

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FEBRİL KONVÜLSİYONDA D VİTAMİNİ İLE PRO-ENFLAMATUVAR VE
ANTI-ENFLAMATUVAR SİTOKİNLERİN ROLÜ**

DR ENSAR KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FEBRİL KONVÜLSİYONDA D VİTAMİNİ İLE PRO-ENFLAMATUVAR VE
ANTI-ENFLAMATUVAR SİTOKİNLERİN ROLÜ**

DR ENSAR KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. AHMET SAMİ GÜVEN

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Sami Güven'e,

Asistanlık eğitimim süresince mesleğin inceliklerini aktaran, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren, başta Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. İsmail Reisli olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Yıllarca birlikte çalıştığımız, dostluk ortamı kurduğumuz ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Sosyal ve eğitim hayatımın her anında sevgi ve desteğini esirgemeyip bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili anne ve babama,

Hayatıma anlam katan, her iyi ve zor anımda sevgisini, anlayışını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Şirin Karakaş'a

Tüm kalbimle sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

22.06.2021

Dr. Ensar Karakaş

ÖZET

Amaç: Bu çalışmayla febril konvülsiyonlu çocuklarda D vitamin düzeyininin, Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor = NGF)düzeyi ve febril konvülsiyon (FK) patogenezinde yer alan pro-enflamatuvar [interlökin(IL)-1 β , IL-17] ve anti-enflamatuvar (IL-10) sitokindüzeyleri ve bu sitokinlerin 25-OH-D3 vitamini ve NGF ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Poliklinikleri ile Çocuk Acil Servisine ilk kez basit febril konvülsiyon geçirme nedeniyle başvuran [Hasta grubu (HG)], akut ateş şikayeti ile başvurup konvülsiyon geçirmeyen [ateşli kontrol grubu (AKG)] ve konvülsiyon geçirme öyküsü olmayıp kronik hastalığı olmayan [sağlıklı kontrol grubu (SKG)]6 ay ile 60 ay arası hastalar dahil edildi. HG’da 34, AKG’da 35 ve SKG’da 36 hasta olmak üzere toplam 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan tam kan sayımı ile kanda glukoz, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), kreatinin (Cr), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve 25-OH-D3 vitamini düzeyleri çalışıldı. Alınan kanlardan kalan numuneler, çalışma sonunda toplu olarak çalışılmak üzere, IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF çalışılması için santrifüj edilip eppendorf tüplerine aktarılarak çalışılana kadar -80°C’de saklandı. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve p<0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların 61’i (% 58,1) erkek, 44’ü (% 41,9) kızdı. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, baş çevresi, D vitamini desteği alma durumu ve güneş ışığına maruziyet süresi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).Ortalama beyaz küre sayısı (WBC) değeri, hem HG’de (p=,041) hem AKG’de(p=0,006), SKG’ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. SKG’nin ortalama platelet (PLT) değeri, HG’ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,035). Medyan nötrofil/lenfosit (NLR) ve platelet/lenfosit oranları (PLR), AKG (sırasıyla p<0,01 ve p=0,02) ve HG’ye (sırasıyla p<0,01 ve p<0,01) kıyasla SKG’de anlamlı derecede daha düşüktü. Rutin biyokimya tetkikleri incelendiğinde, HG’nin ortalama glukoz değeri, hem AKG’dan (p=0,009) hem de SKG’dan (p<0,001) anlamlı derece daha yüksekti. Ayrıca AKG’nin ortalama glukoz değeri SKG’dan anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0,001). SKG’nin ortalama serum Na değeri, HG’dan (p<0,001) ve AKG’dan (p<0,001) anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca AKG’nin ortalama serum Na değeri HG’dan anlamlı olarak daha yüksek saptandı

($p=0,024$). HG'nin ortalama serum K değerinin SKG'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Ortalama Cl ve Cr değerleri ile medyan AST ve ALT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). SKG'nin ortalama serum Ca ve P değerlerinin HG'ye ($p<0,001$) ve AKG'ye ($p<0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. AKG'nin ortalama 25-OH-D3 vitamini değerinin SKG'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,033$). Medyan PTH değeri ile ortalama ALP değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Çalışılan sitokinler incelendiğinde; ortalama serum IL-10 değerinin SKG'de AKG'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,019$). Diğer sitokinlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde 25-OH-D3 vitamini ile sitokinler ve NGF arasında korelasyon saptanmaz iken, IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda bakılan serum sitokinleri ve D vitamini düzeyleri normaldi ve çalışılan sitokinler ile NGF'nin 25-OH-D3 ile korelasyonu yoktu. Bu bulgular, febril konvülsiyon gelişiminde pro-enflamatuvar ve anti-anflamatuvar sitokinlerin dengede olduğunu ve D vitamininin anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak, FK patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yönelik daha fazla hasta sayısının ve çalışılan parametrelerin hem serum hem de beyin omurilik sıvısı düzeylerinin dahil edildiği daha kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, D Vitamini, Febril Konvülsiyon, Sinir büyüme faktörü, Sitokinler

ABSTRACT

Objective: With this study, it was aimed to evaluate vitamin D levels, serum Nerve Growth Factor (NGF) levels, levels of pro-inflammatory [interleukin(IL)-1 β , IL-17] and anti-inflammatory (IL-10) cytokines that are involved in pathogenesis of febrile seizure (FS), and association of these cytokines with vitamin 25-OH-D3 and NGF in children with FS.

Method: A total of 105 patients aged 6-60 months who admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Pediatric Neurology Outpatient Clinics and Pediatric Emergency Department with first simple febrile seizure (febrile seizure, FS; n=34) group, an acute febrile illness(febrile control, FC; n=35) group and for routine child health examination (healthy control, HC; n=36) group between July 2020 and April 2021 were included in the study. Blood samples for a complete blood count, as well as for blood glucose, sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), parathormone (PTH) and vitamin 25-OH-D3 levels were obtained. The left-over blood samples were centrifuged, transferred to eppendorfs and the stored at -80°C for later assay of IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF. For statistical analyses, SPSS 22.0 program was used and a $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Of the participants; 61 (58.1%) were male and 44 (41.9%) female. There were no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, weight, height, head circumference, status of vitamin D supplementation and duration of exposure to sunlight ($p > 0.05$). Mean white cell count (WBC) was higher in both FS group ($p = .041$) and FC group ($p = 0.006$) compared to the HC group. Mean platelet count (PLT) of the HC group was found to be significantly higher compared to the FS group ($p = 0.035$). Median neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were significantly lower in the HC group compared to the FC group ($p < 0.01$ and $p = 0.02$, respectively) and the patient group ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively). When routine biochemical tests were examined, mean glucose level of the FS group was found to be significantly higher compared to both FC group ($p = 0.009$) and HC group ($p < 0.001$). Moreover, mean glucose level of the FC group was determined to be significantly higher compared to the HC group ($p < 0.001$). Mean serum Na level of the HC group was found to be significantly higher compared to both FS group ($p < 0.001$) and FC group ($p < 0.001$). Moreover, mean serum Na level of the FC group was determined to be significantly higher

compared to the FS group ($p=0.024$). Mean serum K level of the FS group was found to be significantly lower compared to the HC group ($p=0.002$). There were no significant differences between the groups in terms of mean Cl and Cr levels, as well as median AST and ALT levels ($p>0.05$). Mean serum Ca and P levels of the HC group was determined to be significantly higher compared to both patient group ($p<0.001$) and FC group ($p<0.001$). Mean vitamin 25-OH-D3 level of the febrile control FC group was found to be significantly lower compared to the HC group ($p=0.033$). No significant differences in median PTH and mean ALP levels were observed between the groups ($p>0.05$). When the investigated cytokines were examined mean serum IL-10 level of the HC group was found to be significantly higher compared to the FC group ($p=0.019$). There were no significant differences in other cytokines between the groups.

Conclusion: Serum levels of cytokines, NGF and vitamin D investigated in our study were normal and there was no correlation of the investigated cytokines, NGF and with 25-OH-D3. These results suggests that pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines are in a balance and vitamin D has no significant impact in pathogenesis of FS. However, we are in thought of conduction of more extensive prospective studies in which higher number of patients, all types of febrile seizures and both serum and CSF levels of the investigated parameteres are included is needed.

Keywords: Child, Cytokines, Febrile Seizure, Nerve growth factor, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.FEBRİL KONVÜLSİYON.....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyopatogenez.....	2
2.1.4. Klinik Özellikler ve Sınıflama	7
2.1.5. Risk Faktörleri.....	9
2.1.6. Prognoz.....	9
2.1.7. Febril Konvülsiyonda Değerlendirme ve Tanı.....	11
2.1.8. Ayırıcı Tanı	14
2.1.9. Tedavi.....	16
2.1.10. Takip.....	19
2.2.D VİTAMİNİ.....	19
2.2.1. Kaynakları.....	19
2.2.2. Fizyolojisi.....	20
2.2.3.Sistemik Etkileri.....	22
2.2.4. D Vitamini ve Merkezi Sinir Sistemi.....	22
2.2.5. D Vitamininin İmmün Sistem ile İlişkisi	24
2.2.6. D Vitamini Eksikliği	24
2.3.SİTOKİNLER	25
2.3.1.Genel Özellikleri	25
2.3.2. Merkezi Sinir Sisteminde Sitokinler	27
2.3.3. Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Özellikleri.....	27
2.3.4. Çalışılan Sitokinler	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54
8.EKLER	82



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Besinlerin D Vitamini İçerikleri

Tablo 4.1. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımları

Tablo 4.2. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Yaş Ortalamaları (ay)

Tablo 4.3. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Kilo, Boy ve Baş Çevresi Ortalamaları

Tablo 4.4. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların D Vitamini Alımına göre Dağılımları

Tablo 4.5. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Güneş Işığına Maruziyet Süresi

Tablo 4.6. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama WBC, Hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), ortalama korpüsküler volüm (MCV), PLT, ortalama platelet hacmi (MPV) ve MPV/PLT Değerleri

Tablo 4.7. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama Glukoz, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, ALP ve 25-OH-D3 vitamini Değerleri

Tablo 4.8. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama NLR, PLR, AST, ALT ve PTH Değerleri

Tablo 4.9. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların ortalama IL-1 β , IL-10, IL-17A ve NGF Değerleri

Tablo 4.10. IL 1 Beta, IL 10, IL 17 NGF ve 25 OH D Vitamini Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 4.11. Hasta Grubundaki Katılımcıların FK Süresi, Ateş Süresi, FK Esnasındaki Ateş Değerlerinin Ortalamaları

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Ailede FK Öyküsü, Ailede Epilepsi Öyküsü, Akrabalık Oranları

Tablo 4.13. Ateşli Havale Grubunda ve Ateşli Kontrol Grubunda Vücut Sıcaklıkları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. D Vitamini, Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması

KISALTMALAR

AAP	- Amerikan Pediatri Akademisi
AGE	- Akut Gastroenterit
ALP	- Alkalen Fosfotaz
ALT	- Alanin Aminotransferaz
AST	- Aspartat Aminotransferaz
ASYE	- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BOS	- Beyin Omurilik Sıvısı
BT	- Bilgisayarlı Tomografi
CMV	- Sitomegalovirüs
Ca	- Kalsiyum
CD	- Cluster of Differentiation
Cl	- Klor
DBP	- D Vitamini Bağlayıcı Protein
DBT	- Difteri, Boğmaca, Tetanoz
EEG	- Elektroensefalografi
FIREs	- Febril Enfeksiyon İlişkili Epilepsi Sendromu
FK	- Febril Konvülsiyon
FMF	- Ailevi Akdeniz Ateşi
FSE	-Febril Status Epileptikus
GABA	- Gama-Aminobütirik Asit
GEFS+	- Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus
G-CSF	- Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF	- Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
Hct	- Hematokrin
Hgb	- Hemoglobin

HHV – İnsan Herpes Virüs
Hib – Hemophilus influenzae tip b
HSV – Herpes simpleks virüs
IL - İnterlökin
IL-1RA – İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IFN - İnterferon
K - Potasyum
KKK – Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak
LP – Lomber Ponksiyon
MCP - Monosit Kemoatraktan Protein
MCV – Ortalama Korpüsküler Volüm
Mg - Magnezyum
MHC – Major Histocompatibility Complex
MIP – Makrofaj Enflamatuvar Protein
MPV – Ortalama Platelet Volümü
MPV/PLT – Ortalama Platelet Volümü / Platelet Oranı
MRG – Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS – Multipl Skleroz
MSS – Merkezi Sinir Sistemi
MTLE – Mesial Temporal Lob Epilepsisi
Na - Sodyum
NGF – Sinir Büyüme Faktörü
NLR – Nötrofil/Lenfosit Oranı
NORSE - Yeni Başlayan Refrakter Status Epileptikus
P - Fosfor
PGE2 – Prostoglandin E2

PLR – Platelet/Lenfosit Oranı
PLT - Platelet
PTH - Parathormon
RSV – Respiratuvar Sinsityal Virüs
SLE – Sistemik Lupus Eritematozus
SIADH – Uygunsuz ADH Salınımı Sendromu
SpO2 – Periferik Oksijen Satürasyonu
TGF – Transforme Edici Büyüme Faktörü
Th –Yardımcı T hücresi
TLE – Temporal Lob Epilepsisi
TLR – Toll-Like Reseptor
TNF – Tumor Necrosis Factor
trkA – Tropomiyozin Reseptör Kinaz A
UVB – Ultraviyole B
ÜSYE – Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VDR – Vitamin D Reseptörü
WBC – Beyaz Küre Sayısı
1,25(OH)2-D3 – 1,25 Dihidroksi Vitamin D3
24,25(OH)-D3 – 24,25 Dihidroksi Vitamin D3
25-OH-D3 – 25 Hidroksi Vitamin D3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon (FK), çocukluk çağında en sık görülen nöbet türüdür. En sık görülme yaşı olan 6 ay ile 5yaş arasındaki sıklığı %2-5 olarak bildirilmiştir (Sadleir ve Scheffer 2007). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, gelişmekte olan beyin dokusunun ateşe olan duyarlılığına ek olarak bazı genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Nuhoğlu ve ark 2003).

Febril konvülsiyonun patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Patogenezinde pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin değişkenliğinin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde febril konvülsiyonda çalışılmış önemli pro-enflamatuvar belirteçler interlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ 'dır. IL-10 ve IL-1 RA(reseptör antagonisti) FK'da çalışılmış anti-enflamatuvar belirteçlerdir (Kwon ve ark 2018).

D vitamini kemik sağlığı ve kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini ile immün sistem, kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem arasında ilişki vardır (Rosen ve ark 2012). D vitamini nöronal proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve apoptozisi etkileyerek beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Eyles ve ark 2009). D vitamininin beyindokusu için potansiyel bir anti-enflamatuvar etkinliği mevcuttur. Bu etkisini Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor = NGF) üzerinden gerçekleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda, 1,25 (OH)₂-D₃ vitamininin embriyonik glial hücrelerde NGF'yi arttırdığı gösterilmiştir (Döneray 2012).

Literatürde, febril konvülsiyonda NGF ve D vitamini konusunda herhangi bir çalışmayaraştırılamamıştır. Çalışmamızın amacı, FK'lı çocuklarda pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler ile D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi ve FK patogenezinin ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL KONVÜLSİYON

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Febril konvülsiyon, daha öncesinde ateşsiz bir nöbet öyküsü olmayan, 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda, herhangi bir metabolik anormallik veya merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu olmaksızın ateşle ilişkili (vücut sıcaklığı $\geq 38^{\circ}\text{C}$) olarak ortaya çıkan nöbetlerdir (Hirtz 1997, Rosman 2003, Mikati 2011). FK, tarihte ilk kez M.Ö 1772 yılında Babil kralı Hammurabi'nin kanunlarında yer almaktadır. Ateş ve yaşla olan ilişkisi ise ilk kez M.Ö 400'lü yıllarda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (Fukuyama 1997, Shinnar ve Glauser 2002).

2.1.2. Epidemiyoloji

Febril konvülsiyon çocuklarda en sık görülen nöbet tipiolup tüm çocukların %2-5'inde görüldüğü bildirilmektedir ve insidansı 2 yaş civarında pik yapar (Sadleir ve Scheffer 2007, Rosenbloom ve ark 2013).Febril konvülsiyonların altı yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir (Shinnar ve ark 2012). Erkek çocuklarda, kızlara oranla daha sık görülmekle beraber erkek/kız oranı çeşitli çalışmalarda 1.46-1.8/1 olarak bildirilmiştir (Özaydın ve ark 2011). Ülkemizde FK insidansı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; FK sıklığı Öztürk ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada (Öztürk ve ark 2002) %2,6, Canpolat ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada (Canpolat ve ark 2018) %4,3 ve Erdil ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada (Erdil ve ark 2016) %6,4 olarak bulunmuştur. Ebeveynlerinden birinde FK geçirme öyküsü olan çocuklarda FK geçirme olasılığı normal popülasyona göre yaklaşık 4 kat daha yüksektir (Shinnar ve ark 2012).

FK görülme sıklığı mevsimlere göre de farklılık gösterebilmektedir. Kış mevsimi FK'nın en sık görüldüğü dönem iken, FK sıklığında yaz mevsiminde de bahar aylarına göre tekrar bir miktar artış görülmektedir. Bu değişkenliğin sebebi, ateşli hastalık etkenlerinin mevsimsel değişimidir. Kış aylarında etken olarak başta influenza olmak üzere, respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza ve adenovirüs bu artıştan sorumlu iken, yaz aylarında ise %60 oranında enterovirüsler, özellikle de koksaki A virüs enfeksiyonları FK sıklığındaki artışta temel etkenlerdir (Waruiri ve Appleton, 2004).

2.1.3. Etiyopatogenezi

FK sık görülen bir bozukluk olduğu halde etiyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyopatogeneizde sorumlu tutulan pek çok risk faktörü olsa da bunlar arasında en önemli olanlar yaş, ateş ve genetik yatkınlıktır (Shinnar ve ark 2012). Febril konvülsiyonlu çocukların %50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır (Stanhope ve ark 1997). Öne sürülen diğer faktörler arasında enfeksiyon ilişkili faktörler, immün kökenli faktörler ve sitokin fırtınasıdır (Hu ve ark 2014). Ailede FK öyküsü olması en anlamlı risk faktörlerindendir ve daha fazla akrabada FK geçirme öyküsü olması daha yüksek risk oluşturur (Nur ve ark 2012).

Yaş

FK genellikle 6 ay ile 60 ay arasında görülmektedir. FK'ların yaklaşık yarısının 12 ay ile 30 ay arası dönemde ortaya çıktığı (Sadleir ve Scheffer 2007), %90'nın ise 6 ay ile 3 yaş arası dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Altı aydan küçük çocuklarda FK durumunda MSS enfeksiyonu dışlanmalıdır (Kim 2010).

Febril konvülsiyonların en sık görüldüğü 6 ay ile 60 ay arası dönemde MSS'de organizasyon ve matürasyon devam etmektedir. Bu dönemde eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin ve reseptör dağılımının değiştiği ve bu durumun konvülsiyon gelişimine olan duyarlılığı arttırabileceği düşünülmektedir (Jensen ve ark 2002).

Ateş

Ateşin MSS'de iyon kanallarının uyarılabilirliğini artırarak nöbet eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (Moser ve ark 1993). FK, genellikle ateşin artmaya başladığı ilk birkaç saatte ortaya çıkar(Srinivasan ve ark 2005, Sadleir ve Scheffer 2007). Çocukların üçte birinde annelerin ateşin farkında olmadığı ve konvülsiyonun enfeksiyonun ilk yakınması olabileceği belirlenmiştir (Forsgren ve Son 1990). Ayrıca daha düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir (Rutter ve Smales 2007).

Yükselme hızından ziyade ateşin maksimum yüksekliğinin FK riskinin temel belirleyicisi olduğu düşünülmektedir ve bu durum hayvanlarda gösterilip klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (Berg ve ark 1995). Ateşin etkisini modüle eden temel değişkenlerden biri de nöbet eşiği olup birey ile yaş ve matürasyona göre değişiklik gösterir Nöbet eşiği bebeklerde daha düşüktür ve belirli ilaçlar ile hiponatremi gibi su ve elektrolit bozukluklarına bağlı olarak değişkenlik gösterir (Millichap 1968).

Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar daha nadir olup viral enfeksiyonların sıklıkla FK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shah ve ark 2002). Yüksek ateşle seyreden insan herpesvirüs 6 (HHV-6) ve influenza gibi viral enfeksiyonlar en yüksek riski oluşturur. HHV-6, Amerika Birleşik Devletler’inde FK ile en sık ilişkili virüs olup, 2 yaş ve altı çocuklarda tüm ilk FK’ların üçte birinde saptanmıştır (Hall ve ark 1994). Avrupa’da yapılan bir çalışmada, FK geçiren çocukların %35’inde HHV-6, %14’ünde adenovirüs, %11’inde RSV, %9’unda herpes simpleks virüs (HSV), %3’ünde sitomegalovirüs (CMV) ve %2’sinde HHV-7 izole edilmiştir. (Bertolani ve ark 1996).Asya’da yapılan bir çalışmada ise FK geçiren çocukların %20’sinde influenza A virüsü izole edilmiştir (Chiu ve ark 2001).

En sık üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) görülmekle birlikte alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve çocukluk çağının döküntülü hastalıkları da odak olarak karşılaşılabilmektedir (Millichap ve Millichap 2006). Enfeksiyon odağı akut gastroenterit (AGE) olan hastalarda FK gelişme riskinin daha az olduğu belirtilmiştir (Shinnar ve Glauser 2002).

Her ne kadar bakteriyel enfeksiyonlar çok daha seyrek olarak FK’ya neden olsalar da akılda tutulmalıdır (Arzimanoglou ve ark 2004). Belirli bakteriyel enfeksiyonlarla FK sıklığının arttığı bildirilmektedir. Shigella enfeksiyonlarının neden olduğu FK oranı yapılan bir çalışmada %19,7 olarak bulunmuştur (Lahat ve ark 1990).

Aşılama

Aşı sonrası gelişen ateş de FK’ya neden olabilir. İlk 7 yaş içerisinde FK geçirmiş çocuklarda, konvülsiyon öncesindeki 2 hafta içerisinde aşılanmış olma oranı %1,4 olarak bildirilmiştir (Hirtz ve ark 1983). FK’nın en sık görüldüğü aşı difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) aşısı olup bunu kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı izlemektedir. Aşıların tetiklediği febril konvülsiyonu olan hastalar ise daha çok Dravet sendromu gibi sodyum kanallarında mutasyon olan hastalardır(Cendes ve Sankar 2011). DBT ile FK geçirme riski ilk gün yüksek iken KKK aşısı ile olan duyarlılık, ateşin olduğu döneme bağlı olarak 7 ila 14. günlerdedir. Aşı ile ilişkili FKgeçiren hastalarda FK rekürrensi ve ailede FK öyküsü sıktır (Millichap ve Millichap 2005).

