

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLZİYONLARDA R43Q MUTASYONU VE
CYP2C19 POLİMORFİZMİNİN KLİNİK KORELASYONA
ETKİSİ**

Dr. Buket KARA

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

UZMANLIK TEZİ

Ekim 2016

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLZİYONLARDA R43Q MUTASYONU VE
CYP2C19 POLİMORFİZMİNİN KLİNİK KORELASYONA
ETKİSİ**

Dr. Buket KARA

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

UZMANLIK TEZİ

Ekim 2016

TEŞEKKÜR

İhtisasımda ve tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük bir özveri ve sabırla çalışmalarına destek olan tez danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a ;

Asistanlığım boyunca büyük emekleri olan kliniğimizde ki Sayın hocalarım Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU, Doç. Dr. Hail İbrahim ATASOY, Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa DİLEK'e ;

Tezimin genetik çalışma aşamasında bana yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Selma DÜZENLİ' YE ve Cansu KARA ÖZTABAĞ'a ;

Birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, yansal asistanlarımız, klinik hemşirelerim ve yardımcı personeline;

Beni büyütüp bugünlere getiren, sevgilerini ve dualarını üzerimden hiç eksik etmeyen anneme, babama, ablama ve yeğenlerime;

İyi ve kötü günümde hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, bu zorlu süreçte en büyük fedakârlığı üzerlerine yüklediğim bir tanecik eşim Sadullah'a ve annem Süheyla KARA'ya varlıklarıyla dünyamı renklendiren, yaşamıma anlam ve önem katan, hastalarımın aynı zamanda bir anne gözüyle de bakmama olanak veren ve vakitlerinden çalmak zorunda kaldığım çocuklarım Kaan Kartal ve Ahsen Ece'ye sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Buket KARA

Ekim, 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
A. FEBRİL KONVÜLZİYON	2
A.1. FebrilKonvülziyon Tanımı	2
A.2. Epidemiyoloji	2
A.3. Etiyopatogenez	3
A.3.1. Ateş	3
A.3.2. Yaş	4
A.3.3. Genetik	5
A.3.3.1. R43Q Mutasyonu	7
A.3.4. Diğer Faktörler	7
A.4. İmmunopatoloji	9
A.4.1. Sitokinler	9
A.5. Klinik Özellikler	10
A.6. Sınıflama	11
A.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
A.7.1. FK'da Ayırıcı Tanı	12
A.7.1.1. Akut SemptomatikKonvülziyon Nedenleri	12
A.7.1.2. Nonkonvülsif Nörolojik Nedenler	12
A.7.1.3. NonkonvülsifNonnörolojik Nedenler	12
A.7.2. Tanı Yöntemleri	13
A.7.2.1. Laboratuvar	13
A.7.2.2. Lomber Ponksiyon	13
A.7.2.3. EEG	14
A.7.2.4. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	15
A.8. Prognoz	15
A.8.1. İlk FK'da Risk Faktörleri	15
A.8.2. FK'da Yenilemeler	15

A.8.3. FK'da Epilepsi Gelişme Riski	16
A.8.3.1. FK Sonrası Hipokampal Skleroz ve Temporal Lob Epilepsi Gelişme Riski	17
A.8.4. FK'da Bilişsel İşlevler ve Nöronal Hasar	18
A.8.5. Mortalite ve Morbidite	19
A.9. FK'da Yaklaşım ve Tedavi	19
A.9.1. Akut Tedavi	19
A.9.1.1. Akut Tedavide Kullanılan Antikonvülzanlar	20
A.9.1.2. Akut Tedavide Ateşin Düşürülmesi	21
A.9.1.3. Hastaneye Yatırma	22
A.9.1.4. Evde Takip	22
A.9.2. Profilaktik Tedavi	22
A.9.2.1. Kısa Süreli İntermittan Tedavi	23
A.9.2.2. Uzun Süreli Profilaktik Tedavi	25
A.9.3. Aile Eğitimi	27
B. SİTOKROM SİSTEMİ VE CYP2C19	29
B.1. Sitokrom P450 Enzim Sistemi	29
B.2. CYP2C19	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Örneklem	35
3.1.1. Hastaların Seçimi	35
3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi	35
3.2. Genetik Çalışma Aşamaları	36
3.2.1. DNA İzolasyonu	36
3.2.1.1. DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Kimyasallar	36
3.2.1.2. RT-PCR Hibridizasyon Problemleri	36
3.2.2. R43Q Gen Mutasyonu ve CYP2C19 Polimorfizmi için Çalışma Protokolü	37
3.2.3. RT-PCR	38
3.2.4. R43Q Gen Mutasyonlarının ve CYP2C19 Sonuçlarının Değerlendirilmesi	38
3.2.4.1. CYP2C19 Polimorfizm Tespiti	39
3.3. CYP2C19 Polimorfizmi Saptanan Hastalarda	

İlaç Tedavisine Yanıtı Değerlendirme Kriterleri	41
3.4. İstatistiksel Metod	41
4. BULGULAR	42
4.1. Grupların Genel Özellikleri	42
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	67
8. TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	83
9. SİMGELER VE KISALTMALAR	85



ÖZET

Dr. Buket KARA, FebrilKonvülziyonlu Hastalarda R43Q Mutasyonu ve CYP2C19 Polimorfizminin Klinik Korelasyona Etkisi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, Ekim 2016

Giriş: Febrilkonvülziyon (FK)'nın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, ateş ile birliktelik gösteren multifaktöryel nedensellik üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında, son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik yatkınlık ön plana çıkmaktadır. GABA-A reseptörünün γ 2 subunitindeki R43Q (rs211037) mutasyonunun FK gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca; sitokrom P450 (CYP450) sistemi, ilaç metabolizmasında önemli bir yeri olan enzim sistemidir ve antiepileptik ilaçların metabolizmasından sorumludur. CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfizmi antiepileptik ilaç tedavisine yanıtı belirlemede önemli rol oynamaktadır; dolayısıyla nöbet türünün davranışına ait bilgiler de sunabilmektedir. FK genetiğinde çok önemli role sahip bu iki antite, bizim çalışmamızın konusu oldu.

Gereç ve Yöntem: Ağustos-2015 / Ocak -2016 tarihleri arasında çocuk nöroloji, çocuk acil ve çocuk sağlığı hastalıkları kliniğine başvuran çocuk nöroloğu tarafından FK tanısı alan tedavi ve takip altında olan hastalar retrospektif ve prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu belirlenen kriterlere göre 102 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubu belirlenen kriterlere göre 96 kişiden oluşturuldu. Hastaların genetik analizlerinin yanında EEG ve ilaç kullanma durumları da değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sonuçlarımızda öne çıkan anlamlı bulgular arasında: (i). Hasta grubunda aile öyküsünde FK bulunması kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p=0,003$). (ii). FK'lı hastalarımızın çoğunluğu 1-3 yaş arasında (%58) iken; 1 yaş altı ve 3 yaş üstü daha az sıklıkla belirlendi (sırasıyla %30; %12) (iii). Hastalarımızda erkek cinsiyet baskındı (1,56/1). (iv). Hastalarımızda rekürrens oranı yüksek bulundu (%62; ortalama nöbet sayısı 2,26) (v). Hastalarımız büyük çoğunluğu basit FK (%73) iken; daha az oranını komplike FK oluşturmaktaydı (%27). (vi). Hastalarımızın büyük çoğunluğuna EEG çekimi yapıldı (%92; 92/100) ve bunların yarısından fazlasında anormal EEG sonuçları elde edildi (%56). (vii). EEG anormalliği olan hastalarımızda ilaç kullanma oranında yüksekti (37/56, %66,7,

p=0,001). (viii).Hasta ve kontrol gruplarımızda R43Q mutasyon dağılımı benzerdi (sırasıyla; hasta grubu: 58 wild tip, %36 heterozigot, %6 homozigot mutasyon ve kontrol grubu: %56,3 wild tip, %35 heterozigot, %7,3 homozigot) (p=0,927). (ix). Hasta grubunda R43Q mutasyonun kliniğe etkisine bakıldığında; EEG anormalliği ve ilaç kullanımını anlamlı bulduk (sırasıyla p=0,032; p=0,021). (x).R43Q homozigot mutasyonu olan hastaların hepsinin EEG anormalliği mevcuttu ve ilaç kullanma oranı da (5/6, %83,3) yüksekti. (xi). Hasta grubunda CYP2C19'a ait metabolizör sıklığı: hızlı metabolizör %77, orta metabolizör %22, yavaş metabolizör %1 oranında bulundu. Bu oranların kontrol grubuyla benzeştiği belirlendi (hızlı metabolizör %80,2, orta metabolizör %16,7, yavaş metabolizör %3) (p=0,393) (xii). CYP2C19 polimorfizmine ait hasta grubunda hiçbir anlamlılık bulamadık (cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet sayısı, nöbet tipi, aile öyküsü, akrabalık, EEG ve ilaç); (p>0,05).

Sonuç:FK'lı hastalarda R43Q mutasyonu ile CYP2C19 polimorfizmin kontrol grubuna göre benzer dağılım göstermekteydi. Ancak hasta grubunda R43Q mutasyonuna sahip olma EEG anormalliği ve ilaç kullanım gerekliliği için olumsuz katkı sağlamaktaydı. Bu durum FK'lı hastalarda R43Q mutasyonun bulunmasının prognostik önemini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler:febrilkonvülziyon, R43Q mutasyonu, CYP2C19 polimorfizmi, elektroensefalografi (EEG), ilaç.

