vadeli mortalitede artış olmadığı gösterilmiştir. KFK'lı çocukların, ateşli nöbeti olmayan çocuklarla kıyaslandığı başka bir çalışmada ise sonraki iki yıl içinde ölüm ihtimali daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu hastaların kısmen nörolojik anormalliklere sahip olduğu ve sonradan epilepsi geliştirdiği gösterilmiştir (57).

Tekrarlayan ateşli nöbetler: Ateşli nöbet geçiren bir çocukta genel olarak nöbetin tekrarlama riski yaklaşık %30'dur. Ateşli nöbetlerin tekrarlama riski birden fazla faktörle ilişkilidir, bu faktörler;

- İlk nöbet anında yaşı 12 aydan küçük olması,
- Birinci derece akrabada ateşli nöbet öyküsü,
- Düşük dereceli ateş ile nöbet geçirmiş olmak,
- Ateşin başlangıcı ile nöbet arasındaki sürenin kısa olmasıdır (63).

Japonya'da yapılan pilot bir çalışmada nöbetin 24 saat içinde tekrarlama sıklığı %17,6 olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyete sahip olmanın, 39,8 ° C ve altında ateşli nöbet geçirmenin ise, nöbetin 24 saat içinde tekrarlama riskini arttırdığı tespit edilmiştir (64).

Epilepsi gelişme riski: Basit ateşli nöbet geçiren çocukların 7 yaşına geldiğinde epilepsi geliştirme riski yaklaşık olarak %1'dir, bu oran ateşli nöbet geçirmeyen çocuklarla aynıdır. KFK geçiren, anormal nörolojik gelişim hikayesine sahip ve ailesinde epilepsi öyküsü olan çocuklarda ise bu oran %5-10'dur (65).

Ateşli nöbet geçiren bir çocukta epilepsi gelişimi için risk faktörleri;

- Nörogelişimsel anormallik öyküsü,
- KFK, FSE geçirmiş olmak,
- Ailede epilepsi öyküsünün olması,
- Ateşin yükselmesi ile nöbetin ortaya çıkması arasındaki sürenin kısa olmasıdır (44).

Temporal lob epilepsi gelişme riski: Hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala gibi limbik yapılardan kaynaklanan mezial temporal lob epilepsisi (MTE) genellikle antiepileptik tedavilere dirençlidir. Cerrahi tedavi nedeniyle rezeke edilen temporal lobda, hipokampal sklerozun sık görüldüğü belirtilmiştir. Yenidoğanda 30 günden uzun süreli yatış ve nörogelişimsel gerilik öyküsünün olması ilk ateşli nöbet için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (44). Yenidoğan döneminde uzamış ateşli nöbetlerin, çocukluk çağında MTE'ye yol açtığı ileri sürülmektedir (66).

Erken çocukluk döneminde uzun süreli ateşli nöbet geçiren çocukların ve nöbeti olmayan çocukların MRG görüntülemelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ateşli nöbet geçiren çocukların hipokampusünde atrofi ve amigdala hacminde azalma gösterilmiştir (67). Buna karşın, epilepsisi olan 524 çocuğun incelendiği başka bir çalışmada, ateşli nöbet öyküsünün %14 olduğu, fokal ve uzamış nöbetlerin TLE ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Hipokampal atrofisi olan 3 çocuğun ise ateşli nöbet öyküsünün olmadığı bildirilmiştir (68). Uzamış ateşli nöbetlerin MTE ile ilişkisini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4. Nöroprotektif proteinler

Gelsolin: Gelsolin (GSN); hücre şeklini, kemotaksiyi belirleyen aktin filamanına bağlanan ve bunu parçalara ayıran, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İlk olarak tavşan akciğer makrofajlarında 90 kilodalton ağırlığında stoplazmik bir protein olarak izole edilmiş ve daha sonra memeli kas hücrelerinde tanımlanmıştır. GSN'in hücre dışına salgılanan izoformu olan plazma GSN (pGSN), stoplazmik GSN'e ek olarak N-terminal ucunda fazladan 25 aminoasit içerir ve 93 kDa ağırlığındadır (69). pGSN, memeli kanında 200-300 mcg/ml konsantrasyonunda bulunmaktadır (70). pGSN üretimi, stoplazmik GSN aksine sınırlıdır. İskelet ve kalp kası, düz kaslar, pGSN'in esas üretim yeri olarak kabul edilmektedir (71). Astımlı hastaların hava yollarında epitel hücreleri tarafından salgılanan pGSN'in, interlökin 4 (IL-4) salınımını arttırdığı gösterilmiştir (72). MSS'de ise pGSN; oligodendrositlerden, nöronlardan ve astrositlerden salgılanmaktadır, BOS'taki pGSN düzeyi kandaki düzeyinden yaklaşık 20 kat daha düşüktür (73,74). Gelsolin-3, GSN izoformlarından bir tanesidir. Oligodendrositler tarafından üretilen Gelsolin-3'ün, miyelogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. Siyatik sinir hasarı olan fareler ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, yaralanma bölgesinde GSN üreten makrofajların artmış olduğu, böylece GSN'in nöroinflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (93).

Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları (VDCC) ve NMDA reseptörleri yoluyla kalsiyum akışının, nöronlarda bir takım fizyolojik olayı etkilediği gösterilmiştir. Nöronlardan salgılanan GSN, kalsiyum ile aktive edilir, aktin filamanını bağlar ve ayırır. Kalsiyum iyonu, nöronlarda nörotransmitter salınımını ve sinaptik plastisiteyi kontrol eder, mikrofilyamanların polimerizasyonu üzerine de etkilidir. Hücreye kalsiyum akışı, aktin depolimerizasyonunu indükler. Hücre içi kalsiyumun geçici yükselmeleri, hücre iskeletinin lokal değişikliklerine aracılık eder, sürekli yükselmeleri ise hücre iskeletinin geri dönüşümsüz bozulması ile ilişkilidir. Bu nedenle kalsiyum iyonunun, epileptik nöbetler, alzheimer gibi hastalıkların neden olduğu nörodejenerasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. GSN içermeyen hipokampal nöronlara sahip fareler ile yapılan bir çalışmada sonuçlar, glutamatın yol açtığı eksitotoksisitenin, hücre içine kalsiyum akışını arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmadaki veriler, GSN'in aktin depolimerizasyonunu arttırarak, NMDA reseptörleri veya VDCC yoluyla hücreye kalsiyum akışını azaltarak,

eksitotoksik nöronal hasarı azalttığını göstermiştir, böylece GSN'in nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (75).

Aktin ökaryotik hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve inflamasyon, hücre nekrozu gibi durumlarda, kan viskozitesinde artış, trombosit agregasyonu, fibrinolizisin bozulması ve sonuçta tromboza yatkınlık gibi patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir. pGSN ise bu hasarlı hücrelerden kan dolaşımına salınan aktin filamanlarını ayırma, kesme ve uzaklaştırma işlevinden sorumlu hücre dışı aktin temizleyici sisteminin bir parçasıdır (76).

Gelsolin;

- MSS'de nöronları hücresel hasardan korur, apoptozisi inhibe eder ve hücre içi kalsiyum seviyesini belirli bir aralıkta tutar (76),
- Hem sitozolik GSN, hem de pGSN, alzheimerli bireylerin beyinlerinde biriken amiloid plaklarının bir bileşeni olan amiloid beta proteinini bağlar, fibrilizasyonunu önler (76,77),
- Dolaşıma katılan serbest aktinin sürekli ve hızlı olarak temizlenmesini sağlayan hücre dışı aktin temizleyici sistemin bir parçasıdır (76),
- Aktini ayırma özelliğine sahip olan gelsolinin, kistik fibrozis hastalarında sekresyonların viskoelastisitesini azaltan mukolitik ajan olarak kullanımını gösteren çalışmalar mevcuttur (76,78),
- İnsan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1)'in T lenfositlerde, glikoprotein-120 aracılı hücre füzyonunu inhibe eder (79),
- Romatizmal artritli hastaların, sağlıklı kontrollere göre azalmış pGSN konsantrasyonu, akut hastalık sırasında iltihaplı eklemde, pGSN'in lokal olarak tüketildiğini düşündürmüştü ve böylelikle antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir (80),
- Kronik böbrek hastalığına sahip hemodiyaliz uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada azalmış pGSN düzeyi artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (81).