Genetik

FK’nın patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Aile öyküsü ile genetik yatkınlık tüm çalışmalarda dikkat çekilen en önemli faktörlerdir (Nuhoğlu ve ark 2003). Aile öyküsünün varlığı, FK’ya duyarlılığı

arttırmakta ve hem ilk kez FK geçirilmesi ve tekrarlaması hem de sonrasında epilepsi gelişiminde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarda FK görülme sıklığı % 8,9 olarak bildirilmiştir (Öztürk ve ark 2011).

FK'lı olguların yaklaşık % 25-40'nda ailede FK geçirme öyküsü bulunmaktadır. Kardeşlerin %9-22'sinde, ebeveynlerin ise %8-17'sinde FK geçirme öyküsü olduğu görülmektedir. FK'nın tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerinden daha yüksek oranda görülmesi, FK'da genetiğin rolünün olduğunu desteklemektedir (Özmen ve ark, 2010).Yapılan çalışmalarda FK'u tanımlayan kesin bir gen net olarak henüz gösterilememiştir.

FK'nın ailesel geçişi ile ilgili olarak 11 genetik bölge tanımlanmış olup bunlar; 8q13-q21 (FEB1), 19p (FEB2), 2q23-q24 (FEB3), 5q14-q15 (FEB4), 6q22-q24 (FEB5), 18p11 (FEB6), 21q22 (FEB7), 5q34 (FEB8), 3p24.2-p23 (FEB9), 3q26.2-17 q26.33 (FEB10) ve 8q13 (FEB11). Ailede FK geçirme öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal alt birim genlerinin (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve gama-aminobütirik asit (GABA) (A) reseptör alt birim (GABRG2, GABRD) genlerinin FK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nakayama ve Arinami 2006, Nakayama 2009).

Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (GEFS+; Generalized epilepsy with febrile seizures plus) olarak tanımlanan bu sendromda, 19q13.1 geninde sodyum, potasyum ve GABA kanallarında bazı mutasyonlar saptanmıştır (Gerard ve ark 2003). GEFS+ sendromuyla ilişkili en iyi bilinen iki mutasyon SCN1A ve SCN1B mutasyonlarıdır (Nakayama ve Arinami 2006, Nakayama 2009).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile FK ilişkisinin araştırılmasına yönelik olarak pediatrik yaş grubunda Çomak ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, 97 Türk FMF'li hastada FK görülme sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Çomak ve ark 2015). Özen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, 104 FK'lı hastada MEFV gen mutasyonu (özellikle M694V mutasyonu) ile FK arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Özen ve ark 2014).

İmmunopatoloji

Hayvan ve insan çalışmalarında, FK'ların oluşmasında rol oynayan mekanizmaların genel olarak beyin ısısının artması, genetik yatkınlık ve sitokinler olduğu gösterilmiştir (Helminen ve Vesikari 1990). Enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıkan ateş, vücudun verdiği immün yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar (van Zeijl ve ark 2002). IL-1 β , TNF- α ve IL-

6, akut faz reaksiyonlarının indüksiyonunda rol alan pro-enflamatuvar sitokinlerdir. IL-1RA ile IL-10, anti-enflamatuvar sitokinler olup bunların ateş sırasında negatif geri bildirim (“feedback”) etkisi olduğu bilinmektedir (Ca 1996, Mackowiak ve ark 1997). Bu iki sitokin grubu arasındaki denge ateşin şiddetini etkilemektedir. İmmün-enflamatuvar süreç, sitokin aktivasyonu ve genetik faktör arasındaki karmaşık etkileşimlerin FK patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (Tsai ve ark 2002).

İnsanlarda IL-1 β genindeki mutasyonların sitokin artışına yol açarak febril konvülsiyona yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde IL-1RA antagonisti kullanılarak beyinde IL-1 β sinyalinin bloke edilmesi sonucu nöbetlerde büyük oranda bir azalma olduğu ve astrositlerde IL-1RA üretimi yüksek olan farelerin de nöbetlere karşı daha dirençli olduğu gözlenmiştir (Vezzani ve Granata 2005). Haspolat ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada, FK geçiren çocukların beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1 β düzeylerinin anlamlı düzeyde artmış olduğu bildirilmiştir (Haspolat ve ark 2002). Bu veriler, MSS’de IL-1 β üretiminin artmasının veya IL-1 β ’nin kan-beyin bariyerinden artan difüzyonunun FKpatogenezinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada, FK geçiren hastaların serumunda IL-1 β düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ancak konvülsiyondan 3 ay sonra IL-1 β düzeyinin normale döndüğü gösterilmiştir (Tütüncüoğlu ve ark 2001). Ancak, serum IL-1 β düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Lahat ve ark 1997, Mahyar ve ark 2014).

IL-10 monositler, makrofajlar, lenfositler ve mikroglialar tarafından üretilen çok fonksiyonlu bir anti-enflamatuvar sitokin olup IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder (Williams ve ark 1996). Bazı çalışmalar FK öyküsü olan çocuklarda lipopolisakkaritlere bağlı IL-10 üretiminde artışlar bildirirken diğer bir çalışmada FK geçiren ve geçirmeyen çocuklarda plazma IL-10 düzeyinin farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bundan dolayı IL-10’un FK patogenezindeki rolü hakkında bilinenler sınırlıdır (Virta ve ark 2002). Ancak, rekombinan IL-10 enjekte edilen farelerde, kontrol grubuna kıyasla FK için eşik vücut sıcaklıklarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ishizaki ve ark 2009). Bu bulgular, IL-10’un FK’daki anti-enflamatuvar rolünün kompansatuvar aktivasyonunu veya antikonvülsan bir etkisi olduğunu yansıtabilir.

Ateş ile artan mediatörlerden bir diğeri de prostaglandin E2 (PGE2) olup FK patogeneğinde rolü olabileceğı düşünölmüş ve yapılan çalışmalarda FK geçiren hastaların BOS'da PGE2 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Löschler 1998).

Hipokampus dahil olmak üzere MSS'de yaygın olarak bulunan ve endojen antikonvülsan olarak adlandırılan Nöropeptid Y ile ilgili bir çalışmada, tipik FK geçiren hastalarda serum Nöropeptid Y düzeyinin, atipik FK geçiren hastalarinkinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna bağılı olarak, düşük Nöropeptid Y düzeylerinin FK rekürrensi, uzaması ve sonradan epilepsi gelişme riskinin artmasında etkili olduğu öne sürölmüştür (Lin ve ark 2010).

Predispozan Faktörler

Prematür doğan çocuklar febril nöbetlere yatkındır ve postnatal kortikosteroid tedavisi FK gelişme riskini daha da arttırmaktadır (Tu ve ark 2016). Prenatal nikotin ve/veya alkol maruziyeti hafif düzeyde artmış febril nöbet riski ile ilişkilidir (Vestergaard ve ark 2005, Camfield ve Camfield 2015). Prenatal veya perinatal stresin, gelişmekte olan beyin üzerinde nöronal uyarılabilirliği arttırarak daha düşük nöbet eşiğıne neden olan programlama etkileri olabilmektedir (Gholipoor ve ark 2017, Thébault-Dagher ve ark 2017). Yaşanılan yerde trafik güröltüsüne ve hava kirliliğine maruziyet diğerk risk faktörleridir (Hjortebjerg ve ark 2018).

Demir, monoamin oksidaz ve aldehid oksidaz gibi belirli nörotransmitterlerin işlevselliğı için esansiyeldir (Aziz ve ark 2017). Demir eksikliği anemisi, febril nöbetlere yatkınlık oluşturabilmektedir (Patterson ve ark 2013). Çinko eksikliğınin, febril nöbetler için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Pekçok ön çalışma, B12 vitamini, folik asit, selenyum, kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) eksikliklerinin febril nöbet riskini arttırdığını göstermiştir (Namakin ve ark 2016). Diğerk risk faktörleri arasında geçirilmiş febril nöbet öyküsü, birinci derece akrabada febril nöbet varlığı, intrauterin gelişme geriliğı, yenidoğan bakım ünitesinde >28 gün kalma, nörogelişimsel gerilik ve kreşe gitme bulunmaktadır (Millar 2006, Syndi Seinfeld ve Pellock 2013, Camfield ve Camfield 2015, Canpolat ve ark 2018).

2.1.4. Klinik Özellikler ve Sınıflama

FK'lar, benign seyirli olupyaklaşık olarak 10 saniye ile 10 dakika arasında süren, ateşin 38°C üzerinde olduğu konvülsiyonlardır. Genelde ateşin yükselmeye başladığı ilk 1-2 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır (Shinnar ve Glauser 2002). FK ile ilişkili ateşin derecesi

değişkendir ve çocuğun konvülsif ateş eşiğine göre değişkenlik gösterir. Nöbetler sıklıkla sıcaklığın hızla artmasıyla birlikte görülür fakat sıcaklığın yükselme hızından ziyade ateşin derecesi tetikleyicidir (Millichap 1959).

FK'lar genellikle jeneralize, tonik-klonik, atonik nöbetler olarak karşımıza çıkan birkaç dakikada kendiliğinden duran nöbet tipleridir. Nadiren de olsa parsiyel nöbetler şeklinde görülebilirler (Yakut 2003). Çoğunlukla birkaç dakikada kendiliğinden durur. Bazen parsiyel başlayıp jeneralize nöbete dönüşebilir. Nöbet başlangıcında çocukta ağlama, bilinç kaybı veya bulanıklığı, kaslarda sertleşme, solunum apnesi görülebilmektedir. Klonik fazda ise yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan sıçrama benzeri hareketler görülebilir (Berg ve Shinnar 1996).FK'lar, nöbetin tipine göre iki tipe ayrılır.

Basit FK 6 ay ila 5 yaş arasında görülen, genellikle tonik-klonik vasıflı, jeneralize, en fazla 15 dakika süren, 24 saat içinde tekrarlamayan, ateş ile birlikte görülen nöbetlerdir. konvülsiyon sonrasında nörolojik sekel veya postiktal bulgu beklenmez. FK nedeniyle hastaneye başvuran çocukların yaklaşık %80-85'i bu alt tiptedir (Shinnar ve Glauser 2002).

Komplike FK, 6 ay ila 5 yaş arasında görülen, 15 dakikadan daha uzun süren, fokal bulgular sergileyen, 24 saat içinde tekrarlayan, FK tipidir. Postiktal dönem izlenebilmektedir (Topçu, 1994,Yakut 2003). Hatta parsiyel başlangıçlı FK'da, nöbetin başladığı ekstremitede Todd paralizi %0,4 oranında görülebilmekte olup bu bulguların iyileşme süresi birkaç saat ile 48 saat arasında değişebilir (Berg ve ark 1995).Erken başlangıç, aile öyküsünün olmaması, anormal perinatal olaylar, yenidoğan konvülsiyonları, anormal nörolojik gelişim, önceki anormal nörolojik bulgular, HHV-6 enfeksiyonu, nöbet öncesi kısa süreli ateş, göreceli düşük ateş komplike ilk FK ile ilişkili faktörlerdir (Duffner ve ark 2011).

Febril status epileptikus (FSE), otuz dakikadan daha fazla süren veya otuz dakika boyunca ardışık nöbetlerin olduğu ve bu nöbetler arasında bilincin açılmadığı ateşli nöbetlerdir. Çocukluk çağında görülen status epileptikus vakalarının yaklaşık dörtte biri FSE'dir. FK geçiren hastaların %5'inde FSE görülmektedir (Berg ve Shinnar 1996, Shinnar ve ark 1997). FSE'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama ateşin 39,4°C olduğu ve hastaların çoğunda kanıtlanmış viral ya da bakteriyel hastalık ve yüksek oranda ailesel epilepsi öyküsü olduğu bildirilmiştir. (Shinnar ve ark 2008).

Basit FK geçiren çocuklar, ileri dönemde epilepsi gelişimi açısından genel popülasyona göre artmış bir risk taşımamaktadır ancak komplike FK ileri dönemde epilepsi gelişim potansiyeli açısından % 4 oranında risk taşımaktadır (Verity ve ark 1993).

2.1.5. Risk Faktörleri

İlk FK İçin Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda, ilk FK için risk faktörleri birinci ve ikinci derece akrabada FK öyküsü olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 30 günden daha uzun süre kalmış olma, nöromotor gelişme geriliği olması ve kreşe gitme olarak bildirilmiştir (Bethune ve ark 1993, Berg ve ark 1995). İki'den fazla risk faktörü taşıyan çocuklarda FK geçirme olasılığı %28 olarak bildirilmiştir (Bethune ve ark 1993).

Yapılan çalışmalarda ayrıca ilk FK için risk faktörleri olarak daha önceden FK geçirmiş olma, prematür doğum, hastanede yatış sayısı, influenza A enfeksiyonu, HHV-6 enfeksiyonu, metapnömovirus enfeksiyonu ve demir eksikliği anemisi olarak bildirilmiştir (Bethune ve ark 1992, Shinnar ve Glauser 2002). Buna karşın ilk kez FK geçirmek için en önemli risk faktörünün aile öyküsü ve ateş yüksekliği olduğu bildirilmektedir (Bethune ve ark 1992).

Tekrarlayan FK İçin Risk Faktörleri

FK geçiren çocukların yaklaşık üçte birinde FK'nın en az bir kez tekrarlayacağı bildirilmiştir. FK'nın ilk kez geçirildiği yaştan tekrarlama olasılığını etkilediği, FK geçirdiğindeki yaşı ne kadar küçükse nöbetlerin tekrarlama riskinin artacağı ve bu riskin ek risk faktörleriyle birlikte daha da artacağı belirtilmiştir (Shinnar ve Glauser 2002).

Tekrarlama riskini arttıran faktörler; ilk nöbetin 1 yaş altında görülmesi, birinci derece akrabalarda FK öyküsünün olması, düşük dereceli ateşte iken nöbet geçirme ve nöbet öncesinde ateşin kısa süreli olmasıdır (Biçer ve ark 2003, Özaydın ve ark 2011, Agrawal ve ark 2016, Canpolat ve ark 2018). Tekrarlama riski; risk faktörü olmayanlarda yaklaşık %12, 1 risk faktörüne sahip olanlarda %25-50, 2 risk faktörüne sahip olanlarda %50-59 ve 3 veya daha fazla risk faktörüne sahip olanlarda %73-100 olarak bildirilmektedir (Mikati ve Amal 2005). FK geçiren 228 çocukta yapılan bir çalışmada, hastaların %9'unun 6 saat, %13'ünün 12 saat ve %16'sının 24 saat içinde tekrar nöbet geçirdiği gösterilmiştir (Jeong ve ark 2014).

2.1.6. Prognoz

FK'nın prognozu oldukça iyidir. İster basit ister komplike tipte olsun FK'nın beyin hasarına neden olduğu gösterilmemiştir. FK sonrasında nörolojik defisit gelişme riski yoktur, zeka seviyeleri ve bilişsel fonksiyonlarda etkilenme görülmez (Verity 1998, Waruiru ve Appleton 2004). FK geçiren çocuklar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nöbetten 1 ay ve 1 yıl sonra yapılan değerlendirmelerde bilişsel fonksiyon, motor ve adaptif davranış becerileri benzer saptanmıştır (Leaffer ve ark 2013).

Daha önce FK geçirmiş olan çocukların yaklaşık 1/3'ünde erken çocukluk döneminde rekürrens görülür ancak %10'undan azında üçten fazla rekürrens görülmektedir (Leung ve Robson 1991, Jones ve Jacobsen 2007, Sadleir ve Scheffer 2007, Patel ve ark 2015).

Febril Konvülsiyon ve Epilepsi

Çocuklarda genel epilepsi sıklığı %0,5-1 olup FK geçiren çocuklarda epilepsi prevalansı %2 ila %7 arasında değişmektedir (Tsuboi ve ark 1991). Bu değişen oranlar, yürütülmüş olan çalışmalarda hastaların takip sürelerinin farklılık göstermesi ile yakından ilişkilidir. Epilepsi prevalansı, FK geçirip 7 yaşına kadar takip edilen çocuklarda %2-3, 10 yaşına kadar takip edilenlerde %4,5, 15 yaşına kadar takip edilenlerde %5,5 ve 25 yaşına kadar takip edilenlerde %7 olarak saptanmıştır (Nelson ve Ellenberg 1976). Ayrıca epilepsi gelişme riskinin, basit FK geçiren çocuklarda %1-2, komplike FK geçirenlerde %4-7 ve FSE geçirenlerde %30 olduğu bildirilmiştir (Nelson ve Ellenberg 1976, Annegers ve ark 1987, Chung 2014).

FK geçirenlerde epilepsi gelişimi için risk faktörleri; ailede epilepsi öyküsü, nörogelişimsel bozukluk, ateş ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması, FK'nın komplike tipte olması ve çok sayıda nöbet geçirmedi (Sadleir ve Scheffer 2007). Epilepsi gelişme riski, tek risk faktörü varlığında %2, iki veya daha fazla risk faktörü varlığında %10'dur. Yapılan çalışmalar, komplike FK geçirmenin tekrarlayan FK riskini arttırmayıp epilepsi gelişme riskini arttırdığını göstermektedir (Gökyiğit ve Çalışkan 1988).

Dört yüz elli yedi FK vakasının incelendiği başka bir çalışmada, vakaların %7,2'sinde epilepsi gelişmiştir. En önemli risk faktörünün nöromotor gelişme geriliğinin olduğu bildirilmiştir (Öztürk ve ark 2002). Ayrıca akrabalarda FK öyküsünün olması, ilk FK geçirme yaşı, cinsiyet, etnik köken ve nöbetin ortaya çıktığı zamanki ateşin derecesi ileride epilepsi gelişimi için risk faktörü değildir (Patel ve ark 2015, Kliegman ve ark 2016).

Febril Konvülsiyon ve Epileptik Sendromlar

Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE), GEFS+, Dravet Sendromu ve bazı frontal lob epilepsileri FK ile ilişkilendirilmiş epilepsi sendromlarıdır (Sugai 2010). Bazı çalışmalarda, FK öyküsü parsiyel epilepsili hastaların %5-6'sında, idiyopatik jeneralize epilepsili hastaların %11'inde ve temporal lob epilepsili (TLE) hastaların %25'inde saptanmıştır (Baulac ve ark 2004).

Hipokampal skleroz ve MTLE genellikle geç çocukluk veya adölesan dönemde başlayan FK ile ilişkilendirilmiş sık görülen epileptik sendromlardır. Uzamış veya fokal komplike FK geçiren bazı hastaların beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) hipokampal skleroz ve akut ödem bulguları saptanmıştır. Jeneralize basit FK geçiren hastaların beyin MRG'de ise herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır (Scott ve ark 2006).

Morbidite ve Mortalite

FK sonrasında bir çocukta oluşabilecek bazı riskler söz konusu olup bunlar; beyin hasarı, IQ'da azalma, tekrarlayan FK'lar, nörokognitif bozulma, epilepsi gelişimi ve ölümdür (Hodgson ve ark 2007). Başta basit FK'lar olmak üzere febril konvülsiyonların büyük, kalıcı nörolojik defisitlere yol açmadığı düşünülmektedir. FK sonrası gelişen kalıcı ya da ağır beyin hasarı bildiren vaka raporlarında, tanının aslında altta yatan ensefalopati veya ensefalit ile komplike olduğu ve aslında bunların nörolojik defisite neden olmasının daha olası olduğu düşünülmektedir. Çok nadir olarak, alışılmadık biçimde ağır seyirli ve uzun süreli olan FK'lar, özellikle altta yatan kızamık ve salmonella enfeksiyonu ile görülen yüksek ateşte nörolojik sekeller izlenebilmektedir (Whelan ve ark 2017).

FK'ya bağlı ölüm oldukça nadir görülmektedir. Basit FK öyküsü olan hastalardaki mortalite oranı genel pediatrik popülasyon ile aynı iken, komplike FK öyküsü olan hastalarda mortalite oranı iki kat artmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, FK öyküsüne sahip 55,215 çocuk geriye dönük olarak incelenmiş ve 232 çocuğun öldüğübildirilmiştir (Vestergaard ve ark 2008).

2.1.7. Febril Konvülsiyonda Değerlendirme ve Tanı

FK tanısı, ailenin verdiği öyküye göre konur. Yaşanılan kaygı ve panik durumundan dolayı ailelerin nöbetin ne kadar sürdüğünü söyleyemesi zordur. Eğer çocuğunöbet geçirirken hastaneye götürülürsenöbeti durdurmak için ilaçlar verilecek ve nöbetin aslında ne kadar süreceğini anlamak daha da zor hale gelecektir (Whelan ve ark 2017).

Anamnez

Ateşin nedenini, ateşin başlangıcıyla nöbet arasındaki ilişkiyi, zirve sıcaklık ve süresi gibi ateş karakteristiklerini, nöbet semiyolojisini ve postiktal sersemliğin süresini öğrenmek için ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öyküde, nöbet öncesi öykü ve çocuğun yakın zamanda aşılansmış olup olmadığı, kreşe gidip gitmediği veya antimikrobiyal bir ajanla tedavi edilip edilmediği de yer almalıdır. Ateş, pediatrik yaş grubunda sıktır ve altta yatan daha ciddi bir nöbet nedeni ile tesadüfi olarak ortaya çıkabilir. Bu yüzden bu sorgulama; aşılama durumu, potansiyel enfeksiyon maruziyeti, toksin alımı, MSS travması, gelişim basamakları, önceki nöbetler ve diğer aile üyelerinde febril veya afebril nöbet öyküsü hakkında olmalıdır (Leung ve Robson 1991).

Fizik Muayene

Ayrıntılı bir anamnez sonrasında tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Vital bulgular takip edilmelidir. Ateşin altta yatan nedenini bulma konusunda kulak zarında kızarıklık ve bombelik, orofarenkste hiperemi, tonsillerde hiperemi ve hipertrofi ve ekzantemvarlığı pucu verebilir (Leung ve Robson 1991). Nörolojik muayenede hastanın bilinç düzeyi, meningeal irritasyon bulguları olan Brudzinski ve Kernig bulguları ve fontanel bombeliği değerlendirilmelidir. Kas tonusunda değişiklikler görülmesi fokal nöbetler açısından önemli olabilmektedir. Hastaların nörolojik muayeneleri genellikle normaldir ancak komplike FK'da minimal düzeyde anormal nörolojik bulgu görülebilir (Okumura ve ark 2004).

FK geçiren çocuklarda genellikle toksik görünüm olmaz. Nöbetin tipine ve süresine göre değişmekle birlikte postiktal uyku hali 5-10 dakika içinde geçer. Postiktal dönemin uzaması durumunda ensefalopati, MSS enfeksiyonu ve şiddetli sistemik enfeksiyon akılda bulundurulmalıdır. Komplike FK nedeniyle başvuran çocuklarda devam eden veya tekrarlayan fokal nöbetlerin saptanması için yakın takip gereklidir. Gözlerinin kapanması ve derin bir nefes alması nöbetin bittiğini işaret eder. Motor nöbet aktivitesi durmuş olsa bile gözlerin sürekli olarak açık ve deviyeye olmasının nöbetin hala devam etmekte olabileceğini düşündürmelidir (Shinnar ve ark 2008).