SUMMARY

Dr. Buket KARA, The Effects of R43Q Mutation and CYP2C19 Polymorphism on Clinical Correlation in Febrile Convulsions Patients, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Dissertation, Bolu, October 2016

Introduction: Although the pathogenesis for febrile convulsions (FC) is not known for certain, much emphasis is placed on multifactorial causality accompanied by high temperature. Recent studies have taken the possibility of genetic susceptibility to the foreground, among others. It has been shown that the mutation R43Q (rs211037) in the γ 2 subunit of the receptor GABA_A leads to the development of FC. In addition, the system cytochrome P450 (CYP450) is an important enzyme system for drug metabolism, and is responsible for the metabolism of antiepileptic drugs. CYP2C9 and CYP2C19 polymorphism is definitive of response to antiepileptic drug treatment, and therefore may provide information on the behaviour of the seizure type. These two entities, both of which play an important part in the genetics of FC, constitute the subject of this study.

Materials and Methods: Patients who applied to the clinics of paediatric neurology, paediatric emergency department, and paediatrics and were diagnosed with FC by the paediatric neurologist, whose treatment process or follow up continued between the dates of August 2015 and January 2016 were retrospectively and prospectively included in the study. The study group comprised of 102 patients, and the control group included 96 children who met the above mentioned criteria. The patients were evaluated for EEG and whether they were on medication, as well as being genetically analyzed.

Results: The findings suggest that (i) the presence of FC in the patient history in the control group was significant when compared to the control group ($p=0,003$); (ii) the majority of FC patients in our study were aged 1-3 (58%), whereas there were fewer patients younger than one year or older than 3 years (30% and 12%, respectively); (iii) the incidence of FC was higher in boys (1,56/1); (iv) the rate of recurrence was found to be high in FC patients (62%; mean seizure number = 2,26); (v) the majority of patients were diagnosed with simple FC (73%), whereas complicated FC made up a much smaller portion of the sample (27%); (vi) the majority of

patients were subjected to EEG procedures (92%; 92/100) and in more than half of the cases, abnormal EEG findings were present (56%); (vii) the drug use rate was higher in patients with abnormal EEG findings (37/56, %66,7, $p=0,001$); (viii) the distributions of R43Q mutations was found to be similar in the study and the control group (wildtype: 58% study and 56,3% control; heterozygote: 36% study and 35% control; and homozygote mutations: 6% study and 7,3% control) ($p=0,927$); (ix) EEG anomaly and drug use was found to be significant in the study group as regards clinical effects of R43Q mutation ($p=0,032$ and $p=0,021$, respectively); (x) all of the patients with homozygous R43Q mutation had abnormal EEG findings as well as high rates of drug use (5/6, %83,3); (xi) the metabolizer frequency distribution of CYP2C19 was found to be similar for both groups (rapid metabolizer in 77% of patients and 80,2% of controls; intermediate metabolizer in 22% in patients and 16,7% of controls; and poor metabolizer in 1% of patients and 3% of controls) ($p=0,393$); and (xii) there was no significant correlation between the studied variables (gender, age of first-time FC, number of seizures, type of seizures, family history, relatives, EEG, and drug) and CYP2C19 polymorphism in the study group ($p>0,05$).

Conclusion: Even though the distribution of R434Q mutation and CYP2C19 polymorphism were found to be similar in FC patients and the control group, the presence of R43Q mutation in the patient group had a negative contribution to abnormal EEG findings and the necessity for drug use, which may indicate the prognostic importance of the presence of R43Q mutation in FC patients.

Keywords: febrile convulsion, R43Q mutation, CYP2C19 polymorphism, electroencephalography (EEG), drug.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon (FK) 6ay-6yaş arası sık görülen, “yaşa özgüllüğü” özelliği gösteren ve ateş ile tetiklenen akut semptomatik konvülsiyonlardır (1, 2). Çocukluk çağının en sık nöbet türüdür (insidansı %2-5) (3). FK'nın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, ateş ile birliktelik gösteren multifaktöryel nedensellik üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında, son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik yatkınlık ön plana çıkmaktadır. FK ile birliktelik gösteren genlerin 2q23-34, 5q14-15, 6q22-24, 8q13-21, 18p11.2, 19p13.3 kromozomlarında olduğu gösterilmiştir (4-6). Kalıtım ile ilgili olarak birçok model öne sürülmüş olup ön planda poligenik ve multifaktöryel modeller kabul edilmiştir (6). Son yıllarda voltaj bağımlı iyon kanalları (sodyum, kalsiyum ve potasyum) ve ligand bağımlı iyon kanallarındaki; nikotinik, kolinerjik reseptör ve gamma-aminobütirik asid (GABA-A) mutasyonlarının FK etiyojisindeki önemi ortaya çıkarılmıştır (7-9). Özellikle GABA-A reseptörü $\gamma 2$ subünitindeki mutasyonların FK ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (9).

GABA –A ligand bağımlı iyon kanalı olup birçok subüniti vardır ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 6$, π , ξ ..). GABA–A santral sinir sisteminin major inhibitör nörotransmitteridir. Klor selektif iyon kanalıdır. GABA-A reseptörü benzodiazepin, barbiturat gibi ilaçların etkisini modüle etmektedir (10). GABA–A reseptörünün $\gamma 2$ subünitindeki R43Q (rs211037) mutasyonunun FK gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (10-14). R43Q mutasyonun FK ile ilişkisi belirlenerek genetik yatkınlık, riskler ve izlem protokolleri belirlenebilir (12). R43Q mutasyonun epileptik durumlarla ilişkisi bildirilmekle birlikte, FK'daki yerine ait çalışma sayısı çok az görülmektedir (12). Ayrıca; sitokrom P450 (CYP450) sistemi, ilaç metabolizmasında önemli bir yeri olan enzim sistemidir ve antiepileptik ilaçların metabolizmasından sorumludur. CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfizmi antiepileptik ilaç tedavisine yanıtı belirlemede önemli rol oynamaktadır; dolayısıyla nöbet türünün davranışına ait bilgiler de sunabilmektedir (15, 16).

FK genetiğinde çok önemli role sahip bu iki antite, bizim çalışmamızın konusu oldu. Araştırmamızı, çalışma gruplarımızı, literatürdeki gruplardan daha geniş tutarak iki basamakta planladık: (i). **İlk kısımda**, R43Q mutasyonun, (ii). **İkinci kısımda ise**, CYP2C19 polimorfizmin, FK'daki sıklıklarını; bu bulguların EEG anormalliği ve ilaç kullanma durumlarıyla olası ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

A. FEBRİL KONVÜLZİYON

A.1. Febril Konvülziyon Tanımı

Febril Konvülziyon (FK), çocukluk çağının en sık görülen, yaşa bağımlı, iyi karakterde ve ateşle tetiklenen konvülziyon tipidir (17).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE) tarafından FK tanımlaması; 3 ay ile 5 yaş arası dönemde ateşli bir hastalık sırasında, elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, entoksikasyon ve travma ile ilişkisiz, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın, önceden FK geçirmemiş, yenidoğan dönemi konvülziyon öyküsü olmayan çocuklarda ateşin 38°C'nin üzerine çıktığı zaman ortaya çıkan konvülziyon olarak yapılmıştır (18).

FK tarihte ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kanunlarında bahsedilmiş, ateş ve yaş ilişkisi ilk defa M.Ö. 450 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (19).

A.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada FK prevalansı %3-8 arasında değişmekle birlikte ülkeler arasında prevalans farkı olabilir (20). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da prevalans %2-4 oranında bildirilmiştir (21-25). Japonya'da %9-10, Guam'da %14 oranında saptanmıştır (21). Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Prevalanstaki değişiklikler, genetiğe, kültürel faktörlere, coğrafi değişikliklere ve vaka tanımlamalarına bağlıdır (20).

Türkiye'de FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; Gökyiğit ve Çalışkan'ın yaptığı araştırmada FK sıklığı %5-8, Öztürk ve ark. yapmış olduğu çalışmada %2-6 olarak bulunmuştur (26, 27).

FK öyküsü olan anne ya da babaların çocuklarında FK genel popülasyona göre 4 kat fazla görülmektedir. FK'nın, cinsiyete göre sıklığı incelendiğinde erkek / kız oranı 1 /1 -1,7 /1 gibi değişik oranlarda bildirilmektedir (28). FK'nın %90'ı 6 ay ile 3 yaş arasında, %6'sı 3 yaşından sonra, %4'ü de 6 aydan önce görülürken, 6 yaş sonrasında görülmesi nadirdir ve en sık görüldüğü yaş 18 aydır (29-31).

A.3. Etiyopatogenez

FK etiyopatogenezini tam olarak anlayamamakla birlikte rol oynayan en önemli faktörler; ateş, yaş (immatür beyin), ve genetik yatkınlıktır.

FK'nın etiyopatogenezini karışık olduğu için hangi çocuğun FK geçireceğini önceden bilmek zordur. Bethune ve ark. (32) FK gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek için yaptıkları çalışmada bazı risk faktörleri belirlenmiştir:

- a- Birinci ve ikinci derece akrabalarda FK hikayesi
- b- Aile tarafından ifade edilen psikomotor gelişim geriliği
- c- Gecikmiş yenidoğan taburculuğu (28 günden fazla)
- d- Gündüz bakım evlerine (kreş) devam etme
- e- Prematür doğum

Bu çalışmaya göre çocuk risk faktörlerinden iki veya daha fazlasını taşıyorsa FK geçirme riski %30 olarak bulunmuştur. FK'da en önemli risk faktörü birinci derece akrabada FK öyküsünün bulunmasıdır. Aile pozitifliğinin yüksek oranda bulunması genetik geçiş ihtimalini güçlendiren risk faktörüdür. Prematüre doğum, gecikmiş yenidoğan taburculuğu ve gelişme geriliği gibi durumlar immatür beyin fonksiyonu göstergesi olması nedeniyle risk faktörü olmuştur. FK'lı çocukların %50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır (32).