Apelin-13: O'Dowd ve arkadaşları tarafından, 380 aminoasitli bir peptid olarak tanımlanan APJ reseptörü, anjiotensin 2 tip 1 (AT-1) reseptörüne benzerdir. 1998 yılında ise Tatemato ve arkadaşları tarafından, bu reseptöre endojen bir ligand olan apelinin preproapelin formu, sığır mide öz suyundan 77 aminoasitlik bir peptid olarak izole edilmiştir. (82) APJ reseptörü, G proteine bağlı bir reseptördür, AT-1 reseptörüne benzerdir fakat anjiotensin II, fibroblastlarda da bulunan APJ reseptörüne bağlanmamıştır. Çalışmalar APJ reseptörünün, merkezi sinir sistemi korteksinde, hipokampus, talamus, striatum ve serebellumda bulunduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, Apelin'in; merkezi sinir sisteminde fizyolojik rolleri olduğunu düşündürmüştür (83).

Apelin ve APJ reseptörleri; kalp, beyin, akciğerler ve böbrekler olmak üzere birçok dokuda bulunur. Apelin'in, kardiyovasküler, gastrointestinal, immün sistem ve sıvı homeostazı gibi birçok sistemde rolü bulunmaktadır (82). Lee DK ve arkadaşları, erkek wistar sıçanlarına intravenöz Apelin-13 enjeksiyonu sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme gözlemlemiştir. Bu çalışmada bulgular, Apelin-13'ün hipotansif etkisine dikkat çekmiştir (84).

Apelin'in, apelin-12, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 31, 36 gibi birçok izoformu bulunmaktadır. Bunlardan apelin-12, 13, 17 ve 36 olmak üzere en az 4 tane biyoaktif formu bulunmaktadır. Apelin-13 ve apelin-36, ana formlardır (85).

Yetişkin wistar sıçanları ile yapılan bir çalışma, Apelin-13'ün; PTZ ile indüklenen nöbetlerin gelişmesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada bulgular, Apelin-13'ün; hipokampal ve kortikal nöronları eksitotoksik hasara karşı koruduğunu göstermiş ve nöroprotektif ve antikonvülzan rolü vurgulanmıştır (86).

Bir başka çalışmada, beyinde nörotoksin oluşumuna yol açan kuinolinik asite maruz bırakılan hipokampal nöronlarda, NMDA reseptörünün aracılık ettiği eksitotoksik etkinin, Apelin-13 tedavisi ile zayıflatıldığı gösterilmiştir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

BFK ve KFK geçiren hastaların Apelin-13 ve GSN düzeylerini kontrol grubuna göre kıyasladığımız çalışmamız gözlemsel ve kesitseldir. Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurul’undan çıkan 230 nolu karar ile çalışılması uygun görülmüştür.

Çalışmaya, Ocak 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında kliniğimize BFK ile başvuran 47, KFK ile başvuran 51 hasta ve kontrol grubu olarak da genel çocuk polikliniğine başvuran herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 sağlıklı çocuk dahil edildi. KFK grubundaki hastaların, başvuru anındaki nöbet süresi ve yaşı dikkate alındı. Çalışmaya, daha önceden afebril konvülziyon öyküsü olmayan, nöbet esnasında vücut sıcaklığı 37,5 °C ve üzeri olan, yaşı 6 ay ve 6 yaş arasında olan hastalar alındı. Epilepsi ile takipli, metabolik hastalığı bulunan, muayenede SSS enfeksiyonu düşündürür bulgusu olan hastalar ise çalışma kapsamına alınmadı. Hasta ve kontrol gruplarından serum Gelsolin ve Apelin-13 düzeyleri ölçümü için, jelli biyokimya tüplerine 2 cc kan örneği alındı. Kan örnekleri oda ısısında 20-30 dakika bekletildikten sonra 3500 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere ayrıldı ve çalışma yapılincaya kadar -80 °C derin dondurucuda saklandı. Serum gelsolin ve apelin 13 düzeyleri, Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında, Doç. Dr. Derya Koçer tarafından enzim ilişkili immünosorbent ölçüm (ELISA) yöntemiyle, ticari kit kullanılarak üretici talimatlarına göre çalışıldı. Numunelerin konsantrasyonları, bilinen seviyelerde çalışma standartlarından elde edilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (M), minimum (min), maksimum (max) ve interquartile range (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Febril konvülziyon gruplarının sayısal değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında

Pearson kıkare testinin exact yöntemi kullanıldı. Kıkare testinin önemli bulunması durumunda alt grup karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli iki oran z testi ile yapıldı. Febril konvülziyon grupları ile kontrol grubu apelin-13 ve gelsolin değerleri Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Kruskal-Wallis H testi sonucunun önemli bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile yapıldı. Apelin-13 ve gelsolin değerlerinin febril konvülziyonu belirleme performansları Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizleri ile değerlendirildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4. BULGULAR

Ocak 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında kliniğimize BFK ile başvuran 47, KFK ile başvuran 51 hasta ve kontrol grubu olarak da genel çocuk polikliniğine başvuran herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. BFK ile başvuran hastaların %51,1'i kız, %48,9'u erkek, KFK ile başvuran hastaların %35,3'ü kız, %64,7'si erkekti. (Tablo 2) Kontrol grubundaki çocukların %46'sı kız, %54'ü erkekti. Cinsiyet dağılımı gruplarda benzerdi. Çalışmaya 6 ay- 6 yaş aralığındaki çocuklar alındı. BFK ile başvuran hastalar arasındaki ortalama yaş, 12 ay, KFK ile başvuran hastalar arasındaki ortalama yaş, 24 ay olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %50'sinin nöbet anındaki yaşı 12 ay altında, %26'sının ise nöbet anındaki yaşı 12 ay-24 ay aralığında bulunmuştur. BFK ile başvuran hastaların %91,5'unun başvuru anında ilk nöbeti, %8,5'unun ikinci nöbeti, KFK ile başvuran hastaların ise %66,7'sinin başvuru anında ilk nöbeti, %21,6'sının ikinci nöbeti, %11,8'inin ise başvuru anında üç veya daha fazla nöbeti bulunmaktaydı. Grupların nöbet sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. İlk nöbetteki hasta sayısı basit febril konvülziyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, hastaların %43,3'ü ilk nöbetini basit febril nöbet olarak geçirmiştir. İkinci nöbetteki hastaların dağılımı gruplarda benzerdir. Üç ve daha fazla nöbet geçiren hasta sayısı istatistiksel olarak KFK grubunda yüksektir. BFK ile başvuran hastaların %27,7'sinde, KFK ile başvuran hastaların %37,3'ünde kardeşle nöbet öyküsü vardı. Ebeveynde nöbet öyküsü, BFK ile başvuran hastaların %21,3'ünde, KFK ile başvuran hastaların %45,1'inde pozitif. Kardeşle nöbet öyküsü gruplarda benzer dağılım göstermekte iken ebeveynde nöbet öyküsü istatistiksel olarak KFK grubunda yüksektir. BFK ile başvuran hastaların tamamının çocukluk çağı aşıları yaşına göre eksiksiz uygulanmıştı, KFK ile başvuran hastaların %94,1'inin aşıları tamdı. Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, BFK geçiren çocuklarda %4,3, KFK geçiren çocuklarda %5,9 olarak bulunmuştur. Nörolojik gelişim basamakları sorgulanırken, başını dik tutma, desteksiz-destekli oturma, adımlama, yürüme zamanları dikkate alındı. BFK ile başvuran hastaların %6,4'ünde, KFK ile başvuran hastaların %15,7'sinde nörolojik gelişim yaşlarına göre geri olarak değerlendirilmiştir. Aşılanma durumu, eşlik eden sistemik hastalık varlığı, nörolojik gelişim öyküsü gruplarda istatistiksel olarak benzer dağılım göstermektedir. BFK ile başvuran hastaların %61,7'sinin nöbet anındaki vücut sıcaklığı 38.0-38.9 aralığında, KFK ile başvuran hastaların %64,7'sinde