Laboratuvar

FK için patognomonik olan herhangi bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Ateş odağını belirlemek ve konvülsiyona neden olabilecek diğer nedenlerin (elektrolit imbalansı, intoksikasyon, MSS enfeksiyonları gibi) ekartasyonu için laboratuvar

incelemeleri yapılabilir (Rosman 2003). Ayrıntılı bir fizik muayene ve öykü ile gereksiz laboratuvar tetkiklerinin önüne geçilebilir (Herranz ve Tzitaridou 1999).

Laboratuvar çalışmaları fizik muayene ile ateş odağının bulunamadığı durumlarda özellikle önem kazanmaktadır. Bakteriyemi riski nedeniyle tam kan sayımı istenmesi önerilmektedir. Basit FK için, afebril FK'da istenen serum Ca, P, Mg ve glukoz ölçümleri genellikle gereksizdir. Bu tetkikler, konvülsiyona ishal, kusma, dehidratasyon ve bilinç bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda yararlı olacaktır. Ateş odağı halen bulunamadıysa idrar tetkiki istenmelidir (Wallace 2005).

Lomber Ponksiyon

FK geçiren bir hastada MSS enfeksiyonlarını dışlamak için lomber ponksiyonun (LP) kimlere yapılması gerektiği önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. FK olgularında menenjit görülme sıklığı %2-5 olarak bildirilmiştir (Shinnar ve ark 2012).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), özellikle *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı aşılama durumunun bilinmediği ya da eksik olduğu 12 aydan küçük FK'lı çocuklarda, meningeal irritasyon belirti ve bulguları olanlarda ve olası bir menenjit veya intrakraniyal enfeksiyonu düşündürecek klinik bulgusu olanlarda ve menenjit bulgularını maskeleyebileceğinden ötürü daha önceden antibiyotik kullanımı olanlarda LP'nin yapılmasını önermektedir (Duffner ve ark 2011). Diğer bazı araştırmacılar, o yaşta anormal nörolojik belirtilerin olmamasından dolayı, aşılama durumundan bağımsız olarak 12 aydan küçük febril nöbetli çocuklarda LP'nin düşünülmesini önermektedir (Son ve ark 2018). Ayrıca iyi görünmeyen veya ateşin ikinci gününden sonra nöbet geçirmiş olan çocuklarda da LP yapılması düşünülmelidir (Mukherjee ve Mukherjee 2002, Leung ve Robson 2007).

Görüntüleme

Direkt kafa grafileri, FK geçiren bir çocuğun değerlendirilmesinde yarsızdır. Beyin MRG veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) gibi nörolojik görüntüleme çalışmaları FK geçiren çocuklarda rutin olarak endike değildir (Sadleir ve Scheffer 2007, Duffner ve ark 2011, Canpolat ve ark 2018). Beyin MRG veya beyin BT, artmış kafa için basıncı, fokal nörolojik anormallik, beyinde şüpheli yapısal defekt, anormal derecede büyük kafa ve ciddi kafa yaralanması belirtileri olan hastalarda düşünülmelidir (Jones ve Jacobsen 2007, Sadleir ve Scheffer 2007). Febril status epileptikus'lu hastalarda ileri dönemde temporal lop epilepsisi riski taşıdıkları için görüntüleme yapılabilir (Curran ve ark 2018).

Elektroensefalografi

FK'ya özgü herhangi bir elektroensefalografi (EEG) bulgusu yoktur ve EEG'nin FK rekürrensini öngörme değeri sınırlıdır (Sadleir ve Scheffer 2007, Capovilla ve ark 2009, Canpolat ve ark 2018). Rutin EEG yararlı değildir ve basit FK geçiren nörolojik açıdan sağlıklı bir çocuğun değerlendirilmesinde önerilmemektedir (Sadleir ve Scheffer 2007, Capovilla ve ark 2009, Natsume ve ark 2017). EEG, uzamış veya komplike FK geçiren, ateşle ilişkisiz rekürrensi olan çocuklarda veya gelişme geriliği veya nörolojik defisiti olan rekürren FK geçiren çocuklarda düşünülmelidir (Cuestas 2004, Patterson ve ark 2013). Postiktal dönemin uzadığı durumlarda konvülsiyonun devam edip etmediğini anlamak için çekilebilir (Duffner ve ark 2011).

FK geçiren çocuklarda konvülsiyon sonrası ilk bir hafta içinde çekilen EEG'lerde geçici nonspesifik bozukluklar (jeneralize diken dalga deşarjları, fokal keskin aktivite, biokspital teta yavaşlaması, multifokal diken aktivitesi gibi) görülebilmektedir. Ancak, bu bozukluklar FK'ya özgü, tanı koydurucu EEG bulguları değildir (Maytal ve Steele 2000).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ateşli dönemde görülen konvülsiyonlarda detaylı bir anamnez, sistemik ve ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı ve konvülsiyona neden olabilecek diğer nedenler dışlanmış olmalıdır (Yakut 2003, Özmen ve ark 2010).

Akut Semptomatik Konvülsiyonlar

MSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, apse gibi); salmonella ve shigella enfeksiyonları; hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar; intoksikasyon; ve konvülsiyona neden olabilecek ilaç (difenhidramin, oral antidiyabetikler, amfetamin, trisiklik antidepresanlar, kokain türevi ilaçlar, antikolinerjik ilaçlar gibi) alımına bağlı gelişen konvülsiyonlar akut semptomatik konvülsiyonlar olarak adlandırılır (Yakut 2003).

Non-Konvülsif Nörolojik Nedenler

Ürperme atakları (Shuddering ataklar): Sıklıkla 4-6. aylarda ortaya çıkan, başın hızla titremesi ve bunu takiben gövde ve omuzda benzer hareketle başlayan non-epileptik paroksizmal ataklardır. Bu hareketler selim seyirli olup 1-2 saniye sürer ve gün içerisinde birçok kez tekrarlar. İdrar yapma, korku ve emme gibi durumlar atakları tetkikleyebilir. Sıklıkla 6-8 yaşlarında herhangi bir tedavi gerektirmeden kaybolurlar (Tibussek ve ark 2008).

MSS enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan koreatetoz, hareket bozuklukları (tremor, kore, tik gibi) ve 6 ay ila 5 yaş arasında görülen katılma nöbetleri FK ile karıştırılabilir (Yakut 2003).

Non-Konvülsif Non-Nörolojik Nedenler

Rigor, ateş sırasında ortaya çıkan paroksizmal titremeler veya kas kasılmaları olarak tanımlanmakta olup sıklıkla bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateşli çocuklarda rigor gözlenmesi FK ile karıştırılabilir ancak FK'dan farklı olarak rigorda bilinç kaybı izlenmez. Refleks anoksik ataklar, ateşin tetiklediği vagal senkop olup FK'nın görüldüğü 6 ay ila 5 yaş arasında nadiren görülür (Yakut 2003).

Diğer Ateşli ve Epileptik Nedenler

Febril delirium, yüksek ateşin eşlik ettiği akut ve geçici konfüzyon durumu anlamına gelir. Febril deliriumda ekstremitelerde tonik-klonik hareketler ve göz kürelerinin geriye doğru dönmesi gibi konvülsiyonun karakteristik bulguları yoktur (Paul ve ark 2015).

Febril miyoklonus, esas olarak 6 ay ila 6 yaş arası çocukları etkileyen selim bir bozukluktur (Pappano ve Osborne 2007). Etkilenen çocuklar, tipik olarak ateş sırasında, çoğunlukla üst ekstremiteleri etkileyen miyoklonik seğirmelerle başvurur (Camfield ve Camfield 2015). Miyoklonik seğirmeler sık olmayabilir veya bir dakikada çok sayıda olabilir ve 15 dakika ila birkaç saat arasında sürebilir. (Pappano ve Osborne 2007, Miller ve ark 2008).

GEFS+, neden olan genleriyle (örn; SCN1A, SCN2A, SNC1B ve GABRG2) adlandırılan en az altı fenotipi olan sendromik, otozomal dominant bir bozukluktur. FK'nın aksine, GEFS+'da ateşli nöbetler 6 yaşından sonra devam eder ve miyoklonik, atonik veya absans nöbetler şeklinde olabilen afebril nöbetler de görülebilir (Scheffer ve Berkovic 1997, Wallace ve ark 2001, Mittal 2014, Zhang ve ark 2017).

Yeni başlayan refrakter status epileptikus (NORSE), aktif epilepsisi veya mevcut ilişkili nörolojik bozukluğu olmayıp belirgin akut veya aktif yapısal, metabolik veya toksik bir nedeni olmaksızın yeni başlayan refrakter status epileptikuslu hastalarda spesifik bir tanı olmaktan ziyade bir klinik tablo olarak tanımlanır (Hirsch ve ark 2018).

Febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), yaş sınırı olmayan, sonrasında febril veya febril olmayan status epileptikus görülen ve refrakter status epileptikusun

başlamasından 24 saat ile 2 hafta arasında ateşli hastalık öyküsü olan bir NORSE alt grubu olarak kabul edilmektedir (Hirsch ve ark 2018).

Ateşli bir çocukta, ilk febril nöbet atağını epilepsi, GEFS+ ve FIRES'e bağlı bir nöbetten ayırt etmek zordur. Epilepsi, GEFS+ ve FIRES tanısı yalnızca klinik semptomatolojinin gelişmesi ve laboratuvar çalışmalarıyla konulabilir.

2.1.9. Tedavi

FK tedavisindeki temel amaçlar konvülsiyonu durdurmak, tekrarlamasını önlemek, epilepsi riskini en aza indirmek ve aileyi bilgilendirerek ailenin ateş konusundaki korkusunu azaltmaktır. FK'ların çoğu hastaneye vardığında kendiliğinden sonlanır (Warden ve ark 2003).

Akut Tedavi

Konvülsiyonu durdurma amacıyla ilk tercih olarak intravenöz yoldan midazolam (0,05-0,2 mg/kg/doz), diazepam (0,2-0,3 mg/kg/doz) veya lorazepam (0,1 mg/kg, ülkemizde mevcut değil) verilir. Beş dakika geçmesine rağmen konvülsiyon hala devam ediyorsa aynı doz tekrarlanır. İkinci doz sonrasında da konvülsiyon devam ediyorsa fenitoin 20 mg/kg (iv) dozundan yüklenir. Konvülsiyonun devam etmesi halinde dirençli status epileptikus kabul edilerek hasta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır (Yakut 2003, Özmen ve ark 2010). Akut tedavide damar yolu açılmaması durumunda rektal diazepam (0.5 mg/kg) veya bukkal midazolam (0.2-0.5 mg/kg), intranazal midazolam (0.2 mg/kg) tedavileri uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda bukkal/intranazal midazolamın etkinliğinin rektal diazepamı göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (McIntyre ve ark 2005, Bhattacharyya ve ark 2006).

Febril status epileptikus nadiren kendiliğinden durur ve sıklıkla kontrol altına almak için birden fazla antiepileptik ilaç gerektirir (Seinfeld ve ark 2014). Başlangıç tedavisi lorazepamın (0,1 mg/kg) veya diazepamın (0,2 mg/kg) intravenöz verilmesinden oluşur. Beş dakikadan sonra nöbet devam ederse lorazepam (0,1 mg/kg) veya diazepam (0,2 mg/kg) dozu intravenöz olarak tekrarlanabilir. Nöbetin 10-15 dakika devam etmesi durumunda, 20 mgfenitoin eşdeğeri/kgdozda fosfenitoinveya 20 mg/kg dozda fenobarbital intravenöz olarak verilebilir. Bu yüklemelere rağmen nöbet devam ederse, yükleme dozundan 10 dakika sonra ek doz fosfenitoin (5-10 mg fenitoin eşdeğeri/kg) intravenöz olarak verilebilir. Diğer seçenek, 20 mg/kg dozda intravenöz fenobarbital, 20-40 mg/kg dozda valproik asit veya 20-60 mg/kg dozda levetirasetam vermektir (Betjemann ve Lowenstein 2015).

Nöbet devam ettiği sürece sıcaklık, solunum sayısı, kalp hızı ve kan basıncı takip edilmelidir (Capovilla ve ark 2009). Hastaneye getirilen çocuklar devamlı nabız oksimetre ile takip edilmelidir. Hipoksik çocuklara, SpO₂>%92 sürdürmek için nazal kanül, hood, yüz maskesi veya yüksek akımlı oksijen cihazı ile destek oksijen verilmelidir. Fazla kıyafetlerin ve battaniyelerin uzaklaştırılması ateşin düşürülmesine yardımcı olabilir. Ateş, çocukta huzursuzluğa neden olacak kadar yüksek ise antipiretik verilebilir. Vücut sıcaklığının normale dönmesi ileriki febril nöbetleri önleyemeyebilir; ancak oral antipiretik kullanımı çocuğu daha rahat hale getirebilir (Leung ve Robson 2007, Sadleir ve Scheffer 2007, Capovilla ve ark 2009, Leung 2011). Tabi ki mümkün olduğu durumlarda ateşin nedeni tedavi edilmelidir.

Profilaktik Tedavi

Basit FK'da profilaktik tedavi gereksizdir. Tanımlanmış risk faktörlerinden 2 veya daha fazlasının olması durumunda anti-epileptik ilaç profilaksisi önerilmekte olup bu risk faktörleri ilk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi, FK'nın komplike tipte olması, ailede FK öyküsü olması, FK öncesinde nörolojik bulgu veya nöromotor gelişme geriliği olması ve FK'nın en az 3 kez tekrarlamış olmasıdır (Yakut 2003). FK'da uzun süreli profilaktik tedavi, hastalar 3 gruba ayrılarak düzenlenir (Capovilla ve ark 2009).

Birinci grup; risk faktörü olmayan, 1 veya 2 kez FK geçiren hastalardan oluşur. Bu hastalarda profilaksi başlanması önerilmeyip yalnızca izlem önerilir.

İkinci grup; 15 dakikadan uzun süren nöbet öyküsü olan, 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip olup 2 veya daha fazla sayıda FK geçiren, sık tekrarlayan FK (12 saatte 2 kez, 6 ayda 3 kez veya 1 yılda 4 kez) öyküsü olan hastalardan oluşur. Bu hastalara intermitten (aralıklı) profilaksi verilir. İntermitten profilaksi, hastanın ateşi yükseldiği sırada ateş düşürücü önlemlerle birlikte oral ya da rektal yolla diazepam veya intranazal olarak midazolam (0,2 mg/kg/doz) uygulanması şeklindedir. İntermitten profilaksi, FK rekürrensini % 27'den %12'ye kadar düşürmektedir (Yakut 2003). Bu tedavi yöntemi; basit ve etkili olsa da doza bağlı olarak letarji, iritabilite ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri olabilmektedir. Aileler solunum depresyonu ve diğer olası yan etkiler açısından mutlaka uyarılmalıdır. İntermitten profilaksiye 12-18 ay veya çocuk 3-4 yaşlarına gelene kadar devam edilir (Menkes ve ark 2006). Diazepam alerjisi, miyastenia gravis veya glokom varlığı bu tedavi için kontrendikasyondur.

Üçüncü grup; 38°C'nin altında 2 veya daha fazla FK geçiren, ailenin ateşi fark edememesi ve diazepamın zamanında verilememesi nedeniyle 15 dakikadan uzun süren FK öyküsü olan veya diazepamın zamanında verilmesine rağmen 15 dakikadan uzun süren FK öyküsü olan hastalardan oluşur. Bu hastalarda günlük antiepileptik ilaç tedavisi önerilir (Capovilla ve ark 2009). Fenobarbital, FK'nın uzun süreli profilaksisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaçtır ve 4-5 mg/kg/gün dozunda verilmekte olup rekürrensi %4-13 oranında azalttığı bildirilmektedir. Sık görülen yan etkileri arasında dikkat dağınıklığı, irritabilite, agresyon, uyku bozuklukları ve bilişsel işlevlerde etkilenme bulunmaktadır. Valproik asit de en az fenobarbital kadar etkilidir. Davranış problemleri daha nadirdir ancak saç dökülmesi, kilo alımı, pankreatit ve karaciğer bozuklukları gibi önemli yan etkileri olabilmektedir ve 20-30 mg/kg/gün dozunda verilebilir (Koç ve ark 1993, Knudsen 2000).

Yapılan çalışmalarda sodyum valproat, fenobarbital veya intermittan oral/rektal diazepam profilaksisi ile FK rekürrensini azaldığını göstermesine karşın, epilepsi gelişimine etkisi olmaması ve antiepileptik ilaçların olası yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanımları AAP tarafından önerilmemektedir. Karbamazepin ile difenilhidantoin ise FK'da etkili olmadıklarından kullanılmamaktadırlar (Knudsen 2000).

Aile Eğitimi

FK tedavisindeki bir diğer önemli konuda, ailenin bilgilendirilmesi ve ailedeki anksiyetenin giderilmesidir. Çoğu aile, konvülsiyon esnasında çocuğunun ölmek üzere olduğunu zanneder (Öztürk ve ark 2011). Ailelere konvülsiyonun tekrar edebileceği konusunda bilgi verilmeli ve konvülsiyon sırasında neler yapmaları gerektiği konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Konvülsiyon sırasında sakin olmaları, herhangi bir şeyin akciğerlerine kaçmasını önlemek için çocuğu yan yatırmaları, konvülsiyon sonlanıncaya kadar çocuğun yanından ayrılmamaları, titreyerek kendine zarar vermesini önlemek için çocuğu sıkı tutmaları, ağızdan herhangi bir şey vermemeleri, çocuğun üzerine su dökmeleri ve yüzüne kolonya sürmemeleri anlatılmalıdır (Serdaroğlu 2003).

Ayrıca, anne ve babalar, FK'nın selim seyirli bir hastalık olduğu, beyinde herhangi bir hasar bırakmayacağı ve bu konvülsiyonların epilepsi ile ilişkili olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir (Serdaroğlu 2003).

Ailelere evde rektal diazepam bulundurmalarının gerekliliği anlatılmalıdır. Evde konvülsiyon süresinin uzaması halinde rektal diazepam uygulaması hakkında ailelere bilgi verilmelidir (Daoud ve ark 2002). Ayrıca, ateş kontrolünün nasıl yapılacağı ve

antipiretiklerin nasıl ve ne sıklıkta kullanılacağı hakkında da aileler bilgilendirilmelidir (Yakut 2003).

2.1.10. Takip

FK geçiren çocuklarda hastaneye yatış genellikle gerekli değildir. Basit FK geçiren, 18 aydan büyük, genel durumu iyi ve ateş odağı belirlenmiş olan hastalar acil serviste bilinç açıldıktan sonra yaklaşık 6 saat takip edilip sonrasında taburcu edilebilir. Eğer, FK geçiren bir çocuğun postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa, klinik durumu stabil değilse, yaşı 18 ayın altında ise, komplike FK geçirmiş ise, ev koşulları uygun olmaması gibi sosyal nedenler söz konusu ise, hastada meningeal irritasyon bulguları varsa veya konvülsiyona neden olan enfeksiyon/ateş odağı tanımlanamıyorsa hastanede yatırılıp takip edilmelidir (Baumann ve Duffner 2000).

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini, ilk kez 1919-1920 yılları arasında bir vitamin olarak sınıflandırılmıştır. 1923 yılında Goldblatt ve Soames, deride yerleşik halde bir D vitamini öncülü olduğunu ve güneş ışınlarının etkisiyle yağda eriyen D vitamininin üretildiğini bulmuşlardır (Hess ve ark 2002). Almanya’da 1930 yılında yapılan bir çalışmada, derideki D vitamini öncülü olan 7-dihidrokokalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D3’e dönüştüğünü ve buna bağlı olarak D vitamini düzeylerinin mevsimsel farklılıklar sergilediğini göstermişlerdir(DelUCA 2004).

2.2.1. Kaynakları

Doğal Kaynaklar

D vitamininin asıl doğal kaynağı ciltte 7-dehidrokolesterolün ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruz kalmasıyla, temel olarak vitamin D3 olarak üretilen D vitamindir. Vücuttaki toplam D vitamininin yaklaşık %90 ila %95’inin güneş ışığından üretildiği bilinmektedir. Güneş ışığına fazla maruziyet sonucu D vitamini inaktif formuna dönüşebilmekte olup bu durum neden aşırı maruziyet durumunda toksisite gelişmediğini açıklamaktadır. Güneşe maruziyetin ardından provitamin D3’ tenizomerizasyonla vitamin D3 sentezlenir.Yapılan bir çalışmada, vücudun %6’sının her hafta 5 dakika süreyle güneş ışığına maruz bırakılmasıyla vücutta yaklaşık 1000 ünite D vitamini sentezlendiği bildirilmiştir (Serrano 2018).

Güneş ışığıyla vitamin D3 üretimini etkileyen temel faktörler arasında maruziyet süresi, hangi mevsimde ve günün hangi saatinde olunduğu, hangi paralelde yaşanıldığı ve uygun ultraviyole ışık sayılabilir (van Schoor ve Lips 2017). Deriden vitamin D3 üretimini etkileyebilen bir diğer faktör de melanin pigmentidir. Melanin, özellikle vitamin D3 sentezi için gerekli olan 290-320 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları absorbe eder (Hatun ve ark 2003). Bu nedenle, deri rengi koyu olan bireylerde aynı miktarda D vitamininin sentezlenmesi için daha uzun süre güneş ışığı maruziyeti gerekmektedir (Özkan ve Yıldırım 2007). Ayrıca, dalga boyu 320 nm'den düşük olan güneş ışınları pencere camından geçemediğinden dolayı cam arkasından güneşlenmenin D vitamini üretimi açısından faydasızdır (Wagner ve ark 2008).