A.3.1. Ateş

FK tanımı için ateşin olması şarttır. Ateşin derecesi ve ateşin seyrinin hangi aşamasında FK gelişebileceği tartışmalıdır. Birçok kaynakta nöbete neden olabilecek ateşin en az rektal 38°C olması gerektiği bildirilmiştir (20, 33, 34). Tanabe ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %75'inde konvülsiyon esnasında rektal ateş 39°C üzerinde ve % 25'inde ise 40,2°C'den daha yüksek saptanmıştır (35). Sıkça iddia edilmesine karşın konvülsiyonun ateşin en fazla yükselme gösterdiği zaman oluştuğuna dair herhangi bir kesin kanıt bulunamamıştır (36). FK ateşin ortaya çıkmasından önce olabileceği gibi ateşli hastalığın seyrinde erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilir (37).

Ateşin yükselmesiyle birlikte nöron membranından kalsiyumun hücre dışından hücre içine girişini azalır; bu durum eksitator iletilerin hızlanmasına ve sinaptik aralığa GABA salınımını azaltır. Sonuçta inhibitör etkide azalma ve konvülsiyon ortaya çıkar (33, 34). Bazı çalışmalarda, ateşe neden olan

enfeksiyonlara bağlı salgılanan interlökin-1 ve interferon-alfa gibi endojen pirojenlerin nöron uyarılabilirliğini artırarak nöbet oluşturma eşiğini azaltarak konvülziyon gelişme riskini artırdığı öne sürölmektedir. Bu sitokinlerin FK patogenezindeki rolünün, enfeksiyon geçiren ateşli çocuklarda genetik yatkınlığı da varsa konvülziyon duyarlılığını artırarak nöbeti oluşumunu tetiklemek olduğu dūřünölmektedir. Ancak endojen pirojen maddelerin FK'daki rolleri halen tartışmalıdır. FK patogenezinde ileri sürölen diğer bir teori de santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı santral termoregülasyon bozukluğunun ateşli nöbete eğilim yarattığıdır (38, 39).

FK'da ateşin akut üst solunum yolu enfeksiyonu, akut otitis media, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, enfeksiyöz olmayan hastalıklar ve roseola infantum gibi birçok nedeni olabilmekle beraber en sık rastlanan ateř nedeni üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Akut gastroenteritte (AGE) ise FK insidansı dūřüktür ve gastroenteritin FK'da koruyucu özellik gösterdiği dūřünölmektedir (30). Japonya'da Lahat ve ark. (38) 197 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %65'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %7'sinde bronşiolit veya pnömoni, % 5'inde gastroenterit, %6'sında viral döküntölü hastalık ve %2'sinde otitis media tespit edilmiştir. Bu serideki hastaların %82'sinde viral, %13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır. Roseola infantum, adenovirus, influenza tip A ve B'de FK görölebilmektedir. Son yıllarda Human Herpes Virüs (HHV) 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir. HHV 6 FK olgularının %26'sında saptanmış ve vakaların % 19'unda da költür pozitif olduğu görölmüştür (40, 41). FK' da ateşe neden olan enfeksiyon etkenlerinin %80'lere varan oranlarda viral kaynaklı olduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır (42). Hatta konvülziyon gelişmese bile viral hastalık seyri sırasında elektroensefalografide (EEG) anormal bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (43).

A.3.2. Yaş

FK'nın 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görölmesi nadir olup her iki dönem için oran %3-4 arasında olmakla beraber ortalama başlangıç yaşı 18 aydır. Vakaların yaklaşık %50'si 12 ile 30 ay arasında ve yaklaşık %90'ı 6 ay ile 3 yaş arasında görölür (30, 33, 44, 45). FK'ların 6 ay ile 6 yaş arası görölmesinin nedeni, yenidoğan korteksinin inhibitör yapıda olmasına ve herhangi bir anormal deşarjın jeneralize

tonik klonik tarzda nöbet ortaya çıkaramamasına bağlıdır. Yaşamın erken aylarında büyümekte ve olgunlaşmakta olan korteksin nöbet eşiği düşüktür. Korteks matürasyonunun büyük kısmını tamamladığında tekrar deşarjlara dirençli hale gelir (38, 39, 46).

A.3.3. Genetik

FK multifaktöriyel bir hastalık olmakla beraber çocuklarda yüksek oranda aile öyküsü olması nedeniyle genetik geçişin üzerinde durulmaktadır. FK'lı çocuklarda aile öyküsü incelendiğinde anne ve babada FK öyküsü %17 bulunurken, kardeşlerde %19,9-24,9 oranında değişmektedir. Bir çocuğunda FK olan annenin diğer çocuğunda FK riski %10, ebeveynin her ikisi de FK geçirmişse bu risk %33, anne-babadan biri ile bir çocuğu geçirmişse risk %50 olarak bildirilmektedir (47). Kardeşte FK öyküsü olduğunda risk 3,5 kat; anne-babada FK öyküsü olduğunda ise risk 4 kat artmaktadır (28). Monozigot ikizlerde (%35-69), dizigot ikizlerden (%14-20) daha fazla görülmesi, FK'da genetiğin rolünü destekleyen bir bulgudur. FK'lı çocukların ailelerinde afebril konvülziyon (%5,6-9,7) ve epilepsi öyküsü normal popülasyondan daha fazladır (46). Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım şekillerinin üçü de destek görmesine karşılık, otozomal dominant geçişin en uygun kalıtım şekli olduğu ileri sürülmüştür (47). Otozomal dominant FK için 6 genetik lokus bildirilmiştir (47):

- 1) FEB1 kromozom 8q18-21
- 2) FEB2 kromozom 19p13.3
- 3) FEB3 kromozom 2q23-24
- 4) FEB4 kromozom 5q14-15
- 5) FEB5 kromozom 6q22-24
- 6) FEB6 kromozom 18p11.2

FEB1 ve FEB2 gen lokusların gösterildiği ailelerde sadece FK izlenirken; 19q13 ve 2q24 lokuslarındaki SCN1A (sodyum kanal nöronal alfa 1), SCN1B(sodyum kanal nöronal beta 1) FK'larla birliktelik gösteren epilepsi sendromlarına yol açtığı belirtilmiştir. Generalize epilepsi FK + ile birlikte "Generalized epilepsy with febrile seizures plus" (GEFS+) olarak tanımlanan bu sendromun özelliği, FK' nın 6 yaştan sonra da devam etmesi ve / veya FK ile birlikte generalize afebril konvülziyonların (tonik klonik, absans ve miyoklonik)

olmasıdır (48-50). GEFS+ biri olan infantın ağır miyoklonik epilepsisinde de (Dravet sendromu) SCN1A sorumlu tutulmuştur (51). Bazı ailelerde ise hiçbir lokus bulunamaması FK'nın genetik heterojenitesini göstermektedir (47, 52). "GEFS+" alt grupta, sodyum kanal subünit geni SCN1A ve SCN1B geninde ve GABA- A reseptör subüniti GABRG2 ve GABRD genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. Bu da, konvülsiyonlara iyon kanallarına yönelik kodlanan genlerin sebep olduğunu destekler (20, 53, 54).

Feenstra ve ark. yaptığı genom çalışmasında sodyum kanallarından SCN1A ve SCN1B deki mutasyonların diğer sodyum kanallarına göre FK'da daha fazla olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada MMR aşısı kaynaklı FK'da; interferon stimüle eden genin ve kızamığın immün cevabından sorumlu genin bulunduğu gen lokusu ilişkili bulunmuştur (55).

FK mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri Tablo 2.A.3.3.1'de verilmiştir (56).

Tablo 2.A.3.3.1: FK Mutasyonları ve Kromozomlarla İlişkileri

Mutasyonlar	Kromozomlar	Klinik sendromlar	Yorumlar
FEB 1	8q13-q21	FK	
FEB 2	19p13.3	FK	
FEB 4	5q14-q15	FK	FK'lı ailelerde en sık görülen lokus
SCN1B	19p13.1	GEFS+	Genin $\beta 1$ subunitinde voltaja bağlı Na kanalında mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	Genin $\alpha 1$ subunitinde mutasyon
AKAP 18	6q22-q24	Basit FK	
GABA (A) Reseptör $\gamma 2$ kodlayan GABA 2 gen		Absans epilepsi ile birlikte seyreden ve seyretmeyen FK	
1 beta (-551)		Artmış FK sıklığı	IL-1 β polimorfizmi

A.3.3.1. R43Q Mutasyonu

Son yıllarda voltaj bağımlı iyon kanallar (sodyum, kalsiyum ve potasyum) ve ligand bağımlı iyon kanallarındaki (nikotinik, kolinerjik reseptör ve GABA) mutasyonların FK etyolojisindeki önemi ortaya çıkarılmıştır (7-9). Özellikle GABA-A reseptörü $\gamma 2$ subünitindeki mutasyonların FK ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (9) .

