

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



**AFEBRİL VE FEBRİL KONVÜLZİYONLU OLGULARDA
ANTİKONVÜLZAN TEDAVİYE YANIT SÜRESİ İLE SİTOKROM P450
POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUAZZEZ ŞEKER GEZİCİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. EYLEM ULAŞ SAZ

İZMİR, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, tez sürecimde desteğini esirgemeyen başta saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Eylem Ulaş SAZ’a,

Tez çalışmamın genetik araştırmasına büyük katkıda bulunan başta kıymetli hocam Doç. Dr. Tahir ATİK olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bölümü çalışanlarına,

Tez çalışmamın her adımında büyük emek ve özveri ile katkıda bulunan değerli ablam Dr. Durdugül EMECEN ve istatistiksel analizinde yardımcı olan değerli eşi Dr. Ahmet EMECEN’e,

Asistanlık ve tez sürecimde desteğini esirgemeyip beni cesaretlendiren sevgili abim Uzm. Dr. Caner TURAN’a

Hasta toplama sürecimde yardımı dokunan tüm asistan arkadaşlarıma ve Ege Üniversitesi Çocuk Acil hemşireleri ile personellerine,

Asistanlık sürecimi acısıyla tatlısıyla beraber geçirdiğim eşkıdemlerime,

Tıp fakültesine başladığım ilk günden beri İzmir’de yüzümü hep güldüren sevgili ‘nokta grubu’ aileme,

Hayatımın tüm dönemlerinde yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Melike Nur BEDİR’e,

Bu günlere gelmemde şüphesiz en büyük desteği olan canım aileme,

Her zaman yanımda olan, yüzümü güldürüp motive eden yol arkadaşım Dr. Barış GEZİCİ’ye,

Yaşam için emek verdiğimiz bu yolda elimizi umutla sıkı sıkı tutan tüm bebek ve çocuklara sonsuz teşekkürler.

Dr. Muazzez ŞEKER GEZİCİ

İZMİR, 2024

KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik hormon

AEİ: antiepileptik ilaç

ALL: akut lenfoblastik lösemi

AUC: eğri altındaki alan (area under the curve)

BKH: beyaz kan hücresi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C reaktif protein

DTaB: Difteri, tetanoz aseüler boğmaca

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

EEG: Elektroensefalografi

FK: Febril konvülziyon

GABA: gama-aminobutirik asit

GKS: glaskow koma skalası

GLUT: Glukoz transport defektleri

HGVS: İnsan Genomu Varyasyon Topluluğu (Human Genome Variation Society)

HHV-6: Human Herpes virüs 6

HHV-7: Human Herpes virüs 7

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virüs)

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)

IV: İntravenöz

İKK: intrakranial kanama

İM: İntramuskuler

KKK: kızamık kabakulak kızamıkçık

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NMDA: N-metil D-aspartat

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

SE: Status epileptikus

SNP: tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)

SSPE: Subakut sklerozan panensefalit

SSS: Santral sinir sistemi



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
KISALTMALAR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	14
2.GENEL BİLGİLER	16
1.1. KONVÜLZİYONLAR.....	16
1.1.1. FEBRİL KONVÜLZİYONLAR.....	17
1.1.1.1. TANIM	17
1.1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	17
1.1.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	17
1.1.1.2.1. Ateş	17
1.1.1.2.2. Enfeksiyon	18
1.1.1.2.3. Bağışıklama.....	18
1.1.1.2.4. Genetik.....	18
1.1.1.2.5. Diğer Risk Faktörleri	19
1.1.1.3. FEBRİL KONVÜLZİYON TEKRARLAMA RİSK FAKTÖRLERİ.....	20
1.1.1.4. BASİT FEBRİL KONVÜLZİYONLAR.....	20
1.1.1.5. KOMPLİKE FEBRİL KONVÜLZİYONLAR.....	20
1.1.2. AKUT SEMPTOMATİK NÖBET	21
1.1.3. AFEBRİL KONVÜLZİYONLAR	21
1.1.3.1. PROVAKE EDİLMEMİŞ NÖBET.....	21
1.1.3.2. EPİLEPSİ.....	21
1.1.3.2.1. TANIM	21
1.1.3.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	22
1.1.3.2.3. EPİLEPSİ SINIFLANDIRMASI	22

1.1.3.2.3.1. NÖBET BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİNE GÖRE EPİLEPSİ SINIFLAMASI	24
1.1.3.2.3.1.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler	24
1.1.3.2.3.1.2. Jeneralize Nöbetler	24
1.1.3.2.3.1.3. Başlangıç Tipi Belirlenemeyen Nöbetler	25
1.1.3.2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ	26
1.1.3.2.4.1. Yapısal Nedenler	26
1.1.3.2.4.2. Genetik Nedenler	26
1.1.3.2.4.3. Metabolik Nedenler	26
1.1.3.2.4.4. Enfeksiyöz Nedenler	27
1.1.3.2.4.5. İmmün Nedenler	27
1.1.3.2.4.6. İdiopatik Nedenler	27
1.1.3.3. STATUS EPİLEPTİKUS	29
1.1.3.3.1. TANIM	29
1.1.3.3.2. EPİDEMİYOLOJİ	30
1.1.3.3.3. STATUS EPİLEPTİKUS SINIFLAMASI	30
1.1.3.3.3.1. Semiyoloji/Eksen 1	30
1.1.3.3.3.2. Etiyoloji/Eksen 2	30
1.1.3.3.3.3. EEG'ye Göre Status Epileptikus Sınıflaması/Eksen	31
1.1.3.3.3.4. Yaşa Göre Status Epileptikus Sınıflaması/Eksen 4	32
2.2.3.4. REFRAKTER STATUS EPİLEPTİKUS	32
2.2. KONVÜLZİYONLARIN ACİL SERVİSTEKİ TEDAVİSİ	33
2.2.1. STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE ÖZELLİKLERİ	35
2.2.1.1. BENZODİAZEPİNLER	35
2.2.1.1.1. Midazolam	35
2.2.1.1.2. Diazepam	36
2.2.1.1.3. Lorazepam	38
2.2.1.2. UZUN ETKİLİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR	38
2.2.1.2.1. Fenitoin/Fosfenitoin	38
2.2.1.2.2. Valproik Asit	38
2.2.1.2.3. Fenobarbital	39
2.2.1.2.4. Levetirasetam	39
3.1.1.1. ANESTEZİK AJANLAR	39

2.2.1.2.1. Pentobarbital	39
2.2.1.2.2. Ketamin.....	40
2.2.1.2.3. Propofol	40
2.2.1.2.4. Tiyopental	40
3.3. İLAÇ METABOLİZMASI VE SİTOKROM P450	42
3.3.1. Diazepam Tedavisi ve CYP2C19 Genotipi	44
2.GEREÇ VE YÖNTEM	49
2.1. ÇALIŞMADA ARAŞTIRILMASI HEDEFLENEN POLİMORFİZMLER.....	50
2.2. MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR.....	51
2.2.1. DNA İzolasyonu.....	51
2.2.2. Dizi Analizi	51
2.2.2.1. Hedeflenen Bölgelerin Amplifikasyonu Amacıyla Uygun Primerlerin Seçimi	52
2.2.2.2. Hedeflenen Bölgelerin PCR ile Çoğaltılması	52
2.2.2.2.1. Primerlerin Sulandırılması.....	52
2.2.2.2.2. PCR Reaksiyon Karışımı.....	52
2.2.2.2.2.1. PCR Miks Hazırlanışı.....	52
2.2.2.2.2.2. İzlenen PCR Programı	53
2.2.2.3. Çoğaltılan Bölgelerin Jel Elektroforezi ile Doğrulanması.....	53
2.2.2.4. Saflaştırma	53
2.2.2.5. Sonlandırıcı Nükleotidler ile PCR.....	53
2.2.2.5.1. İzlenen PCR Programı	55
2.2.2.6. Saflaştırma	55
2.2.2.7. Dizi Analizi	55
2.2.2.8. Sonuçların Analizi	55
3. BULGULAR	56
3.1. Demografik Bulgular	56
3.2. Başvuru Değerlendirmesi	59
3.3. Tedavi Algoritması ve Hasta Progresi	60
3.4. Yan Etkiler	65
3.5. Laboratuvar Özellikleri	66
3.6. CYP2C19 Polimorfizmleri ve Kliniğe Etkisi	68
4. TARTIŞMA.....	80
5. KAYNAKLAR.....	92

TABLÖLAR LİSTESİ

1- Tablo: Epileptik Nöbet Etiyolojileri	28
2- Tablo: ILAEye Göre Status Epileptikusta EEG Modelleri	32
3- Tablo: Pediatrik Status Epileptikus Tedavi Algoritması	40
4- Tablo: Genotipe Göre CYP2C19 Fenotipinin Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu Ataması	46
5- Tablo: CYP2C19 Alelleri İçin Terminoloji	48
6- Tablo: Febril/Afebril Konvülsiyonlarda Yaş ve Cinsiyet	57
7- Tablo: Epilepsi Varlığı/AEI Kullanımı/Kronik Hastalık Varlığı	57
8- Tablo: Konvülsiyonlara Eşlik Eden Bulgular	58
9- Tablo: Başvuru Anındaki İlk Değerlendirme	60
10- Tablo: Laboratuvar ve Cinsiyet İlişkisi	66
11- Tablo: Laboratuvar ve Nöbet Süresi Arasındaki İlişki	67
12- Tablo: CYP2C19*2,*3*17 Genotipleri	68
13- Tablo: CYP2C19*2,*3*17 Allel Sıklığı	69
14- Tablo: CYP2C19*2,*3*17 Genotiplerinin Türk Popülasyonu İle Karşılaştırılması	70
15- Tablo: CYP2C19*2,*17 Genotip-Fenotip İlişkisi	70
16- Tablo: Polimorfizm ve Respiratuar Yan Etki İlişkisi	71
17- Tablo: Fenotip Yan Etki Şekli	72
18- Tablo: Polimorfizm ve Nöbet Süresi İlişkisi	74
19- Tablo: Polimorfizm ve Nöbet Tekrarlaması Arasındaki İlişki	75
20- Tablo: CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17 Polimorfizm Bulguları	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

1. Şekil: Epilepsi/ Nöbet Tipleri Sınıflaması	23
2. Şekil: Epileptik Nöbetlerin Başlangıç Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	25
3. Şekil: Diazepam Metabolizması	37
4. Şekil: Cinsiyet (%).....	56
5. Şekil: Yaş (Ay).....	56
6. Şekil: Başvuru Şekli.....	59
7. Şekil: Başvuru Şekli/IV Yol Açıklığı	59
8. Şekil: Tedaviye Yanıt	62
9. Şekil: Nöbet Süreleri (%)	63
10. Şekil: Tanı Grupları.....	63
11. Şekil: Hospitalizasyon/Taburculuk	64
12. Şekil: Diazepam Sonrası Yan Etkiler	65
13. Şekil: Fenotip Yan Etki Şekli	73

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Konvulziyon yönetiminde ilk basamak tedavide uygulanan diazepamın her hastada benzer dozlarda etki etmediği, aynı dozlarda da aynı yan etki göstermediği bilinmektedir. Bu açıdan genetik özellikle farmakogenomik faktörlerin etkisi öne çıkmaktadır. Diazepam başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından ana aktif metaboliti olan desmetildiazepamı metabolize edilir. Amacımız, diazepam metabolizmasına etki eden CYP2C19 genindeki CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17 polimorfizmlerinin tedaviye yanıt etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ocak 2021–Mayıs 2023 tarihleri arasında çocuk acil servise febril ve afebril konvülziyon ile başvuran ve IV diazepam alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başvuru sırasında, genetik analiz için tüm hastalardan 2ml EDTA'lı tüpe kan örneği alındı. Klinik bulgular, laboratuvar testleri, tedaviye yanıt ve görülen yan etkiler değerlendirildi. Kan örneklerinde CYP2C19*2(c.681G>A), CYP2C19*3 (c.636G>A), CYP2C19*17(-806C>T) polimorfizmleri yeni nesil dizi analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Toplamda 100 nöbet geçiren çocuk hasta çalışmaya alındı. Hastaların median yaşı 4.5 yıl (min 2 ay – maks 17 yıl) olup %61.0'ı erkekti. Afebril/febril konvülziyon oranı 54/46 olup, %43'ünde epilepsi tanısı mevcuttu. Acil serviste nöbet süresi en sık 5-10 dk (%58), %10'u 10-15 dk, %21'i 15-30 dk, %9'u 30-60 dk ve %2'si ise >60 dk arasındaydı. İlk doz diazepam uygulamasıyla hastaların %76'sında nöbet kontrolü sağladı ve nöbet kontrolü sağlanan hastaların %26,3'ünde izlemde nöbet yineledi; ikinci doz diazepam uygulamasıyla hastaların %14'ünde nöbet kontrolü sağlandı. Geçici desatürasyon ve solunum depresyonu ilk diazepam tedavisi sonrasında sırası ile %4 (n=4) ve %6 (n=6) sıklıkta görülürken; ikinci diazepam sonrası %6,45 (n=2) ve %9,6 (n=3) idi. CYP2C19*3 polimorfizmi hiçbir hastada saptanmadığı için hastalar CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 polimorfizm bulgularına göre fenotiplendirildi. Buna göre *2 ve *17 polimorfizmi saptanmayan hastalar normal metabolizör, *2 polimorfizmi olup *17 polimorfizmi saptanmayan hastalar yavaş metabolizör, *2 polimorfizmi olmayıp *17 polimorfizmi olanlar hızlı metabolizör olarak kabul edildi. *2 ve *17'de polimorfizm olanlar ise ara metabolizör olarak kabul edildi. Hastaların %43'ü normal, %38'i hızlı, %8'i yavaş

ve %11'i ara metabolizör fenotipteydi. Hızlı ve ara metabolizör fenotipteki hastaların respiratuar yan etkilerinin ve nöbet rekürrensının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Nöbet süresi 10 dakikadan kısa olan hızlı ve ara metabolizör enzim aktivitesine sahip hastaların yavaş ve normal enzim aktivitesine sahip hastalara kıyasla (sırasıyla %68,4 ve %63.6) daha yüksek oranda olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0.309$). CYP2C19*2*17 genotipindeki ara metabolizör fenotipte olan hastalar yavaş metabolizör hasta grubundan çok, hızlı metabolizör etkinlik gösteren hasta grubu ile benzer klinik özellikler gösterdi.

SONUÇ: CYP2C19*2 polimorfizminin olduğu hasta gruplarında nöbet rekürrensi daha az görüldü. CYP2C19*17 polimorfizmi olan hastalarda ise akut dönemde respiratuar yan etkinin daha fazla olduğu görüldü. CYP2C19*17 polimorfizmi olan grupta nöbet süresinin kısaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmasına rağmen oransal olarak belirgin yükseklik olduğu görüldü. Net fenotipik etkisi henüz tam belirlenmemiş olan CYP2C19*2*17 genotipindeki hastaların tedavi yanıtı ve yan etkilerinin CYP2C19*17 ile benzer olduğu görüldü. Bu sonuçlar, metabolizma hızının nöbet süresi üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirirken, enzim aktivitesi düzeylerinin rolünü ortaya koymaktadır. Bulgular, farmakokinetik ve farmakogenetik faktörlerin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için ileri çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Anahtar kelimeler: konvülziyon, epilepsi, diazepam, CYP2C19, polimorfizm

ABSTRACT

INTRODUCTION and PURPOSE: It is known that diazepam, which is used as first-line treatment in convulsion management, does not effect at similar doses and does not show side effects at the same doses in every patient. In this subject, the effect of genetic, especially pharmacogenomic factors, comes to the fore. Diazepam is primarily metabolized by CYP2C19 and CYP3A4 to its main active metabolite, dismethyldiazepam. Our aim is to investigate the effect of CYP2C19*2, CYP2C19*3 and CYP2C19*17 polymorphisms in the CYP2C19 gene, which affect diazepam metabolism, on response to treatment.

MATERIALS and METHODS: Patients who presented to the pediatric emergency department with febrile and afebrile convulsions and received IV diazepam between January 2021 and May 2023 were included. At the time of admission, blood sample was taken into 2ml EDTA tube from all patients for genetic analysis. Clinical findings, laboratory tests, response to treatment and side effects were evaluated. CYP2C19*2(c.681G>A), CYP2C19*3 (c.636G>A), CYP2C19*17(-806C>T) were evaluated by next-generation sequence analysis.

RESULTS: A total of 100 pediatric patients with seizures were included in the study. The median age of the patients was 4.5 years (min 2 months - max 17 years) and 61.0% were male. The afebrile/febrile convulsion ratio was 54/46 and 43% had a diagnosis of epilepsy. Seizure durations in the emergency department were grouped as 5-10 minutes (58%), 10-15 minutes (%10), 15-30 minutes (%21), 30-60 minutes (%9) and >60 minutes (%2). Seizure control was achieved in 76% of the patients after the first dose of diazepam and seizures recurred in 26.3% during follow-up; seizure control was achieved in 14% of patients after the second dose of diazepam. After the first dose diazepam application, transient desaturation and respiratory depression were observed with a frequency of 4% (n = 4) and 6% (n = 6) respectively and it was 6.45% (n=2) and 9.6% (n=3) after the second dose. Since CYP2C19*3 polymorphism was not detected in any patient, patients were phenotyped according to CYP2C19*2 and CYP2C19*17 polymorphism findings. Accordingly, patients without *2 and *17 polymorphisms, with *2 polymorphisms but not *17 polymorphisms, with *17 polymorphisms but not *2 polymorphisms, with polymorphisms in *2 and *17 were considered as normal metabolizers, slow metabolizers, fast metabolizers and intermediate metabolizers, respectively. 43% of

the patients had normal, 38% fast, 8% slow and 11% intermediate metabolizer phenotype. It was observed that patients with rapid and intermediate metabolizer phenotypes had significantly higher respiratory side effects and seizure recurrence. Although it was observed that the rate of patients with rapid and intermediate metabolizer enzyme activity with a seizure duration of less than 10 minutes was higher compared to patients with slow and normal enzyme activity (68.4% and 63.6%, respectively), there was no statistical significance ($p = 0.309$). Patients with the intermediate metabolizer phenotype in the CYP2C19*2*17 genotype showed clinical features similar to the fast metabolizer patient group, rather than the slow metabolizer patient group.

CONCLUSION: Seizure recurrence was less common in patient groups with CYP2C19*2 polymorphism. In patients with CYP2C19*17 polymorphism, respiratory side effects were observed to be more common in the acute period. Although the shorter duration of seizures was not found to be statistically significant in the group with CYP2C19*17 polymorphism, there was a substantial increase in proportion. The treatment response and side effects of patients with the CYP2C19*2*17 genotype, whose definitive phenotypic effect has not yet been fully determined, were found to be similar to CYP2C19*17. These results demonstrate the role of enzyme activity levels when assessing the potential impact of metabolic effects on seizure duration. The findings pave the way for further studies to better understand the impact of pharmacokinetic and pharmacogenetic factors on clinical outcomes.

Key words: convulsion, epilepsy, diazepam, CYP2C19, polymorphism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbetler çocukluk döneminde en sık görülen nörolojik bozukluklardan birisi olup erken ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir. Nöbetlerin akut tedavisinde çeşitli antikonvülzan ilaçlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçların başında gelen benzodiazepin türevi olan diazepamın anksiyolitik, myorelaksan, sedatif ve hipnotik amaçla kullanımı bulunmaktadır.

Sitokrom P450 sistemi ilaç metabolizmasından sorumlu ve en fazla karaciğerde bulunan enzim sistemlerinden biridir. Bu enzim sisteminin çalışmasında birçok gen etkindir.

Polimorfizm bir gendeki varyantların hastalığa sebep olmaması ve popülasyonda %1 in üzerinde bulunmasıdır. Bununla birlikte polimorfizmler kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasında etkili olabilmektedir. Sitokrom P450 sisteminde yer alan genlerdeki polimorfizmler de kişinin ilaçlara olan yanıtını değiştirebilmektedir.

Bazı hastalarda tek doz diazepam ile etkinlik sağlanıyorken, bazı hastalarda yüksek doz diazepamı ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı doz diazepam bazı hastalarda solunum arrestine neden olurken bazılarında çok yüksek dozlarda bile yan etki görülmemektedir. Diazepamın her hastada aynı dozda etki etmediği, aynı dozda aynı yan etki göstermediği bilinmektedir. Bu açıdan genetik özellikle farmakogenomik faktörlerin etkisi öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, konvülziyon geçiren çocuk hastalarda bu genlerdeki polimorfizmlerin tedaviye yanıt süresine etkisi olup olmadığını değerlendirmektir. Çalışmamıza; son iki yılda (Ocak 2021-Mayıs 2023), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Servisine nöbet şikayetiyle başvurup, diazepam tedavisi uygulanmış ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, 0-18 yaş arası olguların klinik, laboratuvar ve tedaviye yanıt etkinlikleri, alınan kan örneklerinde sitokrom P450 sisteminde yer alan CYP2C19 genindeki (rs4244285, rs4986893, rs12248560)

toplam 3 polimorfizm çalışılarak, bulunan genotip ile hastaların diazepama yanıt suresi ve advers etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONVÜLZİYONLAR

Konvülziyon, serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı ve senkronize deşarjları sonucu meydana gelen klinik bir durumdur. Bu anormal paroksizmal aktivite periyodik olarak meydana gelir ve genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürebilir (1). Konvülziyonlar, çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişebilir ve nörolojik fonksiyonlarda geçici veya kalıcı değişikliklere yol açabilir. Konvülziyonların tanı ve tedavisi, temel nedenin belirlenmesi ve bu anormal elektriksel aktivitenin kontrol altına alınmasını içerir. Bu durum, özellikle pediatrik nöroloji ve acil servislerde önemli bir sağlık sorunudur.

Tüm nöbetlerin patofizyolojisinde ortak özellik eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin bozulmasıdır. Bu bozulma kafa travması, hipoksi, beyin tümörleri, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar vb. durumlarda nöronların daha kolay depolarize olması ve artan bir şekilde akson potansiyelleri üretmesine neden olup nöbetin başlamasına ve devam etmesinde rol oynar(2). Asetilkolin, glutamat, aspartat gibi eksitator nörotransmitterler, hücre zarındaki voltaj-kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının açılmasıyla hücre zarının depolarizasyonunu sağlayarak nöronal iletişimin oluşmasına neden olur. Depolarizasyon, nöronların bir sonraki akson potansiyelini oluşturmaya neden olmaktadır(3).

Beyinde en yaygın bulunan GABA, taurin ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterler, hücre zarındaki voltaj-kapılı potasyum kanallarının açılmasıyla hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur. Hiperpolarizasyon, nöronların bir sonraki akson potansiyelini oluşturmaya zorlaştırır(4). NMDA reseptörleri beyinde hem eksitator hem de inhibitör etki gösterebilmektedir. NMDA reseptörleri, hücre zarındaki voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının açılmasında rol oynar. Böylece hücre zarı depolarize olur. NMDA reseptörleri aynı zamanda GABA tarafından uyarılarak inhibitör etki gösterebilmektedir(5).

Konvülziyonlarda GABA etkisi azalmakta olup eksitatör nörotransmisyon artmaktadır. GABA'daki bu etkinin azalması aynı zamanda NMDA reseptörlerinin de işlevini bozarak eksitatör etkisinin artmasına neden olur(6).

2.1.1. FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

2.1.1.1. TANIM

Santral sinir sistemi enfeksiyonu, hipoglisemi, travma, ilaç kullanımı, elektrolit dengesizliği olmadan ya da daha önce afebril nöbet öyküsü olmayan 38°C'den yüksek ateşin eşlik ettiği konvülziyon geçiren hastalar için kullanılan bir terimdir. Klinik özelliklerine göre basit ve komplike FK olarak iki gruba ayrılmaktadır (7)(8)(9).

2.1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Febril konvülziyonlar infantlarda ve 5 yaş altındaki küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik hastalıktır. 6 ay-5 yaş arasında görülmekle beraber sıklıkla 12 ile 18 ay arasında pik yapmakta olan ateşli nöbetlerdir(7). Bu yaş grubundaki çocukların %2-5'inde görülmektedir (10). Erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir(11).

2.1.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Patofizyolojide ön planda gelişmekte olan merkezi sinir sisteminin, altta yatan genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle birlikte ateşin etkilerine karşı savunmasızlığı düşünülmektedir(7). FK gelişmesinde, ateş yüksekliği olması, ailede febril konvülziyon öyküsü olması, yakın zamanda aşılınmış olunması, viral enfeksiyon varlığı risk faktörleri arasında gösterilmektedir.

2.1.1.3.1. Ateş

Febril konvülsiyonların çoğu, ateşin başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır(7). FK'larla ilgili ateşin derecesi ile çocuğun nöbet geçirme eşiği değişkendir. FK geçiren hastalarda ateş genellikle 39°C ve üzerinde saptanmış olmasına rağmen %25'lik hasta grubunda ateşin 38°C- 39°C olduğu görülmüştür. Konvülziyonlar genellikle ateşin hızla yükselmesi ile beraber görülmekte olup artış hızından ziyade en yüksek vücut ısısının konvülziyon geçirmede daha önemli bir nokta olduğu bildirilmektedir(12).

2.1.1.3.2. Enfeksiyon

Ateşin etiolojisinde sıklıkla viral enfeksiyonlar rol almaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar oldukça nadir görülmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada iki yaşından büyük olup daha önce FK geçirmemiş çocukların ilk FK'larının üçte birinde saptanan enfeksiyöz etkenin HHV-6 olduğu bildirilmiştir(13). Yapılan başka bir çalışmada ise FK geçiren hastaların %35'inde HHV-6, %14'ünde adenovirüs, %11'inde RSV, %9'unda herpes simpleks virüsü (HSV), % 3'ünde sitomegalovirüs (CMV) ve HHV-7 saptanmıştır(14). HHV-6 ile ilişkili FK'larda genellikle ateşin 39,5°C üstünde olduğu ve bu hastalarda komplike FK ya da febril status epileptikus görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür(15).

2.1.1.3.3. Bağışıklama

Aşı sonrası gelişen ateş sonrası FK gerçekleşebilmektedir. Difteri, tetanoz ve aselüler boğmaca (DTaB) yapıldığı gün FK riskinin neredeyse 6 kat arttığı, ilk günden sonra FK riskinin ihmal edilebilir bir artışa düştüğü bildirilmektedir. Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK) aşılması sonrası FK riskinin yaklaşık 3 kat arttığı görülmüştür. Bu artışın KKK aşısından çoğunlukla 8-14 gün sonra görüldüğü bildirilmektedir. Ancak FK'ları KKK veya DTaB aşıları ile ilişkili olan çocuklar ile FK'ları kendiliğinden oluşan çocuklarla karşılaştırıldığında hiçbir fark bulmamıştır(16).

2.1.1.3.4. Genetik

FK gelişmesindeki en önemli risk faktörünün pozitif aile öyküsü olduğu bildirilmektedir. Hastaların üçte birinin ailesinde de febril konvülsiyon öyküsü bildirilmektedir. FK'nın genetik temeli olduğu bilinmektedir ancak kalıtım şekli netleştirilememiştir.

Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif modeller tanımlanmakla beraber yapılan çalışmalarda otozomal dominant ve poligenik kalıtların FK geçirmede daha anlamlı bir genetik geçiş şekli olduğu gösterilmiştir.

Annede FK öyküsü olması, babaya göre riski daha fazla arttırmaktadır. FK görülme sıklığı, FK öyküsü olan anne-babanın çocuğunda 4 kat, FK geçiren çocuğun kardeşinde 3,5 kat kadar artmış olarak bildirilmektedir. Bir çocuğunda FK olan annenin diğer çocuğunda FK gelişme riski %10, hem anne hem de babada FK

öyküsü varsa risk %33 olarak bildirilmektedir(17). Yapılan bir çalışmada dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde FK tekrarlama oranı daha yüksek bulunmuştur(18).

Ailede FK öyküsü olan çocuklarda, FK ile ilişkili olduğu düşünülen bazı genlerde mutasyon olma olasılığı daha yüksektir. Bu genler, sinir hücrelerinin işlevinde önemli rol oynayan sodyum kanalları, GABA(A) reseptörleri ve diğer proteinleri kodlar. SCN1A geni, sodyum kanallarının alfa 1 alt birimini kodlar. Sodyum kanalları, sinir hücrelerinde elektriksel impulsların iletiminde önemli rol oynar. SCN1A geninde mutasyonlar, sodyum kanallarının işlevini bozabilir ve FK gibi nöbet bozukluklarına yol açabilir. SCN1B geni, sodyum kanallarının alfa 1B alt birimini kodlar. SCN1B geninde mutasyonlar, SCN1A geninde mutasyonlara benzer şekilde FK'ya neden olabilir. SCN2A geni, sodyum kanallarının alfa 2 alt birimini kodlar. SCN2A geninde mutasyonlar, daha şiddetli FK nöbetlerine neden olabilir. GABRG2 geni, GABA(A) reseptörünün gamma 2 alt birimini kodlar. GABA(A) reseptörleri, nöronların inhibitör sinyallerinde önemli rol oynar. GABRG2 geninde mutasyonlar, GABA(A) reseptörlerinin işlevini bozabilir ve FK'ya neden olabilir. GABRD geni, GABA(A) reseptörünün delta alt birimini kodlar. GABRD geninde mutasyonlar, GABRG2 geninde mutasyonlara benzer şekilde FK'ya neden olabilir. FEB 1-11 genleri, FK ile ilişkili olduğu düşünülen yeni genlerdir. Bu genler, nöronların işlevinde önemli rol oynayan çeşitli proteinleri kodlar. Bu genlerde mutasyonu olan çocuklarda, FK geçirme riskinin arttığı bildirilmektedir(19, 20).

2.1.1.3.5. Diğer Risk Faktörleri

Doğum öncesi günde 10 adetten fazla sigara tüketen annelerin çocuklarında FK riskinde artış olduğu görülmüş olup basit ya da komplike FK'lardan hangisinde daha fazla artış olduğuna dair yapılan çalışmalarda fark olmadığı görülmüştür. Ancak sigaradan farklı olarak alkol veya kahve tüketiminin FK riskinde artışa yol açtığına dair anlamlı veriler elde edilememiştir(21).

2.5 yaşına kadar emzirilen çocukların sadece mama ile beslenen çocuklara göre FK riskinin daha düşük olduğu, 2.5 yaşından sonra iki grup arasında FK gelişme riskinde anlamlı bir fark kalmadığı gösterilmiştir(22).

2.1.1.4. FEBRİL KONVÜLZİYON TEKRARLAMA RİSK FAKTÖRLERİ

FK tekrarlama risk faktörlerine bakıldığında pozitif aile öyküsü, ilk nöbetin 18 aydan küçükken olması, nöbet geliştiği maksimum vücut ısı ve ateşin süresi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (9). Daha önce yapılan çalışmalarda rektal vücut ısısının 38,3 derece altındayken geçirilen FK'ların, daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen FK'lardan daha fazla yinelediği görülmüştür. Yine benzer çalışmalarda hastaların ateşin ilk 1 saatte, 1-24 saat arasında, 24 saatten sonra şeklinde çıkış zamanlarına göre kategorize edildiğinde, tekrarlama riski olan hastaların ateşin ilk 1 saatinde daha fazla olduğu gözlenmiştir(23).

2.1.1.5. BASİT FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

En sık görülen nöbet tipi jeneralize tonik-kloniktir ancak atonik ve tonik nöbetler de görülebilmektedir. On beş dakikadan kısa sürmektedir. Çoğunlukla da 3-4 dk kadar sürmektedir(24). Postiktal dönemde uzama, ısrarlı göz açıklığı olan, gözlerde deviasyonun devam ettiği, SSS enfeksiyonu ya da yapısal beyin lezyonlarını düşündürecek bulgular görülmemektedir. Yirmi dört saat içinde tekrarlamayan konvülziyonlardır. Komplike febril konvülziyonlardan daha sık görülmektedir(18).

2.1.1.6. KOMPLİKE FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Basit febril konvülziyonlardan farklı olarak 15 dakikadan uzun sürebilen, fokal nöbet özellikleri ile kendini gösterebilen (vücudun bir tarafı veya bir uzuv ile sınırlı hareket şeklinde) ateşin eşlik ettiği konvülziyonlardır. Yirmi dört saat içinde tekrarlayabilir. Nöbet, uzamış bir postiktal dönemine sahip olabilir veya postiktal geçici hemiparezi (Todd paralizisi) eşlik edebilir. Yapılan çok sayıda çalışmada FK'ların %20 sinin komplike FK olduğu, %10'dan daha azında nöbette uzama olduğu ve %5'ten daha azında da fokal bulgular olduğu gösterilmiştir. (25-27).

Genellikle komplike FK'lar basit FK'lara göre daha küçük yaşlarda görülebilmekte ve basit FK geçiren çocuklara göre gelişme geriliği oluşma olasılığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Komplike FK geçiren çocukların çoğunda ilk konvülsiyonlarının komplike FK olduğu görülmüştür. Ancak başlangıçta basit febril konvülziyon geçiren çocuklar da daha sonra komplike febril konvülziyonlar geçirebilir(7).

2.1.2. AKUT SEMPTOMATİK NÖBET

Provake edilmiş nöbet veya reaktif nöbet olarak da adlandırılabilir. Akut semptomatik nöbetlere, hipokalsemi, hipoglisemi, hiponatremi, alkol ve ilaç intoksikasyonları gibi akut metabolik bozukluklar, serebrovasküler hadiseler, hipoksi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması vb. neden olabilir. Beynin nöbet eşiğinin geçici olarak düştüğü bu durumlarda ortaya çıkan nöbetler epilepsi tanımına girmez(28, 29).

2.1.3. AFEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Ateşin eşlik etmediği serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı veya asenkronize deşarjları sonucu oluşan konvülziyonlardır. Bu anormal paroksizmal aktivite aralıktır ve genellikle kendi kendini sınırlar, saniyeler ile birkaç dakika arasında sürebilmektedir(30).

2.1.3.1. PROVAKE EDİLMEMİŞ NÖBET

Provoke edilmemiş nöbet, başlangıçta bilinen bir neden olmaksızın ya da akut semptomatik nöbet tanımı için belirlenen zaman aralığının ötesinde gerçekleşen, daha önceden belirlenmiş bir yapısal beyin hasarı veya progresif santral sinir sistemi hastalığı varlığında ortaya çıkan nöbettir(29).

2.1.3.2. EPİLEPSİ

2.1.3.2.1. TANIM

Beyindeki kronik anormal elektriksel aktivitenin neden olduğu tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir bozukluktur (31). En az 24 saat arayla iki veya daha fazla nöbete neden olan veya provakasyonsuz tekrarlayan nöbetlere eğilimli bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğudur(32).

2017’de ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından yapılan mevcut tanıma göre;

- 1- 24 saatten daha uzun aralıklarla oluşan provake edilmeyen en az 2 adet nöbet geçirilmesi
- 2- Provakasyonsuz bir nöbetten sonraki 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirilme olasılığının %60’tan yüksek olması
- 3- Bilinen bir epilepsi sendrom tanısı almış olması

Maddelerinden herhangi birinin varlığı epilepsi tanısı konulması için yeterli sayılmaktadır.

2.1.3.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi çocuklarda sık görülen nörolojik bozukluklardan bir tanesidir ve görülme sıklığı yaşamın ilk yıllarında daha yüksekken, ilerleyen yıllarda düşmektedir(33). Görülme sıklığı çocukluk ve adolesan dönemde yaklaşık 20-124/100.000 dolaylarındadır. Popülasyonun yaklaşık %5'i 20 yaşına kadar en az bir kez afebril nöbet geçirmektedir(34). Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada epilepsi sıklığının %0,5-1 arasında olduğu bildirilmiştir(35). Bazı çalışmalarda epilepsinin erkeklerde görülme sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu görülmüştür(36).

2.1.3.2.3. EPİLEPSİ SINIFLANDIRMASI

Pek çok nörolog tarafından kullanılan 2017 Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE), nöbetleri ve epilepsiyi aşağıdaki şekle göre sınıflandırmaktadır (şekil 1).

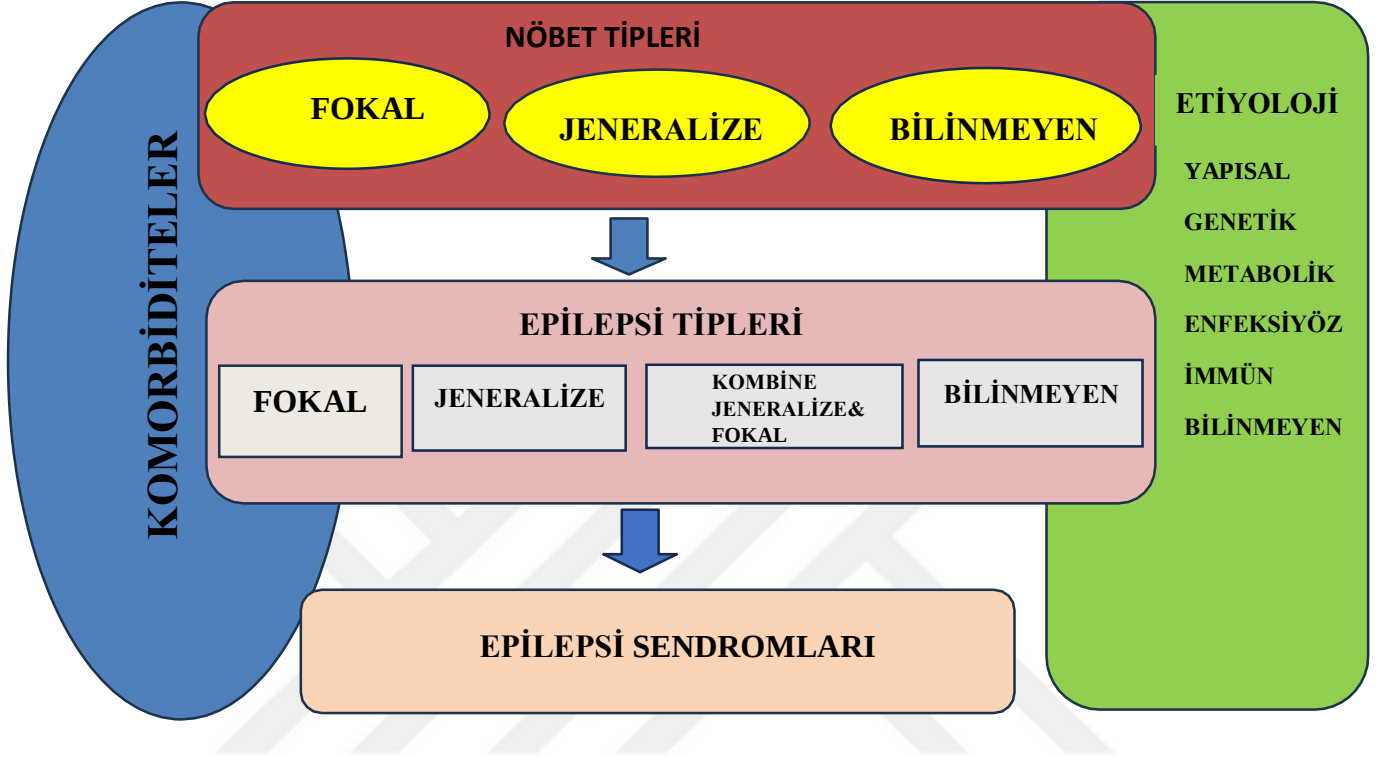
-Öncelikle geçirilen olayın paroksizmal bir hadise ya da epileptik aktivite olup olmadığına karar verilecek şekilde nöbet tipi belirlenir.

-İkinci basamakta epilepsi tipi belirlenir

-Son aşamada ise epileptik bir sendromun olup olmadığına bakılır.

-Etiyolojide yer alan dördüncü faktör ise süreğendir. Tanı için izlemde yeni bulgular elde edilebileceğinden tanının her aşamasında hastalık etiyolojisinin yinelenebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır(37).

1. Şekil: Epilepsi/ Nöbet Tipleri Sınıflaması (23)



2.1.3.2.3.1. NÖBET BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİNE GÖRE EPİLEPSİ SINIFLAMASI

İlk basamakta nöbetin klinik özellikleri ve elektroensefalografi (EEG) özelliklerine göre dört ana gruba ayrılması önerilmektedir(38)(2. Şekil). Nöbetler başlangıç türüne göre fokal, jeneralize, bilinmeyen veya sınıflandırılmamış nöbetler olarak sınıflandırılmaktadır(37).

2.1.3.2.3.1.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler

Fokal nöbetlerin anormal elektriksel aktiviteleri beynin bir bölgesinden orijinlenip diğer bölgelere yayılır. Nöbet fokal başlangıç gösterip bilaterale evrilebilir. Farkındalığın korunduğu ve korunmadığı fokal nöbetler olarak iki ana başlıkta incelenebileceği gibi motor fokal ve nonmotor fokal başlangıçlı olarak da incelenebilir. Fokal motor başlangıçlı olan nöbetlerin motor belirtileri otomatizm, atonik, klonik, epileptik spazmlar, hiperkinetik, miyoklonik veya klonik hareketler olarak tanımlanabilir. Nonmotor semptomlarla başlangıç gösteren fokal nöbetlerin davranışsal belirtileri otonomik, davranışsal duraklama, bilişsel, duygusal veya duygusal semptomlar olarak tanımlanabilir(39)(2. Şekil)

2.1.3.2.3.1.2. Jeneralize Nöbetler

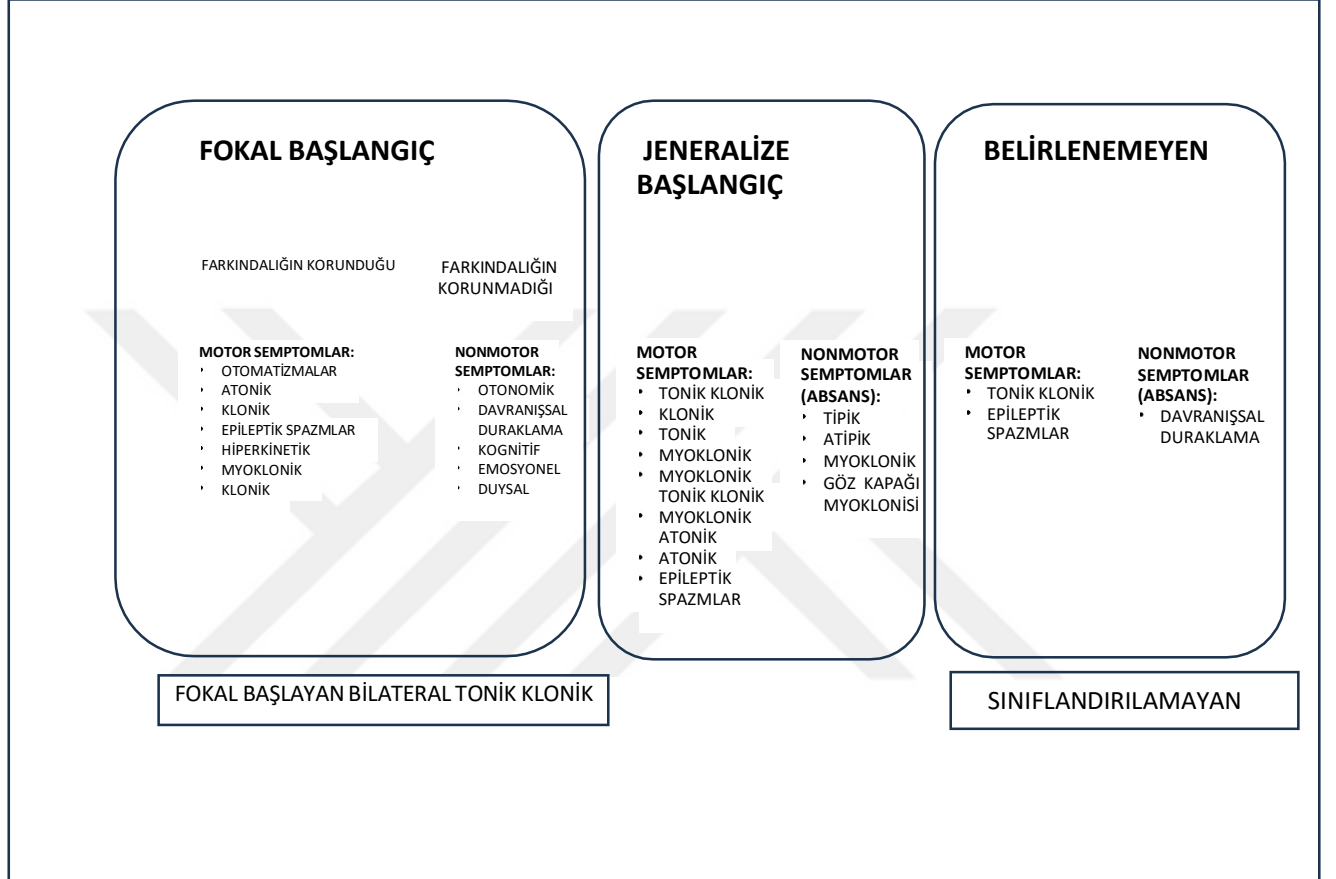
Jeneralize nöbetler beynin her iki tarafında anormal elektriksel aktiviteye neden olur. Bu anormal aktivite beynin her iki hemisferinden aynı anda çıkmaktadır ve bu nöbetler sırasında çekilen EEG bulguları da bilateral özelliktedir.

Jeneralize epilepsilerde klinik bulgu olarak motor semptomlar bilateral olma özelliğindedir. Tonik klonik, klonik, myoklonik, miyoklonik tonik klonik, myoklonik atonik, atonik ve epileptik spazmlar şeklinde motor semptomlar gruplandırılmaktadır.

Motor semptomlarla prezente olmayan jeneralize nöbetlerde de semptomlar tipik ve atipik absans, myoklonik ve göz kapağı myoklonusu şeklinde gruplandırılmaktadır (37) (2. Şekil).

2.1.3.2.3.1.3. Başlangıç Tipi Belirlenemeyen Nöbetler

Başlangıç değerlendirilemezse, nöbet 'bilinmeyen' başlangıç olarak kategorize edilir. Belirli bir alt tip için kategorize edilemeyen nöbetler, sınıflandırılmamış olarak adlandırılır(37) (2. Şekil).



2. Şekil: Epileptik Nöbetlerin Başlangıç Özelliklerine Göre Sınıflandırılması (23)

2.1.3.2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ

ILAE epilepsi etiyolojilerine bakıldığında; yapısal, genetik, enfeksiyöz nedenler, metabolik nedenler, immün ve idiyopatik nedenler olarak altı grupta incelenmektedir(37). Çocukluk çağı epilepsilerinin %40-60'ının temelinde genetik hastalıkların, %25'inin temelinde yapısal ya da metabolik nedenlerin, %25'inin ise idiyopatik nedenlerin olduğu gösterilmiştir(40, 41).

2.1.3.2.4.1. Yapısal Nedenler

Korteksteki yapısal değişiklikler epilepsi riskinde artışa neden oluyorsa epilepsinin yapısal etiyolojisinden söz edilebilir. Yapısal anomalilerin tanımlanması için MRG (manyetik rezonans görüntüleme) kullanılır. Hem konjenital hem de edinsel yapısal bozukluklar mevcuttur. Bunlardan konjenital yapısal bozukluklar arasında serebral displazi, polimikrogri, korpus kallozum agenezisi, araknoid kistler vb. örnek gösterilebilir. Edinsel yapısal bozukluklara da travmaya bağlı değişiklikler, geçirilmiş enfeksiyona bağlı yapısal değişiklikler, inme vb örnek verilebilir(37)(1-Tablo).

2.1.3.2.4.2. Genetik Nedenler

Nöbete yatkınlık yapan bir mutasyonun olduğu durumlarda gerçekleşen nöbetlerde genetik etiyolojiden söz edilebilir. İkiz kardeşler ve ailesel epilepsi sendromlarında yapılan çalışmalar sonucu genetik etiyolojinin tanımlanması kolaylaştırmıştır. Sık bilinen genetik epilepsi nedenleri arasında dravet sendromu, tuberoskleroz, Sturge Weber sendromu, çeşitli iyon kanal defektleri yer almaktadır(30, 37)(1-Tablo).

2.1.3.2.4.3. Metabolik Nedenler

Bazı metabolik hastalıklarda klinik bulgu olarak nöbetler görülebilmektedir. Bir dizi metabolik ve genetik tetkiklerle tanı konulmaktadır. Nonketotik hiperglisinemi, glukoz transport defektleri, lizozomal depo hastalıkları, pridoksin bağımlı nöbetler, bazı aminoasidopatiler metabolik nedenli epilepsilerin etiyolojisinde yer almaktadır(37) (1-Tablo).

2.1.3.2.4.4. Enfeksiyöz Nedenler

Epilepsi etiyolojisinde bilinen en yaygın nedenler arasında enfeksiyöz nedenler yer almaktadır. Menenjit, ensefalit gibi akut semptomatik nöbetlerden çok temel klinik bulgusu nöbet olan nörosistiserkozis, HIV, konjenital CMV enfeksiyonları, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), toxoplazmozis vb durumlarda görülmektedir(37, 42) (1-Tablo).

2.1.3.2.4.5. İmmün Nedenler

Otoimmüniteye sekonder gelişen santral sinir sistemi inflamasyonuna bağlı gerçekleşen epilepsiler arasında rasmussen ensefaliti, antiNMDA(anti N-metil D-aspartat) reseptör ensefaliti vb örnek gösterilebilir(37, 43)(1-Tablo)

2.1.3.2.4.6. İdiyatik Nedenler

Yapılan santral sinir sistemi görüntülemesinde, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immünolojik bir patolojinin bulunamadığı epilepsi etiyolojisinin dahil edildiği gruptur(37)(1-Tablo).

ETİYOLOJİ	ÖRNEK
YAPISAL	Serebral displazi, polimikrogri, travmaya bağlı yapısal değişiklikler, inme, korpus kallozum agenezisi, araknoid kistler
GENETİK	Tuberoskleroz, dravet sendromu, Sturge Weber sendromu, iyon kanal bozuklukları
METABOLİK	Nonketotik hiperglisinemi, piridoksin bağımlı nöbetler, GLUT1(glukoz transporter tip 1) eksikliği, porfiriya, aminoasidopatiler, lizozomal depo hastalıkları
ENFEKSİYÖZ	HIV, tüberküloz, toxoplasmozis, konjenital CMV enfeksiyonu, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), nörosistoserkozis
İMMÜN	Rasmussen ensefaliti, antiNMDA(anti N-metil D-aspartat) reseptör ensefaliti
İDİOPATİK	Çocukluk çağı absans epilepsisi, idiyopatik jeneralize epilepsiler, nokturnal frontal lob epilepsisi, çocukluk çağının şiddetli myoklonik epilepsisi

1- Tablo: Epileptik Nöbet Etiyolojileri (23,25)

2.1.3.3. STATUS EPİLEPTİKUS

2.1.3.3.1. TANIM

Status epileptikus (SE) 30 dakikadan uzun süren tek bir epileptik nöbet veya 30 dk içindeki postiktal dönemde işlevin geri kazanılamadığı birden fazla epileptik aktivite olması olarak tanımlanmıştır. Status epileptikus tanısı için kullanılan nöbet aktivitesinin süresi zaman içinde değişim göstermiştir(44).

ILAE'nin 2015 yılında revize ettiği SE tanımında iki adet zaman noktası tanımlanmaktadır.

- 1) Zaman noktası (t1 zamanı): Nöbetin son bulmasından sorumlu mekanizmaların başarısızlığı veya anormal derecede uzun nöbetlere neden olan mekanizmaların tetiklenmesinden kaynaklanan durumların olduğu süredir. SE tedavisi başlanması gereken zamana kadarki süredir.
- 2) Zaman noktası (t2 zamanı): Nöbet tipine ve süresine bağlı olarak nöronal iskemi ya da nöronal ağlarda kalıcı değişikliklerin olduğu zaman dilimidir.

ILAE'ya göre jeneralize tonik klonik status epileptikus için t1 ve t2'nin sırasıyla 5 ve 30 dakika olduğunu kabul edilmektedir. İlk 5 dakikalık süre, nöbet aktivitesinin durdurulması için acil tedavinin başlatılması gereken zaman olarak kabul görmektedir(44, 45). Belirgin motor komponenti olmayan nonkonvülsiv status epileptikus için t1 ve t2 zamanı için net bir süre tanımlanamamakla beraber ILAE fokal SE için sırasıyla t1 ve t2 zamanını 10 dakika ve >60 dakika olarak absans SE için ise t1 zamanını 10 -15 dakika olarak kabul etmektedir(44).

Daha önce yapılan çalışmalarda 5 dk'dan uzun süren nöbetlerin 30 dk'dan uzun süren nöbetlerin riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir(46). Ayrıca, ilk 5 dakikada uygulanacak acil tedavideki gecikmenin tedaviye gecikmiş yanıtla ilişkili olduğu, nöbete müdahalenin gecikmesinin nöbet kontrolü sağlamanın güçleştireceği gösterilmiştir(47, 48).

2.1.3.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pediyatrik hasta popülasyonunda status epileptikus 17-23 / 100000 oranında görülmektedir (49). SE görülme sıklığı yaşa göre değişmektedir. Sıklıkla ilk 1 yaşta görülmekte olup bu oran ilk 1 yaş için %25 dolaylarındadır(50). Sıklıkla enfeksiyonla beraber tetiklenen febril nöbetler şeklinde olmaktadır. Vakaların %60'ında daha önce bilinen nörolojik bir anormallik yoktur(51).

2.1.3.3.3. STATUS EPİLEPTİKUS SINIFLAMASI

ILEA SE sınıflamasının ideal bir tanı tedavi ve takip için 4 eksenle yapılmasını önermektedir. Eksen 1 semiyoloji, eksen 2 etiyoloji, eksen 3 EEG ilişkisi ve eksen 4 yaş olarak belirlenmiştir(44).

2.1.3.3.3.1. Semiyoloji/Eksen 1

Status epileptikus bilinç kaybı olmadan prezente olabilen veya tekrarlanan jeneralize konvülsiyonlar ile kendini gösteren konvülsiv status epileptikus ve belirgin motor komponenti olmayan, bilinç kaybının eşlik ettiği ve tanı için EEG ile değerlendirme yapılmasının şart olduğu nonkonvülsif status epileptikus olarak sınıflandırılmaktadır(44).