nöbet anındaki vücut sıcaklığı 38.0-38.9 °C aralığındaydı. Çalışmamızda basit ateşli nöbetlerde en düşük vücut sıcaklığı 37.9 °C, en yüksek vücut sıcaklığı 41.0°C, komplike nöbetlerde en düşük vücut sıcaklığı 37.5 °C ve en yüksek vücut sıcaklığı 40.0°C bulunmuştur. Nöbet anındaki vücut sıcaklığının gruplar arasındaki dağılımı benzerdir. Ailede epilepsi varlığı, BFK ile başvuran hastaların %8,5'ünde mevcut iken, KFK ile başvuran hastaların %33,3'ünde bulunmuştur. Ailede epilepsi öyküsü varlığı, KFK grubunda istatistiksel olarak yüksektir. BFK ile başvuran hastaların %57,4'ünde, KFK ile başvuran hastaların %45,1'inde nöbet anındaki beyaz küre sayısı 10000 üzeri bulunmuştur. BFK ile başvuran hastaların %27,7'sinde, KFK ile başvuran hastaların %33,3'ünde hemoglobin düzeyi 11 gr/dl altında bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP) düzeyi, BFK ile başvuran hastaların %55,3'ünde, KFK ile başvuran hastaların %54,9'ünde pozitif bulunmuştur. Grupların beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi ve CRP düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Apelin-13 ortalama değeri, BFK grubunda 33,15 ng/L, KFK grubunda 41,59 ng/L bulunmuştur. Gelsolin ortalama değeri, BFK grubunda 93,95 mcg/L, KFK grubunda 165,60 mcg/L bulunmuştur. (Tablo 2)

Tablo 2. Demografik Özelliklerin, WBC ve Hb Düzeylerinin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Basit FK n=47	Komplike FK n=51	Test değeri	p değeri
Cinsiyet, n (%) Kız Erkek	24 (51,1) 23 (48,9)	18 (35,3) 33 (64,7)	$\chi^2=2,484$	0,153
Nöbet Türü, n (%) Basit Komplike	47 (100,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 51 (100,0)	$\chi^2=98,000$	<0,001
Nöbet Yaşı, (yıl) <i>M (min-max)</i>	1,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-6,0)	$z=1,837$	0,066
Kaçıncı Nöbet, n (%) İlk İki Üç ve daha fazla	43 (91,5) ^a 4 (8,5) ^a 0 (0,0) ^a	34 (66,7) ^b 11 (21,6) ^a 6 (11,8) ^b	$\chi^2=10,172$	0,004
Kardeşte Nöbet Öyküsü, n (%) Var Yok	12 (27,7) 34 (72,3)	19 (37,3) 32 (62,7)	$\chi^2=1,024$	0,390
Ebeveynde Nöbet Öyküsü, n (%) Var Yok	10 (21,3) 37 (78,7)	23 (45,1) 28 (54,9)	$\chi^2=6,214$	0,018
Aşılama Durumu, n (%) Tam Yapılmamış	47 (100,0) 0 (0,0)	48 (94,1) 3 (5,9)	$\chi^2=2,852$	0,244
Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, n (%) Var Yok	2 (4,3) 45 (95,7)	3 (5,9) 48 (94,1)	$\chi^2=0,134$	0,999
Nörolojik gelişim öyküsü, n (%) Normal Geri	44 (93,6) 3 (6,4)	43 (84,3) 8 (15,7)	$\chi^2=2,124$	0,204
Nöbet Ateş Derecesi, n (%) 37.5-37,9 38-38,9 39-39,9 40 ve üstü	9 (19,1) 29 (61,7) 7 (14,9) 2 (4,3)	9 (17,6) 33 (64,7) 7 (13,7) 2 (3,9)	$\chi^2=0,095$	0,999
Ailede Epilepsi Varlığı, n (%) Var Yok	4 (8,5) 43 (91,5)	17 (33,3) 34 (66,7)	$\chi^2=8,951$	0,003
WBC, n (%) <4000 4000-10000 >10000	0 (0,0) 20 (42,6) 27 (57,4)	3 (5,9) 25 (49,0) 23 (45,1)	$\chi^2=3,718$	0,163
Hemoglobin, n (%) ≤ 11 g/dL >11 g/dL	13 (27,7) 34 (72,3)	17 (33,3) 37 (66,7)	$\chi^2=0,371$	0,662

M: Medyan değer, z: Mann-Whitney U testi, χ^2 : Pearson kare test istatistiği

Tablo 3. CRP, Apelin-13 ve GSN Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

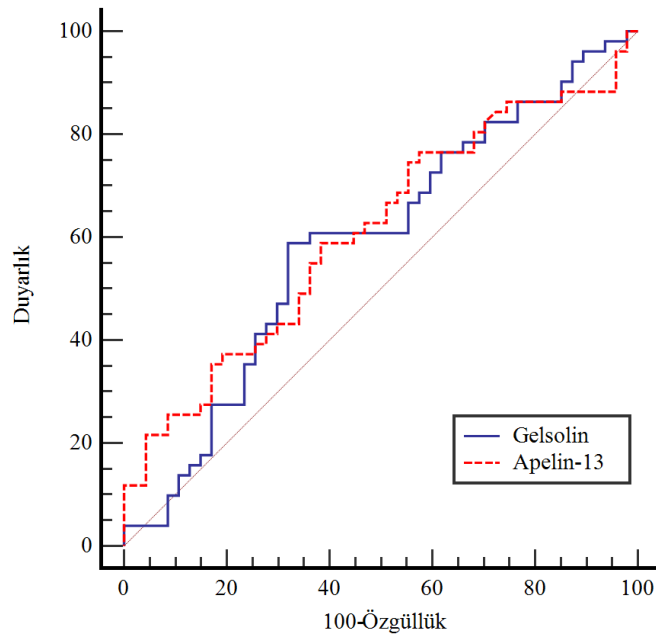
	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Basit FK n=47	Komplike FK n=51	Test değeri	p değeri
CRP, n (%) Negatif Pozitif	21 (44,7) 26 (55,3)	23 (45,1) 28 (54,9)	$\chi^2=0,002$	0,999
Apelin-13 (ng/L) M (IQR)	33,15 (43,43)	41,59 (52,82)	z=1,849	0,064
Gelsolin (mcg/L) M (IQR)	93,95 (216,83)	165,60 (266,53)	z=1,518	0,129

M: Medyan değer, IQR: Quartiller arası uzaklık, z: Mann-Whitney U testi, χ^2 : Pearson kıkare test istatistiği

Tablo 4: Basit ve Komplike Febril Konvülziyon Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

	Apelin-13	Gelsolin
EAA	0,608	0,589
EAA için %95 Güven Aralığı	0,505-0,706	0,485-0,687
p	0,058	0,128
Kesim noktası	> 34,91	> 125,97
Duyarlık	58,8	58,8
Duyarlık için %95 Güven Aralığı	44,2-72,4	44,2-72,4
Özgüllük	61,7	68,1
Özgüllük için %95 Güven Aralığı	46,4-75,5	52,9-80,9
PPD	62,5	66,7
PPD için %95 Güven Aralığı	52,0-71,9	55,4-76,3
NPD	58,0	60,4
NPD için %95 Güven Aralığı	48,1-67,3	51,0-69,1

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer



Grafik 1. Basit ve Komplike Febril Konvülziyon Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrileri

Tablo 4’te basit ve komplike febril konvülziyon gruplarına göre Apelin-13 ile Gelsolin değerleri için ROC Eğrisi analizi sonuçları yer almaktadır. Apelin-13 için eğri altında kalan alan (EAA) değeri istatistiksel önemliliğe yakındır. Apelin-13 için basit ve komplike febril konvülziyon grupları arasındaki kesim noktası $>34,91$ olarak alındığında gerçek komplike febril konvülziyon hastaların belirlenebilme yüzdesi (duyarlık) 58,8, gerçek basit febril konvülziyon hastaların belirlenebilme yüzdesi (özgüllük) 61,7’dir. Gelsolin değerleri için EAA değeri istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 5. Hasta Özelliklerinin, Apelin-13 ve GSN Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Basit FK <i>n</i> =47	Komplike FK <i>n</i> =51	Kontrol <i>n</i> =50	Test değeri	<i>p</i> değeri
Cinsiyet, <i>n</i> (%)					
Kız	24 (51,1)	18 (35,3)	23 (46,0)	$\chi^2=2,602$	0,278
Erkek	23 (48,9)	33 (64,7)	27 (54,0)		
Apelin-13 (ng/L)				<i>H</i> =20,762	<0,001
<i>M</i> (<i>IQR</i>)	33,15 (43,43) ^a	41,59 (52,82) ^a	10,38 (33,61) ^b		
Gelsolin (mcg/L)				<i>H</i> =15,603	<0,001
<i>M</i> (<i>IQR</i>)	93,95 (216,83) ^a	165,60 (266,53) ^a	47,85 (150,06) ^b		