GABA-A ligand bağımlı iyon kanalı olup birçok subüniti vardır ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 6$, π , ξ ..). GABA-A santral sinir sisteminin major inhibitör nörotransmitteridir. Klor selektif iyon kanalıdır. GABA-A reseptörü benzodiazepin, barbiturat gibi ilaçların etkisini modüle etmektedir (10). 5. Kromozomun uzun kolunda bulunan GABA-A reseptörünün $\gamma 2$ subünitini kodlayan gendeki R43Q (rs211037) mutasyonunun FK gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (10-14). R43Q mutasyonun epileptik durumlarla ilişkisi bildirilmekle birlikte, FK'daki yerine ait çalışma sayısı çok az görülmektedir (12). Hancılı ve ark. yapmış oldukları bu çalışmada 44 FK hastası 49 kontrol hastası seçilmiştir. Hasta grubunda FK aile hikayesi pozitifliği oranı daha yüksek bulunmuştur. R43Q mutasyon sıklığı ise FK'lı hastalarda heterozigot mutasyon taşıyıcılığı %36,4 bulunurken homozigot mutasyon taşıyıcılığı arasında fark bulunmamıştır. Hancılı ve ark. yapmış oldukları bu çalışmada, FK ve R43Q mutasyonu arasında heterozigot seviyede pozitif bir korelasyon bulunmasına karşın, sayı azlığının çalışmanın önemli bir kısıtlayıcı yönü olduğu vurgulanmıştır (12)

A.3.4. Diğer Faktörler

FK geçiren çocuklarda prenatal ve perinatal faktörlerin etkisi de önemlidir. Annenin gebeliğinde sigara, alkol veya ilaç kullanımı, toksemi geçirilmesi, tekrarlayan vajinal kanamalar veya düşük tehdidi hikayesi, annede tirotoksikoz, kronik böbrek hastalığı, epilepsi, hipertansiyon veya otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklar sıkça saptanmış olup düşük doğum tartısı ve doğumda prezantasyon bozuklukları da diğer risk faktörleri arasındadır. Yenidoğan sepsisinde de risk yine artmaktadır. FK geçiren çocuklarda bu risk faktörlerinin bulunması ilk nöbetin komplike tipte olmasına ve sonrasında da afebril nöbetlerin gelişmesine yol açarak prognoza etkili olmaktadır (57).

Aşı sonrası ortaya çıkan konvülsiyonlar da FK'ya benzer özellik gösterir. DBT (Difteri, Boğmaca, Tetanoz) ve KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) aşılarından sonra konvülsiyon görülebilmekle beraber DBT aşısında risk KKK aşısına göre fazladır. Pozitif aile öyküsü olan FK'lı çocukların %1,4'ünde konvülsiyon geçirmeden önceki iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır. Genellikle DBT aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilmektedir (22).

FK patogeneziyle ilgili olan diğer teoriler; santral termoregülasyon bozuklukları, merkezi sinir sistemi maturasyonunda gecikme, eksitatör aminoasitlerin artması ve çinko eksikliğidir (38, 39). Son yıllarda ise demir eksikliği anemisinin FK ile birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Serum demir düşüklüğünün konvülsiyon eşiğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da artırarak konvülsiyonun ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (46). Talasemik çocuklarda insidansın düşük olması demir yükünün hastalığın meydana gelmesinde önleyici bir rolü olabileceğini göstermektedir (58). Çinkonun glutamat gibi nörotransmitterlerin afinitesini düzenlediği ve kalsiyumun NMDA reseptörlerindeki inhibitör etkisini kolaylaştırdığı ve bu sayede eksitatör nöronal deşarjı önlediği; bundan dolayı da çinko eksikliğinde FK insidansında artma olabileceği bildirilmektedir (59). Ayrıca, nöron harabiyetini gösteren bir marker olan nöron spesifik enolazın (NSE), parsiyel nöbeti olan FK'lı çocuklarda anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmektedir.

FK'da son yıllarda yapılan hayvan çalışmaları; arjinin ve vazopressinin, hiperterminin indüklediği nöbetlerin patogenezinde önemli mediatörler olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda FK geçiren çocukların serum arjinin ve vazopressin düzeyleri, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuş; BOS seviyelerinde ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (60, 61).

Giroud ve ark. yaptıkları bir çalışmada beyin omurilik sıvısı (BOS)'da 5-hidroksiindol asetik asit (5-HİAA) düzeyleri ölçümü; FK sonrası erken (iki saat) ve geç dönemde (üç-altı gün) FK'lı hastalarda konvülsiyonsuz gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Epileptiklerde de 5-HİAA düzeyleri düşük olduğundan; 5-HİAA seviyeleri konvülsiyona yatkınlıkta biyolojik işaretleyici olabileceği öne sürülmüştür (62).

Yapılan diğerk bir çalışmada ise basit febril konvulziyon (BFK) ve komplike febril konvulziyon (KFK) geçiren hastaların postiktal serum prolaktin dzeyeleri karşılaştırılmış; KFK' da postiktal serum prolaktin düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiş; FK'ların basit ve komplike tiplere ayrılmasında serum prolaktin düzeyinin önemli bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (91).

A.4. İmmunopatoloji

Son yıllarda FK ile hümoral veya hüresel bağışıklık sistemi arasındaki ilişki de araştırılmaktadır. FK geçiren çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada bazı hastaların serum immünglobülin A dzeyeleri düşük saptanmış, immünglobülin A'nın kan beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (64). Farklı bir çalışmada ise FK' lı hastalarda %16,2 oranında IgG subgrup eksikliği (IgG2, IgG3, IgG4) tespit edilmiş ve FK gelişimiyle immünolojik sistem arasındaki ilişki gündeme getirilmiştir (65). Yine FK geçiren çocukların serebrospinal sıvı örneklerinin incelendiği bir çalışmada hüresel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesi olan neopterin düzeyi artmış olarak saptanmış ve bu bulgunun FK ile hüresel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir (66).

A.4.1. Sitokinler

Son yıllarda FK patogenezinde sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Proenflamatuvar sitokinler (İnterlökin 1β, tümör nekrozis faktör -α ve interlökin -6) enfeksiyon sırasında akut faz reaksiyonuna katılıp hipotalamik reseptörlerle termoregülatör merkezdeki prostoglandinlerin sentezini uyararak ateşe neden olmaktadır. Bazı alışmalarda FK'lı çocuklarda serum IL-1β (İnterlökin 1β)'nın yüksek olduğu bildirilmektedir. Patogeneizde serum IL-1β yksekliliğinin inflamasyon ya da eksitasyon sırasında nörotransmitterleri modüle ederek genetik yatkınlığı olan ve ateşe birlikte konvulziyon duyarlılığı artan küçük ocuklarda FK oluşumunu kolaylaştırdığı ileri srlmektedir. Ancak IL-1β, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarında da yüksek bulunabilmesi nedeniyle patogeneздеki rolü hala tartışmalıdır. FK'lı çocuklarda serum interferon alfa (IFN -α)'nın yüksek bulunması da patogeneзде rolü olabileceğini düşündürmektedir (47). Ancak gerek sitokinlerin ve gerekse IFN-α'nın FK'daki rolü tartışmalıdır. FK sırasında lipopolisakkarit antijenlerle uyarılmış monositlerden IL-1β yapımı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca bir

endojen pirojen olan interlökin-1 alfa (IL-1 α) ateş oluşumunda rol aldığı için FK geçirenlerde yüksek bulunmuştur (67, 68). Yapılan bir çalışmada IL-1 α 'nın ateş etiolojisinde rolü olduğu gösterilmiş; ancak, ateşli olup konvülziyon geçirenlerle, ateşli olup konvülziyon geçirmeyenler arasında fark bulunamamış ve bu nedenle IL - 1 α 'nın FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür (68, 69). BOS prostaglandin F2 alfa (PGF2 α) düzeylerinin BFK'da dört-beş, KFK'da 2,5 kez arttığı, epileptiklerde ise bu artışın olmadığı gösterilmiştir (70). Taurinin nöroinhibitör ve antikonvülzan etkileri vardır. Ancak FK'lı ve ateşli hastalarda BOS taurin seviyelerinin bu etkiyi gerçekleştiremediği öne sürülmüştür (71).

A.5. Klinik Özellikler

FK genellikle tonik klonik (%75-80), tonik ya da klonik (%14), atonik (%6), parsiyel (%10-15) olmak üzere 4 tipte görülür (19).

Tonik-klonik bir nöbette başlangıçta çocuk huzursuzdur, ağlayabilir ve sonrasında bilinç kaybı ve rijidite gelişir. Bu tonik fazda apne ve idrar ve gayta inkontinansı görülebilir. Tonik faz sonrasında klonik faz başlar. Tekrarlayan ritmik kas hareketleri ve silkinmeler ve sonrasında postiktal dönem görülür ve çocuk uykuya dalabilir (43). Tonik-klonik nöbet dışında diğer nöbet tiplerinde rijidite veya hipotoni ile birlikte gözlerin bir noktaya dikilmesi, rijidite olmaksızın ani silkinme gibi ekstremitte hareketleri, fokal kas hareketlerinin olması gibi bulgular görülebilir (43).

FK'nın 30 dakikadan uzun süren ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ağır formu febril status epileptikus (FSE) olarak tanımlanmaktadır. FK'lı çocukların %5'inde görülür ve genelde fokal nöbetlerdir (36). Çocukluk çağı status epileptikusunun 1 /4' ünde FSE görülür ve 2/3'ü ilk 2 yılda ortaya çıkar (72, 73).

A.6. Sınıflama

FK'lar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür (74).

Tablo 2.A.6.1: FK'nın Basit ve Komplike Olarak Sınıflandırılması

	BFK	KFK
Süre	<15 dakika	>15 dakika
Konvülziyon tipi	Jenaralize	Fokal
Yaş	6 ay-5 yaş	<6 ay ->5 yaş
Tekrarlama	24 saatte tekrarlamaz	24 saat içinde tekrarlar
Anamnez	Nörolojik özellik yok	Nörolojik özellik var
Muayene	Nörolojik özellik yok	Nörolojik patoloji var
Görülme oranı	%80-85	%15-20
Postiktal bulgu	Yok	Var
Ateş	Genellikle <38,5 °C	38,5°C'nin altında olabilir
Todd paralizisi	Yok	%0,4 izlenebilir

A.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

FK geçiren çocuklara yaklaşımda öykü çok önemlidir. Tam bir aile ve kişisel klinik öykü alınmalı, FK'nın karakteristik özellikleri ayrıntılı tanımlanmalı, atak sırasında orada kimin olduğu (özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlere tanık olmuş sağlık personelleri) sorgulanmalıdır. FK'lar çoğunlukla basit tipte olduğu için genellikle hastaneye gelene kadar 15 dakika içinde hastanın nöbeti durur ve postiktal dönemde olurlar. Bu yüzden ailelere nöbetin şekli ve süresi iyice sorulmalıdır. Hastaneye gelme süresi düşünüldüğünde eğer hasta hastaneye getirildiğinde nöbeti hala devam ediyorsa büyük ihtimalle KFK, süresi 30 dakikanın üzerinde ise ya da 30 dakika içinde ard arda nöbetler geçirmişse FSE diyebiliriz. Hastaya fizik muayene yapılırken nörolojik muayenesi ayrıntılı yapılmalıdır. Genel durum bozukluğu ve rektal ateşin değerlendirildiği genel bir yaklaşımla birlikte; menengial irritasyon bulguları, fontanel kabarıklığı, kas tonusu değişiklikleri, nöbet sonrası olası fokal defisitlerin (Todd's paralizisi) varlığı da değerlendirilmelidir (75).