2.1.3.3.3.2. Etiyoloji/Eksen 2

Etiyoloji, nedeni bilinenler ve bilinmeyenler olarak iki grupta incelenir. Etiyolojisi bilinen grupta akut semptomatik nedenler, kronik sekele bağlı olanlar, progresif nedenler, elektroklinik bozukluk olanlar yer almaktadır. Akut semptomatik nedenler arasında enfeksiyon, hipoksi, hipoglisemi, elektrolit imbalansı, travma, kanama, SSS trombozu yer almaktadır. Perinatal hipoksik iskemi, daha önce geçirilen travma sekelleri, geçirilmiş SSS enfeksiyonlarına bağlı beyinde gelişen patolojiler veya konjenital beyin malformasyonu gibi yaşamın daha önceki dönemlerinden kalma patolojiler ise kronik sekele sonrası gelişen SE etiyolojisinde yer almaktadır.

Progresif nedenler arasında, beyin tümörleri veya progresif miyoklonik epilepsiler yer almaktadır. İdiopatik nedenler, bilinen veya tanımlanabilir bir neden olmadığı durumlarda kullanılan bir terimdir (45).

Status epileptikus için risk faktörlerine bakıldığında epilepsi tanılı hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde en az bir kez SE tablosu gerçekleşmiş olduğu görülmüştür(52).

Yapılan ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde SE geçirme olasılığının daha yüksek saptanmış olması genetik faktörlerin de risk faktörü olduğunu göstermektedir(53).

2.1.3.3.3. EEG'ye Göre Status Epileptikus Sınıflaması/Eksen 3

Elektroensefalografinin (EEG) izlenmesi, status epileptikus tedavisi için hem başlangıçta hem de sonrasında fayda sağlamaktadır. EEG status epileptikusun sınıflandırma, etiyoloji, prognoz ve tedavi yanıtını değerlendirmek için önemli bir monitörizasyon şeklidir. EEG konvülsiv status epileptikusta yararlı bir değerlendirme ölçütü olmakla beraber nonkonvülsiv status epileptikus tanısı için mutlak bir monitörizasyon şeklidir. EEG'de burst supresyonu ve nöbet aktivitesi kaydedilir. Örneğin barbitürat titrasyonu veya anestezi tedavilerin hedeflediği burst supresyonu EEG aracılığı ile anlaşılmaktadır. Böylece doz ayarlaması yapmak daha objektif verilerle sağlanmış olur.

Status epileptikus tanısı konulan hastalara 1 saat içinde EEG monitörizasyonu yapılması önerilmektedir. Sürekli EEG monitörizasyonu yapılması önerilse bile bunun mümkün olmadığı durumlarda 24 saatte bir EEG ile değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Komadaki hastalarda nonkonvülsif status epileptikus tanısının atlanmaması için 48 saat sürekli EEG monitörizasyonu önerilmektedir(54).

ILEA'ya göre SE'ta EEG 6 ana başlık altında tanımlanmaktadır.

Bölge	Jeneralize, lateralize, bilateral bağımsız, multifokal
Patern adı	Periyodik deşarjlar, ritmik delta aktivitesi, diken dalga – keskin dalga ve alt tipleri
Morfoloji	Keskinlik, faz sayısı, amplitüd, polarite
Zaman özellikleri	Prevalansı, sıklığı, süresi, paternin günlük durumu, başlangıç özellikleri ve dinamikleri (değişken, statik)
Modalite	Uyaranla tetiklenen, spontan
Tedavinin EEG üzerine etkisi	
2- Tablo: ILAEye Göre Status Epileptikusta EEG Modelleri(44)	

2.1.3.3.4. Yaşa Göre Status Epileptikus Sınıflaması/Eksen 4

Toplumda SE farklı yaş gruplarında farklı klinik ve sıklıkta görülmektedir. Yaşa göre sınıflama; yenidoğan (0-30 gün), infant (1 ay-2 yaş), çocukluk (2 yaş-12 yaş), ergenlik ve yetişkinlik (12 yaş-59 yaş), yaşlılık (60 yaş ve üzeri) olacak şekilde önerilmektedir(44).

2.2.3.4. REFRAKTER STATUS EPİLEPTİKUS

Tedaviye rağmen durdurulamayan nöbet aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Refrakter SE, status epileptikuslu çocukların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir(55). Refrakter status epileptikusun uzun vadeli izlemlerinde mortalitenin %5,4 ile %32 arasında seyrettiği görülmüştür(55, 56).

2.2. KONVÜLZİYONLARIN ACİL SERVİSTEKİ TEDAVİSİ

Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olunabileceği için konvülziyonlarda etkili ve hızlı bir tedavi şarttır. Bu tedavi 4 basamakta sınıflanabilmektedir.

- 1) Yeterli hava yolu açıklığı, etkin bir solunumu sağlamak ve yeterli dolaşımı sağlamak
- 2) Nöbet aktivitesinin durdurulması ve yeniden başlamasını engellemek
- 3) Nöbet etiyolojisini belirlemek için öykü alınması (yaş, ateş, travma, ilaç alımı, alerji, antiepileptik ilaç alıyorsa doz atlanma ihtimali) ve fizik bakıda etiyolojiye yönelik ipucu bulmaya çalışmak
- 4) Varsa refrakter status epileptikusunu yönetmek(57).

Öncelikle solunum ve dolaşımın sağlanması için hava yolu etkin bir şekilde açılmalıdır. Çenede kilitlenme, düzensiz solunum, salgılar, kusma içeriği havayolunda obstrüksiyon oluşmasına ve yetersiz ventilasyona neden olabilmektedir. Başa uygun pozisyon vermek, airway ihtiyacı olan hastalara airway takılması, sekresyonların aspirasyonu ve rezervuarlı maske ile %100 O₂ desteği verilmesi gerekmektedir. Oksijenizasyon durumu ve hemodinamik stabilite izlemi açısından uygun monitörizasyon sağlanmalıdır. Yetersiz ventilasyonun olduğu durumlarda pozitif basınçlı ventilasyon için balon maske ile ventilasyon ve gerekirse hızlı ardışık entübasyon ile entübe edilip mekanik ventilatör desteğine başvurulmalıdır. Kafa içi basınç artış sendromlarında ağır travmatik beyin hasarında erken entübasyon önerilmektedir(58). Nöbet geçiren kişilerde taşikardi ve hipertansiyon sıklıkla görülmektedir. Fakat nöbet kontrol altına alındıktan sonra normale dönmesi beklenmektedir. Bradikardi, uzamış kapiller dolum zamanı ve hipotansiyon yetersiz perfüzyon belirtilerdir. Bu bulgular şiddetli hipoksiyi ve hava yolunun acil olarak açılması ve balon-valf-maske ventilasyonu veya entübasyon ile hastayı ventile etme ihtiyacını gösterir. Hemodinamik stabilizasyonun sağlanamadığı durumlarda gerekli durumlarda sıvı replasmanları ve vazopressör desteği sağlanmalıdır.

Solunum ve dolaşım değerlendirmesi sonrasında tercihen 2 adet olmak üzere IV (intravenöz) erişim için kanül yerleştirilmelidir. Damar yolu açılmıyorsa alternatif tedaviler (rektal, İM (intramuskuler)) denenmelidir.

Doksan saniyede IV yol açıklığı sağlanamıyorsa intraosseoz yol denenmelidir. Parmak ucu kan şekeri bakılmalı, test için kan örneği alınmalıdır. Hipoglisemi varsa 2-4 cc/kg %10'luk dekstroz puşesi yapılmalıdır(57).

Serum elektrolitleri, varsa antiepileptik ilaçların serum seviyeleri, madde kullanım şüphesi olması halinde kan ve idrar örnekleri, puberte dönemindeki kadın hastalardan bhcg örnekleme yapılması önerilmektedir(59).

Refrakter status epileptikus tablosunda ve nonkonvülsiv statustan şüphelenilen durumlarda EEG monitörizasyonundan yararlanması önerilmektedir.

Yeni gelişen fokal nörolojik bulgunun olması, travma öyküsü, serebral herniasyon şüphesi, uzamış postiktal süre olması durumlarda radyolojik görüntüleme yapılması önerilmektedir. SSS enfeksiyonu düşünüldüğünde geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır(60).

Hiponatremi, özellikle akut gelişen (48 saatten kısa) serum sodyum <120 mEq/L olduğu durumlarda nöbet ile klinik bulgu prezentasyon gösterebilmektedir. İlk tedavi 3-5 mL/kg %3 hipertonic salindir. İlk doz hipertonic salin infüzyonundan sonra, serum sodyumu yeniden bakılmalı ve nöbet devam ederse infüzyon tekrarlanmalıdır(61).

Hipokalsemi ile ilişkili nöbetler intravenöz kalsiyum tedavisi gerektirmektedir. Önerilen elementer kalsiyum dozu 5-7 mg/kg'dır. Bu aralıktaki dozlar, %10 kalsiyum glukonat uygulanarak elde edilebilir. Bu da 5,6 mg/kg elemental kalsiyum (0,6 mL/kg kalsiyum glukonat) sağlamaktadır. Hastalara 5-10 dakikada kalsiyum replasmanı yapılması gerekmektedir(62).

2.2.1. STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE ÖZELLİKLERİ

2.2.1.1. BENZODİAZEPİNLER

Antikonvülzan etkinliğinin yüksek olması nedeniyle konvülsiyon geçiren pediatrik hasta grubu için ilk seçenek benzodiazepin tedavisidir. Tedavideki gecikmeler artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir(63-65).

Benzodiazepinler, GABA-A reseptörlerine bağlanarak etki eden bir ilaç grubudur. GABA-A reseptörleri, beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın bağlandığı reseptörlerdir. Benzodiazepinler, GABA'nın sentez, salınım ve metabolizmasını etkilemeden GABA'nın reseptörlerine bağlanmasını teşvik ederek klor geçirgenliğini arttırır. Postsinaptik hiperpolarizasyon neden olup aksiyon potansiyeli oluşmasını azaltıp nöronal uyarılabilirliği azaltarak etki eder. Bu da anksiyete, uykusuzluk, konvülsiyonlar ve kas spazmları gibi çeşitli durumların tedavisinde etkili olan geniş bir etki yelpazesi sağlar(66).

Konvülsiyonların ilk basamak tedavisinde en sık kullanılan üç benzodiazepin lorazepam , diazepam ve midazolamdır. Kullanım yollarının çeşitliliği sayesinde hastane öncesi acil durum ekipleri tarafından nöbete yönelik intramüsküler, bukkal, intranazal, intravenöz midazolam, rektal, intravenöz diazepam, veya intravenöz lorazepam kullanılabilir(67).

2.2.1.1.1. Midazolam

Midazolam suda çözünebilen aynı zamanda fizyolojik pH'ta lipofilik özellik kazanması nedeniyle de SSS hızla geçmektedir. Yarılanma ömrü kısadır. Hızlı etkilidir. Bu nedenle de nöbetleri hızla durdurabilmektedir. IV-IM-bukkal-intranazal kullanım yolları mevcuttur(68). Midazolam kullanımında solunum depresyonu, apne, hipotansiyon gibi yan etkiler gösterebilmektedir(69).

2.1.1.1.2. Diazepam

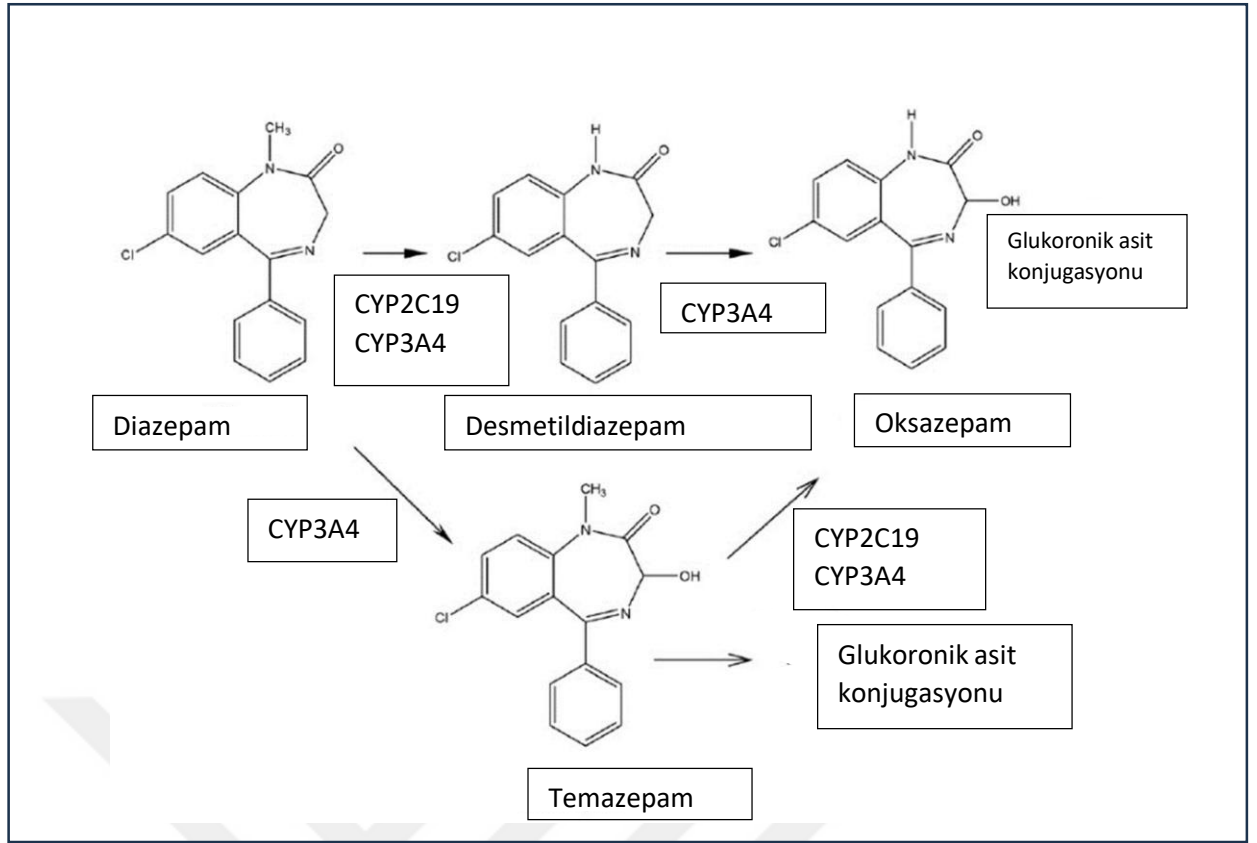
Diazepam, gama-aminobutirik asidin (GABA) çeşitli bölgelerdeki aktivitesini kolaylaştırarak etkisini gösterir. Spesifik olarak diazepam, GABA-A reseptörü ile klorür iyon kanalları üzerindeki alfa ve gama alt birimleri arasındaki ara yüzde allosterik bir bölgeye bağlanır. Diazepamın GABA-A reseptörüne allosterik bağlanması, klorür kanalının açılma sıklığını artırarak klorür iyonlarının iletkenliğinin artmasına yol açar. Elektriksel yükteki bu değişim, nöronal membranın hiperpolarizasyonuna ve nöronal uyarılabilirliğin azalmasına yol açar.

Diazepam ana aktif metaboliti olan desmetildiazepam ve diğer minör aktif metabolitleri olan temazepam ve oksazepamı metabolize olarak etki eder.

Diazepamın metabolizması ağırlıklı olarak CYP3A4 ve CYP2C19 enzimlerine bağımlıdır; her ikisi de doğumda düşük ekspresyona sahiptir ve yaşla birlikte yavaş yavaş artmaktadır. Erişkinlerle karşılaştırıldığında bebeklerde diazepam klirensinin azaldığı görülmektedir, bu da onların diazepamı hidroksilatlama kapasitelerinin azalmasına atfedilmektedir(70, 71).

Ana aktif metabolit olan desmetildiazepam CYP3A4 ve CYP2C19 aracılığı ile diazepamın N-metilasyonu ile oluşmaktadır. Desmetildiazepam CYP3A4 aracılığı ile hidroksillenerek oksazepamı dönüşmektedir. Diazepam CYP3A4 aracılığı ile diğer aktif metabolit olan temazepamı hidroksillenir, temazepam daha sonra CYP2C19 ve CYP3A4 aracılığı ile metilasyona uğrayıp oksazepamı dönüşür (3. Şekil).

Hem oksazepam hem de temazepam glukronik asit konjugasyonuna uğrayıp idrarla atılır. Tüm bu tepkimeler CYP2C19 polimorfizmlerinden etkilenmektedir. (66, 72-74)



3. Şekil: Diazepam Metabolizması

Diazepam intravenöz, intramuskuler, rektal ve oral uygulanabilir. Diazepamın oral yoldan uygulanmasından sonra %90'dan fazlası emilir, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için geçen ortalama süre 30-90 dk arasındadır. Yemeklerle birlikte alındığında emilim oranı azalır ve pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık 2,5 saate çıkar. Intravenöz uygulamadan sonra 1-5 dk arasında etki eder. Etki süresi 15 dk ile 1 saat arasında değişebilmektedir. İntramüsküler yolla uygulanan diazepamın etki süresi, genellikle uygulamadan sonraki 15 ila 30 dakika içinde başlar ve etkisi yaklaşık 3 ila 4 saat sürebilir. Ancak bu süre, kişinin yaşına, metabolizma hızına, ilaç dozuna, uygulama bölgesine ve diğer birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilir(75). Rektal uygulama sonrası %90'dan fazlası emilir, pik plazma konsantrasyonuna 10-45 dk arasında ulaşır(66)(76).

Oldukça lipofiliktir ve emilen ilacın %96-99'u plazma proteinlerine bağlanır. Bu özelliğinden dolayı tekrarlanan dozlarla ani ve beklenmedik SSS depresyonu ve kardiyopulmoner depresyon görülebilmektedir. IV hızlı uygulama ile solunum

depresyonu ve derin sedasyon yapabilmektedir. Kısa etkinlik süresi nedeniyle diazepam ile durdurulan nöbetler tekrarlayabilmektedir(64, 69, 74, 77). Solunum depresyonu yan etkisi hem santral hem de periferik nedenlerden dolayı olmaktadır. Diazepam GABA aracılığıyla solunum merkezindeki nöronal uyarılabilirliği ve nöronların hiperkapniye olan duyarlılığını azaltarak respiratuar yan etkilere neden olmaktadır(78). Ayrıca SSS’de hipoksi ve hiperkapniye olan kemoreseptör yanıtını baskılamaktadır(78, 79). Koga ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise, solunum depresyonunun diazepamın düz kaslarda relaksasyon yaparak gerçekleştirdiğini gösterilmiştir(80). Periferik dokularda yer alan GABA üzerinden de solunum depresyonu yaptığı çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında görülmüştür(81).

2.1.1.1.3. Lorazepam

Lipofilik özelliğin daha az olması beyindeki GABA reseptörlerine daha güçlü bağlanma ve etki süresinin diazepamı göre daha uzun olması nedeniyle diazepamı göre daha avantajlıdır. Hızlı tolerans geliştirmektedir. Bu nedenle, uzun süreli lorazepam uygulaması kullanıma uygun değildir. Ani hipotansiyon ve solunum depresyonu diğer benzodiazepinlere göre nadirdir ancak sedasyon süresi diazepamı göre daha uzundur(82).

2.1.1.2. UZUN ETKİLİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

2.1.1.2.1. Fenitoin/Fosfenitoin

Fenitoin ve fosfenitoin sodyum kanalları üzerinde inhibisyon yaparak etki etmektedir. Fenitoinin hipotansiyon, aritmi, tromboflebit, lokal irritasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ekstremitasyon ile beraber doku nekrozu ve mor eldiven sendromuna neden olmaktadır. Fosfenitoin, fenitoine dönüşebilen öncü bir maddedir ve fenitoine göre daha hızlı infüze edilebilmektedir, lokal yan etkileri de azdır(83, 84)(85).

2.1.1.2.2. Valproik Asit

Yapısı GABA’ya benzemekle beraber çeşitli etki mekanizmaları vardır.

GABA düzeylerini artırarak; Valproik asit, nöronlar arasındaki sinapslarda GABA salınımını artırarak ve GABA geri alımını azaltarak GABA düzeylerini

artırabilir. GABA, diğer nöronların aktivitesini yavaşlatan inhibitör bir nörotransmitterdir.

Voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek; Valproik asit voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke edebilir. Bu, nöronların ateşlenmesini zorlaştırır ve nöbetleri önler.

Voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive ederek; Valproat, voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive edebilir. Bu, nöronları hiperpolarize etmeye ve nöbetleri önlemeye yardımcı olur.

Protein sentezini inhibe ederek; Valproik asit, protein sentezini inhibe eder. Bu, nöron fonksiyonunu bozarak nöbetlerin önlenmesine yardımcı olur(86).

Başlıca yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapması, hiperamonyemi, pankreatit, trombositopeni vb.dir(87-89).

2.1.1.2.3. Fenobarbital

GABA reseptörlerine bağlanarak GABA'nın etkisini artırır ve bu da nöronal inhibisyona neden olur. Yan etkileri solunum depresyonu, uzamış sedasyon, hipotansiyon ve bradikardidir. Antikonvulzan etkisinin yanı sıra intrakranial basınç artışını ve serebral kan akımını azaltıcı etkileri de bulunmaktadır(90).

2.1.1.2.4. Levetirasetam

Hayvan modellerinde epilepsi ile ilişkilendirilen sinaptik vezikül proteini SV2A'ya bağlandığı ve bu bölgeye bağlanması ile vezikül füzyonunu değiştirerek sinaptik iletimi modüle edebildiği gösterilmiştir(91-93).

N-tipi Ca^{2+} kanallarını seçici olarak inhibe ettip hücre içi kalsiyum salınımı azaltmaktadır(94). Ayrıca levetirasetamın dolaylı olarak gama-aminobutirik asidi (GABA) modüle ettiğine dair kanıtlar mevcuttur(95, 96). Levetirasetam, düşük yan etki insidansı ile olumlu bir güvenlik profiline sahiptir. Esas olarak somnolans, sedasyon, nadiren ajitasyon ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir(97).

3.1.1.1. ANESTEZİK AJANLAR

2.2.1.2.1. Pentobarbital

GABA-A 'ya spesifik olmayan bir şekilde bağlanır ve nöronlarda klorür kanallarını açar. Hem sinaptik hem de ekstrasinaptik reseptörleri etkiler. Kardiyopulmoner sistem üzerine deprese edici etkileri mevcuttur(98, 99).



2.2.1.2.2. Ketamin

Ketaminin NMDA glutamat reseptörünün kuvvetli bir antagonistidir. Karaciğerdeki sitokrom p450 aracılığı ile metabolize olup norketamine dönüşerek etki eder(100).

2.2.1.2.3. Propofol

Propofol doğrudan GABA reseptörlerini aktive eder. NMDA reseptörlerini inhibe eder. Ayrıca yavaş kalsiyum iyon kanalları yoluyla kalsiyum akışını düzenler(101). Hipotansiyona neden olabilse de kafa içi basıncı ve beynin metabolik ihtiyaçlarını azaltır. Uzun süreli kullanım, laktik asidoz, hipertrigliseridemi ve rabdomiyoliz yapabilmektedir(98).

2.2.1.2.4. Tiyopental

GABA reseptör aktivasyonu, klor kanalı açıklık süresinde artış, NMDA reseptör inhibisyonu ve klor, kalsiyum, potasyum iyon kanal iletkenliklerinde değişkenlik yaparak etki eden barbitürat türevi bir ajandır. Solunum depresyonu, direkt negatif inotropik etki ve vazodilatasyon yapıcı etkisi ile hipotansiyon ile kalp debisinde azalmaya yol açar(102).

Pediatrik Status Epileptikus Tedavi Algoritması	
Stabilizasyon Evresi (0-5 dakika)	1.Hasta stabilizasyonu (hava yolu, solunum, dolaşım) 2.Vital bulguların izlenmesi (ateş, kalp hızı, satürasyon, kan basıncı, EKG) 4. Damar yolu açılması (IV, intraosseöz) 5. Oksijenasyonu değerlendirme ve %100 oksijen verilmesi 6. Parmak ucu kan şekeri 60 mg/dL'nin altındaysa hipoglisemiyi tedavi edilmesi. 7. Ateş veya elektrolit dengesizliği varsa tedavi edilmesi 8. İzotonik bir solüsyonla IV hidrasyonun başlanması (şokta yükleme yapılması, inotrop ihtiyacının değerlendirilmesi) 9. Etiyolojiyi belirlemeye yönelik tetkiklerin alınması (Antiepileptik ilaç düzeyi, hemogram, elektrolitler, kan kültürü vb.) 10. Solunum desteği ihtiyacının olup olmadığının kontrol edilmesi (olası entübasyon için hazırlık yapılması)

Başlangıç Tedavi Evresi (5-10 dakika)	Damar yolu varsa: - Diazepam IV: 0,2-0,3 mg/kg/doz (10 mg/doza kadar) Damar yolu yoksa ya da 3 dakika içinde IV-IO yol açılmayacaksa: - Midazolam IM: 0,2 mg/kg/doz (maks <40 kg, 5 mg/doz, >40 kg) 10 mg/doz) - İntranazal midazolam: 0,2 mg/kg/doz (6 aya kadar en fazla 2,5 mg/doz, 5 yaşa kadar en fazla 5 mg/doz, 10 yaşa kadar en fazla 7,5 mg/doz, 10 yaş ve üzeri en fazla 10 mg/doz) - Bukkal midazolam: 0,3-0,5 mg/kg, en fazla 10 mg - Diazepam rektal: 0,3-0,5 mg/kg/doz (2 yaş altı en fazla 5 mg, 2-12 yaş arası en fazla 10 mg)
Başlangıç Tedavi Evresi (10-15 dakika)	İkinci doz benzodiazepin uygulanması, yanıt alınamazsa antiepileptik ilaç uygulanması (levetirasetam, feniton vb.)
İkinci Basamak Tedavi Evresi (15-30 dakika)	- Fenitoin İV: 15-20 mg/kg (en fazla 1000mg/doz, infüzyon hızı dakikada 1 mg/kg'ı geçmemelidir ve maksimum hız: dakikada 50 mg'dır, fosfenitoin olmadığında kullanılabilir) veya - Sodyum Valproat İV: 20-30 mg/kg (en fazla 3000mg/doz) veya - Levetirasetam İV: 30-60 mg/kg (en fazla 4500mg/doz) 1 yaş altındaki hastalara 100 mg piridoksin uygulanması (antiepileptik ilaçlara yanıt alınamaması durumunda) - Hızlı ardışık entübasyon ve mekanik ventilasyon için hazırlık yapılması

Dirençli Status Epileptikus (>30 dakika)	• Midazolam İV sürekli infüzyon: 0,2 mg/kg bolus takiben, 0,05-0,1 mg/kg/saat infüzyon başlanması, klinik ve sürekli EEG monitörizasyonunda nöbet aktivitesi durana kadar dozun titre edilmesi, en fazla 2 mg/kg/saat • Pentobarbital: 5-15 mg/kg bolus ardından, 0,5 mg/kg/saat infüzyon başlanması, klinik ve sürekli EEG monitörizasyonunda nöbet aktivitesi durana kadar dozun titre edilmesi, en fazla 5 mg/kg/saat • Ketamin İV: 1-5 mg/kg yüklemeyi takiben 0.9-6 mg/kg/saat idame • Propofol İV: 1-2 mg/kg yükleme takiben 1-12 mg/kg/saat idame • Tiyopental İV: 3-5 mg / kg IV bolus (maksimum 10 mg / kg) 0.5-5 mg/kg/saat infüzyon hızı ile EEG’de burst supresyon sağlanana kadar doz titre edilir
--	---

3-Tablo: Pediatrik Status Epileptikus Tedavi Algoritması

2.3. İLAÇ METABOLİZMASI VE SİTOKROM P450

İlaç metabolizması, faz I ve faz II reaksiyonları olarak sınıflandırılır(103). Faz I reaksiyonları, ilacı daha polar ve hidrofilik hale getiren fonksiyonel grupların (-OH, -COOH, -NH₂, -SH, vb.) ilaca eklenmesinden sorumludur. Bu, ilacın vücuttan elimine edilmesi için gereklidir.