Nütrisyonel Kaynaklar

D vitamini, az miktarda diyet kaynaklı olarak da alınabilir. Özellikle süt, yumurta sarısı, ton balığı, somon balığı, sardalya, brokoli ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden zengindir (Hasanoğlu 2010). Bitkisel kaynaklardan vitamin D2 olarak ve hayvansal kaynaklardan vitamin D3 olarak besinlerle alınır. Bağırsaklardan %90'lara varan oranlarda emilen besin kaynaklı D vitamini şilomikron yapısına katılır, sistemik dolaşıma geçer ve D vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) aracılığıyla karaciğere taşınır (Holick 2006, Shin ve ark 2010). Bazı besinlerde bulunan D vitamini içerikleri Tablo 2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Besinlerin D Vitamini İçerikleri (Kreiter ve ark 2000)

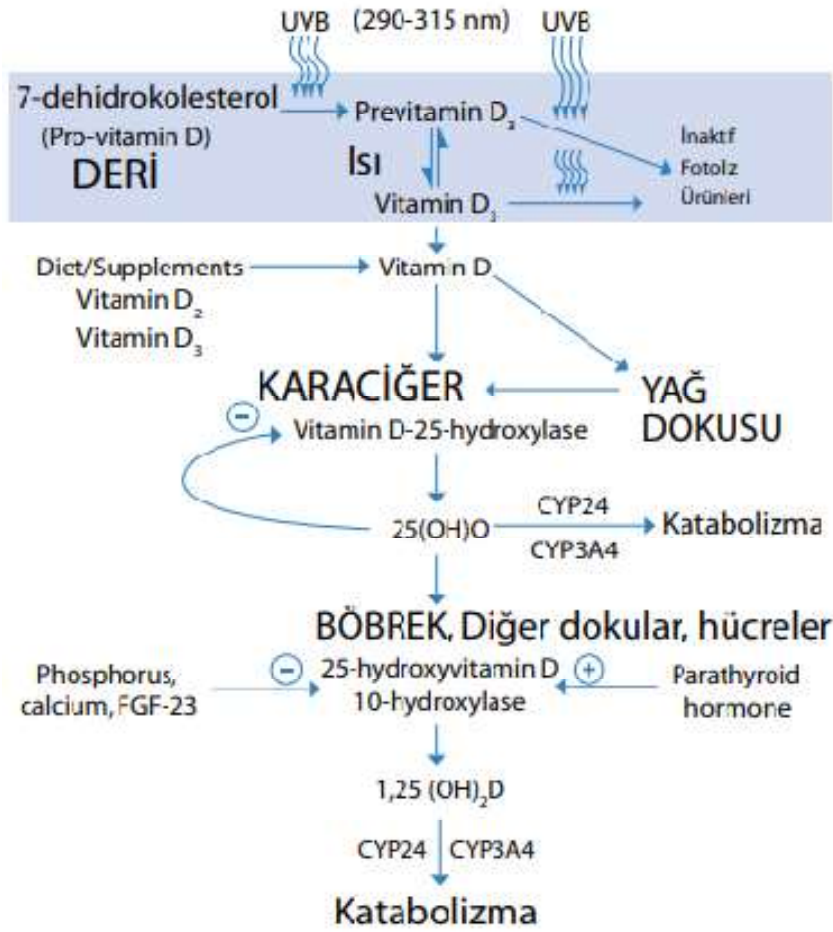
	D vitamini içeriği (IU/100 gr)		D vitamini içeriği (IU/100 gr)
Hayvansal gıdalar		Bahklar	
Biftek	13	Sardalya	1500
Karaciğer	20-40	Somon	220-440
Anne sütü	0-10	Karides	150
İnek Sütü	0.3-4	Uskumru	120
Tereyağı	35		
Peynir	12	Bitkisel Gıdalar	
Kaymak	50	Pancar	0.2
Yumurta sarısı	25	Lahana	0.2

2.2.2. Fizyolojisi

D vitamini sentezi, epidermiste yer alan 7-dehidrokolesterolün B halkasının UVB ışınlarının etkisiyle ayrılmasıyla başlar. Bir sekosteroid olan kolekalsiferol (vitamin D3) fotoizomerizasyon sonucu meydana gelir. D vitamini sırasıyla deri, karaciğer ve böbrekte metabolize olur. Vitamin D3, karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25-

hidroksi vitamin D₃'e (25-OH-D₃) dönüşür. 25-OH-D₃'ün yarı ömrü 21 gün olup değerinin <20 ng/mL olması eksiklik, 20-32 ng/mL olması yetersizlik, 32-100 ng/mL arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (Engelsen ve ark 2005).

25-OH-D₃, böbrekte bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e (1,25(OH)₂-D₃) dönüşür. 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi serum Ca, P ve parathormon (PTH) düzeylerine göre düzenlenir (Ohyama ve ark 1994, Hoenderop ve ark 2004, Ünal ve ark 2012). D vitamini ve ilişkili minerallerin metabolizmasının bir gösterimi Şekil 2.1'de sunulmuştur.



Şekil 2.1. D Vitamini, Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması (Yavuz ve ark 2014)

Ayrıca, D vitamininin temel metabolitleri olan 25-OH-D₃, 1,25(OH)₂-D₃ ve 24,25(OH)₂-D₃'ün kan beyin bariyerini geçtiği ve böylece beyinde metabolizmalarının var olduğu tespit edilmiş ve son yıllarda vitamin D ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (Sonmez ve ark 2015, Heischmann ve ark 2016).

2.2.3. Sistemik Etkileri

D vitamininin en aktif formu olan 1,25(OH)₂-D₃, etkisini genomik ya da genomik olmayan yollarla gösterir. Genomik etkisi hücre nükleusunda bulunan Vitamin D Reseptörü (VDR) aracılığı ile olur, genomik olmayan etkisini ise voltaj bağımlı Ca kanalları ile gerçekleştirir (Högler 2015).

Aktif D vitamininin temel işlevi, renal ve intestinal Ca ve P emilimini sağlamak ve PTH'yla birlikte organizmanın Ca ve P dengesini korumak; bu minerallerin metabolik fonksiyon ve kemik mineralizasyonu için yeterli seviyede tutulmasını sağlamaktır (Hatun ve ark 2003). Bu etkisini bağırsaktan Ca ve P emilimini kolaylaştırıp, böbreklerden de fosfor geri emilimini uyararak gerçekleştirir. D vitamini olmadığında diyetdeki kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı bağırsaktan emilir (Sözen 2011).

Kemiklerde osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak kemik rezorbsiyonuna neden olurken, diğer yandan osteoblastları uyararak alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin sentezini sağlar (Holick 2003, Pludowski ve ark 2018).

Vitamin D için asıl hedef vücuttaki kalsiyum dengesini sağlamak olsa da VDR'nin beyin, kolon, prostat, düz kas, makrofajlar ve endotel gibi pek çok dokuda bulunduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂-D₃ bu bölgelerde çekirdekteki VDR'ye sitozolik bir hormon gibi bağlanarak lokal olarak 1,25(OH)₂-D₃ üretilmesini sağlayabilmektedir. D vitamini bu bölgelerde yaklaşık 200 kadar geni (kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) regüle ederek hücre büyümesi ve farklılaşması ile böbreklerden renin, pankreastan insülin ve lenfositlerden sitokin salınımını kontrol eder. Son yıllarda 1,25(OH)₂-D₃'ün, NGF gibi proteinler üzerinde düzenleyici rol oynayarak MSS'de bir nörotransmitter gibi hareket ettiği öne sürülmektedir (Sözen 2011, Högler 2015).

Yapılan çalışmalarda düşük D vitamini düzeyi ile kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Plotnikoff ve Quigley 2003). Ayrıca, insanlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyi ile multiple skleroz (MS), enflamatuvar bağırsak hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (Munger ve ark 2006, Cooper ve ark 2011, Del Pinto ve ark 2015).

2.2.4. D Vitamini ve Merkezi sinir sistemi

D vitamininin, MSS üzerindeki etkisi konusunda bilinenler sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında, beyin dokusunda afinitesi yüksek D vitamini reseptörleri saptanmıştır.

Bunun ardından, insanlarda BOS'da D vitamini metabolitlerinin varlığı gösterilmiştir (Balabanova ve ark 1984).

D vitamini reseptörleri lateral ventrikül, substantia nigra, hipotalamus ve periakvaduktal gri cevher gibi nöronal hücrelerde ve mikroglialar gibi nöronal olmayan hücrelerde saptanmış ve bu bölgelerde 1-alfa hidroksilaz aktivitesi olduğu gösterilmiştir (Eyles ve ark 2005). Ayrıca D vitamininin MSS'de parakrin ve otokrin etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (Morris ve Anderson 2010).

D vitamininin özellikle gelişmekte olan nöronlarda baskın olarak bulunan NGF'nin sinyal iletiminde güçlü bir düzenleyici etkisinin olduğu ve bu sayede nöronların gelişiminde ve migrasyonunda önemli olabileceği öne sürülmüştür. Hücre kültürü çalışmalarında NGF aktivitesiyle korele olarak, D vitamininin nöronlarda akson uzunluğunu arttırarak sinyal yollarının gelişimini modüle ettiği ve beyindeki nöronların migrasyonunu ve işlevselliğini etkilediği gösterilmiştir (Sanchez ve ark 2009).

D vitamininin reaktif oksijen türlerinin düzeyini azaltması, nöroprotektif etkisini açıklayan bir diğer mekanizmadır. D vitaminin glia ve nöronlarda antioksidan aktiviteyi arttırıp ölü hücrelerde reaktif oksijen türlerini azalttığı bilinmektedir (Ibi ve ark 2001).

Nörosteroidler beyin hücre büyümesinde etkilidir ve embriyonik dönemin başlarında dahi beyin hücrelerindeki D vitamini reseptörlerine etki etmektedir (Eyles ve ark 2013). Prenatal dönemde, geçici D vitamini eksikliğine bağlı beyin gelişimi olumsuz etkilenmekte olup lateral ventriküllerde genişleme ve diferensiyasyonda gecikmeler görülmektedir (Eyles ve ark 2003).

D vitamini nöroprotektif etkisini, büyüme faktörlerinin üretimi ve salınımı, nöromediatörlerin sentezi, hücre içi Ca düzeylerinin düzenlenmesi ve beyin dokusunun oksidatif hasarda korunması yoluyla göstermekle birlikte NGF düzeylerini artırarak nöron farklılaşmasına da katkı sağlar (Brown ve ark 2003).

Düşük D vitamini düzeyleri, başta şizofreni, otizm, Alzheimer hastalığı, depresyon ve Parkinson hastalığı gibi birçok nöropsikiyatrik bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra, D vitamininin travmatik beyin hasarı sonrasında nöroenflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Cekic ve ark 2009).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, D vitamini düşüklüğü ile epilepsi arasında ilişki olduğu gösterilmiş olup (Sonmez ve ark 2015), D vitamininin antikonvülsan etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Scorza ve ark 2010). Yapılan bir çalışmada da D vitamini ile

yenidoğan nöbetleri arasında bir ilişki olduğu ve D vitamini desteği ile nöbet kontrolünün sağlandığı bildirilmiştir (Oki ve ark 1991).

2.2.5. D Vitamininin İmmün Sistem ile İlişkisi

İmmün sistem; dışardan gelen yabancıorganizmalara karşı self-tolerans göstererek vücudu savunur. Periferik kandaki mononükleer hücrelerdeVDR'nin, D vitamininin immün regülasyonda rol oynadığı anlaşılmıştır (Manologas ve ark 1986, Morris ve Anderson 2010). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, D vitamini düşüklüğünün enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu ve otoimmüniteyi arttırdığı öne sürülmüştür (Bikle 2009).

D vitamini, B hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını inhibe ederek immünoglobulinlerin sekresyonunu azaltır (Mattner 2000) ve T hücre proliferasyonunu baskılayarak Th1 hücrelerin Th2 hücrelerine kaymasını sağlar (Adorini 2001) ve nihai olarak Th2 farklılaşmasını ve aktivasyonunu artırarak otoimmüniteyi önler (Tang ve ark 2009).

Bununla birlikte D vitamini, T hücre olgunlaşması üzerinde de etkilere sahiptir; enflamatuvar Th17 fenotipinden ve regülatuar T hücrelerine indüksiyonu kolaylaştırarak enflamatuvar sitokinlerin (IL-17, 21 gibi) üretimini azaltır ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (Penna ve ark 2005, Daniel ve ark 2008, Piemonti ve ark 2000). Ayrıca D vitamini, monositleri inhibe ederek IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (Szeles ve ark 2009, Wang ve ark 2004).

2.2.6. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği ve yetersizliği (25-OH-D3<20 ng/mL) pediatrik yaş grubunda yaklaşık olarak %15 dolaylarındadır. Bu oran ülkelere, güneş maruziyetine, cilt rengine ve günlük destek D vitamini alınıp alınmamasına göre değişkenlik göstermektedir (Mansbach ve ark 2009).

Günümüzde D vitamini eksikliği ve yetersizliğine yönelik kesin bir referans aralığı bulunmamaktadır. Örneğin; Endocrine Society'nin 2016 yılında yayınladığı raporda D vitamini düzeyinin <12 ng/mL olması eksiklik, 12-20 ng/ml arasında olması yetersizlik ve 20-100 ng/mL arasında olması normal olarak kabul edilirken (Munns ve ark 2016), British Pediatric and Adolescent Bone Group" tarafından 25-OH-D3 vitamini düzeyi 10 ng/mL'nin altında iken kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25-OH-D3 vitamini düzeyi <10 ng/mL olması eksiklik, 10-20 ng/mL arasında olması ise yetersizlik olarak tanımlanmıştır (Saggese ve ark 2015). Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği ise

25-OH-D3 düzeyinin 15-20 ng/mL arasında olmasını yetersizlik, <15 ng/mL olmasını eksiklik ve <5 ng/mL olmasını ise ağır eksiklik olarak tanımlamıştır (Özkan ve Karagüzel 2014). Ancak, D vitamini eksikliğinde beklenen bulgulardan biri olan PTH artışının, 25-OH-D3 vitaminin 30 ng/mL'in altında iken geliştiğini gösteren ve eksiklik için kabul edilmesi gereken eşik değerin 30 ng/mL olması gerektiğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Han ve ark 2013).

Plasentadan fetusa D vitamini geçişi için en kritik dönem, fetal iskeletin kalsifiye olmaya başladığı üçüncü trimestirdir (Greer 2001). Annede D vitamini seviyesi yeterli olsa bile anne sütünde az bulunması nedeniyle sadece anne sütüyle beslenen süt çocuklarında eksikliği görülür (Henderson 2005).

Deride D vitamini sentezi güneşe maruziyet ile artar. Koyu ten rengine sahip bireylerde, melaninin güneş ışınlarını engellemesine bağlı olarak D vitamini sentezi azalır. Yapılan bir çalışmada, hergün saat 10:00-15:00 saatleri arasında kolların ve bacakların 10-15 dakika süreyle güneş ışığına maruz bırakılmasıyla deriden yeterli miktarda D vitamini sentezinin gerçekleştiği gösterilmiştir (Misra ve ark 2008).

Doğal D vitamini kaynakları arasında kırmızı et, yumurta sarısı ve karaciğer ile sardalya, somon ve uskumru gibi balık türleri bulunmaktadır. Bu doğal kaynaklar çocuklar tarafından çok az tüketildiğinden D vitamini eksikliği daha sık ortaya çıkmaktadır (Kreiter ve ark 2000)

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Yağlara bağlanıp dolaşıma daha az salınmasından dolayı obezlerde D vitamini düzeyleri daha düşüktür (Reis ve ark 2009).

D vitamini eksikliği kronik antikonvülsan ilaçlar, antiretroviral ilaçlar ve steroid kullanımına bağlı olarak da görülebilir. Ayrıca yağ malabsorpsiyonuna neden olan hastalıklarda (kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu, Çölyak hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi) ve 1 alfa hidroksilaz ve/veya 25 hidroksilaz enzimlerinin eksikliğiyle seyreden genetik hastalıklarda da D vitamini eksikliği görülür (Thacher ve Levine 2017).

2.3. SİTOKİNLER

2.3.1. Genel Özellikleri

Sitokinler, konağın enfeksiyona karşı yanıtında kilit rol oynar ve ateşin yükselmesi ve akut faz proteinlerinin sentezlenmesi gibi pek çok etkiye sahiptir. Lökosit göçü ve fonksiyonu,

hematopoez, anjiogenez ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Periferdeki monositlerden ve MSS'deki astrositler ve glial hücrelerce üretilirler. Periferde sentezlenen sitokinler, kan-beyin bariyerini aşarak ateş patogenezinde rol oynayabilirler. Sitokinlerin başlıca etkileri şu şekilde sıralanabilir (Kielian ve Hickey 2000, Tsai ve ark 2002):

- Arttırarak veya baskılayarak immün yanıtı düzenlemek
- Lenfoid hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamak
- Enflamasyonda rol alan hücreleri aktive etmek ve reaksiyonun gerçekleştiği bölgede kalmalarını sağlamak
- Hematopoezi regüle etmek
- Ateş ve akut faz yanıtını oluşturmak
- Biyolojik maddelerin ve bazı hormonların sentezini ve salınımını regüle etmek.

Sitokinler, doğal immün yanıtlarda doğal katil (natural killer) hücreler ve makrofajlar tarafından, edinsel immün yanıtlarda T lenfositler tarafından salgılanmaktadır (Abbas ve ark 2007). Enflamasyonda rol oynayan sitokinler pro-enflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır. IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α erken yanıtta sorumlu temel pro-enflamatuvar sitokinler olup diğer pro-enflamatuvar sitokinler IFN- γ , transforming growth faktör (TGF- β), IL-2, IL-8, IL-11, IL-17 ve IL-18'dir. Pro-enflamatuvar sisteme karşı çalışarak enflamatuvar reaksiyonların yoğunluğunu kontrol eden sitokinler de anti-enflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır. Bunların başında IL-4, IL-10 ve IL-13 gelmektedir. Diğer anti-enflamatuvar sitokinler IL1RA, IFN- γ , IL-6, IL-16 ve TNF'nin çözünebilir reseptörleridir (Vezzani ve Granata 2005).

Lenfositler, yüzey proteinleri ile ayırt edilirler. Bu proteinlerin standart adlandırması "cluster of differentiation" (CD) sayısal tanımlamasıyla olur. B hücreleri humoral immünitede rol alırken T hücreleri hücre sel immünitede rol alır (Ichiyama ve ark 2004). Antikor üretimi için B lenfositlerine ve fagositoz için fagositlere yardım etmelerinden dolayı CD4+ T hücreleri yardımcı T hücreleri (Th) olarak adlandırılırken CD8+ hücreler, hücre içi mikropları barındıran hücreleri yok etmesinden dolayı sitotoksik hücreler olarak adlandırılır (Abbas ve ark 2007).

Sitokin salgılama özelliklerine göre yardımcı T hücreleri Th1 ve Th2 hücreleri olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-12 Th1 yönünde farklılaşmayı sağlar ve Th1'in temel sitokinleri TNF- α ve IFN- γ 'dır. Th2 yönünde farklılaşmayı sağlayan sitokin ise IL-4 olup IL-10 ile birlikte Th2'nin temel sitokinlerini

oluşturur. Makrofajlar tarafından üretilen IL-6, Th2 yönünde farklılaşmayı uyaran sitokinlerden biridir (Sompayrac 1999).

Th1 sitokinleri, CD8⁺ sitotoksik T hücrelerini ve yardımcı T hücrelerini uyarak patojene karşı yanıtı ve enflamasyonu artırır. Patojen ortadan kaldırıldığında veya azaldığında yanıt Th2 yönüne döner. Th2 sitokinleri bu hücrelerin aktivasyonunu azaltarak enflamatuvar yanıtı azaltır ve T hücrelerini istirahat hallerine döndürür (Özbal 2000).

Th1 ve Th2 alt grupları arasında dengesizlik ortaya çıkması uygunsuz reaksiyonlara neden olabilir. Th1 hücrelerinin aşırı aktivasyonu otoimmün hastalıklara neden olabilirken, Th2 hücrelerinin aşırı aktivasyonu alerjik durumların alevlenmesiyle sonuçlanabilmektedir (Abbas ve ark 2007).

Aktive T lenfositlerce salınan sitokinler “lenfokin”, aktive monosit ve makrofajlarca salınanlar “monokin” ve lökositler arasında etkileşime neden olanlar ise “interlökin” olarak adlandırılmaktadır (Abbas ve Litchman 2005).

2.3.2. Merkezi sinir sisteminde Sitokinler

Merkezi sinir sistemi ve sitokinler arasında iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Sistemik dolaşımdan gelen veya MSS’de üretilen sitokinler farklı hücre tipleri üzerinde etki göstererek her biri diğerinin sentez fonksiyonunu düzenler. Buna ek olarak sitokin üretiminin regülasyonunda nörotransmitterlerin, kotransmitterlerin ve çeşitli mediyatörlerinde etkisi bulunmaktadır.

Sağlıklı bir beyinde, normalde pro-enflamatuvar sitokin ekspresyonu zayıftır ve anti-enflamatuvar sitokinlerin karşıt etkileri ile denge sağlanır. Anti-enflamatuvar sitokin ekspresyonunun baskın olması, nöronal hücrelerin korunmasını ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlar. İskemi ve enflamasyon gibi durumlar pro-enflamatuvar sitokinlerin, nitrik oksit gibi mediyatörlerin ve serbest radikallerin artışına neden olarak yardım sinyali kesintiye uğrar ve apoptoz ile hücre ölümüyle sonuçlanır (Szelényi 2001).

2.3.3. Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Özellikleri

Pro-enflamatuvar sitokinler, enflamatuvar yanıtta önemli rollere sahiptir. MSS’deki astrositler ve glial hücrelerce üretilen TNF- α , kan-beyin bariyerinin damar geçirgenliğini artırır, damarlardaki endotel hücrelerine hasar verir ve oligodendrositlerin ve myelinin nekrozuna neden olur. Konağın enfeksiyona karşı yanıtının kilit başlatıcısıdır ve temel etkileri ateşin yükseltilmesi, akut faz proteinlerinin sentezi ve lökositozdur (Helminen ve

Vesikari 1990). Pro-enflamatuvar sitokinlerin başlıca rolleri şunlardır (Ishizaki ve ark 2009):

- Hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması
- Nötrofil sayısında artış
- Damar endotelinde prokoagülan yolların aktivasyonu
- Kapiller geçirgenliğin artması
- Kompleman aktivasyonu
- Sitokin havuzunun giderek büyümesini sağlama,
- Nöropeptid sekresyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktive edilmesi
- Ateşin yükseltilmesi ve akut faz proteinlerinin sentezinin uyarılması
- Adezyon moleküllerinin sentezi
- Kemotaksis,
- Araşidonik asit türevlerinin sentezlenmesi

2.3.4. Çalışılan Sitokinler

IL-1 β

IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki temel proteinden oluşan IL-1 ilk olarak ateşi indüklediğinden dolayı “insan lökositik pirojen” olarak tanımlanmıştır. IL-1 makrofajlar, monositler, lenfositler, keratinositler, mikroglialar, megakaryositler, nötrofiller, fibroblastlar ve sinoviyal hücreler tarafından eksprese edilir. IL-1 α ve IL-1 β benzer biyolojik özelliklere sahip olmakla birlikte lokalizasyon, matürasyon ve sekresyon açısından farklılık göstermektedir. IL-1 α biyolojik olarak aktif formda sentezlenirken IL-1 β inaktif formda sentezlenip Caspase-1 enzimi ile aktive olması gerekmektedir (Dinarello 2009).

IL-1, edinsel immün sistem fonksiyonlarını düzenleyen doğal immün sistemde önemli bir role sahiptir. IL-1 α ve IL-1 β 'nın her ikisi de potent pro-enflamatuvar proteinlerdir ve immünkompetan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde çeşitli arttırıcı etkilere sahiptir (Dinarello 1996). IL-1 β , potent bir nötrofil kemoatraktanı olan IL-8 gibi kemokinlerin sentezini indükler (Mitsuyama ve ark 1994). Buna ek olarak IL-1 β , enflamatuvar yanıtları başlatıp arttırarak pek çok otoimmün ve enflamatuvar hastalıkta rol oynamaktadır (Fell ve Jubb 1977). Farelerle yapılan bir çalışmada IL-1 β 'nın deneysel febril konvülsiyon modeli oluşturmak için kullanıldığı ve IL-

IL-1β'nın insanlarda febril konvülsiyon gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Dubé ve ark 2005).