FK'da öncelik, ateşin nedenini bulmaya yönelik olmalıdır ve ateşin nedeninin menenjit ve ensefalit olmadığından emin olunmalıdır. Hastaları tanımlarken ateşle birlikte geçirilen her konvülziyonun FK olarak değerlendirilmemesi; öyküsünde FK olan veya ağır nörolojik bozukluğu ve /veya

mental retardasyonu olan çocuklarda FK tanısından uzaklaşılması önemlidir. İyi bir anamnez ve dikkatli bir klinik muayene gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyecektir (75).

A.7.1. FK'da Ayırıcı Tanı

FK tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir (76) :

- 1-Akut semptomatik konvülziyon nedenleri
- 2-Nonkonvülzif nörolojik nedenler
- 3-Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler

A.7.1.1. Akut Semptomatik Konvülziyon Nedenleri

- a)SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse, Reye Sendromu)
- b)Hiponatremi
- c)Hipoglisemi
- d)Hipokalsemi
- e)Salmonella ve shigella enfeksiyonları
- f)İntoksikasyon
- g)Konvülzif ilaçlar (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, oral antidiyabetikler, amfetamin, kokain türevi ilaçlar, antikolinergik etkileri olan tüm ilaçlar)

A.7.1.2. Nonkonvülsif Nörolojik Nedenler

- a)Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında olan koreatetoz
- b)Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c)Shuddering ataklar : 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar. FK ile karıştırılabilir.

A.7.1.3. Nonkonvülsif Nonnörolojik Nedenler

a)Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olup genellikle bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu kez FK ile karıştırılabilir. Ancak rigorda bilinç kaybı görülmez

b)Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği vagal senkoptur. FK yaş grubunda nadir görülür.

A.7.2. Tanı Yöntemleri

FK geçiren hastalarda rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilmez, sadece ateşin kaynağını belirlemek amacıyla düşünülmelidir (23, 37, 59).

A.7.2.1. Laboratuvar (tam kan sayımı, kan biyokimyası, idrar tetkiki vs.)

Rutin serum biyokimyasal değerlendirmesi, idrar analizi, göğüs filmi ve tam kan sayımı tetkikleri eğer özel bir klinik bulgu yoksa BFK, KFK ve FSE' de gerekli değildir (20, 42, 77, 78). Bu tetkikler sadece ateşin etiyolojisini anlamakta faydalıdır. Bazı çalışmalar da birlikte konvülziyon geçirmekte iken hastanın kan glukoz ve sodyum düzeylerine bakılması gerektiğini öneren çalışmalar da vardır (79).

A.7.2.2. Lomber Ponksiyon

Amerikan Pediatri Akademisi(AAP) tarafından FK'larda lomber ponksiyon (LP) yapılmasının tavsiye edildiği durumlar şunlardır (30, 80):

- 1 yaşın altındaki ilk FK atağında
- Meningeal irritasyon bulguları varlığında
- Bilinç bulanıklığı, koma, status epileptikus tablolarında
- Hastalık tablosunun giderek kötüleştiği durumlarda
- Ateşin uzun süre devam edip konvülziyonun daha sonra ortaya çıktığı

durumlarda

- Doktorun hastayı yakından izleme olanağının olmadığı durumlarda
- KFK'da
- Konvülziyon öncesi dönemde antibiyotik kullanımı olduğunda önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda ilk kez FK geçiren çocuklardaki menenjit insidansı %2-5 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle ilk kez FK geçiren çocukta LP rutin olarak değil, menenjiti düşündüren bulgular (meningeal bulguların pozitifliği, fokal konvülziyon, hipotansiyon, deride döküntü, peteşi, siyanoz gibi kuşkulu bulgular; 48 saat önce doktor tarafından muayene edilmesi ve hastaneye geldiğinde konvülziyon geçiriyor olması) varsa yapılmalıdır (81).

Yaşa göre değerlendirildiğinde; bir yaşından küçük çocuklarda bakteriyel menenjit bulgularının silik olabileceği ya da hiç bulgu ve belirti olmayabileceği için LP yapılmalıdır. 12-18 aylar arasındaki çocuklarda menenjit bulgularının sinsi seyretme olasılığı nedeniyle LP önerilmektedir. 18 aydan büyük çocuklarda

meningeal irritasyon bulgularının olup olmamasına ve hastanın genel durumuna göre LP kararı verilmelidir (30, 82).

LP yapılan hastalarda BOS incelemesinde proinflamatuvar sitokin (TNF α , IL -6 ve IL -1 α) düzeyleri akut ensefalit, ensefalopati ve uzamış FK arasında ayırım yapmayı kolaylaştırabilir (83, 84). Proinflamatuvar sitokinlerin artmış konsantrasyonları akut ensefalit, ensefalopati de FK'dan daha anlamlıdır (83). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile FK etiyojisine yönelik HHV-6, Human HHV -7, influenza virüs ve diğer viral enfeksiyonlar tespit edilebilir (82, 85, 86).

A.7.2.3. EEG

EEG ateş ve viral enfeksiyondan etkilendiği için FK geçirmiş çocukta konvülziyondan sonraki ilk hafta içinde geçici olarak (bioksipital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi) nonspesifik bozukluklar görülebilir. Dolayısıyla basit FK'da EEG çekilmesi gereksizdir; çekilecekse 7-10 gün sonra çekilmelidir. AAP'nin 1999 yılında yayınladığı kılavuzda nörolojik olarak normal olan ilk kez FK geçiren çocuklara EEG yapılması önerilmemektedir (77, 87). KFK' da ise öncesinde nöromotor gelişim bozukluğu ve ailede FK öyküsü varsa EEG anormalliği saptanabilir ancak klinik önemi tartışmalıdır (88, 89). Ayrıca FSE ve klinik olarak menenjit şüphesi halinde de EEG değerlendirmesi gereksizdir (20).

Sonuç olarak FK'da EEG:

- %60 normaldir.
- İlk haftada nonspesifik bulgular (yaş ve altta yatan nedene bağlı) olabilir.
- FK'ya özgü tanı koydurucu EEG bulgusu yoktur.
- Prognozu, rekürrensi ve epilepsi gelişimini belirlemez.
- FK'da rutin EEG yapılmamalıdır (14, 49, 73, 77).
- Eski bir nörolojik hasarı olan, fokal konvülziyon geçiren, konvülziyon ve /veya postiktal uyku dönemi uzun süren hastalara ise EEG çekilmelidir.
- KFK'da ise hem postiktal en kısa sürede, hem de daha sonraki takiplerde EEG çekilmelidir.
- Özellikle herpes simpleks enfeksiyonu şüphesi olanlarda EEG ilk 24 saat içinde çekilmelidir (90, 91, 92).

A.7.2.4. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

BFK'da kafa grafisi, BBT ve MR tetkikleri gerekli değildir. Ancak kafa içi basınç artışı, fokal nörolojik bulgular varsa BBT çekimine hastanın kliniğe göre karar vermek gerekmektedir (93). Rekürren KFK'lı ve nörolojik bulguları olan, anormal baş çevresi, belirgin büyüme geriliği ve persistan fokal nörolojik anormallikleri olan hastalarda elektif şartlarda kranial MR planlanması önerilmektedir (31).

A.8. Prognoz

A.8.1. İlk FK'da Risk Faktörleri

Ateş ve yaş FK'da en önemli risk faktörleridir. Ateş yükseldikçe FK geçirme ihtimalide artar.

İlk FK'da belirlenmiş olan risk faktörleri:

Genel popülasyonda:

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

Ateşli hastalığı olan çocuklarda:

- 1. ve 2. derece akrabada FK öyküsü
- Ateş yüksekliği

Bu faktörlerden en az ikisi varsa çocukta %28 ihtimalle FK gelişmektedir (94, 95).

A.8.2. FK'da Yenilemeler

Çalışmalarda sıklığı değişmekle beraber bazı kaynaklarda %30–40'ında bazı kaynaklarda %12-54'ünde iki veya daha fazla, %15'inde üç kez, %9'unda ise üçten fazla FK rekürrensi görülür. Konvülziyonların %30'u ilk altı ay içinde, %50'si ilk on iki ay içinde, %90'ı ise ilk iki yıl içinde tekrarlamaktadır (90, 96).

FK rekürrensini etkileyen risk faktörleri :

- 18 aydan küçük (ya da 1 yaş altı)
- Ailede FK öyküsü
- Ateşin düşük derecede olması
- Nöbet öncesi 1 saatten az süren ateş (17)

Hastanın yaşı küçüldükçe konvülsiyonun tekrarlama olasılığı yükselir. FK 1 yaş altında başlamışsa %50, 3 yaş üstünde başlamışsa %10 tekrarlamaktadır (90, 97, 98). Risk faktörü sayısı arttıkça tekrarlama riski de artar. Risk sayısı 1 - 2 ise %25-30,3'den fazla risk faktörü varsa %50-60, risk faktörü yoksa %14 oranında tekrarlamaktadır (17). Ateş ne kadar yüksekse, nöbet öncesinde ateş 1 saatten fazla sürmüştü, aile öyküsü yoksa ve 18 aydan büyükse rekürrens o kadar azalmaktadır. Bazı araştırmacılara göre ise ilk nöbetin çok sayıda, ateşin 40°C'nin üzerinde olması ve aile öyküsünün bulunması tekrarlama riskini arttırmaktadır (30, 44, 97-100). KFK ile rekürrens arasında ilişki gösterilememiş ancak ilk FK uzun sürmesi rekürrens nöbetinde sürenin uzun olmasını etkilemektedir. Risk faktörü olmayan FK'lı çocukların %5'inde FSE görülebilmektedir. Ancak FSE sırasında ateş düşük ve kısa sürüyorsa, 18 aydan küçükse, nöbet parsiyel tipte ise, nörolojik bozukluk ve ailede FK öyküsü varsa %72 oranında rekürrens izlenir (101).