Faz I reaksiyonları, oksidasyon, redüksiyon veya hidroliz basamaklarını içerebilir. Faz I’de modifiye edilmiş ilaçlar Faz II reaksiyonları ile uridine difosfat (UDP)-glukuronosiltransferazlar, sülfotransferazlar ve glutatyon S-transferazlar gibi çeşitli enzimler tarafından katalize edilir. Bu enzimler ilacı, glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi polar bir bileşiğe bağlar. Konjuge ilaç molekülü vücuttan daha kolay atılır(104). Bununla birlikte, aynı metabolik süreçlerde, toksik olan reaktif metabolitler de üretebilir(105).

Faz I metabolizması çoğunlukla "hem" grubu içeren ve birincil olarak karaciğerde bulunan Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile gerçekleşir. "450"; karbonmonoksit bağlanan karaciğer pigmentlerinin ışığı absorbe ettiği en yüksek dalga boyunun nanometre cinsinden değerini ifade eder(106).

Sitokrom P450 (CYP450), karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu bir enzim grubudur. Bu enzimlerin vücuda alınan ilaçların biyotransformasyonunu gerçekleştirerek aktive etme, etkisiz hale getirme gibi görevleri vardır(107). Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, genetik ve epigenetik varyantların yanı sıra cinsiyet, yaş, beslenme, hastalık durumları gibi çevresel faktörlerden etkilenmeye neden olan ve ilaç yanıtlarında bireyler arası varyasyonlara katkıda bulunan büyük bir monooksijenaz ailesidir(108). CYP'ler, bildirilen enzimatik reaksiyonların %90'ından fazlasında yer almaktadır(109). CYP enzimleri böbrek, plasenta, adrenal bez, gastrointestinal sistem ve deride bulunur, ancak en çok karaciğerde yoğunlaşırlar(110).

Bireyler arasındaki metabolik farklılıkların önemli bir nedeni genetik yapıdaki farklar olup bu farklar genetik polimorfizm olarak bilinir ve genellikle de otozomal resesif olarak aktarılır(72). İnsan genom diziliminde, farklı CYP izoenzimlerini kodlayan 58 farklı insan CYP geni olduğu gösterilmiştir(111). CYP enzimleri oldukça polimorfik genlerdir. Polimorfizm bir gendeki varyantların popülasyonda %1'in üzerinde bulunması ve bilinen bir hastalığa neden olmamasıdır. Bununla birlikte polimorfizmler kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasında etkili olabilmektedir. Sitokrom P450 sisteminde yer alan genlerdeki polimorfizmler de kişinin ilaçlara olan yanıtını değiştirebilmektedir(112).

CYP genindeki polimorfizmler, bileşiklerin metabolizmasının azalmasına veya yok olmasına ya da aşırı olmasına katkıda bulunabilir. Genel olarak, genotipik CYP varyasyonları üç metabolik fenotipe yol açar: ultra hızlı metabolize edenler, yoğun (normal) metabolize edenler ve yavaş metabolize edenler(113).

CYP genlerinin çoğu polimorfiktir ve popülasyonlara göre bazı CYP polimorfizm farklılıkları görülebilmektedir(114).

Örneğin, Avrupa ve Afrika kökenli insanların %7'sinde CYP2D6 ekspresyonu işlevsel olarak bulunmazken, Asya kökenli insanlarda eksiklik nadirdir(115).

Avrupalıların yaklaşık %2'si, Doğu Asyalıların %13'ü ve Okyanusyalıların %57'sinde CYP2C19 enzim aktivitesi azalmış veya yoktur.

CYP genlerindeki, polimorfizmler etnik farklılıklar gösterebilir. Örneğin; Kafkas ırkında CYP2C19 %3-5, Asya'da %18-20 oranında inaktif olması, bu gruplarda ilaç kombinasyonlarına duyarlılığın önemli bir bölümünü açıklayabilir(116).

Karaciğer CYP'lerindeki klinik olarak en önemli polimorfik varyantlar, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 genlerinde ortaya çıkar. Bu genler, insanlarda kullanılan tüm terapötik ilaçların yaklaşık %60-70'inin faz I metabolizmasından sorumlu enzimleri kodlar(114).

2.3.1. Diazepam Tedavisi ve CYP2C19 Genotipi

Diazepam, anksiyete, uykusuzluk, kas spazmları, nöbetler ve alkol yoksunluğu gibi çeşitli klinik tablolarda tedavi amacıyla kullanılan bir benzodiazepindir(117). Diazepam başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından ana aktif metaboliti desmetildiazepam metabolize edilir. Diğer iki minör aktif metabolit ise temazepam ve oksazaepamdır. CYP2C9, CYP2B6 ve CYP3A5 diazepam metabolizmasında yer alan diğer sitokrom P450 (CYP) enzimleridir(118). Diazepam ile özellikle CYP3A ve CYP2C19 enzimlerini inhibe eden simetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin, omeprazol gibi bileşikler arasında potansiyel olarak etkileşim mevcuttur. Bu ajanların diazepamın farmakokinetiğini etkilediğini, artmış ve uzun süreli sedasyona neden olabileceği gösterilmiştir(119).

CYP2C19 enzimi, antidepresanlar, antiplatelet ilaçlar, antifungal ilaçlar, bazı proton pompası inhibitörleri, klopidoğrel ve diazepam gibi benzodiazepinler dahil olmak üzere birçok ilacın metabolizmasında rol almaktadır(120).

CYP2C19 geni ilk olarak 1991'de tanımlanmış olup 10q23.33 kromozomunda yer alan dört CYP2C alt aile geninden biridir

(CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 ve CYP2C19). CYP2C19 geni, 490 amino asitlik bir proteini kodlayan 9 ekzondan oluşur ve CYP2C19 enzimi oldukça polimorfik olup 35'e yakın varyantı mevcuttur. CYP2C19 da 35 tanımlı değişken yıldız (*) ile gösterilmektedir(121).

CYP2C19 *1 aleli (*1/*1) normal enzim aktivitesi olarak nitelendirilmekte (yabani tip veya wild type) ve bireylerin yaklaşık %35-50'sinde bulunmaktadır(122).

Birçok CYP2C19 varyantının hiçbir işlevi olmadığı bildirildiği halde, CYP2C19 farmakokinetiğinde kayda değer buluş, artan enzim aktivitesi ve daha hızlı ilaç klirensi ile ilişkili olan CYP2C19*17 alelinin tanımlanmış olmasıdır.

CYP2C19 *17 aleli (*1/*17 hızlı, *17/*17 ultra hızlı) artan enzim aktivitesi ile ilişkilidir ve bireylerin yaklaşık %2-5'inde bulunmaktadır. İşlevsel olmayan alellerin heterozigot taşıyıcıları (*2 ve *3) ara metabolizörler (*1/*2) olarak sınıflandırılır ve 2 işlevsel olmayan aleli olan kişiler "zayıf metabolizörler olarak sınıflandırılır(121). Daha önce Türk bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada bireylerin %1'inin S- mefenitoin metabolizması açısından zayıf metabolizör olduğu ve zayıf metabolize edenler arasındaki kusurlu alellerin tümünün CYP2C19*2 alelinden sorumlu olduğunu gösterilmiştir(123).



Fenotip	Genotip	Diplo-tip örnekleri
CYP2C19 ultra hızlı metabolize edicisi ^b (bireylerin yaklaşık %2-5'i)	Fonksiyonu artmış iki allele sahip birey	*17/*17
CYP2C19 hızlı metabolize edicisi (bireylerin yaklaşık %2-30'u)	Bir normal işlevli alel ve bir işlevi artmış alele sahip birey	*1/*17
CYP2C19 normal metabolize edicisi (bireylerin yaklaşık %35-50'si)	İki normal işlevli alele sahip birey	*1/*1
CYP2C19 ara metabolize edicisi (bireylerin yaklaşık %18-45'i)	Bir normal işlev aleli ve bir işlevsiz aleli veya bir işlevsiz aleli ve bir artırılmış işlev aleli olan bir birey	*1/*2 *1/*3 *2/*17 ^a
CYP2C19 zayıf metabolize edicisi (bireylerin yaklaşık %2-15'i)	İki işlevsiz aleli olan bir birey	*2/*2 *2/*3 *3/*3

4-Tablo: Genotipe Göre CYP2C19 Fenotipinin Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu Ataması (2017) (122).

^a *2/*17 genotipi için tahmin edilen metabolize edici fenotip geçici bir sınıflandırmadır. Mevcut kanıtlar, CYP2C19*17 artırılmış işlev alelinin, CYP2C19*2 işlevsiz aleli tamamen telafi edemediğini göstermektedir.

^b CYP2C19 metabolize edicileri çok etnikli frekanslara dayalıdır ve popülasyona özgü alel ve fenotip frekansları mevcuttur.

CYP2C19*2: Bu alel aynı zamanda 'Pro227Pro' aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs4244285'tir. Ekzon 5'te cDNA dizisinin 681. nükleotid pozisyonunda guaninin yerine adenin gelmesi (G→A) sonucu ortaya çıkan kesilme hatası (splicing hasar) dır. Bu değişiklik, 215. amino asit ile başlayan mRNA'nın okuma çerçevesini değiştirir ve 20 aminoasitlik downstream bölgede erken durdurma kodunu oluşturur ve afonksiyonel bir protein oluşturur. Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi yavaş çalışır ve ilaç etki süresi artar.

CYP2C19*3: Bu alel aynı zamanda "Trp212Ter" aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs4986893'tür. Ekzon 4 üzerinde cDNA dizisinin 636. pozisyonundaki guaninin yerine adenin gelmesi (G→A) sonucu prematüre stop kodonu oluşur. Protein sentezinin normal bir şekilde sürdürülememesi sonucu işlevsiz bir proteinin sentezlenir. Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi yavaş çalışır ve ilaç etki süresi artar.

CYP2C19*17: Bu alel aynı zamanda "-806C>T" aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs12248560'tır. Bu alel için kodlama bölgesindeki -806'ya karşılık gelen sitozinin yerine timin (C→T) gelir. Bu değişim genin kodlama bölgesinde meydana geldiği için kodlama dizisini veya protein ürününü etkilemez. Genin transkripsiyonunda artışa yol açar metabolik kapasitenin artmasına neden olur. Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi hızlı çalışır ve ilaç etki süresi azalır, ilacın klirensi daha hızlı olur.

Ortak alel adı	Alternatif adlandırma	HGVS referans dizisi		Alel konumu için dbSNP referans tanımlayıcısı
		Kodlama	Protein	
<i>CYP2C19</i> *2	681G>Bir Pro227Pro	NM_000769.1:c.681G>A	NP_000760.1:p.Pro227=	4244285 rs
<i>CYP2C19</i> *3	636G>A Trp212Ter	NM_000769.1:c.636G>A	NP_000760.1:p.Trp212Ter	4986893 rs
<i>CYP2C19</i> *17	-806C>T	NM_000769.1:c.- 806C>T	Geçerli değil- varyant, kodlama yapmayan bir bölgede oluşmakta	12248560 rs

5-Tablo: Seçilen CYP2C19 Alelleri İçin Terminoloji

dbSNP: Tek Nükleotid Polimorfizm Veritabanı

HGSV: İnsan Genomu Varyasyon Derneği.

Sitokrom P450 enzimlerinin terminolojisi Pharmacogene Variation (PharmVar)

Consortium'dan temin edilebilmektedir.(124)

CYP2C19 genindeki bu 3 temel polimorfizme bakıldığında rs4244285 ve rs4986893 polimorfizmlerinin CYP2C19 enziminin aktivitesini azaltan bir polimorfizm olduğu ve bu polimorfizmin ilaçları metabolize etme yeteneğini azaltabileceği, bunun da ilaçların yan etkilerine daha fazla maruz kalma riskini arttırabileceği gösterilmiştir. CYP2C19 genindeki rs12248560 polimorfizminin ise, ilaçları metabolize etme yeteneğini artırabilir ve bu da ilaçların etkililiğini azaltabilmektedir(120)(89)(125).

Son yıllarda kişiye özgü ilaç uygulamaları ile özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkilerini azaltmak için polimorfizmler kullanılmaktadır. Farklı bireylerde farklı polimorfizmlerin olabileceği ve CYP enzim sisteminin tam olarak tanınmadığı göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmalar ilaç dozlarını kişiye özgü ayarlama polimorfizmlerin önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız diazepam metabolizmasına etki eden genetik faktörlerin (CYP2C19 genindeki rs4244285, rs4986893, rs12248560 polimorfizmlerinin) tedavi yanıt süresi üzerine etkisinin belirlenmesidir. Bu amaçla çalışmanın hipotezi, febril ve afebril konvülziyon ile acil servise başvuran çocuk olgularda diazepam uygulaması sonrası yanıt süresi ile CYP2C19 genindeki rs4244285, rs4986893, rs12248560 polimorfizmlerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2021 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Acil Serviste gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı (etik kurul onay numarası:20-7.1T/15) ve bilimsel araştırma projesi desteği (proje onay numarası: 22277) alınarak yapılmıştır. Febril veya afebril konvülziyon nedeniyle acil servise başvuran ve intravenöz diazepam uygulanan 0-18 yaş arasındaki 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların kendilerinden ya da ailelerinden onam formu alındı. Her bir hastanın bilgileri veri toplama formu ile kayıt altına alındı.

Karaciğer yetmezliği olan ve CYP2C19 enzim aktivitesini etkileyen (klopidogrel, vorikonazol, omeprazol vs.) ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı(126).

Demografik özellikler (yaş, cinsiyet), epilepsi tanısı, kronik hastalık varlığı, konvülziyona neden olabilecek ek hastalığı varlığı, antiepileptik kullanımı, son 3 gün içinde ateşli hastalık varlığı, son 3 gün içinde nöbet aktivitesinin gelişmesine katkıda bulunabilecek antikolinergik antihistaminik grubu (pseudoefedrin, fenilefrin, kloerfenirmain maleat vb.) ilaç kullanımı, son 2 hafta içinde kafa travması öyküsü, acil servise başvuru şekli, acil servise başvuru sırasında ateş varlığı, damar yolunun açıklığı, acil serviste yapılan ilk müdahalenin ne olduğu ve acil serviste izlem süreleri boyunca (24 saat) klinik gözlemleri kaydedildi

Hastalar daha önceden belirlenmiş status epileptikus tedavi algoritmasına göre tedavi edildi. Nöbet kontrolü gözle görülür motor nöbet aktivitesinin durması olarak kabul edildi. Antikonvülzan tedavi sonrası gelişen yan etkiler, solunum depresyonu, geçici desatürasyon, hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar ve her bir ilacın sık bilinen diğer yan etkileri geliştirip geliştirilmediğine dair veriler not edildi. Solunum depresyonu; pozitif basınçlı ventilasyonu ihtiyacı olan ya da endotrakeal entübasyon ihtiyacı olan, solunumun yüzeyelleştiği ve yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı durumlar olarak tanımlandı. Geçici desatürasyon, 2,5 dakikadan uzun süre SpO₂'nin %90ın altına düşmesi olarak tanımlandı(127). Pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olmayan apneik olmayan hastalar bu grupta değerlendirildi.

Nöbet süreleri 5-10 dk, 10-15 dk, 15-30 dk, 30-60 dk, >60 dk olarak gruplandırıldı. Beş dakikadan uzun süre aralıksız nöbet geçiren veya 2 ya da daha fazla nöbet arasında bilinç durumu normale dönmeyen hastalar status epileptikus olarak değerlendirildi.

Tanımlar basit FK, komplike FK, epilepsi, nörometabolik hastalık, travma, sepsis ve diğer olacak şekilde gruplandırıldı.

Laboratuvar tetkik sonuçları, acil serviste aldığı tanı ve hastanın nasıl sonuçlandırıldığı (taburculuk, servis yatışı, yoğun bakım yatışı, dış merkez yoğun bakım yatışı sevki) verileri toplandı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara olgu rapor formu dolduruldu, EDTA'lı tüpe 2cc kan alındı. Alınan kan örnekleri -80°C de genetik analize kadar saklandı. Örneklerin tamamlanmasının ardından genetik analizler gerçekleştirildi.

3.1. ÇALIŞMADA ARAŞTIRILMASI HEDEFLenen POLİMORFİZMLER

CYP2C19*2: Bu alel aynı zamanda 'Pro227Pro' aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs4244285'tir. Ekzon 5'te cDNA dizisinin 681. nükleotid pozisyonunda guaninin yerine adenin gelmesi (G→A) sonucu ortaya çıkan kesilme hatası (splicing hasar) dır. Bu değişiklik, 215. amino asit ile başlayan mRNA'nın okuma çerçevesini değiştirir ve 20 aminoasitlik downstream bölgede erken durdurma kodunu oluşturur ve afonksiyonel bir protein oluşturur. Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi yavaş çalışır ve ilaç etki süresi artar.

CYP2C19*3: Bu alel aynı zamanda "Trp212Ter" aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs4986893'tür. Ekzon 4 üzerinde cDNA dizisinin 636. pozisyonundaki guaninin yerine adenin gelmesi (G→A) sonucu prematüre stop kodonu oluşur. Protein sentezinin normal bir şekilde sürdürülememesi sonucu işlevsiz bir proteinin sentezlenir. Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi yavaş çalışır ve ilaç etki süresi artar.

CYP2C19*17: Bu alel aynı zamanda "-806C>T" aleli olarak da bilinir ve dbSNP referans tanımlayıcısı rs12248560'tır. Bu alel için kodlama bölgesindeki -806'ya karşılık gelen sitozinin yerine timin (C→T) gelir. Bu değişim genin kodlama

bölgesinde meydana geldiği için kodlama dizisini veya protein ürününü etkilemez. Genin transkripsiyonunda artışa yol açar metabolik kapasitenin artmasına neden olur.

Bu gen lokusunda polimorfizm varlığında CYP2C19 enzimi hızlı çalışır ve ilaç etki süresi azalır, ilacın klirensi daha hızlı olur.

Her hastada 3 ayrı gen bölgesine de bakıldı (CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17). Enzim aktivitesini azaltan polimorfizmlerden ikisinin varlığına enzimin yavaş çalıştığı kabul edildi. Enzim aktivitesini arttıran polimorfizme sahip hastalarda enzimin hızlı çalıştığı kabul edildi. Enzim aktivitesini hem arttıran hem de azaltan polimorfizmlerin birlikteliğinde enzimin ara metabolizör olarak çalıştığı kabul edildi.

3.2. MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR

3.2.1. DNA izolasyonu

Hastalardan alınan EDTA'lı tüpteki kan örneklerinden “QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen)” kiti ve kite ait protokol kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'ların kalite ve konsantrasyonu “NanoDrop ND-1000 Spectrophotometer” kullanılarak ölçüldü. Uygun kalite ve konsantrasyondaki DNA örnekleri çalışmaya alındı.

3.2.2. Dizi Analizi

DNA örneklerinde CYP2C19 genindeki (rs4244285, rs4986893, rs12248560) polimorfizimlerinin belirlenebilmesi için yapılacak dizi analizi için:

- Hedeflenen bölgelerin amplifikasyonu amacıyla uygun primerlerin seçimi
- Hedeflenen bölgelerin PCR ile çoğaltılması
- Çoğaltılan bölgelerin jel elektroforezi ile doğrulanması
- Saflaştırma (1)
- Sonlandırıcı nükleotidler ile PCR
- Saflaştırma (2)
- Dizi analizi
- Sonuçların analizi yapıldı.

3.2.2.1. Hedeflenen bölgelerin amplifikasyonu amacıyla uygun primerlerin seçimi:

CYP2C19 genindeki (rs4244285, rs4986893, rs12248560) polimorfizmlerini içeren toplam 300-500bp'lik bir bölgeyi çoğaltmaya uygun primerlerin seçimi için web tabanlı ücretsiz “Primer3” programı kullanıldı. Tasarlanacak primerlerin her birinin 18-24bp uzunlukta, GC oranının %30-50 olması, DNA'da tek bir bölgeye yapışması ve Tm'sinin 58-62°C olması hedeflendi.

3.2.2.2. Hedeflenen Bölgelerin PCR ile Çoğaltılması

3.2.2.2.1. Primerlerin Sulandırılması

Liyofilize durumdaki primerlere kullanma talimatında belirtilen miktarda ddH₂O eklenerek, 100 pikomol / mikrolitrelik stok çözeltiler hazırlandı. PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 10 pikomol/mikrolitrelik konsantrasyonlu 100 mikrolitrelik sulandırılmış primerler hazırlandı.

3.2.2.2.2. PCR Reaksiyon Karışımı

Her bir örnek için hazırlanan total PCR reaksiyon karışımı 25 mikrolitre olacak şekilde düzenlendi. H₂O, 10X buffer, MgCl₂ (25Mm), dNTP, primerler ve Taq Polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

3.2.2.2.2.1. PCR Miks Hazırlanışı

H₂O: 12.5 mikrolitre

10X buffer: 2.5 mikrolitre

MgCl₂ (25Mm): 2.5 mikrolitre

dNTP (10 mM 1 mikrolitre

Primerler: F: 1 mikrolitre

R: 1 mikrolitre

Taq Polimeraz: 0.5 mikrolitre

DNA: 100 nanogram

Toplam 25 µl

3.2.2.2.2. İzlenen PCR Programı

Denatürasyon 94°C 5 dakika

Denatürasyon 94°C 30 saniye

Bağlanma 60°C 30 saniye 35 döngü

Uzama 72°C 45 saniye

Final Uzama 72°C 5 dakika

Bekleme 4°C

Amplifikasyon ürünleri PCR programı bittikten sonra +4°C de saklandı.

3.2.2.3. Çoğaltılan Bölgelerin Jel Elektroforezi İle Doğrulanması

PCR ürünüde amplifikasyon olup olmadığının kontrolü için, %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü. 100 ml'lik erlen içine, 2 gr agaroz ve 100 ml 0.5XTBE konulup mikrodalga fırında ısıtılarak eritildi. Berrak görünüm sağlanınca, 16 mikrolitre etidyum bromür eklenip karıştırılıp hazırlanan tabağa döküldü. Jel donması için beklendi. Jel donduktan sonra örnekler jele yüklenirken, bir parça parafilm üzerine 5 mikrolitre orange G ve 5 mikrolitre PCR ürünü karıştırılıp, jeldeki kuyucuklara yüklendi. Elde edilen PCR ürünlerinin doğru amplifiye olup olmadığını kontrol etmek için, her jele marker yüklendi. Yüz yirmi volt akımda yürüdükten sonra jel görüntüleme sistemi ile incelendi.

3.2.2.4. Saflaştırma (1)

Bu işlem PCR sonrası yapıldı ve PCR ürünün içerisindeki fazla PCR bileşenlerinden ayrılmasını sağlamaktadır. Herhangi bir ticari purifikasyon kiti ile yapılabilmektedir. Purifikasyon için FERMENTAS GENEJET PCR PURIFICATION KIT kullanıldı. Purifikasyon işlemi kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2.2.5. Sonlandırıcı Nükleotidler ile PCR

En çok kullanılan yöntem dideoksi metodudur. Buna zincir sonlandırma metodu da denir. PCR işlemi sonrasında elde edilen ürünler birinci saflaştırma işlemi sonrasında aşağıdaki maddeler ile karıştırılarak cyle sequencing miksi hazırlandı.

1. Primer: DNA tek zincirine bağlanan kısa dizidir.
2. Normal (deoksi) nükleotidler: dNTP; dATP, dCTP, dGTP, dTTP
3. Dideoksi nükleotidler: ddNTP; ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP
4. DNA Polimeraz (enzim)

DNA, 4 deoksiribonukleotid trifosfat (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) molekülünün birbirine bağlanmasıyla oluşan dev bir polimerdir. Her yeni nükleotid bir önceki nükleotidin 3' OH ucuna eklenir. Dideoksinukleotid trifosfat (ddNTP) ise 3' OH ucu içermez. Dolayısıyla böyle bir molekül zincir uzamasını durdurur ve zincirin son nükleotidini oluşturur. Dizisi saptanacak DNA tek dizi halinde hazırlandı. Bu kalıp DNA yanına 4 deoksiribonukleotidden de (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) bol miktarda içeren bir karışım; her biri ayrı floresan molekülle işaretlenmiş ve dolayısıyla ayrı renkler veren 4 dideoksiribonukleotid trifosfat (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP) içeren bir karışım ve DNA Polimeraz eklendi. Deoksiribonukleotidler bağlandıkça zincir uzamaya devam etti. Rastlantısal olarak dideoksiribonukleotid bağlandığında zincir uzaması durur. Bu yolla farklı boyutlarda birçok DNA parçası elde edildi. Sonraki aşamada karışım, molekülleri boylarına göre ayıran jel elektroforezi ile birbirlerinden ayrıldı. Jel üzerindeki değişik floresan renkler veren bantlar izlenerek dizi analizi gerçekleştirildi. Daha sonraki aşama ise analiz edilen dizilerin okunması aşamasıdır.

Uzun dizi bilgisi elde edebilmek için, kısa okumaların birbiriyle birleştirilmelerinde bilgisayara gereksinim duyulmaktadır. Bu işlem bir kit yardımı ile yapılmaktadır ve bu kit içerisinde sonlandırıcı nükleotitler içermektedir.

Ör; ABI Prism V1.1 BIG-DYE TERMİNATÖR KİT

Bu aşamada;

- 8 µl Big Dye PCR tüplerine dağıtıldı
- Her tüp için 7,5 µl ultra saf su
- 0.5 µl Forward veya Reverse primer kullanıldı
- 4 µl purifiye PCR ürünü kullanıldı
- Total volume 20 µl dir.

Bu PCR miksi ABI PRISM 9700 PCR cihazının perkin elmer Big Dye Terminator programı ile başlatıldı.