IL-10

IL-10 temel olarak monositler, T hücreleri (esas olarak regülatör T hücreleri), B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilir (Coquet ve ark 2007). Yakın zamanda mast hücrelerinin de IL-10 ürettiği ve dolayısıyla lökosit infiltrasyon hızını ve enflamasyonu sınırladığı bildirilmiştir (Good ve ark 2006).

IL-10, enflamatuvar yanıtın kilit regülatörlerinden biridir. İmmünoşüpresif etkileri, konağı mikrobiyal enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara karşı aşırı yanıt oluşturmaktan korur. Primer fonksiyonu, makrofaj ve dendritik hücrelerdeki Toll-like reseptör (TLR) agonistlerinin indüklediği sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini sınırlandırmaktır. IL-10, bu hücrelerdeki MHC sınıf II moleküllerin ve kostimülatör moleküller olan CD80/CD86'nın yüzey ekspresyonunu azaltıp düzenleyerek (down-regülasyon) makrofaj/monosit fonksiyonlarını direkt olarak etkiler (Bettelli ve ark 2007). Buna ek olarak IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerin, monosit kemoatraktan protein (MCP) ve makrofaj enflamatuvar protein (MIP) gibi kemokinlerin ve kemokin reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe eder (Zeng ve ark 2005, Bettelli ve ark 2007). Ayrıca IL-10, B hücrelerin yaşam süresi ile onların proliferasyonunu, farklılaşmasını ve izotip değişimini artırır (White ve ark 2007).

IL-17

IL-17'nin başlangıçta aktive hafıza CD4+ T hücreleri tarafından eksprese edildiği bulunmuştur (Yao ve ark 1995). IL-17 reseptörleri fibroblastlar, epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, B lenfositler, T lenfositler, miyelomonositik hücreler ve kemik iliği stromal hücrelerde bulunmaktadır (Moseley ve ark 2003, Silva ve ark 2003).

IL-17'nin granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) gibi koloni stimüle edici faktörleri ve metalloproteazları indüklediği gösterilmiştir (Awane ve ark 1999, Jovanovic ve ark 2000, Jones ve Chan 2002, Laan ve ark 2003). Bu faktörleri indüklemesine bağlı olarak, IL-17'nin nötrofillerin göçü ve aktivasyonunda yüksek bir potansiyele sahiptir (Ye ve ark 2001). Yapılan araştırmalarda MS hastalarının kan ve BOS'da artmış IL-17 mRNA düzeyleri saptanmış olmakla birlikte IL-17'nin bu hastalıktaki rolünü araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. MS ile ilgili yapılan son çalışma verileri, IL-17'nin kan-beyin

bariyerini bozarak MSS’de enflamasyonu hızlandırdığını öne sürmektedir (Kebir ve ark 2007).

Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

Sinir büyüme faktörü (NGF), periferik ve merkezi sinir sistemindeki nöronların üretilmesini, yaşam süresini, farklılaşmasını ve ölümünü düzenleyen nörotrofinler grubunun üyesidir. Etkilerini, tropomiyozin reseptör kinaz A (trkA) reseptörü ve p75 reseptörü olmak üzere iki transmembran reseptörü aktive ederek gösterir. NGF’nin salınımına TNF- α ve IL-1 β ’nin öncesinde salınması aracılık eder. Keratinositler ve mast hücrelerinin de önemli NGF kaynakları olduğu düşünülmektedir (Petruska ve Mendell 2009).

NGF duyu nöronlarındaki lif büyümesinin, hücre yaşam süresini düzenleyen apoptotik süreçlerin ve nosiseptif yanıtların kontrolünde önemli bir role sahiptir (Norman ve McDermott 2017). NGF’nin mast hücreleri ve nötrofiller üzerindeki stimülatör etkisi pro-enflamatuvar bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Ancak, pek çok deneysel modelde sistemik olarak verildiğinde NGF’nin in vivo olarak enflamasyonu baskıladığı gözlenmiştir. (Banks ve ark 1984, Amico-Roxas ve ark 1989). Bu paradoksun nedeni halen net olarak anlaşılamamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, lenfosit kökenli NGF’nin enflamatuvar reaksiyonlar sırasında sinir sistemi ve diğer konak dokuları koruduğu ortaya koyulmuştur (Hohlfeld ve ark 2000).

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda intrauterin dönemde D vitamini eksikliği oluşturulan hayvanların beyin dokusunda nörotrofinlerden NGF’nin azaldığı bulunmuş ve bu bulgu, D vitaminin, beyin dokusundaki etkilerini NGF üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmüştür (Eyles ve ark 2003). Ayrıca 1,25(OH) $_2$ -D $_3$ vitaminin embriyonik glial hücrelerde NGF üretimini arttırdığı ve bunun sonucunda D vitaminin beyin dokusu gelişimi için önemli olduğu sonucu çıkarılmıştır (Wion ve ark 1991, Neveu ve ark 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Temmuz 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Poliklinikleri ile Çocuk Acil Servisine ilk kez basitfebril konvülsiyon (nöbeti 15 dakikadan kısa süren, aynı gün içerisinde tekrarlamayan, jeneralize nöbeti olanlar) geçirme nedeniyle başvuran (Hasta grubu), dahaöncesinde ve başvuru sırasında konvülsiyon geçirmeyen, menenjit, ensefalit gibi MSS enfeksiyonu bulguları olmayan ve kronik birhastalığı bulunmayan üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu gibi akut ateş şikayeti ile başvuran (ateşli kontrol grubu) ve konvülsiyon geçirme öyküsü olmayan nöromotor gelişme geriliği, anemi, septisemi, akciğer hastalığı, metabolik hastalık, romatolojik hastalık, kronik böbrek yetmezliği, çocukluk çağı primer ve sekonder immünyetmezliği gibi kronik herhangi bir rahatsızlığı olmayan ve rutin sağlam çocuk takibi, büyüme geriliği, halsizlik ve iştahsızlık gibi farklı şikayetlerle başvuran (sağlıklı kontrol grubu) 6 ay ile 60 ay arası hastalar dahil edildi. Hasta grubunda 34, ateşli kontrol grubunda 35 ve sağlıklı kontrol grubunda 36 hasta olmak üzere toplam 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan çalışmaya katılım öncesinde yazılı onam alındı. Bu çalışmayla FK'lı çocuklarda D vitamin düzeyinin değerlendirilmesi, FK'da NGF düzeyinin değerlendirilmesi ve FK patogenezinde yer alan pro-enflamatuvar (IL-1 β , IL-17) ve anti-enflamatuvar (IL-10) sitokinlerle 25-OH-D3 vitamini ve NGF arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda yaş, cinsiyet, D vitamini takviyesi alma durumu ve güneş ışığına maruziyet süresi sorgulandı ve kilo, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Bunlara ek olarak ateşli kontrol grubundaki hastaların başvuru anındaki vücut sıcaklıkları ile hasta grubunda başvuru esnasındaki vücut sıcaklığı, ateşin başlangıç zamanı ile konvülsiyon geçirilmesi arasında geçen süre, konvülsiyon tipi, konvülsiyon süresi, akraba evliliği olup olmadığı ve ailede FK ve/veya epilepsi öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Tüm gruptan tam kan sayımı ile kanda glukoz, sodyum (Na), potasyum (K), Ca, P, Mg, klor (Cl), kreatinin (Cr), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ALP, PTH ve 25-OH-D3 vitamini düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımı, EDTA'lı tüplere alındı. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya rutin laboratuvarında Mindray BC-6200 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co Ltd, Shenzhen, Guangdong sheng, Çin) otoanalizöründe Mindray firmasının orijinal kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü. Venöz kan örnekleri rutin biyokimya

tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4°C, 1.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı, rutin biyokimya tetkikleri (glukoz, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, Cr, ALT, AST, ALP) Roche Cobas C702 (Roche, Mannheim, Almanya) cihazında spektrofotometrik yöntemle,PTH ve D vitamini numuneleri Roche Cobas C601 (Roche, Mannheim, Almanya) cihazında elektroillüminesans yöntemi ile çalışıldı. IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF düzeyleri çalışılincaya kadar artan serum örnekleri -80 °C’ de New Brunswick U570 (NewBrunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklandı. IL-1 β , IL-10, IL-17 veNGF düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında EnzymeLinked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Serum IL-1 β düzeyinin ölçümü için Human IL-1 β ELISA BT-Lab (E0143 Hu Bioassay Technology LaboratoryInc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan IL-1 β düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (Bio Tek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-1 β sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Serum IL-10 düzeyinin ölçümü için Human IL-10 ELISA BT-Lab (E0102 Hu Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Serum IL-17 düzeyinin ölçümü için Human IL-17 ELISA BT-Lab (E4458 Hu Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan IL-17 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-17 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Serum NGF düzeyinin ölçümü için Human NGF ELISA BT-Lab (E2102 Hu Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan NGF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA

kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NGF sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (2019/2122 sayılı ve 18.10.2019 tarihli) alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteğiyle yürütülmüştür (Proje No: 201518003).

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ise sıra ortalaması-median olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren parametreler ANOVA ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ANOVA sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılıkların elde edildiği durumlarda, çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD (varyansların homojenliği sayıtlısının karşılandığı durumlarda) ve Games-Howell (varyansların homojenliği sayıtlısının karşılanmadığı durumlarda) testleri kullanılmıştır. Yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılıkların elde edildiği durumlarda ise çoklu karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi yürütülmüştür. $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmanın örneklemini, 34'ü (% 32,4) FK hastası, 35'i (% 33,3) ateşi olup havalesi olmayan hastalar (ateşli kontrol grubu) ve 36'sı (% 34,3) herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve nörolojik açıdan sağlıklı bireyler olmak üzere 105 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcıların 61'i (% 58,1) erkek, 44'ü (% 41,9) kızdı (Tablo 4.1).

Yaş, cinsiyet, kilo, boy, baş çevresi, D vitamini desteği alma durumu ve güneş ışığına maruziyet süresi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1-4.5).

Tablo 4.1. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımları

Cinsiyet		Hasta Grubu	Ateşli Kontrol Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	Toplam	χ^2	p
Erkek	N	17	22	22	61	1,376	0,503
	%	50,0	62,9	61,1	58,1		
Kız	N	17	13	14	44		
	%	50,0	37,1	38,9	41,9		
Toplam	N	34	35	36	105		
	%	100,0	100,0	100,0	100,0		

Tablo 4.2. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Yaş Ortalamaları (ay)

	n	Ort.	S	F	p
Hasta Grubu	34	20,916	9,564	1,567	0,214
Ateşli Kontrol Grubu	35	24,72	15,42		
Sağlıklı Kontrol Grubu	36	29,916	16,764		
Toplam	105	24,24	14,388		

Tablo 4.3. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Kilo, Boy ve Baş Çevresi Ortalamaları

Değişkenler	Gruplar	n	Ort.	S	F	p
Kilo	Hasta Grubu	34	11,379	2,161	1,200	0,306
	Ateşli Kontrol Grubu	35	12,286	3,268		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	12,419	3,479		
	Toplam	105	12,038	3,043		
Boy	Hasta Grubu	34	83,618	8,681	1,932	0,150
	Ateşli Kontrol Grubu	35	85,471	12,593		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	89,028	13,269		
	Toplam	105	86,091	11,838		
Baş Çevresi	Hasta Grubu	34	47,347	1,964	0,983	0,378
	Ateşli Kontrol Grubu	35	47,823	2,408		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	48,097	2,366		
	Toplam	105	47,763	2,258		

Tablo 4.4. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların D Vitamini Alımına göre Dağılımları

D Vitamini Alımı		Hasta Grubu	Ateşli Kontrol Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	Toplam	χ^2	p
D Vitamini	N	30	26	25	81	3,745	0,154
Alımı Yok	%	88,2	74,3	69,4	77,1		
D Vitamini	N	4	9	11	24		
Alımı Var	%	11,8	25,7	30,6	22,9		
Toplam	N	34	35	36	105		
	%	100,0	100,0	100,0	100,0		

Tablo 4.5. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Güneş Işığına Maruziyet Süresi

Gruplar	n	Ort.	S	F	p
Hasta Grubu	34	66,18	39,448	0,345	0,709
Ateşli Kontrol Grubu	35	59,57	30,107		
Sağlıklı Kontrol Grubu	36	65,83	41,705		
Toplam	105	63,86	37,212		

Tam kan sayımı incelendiğinde, ortalama beyaz küre sayısı (WBC) değeri, hem hasta grubunda (p=0,041) hem ateşli kontrol grubunda (p=0,006), sağlıklı kontrol grubuna

kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Sağlıklı kontrol grubun ortalama platelet (PLT) değeri, hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,035$) (Tablo 4.6). Medyan nötrofil/lenfosit (NLR) ve platelet/lenfosit oranları (PLR), ateşli kontrol grubu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$) ve hasta grubuna (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) kıyasla sağlıklı kontrol grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama WBC, Hemogloblin (Hgb), hematokrit (Hct), ortalama korpüsküler volüm (MCV), PLT, ortalama platelet hacmi (MPV) ve MPV/PLT Değerleri

Parametreler	Gruplar	n	Ort.	S	F	p
WBC	Hasta Grubu	34	11817,647	7172,176	4,504	0,013
	Ateşli Kontrol Grubu	35	12087,714	5961,235		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	8541,38	2559,673		
	Toplam	105	10784,381	5727,755		
Hgb	Hasta Grubu	34	12,277	1,042	0,090	0,914
	Ateşli Kontrol Grubu	35	12,300	1,003		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	12,369	0,819		
	Toplam	105	12,316	0,949		
Hct	Hasta Grubu	34	36,641	3,528	0,133	0,875
	Ateşli Kontrol Grubu	35	36,591	2,599		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	36,914	2,268		
	Toplam	105	36,718	2,812		
MCV	Hasta Grubu	34	77,935	5,196	1,607	0,206
	Ateşli Kontrol Grubu	35	76,771	6,354		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	79,008	3,983		
	Toplam	105	77,915	5,288		
PLT	Hasta Grubu	34	288176,47	80785,339	3,617	0,030
	Ateşli Kontrol Grubu	35	337628,57	114054,962		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	347277,78	96067,123		
	Toplam	105	324923,81	100490,116		
MPV	Hasta Grubu	34	8,553	0,920	0,965	0,384
	Ateşli Kontrol Grubu	35	8,806	1,011		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	8,850	0,943		
	Toplam	105	8,739	0,959		
MPV/PLT	Hasta Grubu	34	,000032	0,000011	2,658	0,075
	Ateşli Kontrol Grubu	35	,000029	0,000010		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	,000027	0,0000087		
	Toplam	105	,000029	0,0000101		

Rutin biyokimya tetkikleri incelendiğinde, hasta grubun ortalama glukoz değeri, hem ateşli kontrol grubundan ($p=0,009$) hem de sağlıklı kontrol grubundan ($p<0,001$) anlamlı derece daha yüksekti. Ayrıca ateşli kontrol grubunun ortalama glukoz değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Sağlıklı grubun ortalama serum Na değeri, hasta grubundan ($p<0,001$) ve ateşli kontrol grubundan ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca ateşli kontrol grubunun ortalama serum K değeri hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,024$). Hasta grubunun ortalama serum Cl değerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$) (Tablo 4.7). Ortalama Cr ve ALT değerleri ile medyan AST ve ALT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Kalsiyum metabolizmasına ilişkin tetkiklere bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum Cave P değerlerinin hasta grubuna (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve ateşli kontrol grubuna (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Ateşli kontrol grubunun ortalama 25-OH-D3 vitamini değerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,033$). Medyan PTH değeri ile ortalama ALP değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0,05$) (Tablo 4.7-4.8).

Tablo 4.7. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama Glukoz, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, ALP ve 25-OH-D3 vitamini Değerleri

Parametreler	Gruplar	n	Ort.	S	F	p
Glukoz	Hasta Grubu	34	119,959	27,732	25,961	0,000
	Ateşli Kontrol Grubu	35	103,011	16,352		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	87,358	7,630		
	Toplam	105	103,132	23,016		
Na	Hasta Grubu	34	134,411	2,298	20,932	0,000
	Ateşli Kontrol Grubu	35	135,827	2,538		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	137,806	1,721		
	Toplam	105	136,048	2,596		
K	Hasta Grubu	34	4,345	0,435	6,216	0,003
	Ateşli Kontrol Grubu	35	4,525	0,449		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	4,686	0,319		
	Toplam	105	4,522	0,424		

Cl	Hasta Grubu	34	101,306	2,582	2,791	0,066
	Ateşli Kontrol Grubu	35	101,571	3,534		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	102,806	2,288		
	Toplam	105	101,909	2,897		
Ca	Hasta Grubu	34	9,405	0,457	17,760	0,000
	Ateşli Kontrol Grubu	35	9,539	0,426		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	10,044	0,533		
	Toplam	105	9,669	0,546		
P	Hasta Grubu	34	4,545	0,789	12,254	0,000
	Ateşli Kontrol Grubu	35	4,679	0,716		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	5,280	0,454		
	Toplam	105	4,842	0,734		
Mg	Hasta Grubu	34	2,137	0,156	0,697	0,500
	Ateşli Kontrol Grubu	35	2,182	0,164		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	2,164	0,150		
	Toplam	105	2,161	0,156		
Cr	Hasta Grubu	34	0,426	0,107	2,365	0,099
	Ateşli Kontrol Grubu	35	0,387	0,093		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	0,380	0,087		
	Toplam	105	0,397	0,097		
ALP	Hasta Grubu	34	216,206	40,281	2,406	0,095
	Ateşli Kontrol Grubu	35	206,514	47,916		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	228,556	38,639		
	Toplam	105	217,210	43,026		
25-OH-D3	Hasta Grubu	34	25,170	13,921	3,467	0,035
	Ateşli Kontrol Grubu	35	22,562	13,566		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	31,079	14,412		
	Toplam	105	26,327	14,304		

Tablo 4.8. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların Ortalama NLR, PLR, AST, ALT ve PTH Değerleri

Parametreler Gruplar		n	Sıra Ortalaması	Medyan	z	p
NLR	Hasta Grubu	34	70,94	2,095	37,796	0,000
	Ateşli Kontrol Grubu	35	60,94	1,881		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	28,33	,422		
PLR	Hasta Grubu	34	62,29	114,661	14,296	0,001
	Ateşli Kontrol Grubu	35	59,91	102,913		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	37,50	68,549		
AST	Hasta Grubu	34	56,35	35,900	1,806	0,405

	Ateşli Kontrol Grubu	35	47,39	30,500		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	55,29	32,500		
	Hasta Grubu	34	54,54	15,000		
ALT	Ateşli Kontrol Grubu	35	47,13	12,500	2,090	0,352
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	57,25	14,500		
	Hasta Grubu	34	47,44	18,050		
PTH	Ateşli Kontrol Grubu	35	51,97	17,900	2,689	0,261
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	59,25	20,945		

Çalışılan sitokinler incelendiğinde; ortalama IL-10 değerinin sağlıklı kontrol grubunda ateşli kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,019$). Diğer sitokinlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta Grubu, Ateşli Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Katılımcıların ortalama IL-1 β , IL-10, 1L-17A ve NGF Değerleri

Parametreler	Gruplar	n	Ort.	S	F	p
IL-1 β	Hasta Grubu	34	126,87	71,370	0,333	0,717
	Ateşli Kontrol Grubu	35	128,634	62,105		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	139,458	76,276		
	Toplam	105	131,775	69,763		
IL-10	Hasta Grubu	34	222,824	175,863	3,578	0,031
	Ateşli Kontrol Grubu	35	157,249	115,611		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	258,586	184,294		
	Toplam	105	213,227	165,561		
1L-17A	Hasta Grubu	34	33,068	19,373	1,249	0,291
	Ateşli Kontrol Grubu	35	35,562	18,434		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	40,239	20,086		
	Toplam	105	36,358	19,363		
NGF	Hasta Grubu	34	116,694	83,692	2,297	0,106
	Ateşli Kontrol Grubu	35	94,406	64,239		
	Sağlıklı Kontrol Grubu	36	132,892	78,572		
	Toplam	105	114,818	76,836		

Korelasyon analizi sonucunda 25-OH-D3 vitamini ile NGF ve sitokinler arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0,05$), IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. IL 1 Beta, IL 10, IL 17 NGF ve 25 OH D Vitamini Arasındaki Korelasyonlar

Parametreler	IL-1BETA	IL-10	IL-17A	NGF	25-OH-DVİT
IL-1BETA	1				
IL-10	0,756***	1			
IL-17A	0,891***	0,788***	1		
NGF	0,681***	0,914***	0,687***	1	
25-OH-DVİT	0,116	0,119	0,090	0,095	1

FK hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde, konvülsiyon süresi ortalaması $3,59\pm 2,641$ dakika, ortalama ateş süresi $20,97\pm 22,371$ saat idi. FK esnasındaki ateş ortalaması ise $38,51\pm 0,37^\circ\text{C}$ idi (Tablo 4.10). FK grubundaki hastaların 15'inde (%44,1) ailede FK öyküsü, 7'sinde (%20,6) ailede epilepsi öyküsü ve 5'inde (%14,7) anne-baba arasında akrabalık vardı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta Grubundaki Katılımcıların FK Süresi, Ateş Süresi, FK Esnasındaki Ateş Değerlerinin Ortalamaları

Değişkenler	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
FK süresi (dk)	34	1	10	3,59	2,641
Ateş süresi (saat)	34	1	96	20,97	22,371
FK esnasındaki ateş	34	37,90	39,40	38,515	0,367

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Ailede FK Öyküsü, Ailede Epilepsi Öyküsü, Akrabalık Oranları

Değişkenler	n	%
Ailede FK Öyküsü	15	44,1
Ailede Epilepsi Öyküsü	7	20,6
Akrabalık	5	14,7

Hasta grubu ile ateşli kontrol grubu arasında başvuru anındaki vücut sıcaklıkları karşılaştırıldığında, başvuru anındaki ortalama vücut sıcaklığının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Ateşli Havale Grubunda ve Ateşli Kontrol Grubunda Vücut Sıcaklıkları(°C)

Grup	n	Ort. (°C)	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Hasta Grubu	34	38,515	0,367	0,222	0,693	3,880	0,000
Ateşli Kontrol Grubu	35	38,057	0,585				

Hasta grubu ve ateşli kontrol grubunda ateş etiyolojisi incelendiğinde; hasta grubunda 20 hastada (%58,9) ÜSYE, 6 hastada (%17,7) üriner sistem enfeksiyonu, 3 hastada (%8,8) alt solunum yolu enfeksiyonu, 3 hastada (%8,8) akut otitis media ve 2 hastada (%5,8) AGE saptanmış iken ateşli kontrol grubunda 24 hastada (%68,5) ÜSYE, 4 hastada (%11,5) üriner sistem enfeksiyonu, 4 hastada (%11,5) akut otitis media, 2 hastada (%5,7) AGE ve 1 hastada (%2,8) alt solunum yolu enfeksiyonu saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışma, hasta grubunda 34 (% 32,4), ateşli kontrol grubunda 35 (% 33,3) ve sağlıklı kontrol grubunda 36 (% 34,3) olmak üzere toplamda 105 katılımcıdan oluşmuştur. Katılımcıların 61'i (% 58,1) erkek, 44'ü (% 41,9) kızdı. Hasta grubunda 17 erkek (%50) ve 17 kız (%50) hasta olup E/K oranı 1/1 idi. Çalışmamızdan farklı olarak Sharawat ve ark.'nın ilk FK geçiren 70 hasta ile 70 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı çalışmalarında erkek/kız oranını 2/1 (Sharawat ve ark 2016) bulurken, ülkemizde Yiğit ve ark.'nın basit ve komplike FK geçiren 148 hastayla yaptıkları çalışmalarında E/K oranını 1,05/1 olarak bulmuş olup (Yiğit ve ark 2017) çalışmamızla benzerdir.