A.8.3. FK'da Epilepsi Gelişme Riski

FK'da epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörleri (20) :

a. Kesin risk faktörleri:

1. Nörolojik gelişim bozukluğu
2. KFK
3. Ailede epilepsi öyküsü
4. Ateşin süresi

b. Olası risk faktörleri:

Birden fazla KFK

c. Risk faktörü olmayanlar:

1. Ailede FK öyküsü
2. İlk FK'daki yaş
3. Ateş yüksekliği
4. Cinsiyet ve ırk

FK'nın epilepsiye dönüşme riski en çok araştırılan konulardan biridir. Risk faktörü olmayan tek BFK'larda epilepsi gelişme oranı %0.5-1 ile, toplumdaki epilepsi riskinden pek farklı değildir. Ancak epilepsi gelişmesi için risk faktörleri olarak kabul edilen risk faktörlerinden biri mevcutsa bu oran %2'ye, iki risk faktörü ya da tüm risk faktörleri bir arada ise %10'a kadar yükselmektedir (102). FK

rekürrensi ve FK'dan sonra epilepsi gelişmesinde en önemli risk faktörü, nöbet öncesindeki ateş süresi olarak belirlenmiş ve nöbet öncesindeki ateş süresi kısaltıkça tekrarlama olasılığı ve daha sonra epilepsi gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir. Ateş süresinin FK'da konvüziyona duyarlılığın arttığını gösteren bir marker olduğu düşünülmektedir (20). Keskin ve ark. yaptığı bir çalışmada epilepsiye dönüşüm oranı KFK'da %6,3, BFK'da %1, uzamış FK'da %9,3 olarak bildirilmiştir (103). FK'lı çocuklarda 7 yaşına kadar takip edilenlerde %3 risk varken 25 yaşa kadar takip edildiklerinde %7'sinin en az bir kez afebril konvüziyon geçirdikleri bildirilmektedir (104, 105). 6 yaşından sonra devam eden FK' larsa "GEFS+" olarak adlandırılır. Bu hastalar epilepsi tanısıyla takip edilirler, prognozları iyidir (20).

Epileptik nöbetler ve ateş ile ilişkili nöbetler arasındaki ilişki 3 şekilde açıklamak mümkündür:

1) FK ataklarının görüldüğü dönemden sonra yaklaşık 7 yaş civarında nöbetsiz dönem görülür ve bu kısa dönemi afebril konvüziyonların görüldüğü epilepsi hastalığı izler. Buna örnek 'FK Plus' dır.

2) Ateşli nöbetler epileptik sendromun başlangıcına özgüdür ve 6 yaşından önce afebril konvüziyonların görülmeye başlaması ile tanı konur. Buna en iyi örnek 6 ay civarı infantta FSE ile ortaya çıkan infantın ciddi myoklonik epilepsisidir (Dravet Sendromu). İnfant afebril nöbet geçirene kadar bu sendromun tanısı çok açık değildir.

3) Başlangıçta çocuğun afebril konvüziyonları vardır ve epilepsi tanısı almıştır, ancak arada ateş ile tetiklenen nöbetler de olmaktadır. Bu ateş ile tetiklenen nöbetler FK olarak kabul edilmezler (20).

A.8.3.1. FK Sonrası Hipokampal Skleroz ve Temporal Lob Epilepsi Gelişme Riski

Uzamış febril nöbetlerden sonra hipokampal skleroz veya temporal lob epilepsi (TLE) gelişme riski her zaman araştırılan bir konu olmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ateş ile indüklenen uzamış konvüziyonlar geçiren immatur farelerin EEG kontrollerinde hipokampal hasar geliştiği ve bu hayvanlarda temporal lob kaynaklı epileptik ataklar görüldüğü bildirilmiştir (102, 104).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar da uzamış ateşli nöbetler ile hipokampal skleroz arasındaki ilişki gösterilmiş; ateşli nöbetler gelişmeden önce

hipokampusun normal olmadığı, bu nedenle uzamış FK'ya yatkınlık oluşturduğu ve sonuçta tekrarlayan uzamış nöbetlerle hipokampal skleroz geliştiği kabul edilmiştir (20, 102). Yapılan prospektif bir çalışmada, uzamış FK atakları geçiren 24 hastanın 12 yıllık izlemi sonucunda hiçbirisinde hipokampal skleroz saptanmamıştır bu da hipokampal skleroz ile uzamış FK birlikteliği her zaman saptanmayabileceğini göstermiştir (106).

FK ve TLE ilişkisi karmaşıktır. Bazı çalışmalarda KFK geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda TLE insidansında artış saptanmamış olmasına rağmen (20, 106) bazı retrospektif çalışmalarda, dirençli TLE'li erişkinlerin %40'ı çocukluk döneminde geçirmiş oldukları özellikle uzamış KFK öyküsü vermişlerdir (104, 105). Scott ve ark. yaptığı çalışmada MR görüntülemesi ile desteklenen bulgularda, çocuklukta uzamış FK geçiren hastalarda hipokampal skleroz ve atrofi gösterilmiştir. Uzamış FK'lı hastalar (status epileptikus içeren) 48 saat içinde MR ile görüntülemeye alındığında, temporal lobda (hipokampal) ödem görülmüştür (107). Aynı hasta grubuna 12 ay içinde tekrarlanan MR görüntülemesinde önceden görülen ödemin çözüldüğünü, mezial temporal sklerozun ve atrofının olmadığını tespit etmişlerdir (108). Sonuç olarak; epidemiyolojik, nöroradyolojik ve patolojik çalışmalarda KFK ile hipokampal atrofi ve TLE arasında ilişki bulunmasına rağmen hipokampal atrofi ve TLE gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin dahil olduğu kompleks etkileşimlerle oluşmaktadır.

A.8.4. FK'da Bilişsel İşlevler ve Nöronal Hasar

FK'nın sözel ve bilişsel zekaya etkisi araştırılan diğer önemli konulardan biridir. Uzamış FK'sı olan çocuklar, BFK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları karşılaştırıldığında bilişsel zekalarının diğerlerine göre belirgin olarak daha geri olduğu bulunmuştur. Rekürren FK ve bir kez FK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında zeka testlerinde daha kötü performans sergilemişlerdir (109). Yapılan çalışmalarda uzamış FK'nın bilişsel bozukluk yapabileceği, MR çalışmalarında özellikle hipokampal bölgedeki T2 sinyal değişikliklerinin devam eden bilişsel bozukluğun belirteci olabileceği belirtilmiştir (110). Bunun aksine, yapılan bazı çalışmalarda da, FK'nın sözel ve bilişsel zekayı etkilemediğini savunmuşlardır (109, 111).

A.8.5. Mortalite ve Morbidite

FK'da prognoz gayet iyidir. FK kalıcı yapısal beyin hasarına yol açmaz, literatürde FSE'de bile ölüm vakası bildirilmemiştir (113, 114).

A.9.FK'da Yaklaşım ve Tedavi

FK'da tedavi; akut konvülsiyonu durdurmak, rekürrensi önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirerek ateş fobisini azaltmaya yönelik önlemler almak olarak ayrılır (17). FK prognozu oldukça iyi olmasına rağmen aileler genellikle anksiyözdür ve çoğu çocuğunun öleceğini düşünür (101). Aileler nöbetlerin tekrarlaması halinde çocuklarının beyinlerinde kalıcı sekellerin kalabileceği endişesi taşır ve bu nedenle FK geçiren çocukların aileleri tedavi beklentisi içindedirler. Aile bireyleriyle ilk FK'dan sonra klinik tablonun özellikleri ve tedavi olanakları üzerine konuşulmalı; özellikle de klinik tablonun genellikle selim gidişi hakkında aile bilgilendirilmelidir.

FK tedavisi; konvülsiyonu durdurmaya yönelik akut tedavi ile önlemeye yönelik profilaktik tedavi olarak iki gruba ayrılır. Profilaktik tedavi de kendi içinde aralıklı ve devamlı olarak ikiye ayrılır.

A.9.1. Akut Tedavi

FK'lı çocukların birçoğu konvülsiyon durduktan sonra doktora getirilir. Bu çocuklarda acil tedavi diğer konvülsiyonlardaki gibidir önce vital fonksiyonlar kontrol edilir; sonrasında ateşin tanı ve tedavisine yönelik girişimler yapılır (13, 72).

Hastaneye konvülsiyon geçirmekte iken getirilen çocuğa acil yaklaşımda:

- Hava yolu açılır: Hastaya uygun pozisyon verilmeli gerekirse hava yolu kontrolü yapılır; nasal anül ve oksijen maskesi gibi araçlar kullanılmak üzere hazır bulundurulmalıdır ve gerekirse aspire edilmelidir.

- Vital bulguları monitörize edilir: Özellikle uzamış FK'lar monitörize takip edilmelidir. Hastanın kardiyopulmoner monitorizasyonu sağlanırken çok sıkı tespitler yapılmamalı, ani kasılmalar sırasında oluşabilecek "karşı kuvvet" oluşumuna, dolayısıyla hastanın hareket kısıtlılığı sonucu kendisine zarar vermesine (kemik kırıkları, yumuşak doku travmaları gibi) engel olunmalıdır.