3.2.2.5.1. İzlenen PCR Programı

Denatürasyon 96°C 10 saniye

Bağlanma 50°C 5 saniye 25 döngü

Uzama 60°C 4 dakika

Bekleme 4°C

3.2.2.6. Saflaştırma (2)

Bu işlem cycle sequencing aşamasından sonra yapılır. Ortaya çıkan PCR ürününün içerisindeki florasan işaretli ddNTP'leri ve diğer PCR bileşenlerini ortamdan uzaklaştırmak amacıyla yapılır. Herhangi bir ticari purifikasyon kiti kullanılabilir. Bu işlem için Zymo Research DNA Sequencing Clean Up Kit kullanıldı. Purifikasyon işlemi kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2.2.7. Dizi Analizi

Dizi analizi örneklerinin yürütülmesi için ABI 310 cihazı kullanıldı. On mikrolitre pürifiye olmuş ürün kullanıldı. Alete yüklemeden önce 5 dakika denaturasyon yapıldı ve 2 dakika buzda bekletilen örnekler alete yüklendi.

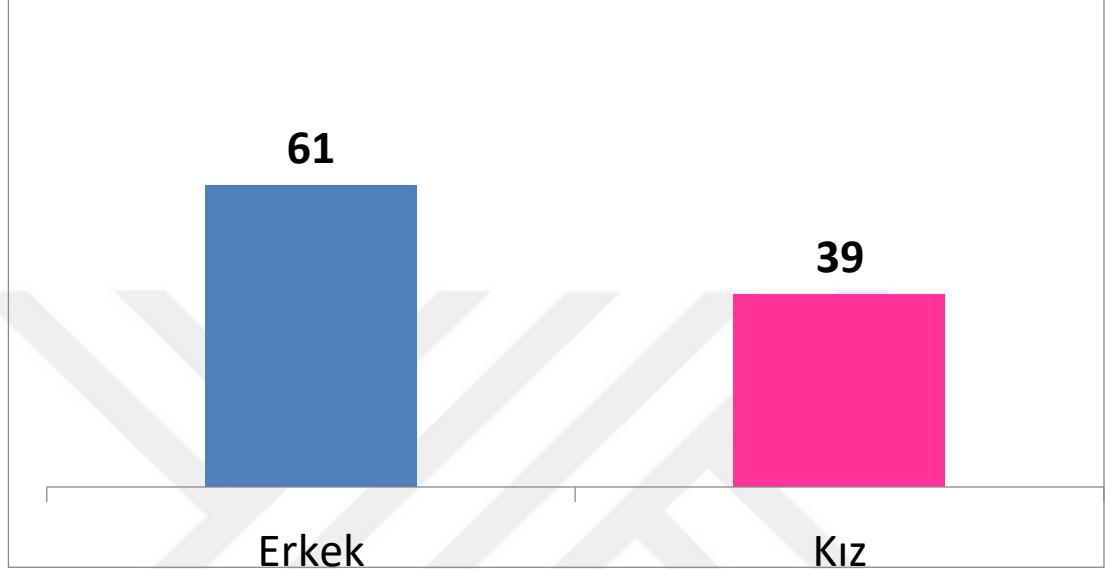
3.2.2.8. Sonuçların Analizi

CLC Bio programı kullanılarak sonuçlar analiz edildi. Her bir hastada hedeflenen alleldeki bazlar not edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da ortanca (en küçük-en büyük değer) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına, histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre karar verildi. Kategorik değişkenler; pearson ki-kare testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda, Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmamasına göre bağımsız gruplarda t-testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yönlü p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 ile yapıldı.

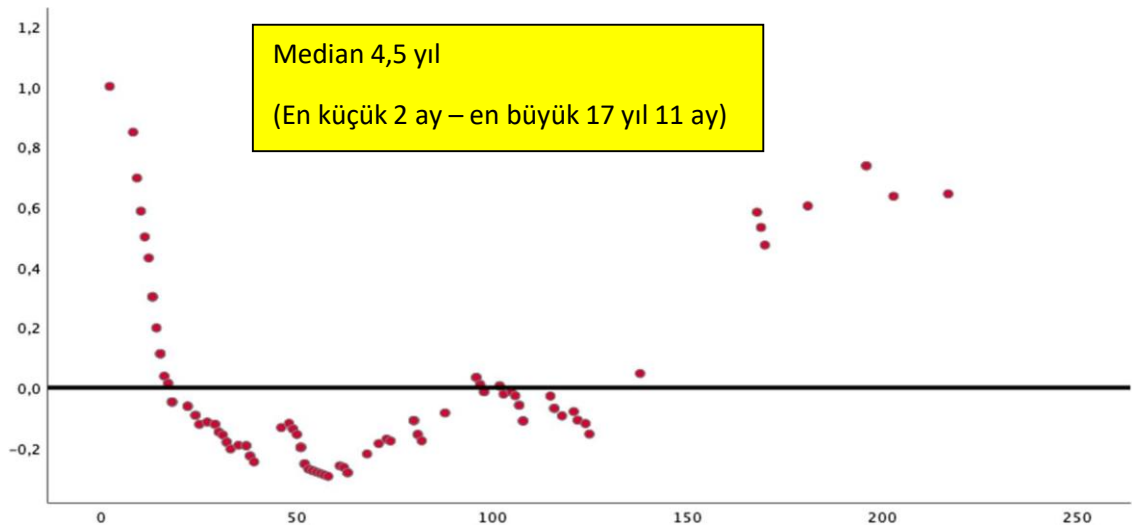
3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 39'u (%39) kız, 61'i (%61) erkekti (4. Şekil). Hastaların en küçüğü 2 ay en büyüğü 17 yaş 11 aylıktı. Median yaş 4,5 yıl olarak görüldü. Ortalama yaş $68.4(\pm 50)$ ay olarak görüldü (5. Şekil).



4. Şekil: Cinsiyet (%)



5. Şekil: Yaş (Ay)

	FEBRİL (N=46)	AFEBRİL (N=54)	P
YAŞ(AY)	37.3(±28.2)	94.9(±49.3)	<0.001
CİNSİYET			0.157
KADIN	14 (%35.9)	25 (%64.1)	
ERKEK	32 (%52.5)	29 (%47.5)	

6-Tablo: Febril/Afebril Konvülsiyonlarda Yaş ve Cinsiyet

Ateşin eşlik ettiği tüm nöbet tiplerine bakıldığında ortalama yaşın 37.3(±28.2) ay olduğu ve afebril tüm nöbetlerde ortalama yaşın 94.9(±49.3) ay olduğu görüldü. Yaş ortalamasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (6-Tablo).

Febril nöbet geçiren hastaların 14'ünün (%35,9) kadın ve 32'sinin (%52.5) erkek olduğu, afebril nöbet geçiren hastaların 25' inin (%64.1) kadın ve 29' unun (%47.5) erkek olduğu görüldü. Febril ve afebril nöbetlerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.157$) (6-Tablo).

EPİLEPSİ TANISI	
Var	43 (%43)
Yok	57 (%57)
EK KRONİK HASTALIK	
Var	40 (%40)
Yok	60 (%60)
ANTI EPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI	
Var	42 (%42)
Yok	58 (%58)

Hastaların 43'ü (%43) epilepsi tanısı ile takipli hastaydı. Bu hastaların 42'si (%42) düzenli antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Bir hasta epilepsi tanılı olmasına rağmen nöbetsiz geçen uzun bir süre olduğu için antiepileptik ilaç kullanmayı bırakmıştı. Kırk hastanın (%40) bilinen kronik hastalığı mevcuttu (7-Tablo).

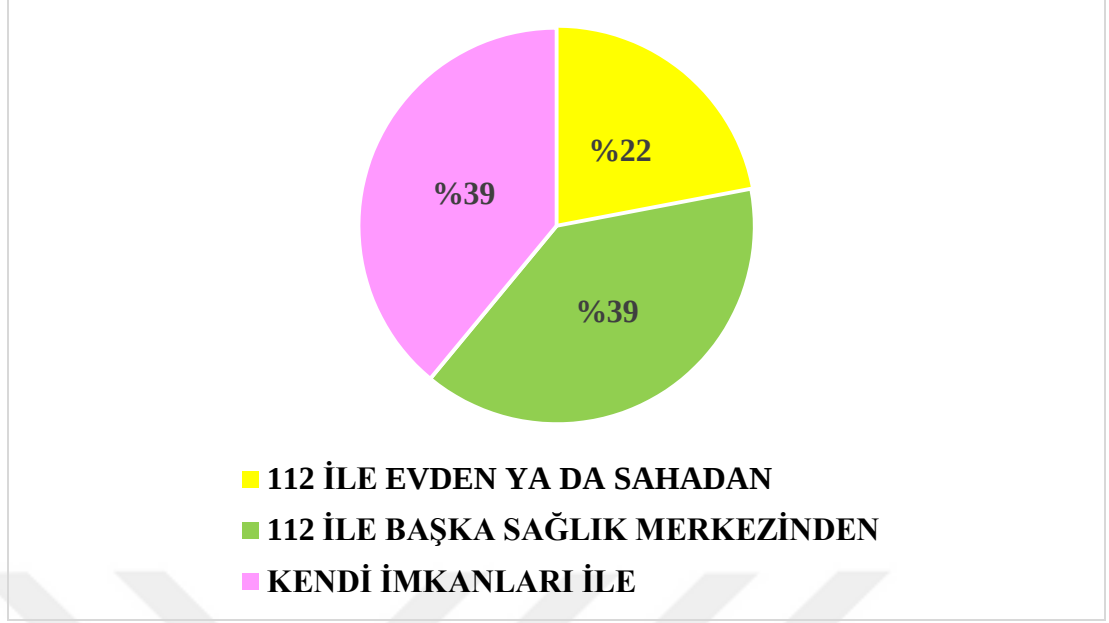
ATEŞ	
Var	46 (%46)
Yok	54 (%54)
İLAÇ	
Var	3 (%3)
Yok	97 (%97)
TRAVMA	
Var	1 (%1)
Yok	99 (%99)

8-Tablo: Konvülsizyonlara Eşlik Eden Bulgular

Hastaların 46'sının (%46) başvurudan önceki son 3 gün içinde ateş yüksekliği olduğu belirtilmiştir. Daha önce epilepsi tanısı olmayan toplam 3 hastada pseudoefedrin ve antihistaminik kullanımı olduğu görüldü. İki hasta afebril nöbet geçirmiş olup 1 hasta febril konvülziyon geçirdi. İki hastanın pseudoefedrin kullanımı, 1 hastanın ise hem pseudoefedrin hem de antihistaminik ilaç kullanımı olduğu görüldü.

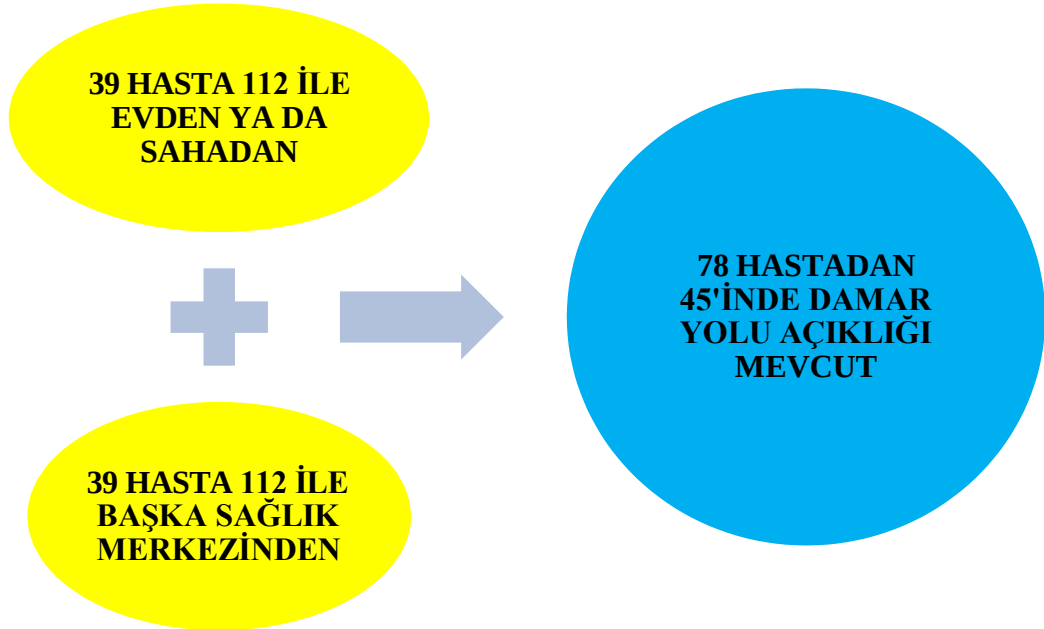
Bir hastada travma sonrası nöbet gelişmişti. Bu hasta akut lenfositik lösemi nedeniyle tedavi alan trombositopenik hastaydı ve intrakranial kanama saptandı. Kırk altı hastada (%46) nöbetle beraber ateş öyküsü mevcutken 54 hastada (%54) ateşsiz konvülziyon olduğu görüldü (8-Tablo).

3.2. Başvuru Değerlendirmesi



6. Şekil: Başvuru Şekli

Hastaların 22'si (%22) 112 acil sağlık hizmeti aracılığı ile evden ya da sahadan hastaneye başvurdu. Otuz dokuz hasta (%39) 112 acil sağlık hizmeti ile başka sağlık merkezinden sevk ile getirildi. Otuz dokuz hasta (%39) ise kendi imkanları ile acil servise başvurdu (6. Şekil).



7. Şekil: Başvuru Şekli/IV Yol Açıklığı

Başvuruda 45 hastanın (%45) damar yolu açıklığı sağlanmıştı. Elli beş hastada (%55) damar yolu açıklığı acil serviste sağlandı. Başvuru anında bakılan ilk vital bulgularda 16 hastanın (%16) 38 C üzerinde vücut sıcaklığının olduğu görüldü.

Başvuru anında yapılan ilk girişimlerde 21 hastanın (%21) ek girişim ihtiyacı olmadığı görüldü. Bu hastalar acil servis gözlem sürecinde nöbet geçiren hasta grubunda yer aldı. Yirmi bir hastada (%21) havayolu pozisyonu ve oksijen desteği ilk müdahale şekliydi. Bu hastalar başvuruda aktif nöbet geçiren hasta grubundaydı (9- Tablo). Elli sekiz hasta (%58) için ise ilk yapılan girişim damar yolu açıklığı sağlanıp IV sıvı replasmanı yapılması oldu (9-Tablo).

BAŞVURUDA ATEŞ VARLIĞI	
Ateşli	16 (16.0%)
Ateşsiz	84 (84.0%)
İLK GİRİŞİM	
Havayolu pozisyonu, oksijen	21 (21.0%)
Ek girişim ihtiyacı yok	21 (21.0%)
Damar yolu sıvı resüsitasyonu	58 (58.0%)

9-Tablo: Başvuru Anındaki İlk Değerlendirme

3.3. Tedavi Algoritması ve Hasta Progresi

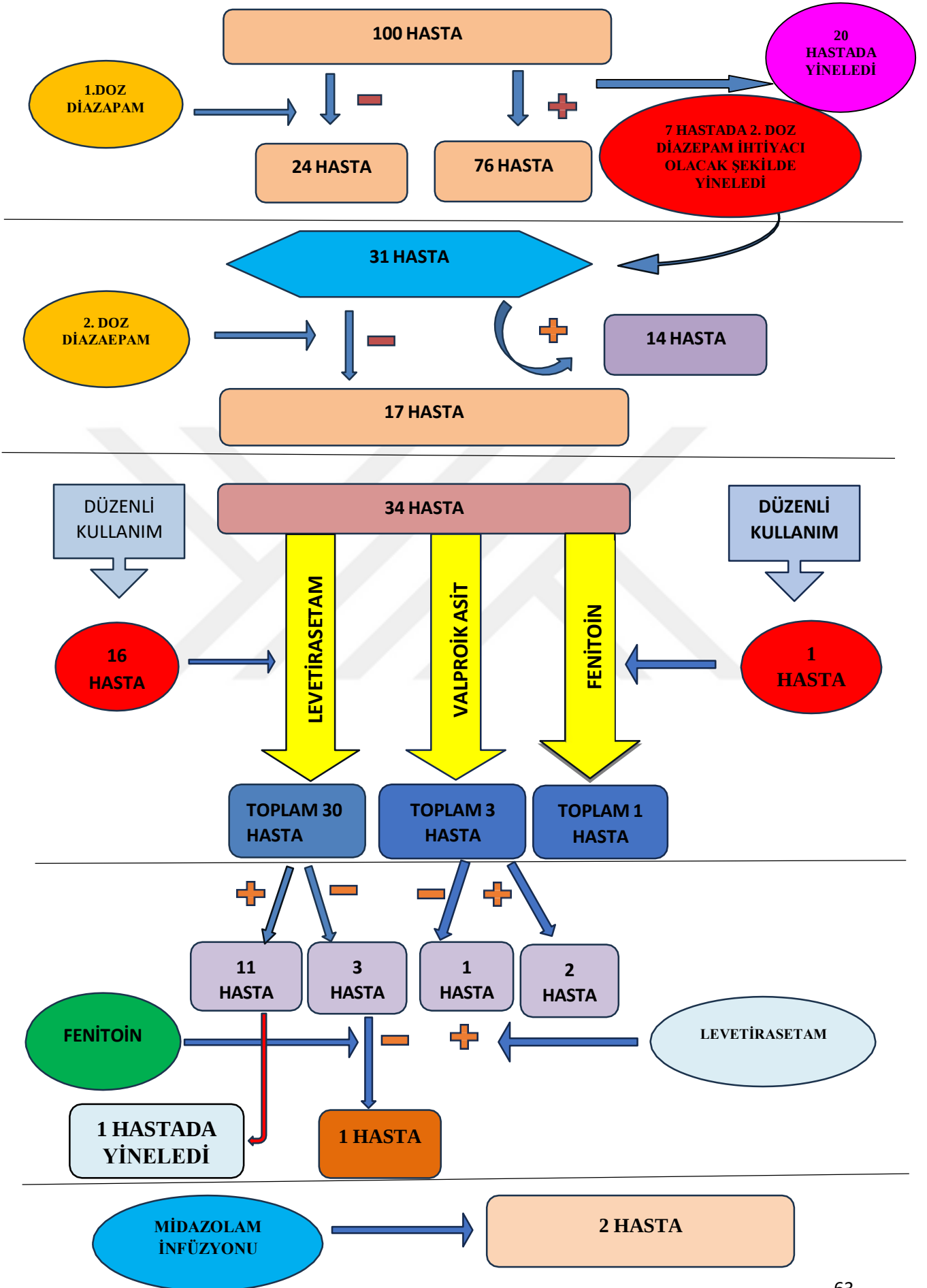
Yüz hastaya bir doz diazepam tedavisi verildikten sonra 24 (%24) hastanın nöbetine hâkim olunamadı. Yetmiş altı hastanın (%76) nöbetine hâkim olundu ancak izlemde bu gruptaki 20 hastada (%20) nöbet yineledi. Nöbeti yineleyen 7 hastanın ek doz AEİ ihtiyacı olurken 13 hastanın nöbet aktivitesi müdahale ihtiyacı olmayacak şekilde kısa sürdü.

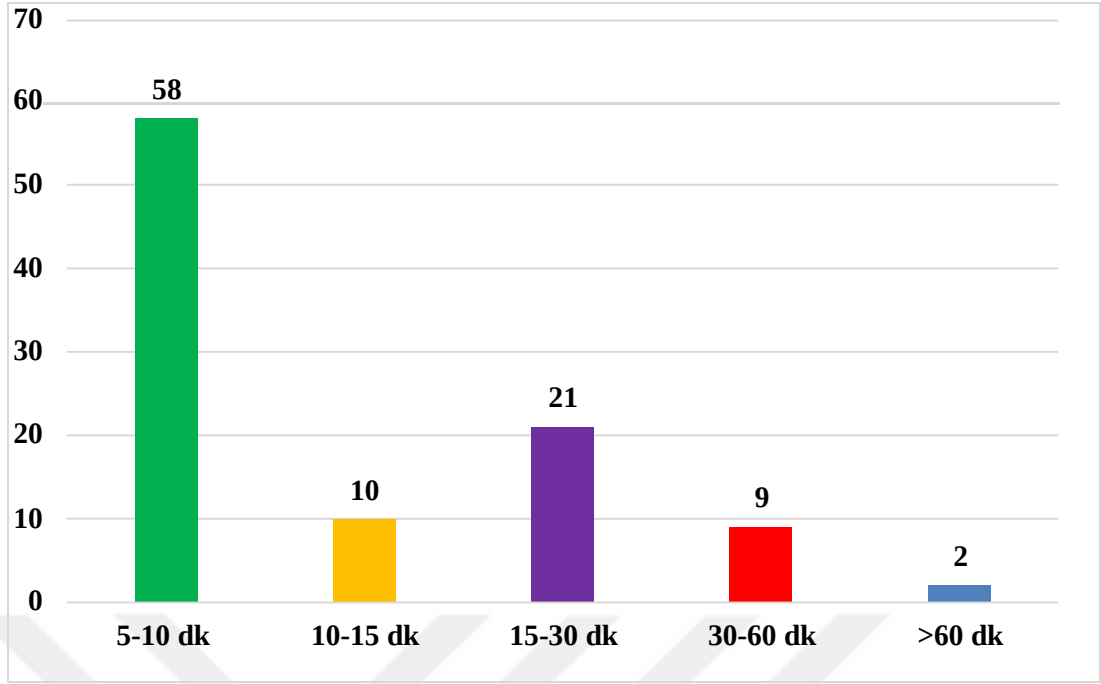
Toplam 31 hastaya (%31) ikinci doz diazepam tedavisi verildi. On dört hastanın (%14) nöbetine hâkim olundu ancak 17 hastanın nöbet aktivitesi devam etti. Bu hasta grubundan 14 hastaya (%14) levetirasetam tedavisi verildikten sonra 11 hastanın nöbet aktivitesi durdu ancak 3 hastanın (%3) nöbet aktivitesi devam etti.

Levetirasetam tedavisi sonrası nöbetine hâkim olunan 1 hastada izlemde nöbet aktivitesi yinelediği için ek bir antiepileptik ilaç başlanmadan midazolam infüzyonu başlandı. Bu 3 hastaya fenitoin tedavisi verildikten sonra 2 hastanın (%2) nöbeti durdu. Nöbetine hâkim olunamayan 1 hastaya ise midazolam infüzyonu başlandı.

İkinci doz diazepam tedavisi sonrası nöbeti devam eden 17 hastadan 3'üne (%3) valproik asit tedavisi verildi. İki hastada (%2) nöbet hakimiyeti sağlanırken 1 hastada (%1) nöbet aktivitesi devam etti ve o hastaya levetirasetam tedavisi verildikten sonra nöbet aktivitesi durdu.

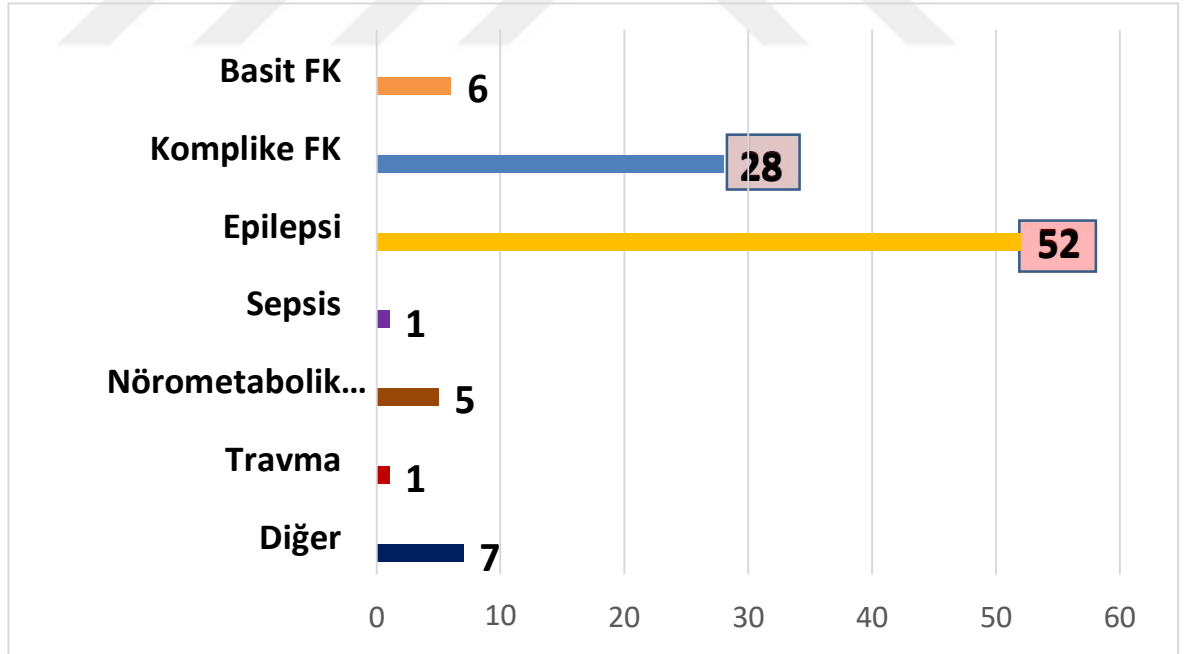
Nöbeti durmasına rağmen rutin tedavisinde levetirasetam kullanan 16 hastaya klinisyen deneyimine göre levetirasetam tedavisi verildi. Yine benzer şekilde rutin tedavisinde fenitoin kullanan nöbet aktivitesi duran 1 hastaya (%1) fenitoin tedavisi verildi. Bu hastaların herhangi birinde izlemde nöbet yinelemedi (8. Şekil).





9. Şekil: Nöbet Süreleri (%)

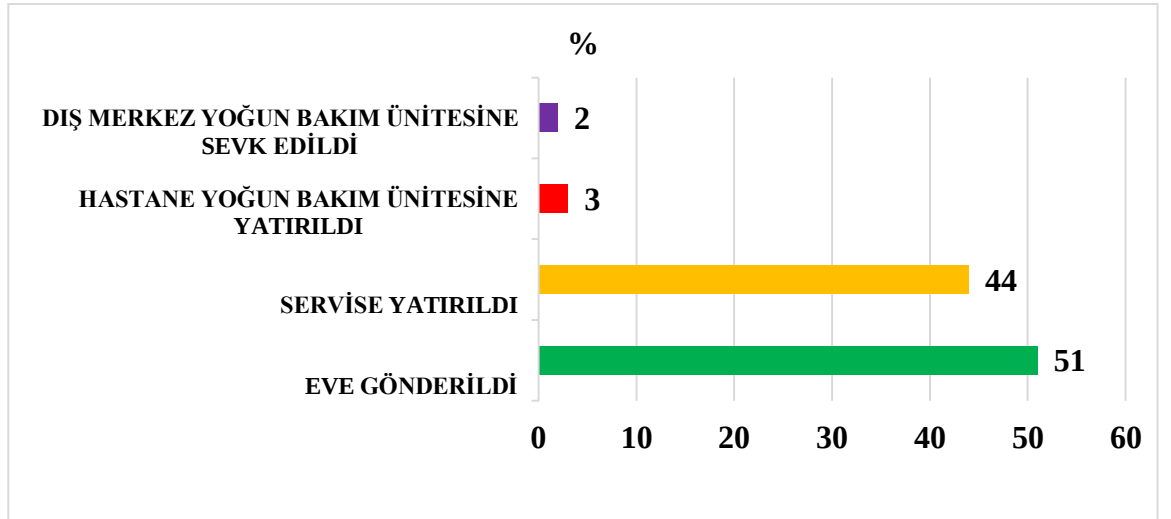
Toplam nöbet süresi 58 (%58) hastada 5-10 dk, 10 (%10) hastada 10-15 dk, 21 (%21) hastada 15-30 dk, 9 (%9) hastada 30-60 dk, 2 (%2) hastada ise >60 dk sürdü (9. Şekil).