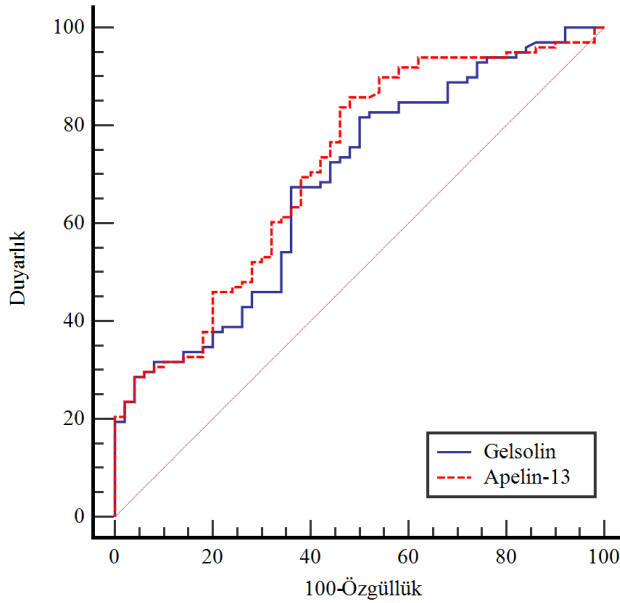
M: Medyan değer, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Pearson kıkare test istatistiği, *H*: Kruskal-Wallis Analizi, *a* ve *b* üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 5'e göre BFK, KFK ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Apelin-13 ve Gelsolin değerleri istatistiksel olarak kontrol grubunda düşüktür.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

	Apelin-13	Gelsolin
EAA	0,716	0,683
EAA için %95 Güven Aralığı	0,636-0,787	0,602-0,757
<i>p</i>	<0,001	<0,001
Kesim noktası	>10,41	>44,79
Duyarlık	85,7	81,6
Duyarlık için %95 Güven Aralığı	77,2-92,0	72,5-88,7
Özgüllük	52,0	50,0
Özgüllük için %95 Güven Aralığı	37,4-66,3	35,5-64,5
PPD	77,8	76,2
PPD için %95 Güven Aralığı	72,2-82,5	70,5-81,1
NPD	65,0	58,1
NPD için %95 Güven Aralığı	51,6-76,4	45,7-69,6

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer



Grafik 2. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Apelin-13 ile Gelsolin Değerleri için ROC Eğrileri

Tablo 6’da tüm hastalar (basit febril konvülziyon+ komplike febril konvülziyon) ile kontrol gruplarına göre Apelin-13 ve Gelsolin değerleri için ROC Eğrisi analizi sonuçları yer almaktadır. Apelin-13 için EAA değeri istatistiksel olarak önemlidir. Kesim noktası $>10,41$ alındığında gerçek febril konvülziyon hastaların belirlenebilmesi yüzdesi 85,7, gerçek sağamların belirlenebilme yüzdesi 52,0’dır. Gelsolin için EAA değeri istatistiksel olarak önemlidir. Kesim noktası $>44,79$ alındığında gerçek febril konvülziyon hastaların belirlenebilme yüzdesi 81,6, gerçek sağamların belirlenebilme yüzdesi 50,0’dır.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, basit ve komplike febril konvülziyon geçiren hastaların plazma GSN ve Apelin-13 düzeylerini, nörolojik bir hastalığı olmayan kontrol grubundaki çocuklarla kıyasladık. Apelin-13 düzeyleri arasında, basit ve komplike febril konvülziyon geçiren hastalarda anlamlı farklılık saptamadık. Ortalama GSN düzeyi, KFK'da, BFK'ya kıyasla belirgin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Fakat her iki hasta grubunda bu proteinlerinin düzeyinin, kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu bulduk.

Çalışmamıza Ocak 2021- Haziran 2021 tarihleri arasında kliniğimize ateşli nöbet ile başvuran yaşları 6 ay ve 6 yaş arasında değişen 42'si kız, 56'sı erkek toplam 98 hasta ve öncesinde nöbet öyküsü ve sistemik hastalığı olmayan 50 sağlıklı çocuk alındı. Hastalardan 47'si basit, 51'i komplike febril nöbet olarak değerlendirildi. BFK ile başvuran hastaların %91,5'inin, KFK ile başvuran hastaların ise %66,7'sinin başvuru anında ilk nöbetiydi. (p=0,004)

Febril nöbet, 6 ay-6 yaş arasında görülen, SSS enfeksiyonu, metabolik hastalık, travma gibi nedenler olmaksızın ateşin eşlik ettiği nöbet olarak tanımlanır (1). Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da enfeksiyonlar, aşılar, ebeveynde ateşli nöbet öyküsü ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (24,27,44).

Febril nöbetler, en sık 12-18 ay civarında görülür, 4 yaşından sonra görülme sıklığı azalır (3). Sartori ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı 108 FK'lı hastanın değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmada, hastaların %52'si erkek ve ortalama yaş 22 ay olarak bulunmuştur (97). Ülkemizde yapılan FK'lı hastalarda sosyodemografik risk faktörlerinin değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmada, hastaların %32,4'ü 18 ay altı, %28,5'i 18-35 ay arasında, %22,3'ü 3-4 yaş arasında, %16,8'i 4 yaş üzerinde bulunmuştur (6). Hastalarımızın %50'sinin nöbet anındaki yaşı 12 ay altı, %26'sının ise nöbet anındaki yaşı 12 ay-24 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızın verileri, nöbetin en sık görüldüğü yaş açısından literatür ile benzerdir.

Birinci derece akrabalarda ateşli nöbet öyküsü varlığı, riski arttırır (36). Shinnar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vakaların %25'inde birinci derece akrabada ateşli nöbet öyküsü varlığı tespit edilmiştir (88). Bethune ve arkadaşlarının, ilk ateşli nöbet ile başvuran 75 hastanın risk faktörlerini incelediği bir vaka-kontrol çalışmasında birinci derece akrabada ateşli nöbet öyküsü tek ebeveyn varlığında %9,6, iki ebeveyn varlığında %32,5, ikinci derece akrabada ateşli nöbet öyküsü varlığında ise %7,7 olarak bulunmuştur (98). Alexander KC ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, birinci derece akrabalarda ateşli nöbet öyküsünün, riski %33; kardeşte ateşli nöbet öyküsünün ise riski %20 arttırdığı gösterilmiştir (36). A. Van Esch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FK ile başvuran hastanın kardeşlerinde FK geçirme riskini %10,4 bulmuştur (101). Yine birinci derece akrabada ateşli nöbet varlığının, tekrarlayan ateşli nöbetler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (65). Çalışmamızda, basit ateşli nöbet geçiren hastalarda birinci derece akrabada ateşli nöbet öyküsü varlığı %21,3, KFK geçiren hastalarda %45,1 olarak bulunmuştur. ($p=0,018$) Kardeşte ateşli nöbet öyküsü varlığı, BFK geçiren hastaların %27,7'sinde, KFK geçiren hastaların %37,3'ünde vardır. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak tek ebeveyn, her iki ebeveyn ya da kardeşte ateşli nöbet öyküsünün, FK etyopatogenezinde risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. ($p=0.018$)

KKK, Hib gibi aşılardan uygulanmasından sonra 5 ile 14 gün içinde ateş ve buna bağlı ateşli nöbetler görülebilir (27,28). Rahbar R. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 12-15 aylıkken uygulanan kızamık içeren aşılardan, sonraki 7 ile 10 gün içinde ortaya çıkan ateşli nöbetler ile ilişkili olduğunu, bu aşılardan bağışıklamanın 16 ile 23 aylık yaş grubunda yapılmasının ise ateşli nöbet riskini daha fazla arttıracaklarını, dolayısıyla ateşli nöbetler ve bağışıklama ilişkisinin yaşa bağlı olduğunu ortaya koymuştur (99). Duffy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, üç değerlikli influenza aşısının, DTaP veya konjuge pnömokok aşılardan biriyle aynı gün uygulanmasının, influenza aşısının tek uygulandığı duruma göre daha yüksek FK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (100). Yuelian Sun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, üçüncü ve beşinci ayda yapılan DTaP-IPV-Hib aşısı, aynı gün artan ateşli nöbet riski ile ilişkilendirilmiştir (89). Çalışmamızda basit ateşli nöbetli hastalarımızın tamamı, KFK'li hastalarımızın %94,1'inin çocukluk çağı aşılardan tamdı ve aşılamadan sonraki nöbet öyküleri yoktu.