- Ateşi düşürülür: Ilık soğutma ve antipiretik tedavi başlanmalıdır.

- Damar yolu ve antikonvülfik tedavi: En kısa zamanda damaryolu açılmalı ve nöbeti 15 dakikadan uzun sürmüş ise konvülziyonu durdurma girişimlerine başlanılmalıdır.

A.9.1.1 Akut Tedavide Kullanılan Antikonvülzanlar

a) İntravenöz (İ.V.) Diazepam (DZP) (Diazem 0,2 – 0,5 mg / kg, en fazla 10 mg, yavaş yavaş 1mg /dk hızında 10 dakika ara ile tekrarlanabilir) konvülziyon durana dek verilir. DZP; miyorelaksan, anksiyolitik, sedatif bazen de hipnotik amaçla kullanılabilen bir ilaçtır. Konvülziyon tedavisinde en etkili veriliş yolu İ.V. yoldur. Toksikite aralığı çok geniştir. Doza bağlı olarak ataksi, sedasyon, bazen ekstasyon ve hiperkinezi gibi etkilerin yanı sıra çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir (59, 114).

b) Rektal DZP 0.5 mg / kg (Desitin rektal tube 0.5 mg / kg) damar yolu açılmadığı durumlarda, kısa süren nöbetlerde ve evde nöbet durumunda acil yaklaşımda aile tarafından uygulanabilir. Klinik etkinliği 2 - 4 dakika içinde ortaya çıkar. Maksimum serum konsantrasyonuna 6-10 dakika sonra ulaşır. Kullanım kolaylığı ve yan etkisi daha az olması nedeniyle İ.V. tedaviye tercih edilmeye başlanmıştır. FK'ların büyük bir kısmı kısa sürede kendiliğinden durduğu için ailelere 3 dakikadan uzun süren konvülziyonlarda rektal DZP uygulamaları ve bu uygulamayı takiben 2-4 dakika içinde konvülziyon durmadığı takdirde bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır. Pratik olarak yaşları 4-24 ay arasındaki çocuklar için 5 mg'lık ve daha büyük çocuklar için 10 mg'lık DZP rektal tüp kullanılır. Eğer ilk DZP'nin uygulamasından bir dakika sonra konvülziyon durmamış ise ikinci kez verilebilir. Rektal preparatlara ulaşılamadığı durumlarda dilüe edilmemiş İV preparat küçük enjektörle çekilir, lidokainli jel ile yağlandırılmış anüsten içeriye yavaşça sokulan bir polietilen tüp aracılığı ile gönderilebilir (37, 59, 82).

c) Midazolam nazal yoldan likid formda ve İ.V. uygulanabilen, suda çözünen, kısa etkili bir benzodiazepin türevidir. DZP tedavisine alternatif olarak bazı ülkelerde birkaç yıldan beri intranazal midazolam başarıyla kullanılmaktadır. İntranazal formunun İ.V. DZP kadar etkisi olduğu bildirilmektedir (115). Etkisinin daha çabuk görülmesi ve ciddi yan etkisinin az olması nedeniyle FK'nın akut tedavisinde ilk tercih olarak önerenler de vardır. Bukkal midazolam 0,4-0,5 mg /kg,

intranazal midazolam 0,2 mg /kg, İ.V. yolla 0,05-0,2 mg /kg /doz yükleme sonrası 1 mcg /kg /dk İ.V. infüzyon ile idame şeklinde uygulanabilir (101, 115, 116).

d) Lorazepam rektal, oral veya İV olarak acil tedavide kullanılabilir. DZP ve lorazepamın acil nöbet tedavisinde etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; iki ilacın da etkilerinin hızlı olduğu ancak lorazepamın DZP'den daha etkili olduğu ve etki süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur (76).

e) Klonazepam (Rivotril 0.02 – 0.05 mg / kg) İ.V. olarak kullanılabilir.

f) Kloral hidrat lavmanı 25 – 50 mg / kg yapılabilir.

Bu şekilde FK'ların %60'ı durdurulabilmektedir. Uzun süren konvüziyonlarda status tedavisine geçilmelidir .

A.9.1.2. Akut Tedavide Ateşin Düşürülmesi

FK'da ateşi düşürmek için kullanılan antipiretikler; parasetamol ve ibuprofendir.

Parasetamol 10-15 mg /kg /doz 4-6 dozda kullanılır. Ateşi hipotalamik ısı regülasyon merkezini etkileyerek vücut ısısını vazodilatasyon ve terleme yoluyla azaltarak düşürür.

İbuprofen 5-10 mg /kg /doz 3 dozda kullanılır. Ateşi prostoglandin oluşumunu inhibe ederek düşürür.

Asetilsalisilikasit önceki yıllarda sık kullanılan bir antipiretik olmasına rağmen yapılan çalışmalarda Reye sendromu riski nedeniyle önerilmemektedir (40, 59, 117).

Antipiretiklerin ateşi düşürmedeki etkisi kanıtlanmıştır fakat bu tedavinin FK rekürenslerini önleyebildiğine dair bilimsel olarak ispatlanabilmiş herhangi bir kanıt yoktur (118-124). Antipiretik tedavi ve ılık duş aldırma gibi yöntemler ateşli hastanın konforunu sağlamak ve ateşe bağlı dehidratasyonu engellemek için kullanılabilir (124, 125). Diğer yandan antipiretik ilaçlar çocuğu rahatlatmakla birlikte, viral invazyonu arttırabilir ve enfeksiyona karşı doğal bir savunma olan ateşi düşürerek vücut direncini azaltıp hastalık süresini uzatabildiklerinden gereksiz kullanılmamalıdır (40, 76).

A.9.1.3. Hastaneye Yatırma

FK geçiren çocukların genellikle hastaneye yatırımları gerekmez ve kliniği stabil olup bilinç açılana kadar acil gözlemlerde takip edilmeleri yeterlidir. Hastaneye yatırma endikasyonları:

a- İlk kez FK geçiren bir çocuğun postiktal dışında letarjisinin devam etmesi

b- Klinik durum stabil değil ise

c- Hasta 18 aydan küçük ise

d-KFK ise

e- FSE geçirildiyse

f- Takibinde tanı yetersizliği ve belirsizlik varsa; hastada meninks irritasyon bulgularının olması, konvülsiyona neden olan enfeksiyon hastalığının tanımlanamaması veya ciddi klinikle seyretmesi veya hastanın nöbetinin FK'dan başka bir konvülsiyon türü olma olasılığı bulunuyorsa

g- Hastanın ev koşulları ve ailesinin sosyokültürel düzeyi evde takibe uygun değilse hasta yatırılarak tedavi edilmelidir (30).

A.9.1.4. Evde Takip

FK' lar genellikle 10 dakikadan kısa sürer ve müdahale gerekmeden sonlanır. Rektal DZP uygulama konusunda eğitilmiş anne baba tarafından hastaneye gelmeden ya da ambulansla uygulanabilir. Evde rektal DZP uygulaması özellikle FK için risk faktörleri olan, uzamış ya da birden fazla nöbet geçiren ve sağlık kuruluşunda uzakta yaşayan ailelerin çocukların önerilebilir ve böylece ailelerin kaygısı azaltılabilir (30).

A.9.2. Profilaktik Tedavi

FK'da antiepileptik ilaç profilaksisi çok tartışılan bir konudur. BFK'da ateşe neden olan enfeksiyonun tedavisi, ailenin bilgilendirilmesi ve kaygısının giderilmesi çoğu kez yeterlidir. Uzun süreli tedavi nadiren ve FK rekürrensini arttıran çok sayıda risk faktörü olduğunda önerilmektedir. Tedavinin amacı, FK'nın uzun sürmesi ya da sık tekrarlanmasını önlemektir. Uzun süreli tedavi, FK'nın rekürrensini önlemekte ancak sonradan epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır. Daha önceki yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekteydi. Ancak son 30 yıldaki kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla FK'nın iyi prognozlu olduğu SSS'de yapısal ya da bilişsel harabiyete neden olmadığı,

epilepsiye dönüşme riskinin çok düşük olduğu gösterilince, uzun süreli profilaksi, risk faktörleri mevcutsa önerilmeye başlandı (30, 126, 146,147).

FK'da uzun süreli antiepileptik profilaksisi endikasyonlarında görüş birliği olmamasına karşın genel olarak kabul edilen endikasyonlar şunlardır (30, 117, 126, 127):

1) Basit FK'da genelde profilaksi verilmesi önerilmez.

2) İlk nöbetle gelen hasta için aşağıdaki risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlası varsa AEİ profilaksisi önerilebilir:

a) 1 yaşın altında FK geçirilirse

b) Ailede FK öyküsü mevcutsa

c) Ateşle nöbet arası süre kısaysa

d) Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği mevcutsa

e) KFK özelliği gösterenlerde

3) Kızlarda ikinci erkeklerde üçüncü nöbetle gelen çocukta, risk faktörü olmasa da profilaksi başlanabilir.

Antiepileptik ilaçlarla yapılan profilaktik tedavi ;

1-Kısa süreli intermitten tedavi (ateşli dönemde)

2-Uzun süreli profiklatik tedavi olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir.

A.9.2.1. Kısa Süreli İntermitten Tedavi

İntermitten profilaksi, çocuk ateşlendiği sırada antipiretik ve ateş düşürücü önlemler yanında oral ya da rektal DZP verilmesi şeklinde yapılmaktadır. İntermitten DZP profilaksisinin, uzun süreli tedaviye göre birçok avantajı mevcuttur. Bu tedavi FK'lı çocuğun yaşamı boyunca birkaç defadan daha fazla uygulanmasını gerektirmez. Yapılan çalışmalarda DZP'nin, rekürrensi %85'e kadar varan oranlarda azaltabileceği bildirilmiştir (128). FK rekürrensi yüksek olan çocuklar, ateşli dönemin sürdüğü iki gün boyunca rektal DZP profilaksisi ile iki seneye kadar takip edilebilirler (91, 96, 128).