10. Şekil: Tanı Grupları

Hastalar acil serviste aldıkları tanılara göre gruplandırıldı. En büyük grup epilepsi tanısı olan 52 (%52) hastadan oluşmaktaydı. Yirmi sekiz (%28) hasta komplike FK, 6 hasta (%6) basit FK tanısı aldı. Febril konvülsiyon tanısı alan hastaların yaş ortalamasının 28,6 ay olduğu ve %67,6'sının erkeklerden oluştuğu görüldü. Bir (%1) hasta travma sonrası İKK gelişmesine bağlı nöbet geçirdi. Bir (%1) hasta sepsise bağlı nöbet geçirdi. Beş (%5) hasta nörojenetik hastalık tanılı olup epilepsi tanısı olmayan hasta grubunda yer almaktaydı. Diğer grubunda yer alan 7 hastadan 1'i metabolik dekompanzasyona bağlı hiponatremik nöbet geçiren tirozinemi tip 1 tanılı hastaydı. Altı (%6) hastanın tanı konulabilmesi için ileri inceleme ihtiyacı oldu (10. Şekil).

Beş dakikadan uzun süre aralıksız nöbet geçiren veya 2 ya da daha fazla nöbet arasında bilinç durumu normale dönmeyen hastalar status epileptikus olarak değerlendirildi. On üç (%13) hasta status epileptikus olarak değerlendirildi. SE tablosundaki hastaların 6/13'ü (%46.1) erkek ve 7/13 (%53.9)'u kadındı. Bunların 3/13 (%23) febril status, 10/13 (%77) afebril status şeklinde görüldü. SE geçiren tüm hastaların median yaş 54.5 (± 49.9) ay olarak görüldü. Bir yaş altında 1/100 (%1) hasta SE geçirdi. Bir ile beş yaş arası 6/100 (%6) hastada SE görüldü. Beş yaş üstünde SE geçirenler ise 6/100 (%6) oranında görüldü. Daha önce bilinen nörolojik bozukluk ya da nöbete yatkınlık yaratan kronik bir hastalığı olanların 10/13 (%77) oranında olduğu görüldü.



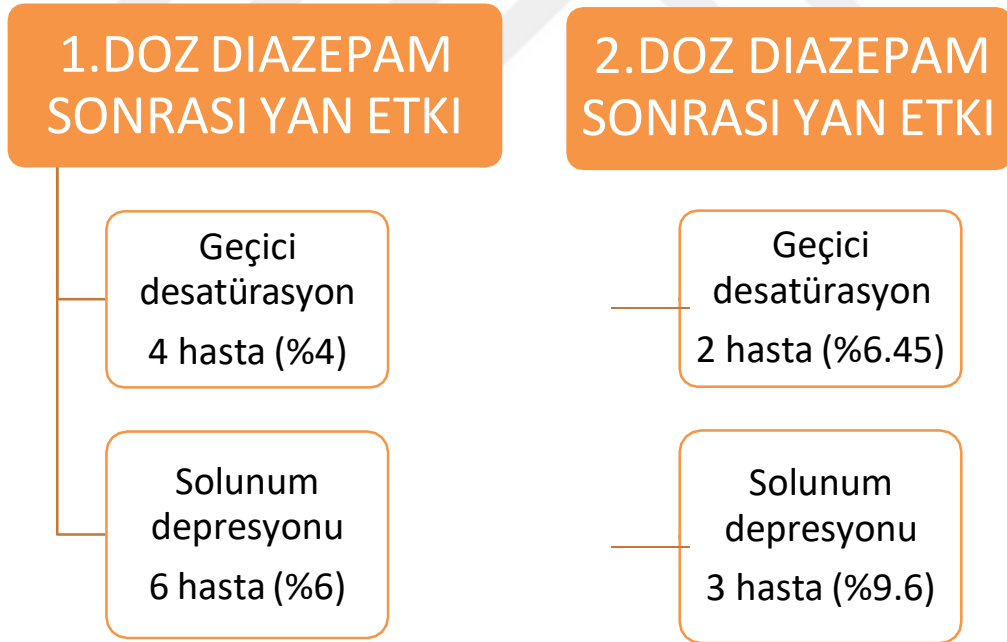
11. Şekil: Hospitalizasyon/Taburculuk

Hastaların %51'i acil serviste 8-24 saat arasında izlendikten sonra taburcu edildi. Hastaların %44'ünün servis yatışı, %5'inin ise yoğun bakım yatışı oldu (11. Şekil).

3.4. Yan Etkiler

Hastaların 11'inde birinci doz diazepam sonrası solunumsal yan etkiler görüldü. Dört hastada (%4) geçici desatürasyon görülürken 6 hastada (%6) solunum depresyonu olduğu görüldü. İkinci doz diazepam tedavisi alan 31 hastanın 2'sinde (%6.45) geçici desatürasyon görüldü. Dört hastada (%9.6) ise solunum depresyonu görüldü. Diazepam sonrası respiratuar yan etki oranı tüm hastalarda %15 olarak görüldü.

Hiçbir hastada gelişen yan etkiler sonucu endotrakeal entübasyon ihtiyacı olmazken genel anestezi ajan ihtiyacı olan dirençli status epileptikus tablosundaki hastalar solunum yolu güvenliğinin sağlanması için entübe edildi. Diazepam sonrası hiçbir hastada hemodinamik instabilite, bradikardi, döküntü gibi diazepam ilişkili diğer yan etkiler gelişmedi. Kullanılan fenitoin, levetirasetam ve valproik asit sonrası hiçbir yan etki görülmedi (12. Şekil).



12. Şekil: Diazepam Sonrası Yan Etkiler

3.5. Laboratuvar Özellikleri

Hastaların BKH, trombosit, hemoglobin, CRP, glukoz, sodyum, potasyum ve kalsiyum median değerlerinde 10-Tablo görüldüğü üzere kadın ve erkeklerde istatistiksel bir farklılık görülmedi.

	KADIN N=39	ERKEK N=61	P
BKH ($10^3/\mu\text{L}$)	10970 (7760;13940)	10260 (7930;15420)	0.827
Hemoglobin (g/dL)	12.0 (10.9;13.0)	11.9 (11.3;12.4)	0.737
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	291000 (225000;375500)	292000 (252000;363000)	0.700
Glukoz (mg/dL)	110 (98.0;142)	118 (99.0;139)	0.477
CRP (mg/L)	3.00 (1.00;10.5)	3.00 (1.00;9.00)	0.616
Sodyum (mEq/L)	137 (135;138)	135 (133;138)	0.055
Potasyum (mEq/L)	4.20 (4.00;4.50)	4.30 (4.00;4.50)	0.366
Kalsiyum (mEq/L)	9.00 (8.60;9.40)	9.10 (8.80;9.30)	0.413

10- Tablo: Laboratuvar ve Cinsiyet İlişkisi

Nöbeti 10 dakikadan kısa süren ve nöbeti 10 dakikadan uzun süren hasta gruplarında BKH median değerlerinin sırasıyla 10690 (8028;13960) $10^3/\mu\text{L}$ ve 11455 (7158;17202) $10^3/\mu\text{L}$ olduğu görüldü (11-Tablo). Nöbeti 10 dakika üzerinde olan hasta gruplarında lökositozun daha fazla olduğu görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülememektedir ($p=0.727$). Hastaların %67'sinde normonatremi, %27'sinde hafif (130-134 mEq/L), %6'sında orta düzeyde hiponatremi (120-129 mEq/L) olduğu görüldü. Tüm hastalarda nöbet süresi <10 dk olan grupla >10 dk olan grubun sodyum değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunamadı ($p=0.865$). Hiponatremisi olan hastaların %33,3'ünün nöbet süresi <10 dk iken %66,7'sinin nöbet süresi >10 dk olarak görüldü. Hafif ve orta düzeyde hiponatremisi olan hastaların nöbet süresi karşılaştırıldığında, orta düzeyde hiponatremisi olan hastaların hafif hiponatremisi olan hastalara göre daha uzun nöbet süresine sahip oldukları görüldü. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.001$). Hiponatremisi olan grupla normonatremik olan hasta grubunun nöbet süreleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.22). FK tanılı hastaların %44,1'i hiponatremik iken %55,9'u normonatremik olarak görüldü. FK tanısı alan hasta grubunda nöbet süresi <10 dk ile >10 dk olanların ortalama sodyum düzeyleri sırasıyla 134,7 ve 134,1 mEq/L olarak görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.56). Nöbeti tekrarlayan ve tekrarlamayan FK tanılı hastaların ortalama sodyum değerleri sırasıyla 135 ve 134,5 mEq/L görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p=0.66)

	NÖBET SÜRESİ <10 DK N=58	NÖBET SÜRESİ >10 DK N=42	P
BKH (10³/µL)	10690 (8028;13960)	11455 (7158;17202)	0.727
Hemoglobin (g/dL)	11.9 (11.2;12.4)	12.0 (11.1;12.9)	0.715
Trombosit (10³/µL)	286500 (235000;361750)	318000 (253750;399000)	0.423
Glukoz (mg/dL)	112 (99.0;133)	116 (94.5;150)	0.671
CRP (mg/L)	3.00 (1.00;9.20)	2.50 (1.00;10.5)	0.761
Sodyum (mEq/L)	136 (134;138)	137 (133;139)	0.865
Potasyum (mEq/L)	4.30 (4.00;4.50)	4.15 (3.82;4.38)	0.139
Kalsiyum (mEq/L)	9.10 (8.80;9.30)	9.00 (8.62;9.40)	0.431

11-

Tablo: Laboratuvar ve Nöbet Süresi Arasındaki İlişki

3.6. CYP2C19 Polimorfizmleri ve Kliniğe Etkisi

Hastaların CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) ve CYP2C19*17 (rs12248560) allellerine ayrı ayrı bakıldı. CYP2C19*3 (c.636G>A)daki tüm dizilimler GG olarak görüldü. CYP2C19*2(c.681G>A)da ise 1 (%1) hastada AA, 18 (%18) hastada heterozigot GA, 81 (%81) hastada ise homozigot GG olduğu görüldü. CYP2C19*17 (-806C>T)ye bakıldığında 51 (%51) hastada homozigot CC, 44 (%44) hastada CT ve 5 (%5) hastada ise TT olduğu görüldü (12-Tablo).

CYP2C19*2 (c.681G>A)	
AA	1 (1.00%)
GA	18 (18.0%)
GG	81 (81.0%)
CYP2C19*3 (c.636G>A)	
GG	100 (100%)
CYP2C19*17 (-806C>T)	
CC	51 (51.0%)
CT	44 (44.0%)
TT	5 (5.00%)

12- Tablo: CYP2C19*2,*3*17 Genotipleri

CYP2C19*2(c.681G>A) da G ve A allel sıklıkları sırasıyla %90 ve %10 olarak görüldü. CYP2C19*3 (c.636G>A) da G allel sıklığı %100 olarak görülürken hiçbir hastada A alleli görülmedi. CYP2C19*17 (-806C>T)de C ve T allel sıklıklarına bakıldığında C alleli %73 oranında görülürken T alleli %27 oranında görüldü (13-Tablo).

ALLEL SIKLIĞI		
CYP2C19*2(c.681G>A)		
G	180	%90
A	20	%10
CYP2C19*3 (c.636G>A)		
G	200	%100
A	0	
CYP2C19*17 (-806C>T)		
C	146	%73
T	54	%27

13- Tablo: CYP2C19*2,*3,*17 Allel Sıklığı

	Türk Popülasyonu	Çalışmamız
CYP2C19*2(c.681G>A)	%13.3293	%10
CYP2C19*3(c.636G>A)	%0.357	%0
CYP2C19*17(-806C>T)	%20.7633	%27

14- Tablo: CYP2C19*2,*3,*17 Genotiplerinin Türk Popülasyonu İle Karşılaştırılması

Franklin veri tabanında yer alan Türk popülasyonunda CYP2C19*2(c.681G>A) ve CYP2C19*17(-806C>T) polimorfik allelleri %13.3293 ve %20.7633 oranında iken bu çalışmada %10 ile %27 olarak görüldü(128)(14-Tablo).

CYP2C19*2 POLİMORFİZM	CYP2C19*17 POLİMORFİZM	GENOTİP/N		(%)	FENOTİP
YOK	YOK	GG (43)	CC (43)	43	NORMAL METABOLİZÖR
YOK	VAR	GG (38)	CT (33) TT (5)	38	HIZLI METABOLİZÖR
VAR	YOK	GA (8)	CC (8)	8	YAVAŞ METABOLİZÖR
VAR	VAR	GA (11)	CT (11)	11	ARA METABOLİZÖR

15- Tablo: CYP2C19*2,*17 Genotip-Fenotip İlişkisi

CYP2C19*3 polimorfizmi hiçbir hastada saptanmadığı için hastalar CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 polimorfizm bulgularına göre fenotiplendirildi. Buna göre *2 ve *17 polimorfizmi saptanmayan hastalar normal metabolizör olarak kabul edildi. *2 polimorfizmi olup *17 polimorfizmi saptanmayan hastalar yavaş metabolizör, *2 polimorfizmi olmayıp *17 polimorfizmi olanlar hızlı metabolizör olarak kabul edildi. *2 ve *17’de polimorfizm olanlar ise ara metabolizör olarak kabul edildi. (CYP2C19*2/*17 genotipi için tahmin edilen metabolize edici fenotip geçici bir sınıflandırmadır. Mevcut kanıtlar, CYP2C19*17 artırılmış işlev alelinin, CYP2C19*2 işlevsiz aleli tamamen telafi edemediğini göstermektedir(120).) Hastaların %43’ü normal metabolizör, %38’i hızlı metabolizör, %8’i yavaş metabolizör ve %11’i ara metabolizör fenotipine sahip olarak görüldü (15-Tablo).

POLİMORFİZM		Enzim Aktivitesi	RESPIRATUAR YAN ETKİ			P
CYP2C19*2 (c.681G>A)	CYP2C19*17 (-806C>T)		OLDU	OLMADI	TOPLAM	
GG	CT/TT	Hızlı	10 %26.3	28 %73.7	38	0.005
GA	CC	Yavaş	1 %12.5	7 %87.5	8	
GG	CC	Normal	1 %2.3	42 %97.7	43	
GA	CT	Ara metabolizör	3 %27.3	8 %72.7	11	
TOPLAM			15 %15	85 %85	100	

16-

Tablo: Polimorfizm ve Respiratuar Yan Etki İlişkisi

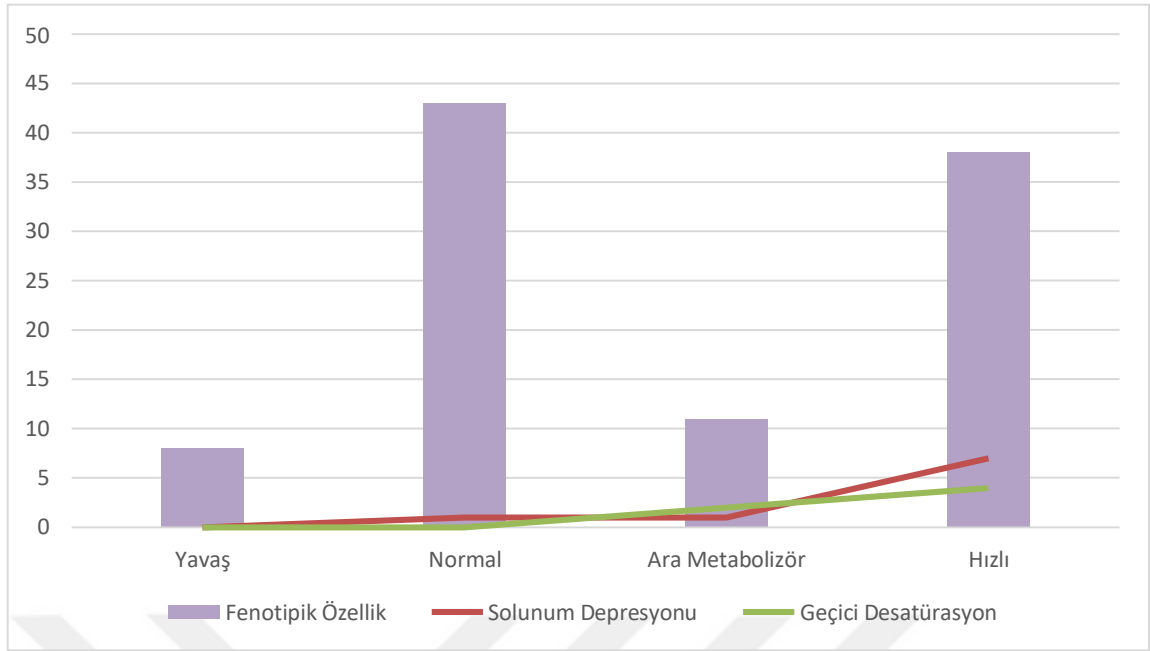
Hızlı metabolizör gruptaki hastaların %26,3’ü ara metabolizör olanların ise %27.3’ünde respiratuar yan etkiler görüldü ve istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı

bulundu (p=0.005). Yavaş ve normal metabolizör gruptaki hastaların %1'inde respiratuar yan etkiler görüldü (16-Tablo).

Respiratuar yan etkiler pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olacak şekilde daha ağır yan etkilerin görüldüğü solunum depresyonu grubu ve 2,5 dakikadan uzun süre SpO2'nin %90'ın altına düştüğü geçici desatürasyon grubu şeklinde iki gruba ayrıldı. Hem solunum depresyonu hem de geçici desatürasyon gelişen hastaların çoğunluğunun (%46,6 ve %26,6) hızlı metabolizör etkinliğe sahip olduğu görüldü (17- Tablo). Enzim aktivitesindeki artışla beraber yan etki görülme sıklığında da artış görüldü (13. Şekil).

Fenotip/Yan Etki	Hızlı (n/%)	Ara Metabolizör (n/%)	Normal (n/%)	Yavaş (n/%)
Solunum Depresyonu	7 (%46.6)	1 (%0.67)	1 (%0.67)	-
Geçici Desatürasyon	4 (%26.6)	2 (%13.3)	-	-

17- Tablo: Fenotip Yan Etki Şekli



13. Şekil: Fenotip Yan Etki Şekli

Nöbet süresi ile CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 polimorfizmine bakıldığında, nöbet süresi <10 dk altında olan hızlı ve ara metabolizör enzim aktivitesine sahip hastaların sırasıyla %68,4 ve %63,6 oranlarında olduğu saptandı. Bu oranın yavaş ve normal enzim aktivitesi olan hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.309$) (18-Tablo).

POLİMORFİZM		Enzim Aktivitesi	NÖBET SÜRESİ			P
CYP2C19*2 (c.681G>A)	CYP2C19*17 (-806C>T)		<10 DK	>10 DK	TOPLAM	
GG	CT/TT	Hızlı	26 %68.4	12 %31.6	38	
GA	CC	Yavaş	4 %50	4 %50	8	
GG	CC	Normal	21 %48.8	22 %51.2	43	
GA	CT	Ara metabolizör	7 %63.6	4 %36.4	11	
TOPLAM			58 %58	42 %42	100	0.309

18- Tablo: Polimorfizm ve Nöbet Süresi İlişkisi

İlk doz diazepam sonrası nöbet kontrolü sağlanıp izlemde nöbet aktivitesi yineleyen hasta grubu ile polimorfizm ilişkisine bakıldığında, hızlı metabolizör gruptaki hastaların %34.2sinin nöbet aktivitesinin yinelediği, bu oranının diğer gruptaki hastalardan daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı (p=0.038) (19-Tablo).

POLİMORFİZM		Enzim Aktivitesi	Diazepam Sonrası Nöbet Tekrarı			P
CYP2C19*2 (c.681G>A)	CYP2C19*17 (-806C>T)		YİNE-LEDİ	YİNELE-MEDİ	TOPLAM	
GG	CT/TT	Hızlı	13 %34.2	25 %65.8	38	
GA	CC	Yavaş	1 %12.5	7 %87.5	8	
GG	CC	Normal	4 %9.3	39 %90.7	43	
GA	CT	Ara metabolizör	2 %18.2	9 %81.8	11	
TOPLAM			20 %20	80 %80	100	0.038

19-

Tablo: Polimorfizm ve Nöbet Tekrarlaması Arasındaki İlişki

20- Tablo: CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17 Polimorfizm Bulguları

HASTA NO	CYP2C19*2	CYP2C19*3	CYP2C19*17
1	NORMAL	NORMAL	NORMAL
2	NORMAL	NORMAL	NORMAL
3	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
4	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
5	NORMAL	NORMAL	NORMAL
6	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
7	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
8	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
9	NORMAL	NORMAL	NORMAL
10	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
11	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
12	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
14	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
15	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
16	NORMAL	NORMAL	NORMAL
17	NORMAL	NORMAL	NORMAL
18	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
19	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
20	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
21	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
22	NORMAL	NORMAL	NORMAL
23	NORMAL	NORMAL	NORMAL
24	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
25	NORMAL	NORMAL	NORMAL
26	NORMAL	NORMAL	NORMAL
27	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
28	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
29	NORMAL	NORMAL	HOMOZİGOT

30	NORMAL	NORMAL	NORMAL
31	NORMAL	NORMAL	NORMAL
32	NORMAL	NORMAL	HOMOZİGOT
33	NORMAL	NORMAL	NORMAL
34	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
35	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
36	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
37	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
38	NORMAL	NORMAL	NORMAL
39	NORMAL	NORMAL	NORMAL
40	HOMOZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
41	NORMAL	NORMAL	NORMAL
42	NORMAL	NORMAL	NORMAL
43	NORMAL	NORMAL	NORMAL
44	NORMAL	NORMAL	NORMAL
45	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
46	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
47	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
48	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
49	NORMAL	NORMAL	HOMOZİGOT
50	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
51	NORMAL	NORMAL	NORMAL
52	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
53	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
54	NORMAL	NORMAL	NORMAL
55	NORMAL	NORMAL	NORMAL
56	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
57	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
58	NORMAL	NORMAL	NORMAL
59	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
60	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
61	NORMAL	NORMAL	HOMOZİGOT

62	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
63	NORMAL	NORMAL	NORMAL
64	NORMAL	NORMAL	NORMAL
65	NORMAL	NORMAL	HOMOZİGOT
66	NORMAL	NORMAL	NORMAL
67	NORMAL	NORMAL	NORMAL
68	NORMAL	NORMAL	NORMAL
69	NORMAL	NORMAL	NORMAL
70	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
71	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
72	NORMAL	NORMAL	NORMAL
73	NORMAL	NORMAL	NORMAL
74	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
75	HERETOZİGOT	NORMAL	NORMAL
76	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
77	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
78	NORMAL	NORMAL	NORMAL
79	NORMAL	NORMAL	NORMAL
80	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
81	NORMAL	NORMAL	NORMAL
82	NORMAL	NORMAL	NORMAL
83	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
84	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
85	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
86	NORMAL	NORMAL	NORMAL
87	NORMAL	NORMAL	NORMAL
88	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
89	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
90	NORMAL	NORMAL	NORMAL
91	NORMAL	NORMAL	NORMAL
92	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
93	NORMAL	NORMAL	NORMAL

94	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT
95	NORMAL	NORMAL	NORMAL
96	NORMAL	NORMAL	NORMAL
97	HETEROZİGOT	NORMAL	NORMAL
98	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
99	HETEROZİGOT	NORMAL	HETEROZİGOT
100	NORMAL	NORMAL	HETEROZİGOT



4. TARTIŞMA

Çocukluk çağında acil servis başvurularının %1'ini oluşturan konvülziyon vakaları, acil durumlarda çeşitli antikonvülzanlarla, özellikle de ilk basamak olarak diazepamla tedavi edilmektedir (129). Tedaviye yanıt ve yan etkiler bireysel farklılıklar göstermekte, bu da doz ayarlamasında zorluklara yol açmaktadır (130,131). Bu çalışma, diazepam metabolizmasını etkileyen CYP2C19 genindeki polimorfizmlerin (rs4244285, rs4986893, rs12248560) tedaviye yanıt ve yan etkilere olan etkisini incelemekte ve ilaç dozunun genetik özelliklere göre ayarlanmasında yol gösterici olmayı amaçlamaktadır. Bu alandaki ilk çalışma olarak, gelecekteki araştırmalara temel teşkil etmesi beklenmektedir.

Febril konvülziyonlar 6 ay-5 yaş arasında görülür ve sıklıkla da 12 ile 18 ay arasında pik yapmaktadır. Görülme sıklığı %2-5 arasında olup erkek çocuklarda görülme sıklığı daha fazladır (7, 10, 11). Çalışmamızda da benzer yaş grubunda (9-54 ay) febril konvülziyon geçiren hastaların yaş ortalamasının 28,6 ay olduğu ve erkeklerde daha sık (%67.6) görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda ateşin eşlik ettiği tüm nöbet tiplerinde ise ortalama yaşın 37.3(±28.2) ay olduğu ve afebril tüm nöbetlerde de ortalama yaşın 94.9(±49.3) ay olarak görüldü. Febril ve afebril nöbet gruplarında yaş ortalamasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu farklılığın nedeninin febril konvülziyonların daha erken yaşlarda görülmesi ve sıklıkla ateşle prezente olabilen viral enfeksiyonların sıklığının da bu yaş gruplarında artmış olması olduğunu düşünmekteyiz. Al-eissa ve ark. da belirttiği gibi ateşli hastalıkların pediatrik hastalarda 4-24 ay arasında ve yaş grubuna göre değişmekle beraber sıklıkla viral enfeksiyonların eşlik etmesi ile pik yapması da bu düşüncemizi desteklemektedir(132) .

Adolesan döneme kadar afebril konvülziyon pediatrik hasta gruplarının %0.5-1'inde en az bir kez görülebilmekte ve yine erkek çocuklarda sıklığın daha fazla olduğu bildirilmektedir(36). Çalışmamızda ise afebril nöbet geçiren hastaların 25'inin(%64.1) kadın ve 29'unun (%47.5) erkek olduğu görüldü. Bu farklılığın öncelikle hasta sayısının az olması ve postadolesan dönem dahil tüm yaş gruplarındaki afebril konvülziyon geçiren hastaların değerlendirilmeye alınması,

ayrıca diazepam almayan hastaların dışlanması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Daha önce yayınlanmış çalışmalarda tüm nöbet tiplerine bakıldığında status epileptikus 17-23 / 100000 oranında görülmektedir (49). SE görülme sıklığı yaşamın ilk yıllarında daha fazla görülmekte olup ilk 1 yaş görülme sıklığı %25 olarak bildirilmektedir(50). Beş yaş sonrasında ise SE görülme sıklığında belirgin azalma bildirilmektedir(133). Sıklıkla enfeksiyonla beraber tetiklenen febril nöbetler şeklinde olmaktadır. Vakaların %60'ında daha önce bilinen nörolojik bir anormallik yoktur(51).