Literatürde BFK sonrası epilepsi gelişme riski %2, KFK sonrası epilepsi gelişme riski ise %6-7 oranında bildirilmiştir (102). Ailede epilepsi öyküsü, anormal nörolojik gelişim varlığı ve uzun süreli ateşli nöbetlerin birlikteliğinin epilepsi riskini arttırdığı gösterilmiştir (44). Nelson ve arkadaşlarının yaptığı geriye dönük bir çalışmada, anormal nörolojik gelişime sahip ve uzun süreli nöbet geçiren çocuklarda epilepsi gelişme riski, ateşli nöbeti olmayan çocuklara göre 18 kat fazla bulunmuştur (65). Uzun süreli ateşli nöbetlerin veya komplike ateşli nöbetlerin, takip eden TLE ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (103). Sıçanlar üzerinde, nöbet süresi ve takiben epilepsi riskinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 24 dakikalık ateşli nöbete maruz kalan sıçanların epilepsi geliştirme riski %35, 64 dakikalık ateşli nöbete maruz bırakılan sıçanlarda ise epilepsi gelişme riski %45 olarak bulunmuştur. Uzun süren ateşli nöbetler, takip eden TLE ile ilişkili bulunmuştur (104). Literatürde anormal nörolojik gelişim ve fokal nöbet varlığının, takip eden TLE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105). Shawarat ve arkadaşlarının yaptığı, ilk ateşli nöbette risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, birinci derece akrabada epilepsi öyküsü varlığı %11,4 olarak bulunmuştur (93). Verity ve Golding'in, ateşli konvülsiyonlardan sonra epilepsi riskini incelediği bir kohort çalışmasında, tekrarlayan ateşli nöbetlerin ve ailede epilepsi öyküsü varlığının, sonraki ateşsiz nöbetler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Çalışmamızda, BFK geçiren çocukların %6,4'ü, KFK geçiren çocukların %15,7'si anormal nörolojik gelişime sahip olarak değerlendirilmiştir. Yine BFK geçiren hastalarımızın %8,5'unda, KFK geçiren hastalarımızın da %33,3'ünde anne veya babada epilepsi öyküsü pozitifdir. ($p=0,003$) Ebeveynde epilepsi öyküsü, KFK'u olan çocuklarda anlamlı olarak yüksektir. Özellikle genetik epilepsilerin bir kısmı çocukluk çağında ilk nöbet atağını FK şeklinde gösterebileceğinden bu hastaların epilepsi geliştirme riski açısından daha uzun süreli takibi önerilmektedir. Bilinen en sık ateşli nöbet ilişkili epilepsiler voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimi ve GABA-A alt birimindeki mutasyonlar (SCN1A, SCN1B ve GABRG2), sonucu gelişen ve genetik epilepsy with febrile seizures plus olarak adlandırılan epilepsilerdir. Ateşli nöbet geçiren çocukların az bir kısmında saptanmışlardır. Özellikle tekrarlayan ve FSE şeklinde uzama gösteren nöbetlerde ve anormal nörolojik muayenenin eşlik ettiği olgularda akla gelmelidir. (40).

Ateşli nöbetler, genellikle ateşin hızlı yükseldiği dönemde ortaya çıkar fakat nöbet ile ilişkili ateş derecesi değişkendir (27). Shinnar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 101 Fahrenheit (38.3 °C) derecesinin üzerindeki her birim artışta nöbet riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (88). Çalışmamızda BFK geçiren hastaların %61,7'sinin, KFK geçiren hastaların %64,7'sinin nöbet anındaki ateşi 38°C-38.9°C aralığında bulunmuştur. Yine çalışmamızda hastalarımızın %18,3'ü vücut sıcaklığı 37,5-37,9°C arasında nöbet geçirmişken, vücut sıcaklığı 38.0-38,9°C arasında bu oran %63,3 olarak izlemiştir. Bu durum ateş derecesinin nöbet sıklığını arttırdığını düşündürmektedir.

AAP, FK ile başvuran her çocukta rutin kan sayımı yapılmasını önermemektedir. Fizik muayene ile ateşin odağı belirlenmeli ve etiyolojiye yönelik tedavi verilmelidir, ancak ateşin etkeni belirlenemediği zaman LP yapılmalı ve menenjit ekarte edilmelidir (1). Tam kan sayımında beyaz küre yüksekliği veya düşüklüğü; viral, bakteriyel etken ayrımı açısından faydalı olabilir. Yiğit ve arkadaşlarının, 142 ateşli nöbet geçiren çocuğun geriye dönük incelemesinde, BFK geçiren hastaların ortalama WBC değeri $13,25 \pm 6,03$, KFK geçiren hastaların ortalama WBC değeri $14,24 \pm 5,6$ olarak bulunmuştur (90). Van Stuijvenberg ve arkadaşları, FK ile başvuran 197 hastanın beyaz küre değerlerini karşılaştırdığı çalışmada, hastaların yalnızca %36'sında lökositoz saptamıştır (106). Buna karşın İran'da yapılan kesitsel bir çalışmada, FK ile başvuran çocukların beyaz küre değerlerindeki yükseklik kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (107). Çalışmamızda BFK geçiren hastaların %57,4'ünün WBC değeri 10.000 $\mu\text{l/ml}$ üzeri, KFK geçiren hastaların ise %45,1'inin WBC değeri 10.000 $\mu\text{l/ml}$ üzeri olarak değerlendirilmiştir. Basit ve komplike nöbetler arasındaki beyaz küre sayılarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu durumun etiyolojinin her iki nöbette de en sık etken olan viral enfeksiyon olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu durum FK nöbet süresine sadece enfeksiyonun değil daha birçok faktörün etkili olduğunu düşündürmektedir.

CRP, vücutta oluşan inflamatuvar yanıtın 24-48 saat sonra yükselir. Karaciğerde üretilir, normal serum değeri 0-3 mg/L'dir. Yüksek CRP değerleri, enfeksiyon varlığını düşündürse de, normal CRP değerleri her zaman enfeksiyon olmadığını ekarte ettirmez. Romanovska ve arkadaşları, ateşli nöbeti olmayan çocuklara kıyasla, ateşli nöbet ile

başvuran çocuklarda CRP'nin yüksek olduğunu göstermiştir (108). Çalışmamızda basit ateşli nöbet ile başvuran hastaların %55'inde, komplike ateşli nöbet ile başvuran hastaların %54,9'unda yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Anemi, hemoglobinin düzeyinin yaş grubuna normal değerin 2 standart sapma altında olmasıdır. 6-24 ay aralığında en sık görülen nedeni nutrisyonel anemi olup, bunun da ek sık nedeni demir eksikliği anemisi (109). Literatürde demir eksikliği durumları, nefes tutma nöbetleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (91). Soheilipor ve arkadaşlarının 158 FK'lı hastayı, 149 kontrol grubuyla kıyasladığı bir çalışmada, FK'lı hastalarda anemi prevalansını, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulup ateşli nöbetler ve anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (110). İran'da, FK'sı olan çocuklarla, sağlam çocukların hemoglobin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, FK geçiren çocukların %68'inde hemoglobin düzeyi 11 mg/dl'nin altında, kontrol grubunun ise %39'unun hemoglobin düzeyi 11 mg/dl'nin altında bulunmuştur (111). Aneminin ateşli nöbetlere yatkınlık oluşturmaya açısından anlamlı bir çalışmadır. Çalışmamızda BFK'sı olan çocukların %72,3'ünde, KFK'sı olan çocukların %66,7'sinde hemoglobin düzeyi 11 mg/dl üzeri olarak değerlendirilmiştir. En düşük hemoglobin düzeyi 8,5 mg/dl, en yüksek hemoglobin düzeyi 13,2 mg/dl bulunmuştur. Hemoglobin düzeyi ve nöbet süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Aneminin derecesi ve nöbet süresi arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gelsolin, hücre şeklini belirleyen, aktin filamanına bağlanan, kalsiyum bağlayan bir proteindir (69). Plazma GSN, memeli kanında 200-300 mcg/ml konsantrasyonunda bulunur (70). Kalsiyum iyonu nörotransmitter salınımını ve sinaptik plastisiteyi kontrol eder, aktin depolimerizasyonunu indükler. Hücre içi kalsiyumun geçici yükselmeleri lokal değişikliklere neden olurken, sürekli yükseklikleri geri dönüşümsüz nörodejenerasyona yol açabilir. Hücre içi kalsiyum artışı, mitokondriyal kalsiyum düzeyini de artırır. Mitokondriyal kalsiyumun aşırı artışı, mitokondride ATP üretimini uyarır, artan ATP hücre içinde serbest elektron kaçağına neden olur. Serbest elektron kaçağı da oksijen radikallerinin üretimini arttırarak hücreyi apoptoza sürükler (114).