Yaş ortalaması hasta grubunda $20,916 \pm 9,564$ ay, ateşli kontrol grubunda $24,72 \pm 15,42$ ay ve sağlıklı kontrol grubunda $29,916 \pm 16,764$ ay olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Ülkemizde yapılan çalışmalar arasında, Çelik ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada FK ile başvuran hastaların yaş ortalaması 26,8 ay (Çelik ve ark 2012) iken Kafadar ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada ise yaş ortalaması 17 ay olarak bildirilmiştir (Kafadar ve ark 2012).

Hasta grubu, ateşli kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubun antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında kilo, boy ve baş çevresi ortalamalarının üç grupta da benzer olduğu görüldü ($p > 0,05$).

D vitamini eksikliğinin çocuklarda önemli bir sağlık sorunu olduğu ve tüm dünyadaki prevalansının yaklaşık bir milyar olduğu öngörülmektedir (Pettifor 2005, Holick 2006, Mahmoodzadeh ve ark 2017). D vitaminin diyabet, onkolojik, kardiyovasküler, otoimmün ve MSS hastalıklarındaki rolüne ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır (Peterlik ve Cross 2005, Whiting ve ark 2008). Son yıllarda 1,25(OH)₂-D₃'ün, NGF gibi proteinler üzerinde düzenleyici rol oynayarak MSS'de bir nörotransmitter gibi hareket ettiği öne sürülmektedir (Sözen 2011, Högler 2015). Hastalarımızın D vitamini desteği alma oranı hasta grubunda %11,8 (n=4), ateşli kontrol grubunda %25,7 (n=9) ve sağlıklı kontrol grubunda %30,6 (n=11) olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Güneş ışığına maruziyet süreleri incelendiğinde, maruziyet süresinin hasta grubunda ortalama $66,18 \pm 39,448$ dakika, ateşli kontrol grubunda $59,57 \pm 30,107$ dakika ve sağlıklı kontrol grubunda $65,83 \pm 41,705$ dakika idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Yapılan bir çalışmada ise, çalışmamızdan farklı olarak kısa süreli güneş ışığı

maruziyetinin azalmış D vitamini üretimine neden olarak artmış FK riski ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Baxendale 2009).

Hasta grubu ve ateşli kontrol grubunda ateş etiyolojisi incelendiğinde; hasta grubunda 20 hastada (%58,9) ÜSYE, 6 hastada (%17,7) üriner sistem enfeksiyonu, 3 hastada (%8,8) alt solunum yolu enfeksiyonu, 3 hastada (%8,8) akut otitis media ve 2 hastada (%5,8) AGE saptanmış iken ateşli kontrol grubunda 24 hastada (%68,5) ÜSYE, 4 hastada (%11,5) üriner sistem enfeksiyonu, 4 hastada (%11,5) akut otitis media, 2 hastada (%5,7) AGE ve 1 hastada (%2,8) alt solunum yolu enfeksiyonu saptandı. Literatürde FK ile ilgili yapılan çalışmalarda da en sık ateş nedeninin üst solunum yolu enfeksiyonları olduğu saptanmış olup, ikinci en sık neden olarak farklı çalışmalarda akut otitis media ve AGE saptandığı bildirilmiştir (Öztürk ve ark 2011, Yalaki ve ark 2014, Koçak ve ark 2015). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık neden ÜSYE olarak saptandı.

FK hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde, konvülsiyon süresi ortalaması $3,59 \pm 2,641$ dakika, ortalama ateş süresi $20,97 \pm 22,371$ saat idi. Hasta grubunda başvuru anındaki ateş ortalaması $38,51 \pm 0,37^{\circ}\text{C}$, ateşli kontrol grubunda ise $38,057 \pm 0,585^{\circ}\text{C}$ idi. Hasta grubu ile ateşli kontrol grubu arasında başvuru anındaki vücut sıcaklıkları karşılaştırıldığında, başvuru anındaki ortalama vücut sıcaklığının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Millichap ve ark. ve Gontko-Romanowska ve ark. yaptıkları çalışmalarda, FK grubundaki vücut sıcaklığının, konvülsiyon geçirmeyen ateşli gruptaki vücut sıcaklığından anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Millichap ve ark 1959, Gontko-Romanowska ve ark 2017) ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmalar, ailede FK ve epilepsi öyküsü olmasının ilk FK için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Canpolat ve ark 2018). Kolfen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ailede FK öyküsü oranı %16,3, Ling'in yürüttüğü çalışmada ise bu oran %26,6 olarak bildirilmiştir (Kolfen ve ark 1998, Ling 2000). Ailede epilepsi öyküsü oranı Kolfen ve ark.'nın yaptığı çalışmada %7,5, Pavlidou'nun yaptığı çalışmada %10,3, Berg ve ark.'nın çalışmasında %9,7 ve ülkemizde Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada %22,5 olarak bildirilmiştir (Berg ve ark 1992, Kolfen ve ark 1998, Pavlidou ve ark 2008, Yılmaz ve ark 2014). Al-Eissa'nın basit ve komplike FK hastaları ile yürüttüğü bir çalışmada ebeveynler arası birinci derece akrabalık oranı %34,6 olarak bildirilmiştir (Al-Eissa 1995). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki hastaların 15'inde (%44,1) ailede FK öyküsü,

7'sinde (%20,6) ailede epilepsi öyküsü ve 5'inde (%14,7) anne-baba arasında akrabalık vardı. Ailede FK öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık oranlarının farklı olması, çalışmamıza yalnızca basit FK geçiren hastaların alınmasına ve hasta sayısının görece azlığına bağlı olabilir.

Hasta grubu, ateşli kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubunda tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldı. NLR, sistemik enflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılmış olan pahalı olmayan, kolay erişilebilir ve kolay hesaplanabilen bir parametredir. NLR ile kardiyovasküler hastalıklar, siroz, diyabet, FMF ve maligniteler arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Enflamatuvar durumlarda NLR'nin artmasından dolayı bu artış, sistemik enflamasyonun bir belirtisi olarak görülmektedir (Imtiaz ve ark 2012, Biyik ve ark 2013, Uslu ve ark 2013, Kayadibi ve ark 2014, Sahan ve Polat 2014). Yazar ve ark.'nın 2018 yılında FK grubu, ateşli kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, WBC ve NLR değerlerinin FK grubu ve ateşli kontrol grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve ayrıca WBC ve NLR değerlerinin FK grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Yazar ve ark 2018). Liu ve ark.'nın basit ve komplike FK gruplarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, NLR değerinin FK hastalarında artmış olduğu, basit FK grubuna kıyasla NLR değerinin komplike FK hastalarında daha yüksek olduğu saptanmış ve NLR'nin basit ile komplike FK ayırımında zayıf da olsa bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (Liu ve ark 2018). Güneş ve Büyükgöl'ün FK hastalarıyla yürüttüğü çalışmada ise NLR'nin akut dönemde yüksek olup subakut dönemde daha düşük olduğu saptanmış ve FK'da nötrofil aracılı enflamasyonda artış olduğu sonucuna varılmıştır (Güneş ve Büyükgöl 2020). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak ortalama WBC değeri ve ortanca NLR değeri, hem hasta grubunda (sırasıyla $p=0,041$ ve $p<0,001$) hem ateşli kontrol grubunda (sırasıyla $p=0,006$ ve $p<0,001$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Bulgularımız, ateşli hastalarda özellikle akut dönemde WBC ve NLR'nin enflamasyonun göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Platelet aktivasyonunun, kardiyovasküler hastalıklar ve bir çok malignitede ortak bir fenomen olduğu ve platelet aktivasyonunun inhibe edilmesinin enflamasyonu düzeltebileceğini bildirmiştir (Venturinelli ve ark 2006, Kapoor 2008, Connolly 2014, Stegner ve ark 2014). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, platelet sayısının FK hastalarında, konvülsiyon geçirmeyen ateşli hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmiştir (Yun ve ark 2010, Abuhandan ve ark 2014, Gontko-Romanowska ve

ark 2017). Ayrıca aktive plateletlerin, nötrofillerin enflame beyin dokusuna göçü için mutlak surette gerekli olan P-selektin ve E-selektin'i eksprese edebileceği gösterilmiştir (Carvalho-Tavares ve ark 2000, Maugeri ve ark 2009). Nikkhah ve ark.'nın basit ve komplike FK hastalarında MPV düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, MPV değeri basit FK grubunda daha yüksek saptandığını ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirtilmiştir (Nikkhah ve ark 2017). Liu ve ark.'nın 2018 yılında basit ve komplike FK hastalarında yaptıkları çalışmada, ortalama platelet değerinin kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu, MPV değerinin komplike FK grubunda daha düşük olduğunu ve MPV/PLT oranının ise basit ve komplike FK grupları arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada NLR ve MPV/PLT arasında sinerjistik etkileşim saptandığı ve bu sinerjistik etkinin konvülsiyon oluşumunu etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (Liu ve ark 2018). Literatürde platelet, MPV ve MPV/PLR'nin FK patogenezindeki rolü ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubun ortalama PLT değeri, hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,035$). MPV ve MPV/PLT oranında gruplar arasından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p<0,05$). Platelet düşüklüğünün, enfeksiyöz ajanların ürettikleri moleküllere bağlı olarak platelet adhezyonu ve agregasyonunun tetiklenmesine ve dolaşan platelet sayısının azalmasına; MPV değerinin farklılık göstermemesinin ise düşük platelet sayısının platelet yıkımından ziyade adhezyon ve agregasyon sonucunda kompleksler oluşturmaya bağlı olduğu kanaatindeyiz (Kaneko ve ark 2004).

Yapılan çalışmalarda PLR'nin de NLR gibi sistemik enflamasyonun güvenilir bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (Omran ve ark 2018). Enflamatuvar beyin hastalıkları veya bazı beyin tümörlerinde, PLR'nin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandığını bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (Mallucci ve ark 2015, Auezova ve ark 2016, Mitsuya ve ark 2017). Prediyabet ve diyabeti öngörmede PLR'nin rolünü araştıran bir çalışmada, PLR'nin diyabet tanısında kullanılabilecek maliyet-etkin bir araç olduğu sonucuna varılmıştır (Mertoğlu ve günay 2017). Baran ve ark.'nın 2020 yılında TLE'li hastalarla yaptığı çalışmada, PLR'nin hasta grubunda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlılığı olmadığı bildirilmiş ve konvülsiyon sıklığı, konvülsiyon süresi ve FK öyküsü olması gibi konvülsiyonun şiddetini gösteren parametreler için PLR'nin bir belirteç olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır (Baran ve ark 2020). Bizim çalışmamızda medyan PLR değeri hem hasta grubu ($p<0,001$)

hem de ateşli kontrol grubunda ($p=0,002$), sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı. NLR gibi PLR'nin de bir inflamasyon belirteci olduğu dikkate alındığında ateşli olan hastalarda PLR'nin yüksek çıkması akla uygun görünmektedir. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla literatürde FK hastalarında PLR'nin araştırıldığı bir çalışma bulunmamakta olup, çalışmamız bu anlamda literatürdeki ilk çalışmadır.

Stres hiperglisemisi, çeşitli nedenlerden kaynaklanan akut fizyolojik strese bağlı olarak kan glukozunun geçici olarak artıp stres kaybolduktan sonra normale dönmesi olarak tanımlanır (Weiss ve ark 2010). Stres hiperglisemisi çeşitli durumlarla ilişkili olup acil servise akut hastalıkla başvuran çocukların yaklaşık %5'inde görülmektedir (Bihisitkul ve ark 1994, Gupta ve ark 1997, Valerio ve ark 2001). FK'da stres hiperglisemisi görülme sıklığı Valerio ve ark. tarafından %12,9 olarak bildirilirken, aynı oran Lee ve ark. tarafından %10 olarak bildirilmiştir (Valerio ve ark 2001, Lee ve ark 2016). Rutter ve Smales'in ilk FK nedeniyle başvuran hastalarla yaptıkları çalışmada, hastaların %82 ($n=269$) sinde glukoz düzeylerine baktıkları, hastalarda %25'inde hiperglisemi olduğu ve yalnızca 1 vakada hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir (Rutter ve Smales 1977). Ayrıca, Ghobadifar ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları FK vaka sunumunda, hasta hiperglisemi olduğunu ve bunun tekrarlayan nöbetlerle birlikte glukoz düzeyinin daha da arttığını bildirmiştir (Ghobadifar ve ark 2016). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da hasta grubun ortalama glukoz değeri, hem ateşli kontrol grubundan ($p=0,009$) hem de sağlıklı kontrol grubundan ($p<0,001$) anlamlı derece daha yüksekti. Ek olarak, ateşli kontrol grubunun ortalama glukoz değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Biz de hasta grubu ve ateşli kontrol grubunda glukoz değerlerinin yüksek olmasının enfeksiyonun neden olduğu stres durumuna bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Serum elektrolitlerindeki dengesizliklerin konvülsiyonlara olan duyarlılığı artırdığı bilinmektedir ve yapılan hayvan çalışmalarında hiponatreminin FK eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (Millichap 1960). Azalmış serum osmolalitesi ve hiponatreminin epileptiform aktiviteye katkıda bulunduğu klinik olarak gösterilmiş (Arieff ve ark 1976) ve hayvan çalışmalarındaki hipokampal kesitlerde, düşük osmolalite ile indüklenmiş benzer nöronal eksitasyon bulguları saptanmıştır (Andrew 1991, Ballyk ve ark 1991). Chiarelli ve ark. 159 FK hastası ile 50 ateşli ve 50 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış, serum Na düzeylerinin FK grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu saptamış ve bunun uygunsuz antidiüretik hormon salınımına (SIADH) bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Chiarelli ve

ark 1985). Suryawanshi ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı çalışmada, FK hastalarında serum Na değerlerinin düşük olduğunu, bunun SAIDH'ya bağlı olabileceğini ve konvülsiyon süresi uzadıkça veya tekrarladıkça serum Na değerlerinin daha da düştüğü bildirilmiştir (Suryawanshi ve ark 2019). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda sağlıklı grubun ortalama serum Na değeri, hasta grubundan ($p<0,001$) ve ateşli kontrol grubundan ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca ateşli kontrol grubunun ortalama serum Na değeri hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,024$).

Potasyum, majör intraselüler katyondur (Kaplan ve ark 1995). Diğer elektrolit bozukluklarının aksine potasyum anormallikleri MSS'de nadiren semptomlara neden olur ve bugüne dek yapılan çalışmalarda konvülsiyona neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Hücre dışı serum K düzeyleri etkilerini esas olarak kardiyovasküler ve nöromusküler sistem üzerinde gösterir. Ciddi potasyum anormallikleri, MSS semptomları görünür hale gelmeden önce ölümcül aritmileri veya kas paralizilerini provoke edebileceği bildirilmiştir (Nardone ve ark 2015). Al-Rubae ve ark.'nın Iraklı FK hastalarında yaptıkları çalışmada, serum K düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Al-Rubae ve ark 2016). Hawas ve ark.'nın FK hastalarıyla yürüttükleri çalışmada ise serum K değerlerinin hasta grubunda, ateşli ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirilmiştir (Hawas ve ark 2018). Benzer şekilde, çalışmamızda hasta grubunun ortalama serum K değeri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Hasta grubundaki düşük serum K değerinin, hastaların bir kısmında AGE'nin neden olduğu beslenememeye bağlı alım azlığı ile kusma ve ishale bağlı potasyum kaybına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Total serum kalsiyumu, iyonize kalsiyum ve kompleks kalsiyum olmak üzere ayrılır. Ca iyonları, sinir uyarılmasında ve iletiminde temel faktördür. Hücre membran potansiyelindeki değişimi etkiler ve çeşitli mediatörlerin salınımını sağlar. Düşük Ca seviyelerinde, aksiyon potansiyelinin kendiliğinde oluşarak periferdeki kasların kasılmasıyla klinik konvülsiyona neden olduğu bilinmektedir (Usha Kiran ve Suresh 2017). Afsharkhas ve Tavasoli'nin 219 FK hastasını dahil ettiği bir çalışmada, hastaların 16'sında (%5.5) hipokalsemi olduğu bildirilmiştir. Yine, Chiarelli ve ark.'nın 159 FK hastası, 50 ateşli kontrol ve 50 sağlıklı kontrol içeren çalışmalarında, FK hastalarının serum Ca değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (Chiarelli ve ark 1985). Akbayram ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, serum Ca ve K konsantrasyonlarının FK grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı

derecede daha düşük olduğunu saptamıştır (Akbayram ve ark 2012). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada basit ve komplike FK hastaları ile ateşli ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırılmış, serum Ca düzeylerinin FK grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu ve FK grubunda serum Ca düzeylerinin komplike FK geçirenlerde basit FK geçirenlerle kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, FK grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum Ca düzeylerini karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Serum Ca düşüklüğünün nedeninin, kalsiyumun etkisini esas olarak serumdaki serbest Ca iyonlarıyla gerçekleştirdiği ve serbest Ca düzeylerinin total Ca düzeyindeki değişikliklerden çok etkilenmemesine bağlı olduğu sonucunu çıkarmışlardır (Chen ve ark 2020). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum Cadeğerinin hasta grubuna ($p<0,001$) ve ateşli kontrol grubuna ($p<0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum Ca değerinin yüksek olmasının, PTH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yok iken ortalama 25-OH-D3 vitamini düzeyinin hasta grubu ve ateşli kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Fosfor, hücre biyolojisinde kritik bir rol oynar (Berndt ve Kumar 2009). Birçok hücrel süreçte fosfor gerekli olup bunlar arasında nükleik asit sentezi ve metabolizması (Kornberg 1979), enerji metabolizması (Lehninger ve Wadkins 1962, Lardy ve Ferguson 1969), hücrel sinyal iletimi (Krebs ve Beavo 1979), membran bütünlüğü (Op den Kamp 1979, Rothfield ve Finkelstein 1968), kas fonksiyonları (Bessman ve Carpenter 1985, Jencks 1997), enzim aktiviteleri (Stock ve ark 2000), lipid metabolizması (Fruman ve ark 1998) ve kemik mineralizasyonu bulunmaktadır (Hansen ve ark 1976). Fosfor düzeylerinin regülasyonunda rol alan iki temel hormon D vitamini ve PTH'dır (Berndt ve Kumar 2009). D vitamininin, embriyonik glial hücrelerde NGF üretimini arttırdığı saptanmış ve buna göre D vitaminin kortikal beyin dokusu gelişimi için önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Wion ve ark 1991, Neveu ve ark 1994). Yapılan çeşitli çalışmalarda, D vitamini düşüklüğü ile epilepsi arasında ilişki olduğu gösterilmiş olup (Sonmez ve ark 2015), D vitamininin antikonvülsan etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Scorza ve ark 2010). Aydın ve ark.'nın 2021 yılında FK hastaları ile yaptıkları çalışmada, 25-OH-D3 vitamini ve serum P düzeylerinin FK grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmış ve D vitaminin FK için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (Aydın ve ark 2021). Heydarian ve ark.'nın FK hastalarında D vitamini düzeylerini araştırmak amacıyla yürüttüğü bir çalışmada, D vitamini düzeylerinin FK geçiren grupta daha düşük olduğunu,

ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır (Heydarian ve ark 2020). Benzer şekilde, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum P değerinin hasta grubuna ($p < 0,001$) ve ateşli kontrol grubuna ($p < 0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve ortalama 25-OH-D3 vitamini değerinin sağlıklı kontrol grubunda, FK grubu ve ateşli kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu, ancak ikili karşılaştırmalarda FK grubu ile sağlıklı kontrol arasında anlamlı farklılık yok iken ($p > 0,05$), ateşli kontrol grubunun ortalama 25-OH-D3 vitamini düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık ($p < 0,001$). Sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum P değerinin daha yüksek olmasının, PTH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yok iken ortalama 25-OH-D3 vitamini düzeyinin hasta grubu ve ateşli kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına bağlı olduğu kanaatindeyiz.

FK patogenezinde hem pro-enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu bilinmektedir (Kim ve ark 2017). Çalışmamızda sitokinlerden IL-1 β , IL-10, IL-17A ve NGF çalışıldı.