Bizim çalışma grubumuzda ise %13 hastada status epileptikus (%23 afebril, %77 febril) olduğu görüldü. SE geçiren tüm hastaların median yaşı 54.5 ($\pm$ 49.9) ay olarak görüldü. Beş yaş altında SE geçirme oranı %7 olarak görüldü. Bir yaş altında 1/100 (%1) hasta, 1-5 yaş arası 6/100 (%6) hastada SE görüldü. Beş yaş üstünde SE geçirenler ise 6/100 (%6) oranında görüldü. SE geçiren 13 hastanın 10'unda (%77) bilinen nörolojik bozukluk ya da nöbete yatkınlık yaratan kronik bir hastalığı mevcuttu. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı verilerle karşılaştığımız bu çalışmada, IV diazepam almayıp konvülsiyon geçiren hasta gruplarının dışlanması sonucu bu farklılığın görüldüğünü düşünmekteyiz.

Kim ve arkadaşlarının ilk kez nöbet geçiren 363 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada nöbet sınıflamasında akut semptomatik nöbetlerin önde gelen nedenler arasında olduğu gösterilmiştir. Akut semptomatik nöbet etiyojisinde antihistaminik/antikolinerjik ilaç kullanımının da olduğu gösterilmiştir (134). On üç yaşında epilepsi tanılı bir kız hastada, sinüzit tedavisi için psödoefedrin verildikten sonra nöbet sıklığında artış olduğu görülmüş(135). Bu bilgilerle benzer bir şekilde bizim grupta da epilepsi tanısı olmayan 3 hastada (2 afebril, 1 febril) pseudoe-fedrin ve antihistaminik içeren ilaç kullanımı olduğu görüldü. İki hastanın pseudoe-fedrin içeren ilaç kullanımı, 1 hastanın ise hem pseudoe-fedrin hem de antihistaminik ilaç içeren ilaç kullanımı olduğu görüldü.

Ağır kafa travmalı pediatrik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda 0-5 yaş arası, skalp hematomu olan, eşlik eden sepsis, böbrek yetmezliği ve diğer nörolojik komplikasyonu olan hastalarda konvülsiyon görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir(136). Badawy ve arkadaşlarının kafa travması olan geniş bir pediatrik

hasta grubu üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada BT’de kanaması olan ya da GKS’da düşüklük olan hasta gruplarında nöbet gelişme riskinde ve nöbetlerin tekrarlama riskinde artış olduğu bildirilmiştir(137).

Bizim seride ise travma nedeniyle konvülziyon geçiren tek hastamız vardı.Bu hasta ALL nedeniyle tedavi alan trombositopenik 6.5 yaşında bir hasta olup (yüksek enerjili olmayan bir mekanizma ile oluşan bir travma olmasına rağmen) düşme sonrası nöbet geçiren , nöbetine 15.dakikadan sonra hakim olunan ve GKS’da düşüklük (GKS:12) saptanan ve çekilen kraniyal BTde İKK saptanan bir olguydu.

Mönür ve ark. ambulans ile hastaneye başvuran çocukları değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların çoğunun (%87.2) damar yolu açık olacak şekilde transfer edildiği görülmüştür(138). Ülkemizde benzer değerlendirmenin yapıldığı başka bir çalışmada ise acil servise 112 ile getirilen pediatrik hasta gruplarında damar yolunun sadece üçte birinde (%35.8) açılmış olduğu saptanmıştır (139). Bizim sonuçlarımıza bakıldığında ise 112 ambulansı ile transfer edilen 61 hastanın %73.7’sinde damar yolu açıklığının sağlanmış olduğu görülmektedir. Çalışmalar arası farklılığın hastane öncesi sağlık hizmetinde çalışanların deneyimine, hastaların yaşına, hastanın transfer edilme nedenine , hastaneye öngörülen ulaşma süresine göre değişkenlerden kaynaklandığı düşünülebilir.

Farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarda ilk doz diazepamın konvulziyonlardaki etkinliği değerlendirilmiştir. İranlı çocuklarda bukkal midazolam ile IV diazepamın karşılaştırıldığı bir çalışmada, diazepam alan grubun ilk doz diazepamdan sonra %40’ında nöbet durmuş. Birinci ve ikinci doz diazepamdan sonra ise %70’inde nöbet tamamen durmuş(140).

Dirençli epilepsili çocuklarda rektal ile IV diazepam etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise ilk doz IV diazepam sonrası hastaların %81.1’inde nöbet aktivitesi durmuş. İlk doz diazepamı yanıt vermeyip ikinci dozda yanıt veren hastaların oranının ise tüm IV diazepam alan hastaların %16.5’i olduğu görülmüş(141). Chamberlein ve ark. pediatrik status epileptikuslu bir olgu serisinde yaptıkları çalışmada IV diazepamın etkinliğinin %72 olduğunu göstermişlerdir(142).

Literatürde IV diazepamın nöbeti durdurma başarısı %50-80 arasında bildirilmektedir(143). Nitekim yapılan başka çalışmalarda da ilk doz diazepamın

nöbet kontrolü sağlama başarısı %72.5 olarak belirtilmiş olup önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

İlk doz diazepam sonrası nöbet kontrolü sağlanan hastaların 12 saatlik izlem sonucu ilk 2 saatte nöbet rekürrensi %10 olarak belirtilmektedir(144).

Chamberlein ve ark. pediatrik status epileptikuslu hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise ilk doz diazepamla nöbet kontrolü sağlanan hastaların ilk 60 dk içinde nöbet rekürrensini %10,3 olduğu gösterilmiştir(142).

Bizim verilerimiz de daha önce yayınlanan çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Şöyle ki 1 doz iv diazepam tedavisi uygulandıktan sonra 76 /100 hastanın (%76) nöbetine hâkim olunmuştur. Ancak izlemde nöbet kontrolü sağlanan 20 hastanın (%26.3) nöbetinin yinelediği görüldü. Tüm hastalar içinde bu oran %20 iken nöbet kontrolü sağlandıktan sonra nöbet rekürrensi görülen 7 (%9.2) hastanın ek doz AEİ ihtiyacı oldu. Çalışmamızda bu oran da literatürle benzer sonuçlar vermiştir.

Acil servise 12 ay boyunca konvülziyonla başvuran pediatrik hastaların nöbet süreleri üzerine yapılan bir İtalyan çalışmasında, nöbetlerin %76'sının 5 dakikadan kısa, %20'sinin 5-30 dakika, %2'sinin 30 ila 60 dakika ve %2'sinin 60 dakikadan uzun sürdüğü gösterilmiştir(145). Sartoni ve ark. konvülziyonla başvuran 108 hasta üzerinde yaptıkları bir değerlendirmede 5 dk altında nöbeti olanlar %76.8, 5-30 dk arasında nöbeti olanlar %21.2 ve >60 dk nöbeti olanlar yaklaşık %2 orana sahip bulunmuş(146).

Bizim çalışmamızda ise nöbet süresi 58 (%58) hastada 5-10 dk, 10 (%10) hastada 10-15 dk, 21 (%21) hastada 15-30 dk, 9 (%9) hastada 30-60 dk, 2 (%2) hastada ise >60 dk sürdü. Nöbet sürelerindeki hasta dağılımında farklılık olması 5 dk altında nöbet geçiren hastaların AEİ ihtiyacı olmamış olması ve çalışma dışı bırakılması olarak düşünülebilir.

Abbasi ve ark. çocuk acil servise konvülziyonla başvuran hastalarda yaptığı kesitsel bir çalışmada başvuruların %46.8'i FK, %24.7'sinde bilinen epilepsi tanısı olduğu bildirilmiş(147). Ojha ve ark. da FK ile başvuran hastaların epilepsi tanılı hasta başvurularından fazla olduğunu belirtmektedir(148).

Literatürün aksine çalışmamızda daha önce bilinen epilepsi tanısı olan hasta oranı %52 iken daha az sıklıkla (%34) FK görüldü. Bu farklılığın nedenleri; diazepam ihtiyacı olmayan FK'ların çalışma dışı bırakılması, hastanemizde gelişmiş

bir çocuk nöroloji birimi olması ve buradan takipli epilepsi tanılı hastaların başvurularının artmış olmasıdır.

Stres, korku, yoğun egzersiz, asfiksi vb durumlarda lökositoz olmaktadır. Konvülziyonlarla lökositoz arasındaki ilişki uzun yıllardır hekimlerin dikkatini çekmektedir. Artmış katekolamin salınımı ve yoğun kas aktivitesi sorumlu tutulan mekanizmalardır(149). Shah ve ark. nöbet süresinin uzunluğu ile normalin üst sınırında lökositoz ($>10.5 \text{ K/mm}^3$) arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Jeneralize nöbetlerde lökositozun fokal nöbetlerden daha sık görülmesi de artmış kas aktivitesi ile olan ilişkisini desteklemektedir. Nöbet başlangıcı ile kan alımı arasında geçen süre azaldıkça lökositozun artmış olması da nöbet ile olan ilişkisini desteklemektedir(150). Bauer ve Li de çalışmalarıyla bu görüşü desteklemektedir (151, 152).

Bizim çalışmamızdaki nöbet süresi <10 dk hastaların median lökosit sayısının >10 dk nöbet süresi olan hasta grubuna göre daha düşük olduğunu gördük (10690 (8028;13960) $10^3/\mu\text{L}$ ve 11455 (7158;17202) $10^3/\mu\text{L}$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Çalışmamızda literatürden farklı sonuçlar elde etmemizin, çalışma grubumuzun örnekleminin küçük olması ve hastaların nöbetten sonraki kan alınma zamanı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anemisi olan pediatrik hasta gruplarının febril konvülziyon geçirme sıklığı ve ağırlığında artış olduğu bildirilmektedir(153). Sharif ve ark. febril konvülsiyon grubunda demir eksikliği anemisi görülme sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir(154). Tayland'da yapılan bir çalışmada ise talasemili çocukların febril konvülsiyon geçirme oranının pediatrik popülasyonuna göre 4,4 kat daha az olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu hemoglobin düşüklüğünden ziyade demir eksikliğine bağlı aneminin önemini ve demirin beyin metabolizmasındaki önemini vurgulamaktadır(155). Çalışmamızda ise hem febril ve afebril nöbet geçiren gruplarda hem de cinsiyet arasında anlamlı bir hemoglobin farklılığı göremedik.

Febril ve afebril nöbet geçiren hasta gruplarımızda trombosit ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Literatürde FK, epilepsi hastaları, konvülziyonun eşlik etmediği hasta gruplarında trombosit ve CRP değerleri ile ilgili çok fazla çalışma olmakla beraber bizim çalışmamızda hasta dağılımının

heterojen olmasından dolayı bu karşılaştırmanın yapılamayacağını düşünmekteyiz(156, 157).

Çalışmamız, nöbet süresi ile stres hiperglisemisi ve serum sodyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Literatürde, nöbet süresinin uzamasının stres hiperglisemisinin görülme sıklığını artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır(158)(159). Ayrıca, ateş, nöbet türü, beslenme durumu ve ailede diyabet öyküsü gibi faktörlerin kan glukoz düzeylerini etkileyebileceği belirtilmektedir(160). Ancak çalışmamızda, nöbet süresi 10 dakikadan kısa olanlar ile 10 dakikadan uzun olanlar arasında glukoz düzeyleri açısından fark yoktu.

Serum sodyum düzeyleri ile ilgili olarak, literatürde stres, ateş ve yoğun egzersiz gibi durumların antidiüretik hormon (ADH) salgısını artırarak serum sodyum düzeylerinde düşüşe yol açabileceği belirtilmiştir (161, 162). Febril konvülziyonlarda hiponatremi sıklığının arttığı gözlemlenmiş, özellikle gastroenterit eşlik eden febril konvülziyonlu çocuklarda hiponatremi ile nöbet süresi uzaması arasında bir ilişki saptanmıştır (163, 164)(165). Çalışmamızda, hafif ve orta düzeyde hiponatremi prevalansı sırasıyla %27 ve %6 olarak bulunmuş, ancak nöbet süresi ile serum sodyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hiponatremisi olan hastalarda nöbet süresi <10 dakika olanların oranı %33,3 iken, >10 dakika olanların oranı %66,7 olarak bulunmuştur. Hafif ve orta düzeyde hiponatremisi olan hasta gruplarının nöbet süresi karşılaştırıldığında, orta düzeyde hiponatremisi olan grubun nöbet süresinin daha uzun olduğu görüldü. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Febril konvülziyon tanısı alan hastaların sodyum düzeyleri ve nöbet rekürrensi ile serum sodyum değerleri arasındaki ilişki açısından ise anlamlı bir fark yoktu.

Bu bulgular, nöbet süresi ile serum sodyum düzeyleri ve stres hiperglisemisi arasındaki ilişkinin kompleks doğasını ve bu ilişkileri etkileyebilecek çok sayıda faktör olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sınırlı hasta örnekleminin ve dâhil edilme kriterlerinin, elde edilen sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu ilişkileri daha detaylı inceleyebilmek için geniş örneklemlili ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Aynı yolla aynı dozda verilen dizepamın bazı hastalarda solunum depresyonu, geçici desatürasyon, hipotansiyon gibi etkilere neden olurken bazı hastalarda advers etki göstermemesi merak uyandırmaktadır. Bu bağlamda ilaç metabolizmasında farmakogenetiğin önemi her geçen gün artmakta ve diazepamın metabolizmasında önemli rol oynayan CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile bu enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17 polimorfizmleri her bir hastada ayrı ayrı bakıldı. Bu tez çalışmasıyla CYP2C19*2, *3 ve *17 genetik polimorfizmlerinin toplumumuzdaki sıklığının belirlenmesine katkı sağlanmıştır. Franklin veri tabanında (166) yer alan Türk popülasyonunda CYP2C19*2(c.681G>A) ve CYP2C19*17(-806C>T) heterozigot genotipleri sırasıyla %13.3293 ve %20.7633 iken çalışmamızda %10 ile %27 olarak görüldü. CYP2C19*3 polimorfizmi ise toplumumuzda %0.357 olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda ise CYP2C19*3 polimorfizmi hiçbir hastada saptanmamıştır.

Enzim aktivitesinin hızlı, yavaş ya da normal olması ile diazepam farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerine daha önce çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak literatürde enzim aktivitesi ile konvülsiyona yanıt süresi ve nöbetin rekürrensi arasında yapılan başka bir çalışma göremedik. Bu tez çalışmasının bu bağlamda literatüre öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

Bir Japon çalışmasında genel anestezi olarak diazepam ve sevofluran verilen hastaların ayılma süresi ile CYP2C19 polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Enzim aktivitesinde yavaşlamaya neden olan CYP2C19 polimorfizmi varlığında diazepam aktif metabolitinin AUC değerleri hızlı enzim aktivitesi olanlara göre daha yüksek saptanmış ve anestezi etkisinden çıkma süresi yavaş enzim aktivitesi olanlarda yaklaşık 2 kat daha uzun sürmüştür(167). Fukusawa ve ark. etizolamın etkisi ile CYP2C19 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, yavaş metabolizör etki gösteren polimorfizm varlığında ilacın sedatif ve hipnotik etkisinin hızlı metabolizör etki gösterenlerden daha fazla olduğunu saptamışlardır(168). Yin ve ark. sitalopram yan etkilerinin yavaş metabolizör etki gösteren CYP2C19 polimorfizmi varlığında, hızlı metabolizör olanlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(169). Alkol yoksunluk tedavisi için diazepam tedavisi verilen bir Rus çalışmasında CYP2C19*17 heterozigot ya da homozigot

polimorfizmi olan grupta plazma ve tükürük diazepam konsantrasyonunun daha az olduğu görülmüştür(170). CYP2C19*2, CYP2C19*3 ve CYP2C19*17 polimorfizmleri ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir Alman çalışmasında ise CYP2C19*17 polimorfizmine sahip hastalarda riskin azalmış olduğu görülmüştür. Enzim aktivitesi hızlı olan bu polimorfizmde östrojen metabolizması hızlandığı ve östrojen maruziyeti azaldığından ötürü meme kanseri riskinde azalma olabileceği düşünülmüştür(171).

Güncel literatür verilerine bakıldığında CYP2C19 enzimi ile metabolize olan ilaçlar için, CYP2C19'un yavaş metabolizör özelliğe sahip olduğu hastalarda ilaçların klirensinin azalmış olduğu görülmekte. Buna bağlı uzamış sedasyon, bilişsel fonksiyonların düzelmesinde gecikme gibi istenmeyen etkiler görülmektedir. Hızlı metabolizör etkinlik durumunda ise ilaç klirensi artacağı için ilacın etki süresinde kısalma olmaktadır.

Bu bağlamda diazepam ile nöbet kontrolü sağlandıktan sonra nöbet rekürrensi görülen hastalarda hızlı metabolizör etkinin belirgin olabileceğini düşündük. İlk doz diazepam sonrası nöbet kontrolü sağlanıp izlemde nöbet aktivitesi yineleyen hızlı metabolizör gruptaki hastaların %34.2'sinin nöbet aktivitesinin yinelediğini ve bu oranının diğer gruptaki hastalardan daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu gördük. Yavaş metabolizör enzim aktivitesine sahip hastaların sadece birinde nöbet aktivitesi yineledi ve oransal olarak %12.5 olduğunu gördük. Hızlı metabolizör gruptaki hastaların ilaç klirensinin artmış olabileceğinden ötürü nöbet rekürrensi olduğunu düşündük. Çalışmamız bu konuda literatürü destekler niteliktedir.

Epilepsi tanısı olup bir doz diazepam sonrası nöbet aktivitesi durmasına rağmen sürekli kullandığı antiepileptik tedavinin klinisyen deneyimi ile (muhtemelen kullanılan AEİ serum konsantrasyonunun düşmüş olabileceği düşünüldü) yeniden verilmiş olması nöbet rekürrensini azaltmış olabileceğini düşündürmektedir.

Nöbetle başvuran çocuklarda intravenöz diazepam kullanımına bağlı olarak yüksek oranda (%21) solunum depresyonu görüldüğü daha önce Appleton ve ark. tarafından bildirilmiştir(172). Lahat ve ark. yaptığı çalışmada diazepam ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde advers etki gözlenmemişken (173) Norris ve ark. diazepam sonrası solunum depresyonu görülme sıklığını %9 olarak

belirtmişlerdir(174). Chamberlein ve ark. ise IV diazepam sonrası %16 hastada solunum depresyonu olduğunu bildirmişlerdir(142).

Stewart ise konvülziyonlarda tekrarlayan diazepam ve diğer benzodiazepamların kullanımının solunum depresyonu riskinde artışa neden olduğunu belirtmiştir(175). Uppal ve ark. yaptığı çalışma ise bu bulguyu destekler niteliktedir(176).

Çalışmamızda ise tüm hastalarda %15 oranında respiratuar yan etkiler görüldü ve bu oran literatürle benzerdir. İlk doz diazepam sonrası respiratuar yan etki oranı %11 oldu. Hastaların %4'ünde geçici desatürasyon şeklinde daha hafif yan etki görülürken %6'sında pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olacak şekilde solunum arresti görüldü.

İkinci doz diazepam tedavisi alan 31 hastanın 2 tanesinde (%6.45) geçici desatürasyon görüldü. 3 hastada (%9,6) ise solunum depresyonu görüldü. İkinci doz diazepam alan hastalar içinde bu oran 5/31(%16,1) olarak görüldü. İki doz diazepam alan hastaların bir doz diazepam alan hastalara göre yan etki görülme oranının artmış olduğunu ve bu artmış oranın literatürle uyumlu olduğunu gördük.

Diazepamın lipit dokuda birikimi ve yeniden dağılımına bağlı sedasyon derinliğinde artma ve dolaylı olarak da respiratuar yan etkilerin arttığına dair literatür verileri mevcuttur. Diazepamın solunum depresyonu yapma mekanizmaları ile ilgili kısıtlı sayıda insan çalışmaları ve çok sayıda hayvan çalışmaları mevcuttur. Solunum depresyonu hem santral hem de periferik dokulardaki GABA üzerinden gerçekleşmektedir. SSS'de hipoksi ve hiperkapniye olan kemoreseptör duyarlılığını azaltarak etki eder. Sedasyon derinliğinde artış yapıp hipoventilasyona neden olması diğer bir farmakodinamik etkisidir. Periferik dokudaki GABA üzerinden etki etmesi sonucu da solunum etkinliklerinde azalmaya neden olur(78, 79, 81). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir benzodiazepin çalışmasında inspiratuar ve ekspiratuar solunum kas gücünde %10-20 arasında bir azalma olduğu gösterilmiştir(177). Ayrıca IV diazepamın hızlı infüzyonu sonucu respiratuar depresyon yaşandığı bilinmektedir ve bu nedenle 5mg/dk infüzyon hızı ile verilmesi önerilmektedir(178). Koga'nın domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, diazepamın düz kaslarda relaksasyon yaparak solunum depresyonu gerçekleştirdiği gösterilmiştir(80). Hızlı metabolizör özellik gösteren polimorfizmi olan bir hastada yavaş metabolizör özellik gösteren polimorfizmi olan başka bir hastaya kıyasla

plazma ilaç konsantrasyonu daha hızlı artacağı için solunum depresyonu yan etkisinin de daha sık olup olmayacağına yönelik literatür verisi henüz yoktur.

Düz kaslardaki hızlı ve kontrolsüz relaksasyon sonucu solunum depresyonunda artış olabileceği de düşünülebilir. Bu hipotezimizi desteklemek için ilaç serum konsantrasyonlarının seri ölçümünün yapılabileceği çeşitli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda bu hipotezi klinik bulgularla yorumlamaya çalıştık.

Hızlı metabolizör özellik gösteren polimorfizmi olan hastaların %26,3'ü ara metabolizör gruptaki hastaların %27,3'ünde respiratuar yan etkiler görüldü. Yavaş ve normal metabolizör gruptaki hastaların ise %1'inde respiratuar etkiler görüldü. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hem solunum depresyonu hem de geçici desatürasyon gelişen hastaların çoğunluğunun (%46,6 ve %26,6) hızlı metabolizör etkinliğe sahip olduğu, enzim aktivitesindeki artışla beraber yan etki görülme sıklığı ve ağırlığında da artış görüldü. Çalışmamızdaki bu bulgular hipotezimizi destekler nitelikte olup daha geniş hasta grupları ile daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CYP2C19*17 ve CYP2C19*2 allelinin ikisini de taşıyan CYP2C19*2*17 genotipine sahip kişilerin, hangi fenotipik grupta olacakları konusunda henüz yeterli bilgi bulunmadığından şimdilik ara metabolizör olarak değerlendirilmektedir (122). Ragia ve ark. *17 alelinin enzim aktivitesinde yapacağı artışın, enzim aktivitesini yavaşlatan *2 varyant alelinin etkisi ile dengeleneceği ve CYP2C19*2*17 genotipli bireylerin hızlı metabolizörler arasında değerlendirilebileceğini savunmuşlardır(179).

Essitalopramın serum konsantrasyonu ve CYP2C19 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir psikiyatri çalışmasında CYP2C19*2*17 genotipli hastalarda *2 alelinin *17 aleline göre CYP2C19 metabolik kapasitesi üzerinde daha kuvvetli bir etki yaptığı savunulmuştur(180). Çalışmamızda ise hızlı ve ara metabolizör gruptaki yan etkilerin oransal olarak birbirine yakın ve diğer gruptakilere göre daha yüksek değerlerde görülmesi, net etkinin *17'ye kaydığını düşündürmektedir.

Diazepam bir ön ilaç niteliği taşıyıp asıl aktif metaboliti olan temezepam ve desmetildiazepama dönüşümü CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri aracılığı ile olmaktadır(181). IV diazepam etkisi 1-5 dk arasında başlamakta olup aktif metabolitlerine dönüşüm ve etkin plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi kısaltıldıkça nöbete yanıtın daha hızlı olabileceğine yönelik kurduğumuz hipotezde, nöbet süresi

<10 dk altında olan hızlı ve ara metabolizör enzim aktivitesine sahip hastaların sırasıyla %68.4 ve %63.6 oranlarında olduğu görüldü. Bu oranın yavaş ve normal enzim aktivitesi olan hasta gruplarına göre daha yüksek olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

CYP2C19*2*17 polimorfizmi (ara metabolizör) olan hasta grubu ile hızlı metabolizör gruptaki hastaların nöbet süresi oranlarının benzer olması net etkinin yine *17 yönüne kaydığını düşündürmektedir.

Bu tez çalışması, diazepamın nöbet tedavisine yanıt süresi ile CYP2C19 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen alandaki ilk araştırma niteliğindedir. Mevcut literatürde, bu özgül konu üzerine odaklanan benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, çalışmamızın bu alanda öncü bir adım teşkil ettiğini ve önemli bir bilimsel katkı sağladığını göstermektedir.

Diazepamın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin, CYP2C19 enzim aktivitesi tarafından önemli ölçüde etkilendiğine dair mevcut kanıtlar, bu çalışmanın önemini daha da artırmaktadır. CYP2C19 polimorfizmi, bireyler arasındaki ilaç metabolizması farklılıklarını açıklayabilir ve bu da tedavi yanıtındaki bireysel farklılıkların anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın sınırlı hasta grubu ile gerçekleştirilmiş olması, bulguların genel popülasyona uygulanabilirliği konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, benzer metodolojiler kullanılarak daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalar, bu alandaki bulguları doğrulayacak ve derinleştirecektir. Ek araştırmalar, diazepam tedavisine yanıt süresi ile CYP2C19 polimorfizmi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Çalışmamız, CYP2C19 polimorfizminin diazepamın konvülziyon tedavisindeki etkinliği ve yan etkileri ile olan ilişkisini incelemiştir. Özellikle, CYP2C19*2 ve CYP2C19*17 alellerinin varlığının, tedaviye yanıt ve yan etkiler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. CYP2C19*2 aleli taşıyan hasta grubunda, nöbet rekürrens oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu, CYP2C19*2 polimorfizminin, diazepam metabolizmasını yavaşlatarak, ilacın terapötik etkisinin süresini uzatabileceğine işaret edebilir.

Diğer yandan, CYP2C19*17 aleli taşıyan hastalarda, akut dönemde respiratuar yan etkilerin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulgu, CYP2C19*17 allelinin, diazepam metabolizmasını hızlandırarak, ilacın plazma konsantrasyonlarını etkileyebileceği ve bu durumun respiratuar yan etkilere yol açabileceği yönünde yorumlanabilir.

Ayrıca, CYP2C19*17 polimorfizmi taşıyan grupta nöbet süresinin kısalmasına rağmen, bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, polimorfizmin klinik etkilerinin karmaşık doğasını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, oransal olarak belirgin bir yükseklik saptanmıştır, bu da klinik pratikte dikkate alınması gereken bir bulgudur.

CYP2C19*2*17 genotipi taşıyan hastaların net fenotipik etkisi henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, bu çalışmada, bu genotipi taşıyan hastaların tedavi yanıtı ve yan etkilerinin, CYP2C19*17 aleli taşıyan hastalarla benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bu, CYP2C19 polimorfizminin, diazepamın farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini ve bu etkilerin hastanın tedavi yanıtını ve yan etki profilini etkileyebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, CYP2C19 gen polimorfizminin, diazepam tedavisinin etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkilerini anlamak, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle, genotip-tedavi yanıtı ilişkisinin daha detaylı anlaşılması için ek araştırmaların yapılması gerekmektedir.