Furukawa ve arkadaşlarının fareler ile yaptığı bir çalışmada, GSN içermeyen hipokampal nöronlar, gelsolin içeren nöronlara kıyasla, glutamatın yol açtığı nöronal eksitoksisiteye, hücre içine kalsiyum akışı yoluyla maruz kalmıştır. Bu çalışma, GSN'in, eksitotoksik nöronal hasarı azalttığını gösteren, gelsolinin nöroprotektif rolünü vurgulayan bir çalışmadır (75). Harms ve arkadaşları, gelsolin eksikliği olan nöronlarda aziridinyum, staurosporin, thapsigargin gibi toksik ajanlara maruz kaldıktan sonra apoptozun arttığını göstermiştir. Bu çalışmada, gelsolinin anti-apoptotik etkisi vurgulanmıştır (96). Gelsolin, nöbet sonrası akut dönemde restorasyonda etkili ve inflamasyonu baskılayan nöroprotektif ajanlardan biridir, sitotoksik hasarı azaltır. Çalışmamızda BFK ile başvuran hastalarda ortalama GSN düzeyi 93,95 mcg/ml, KFK ile başvuran hastalarda 165,60 mcg/ml, kontrol grubundaki çocuklarda ise ortalama GSN düzeyi 47,85 mcg/ml olarak bulunmuştur. ($p<0,001$) Kontrol grubundaki GSN düzeyleri, hasta grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Grafik 2'de hasta ve kontrol gruplarına göre gelsolin için eğri altında kalan alan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. Kesim noktası $>44,79$ alındığında gerçek febril konvülsiyon hastalarının belirlenebilme yüzdesi (duyarlılık) %81,6, gerçek sağlamaların belirlenebilme yüzdesi (özgüllük) %50'dir. GSN için kesim noktası $>44,79$ alındığında, pozitif prediktif değer %76,2, negatif prediktif değer %58,1'dir.

380 aminoasitli bir peptid olarak tanımlanan Apelin reseptörü; böbrek, kalp, mide gibi organların yanı sıra merkezi sinir sistemi korteksinde, hipokampus, talamus, striatum ve serebellumda bulunur. APJ reseptörünün endojen ligandı olarak tanımlanan 77 aminoasitlik bir peptid olan Apelin ise, sıvı homeostazı, kardiyovasküler sistem, angiogenez ve merkezi sinir sisteminde rol oynar (82). Birçok izoformu bulunan Apelin'in, apelin-12, 13, 17, 36 biyoaktif formları, Apelin-13 ve apelin-36 ise ana formlarıdır (85). Pentilentetrazol (PTZ), GABA-A reseptör antagonistidir. PTZ, merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyonu arttıran sitokinleri salgılayan astrositleri aktive eder. Kalantaripour ve arkadaşları, erkek wistar şıçanlarının hipokampusunda, PTZ ile indüklenen nöbetlerin, Apelin-13 tedavisi ile gerilediğini göstermiştir (86). Bu çalışmada Apelin-13'ün nöroprotektif ve antikonvülzan rolü gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları, vasküler demansa sahip farelerin lateral ventriküllerine Apelin-13 enjekte ettiklerinde, bu farelerin beyinde kaspazların neden olduğu tahribatin azaldığı, apoptozun inhibe olduğunu göstermiştir (112). Shan Shan ve arkadaşları, orta serebral

arterlerinde iskemi oluşturulan farelerin beyne Apelin-13 enjekte ettiklerinde, kaspazların ekspresyonunun azaldığını, aşırı otofaji ve apoptozun inhibe olduğunu göstermiştir (113). Bu iki çalışma da Apelin-13'ün nöroprotektif rolünü vurgulayan çalışmalardır. Zhang ve arkadaşları, temporal lob epilepsi ile takipli farelerin beyin dokusunda, kontrollere kıyasla apelin düzeylerinin artmış olduğunu gösterdi (92). Artan Apelin-13 düzeylerinin nöbete karşı savunma mekanizması mı yoksa nöbete neden olan etiyolojik faktörlerden biri mi olduğunu ayırt etmek için ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BFK ile başvuran hastalarda ortalama Apelin-13 düzeyi 33,15 ng/L, KFK ile başvuran çocuklarda ortalama Apelin-13 düzeyi 41,59 ng/L, kontrol grubundaki çocuklarda ise Apelin-13 düzeyi 10,38 ng/L bulunmuştur. ($p<0,001$) Apelin-13 düzeyleri hasta grubuna kıyasla, kontrol grubunda istatistik olarak düşük bulunmuştur. Grafik-2'de, Apelin-13 için EAA değeri istatistiksel olarak önemlidir. Kesim noktası $>10,41$ alındığında gerçek FK hastalarının belirlenebilme yüzdesi (duyarlılık) 85,7, gerçek sağlamaların belirlenebilme yüzdesi (özellik) 52,0'dır.

Apelin-13 ve Gelsolinin'in duyarlılığının yüksek olması, ateşli nöbetlerin; jitteriness, ateş reaksiyonu, habitüel dalma gibi nöbet ile karışabilen nonkonvülsif durumlardan ayrımını sağlamada kullanılan bir marker olmasında yarar sağlayabilir. Ayırıcı tanıda sıkça kullandığımız CRP, prokalsitonin gibi akut faz reaktan proteinlerinden biri olup olmayacağı ileride yapılacak çalışmalarla anlaşılabilecektir. Çalışmamız, febril konvülsiyonda pediatrik yaş grubunda Apelin-13 ve GSN'in kontrol grubuna göre düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk insan çalışmasıdır.

Çalışmamız Apelin-13'ün kaspaz aracılı nöronal apoptozis ve hücre ölümünü engelleyerek ve bu eksitoksik hasarın modülasyonunu düzenleyerek akut ve kronik dönem etkileri olan FK da etiyopatogeneze ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Tekrarlayan FK sonucu eksitoksik hasar ve hipokampal nöronal kayıp sonrası gelişen ve erişkin dönemde en sık görülen TLE'deki rolü için de erişkin çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

BFK ve KFK geçiren hastalarla, kontrol grubunda Apelin-13 ve Gelsolin düzeylerini karşılaştırdığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur;

1. Cinsiyet dağılımı gruplarda benzerdi, istatistiksel fark bulunmadı.
2. Hastaların büyük kısmının nöbet anındaki yaşı 6-24 ay olarak bulundu.
3. Hastaların büyük kısmının başvuru anında ilk nöbetiydi. ($p=0,004$)
4. Ebeveynde ateşli nöbet öyküsü, KFK grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu. ($p=0,018$)
5. Anormal nörolojik gelişim öyküsü, KFK grubunda yüksek bulundu ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.
6. Her iki hasta grubunda nöbet anındaki vücut sıcaklığı, ortalama $38,0-38,9^{\circ}\text{C}$ bulundu.
7. Ailede epilepsi öyküsü, KFK grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu. ($p=0,003$)
8. Hastaların WBC, Hb ve CRP değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı.
9. BFK ve KFK hastaları arasında Apelin-13 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı, fakat her iki hasta grubundaki Apelin-13 düzeyleri, kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$)
10. BFK ve KFK hastaları arasında Gelsolin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı, fakat her iki hasta grubundaki Gelsolin düzeyleri, kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$)

Apelin-13 ve GSN düzeyleri hasta grubuna kıyasla, kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuçlar bu proteinlerin FK etiyopatogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu proteinlerin nöroprotektif özelliklerinin olması, savunma mekanizması olarak post konvülsif dönemde nöronal hasarı azaltmak amacıyla yükseldiği olasılıklarını akla getirmektedir. Apelin-13 ve GSN'in, FK'a yaklaşımda ve özellikle ateşli nöbetle ilişkili kronik süreçte gelişen epilepsileri öngörmede bir biyobelirteç olup olmayacağı ileride yapılacak kontrollü çalışmalarla belirlenecektir.