IL-1 β , potent bir nötrofil kemoatraktanı olan IL-8 gibi kemokinlerin sentezini indükler (Mitsuyama ve ark 1994). Buna ek olarak IL-1 β , enflamatuvar yanıtları başlatıp arttırarak pek çok otoimmün ve enflamatuvar hastalıkta rol oynamaktadır (Fell ve Jubb 1977). Farelerle yapılan bir çalışmada IL-1 β 'nın deneysel FK modeli oluşturmak için kullanıldığı ve IL-1 β 'nın insanlarda FK gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Dubé ve ark 2005). Literatürde FK ile ilgili yapılan çalışmalarda FK geçiren hastaların serum ve/veya BOS IL-1 β düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Tütüncüoğlu ve arkadaşları FK hastalarında serum IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu ancak akut fazda bu artış anlamlı iken gecikmiş fazdaki artışın anlamlı olmadığını bildirmiştir (Tütüncüoğlu ve ark 2001). Lahat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, FK grubunda, hem serum hem de BOS IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olduğu bildirilmiştir (Lahat ve ark 1997). Mahyar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, serum IL-1 β düzeylerinin FK hastaları ve ateşli kontrol grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Mahyar ve ark 2014). Bunun yanı sıra, Donnelly ve ark., yaptıkları bir hayvan çalışmasında IL-1 β 'nın hücre uyarılabilirliği üzerine inhibitör etkiye sahip olduğunu ve konvülsiyon indüksiyonu sırasında nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Donnelly ve ark 1999). Bizim çalışmamızda, Lahat ve arkadaşlarını destekler tarzda serum IL-1 β düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

IL-10, immün ve enflamatuvar hücrelerin biyolojik regülasyonunda rol alabilen anti-enflamatuvar bir faktördür. Birçok otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkta, enflamasyonun down-regülasyonunda ve enflamatuvar mediyatörlerin antagonize edilmesinde rol oynar (Wang ve Liu 2016). Liang'ın yaptığı bir çalışmada, *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonuna olan çocukların periferik kandaki IL-10 düzeylerinin, sağlıklı çocuklardan anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptamış ve buna göre IL-10'un enflamasyon üzerinde negatif regülatuvar etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Liang 2015). Patogenezinde kronik enflamasyonun yer aldığı epilepsi ile ilgili olarak, epilepsi modeli oluşturulan ratların hipokampal nöronlarındaki IL-10 düzeyinin, normal ratlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiş olup IL-10'un antiepileptik etkileri olabileceği belirtilmiştir (Xia 2017). FK patogenezinin araştırmak amacıyla pek çok sitokin araştırılmışsa da IL-10'un FK patogenezindeki rolüne yönelik çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Kim ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, pro-enflamatuvar sitokinlerin yanı sıra serum IL-10 ve IL-1 RA'nın FK hastalarında ateşli kontrol grubuna ve afebril konvülsiyon grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark 2017). Yapılan bir hayvan çalışmasında, hipertermi ile tetiklenen nöbetlerde IL-10'un in vivo etkisi araştırılmış, IL-10 enjeksiyonu yapılan ratlarda ateş eşiğinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ve IL-10'un FK için koruyucu role sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Ishizaki ve ark 2009). Virta ve ark. ise FK grubu ile konvülsiyon olmayan grup arasında serum IL-10 düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (Virta ve ark 2002). Yapılan  alışmalarda IL-10'un FK  zerindeki etkisi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim  alışmamızda, ortalama serum IL-10 düzeyi sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda ateşli kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,17$). Bu durum IL-10'un konvülsiyonu önleyici etkisine yönelik çalışmaları desteklemektedir.

IL-17'nin başlangıçta aktive hafıza CD4⁺ T hücreleri tarafından eksprese edildiği bulunmuştur (Yao ve ark 1995). IL-17 reseptörleri fibroblastlar, epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, B lenfositler, T lenfositler, miyelomonositik hücreler ve kemik iliği stromal hücrelerde bulunmaktadır (Moseley ve ark 2003, Silva ve ark 2003). IL-1 'nın IL-6 üretimini stimüle ederek T hücrelerin IL-17  reten T hücelere farklılaşmasını dolaylı yoldan destekler (Acosta-Rodriguez ve ark 2007). Th17 farklılaşması sırasında naive T hücrelerinin maksimum düzeyde IL-17 eksprese edebilmesi için, bu hücrelerin IL-1 , IL-6, IL-23 ve TGF- 'ya maruz kalması gerekir (Burgler ve ark 2009). Yapılan hayvan

çalışmalarında, CD4+ aracılı intra-abdominal sepsis modelinde sepsis oluşumuna IL17'nin aracılık ettiği (Chung ve ark 2003) ve anti-IL-17 antikoru verildikten sonra enflamasyonun anlamlı şekilde gerilediği (Flierl ve ark 2008) bildirilmiştir. Epilepsi patogenezinde sitokinlerin rolüne ilişkin yapılan çalışmaların bir meta-analizinde, epilepsi hastalarında serum IL-17 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiş ve pro-enflamatuvar sitokinler kan-beyin bariyerini bozarak epileptogeneze neden olduğu sonucuna varılmıştır (de Vries ve ark 2016). Lahat ve ark.'nın yaptığı çalışmada pro-enflamatuvar bir sitokin olan IL-1β'nin FK'lı hastaların hem serum hem de BOS'unda kontrol grubuyla aynı olduğu ve konvülsiyon patogenezinde belirtilen kan-beyin bariyerinin bozulması hipotezini desteklemediği belirtilmiştir (Lahat ve ark 1997). Ayrıca T hücrelerin maksimum seviyede IL-17 eksprese edebilmesi için IL-1β gibi sitokinlere maruziyeti gerekmektedir. Çalışmamızda serum IL-1β düzeyi gibi serum IL-17 düzeyinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ve IL-1β ile IL-17 arasında pozitif bir korelasyon vardı. Dolayısıyla bizim çalışmamız da Lahat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler nitelikte, kan-beyin bariyerindeki bozulma hipotezini desteklememektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde IL-17'nin FK patogenezinde rolü ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda literatürdeki ilk çalışmadır.

NGF, periferik ve merkezi sinir sistemindeki nöronların üretilmesini, yaşam süresini, farklılaşmasını ve ölümünü düzenleyen nörotrofinler grubunun üyesidir. Etkilerini, trkA reseptörü ve p75 reseptörü olmak üzere iki transmembran reseptörü aktive ederek gösterir. NGF'nin salınımına TNF-α ve IL-1β'nin öncesinde salınması aracılık eder (Petruska ve Mendell 2009). NGF'nin mast hücreleri ve nötrofiller üzerindeki stimülatör etkisi pro-enflamatuvar bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Ancak, pek çok deneysel modelde sistemik olarak verildiğinde NGF'nin in vivo olarak enflamasyonu baskıladığı gözlenmiştir. (Banks ve ark 1984, Amico-Roxas ve ark 1989). Artmış NGF düzeyleri ilk olarak MS hastalarının BOS'unda saptanmış ve hastalığın seyri uzadıkça artışın devam ettiği bildirilmiştir (Bracci-Laudiero ve ark 1992). Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında da NGF konsantrasyonlarının arttığı (Aloe ve ark 1992, Falcini ve ark 1996) ve enflame sinoviyumlardaki up-regülasyonu indüklenmiş artrit modelleriyle yapılan farklı hayvan çalışmalarında doğrulanmıştır (Aloe ve ark 1993, Manni ve Aloe 1998). Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarının serumlarında NGF konsantrasyonlarında anlamlı bir artış olduğu ve bunun hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiş (Bracci-Laudiero ve ark 1992, Aalto ve ark 2002) ve benzer sonuçlar farelerle

yapılan SLE modellerinde elde edilmiştir (Bracci-Laudeiro ve ark 1996). Normalde düşük olan bazal NGF üretimi enflamatuvar yanıt sırasında kuvvetli bir şekilde up-regüle olduğu ve buna bağlı olarak enflamatuvar süreç sırasında ve doku hasarından dolayı salınan mediatörlerin NGF'nin lokal konsantrasyonunu değiştirdiği öne sürülmüştür (Minnone ve ark 2017). Birkaç çalışmada, enflamasyonda rol alan IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin, pek çok hücre tipinde NGF sentezinin başlatıcıları olduğu gösterilmiştir (Steiner ve ark 1991, Woolf ve ark 1997, Marz ve ark 1999, Freund ve ark 2002, Manni ve ark 2003, Wang ve ark 2005, von Boyen ve ark 2006). Epilepsi ile NGF ilişkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, NGF'nin CA3'te ve iç moleküler tabakada yosunsu liflerin filizlenmesini arttırıp hiler hücre yoğunluğunu azaltarak konvülsiyonların gelişimine katkıda bulunduğu ve NGF'nin biyolojik aktivitesinin inhibe edilmesiyle konvülsiyon oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (Adams ve ark 1997). Çalışmamızdaki diğer sitokinlere benzer şekilde, gruplar arasında serum NGF düzeyi açısından farklılık yoktu ve NGF diğer sitokinlerle pozitif korelasyon gösterdi. Bu durum, FK patogenezinde NGF'nin diğer sitokinlere benzer şekilde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Literatür taraması yaptığımızda, NGF'nin FK patogenezindeki rolü ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız, bu anlamda literatürdeki ilk çalışmadır.

COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanan önlemlerden dolayı enfeksiyöz hastalıklarda azalma olması ve buna bağlı olarak FK nedeniyle başvuran hastaların az olması ve çalışmaya sadece basit FK geçiren hastaların dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızdaki hastaların yaşının 2 yaş civarında olması ve bu yaş grubunda D vitamini desteğinin daha sık olarak verilmesi, D vitamini düzeylerini etkilemiş olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda sitokinlerin sadece serum düzeylerine bakılmıştır. Bunların BOS düzeylerine bakılmamış olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Çalışmamızda bakılan serum sitokinleri, NGF ve D vitamini düzeyleri normaldi ve çalışılan sitokinler ve NGF'nin 25-OH-D3 ile korelasyonu yoktu. Bu bulgular, febril konvülsiyon gelişiminde pro-enflamatuvar ve anti-anflamatuvar sitokinlerin dengede olduğunu ve D vitamininin anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak, FK patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yönelik daha fazla hasta sayısının ve çalışılan interlökinlerin hem serum hem de BOS düzeylerindedahil edildiği daha kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Ortalama WBC hem hasta grubunda ($p=0,041$) hem de ateşli kontrol grubunda ($p=0,006$) sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
2. Sağlıklı grubun PLT değeri, hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,035$).
3. Medyan NLR ve PLR değerleri hasta grubunda (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$) ve ateşli grupta (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
4. Hgb, Hct, MPV ve MPV/PLT açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
5. Ortalama glukoz değeri hasta grubunda, hem ateşli kontrol grubu ($p=0,009$) hem de sağlıklı kontrol grubuna ($p<0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca ateşli grubun ortalama glukoz değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$).
6. Ortalama serum Na değeri hasta grubunda ($p<0,001$) ve ateşli kontrol grubunda ($p<0,001$) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu.
7. Ortalama serum K değeri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,002$).
8. Ortalama serum Ca ve P değerleri hasta (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve ateşli kontrol grubunda (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu.
9. Ortalama 25-OH-D3 değeri ateşli kontrol grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,033$).
10. Klor, magnezyum, kreatinin, AST, ALT, PTH ve ALP değerleri açısından gruplararası anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
11. Ortalama serum IL-10 değeri sağlıklı kontrol grubunda ateşli kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Diğer IL-1 β , IL17, NGF ve 25-OH-D3 vitamini açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.
12. Korelasyon analizi sonucunda, 25-OH-D3 vitamini ile NGF ve sitokinler arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0,05$), IL-1 β , IL-10, IL-17 ve NGF arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

7. KAYNAKLAR

- Aalto K, Korhonen L, Lahdenne P, Pelkonen P, Lindholm D. Nerve growth factor in serum of children with systemic lupus erythematosus is correlated with disease activity. *Cytokine*. 2002;20(3):136-9.
- Abbas AK, Litchman AH. Cellular and molecular immunology. 5th ed. China: Elsevier Inc.2005: 243-73.
- Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Çeviri edt. Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 83-99.
- Abuhandan M, Solmaz A, Geter S, Kaya C, Guzel B, Yetkin I, et al. Evaluation of selenium levels and mean platelet volume in patients with simple febrile convulsion. *Iran J Pediatr*. 2014;24(4):401-5.
- Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*. 2007;8(9):942-9.
- Adams B, Sazgar M, Osehobo P, Van der Zee CE, Diamond J, Fahnestock M, et al. Nerve growth factor accelerates seizure development, enhances mossy fiber sprouting, and attenuates seizure-induced decreases in neuronal density in the kindling model of epilepsy. *J Neurosci*. 1997;17(14):5288-96.
- Adorini L. Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother*. 2001;13(3):219-34.
- Afsharkhas L, Tavasoli A. Renal Function in Children with Febrile Convulsions. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):57-61.
- Agrawal J, Poudel P, Shah G, Yadav S, Chaudhary S, Kafle S. Recurrence Risk of Febrile Seizures in Children. *J Nepal Health Res. Counc*. 2016;14(34):192-6.
- Akbayram S, Cemek M, Büyükben A, Aymelek F, Karaman S, Yilmaz F et al. Major and minor bioelement status in children with febrile seizure. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(7):421-3.
- Al-Eissa YA. Febrile Seizures: Rate and Risk Factors of Recurrence. *J Child Neurol*.1995;10(4):315-19.

- Aloe L, Probert L, Kollias G, Bracci-Laudiero L, Spillantini MG, Levi-Montalcini R. The synovium of transgenic arthritic mice expressing human tumor necrosis factor contains a high level of nerve growth factor. *Growth Factors*. 1993;9(2):149-55.
- Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U, Levi-Montalcini R. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 1992;35(3):351–5.
- Al-Rubae SH, Muftin NQ, Khalaf Z. Determination of zinc level and cations cross the cell membrane in serum of Iraqi children with first febrile seizures. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2016;3(5):118-23.
- Amico-Roxas M, Caruso A, Leone MG, Scifo R, Vanella A, Scapagnini U. Nerve growth factor inhibits some acute experimental inflammations. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989;299:269-85.
- Andrew RD. Seizure and acute osmotic change: clinical and neurophysiological aspects. *J Neurol Sci*. 1991;101(1):7-18.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987;316(9):493-8.
- Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatraemia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 1976;55(2):121-9.
- Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Febrile convulsions. In: Syder AM, Kim J, Sahl C eds. *Aicardi's epilepsy in children*. (3rd ed.) Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004. p. 220-34.
- Auezova R, Ryskeldiev N, Doskaliyev A, Kuanyshev Y, Zhetpisbaev B, Aldiyarova N, et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6111-7.
- Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 1999;162(9):5337-44.
- Aydın H, Bucak İH, Turgut M. Comparison of laboratory parameters between children with and without febrile convulsion. *J Surg Med*. 2021;5(2):149-52.
- Aziz KT, Ahmed N, Nagi AG. Iron deficiency anaemia as risk factor for simple febrile seizures: a case control study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(2):316-19.

- Balabanova S, Richter H-P, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr.* 1984;62(22):1086-90.
- Ballyk BA, Quackenbush SJ, Andrew RD. Osmotic effects on the CA 1 neuronal population in hippocampal slices with special reference to glucose. *J Neurophysiol.* 1991;65(5):1055-66.
- Banks BEC, Vernon CA, Warner JA. Nerve growth factor has anti-inflammatory activity in the rat hind paw oedema test. *Neurosci Lett.* 1984;47(1):41-5.
- Baran O, Korkmaz TS, Kemerdere R, Akcil EF, Yeni SN, Uzan M et al. Assessment of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsi.* 2020;26(1):30-4.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3(7):421-30.
- 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.
- Baxendale S. Seeing the light? Seizures and sunlight. *Epilepsy Res.* 2009;84(1):72-6.
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia.* 1996;37(2):126-33.
- Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1122-27.
- Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia.* 1995;36(4):334-41.
- Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:17-25.
- Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(9):534-9.
- Bessman SP, Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem.* 1985;54:831-62.

- Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure?. *Am J Dis Child*. 1993;147(1):35-9.
- Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(6):652-7.
- Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;34(5):355-9.
- Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435-41.
- Bıçer S, Arslan G, Yılmaz Ç, Öztürk S, Altay N, Arıdaşır Ö, ve ark. Febril Konvülsiyonlar: Klinik ve Risk Faktörleri. *Göztepe Tıp Derg*. 2003;18:88-91.
- Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-51.
- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34.
- Bracci-Laudiero L, Aloe L, Levi-Montalcini R, Buttinelli C, Schilter D, Gillesse S, et al. Multiple sclerosis patients express increased levels of B-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett*. 1992;147(1):9-12.
- Bracci-Laudiero L, Aloe L, Levi-Montalcini R, Galeazzi M, Schilter D, Scully JL, et al. Increased levels of NGF in sera of systemic lupus erythematosus patients. *Neuro Report*. 1992;4(5):563-5.
- Bracci-Laudiero L, Lundeberg T, Stenfors C, Theodorsson E, Tirassa P, Aloe L. Modification of lymphoid and brain nerve growth factor levels in systemic lupus erythematosus mice. *Neurosci Lett*. 1996;204(1-2):13-6.
- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*. 2003;343(2):139-43.
- Burgler S, Ouaked N, Bassin C, Basinski TM, Mantel PY, Siegmund K, et al. Differentiation and functional analysis of human T(H)17 cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):588-95.

- Ca D. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095–147.
- Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015;17(2):124-33.
- Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmalı F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018;55:36-47.
- 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;50:2-6.
- Carvalho-Tavares J, Hickey MJ, Hutchison J, Michaud J, Sutcliffe IT, Kubes P. A role for platelets and endothelial selectins in tumor necrosis factor-alpha-induced leukocyte recruitment in the brain microvasculature. *Circ Res*. 2000;87(12):1141-8.
- Cekic M, Sayeed I, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Front neuroendocrinol*. 2009;30(2):158-72.
- Cendes, F. and R. Sankar, Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia*, 2011; 52:23-5.
- Chen R, Li S, Wang X, Zhou J, Lu Y, Kang A. Analysis of cytokines and trace elements in children with febrile seizures. *Transl Pediatr*. 2020;9(6):809-17.
- Chiarelli F, De Palma C, Verrotti A, Lombardi G, Domizio S. Alterazioni elettrolitiche in corso di convulsioni febbrili [Electrolytic changes in febrile convulsions]. *Pediatr Med Chir*. 1985;7(2):249-52.
- Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*. 2001;108(4):E63.
- Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, Chitnis T, Grusby MJ, Sayegh MH, et al. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol*. 2003;170(4):1958-63.
- Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384-95.

- Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol.* 2014;41(3):302-10.
- Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(5):1624-31.
- Coquet JM, Kyriakoudis K, Pellicci DG, Besra G, Berzins SP, Smyth MJ, et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 2007;178(5):2827-34.
- Cuestas E. Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? *Arch Dis Child.* 2004;89(3):290.
- Curran MM, Haddad E, Patterson KP, Choy M, Dubé CM, Baram TZ, et al. Epilepsy-predictive magnetic resonance imaging changes following experimental febrile status epilepticus: Are they translatable to the clinic? *Epilepsia.* 2018;59(11):2005-18.
- Çelik T, Eke R, Çelik Ü. The clinical characteristics of children with hospitalized for febrile seizures. *Selcuk Med J.* 2012;28(3):167-9.
- Çomak E, Tüfekçi Ö, Kılıçbay F, Isıyel E, Sever AH, Aslanger A. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association? *Eur J Pediatr Neurol.* 2015;19(5):572-6.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(1):23-33.
- De Vries EE, van den Munckhof B, Braun KPJ, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Neu Bio Rev.* 2016;63:177-90.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1689S-96S.
- Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infl Bow Dis.* 2015;21(11):2708-17.

- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-147.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519-50.
- Doneray H. D Vitamini ve Beyin Dokusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):104-9
- Donnelly S, Loscher C, Mills KH, Lynch MA. Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1 β and glutamate. *Neuroreport*. 1999;23:10(9):1821-5.
- Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*. 2005;57(1):152-5. Erratum in: *Ann Neurol*. 2005;57(4):609.
- Duffner PK, Berman H, Baumann RJ, Fisher P, Green JL, Schneider S. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-94.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1287-90.
- Erdil A, Tan H, Turan M, Küçükaslan İ. Erzurum İl Merkezinde Çocuklarda Febril Konvülsiyon Prevalansı. *T Klin J Pediatr*. 2016;25(2):67-73.
- Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-53.
- Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64.
- Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):S247-57.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.

- Falcini F, Matucci Cerinic M, Lombardi A, Generini S, Pignone A, Tirassa P, et al. Increased circulating nerve growth factor is directly correlated with disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(10):745-8.
- Fell HB, Jubb RW. The effect of synovial tissue on the breakdown of articular cartilage in organ culture. *Arthritis Rheum* 1977;20(7):1359-71.
- Flierl MA, Rittirsch D, Gao H, Hoesel LM, Nadeau BA, Day DE, et al. Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis. *FASEB J*. 2008;22:2198-205.
- Freitas A, Alves-Filho JC, Victoni T, Secher T, Lemos HP, Sonogo F, et al. IL-17 receptor signaling is required to control polymicrobial sepsis. *J Immunol*. 2009;182(12):7846-54.
- Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J. A prospective incidence study of febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(5):550-7.
- Freund V, Pons F, Joly V, Mathieu E, Martinet N, Frossard N. Upregulation of nerve growth factor expression by human airway smooth muscle cells in inflammatory conditions. *Eur Respir J*. 2002;20(2):458-63.
- Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:481-507.
- Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain Dev*. 1997;19:369-74.
- Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A, Genton P, Szepietowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GEFS+(generalised epilepsy with febrile seizures plus). *Epilepsia*. 2003;43(6):581-6.
- Ghobadifar MA, Honar N, Jooya P, Hassani F. Blood glucose level after febrile convulsion. *Korean J Pediatr*. 2016;59(3):153-4.
- Gholipoor P, Saboory E, Ghazavi A, Kiyani A, Roshan-Milani S, Mohammadi S, et al. Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy Behav*. 2017;72:22-27.

- Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P, Steinborn B, Szemień M, Łukasik-Głębocka M, et al. The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav.* 2017;7(7):e00720.
- Good KL, Bryant VL, Tangye SG. Kinetics of human B cell behavior and amplification of proliferative responses following stimulation with IL-21. *J Immunol.* 2006;177(8):5236-47.
- Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der fiberkrämpfe in istanbuler grundschulen. *Internationale Pädiatre* 1988;19:69-73.
- Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal netw.* 2001;20(5):7-11.
- Gupta, P, Natarajan, G, Agarwal, KN. Transient hyperglycemia in acute childhood illnesses: to attend or ignore?. *Indian J Pediatr.* 1997;64(2):205-10.
- Güneş M, Büyükgöl H. Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated inflammation. *Int J Neurosci.* 2020;130(11):1095-11.
- 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;18:331(7):432-8.
- Han SW, Kang HR, Kim HG, Kim JH, Uhm JH, Seo JY. Subclinical Vitamin D Insufficiency in Korean School-aged Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(4):254-60.
- Hansen NM, Felix R, Bisaz S, Fleisch H. Aggregation of hydroxyapatite crystals. *Biochim Biophys Acta.* 1976;451(2):549–59.
- Hasanoğlu, A. Vitaminler, Eksiklikleri, Fazlalıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, editörler. *Temel Pediatri.* 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. P. 31-35.
- Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümüşlü S, Ozben T, Yeğin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17(10):749-51.

- Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağ Hast Derg.* 2003;46:224-41.
- Hawas AF, Al-Shalah HH, Al-Jothary AH. The impact of electrolytes in pathogenesis of simple febrile convulsions. *Med J Baby.* 2018;15(1):12.
- Heischmann S, Quinn K, Cruickshank-Quinn C, Liang LP, Reisdorph R, Reisdorph N, et al. Exploratory Metabolomics Profiling in the Kainic Acid Rat Model Reveals Depletion of 25-Hydroxyvitamin D3 during Epileptogenesis. *Sci Rep.* 2016;16(6):31424.
- Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr.* 1990;79(8):810-6.
- Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005;34(3):367-72.
- Hasanoğlu E, Bideci A, Düşünsel R, Boduroğlu K, editörler. *Temel Pediatri.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.
- Herranz J, Tzitiridou M. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology.* Thessaloniki: Giahoudi- Giapoulis; 1999. 460-466.
- Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. III. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem.* 1922;50:77-81. *J Biol Chem.* 2002;277(23):e1-2.
- Heydarian F, Bakhtiari E, Golmakani H, Neda Fakhr Ghasemi N, Heidarian M. Serum Level of Vitamin D and Febrile Seizure? A Clinical Study. *Iran J Child Neurol.* 2020;14(3):77-82.
- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59(4):739.
- Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev.* 1997;18(1):5-9.

- Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr*. 1983;102(1):14-8.
- Hjortebjerg D, Nybo Andersen AM, Ketznel M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Exposure to traffic noise and air pollution and risk for febrile seizure: a cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(5):539-46.
- Hodgson E, Simpson L, Lannon C. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management; American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Principles for the development and use of quality measures. *Pediatrics*. 2008;121(2):411-8.
- Hoenderop JG, Chon H, Gkika D, Bluysen HA, Holstege FC, St-Arnaud R, et al. Regulation of gene expression by dietary Ca²⁺ in kidneys of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*. 2004;65(2):531-9.
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006;27(1):1-7.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin. Invest*. 2006;116(8):2062–72.
- Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296–307.
- Högler W. Complications of vitamin D deficiency from the fetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility?. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):385-98.
- Hu MH, Huang GS, Wu CT, Lin JJ, Hsia SH, Wang HS, et al. Analysis of plasma multiplex cytokines for children with febrile seizures and severe acute encephalitis. *J Child Neurol*. 2014;29(2):182–6.
- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*. 2001;40(6):761-71.
- Ichiyamaa T, Morishimab T, Isumia H, Matsufujia H, Matsubaraa T, Furukawaa S. Analysis of cytokine levels and NF-kB activation in peripheral blood

- mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine*. 2004;27(1):31-7.
- Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.
- Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia*. 2009;50(4):761-7.
- Jencks WP. From chemistry to biochemistry to catalysis to movement. *Annu Rev Biochem*. 1997;66:1–18.
- Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds *Febrile seizures*. San Diego:Academic Press; 2002. p. 153-68.
- Jeong JH, Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kwak YH. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg. Care*. 2014;30(8):540-5.
- Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(6):748-53.
- Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci*. 2007;4(2):110–4.
- Jovanovic DV, Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Mineau F, Jolicoeur FC, Benderdour M, et al. Stimulation of 92-kd gelatinase (matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages: a possible role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1134-44.
- Jun YS, Bang HI, Yu ST, Shin SR, Choi DY. Relationship between iron deficiency anemia and febrile convulsion in infants. *Korean J Pediatr*. 2010;53(3):392.
- Kafadar İ, Akıncı AB, Pekün F, Adal E. The role of serum zinc level in febrile convulsion etiology. *J Pediatr Inf*. 2012;6(3):90-3.

- Kaneko H, Ohkawara Y, Nomura K, Horiike S, Taniwaki M. Relapse of idiopathic thrombocytopenic purpura caused by influenza A virus infection: a case report. *J Infect Chemother*. 2004;10(6):364-6.
- Kaplan A, Rhona J, Ophein EO, Toivola B, Lyon W. Water balance, osmolality, blood gases, pH and electrolytes; In *Clinical Chemistry, Interpretation and Techniques*: 4th Ed. USA: Williams and Wilkins;1995. p. 125-43.
- Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2008;10;358(15):1638; author reply 1638-9.
- Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M, Tapan S. Neutrophil lymphocyte ratio is useful for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9631-2.
- Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-5
- Kielian T, Hickey WF. Proinflammatory cytokine, chemokine, and cellular adhesion molecule expression during the acute phase of experimental brain abscess development. *Am J Pathol*. 2000;157(2):647-58.
- Kim K, Kwak B, Kwon A, Ha J, Kim S, Bae S et al. Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *J Neuroinf*. 2017;14(1):200
- Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure with fever after 6 years of age. *Pediatr Neurol*. 2010;43(2):122-6.
- Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th d. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2:3473-I1-I129.
- Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000;41(1):2-9.
- Koç H, Erdoğan S, Erkül İ. Febril Konvülziyonlar. *Türk Klin J Med Sci*. 1993;13(2):117-20.
- Kocak M, Yılmaz E, Özdemir O, Aydın Y, Köksal AO, Yılmaz D et al. Evaluation of Clinical Features of 238 Cases With Febrile Convulsion. *Pediatrics* 2015;135(1):16.

- Kolfen W, Pehle K, Konig S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable?. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(10):667-71
- Kornberg A. The enzymatic replication of DNA. *CRC Crit Rev Biochem*. 1979;7(1):23-43.
- Krebs EG, Beavo JA. Phosphorylation-dephosphorylation of enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1979;48:923–59.
- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137(2):153-7.
- Kwon A, Kwak BO, Kim K, Ha J, Kim SJ, Bae SH, et al. Cytokine levels in febrile seizure patients: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018;59:5-10.
- Laan M, Prause O, Miyamoto M, Sjostrand M, Hytonen AM, Kaneko T, et al. Arole of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF-alpha. *Eur Respir J*. 2003;21(3):387-93.
- Lahat E, Katz Y, Bistrizter T, Eshel G, Aladjem M. Recurrent seizures in children with Shigella-associated convulsions. *Ann Neurol*. 1990;28(3):393-5.
- Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 1997;17(1):34-6
- Lardy HA, Ferguson SM. Oxidative phosphorylation in mitochondria. *Annu Rev Biochem*. 1969;38:991-1034.
- Leaffer EB, Hinton VJ, Hesdorffer DC. Longitudinal assessment of skill development in children with first febrile seizure. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):83-7.
- Lee JY, Kim JH, Cho HR, Lee JS, Ryu JM, Yum MS, et al. Children Experiencing First-Time or Prolonged Febrile Seizure Are Prone to Stress Hyperglycemia. *J Child Neurol*. 2016;31(4):439-43.
- Lehninger AL, Wadkins CL. Oxidative phosphorylation. *Annu Rev Biochem*. 1962;31:47-78.
- Leung AK. Febrile seizures. In: Leung AK, ed. *Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specific Clinical Problems, Volume 1*. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2011;199–206.

- Leung AK, Robson WL. Febrile convulsions: how dangerous are they. *Postgrad Med.* 1991;89(5):217–8, 221–2, 224.
- Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care.* 2007;21(4):250–5.
- Liang Y. The correlation between the expression of IL-10/IL-17 in peripheral blood and changes in lung function in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. *J Clin Pediatr.* 2015;33:686-9.
- Lin LC, Lee WT, Chen IJ, Yang RC. Lower plasma neuropeptide Y level in patients with atypical febrile convulsions. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26(1):8-12.
- 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.
- Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia.* 1998;29(3):307-10.
- Mackowiak PA, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, Nasraway SA, et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis.* 1997;25(1):119-38.
- Mahmoodzadeh H, Nasimfar A, Sadeghi E, Macooie A, Gazavi A, Rasouli J, et al. Study of Vitamin D Level in Children with Non-specific Musculoskeletal Pain. *Int J Pediatr.* 2017;5(3):4533-40.
- Mahyar A, Ayazi P, Orangpour R, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani MR, Javadi A, et al. Serum interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in febrile seizures: is there a link?. *Korean J Pediatr.* 2014;57(10):440-4.
- Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 2015;127- 128:1-22.
- Millichap JG. Febrile Convulsions. New York: Macmillan; 1968.
- Manni L, Aloe L. Role of IL-1 beta and TNF-alpha in the regulation of NGF in experimentally induced arthritis in mice. *Rheumatol Int.* 1998;18(3):97-102

- Manolagas SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Provvedini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med.* 1986;108(6):596-600.
- Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA, Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?. *Pediatrics.* 2009;124(5):1404-10.
- März P, Heese K, Dimitriades-Schmutz B, Rose-John S, Otten U. Role of interleukin-6 and soluble IL-6 receptor in region-specific induction of astrocytic differentiation and neurotrophin expression. *Glia.* 1999;26(3):191–200.
- Mattner F, Smioldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol.* 2000;30(2):498-508.
- Maytal J, Steele R. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia.* 2000;41(2):219-21.
- Mahyar A, Ayazi P, Orangpour R, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani MR, Javadi AHabibi M et al. Serum interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in febrile seizures: is there a link?. *Korean J Pediatr.* 2014;57(10):440-4
- Manni L, Lundeberg T, Fiorito S, Bonini S, Vigneti E, Aloe L. Nerve growth factor release by human synovial fibroblasts in vitro and following exposure to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and cholecystokinin-8: the possible role of NGF in the inflammatory response. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5):617-24.
- Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, Covino C, Capobianco A, Bertilaccio MTS, et al. Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidylserine, P-selectin, and beta-2 integrin-dependent cell clearance program. *Blood.* 2009;113(21):5254–65.
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9481):205-10.

- Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Febrile seizure. Lippincott. 24th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2006. p. 351-79.
- Mikati MA, Rahi AC. Febrile seizures. From molecular biology to clinical practice. Neurosciences (Riyadh). 2005;10(1):14-22.
- Mikati MA. Febrile seizures. In: Kleigman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman, editors. Nelson Textbook of Pediatrics: Elsevier Saunders; 2011. p. 2013-39.
- Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. Am Fam Physician. 2006;73(10):1761-4.
- Miller PM, Srouk Y, Watemberg N. Febrile myoclonus: an underreported, benign condition in infancy often misinterpreted as febrile seizures. Pediatr Emerg Care. 2008;24(9):618-20.
- Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. Pediatr Neurol. 2006;35(3):165-72.
- Millichap JG. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. Pediatrics. 1959;23:76-85.
- Millichap JG. Studies in febrile seizures. II. Balance of water and electrolytes. Neurology 1960;10:312-21.
- Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. Int J Mol Sci. 2017;18(5):1028.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122(2):398-417.
- Mitsuya K, Nakasu Y, Kurakane T, Hayashi N, Harada H, Nozaki K. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worse survival after resection in patients with brain metastasis. J Neurosurg. 2017;127(2):433-7.
- Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Watanabe K, Tateishi H, Nishiyama T, et al. IL-8 as an important chemoattractant for neutrophils in ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 1994;96(3):432-6.
- Mittal R. Recent advances in febrile seizures. Indian J Pediatr. 2014;81(9):909-16.

- Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin Biochem Rev. 2010;31(4):129.
- Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(2):155-74.
- Moser E, Mathiesen I, Andersen P. Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. Science. 1993;259(5099):1324-6.
- Mukherjee A, Mukherjee A. Febrile convulsion – an overview. J Indian Med Assoc. 2002;100(5):317-9, 326.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Jama. 2006;296(23):2832-8.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. The J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394-415.
- Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. Epilepsy Res. 2006. 70:190-8.
- Nakayama, J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. Brain Dev. 2009;31(5):359-65.
- Namakin K, Zardast M, Sharifzadeh G, Bidar T, Zargarian S. Serum trace elements in febrile seizure: a case-control study. Iran J Child Neurol. 2016;10(3):57–60.
- Nardone R, Brigo F, Trinka E. Review: Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. J Clin Neurol, 2016;12(1): 21-33.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med. 1976;295(19):1029-33.
- Nikkhah A, Salehiomran MR, Asefi SS. Differences in Mean Platelet Volume and Platelet Count between Children with Simple and Complex Febrile Seizures. Iran J Child Neurol. 2017;11(2):44-7.
- Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. Brain Res Mol Brain Res 1994;24(1-4):70-6.

- Norman BH, McDermott JS. Targeting the Nerve Growth Factor (NGF) Pathway in Drug Discovery. Potential Applications to New Therapies for Chronic Pain. *J Med Chem.* 2017;60(1):66-88.
- Nuhoğlu Ç, Aka S, Türkmen A, Karatoprak N, Özgüner A. Febril konvülziyon ve epileptik konvülziyonlarda aile öyküsü. *J Kartal Tr.* 2003;13:153-5.
- Nur BG, Kahramaner Z, Duman O, Dundar NO, Sallakcı N, Yavuzer U, Haspolat S. Interleukin-6 gene polymorphism in febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2012;46(1):36–8.
- Ohyama Y, Ozono K, Uchida M, Shinki T, Kato S, Suda T, et al. Identification of a vitamin D-responsive element in the 5'-flanking region of the rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 1994;8;269(14):10545-50.
- Oki J, Takedatsu M, Itoh J, Yano K, Cho K, Okuno A. Hypocalcemic focal seizures in a one-month-old infant of a mother with a low circulating level of vitamin D. *BrainDev.* 1991;13(2):132-4.
- Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2004;30(5):316-9.
- Omran A, Maarooof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(1):82-7.
- Op den Kamp JA. Lipid asymmetry in membranes. *Annu Rev Biochem.* 1979;48:47-71.
- Özaydın E, Yaşar MZ, Güven A, Değerliyurt A, Vidinlisan S, Köse G. Febril konvülziyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2011;5(1):11-8.
- Özbal Y. Temel İmmünoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000.p. 23-36.
- Özen F, Koçak N, Kelekçi S, Yıldırım LH, Hacimuto G, Özdemir Ö. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(5):657-60.
- Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T editors. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2014.

- Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. Güncel Çocuk Sağlığı Dergisi. 2007;5(1):34-41.
- Öztürk B, Nalbantoğlu B, Güzel EÇ, Hatipoğlu S, Nalbantoğlu A. Çocuk acil ünitesine febril konvülsiyon tanısıyla başvuran beş ay-beş yaş arasındaki çocukların retrospektif olarak incelenmesi. Çocuk Derg. 2011;11(3):114-21.
- Öztürk M, Önal A, Tümerdem Y, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A, et al. Prevalance of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. Med Bull İstanbul. 2002;17:44-52.
- Pappano D, Osborne M. Febrile myoclonus. Pediatr Emerg Care. 2007;23(9):649–50.
- Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. Br Med J. 2015;351: h4240.
- Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatr Ann. 2013;42(12):249–54.
- Paul SP, Kirkham EN, Shirt B. Recognition and management of febrile convulsion in children. Nurs Stand. 2015;29(52):36–43.
- Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. Brain Dev. 2008;30(1):7-13.
- Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Blood. 2005;106(10):3490-7.
- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficiency predispose to multiple chronic disease. Eur J Clin Invest. 2005;35(5):290-304.
- Petruska JC, Mendell LM. Nerve Growth Factor. In: Squire LR editor. Encyclopedia of Neuroscience. Oxford: Academic Express; 2009. p. 71-8.
- Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. Boston, MA: Elsevier Academic Press; 2005. p. 1065-84.
- Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol. 2000;164(9):4443-51.

- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-70.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-35.
- Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009;124(3):e371-9.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456-92.
- Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozier E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(6):585-8.
- Rosman NP. Evaluation of the child who convulses with fever. *Pediatr Drugs.* 2003;5(7):457-61.
- Rothfield L, Finkelstein A. Membrane biochemistry. *Annu Rev Biochem.* 1968;37:463-96.
- Rutter N, Smales ORC. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. *Arch Dis Child.* 2007;52(3):188-91.
- Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile Seizures. *Br Med J.* 2007;334(7588):307-11.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):565-76.
- Sahan E, Polat S. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42(4):415.
- Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine

- hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res.* 2009;15;87(3):723-32.
- Scorza FA, de Albuquerque M, Arida RM, Terra VC, Machado HR, Cavalleiro EA. Benefits of sunlight: Vitamin D deficiency might increase the risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Med hypotheses.* 2010;74(1):158-61.
- Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia.* 2006;47:1493-8.
- Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al; FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014;55(3):388–95.
- Serdaroğlu A. Febril konvülsiyonlar. *Klin Pediatr Derg.* 2003;2(3):98-100.
- Serrano MA. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. *Sci Total Environ.* 2018;619-620:545-51
- Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):469-72.
- Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):10-3.
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010;31(12):1027-34.
- Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17:44-52.
- Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, Pellock JM, O'Dell C, Lewis DV, et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology.* 2008;71(3):170-6.
- Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia.* 1997;38(8):907-14.
- Shinnar S, Swanman K, Ashwal S. Febrile seizures. In: *Pediatric Neurology. Principles and Practice.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 790-7.

- Silva WA Jr, Covas DT, Panepucci RA, Proto-Siqueira R, Siufi JL, Zanette DL, et al. The profile of gene expression of human marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2003;21(6):661-9.
- Sompayrac L. How the immune system works?. 1st ed. Massachusetts: Blackwell Science; 1999: p. 53-62.
- Son YY, Kim GH, Byeon JH, Eun SH, Eun BL. Need for lumbar puncture in children younger than 12 months presenting with simple febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(3):212–5.
- Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, Canbal M, Orun E. Vitamin D Deficiency in Children With Newly Diagnosed Idiopathic Epilepsy. *J Child Neurol*. 2015;30(11):1428-32.
- Sözen T. D hormonu, güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Derg*. 2011;42:14-27.
- Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician*. 2005;34:1021-5.
- Stanhope JM, Brody JA, Brink E. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Island. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol*. 1997;95:299-304.
- Stegner D, Dutting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res*. 2014;133(2):S149–57.
- Steiner P, Pfeilschifter J, Boeckh C, Radeke H, Otten U. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α synergistically stimulate nerve growth factor synthesis in rat mesangial cells. *Am. J. Physiol*. 1991;261:792–8.
- Stock AM, Robinson VL, Goudreau PN. Two-component signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:183–215.
- Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev*. 2010;32(1):64-70.
- Suryawanshi M, Madavi D, Gandhi P. Association of febrile seizure with hyponatremia. *Glob J Res Ana*. 2019;8(9):34-5.
- Syndi Seinfeld D, Pellock JM. Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2013;4(165):19519.
- Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2001;54(4):329-38.

- Széles L, Keresztes G, Töröcsik D, Balajthy Z, Krenács L, Póliska S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol.* 2009;182(4):2074-83.
- Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol Apr.* 2009;182(8):4624–32.
- Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:333-6.
- Thébaud-Dagher F, Herba CM, Séguin JR, Muckle G, Lupien SJ, Carmant L, et al. Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res.* 2017;135:95-101.
- Tibussek D, Karenfort M, Mayatepek E, Assmann B. Clinical reasoning: shuddering attacks in infancy. *Neurology.* 2008;70(13):38-41.
- Topçu M. Febril konvülziyonlar. *Katkı Pediatr Derg.* 1994;6:458-63.
- Tsai F, Chou I-, Hsieh Y, Lee C, Lin C, Tsai C. Interleukin-4 intron 3 polymorphism is not related to susceptibility to febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2002;27(4):271-4
- Tsuboi T, Endo S, Iida N. Long-term follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand.* 1991;84(5):369-73.
- Tu YF, Wang LW, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Postnatal steroids and febrile seizure susceptibility in preterm children. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153404.
- Tütüncüoğlu S, Kütükçüler N, Kepe L, Çoker C, Berdeli A, Tekgül H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int.* 2001;43(3):235–9.
- Usha Kiran CB, Suresh R. Reduced serum calcium is a risk factor for febrile seizures. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(4):1506-8.
- Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydın B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial mediterranean fever?. *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317.

- Ünal T, Çayır A, Kaya A, Özkan B. Is low serum 25 (OH) vitamin D a risk factor for childhood pneumonias?. *Dicle Med J.* 2012;39(4):531-5.
- 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.
- van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):845-70.
- van Zeijl JH, Mullaart RA, Galama JMD. The pathogenesis of febrile seizures: Is there a role for specific infections?. *Rev. Med. Virol.* 2002;12(2):93–106.
- Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro AM, Nicolau JC, Ramires JAF, D'Amico EA, et al. Platelet activation in different clinical forms of the coronary artery disease (role of P-selectin and others platelet markers in stable and unstable angina). *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):446–50.
- Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child.* 1998;78(1):78-84.
- Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of a national cohort study. *Br Med J.* 1993;307(6898):225-8.
- Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;372(9637):457-63.
- 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.
- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* 2005;46(11),1724-43.
- Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 2002;43(8):920-3.

- von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by proinflammatory cytokines. *J Neuroendocrinol*. 2006;18(11):820-5.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
- Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician*. 2005;34(12):1021-5.
- Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):859-65.
- Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(4):E731-40.
- Wang JL, Liu LH. Research progress of IL-10 on two-way regulation of tumor immunity. *Chin J Cancer Biother*. 2016;23(1):130-4.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909-12.
- Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, Gold C, Gausche-Hill M. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med*. 2003;41(2):215-22.
- Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):751-6.
- Weiss, SL, Alexander, J, Agus, MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626–32.
- Whelan H, Harmelink M, Chou E, Sallowm D, Khan N, Patil R, et al. Complex febrile seizures-A systematic review. *Dis Mon*. 2017;63(1):5-23.
- White L, Krishnan S, Strbo N, Liu H, Kolber MA, Lichtenheld MG, et al. Differential effects of IL-21 and IL-15 on perforin expression, lysosomal degranulation, and

- proliferation in CD8 T cells of patients with human immunodeficiencyvirus-1 (HIV). *Blood* 2007;109(9):3873-80.
- Whiting SJ, Clavo MS, Stephensen CB. Current understanding of vitamin D metabolism, nutritional status, and rule in disease prevention. In: Coulston AM, Boushey C editors. *Nutrition in the prevention and treatment of disease*. Sandiego, CA: Academic Press; 2008. p. 807-32.
- Williams K, Dooley N, Ulvestad E, Becher B, Antel JP. IL-10 production by adult human derived microglial cells. *Neurochem Int*. 1996;29(1):55–64.
- Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-DihydroxyvitaminD3 is a potent inducer of nerve growth factorsynthesis. *J Neurosci Res*. 1991;28(1):110-4.
- Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. *Br J Pharmacol*. 1997;121(3):417-24.
- Xia LX. The effect of gastrin on the hippocampal neurons IL-1 β , TNF- α and IL-10 in epileptic rats. *J Clin Neurol*. 2017;30(1):209-12.
- Yakut A. Febril konvulziyon. *T KlinJ Pediatr*. 2003;1:119-27.
- Yalaki Z, Özdemiroğlu N, Dallar YB. Febril Konvülziyon Geçirenlerle Geçirmeyenler Arasında Serum Çinko ve Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması. *T Klin J Pediatr*. 2014;23(1):16-21.
- Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokinereceptor. *Immunity*. 1995;3(6):811-21.
- Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & MineralMetabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek YetmezliğindeNütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Med J*. 2014;14(4):162-71.
- Yazar A, Akın F, Türe E, Çaksen H, Odabaş D. Mean Platelet Volume and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Be Used as Predictors in Febrile Seizures. *J Pediatr Inf*. 2018;13(04):283-6.

- Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*. 2001;194(4):519-27.
- Zeng R, Spolski R, Finkelstein SE, Oh S, Kovanen PE, Hinrichs CS, et al. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD81 T cell expansion and function. *J Exp Med*. 2005;201(1):139-48.
- Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89(12):1210-9.
- Yılmaz Ü, Özdemir R, Çelik T, Berksoy E. Febril konvülziyonlu çocuklarda klinik ve paraklinik özellikler. *Dicle Med J*. 2014;41(1):156-62.
- Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli HC, Ozbek AE, Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(3):554-9.