.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
2. Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J Neurol Sci*. 2000;177(1):1-17.
3. Özkara Ç, Ataklı D. *Epilepsi*. İstanbul: 5UsYayın. 2002:63-107.
4. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett MV, Zukin RS. Regulation of NMDA receptor Ca²⁺ signalling and synaptic plasticity. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 6):1369-74.
5. Mehdi G, Steven CS. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*. 2011;22(4):617-40.
6. Galanopoulou AS. GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? *Curr Neuroparmacol*. 2008;6(1):1-20.
7. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536.
8. Serdaroğlu A. Febril Konvülsiyonlar. *Klinik Pediatri* 2003;2:98–100.
9. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17 Suppl 1:S44-52.
10. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol*. 2000;23(1):11-7.
11. Esmaili Gourabi H, Bidabadi E, Cheraghalipour F, Aarabi Y, Salamat F. Febrile seizure: demographic features and causative factors. *Iran J Child Neurol*. 2012;6(4):33-7.
12. Millichap JG. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics*. 1959;23(1 Pt 1):76-85.
13. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994;331(7):432-8.
14. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, Cavazzuti GB. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(9):534-9.
15. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1481-8.
16. Berg AT. Seizure Risk with Vaccination. *Epilepsy Curr*. 2002;2(1):15-6.
17. Özmen M ve ark, P.N., Febril konvülziyon, *Temel Pediatri*, (Hasanoğlu and D.R. E, Bideci A)Güneş Kitabevi, . 2010, Ankara.
18. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):389-95.
19. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S190-8.
20. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev*. 2009;31(5):359-65.
21. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*. 2005;116(5):1089-94.
22. Na JY, Cha JH, Moon JH, Lee H, Kim YJ, Cho Y. Protective Effect of Breastfeeding Against Febrile Seizure: A Nationwide Study in Korea. *Pediatr Neurol*. 2023;138:52-7.
23. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1122-7.

24. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, Shinnar S. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011;70(1):93-100.
25. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care*. 2007;21(4):250-5.
26. Leung AK, Robson WL. Febrile convulsions. How dangerous are they? *Postgrad Med*. 1991;89(5):217-8, 21-2, 24.
27. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:2-6.
28. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21-33.
29. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5.
30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
31. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr. J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
32. Katayayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurol Clin*. 2021;39(3):779-95.
33. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev*. 2020;41(7):321-47.
34. Hauser WA, Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Epidemiology of epilepsy in children. *Pellock's pediatric epilepsy: Diagnosis and therapy*. 6th ed., 2016;177.
35. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-4.
36. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*. 1995;36(9):866-72.
37. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
38. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
39. Ighodaro ET MK, Arya K, et al. Focal Onset Seizure. [Updated 2023 Sep 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>. Ighodaro ET, Maini K, Arya K, et al. Focal Onset Seizure. [Updated 2023 Sep 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>.
40. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):231-45.
41. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7.
42. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):211-34.
43. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(6):739-44.

44. 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.
45. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-6.
46. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49(5):659-64.
47. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65(8):1316-8.
48. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):696-703.
49. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
50. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, Gaillard WD. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74(8):636-42.
51. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48(9):1652-63.
52. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98(2 Pt 1):216-25.
53. Corey LA, Pellock JM, Boggs JG, Miller LL, DeLorenzo RJ. Evidence for a genetic predisposition for status epilepticus. *Neurology*. 1998;50(2):558-60.
54. Morton LD, Pellock JM. Status epilepticus. *Pediatric Neurology Principles and Practice*. Eds. 4th ed. Philadelphia Elsevier Publications 2006; pp 1091- 1104
55. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42(11):1461-7.
56. Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia*. 2008;49(4):615-25.
57. McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health*. 2021;26(1):50-66.
58. Morton LD PJSePNPaPEtePEPp-. Morton LD, Pellock JM. Status epilepticus. *Pediatric Neurology Principles and Practice*. Eds. 4th ed. Philadelphia Elsevier Publications 2006; pp 1091- 1104. 2006.
59. Riviello JJ, Jr., Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67(9):1542-50.
60. Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman CI. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia*. 2006;47(9):1504-9.
61. Brenkert TE, Estrada CM, Mc Morrow SP, Abramo TJ. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(1):71-3.
62. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S876-908.
63. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Abend NS, Anderson AE, Arya R, Brenton JN, et al. Factors associated with treatment delays in pediatric refractory convulsive status epilepticus. *Neurology*. 2018;90(19):e1692-e701.

64. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN, et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*. 2015;84(23):2304-11.
 65. Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*. 1995;12(3):213-6.
 66. Griffin CE, 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214-23.
 67. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1698-702. doi: 10.1001/archneur.62.11.1698. Erratum in: *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1482. PMID: 16286542.
 68. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7):591-600.
 69. Sahyoun C, Krauss B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):225-32.
 70. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ, Zaya MJ. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(2):573-82.
 71. Ku LC, Hornik CP, Beechinor RJ, Chamberlain JM, Guptill JT, Harper B, et al. Population Pharmacokinetics and Exploratory Exposure-Response Relationships of Diazepam in Children Treated for Status Epilepticus. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):718-27.
 72. Lamaczová A, Malina T, Maršáľková E, Odehnalová K, Opatřilová R, Přibilová P, et al. Anxiety in Duckweed—Metabolism and Effect of Diazepam on Lemna minor. *Water*. 2022;14(9):1484.
 73. Zhou Y, Meng D, Chen F, Wu Z, Wang B, Wang S, et al. Inhibitory Effect of Imperatorin on the Pharmacokinetics of Diazepam In Vitro and In Vivo. *Front Pharmacol*. 2020;11:01079.
 74. Dhaliwal JS, Rosani A, Saadabadi A. Diazepam. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
75. Lehmann C, Wannarka GL. Bioavailability and Dose Proportionality of Intramuscular Diazepam Administered by Autoinjector. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(4):436-44.
 76. Valium Food and Drug Administration (FDA) Labeling. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf (accessed on 29 January 2023)
 77. Ho TT, Noble M, Tran BA, Sunjic K, Gupta SV, Turgeon J, Crutchley RD. Clinical Impact of the CYP2C19 Gene on Diazepam for the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *J Pers Med*. 2023;13(2).
 78. Beaupré A, Soucy R, Phillips R, Bourgouin J. Respiratory center output following zopiclone or diazepam administration in patients with pulmonary disease. *Respiration*. 1988;54(4):235-40.
 79. Dominique V, Lucie C, Fabien C, Patricia R, Géraldine P, Sylvain A, et al. Mechanisms of respiratory depression induced by the combination of buprenorphine and diazepam in rats. *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(3):584-95.
 80. Koga Y, Sato S, Sodeyama N, Takahashi M, Kato M, Iwatsuki N, Hashimoto Y. Comparison of the relaxant effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam on airway smooth muscle. *Br J Anaesth*. 1992;69(1):65-9.

81. Akinci MK, Schofield PR. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues. *Neurosci Res.* 1999;35(2):145-53.
82. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(9):631-7.
83. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5(5).
84. Chhabra P, Gupta N, Kaushik A. Compartment syndrome as a spectrum of purple glove syndrome following intravenous phenytoin administration in a young male: a case report and review of literature. *Neurol India.* 2013;61(4):419-20.
85. Lowenstein, D. H., & Alldredge, B. K. (1998). Status epilepticus. *The New England journal of medicine*, 338(14), 970–976.
86. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002;16(10):695-714.
87. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):246-56.
88. Ray S, Khamrui S, Kataria M, Biswas J, Saha S. Valproic Acid-Induced Severe Acute Pancreatitis with Pseudocyst Formation: Report of a Case. *Cureus.* 2015;7(8):e297.
89. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia.* 2008;49(3):438-45.
90. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(4):260-89.
91. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(26):9861-6.
92. Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, Hale BD, Zhang HZ, Peterson MR, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(26):15268-73.
93. Custer KL, Austin NS, Sullivan JM, Bajjalieh SM. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *J Neurosci.* 2006;26(4):1303-13.
94. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia.* 2002;43(1):9-18.
95. Doelken MT, Hammen T, Bogner W, Mennecke A, Stadlbauer A, Boettcher U, et al. Alterations of intracerebral γ -aminobutyric acid (GABA) levels by titration with levetiracetam in patients with focal epilepsies. *Epilepsia.* 2010;51(8):1477-82.
96. Meehan AL, Yang X, Yuan LL, Rothman SM. Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission. *Epilepsia.* 2012;53(3):469-76.
97. Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(2):79-91.
98. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs.* 2015;75(13):1499-521.
99. Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology.* 1988;38(3):395-400.
100. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2000;42(2-3):117-22.
101. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest.* 2004;126(2):582-91.
102. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):117-20.
103. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(2):103-16.
104. Testa B, Pedretti A, Vistoli G. Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discov Today.* 2012;17(11-12):549-60.

105. de Groot MJ. Designing better drugs: predicting cytochrome P450 metabolism. *Drug Discov Today*. 2006;11(13-14):601-6.
106. Yüksel N., Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri, KLİNİK PSİKIYATRI 2001;Ek 1:5-16.
107. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
108. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57:119-37.
109. Rendic S, Guengerich FP. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):38-42.
110. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2002;3(6):561-97.
111. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41.
112. Gummadi A, Guddati A. Genetic Polymorphisms in Pharmaceuticals and Chemotherapy. *World Journal of Oncology*. 2021;12:149-54.
113. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, Matsuda Y, Kawahara H. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1 Suppl):25a-8a.
114. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24(5):323-9.
115. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*. 2003;35(2-3):99-106.
116. Yüksel N., Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri, KLİNİK PSİKIYATRI 2001;Ek 1:5-16.
117. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29489152
118. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-41.
119. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-.
120. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
121. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, Sangkuhl K, Cavallari LH, Agúndez JAG, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):352-66.
122. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
123. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):185-92.
124. pharmvar.org/gene/cyp2c19
125. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med*. 2017;8(1).
126. de Jong LM, Boussallami S, Sánchez-López E, Giera M, Tushuizen ME, Hoekstra M, et al. The impact of CYP2C19 genotype on phenoconversion by concomitant medication. *Front Pharmacol*. 2023;14:1201906.

127. Children UaPDi, E.K. Betts MDBEM, M.D.; J.J. Jorgenson, B.S.; C.L. Tiffany, R.N.; L.L. Kay, M.D.; M.S. Schreiner, M.D. URI and Perioperative Desaturation in Children
E.K. Betts, M.D.; B.E. Miller, M.D.; J.J. Jorgenson, B.S.; C.L. Tiffany, R.N.; L.L. Kay, M.D.; M.S. Schreiner, M.D. URI and Perioperative Desaturation in Children
E.K. Betts, M.D.; B.E. Miller, M.D.; J.J. Jorgenson, B.S.; C.L. Tiffany, R.N.; L.L. Kay, M.D.; M.S. Schreiner, M.D.
128. franklin.genoox.com
129. Santillanes G, Luc Q. Emergency department management of seizures in pediatric patients. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2015;12(3):1-25; quiz 6-7.
130. Manno EM. Status epilepticus: current treatment strategies. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):23-31.
131. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology.* 1980;53(6):494-7.
132. Al-Eissa YA, Ghazal SS, Al-Zamil FA, Al-Salloum AA, Al-Omair AO, Al-Nasser MN. PATTERN OF FEBRILE ILLNESSES IN CHILDREN SEEN AT A PEDIATRIC AMBULATORY CARE SETTING. *Journal of Family and Community Medicine.* 2000;7(2):61-5.
133. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology.* 2002;58(7):1070-6.
134. Kim H, Kim SH, Kim JB. Antihistamines as a common cause of new-onset seizures: a single-center observational study. *Neurol Sci.* 2021;42(6):2505-8.
135. Kutluhan S, Özen A, Gökalp O, Gültekin F. Epileptic Seizures Provoked by Pseudoephedrine. *Turk J Neurol.* 2008;14(5):357-9.
136. Elsamadicy AA, Koo AB, David WB, Lee V, Zogg CK, Kundishora AJ, et al. Post-traumatic seizures following pediatric traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2021;203:106556.
137. Badawy MK, Dayan PS, Tunik MG, Nadel FM, Lillis KA, Miskin M, et al. Prevalence of Brain Injuries and Recurrence of Seizures in Children With Posttraumatic Seizures. *Acad Emerg Med.* 2017;24(5):595-605.
138. Mönür M, Gulen M, Avci A, Satar S. Evaluation of patients admitted to pediatric emergency service by 112 ambulance. *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy.* 2018:253-62.
139. Bucak I, Almiş H, Benli S, Geyik M. An Evaluation of Patients Brought to the Pediatric Emergency Department by Ambulance. *Turkish Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine.* 2020;7:62-8.
140. Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofrani M. A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children. *Iran J Pediatr.* 2012;22(3):303-8.
141. Lin-Mei C, Huei-Shyong W, Hsin-Hsien S, Shin-Tang D, Chi-Hao T, Yu-In C, et al. Rectal Diazepam Solution Is as Good as Rectal Administration of Intravenous Diazepam in the First-aid Cessation of Seizures in Children With Intractable Epilepsy. *Pediatrics & Neonatology.* 2011;52(1):30-3.
142. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(16):1652-60.
143. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(12):792-8.
144. Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr.* 2012;79(3):327-32.

145. Bergamo S, Parata F, Nosadini M, Boniver C, Toldo I, Suppiej A, et al. Children with convulsive epileptic seizures presenting to padua pediatric emergency department: the first retrospective population-based descriptive study in an Italian Health District. *J Child Neurol.* 2015;30(3):289-95.
146. 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.
147. Ayesha A, Ghazala K, Saman S, Yumna S. Clinical profile & management of children with seizures presenting to pediatric emergency department: A cross-sectional study. *International Journal of Surgery Open.* 2020;27:188-91.
148. Ojha A, Ojha U. Clinico-etiological profile of children with seizures admitted in a tertiary centre. *Journal of Kathmandu Medical College.* 2016;4:55.
149. Vega JL, Komisaruk BR, Stewart M. Hiding in plain sight? A review of post-convulsive leukocyte elevations. *Front Neurol.* 2022;13:1021042.
150. Shah A, Shein N, Fuerst D, Yangala R, Shah J, Watson C. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia.* 2001;42(11):1472-5.
151. Sebastian B, Martina K, Sabine C, Anelia T-R, Mareike N, Wolfgang AN, et al. NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Experimental Neurology.* 2008;211(2):370-7.
152. Li Y, Matzka L, Flahive J, Weber D. Potential use of leukocytosis and anion gap elevation in differentiating psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures. *Epilepsia Open.* 2019;4(1):210-5.
153. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, Tregrossi C. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *Bmj.* 1996;313(7053):343.
154. Sharif MR, Kheirkhah D, Madani M, Kashani HH. The Relationship Between Iron Deficiency and Febrile Convulsion: A Case-Control Study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(2):185-9.
155. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A, Thinkhamrop B, Sriroj S, Piyakulmala T, et al. Incidence of febrile seizures in thalassemic patients. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(8):970-3.
156. Tang L, Chen JR. The Predictive Value of Hemocytometry Based on Peripheral Platelet-Related Parameters in Identifying the Causes of Febrile Seizures. *J Inflamm Res.* 2021;14:5381-92.
157. Liu Z, Li X, Zhang M, Huang X, Bai J, Pan Z, et al. The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Sci Rep.* 2018;8(1):15123.
158. Lee JY, Kim JH, Cho HR, Lee JS, Ryu JM, Yum MS, Ko TS. Children Experiencing First-Time or Prolonged Febrile Seizure Are Prone to Stress Hyperglycemia. *J Child Neurol.* 2016;31(4):439-43.
159. Costea RM, Maniu I, Dobrota L, Neamtu B. Stress Hyperglycemia as Predictive Factor of Recurrence in Children with Febrile Seizures. *Brain Sci.* 2020;10(3).
160. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr.* 2001;90(6):618-22.
161. Moritz ML, Ayus JC. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(12):2486-91.
162. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

163. Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr.* 1995;84(12):1372-4.
164. Hugon C, Oudesluys-Murphy A, Hop W. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *European journal of pediatrics.* 1995;154:403-5.
165. Zifman E, Alehan F, Menascu S, Har-Gil M, Miller P, Saygi S, et al. Clinical Characterization of Gastroenteritis-Related Seizures in Children: Impact of Fever and Serum Sodium Levels. *Journal of Child Neurology.* 2011;26(11):1397-400.
166. franklin.genoox.com
167. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, Homma M, Nishimura M, Osaka Y, et al. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):647-55.
168. Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(11):791-5.
169. Yin OQ, Wing YK, Cheung Y, Wang ZJ, Lam SL, Chiu HF, Chow MS. Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(4):367-72.
170. Skryabin VY, Zastrozhin M, Torrado M, Grishina E, Ryzhikova K, Shipitsyn V, et al. Effects of CYP2C19*17 genetic polymorphisms on plasma and saliva concentrations of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Psychiatric Genetics.* 2022;32(2):67-73.
171. Justenhoven C, Hamann U, Pierl C, Baisch C, Harth V, Rabstein S, et al. CYP2C19*17 is associated with decreased breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment.* 2009;115:391-6.
172. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37(8):682-8.
173. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Bmj.* 2000;321(7253):83-6.
174. Norris E, Marzouk O, Nunn A, McIntyre J, Choonara I. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(5):340-3.
175. Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. Respiratory depression in the acute management of seizures. *Arch Dis Child.* 2002;87(3):225-6.
176. Preena U, Michael C, John AL. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;58:147-53.
177. Jolly E, Aguirre L, Jorge E, Luna C. Efecto agudo del lorazepam sobre los musculos respiratorios en los pacientes con epoc estable. *Medicina (B Aires).* 1996;56:472-8.
178. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care.* 2012;17(1):3-23.
179. Ragia G, Arvanitidis KI, Tavridou A, Manolopoulos VG. Need for reassessment of reported CYP2C19 allele frequencies in various populations in view of CYP2C19*17 discovery: the case of Greece. *Pharmacogenomics.* 2009;10(1):43-9.
180. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):322-7.
181. Valium Food and Drug Administration (FDA) Labeling. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf (accessed on 29 January 2023)

EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/Aile)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Afebril ve febril konvülsiyonlu olgularda antikonvülzan tedaviye yanıt süresi ile sitokrom p450 polimorfizmleri arasındaki ilişkisinin belirlenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın amacı antikonvülzan tedavisine yanıt ile sitokrom P450 sisteminde yer alan genlerdeki polimorfizimlerin tedaviye yanıt sürelerine etkisini göstermektir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? 2 tüp 4 ml kan alınacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Farklı tedavi gruplarımız olmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Kliniğimize başvuru sonrası işlemlerimiz 30-60 dakika sürecektir.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Tahmini 100 hasta olacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden alınan kanlar, hastanemiz bünyesinde Çocuk Genetik Laboratuvarında çalışılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Onam vermeniz durumunda 2 tüp kan vermeniz gerekecektir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?
Bu çalışmada tespit edilen polimorfizimlerin tedaviye yanıt süresine etkisi belirlenerek, sizin tekrar konvülsiyon geçirme durumunda ilacın dozu ve tedaviye yanıt süreniz öngörülerek daha erken sonuç alınabilecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?
Araştırmadan çıkmak istediğiniz anda katılımınız sona erdirilecektir.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?
Hayır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?
Katılmak sizin tercihinizdedir. Katılmak istemezseniz ek bir problem teşkil etmeyecektir
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?
Çalışmamızda tedavi ile ilgili bir durum olmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Hayır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
Adı, soyadı: Prof.Dr.Eylem Ulaş SAZ
Ulaşılabilir telefon numarası:
Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk acil servisi Bilim Dalı
Çalışmaya Katılma Onayı:
Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,

bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr. Eylem Ulaş SAZ	
ADRESİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/ 3-8 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Afebril ve febril konvülziyonlu olgularda antikonvülzan tedaviye yanıt süresi ile sitokrom p450 polimorfizimleri arasındaki ilişkisinin belirlenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın amacı antikonvülzan tedavisine yanıt ile sitokrom P450 sisteminde yer alan genlerdeki polimorfizimlerin tedaviye yanıt sürelerine etkisini göstermektir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak? 2 tüp kan alınacak.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Farklı tedavi grupları olmayacak.
Ne kadar zamanınızı alacak? 30 – 60 dakika sürecek.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Tahmini 200 hasta olacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden alınan kanlar, hastanemizdeki Çocuk Genetik Laboratuvarında çalışılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? 2 tüp kan vermek.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Çalışmaya katılman sayesinde, hastalıkla ilgili daha çok bilgi sahibi olacağız
Araştırmaya katılmanın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Araştırmadan ayrılmak istediğin zaman ayrılabilirsin.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hayır
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Hiçbir şey olmaz.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Alternatif yöntem yok
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Hayır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Hayır.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri Adı, soyadı: Prof. Dr.Eylem Ulaş SAZ Ulaşılabilir telefon numarası: Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr.Eylem Ulaş SAZ	
ADRESİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/ 9-18 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Afebril ve febril konvülsiyonlu olgularda antikonvülzan tedaviye yanıt süresi ile sitokrom p450 polimorfizmleri arasındaki ilişkisinin belirlenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın amacı antikonvülzan tedavisine yanıt ile sitokrom P450 sisteminde yer alan genlerdeki polimorfizimlerin tedaviye yanıt sürelerine etkisini göstermektir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? 2 tüp kan alınacak.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Farklı tedavi grupları olmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hastaneye başvurunuz sonrası yaklaşık 30-60 dakika sürecektir.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Tahmini 200 gönüllü katılacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden alınan kanlar, hastanemiz bünyesinde Çocuk Genetik Laboratuvarında çalışılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Sizden 2 tüp kan vermeniz beklenmektedir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?
Çalışmaya katılmanız sayesinde, bu sendromla ilişkili daha fazla klinik ve laboratuvar verisi anlaşılacak, böylelikle daha fazla bu hastalığa sahip çocuğa tanı konabilecek. Sonrasında bulunabilecek gen tedavilerinden bu sayede faydalanmaları sağlanmış olacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?
Araştırmadan çıkmak istediğiniz anda katılımınız sona erdirilecektir.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?
Hayır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?
Katılmak sizin tercihinizdedir. Katılmak istemezseniz ek bir problem teşkil etmeyecektir
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?
Çalışmamızda tedavi ile ilgili bir durum olmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Hayır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
Adı, soyadı: Prof.Dr.Eylem Ulaş SAZ
Ulaşılabilir telefon numarası:
Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çalışmaya Katılma Onayı:
Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma

yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr.Eylem Ulaş SAZ	
ADRESİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
TELEFONU		
TARİH		

EK 2: OLGU RAPOR FORMU

Afebril ve febril konvulziyonlu olgularda tedavi etkinliğinin sitokrom P- 450 polimorfizm ile ilişkisinin belirlenmesi

Protokol No:

Tarih: / /

Cinsiyet: ☐ ERKEK ☐ KIZ

Yaşı (ay) / yıl :

Epilepsi ☐ Var ☐ Yok

Altta yatan hastalık var mı ? ☐ E ☐ H

Antiepileptik kullanıyor mu ? ☐ E ☐ H

Son 3 gün içinde ateşli hastalık geçirdi mi / geçiriyor mu ? ☐ E ☐ H

Son 3 gün içinde ilaç kullanımı var mı ? ☐ E ☐ H

Son 2 hafta içinde kafa travması var mı? ☐ E ☐ H

Konvulziyon ☐ Febril ☐ Afebril

Başvuru öncesi konvulziyon süresi ?

☐ < 5dk ☐ 5-10 dk ☐ 10-25 dk ☐ 25 – 60 dk ☐ > 60 dk

Eşlik eden yakınmalar:

Başvuru şekli:

☐ 112 ile evden/sahadan ☐ 112 ile başka sağlık merkezinden ☐ Kendi imkanları

Gelmeden antiepileptik ilaç uygulandı mı ? ☐ E ☐ H

İlaç uygulandı ise ne ?

☐ Rektal diazepam ☐ İv diazepam ☐ İntramusküler midazolam ☐ İntranazal Midazolam ☐ Diğer

Acile başvuru sırasında nöbet aktivitesi var mı ?

☐ Var ☐ Yok ☐ Postiktal

Acile kabul sırasında muayene bulguları ?

Ateş ☐ Var ☐ Yok

Damar yolu ☐ Açık ☐ Değil

Bavuru sonrası konvulziyon süresi ?

☐ < 5dk ☐ 5-10 dk ☐ 10-25 dk ☐ 25 – 60 dk ☐ > 60 dk

Acilde İlk Yapılan Girişimler :

☐ Havayolu pozisyon, oksijen ☐ Ek girişim ihtiyacı

yok ☐ PBV ☐ Endotrakeal entübasyon

☐ Damar yolu , sıvı resüsitasyonu

Acilde antiepileptik uygulandı mı : ? ☐ E ☐ H

Uygulandı ise ilk basamakta ne verildi ? (0-5 dk)

☐ Rektal diazepam ☐ İv diazepam ☐ İntramusküler midazolam ☐

İntranazal Midazolam

İlaç yan etkisi oldu mu ? ☐ E ☐ H

Bu basamakta nöbet kontrolü sağlandı mı ? ☐ E ☐ H

Sağlanmadı ise ikinci basamakta ne uygulandı ? (5-10 dk)

☐ Rektal diazepam ☐ İv diazepam ☐ İntramusküler midazolam ☐

İntranazal Midazolam

İlaç yan etkisi oldu mu ? ☐ E ☐ H

Bu basamakta nöbet kontrolü sağlandı mı ? ☐ E ☐ H

Uzun etkili antiepileptik uygulandı ise hangisi uygulandı ? (10 -25 dk)

☐ Midazolam infüzyonu ☐ Fenitoin ☐ Valproat ☐

Levratirasetam ☐ Tiyoental

İlaç yan etkisi oldu mu ? ☐ E ☐ H

Bu basamakta nöbet kontrolü sağlandı mı ? ☐ E ☐ H

Nöbet kontrolü sağlanmadı is eek ne uygulandı ? (25-60 dk)

☐ Midazolam infüzyonu ☐ Fenitoin ☐ Valproat ☐

Levratirasetam ☐ Tiyoental

İlaç yan etkisi oldu mu ? ☐ E ☐ H

Alınan tetkikler :

BKH: Hgb: Plt: Glukoz: Crp: Na: K: Ca:

Hastanın acil serviste aldığı tanı?

☐ Basit febril konvüziyon ☐ Komplike febril konvüziyon ☐ SSS enfeksiyonu

☐ Nöro Metabolik hastalık ☐ Sepsis ☐ Epilepsi ☐ Travmatik beyin hasarı ☐ Diğer

Hasta nasıl sonuçlandırıldı?

☐ Eve gönderildi ☐ Servise yatırıldı ☐ Hastane yoğun bakıma yatırıldı
☐ Dış merkez yoğun bakıma sevk ☐ Dış merkez servise sevk

EK 3: BENZEŞİM RAPORU

AFEBRİL VE FEBRİL KONVÜLZİYONLU OLGULARDA ANTİKONVÜLZAN TEDAVİYE YANIT SÜRESİ İLE SİTOKROM P450 POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 7	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	med.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
6	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.cocukenfeksiyondernegi.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
		<% 1