Çalışmamızın sonuçları FK'a yaklaşımı ve ilerde tedavi prensiplerinde değişikliklere yol açabilmesi açısından önemlidir. Çalışmamız, febril konvülziyonda pediatrik yaş grubunda Apelin-13 ve GSN'in kontrol grubuna göre düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk insan çalışmasıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Duffner PK, Berman PH, Baumann RJ, Fisher PG, Green JL, Schneider S, et al. Clinical practice guideline - Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389–94.
2. Türk Nöroloji Derneği, Çocuk ve Ergen Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı 2015.
3. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384–95.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
5. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120(3):479–90.
6. Ateşoğlu M, İnce T, Lülecı D, Ergör A, Aydın A. Sociodemographic risk factors for febrile seizures: A school-based study from Izmir, Turkey. *Seizure*. 2018;61(April):45–9.
7. Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor $\gamma 2$ subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *J Neurosci*. 2006;26(9):2590–7.
8. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*. 2002;43(8):920–3.
9. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood [Internet]*. 1996;87(6):2095–147. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V87.-6.2095.bloodjournal8762095>
10. Fukui M, Imamura R, Umemura M, Kawabe T, Suda T. Pathogen-Associated Molecular Patterns Sensitize Macrophages to Fas Ligand-Induced Apoptosis and IL-1 β Release. *J Immunol*. 2003;171(4):1868–74.
11. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20(2):197–216.
12. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2017;60:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.010>
13. Cardoso FL, Herz J, Fernandes A, Rocha J, Sepodes B, Brito MA, et al. Systemic inflammation in early neonatal mice induces transient and lasting neurodegenerative effects. *J Neuroinflammation [Internet]*. 2015;12(1):1–18. Available from: ???
14. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, Qulu L. The Pathogenesis of Fever-Induced Febrile Seizures and Its Current State. *Neurosci Insights*. 2020;15.
15. Jäkel S, Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: A journey through the history

- of their ablation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(February):1–17.
16. Choi SH, Aid S, Bosetti F. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(4):174–81.
 17. Sharon S. Evans, Elizabeth A. Repasky, and Daniel T. Fisher, Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2015 Jun 27 [cited 2021 Aug 21];15(6):335–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976513/>
 18. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol.* 2005;57(1):152–5.
 19. 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(8–9):810–6.
 20. Heida JG, Pittman QJ. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia.* 2005;46(12):1906–13.
 21. James G. Heida, Solomon L. Moshe, and Quentin J. Pitmann The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Aug 21];31(5):388–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217733/>
 22. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000;130(4 SUPPL.):1007–15.
 23. Wang S, Cheng Q, Sundee M, Yang J, Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons - PubMed [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10640285/>
 24. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):469–72.
 25. Hall C B, Long C, Schnabel K, Caserta M, McIntyre K, Costanzo M, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Aug 18 [cited 2021 Aug 21];331(7):432–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035839/>
 26. Millichap JG, Millichap JJ. Role of Viral Infections in the Etiology of Febrile Seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;35(3):165–72.
 27. Ateşli nöbetlerin klinik özellikleri ve değerlendirilmesi - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/-clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures?topicRef=96573&source=related_link
 28. Deng L, Wood N, Danchin M, Seizures following vaccination in children: Risks, outcomes and management of subsequent revaccination. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Aug 21];49(10):644–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015677/>
 29. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mulloly JP, et al. The risk of

- seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Aug 30 [cited 2021 Aug 21];345(9):656–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547719/>
30. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1995 Mar 4 [cited 2021 Aug 21];345(8949):567–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7619183/>
 31. Deng L, Gidding H, Macartney K, Crawford N, Buttery J, Gold M, et al. Postvaccination febrile seizure severity and outcome. *Pediatrics*. 2019;143(5).
 32. Kwak BO, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* [Internet]. 2017;52:27–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.009>
 33. JL B. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2021 Aug 21];131(2S-2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11160590/>
 34. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: A possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*. 2002;43(7):740–3.
 35. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D’Apuzzo A, et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: Case-control study in children under 2 years. *Br Med J*. 1996;313(7053):343.
 36. Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: An overview. *Drugs Context*. 2018;7:1–12.
 37. Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, Sanefuji M, Takemoto M, Sakamoto K, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: Case-control association studies. *Brain Dev* [Internet]. 2010;32(1):57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.018>
 38. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci*. 2014;25(1):129–61.
 39. OMIM - İnsanda Çevrimiçi Mendel Kalıtımı [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://omim.org/>
 40. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev* [Internet]. 2009;31(5):359–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.014>
 41. Shellhaas RA, Camfield CS, Camfield PR. Febrile Seizures. *Encycl Neurol Sci*. 2014;34(12):281–2.
 42. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al. Distribution Of Febrile Seizure Duration And Associations With Development. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Aug 21];70(1):93. Available from: [/pmc/articles/PMC3134598/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2134598/)
 43. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. *Pediatr Ann*.

- 2013;42(12):249–54.
44. Kurlermann G. Febrile seizures. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2020;44–52.
 45. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy.
 46. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Pellock JM, O'dell C, Lewis D V, et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures Results of the FEBSTAT study. 2008 [cited 2021 Aug 21]; Available from: www.neurology.org
 47. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: Short-term outcome. *Neurology*. 1996;47(2):562–8.
 48. Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, Jankovic J. Transient and Developmental Movement Disorders in Children. *Mov Disord Child*. 2016;69–78.
 49. Haydel MJ, Saeed W. Pediatric Head Trauma. *J Emergencies, Trauma Shock* [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2021 Aug 21];4(3):403–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537029/>
 50. Otto WR, Paden WZ, Connors M, Joerger T, Buzi A, Rizzi M, et al. Suppurative Intracranial Complications of Pediatric Sinusitis: A Single-Center Experience. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(3):309–16.
 51. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: Neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms*. 2021;9(3):1–12.
 52. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev*. 2018;15(1):22–9.
 53. Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy): A Retrospective Study of 16 Patients. 2007 [cited 2021 Aug 21]; Available from: <http://jcn.sagepub.com/http://jcn.sagepub.com/content/22/2/185http://www.sagepublications.comhttp://jcn.sagepub.com/cgi/alertsEmailAlerts:http://jcn.sagepub.com/>
 54. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: Emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):259–65.
 55. Febrile DO, Cause C, Question SC, Strategy S. Archimedes Question 1 do Febrile Convulsions Cause Csf You are asked to review a previously department following a generalised In a child with a febrile convulsion Medline was searched with the PubMed bar puncture OR blood brain barrier) Table 1 Do febrile. 2012;97(2).
 56. Guillou T, Carbajal R, Rambaud J, Titomanlio L, de Pontual L, Biscardi S, et al. Predictors of clinically urgent intracranial pathology at neuroimaging in children with complex febrile seizures: a retrospective cross-sectional study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(2):349–60.
 57. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: Risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):445–50.

58. Lux AL. Treatment of febrile seizures: Historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev* [Internet]. 2010;32(1):42–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.016>
59. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(4):285.
60. Ateşli nöbetlerin tedavisi ve prognozu - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures>
61. Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. 2008 [cited 2021 Aug 21]; Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/
62. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185–97.
63. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of Recurrent Febrile Seizures A Prospective Cohort Study Editor's Note: Febrile seizures remain a hot topic, and the authors continue to provide us with valuable information. *Comprehensive Epilepsy. Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1997;151:371–8. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
64. Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Isono H, Numata H, Suzuki T, et al. Predictors of recurrent febrile seizures during the same febrile illness in children with febrile seizures. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;411(November 2019):116682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116682>
65. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of Epilepsy in Children Who Have Experienced Febrile Seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029–33.
66. Sanon NT, Desgent S, Carmant L. Atypical Febrile Seizures, Mesial Temporal Lobe Epilepsy, and Dual Pathology. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:1–9.
67. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: An mri volumetric study. *Neurology*. 1993;43(6):1083–7.
68. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2021 Aug 21];53(8):1742–1742. Available from: <https://n.neurology.org/-/content/53/8/1742>
69. Yin HL, Kwiatkowski DJ, Mole JE, Cole FS. Structure and biosynthesis of cytoplasmic and secreted variants of gelsolin. *J Biol Chem*. 1984;259(8):5271–6.
70. Bucki R, Levental I, Kulakowska A, Janmey P. Plasma Gelsolin: Function, Prognostic Value, and

- Potential Therapeutic Use. *Curr Protein Pept Sci*. 2008;9(6):541–51.
71. Kwiatkowski DJ, Mehl R, Izumo S, Nadal-Ginard B, Yin HL. Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J Biol Chem*. 1988;263(17):8239–43.
 72. Candiano G, Bruschi M, Pedemonte N, Caci E, Liberatori S, Bini L, et al. Gelsolin secretion in interleukin-4-treated bronchial epithelia and in asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1090–6.
 73. Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem*. 1997;69(3):995–1005.
 74. Jagadish T, Pottiez G, Fox HS, Ciborowski P. Plasma gelsolin accumulates in macrophage nodules in brains of simian immunodeficiency virus infected rhesus macaques.
 75. Furukawa K, Fu W, Li Y, Witke W, Kwiatkowski DJ, Mattson MP. The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1997;17(21):8178–86.
 76. Piktel E, Levental I, Durnas B, Janmey PA, Bucki R. Plasma gelsolin: Indicator of inflammation and its potential as a diagnostic tool and therapeutic target. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
 77. Chauhan VPS, Ray I, Chauhan A, Wisniewski HM. Binding of gelsolin, a secretory protein, to amyloid β -protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;258(2):241–6.
 78. Bucki R, Cruz K, Pogoda K, Eggert A, Chin LK, Ferrin M, et al. Enhancement of Pulmozyme activity in purulent sputum by combination with poly-aspartic acid or gelsolin. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2015;14(5):587–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.02.001>
 79. García-Expósito L, Ziglio S, Barroso-González J, de Armas-Rillo L, Valera MS, Zipeto D, et al. Gelsolin activity controls efficient early HIV-1 infection. *Retrovirology*. 2013;10(1):1–21.
 80. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):1–9.
 81. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1140–8.
 82. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. O sistema apelinérgico: Papel na fisiologia e patologia humanas e potenciais aplicações terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):343–9.
 83. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471–6.
 84. Lee DL, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2000;74(1):34–41.
 85. Liu J, Liu M, Chen L. Novel pathogenesis: Regulation of apoptosis by Apelin/APJ system. *Acta*

- Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2017;49(6):471–8.
86. Kalantaripour TP, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Pasban-Aliabadi H. Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;84(2016):258–63.
 87. O'Donnell LA, Agrawal A, Sabnekar P, Dichter MA, Lynch DR, Kolson DL. Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury. *J Neurochem*. 2007;102(6):1905–17.
 88. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk Factors for a First Febrile Seizure: A Matched Case-Control Study. *Epilepsia*. 1995;36(4):334–41.
 89. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, et al. Risk of Febrile Seizures and Epilepsy After Vaccination With Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, and Haemophilus Influenzae Type b. [cited 2021 Aug 21]; Available from: www.jama.com
 90. Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli HC, Ozbek AE, Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(3):554–9.
 91. Papageorgiou V, Vargiami E, Kontopoulos E, Kardaras P, Economou M, Athanassiou-Mataxa M, et al. Association between iron deficiency and febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2015;19(5):591–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.05.009>
 92. Zhang X, Peng X, Fang M, Zhou C, Zhao F, Zhang Y, et al. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides* [Internet]. 2011;32(9):1793–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.08.006>
 93. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(5):SC10–3.
 94. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: A national cohort study. *Br Med J*. 1991;303(6814):1373–6.
 95. Feldt J, Schicht M, Garreis F, Welss J, Schneider UW, Paulsen F. Structure, regulation and related diseases of the actin-binding protein gelsolin. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 21];20. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/structure-regulation-and-related-diseases-of-the-actinbinding-protein-gelsolin/189DA7129C426E4B8597A55E288AF2D1>
 96. Harms C, Bösel J, Lautenschlager M, Harms U, Braun JS, Hörtnagl H, et al. Neuronal gelsolin prevents apoptosis by enhancing actin depolymerization. [cited 2021 Aug 21]; Available from: www.sciencedirect.com.
 97. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):82–90.

98. Bethune P, Dooley J, Camfield C. Which Child Will Have Febrile Seizure ? 2015;9:3–7.
99. Rowhani-rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ, et al. Effect of Age on the Risk of Fever and Seizures Following Immunization With Measles-Containing Vaccines in Children. 2015;7236(12):1111–7.
100. Duffy J, Weintraub E, Hambidge S J, Jackson LA, Kharbanda EO, Klein NP, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Aug 21];138(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273711/>
101. Esch AV, Steyerberg EW, Dujin CM, Offringa M , Lubsen GD, Steensel Moll HA Van. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1998 [cited 2021 Aug 21];157(4):340–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578974/>
102. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures *plus* (GEFS+). *Epileptic Disord* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Aug 21];17(2):124–33. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/epd/edocs/febrile_seizures_and_genetic_epilepsy_with_febrile_seizures_plus_gefs__304516/article.phtml?tab=texte
103. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I—Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6478):1307.
104. Dube M, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, et al. Epileptogenesis Provoked by Prolonged Experimental Febrile Seizures : Mechanisms and Biomarkers. 2010;30(22):7484–94.
105. Scantlebury MH, Heida JG, Scantlebury MH, Heida JG. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. *Epilepsy Res*. 2010;89:27–33.
106. Van Stuijvenberg M, Moll HA, Steyerberg EW, Van Gijssel EN, Moons KGM, Derksen-Lubsen G. The duration of febrile seizures and peripheral leukocytosis. *J Pediatr*. 1998;133(4):557–8.
107. Rahbarimanesh AA, Salamati P, Ashrafi M, Sadeghi M, Tavakoli J. Leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate as diagnostic factors in febrile convulsion. *Acta Med Iran* [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 21];49(7):447–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960077/>
108. Romanowska KG–, Żaba Z, Panieński P, Steinborn B, Szemień M, Głębocka MŁ–, et al. The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Aug 21];7(7). Available from: [/pmc/articles/PMC5516596/](https://pmc/articles/PMC5516596/)
109. Türkiye Milli Pediatri Derneği Ve Yandal Dernekleri İşbirliği İle Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları.
110. Soheilipoor F, Tavasoli A, Babasafari Z, Md R, Md TA, Neurology P, et al. The Association between Failure to Thrive or Anemia and Febrile Seizures in Children between 6 Months to 6 Years Old Age. *Iran J Child Neurol Summer*. 2018;12(3).

111. Sultan A, Fayaz M, Khan A N, Fayaz A. Relationship between anaemia and simple febrile convulsions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug 21];25(1–2):156–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25098083/>
112. Wang D, Wang Y, Shan M, Chen J, Wang H, Sun B, et al. Journal Pre-proof Apelin receptor homodimer inhibits apoptosis in vascular dementia. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112739>
113. Shao Z-Q, Dou S-S, Zhu J-G, Wang H-Q, Wang C-M, Cheng B-H, et al. Apelin-13 inhibits apoptosis and excessive autophagy in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 21];16(6):1044. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34241111/>
114. Çiftçi N, Tarihi G, Üniversitesi G, Fakültesi T, Biyokimya T, Yazar S, et al. Hücre İçi Kalsiyum Sinyali, Apoptoz ve Kanser Progresyonunda Kalsiyum Kanallarının (Voc, Trp ve Soc Kanalları) Rolü. *Manisa CBU J Inst Heal Sci*. 2017;2017(3):1021–7.
115. Sattar S, Saha S K, Parveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed A U, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Aug 23];23(4):676–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481585/>