DZP bir benzodiazepin türevidir. Etkisini SSS'de majör inhibitör nörotransmitter olan GABA üzerinden göstermektedir. GABA'erjik nörotransmisyonu omurilik, hipotalamus, hipokampus, substantia nigra, serebellar korteks ve serebral korteks dahil olmak üzere, bütün merkezi sinir sistemi düzeylerinde potansiyelize eder. DZP GABA'erjik sinaptik inhibisyonun etkisini

arttırarak beynin pek çok bölgesinde kritik nöronların ateşlenmesini azaltır. GABA'nın yerine geçmez ama GABA'nın etkilerini klor kanallarını genişleterek arttırır (59, 76). Gastrointestinal sistemden hızlı emilim ve 2-4 dakikada antikonvülzan plazma konsantrasyonuna ulaşır. Pik konsantrasyonuna ulaştıktan yaklaşık 15 dakika sonra antikonvülzan etkisini kaybeder. Karaciğer tarafından metabolize edilir. Aktif ve kendisinden daha uzun ömürlü metabolitleri mevcuttur. Akut toksisite riski çok azdır ancak metabolitleriyle azda olsa karaciğere toksik etki yapabilir. Liposolübilitesi yüksek bir ilaç olduğu için alımdan kısa süre sonra özellikle yağdan zengin dokulara hızla yayılır ve birikim gösterir. Kan-beyin bariyerini çabuk geçer ve beyindeki reseptörlerine hızla bağlanır. DZP tercih edilen farmakokinetik etkinlikleri ve düşük toksisitesi nedeniyle uygun bir ilaçtır (59, 76, 117).

FK profilaksisinde rektal DZP'nin vücut ısısı 38,5°C 'nin üstünde olduğunda 12 saat arayla 0,5 mg / kg /doz günde en fazla 4 doz olarak uygulanması önerilmektedir (59, 76, 117, 119, 129). DZP'nin profilakside kullanılan oral ve supozituar formları da bulunmaktadır. Oral yoldan konvülsiyon tekrarını önlemek, için ateşli hastalıklar sırasında 0,3 mg /kg dozunda iki-üç gün oral veya rektal DZP verilmektedir. Rekürrensi önlemede etkili olmasına rağmen; irritabilite, somnolans ve ataksi gibi ciddi SSS hastalığı bulgularını taklit eden ya da baskılayan yan etkileri vardır. Supozituar formun emilimi ise rektal solüsyona göre daha uzundur. DZP'nin rektal uygulaması; basit, güvenli, pratik ve profesyonel olmayan personel ve ailelerce kullanılabilir bir yöntem olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Yan etkileri doza bağlıdır ve dikkat bozukluğu, sedasyon, ataksi ve yorgunluktur. Çocuğun günlük yaşamı üzerine etkisi olmadığı gibi davranış ya da uyku bozukluğu gibi yan etkileri yoktur; bilişsel fonksiyonları bozmaz (59, 76, 117, 119, 129).

İntermittan rektal DZP profilaksisinin önerildiği FK'lı hastalar;

- KFK'sı olan çocuklar,
- FSE riski olan çocuklar,
- Çok sık tekrarlayan basit FK'lı çocuklar,
- Hastaneden uzakta yaşayan kaygılı ailesi olan çocuklardır (59, 119, 129).

İntermittan DZP profilaksisi hastanın ateşi >37,5°C olduğunda 0,4-0,5 mg / kg /doz (maksimum 10 mg) rektal veya oral yoldan verilmesi şeklindedir. Ateş ilk

dozdan 8 saat sonrasında devam ederse aynı doz DZP tekrar edilebilir. 3. doz ilk dozdan 24 saat sonra verilebilir. Tedavi periyodu 2 yıl veya 5 yaşına kadardır (130).

A.9.2.2. Uzun Süreli Profilaktik Tedavi

FK' da uzun süreli profilaksi basit FK' da endike değilken komplike FK' da kâr-zarar hesabı yapılarak başlanabilir. Dikkat edilmesi gereken nokta FK profilaksisinde tekrar sıklığını %30-40'dan %8-22'ye indiren fenobarbital ve valproik asit gibi ilaçların yan etkilerinin göz önüne alınıp gerekli endikasyonda kullanılmasıdır.

FK' da uzun süreli profilaktik tedavi endikasyonları:

- Uzamış (15 dakikadan uzun) FK' da
- FSE' de
- Postparoksizmal hemiparazinin geliştiği fokal konvülziyonlarda
- Tekrarlayan ve 2 - 3 risk faktörünün eşlik ettiği KFK 'larda
- Nörolojik hasarı olan KFK geçiren çocuklarda tedavi başlanabilir (96).

a) Fenobarbital(FB): FK'nın uzun süreli profilaksisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaçtır. Etkisini GABA-benzodiazepin reseptörü üzerindeki allosterik bir ayarlama bölgesine bağlanarak klor kanallarının açılmasını uzatarak GABA reseptör aracılığı ile iletilen akımı güçlendirerek gösterir. FB aynı zamanda glutamatla indüklenen ve özellikle eksitator cevapları da bloke ederek nöbeti engellemektedir (131, 132). Gastrointestinal sistemden emilimi iyidir, karaciğerde metabolize edilir, inaktif metabolitleri idrardan atılır.

Doza bağlı yan etkileri; SSS depresyonu, solunum depresyonu ve karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonudur. Toksik düzey kişiye göre değişmektedir. Toksikitenin ilk belirtisi sedasyondur. 35 µg /ml'nin altındaki düzeylerde belirgin bir sedasyon beklenmemelidir. Uykusuzluk diğer bir yan etkidir. Önceden bilinen davranış bozukluğu ya da SSS patolojisi olan hastaların hiperkinetik davranışlar görülebilir (131, 132).

Tedavi dozu genellikle hastadan hastaya değişmekle birlikte 3-5mg /kg / gün /2 dozdur. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşması 3 haftayı bulabilmektedir. Serum konsantrasyonu 15 µg /ml (5 mg /kg /gün) olacak şekilde uzun süre kullanıldığında FK rekürrensini % 90 önlemektedir. Plasebo kontrollü ve geniş kapsamlı 62 araştırma sonucuna göre profilaktik FB kullanılması ile FK'nın

tekrarlama riskinin %5-25'e kadar düştüğü bildirilmektedir (117, 133-135). Bununla birlikte FB'nin etkili olmadığını bildiren araştırmalar da vardır (136).

FB'nin kullanımını kısıtlayan yan etkileri bilişsel ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan somnolans, iritabilite ve hiperaktivite gibi davranış değişiklikleri gibi olumsuz etkilerdir. Hiperaktivite oluştuğunda ilaç kesilebilir. FB'nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin uzun dönemde de devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Farwell ve ark. yaptığı çalışmada uzun süre FB kullanan çocuklarda plasebo kullananlara göre bilişsel fonksiyonların etkilendiği ve intelligence quotient (IQ) düzeyinin bir kaç puan düştüğü izlenmiştir. Aynı hasta grubu 3-5 yıl sonra bilişsel fonksiyonlar ve okul başarısı açısından yeniden değerlendirildiğinde plasebo alan gruba göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak gelişimsel becerilerin kazanıldığı yaşlarda dil gelişimi ve sözel becerilerin tedaviden olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (137, 138).

Hastanın klinik özelliklerine göre değişmekle birlikte en az iki yıllık tedavi süresi gerekmektedir. İlaç kesme kriterlerinin başında çocuğun en az iki yıl konvülsiyon geçirmemiş olması gelmektedir. Tedavi yavaş kesilmelidir. Üç haftalık bir kesme süresini önerenler olduğu gibi yine klinik koşullara göre altı aya varan süreleri de önerenler vardır (131, 132).

b) Valproik asid (VPA) : Etkisini GABA transferaz ve süksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek gösterir. VPA'nın biyoyararlanımı %80'den fazla olup, ağızdan alınan bir dozdan sonra iyi emilir, kandaki pik seviyesine 2 saat içinde ulaşır, Yiyecekler emilimini yavaşlatabilir ancak gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için yemeklerle beraber alınması önerilir. İlacın yaklaşık %20'si valproatın direk konjugatı olarak atılır. VPA'nın klirensi çok düşüktür. Yarılanma ömrü 9 saatten 18 saate kadar değişir (131, 132). Tedavi dozu 20-40 mg /kg /gün iki dozdur ve istenilen kan düzeyi 50-100 mcg /ml'dir. Yapılan çalışmalarda FK rekürrensini önlemede FB'ye eş ya da FB'den daha etkili bulunmuştur (131, 139).

VPA'nın en sık doza bağımlı yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bu yakınmaları azaltmak için enterik kaplı tabletler ve yemeklerle birlikte alınması önerilebilir. Ayrıca ilacın az sayıda hastada görülen iştah artışı, kilo artışı ve saç dökülmesi gibi yan etkileri de vardır (131, 132, 135, 140). VPA'nın en ciddi yan etkisi hepatotoksistedir. Doz

bağımsızdır. Karaciğer hasarı 2 yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalarda daha fazladır. Ciddi hepatotoksisite genellikle tedavi başlangıcından sonraki 4 ay içinde gelişir. İlk belirtileri çoğunlukla bulantı ve kusmadır. Tedavinin semptomların başlamasından sonra bir haftadan kısa bir süre içinde kesilmesi bile karaciğer hasarını geri döndürememektedir. VPA'nın diğer önemli yan etkisi geçici trombositopenidir ve tedavinin kesilmesini gerektirir (131, 132, 135, 139). Bundan dolayı ilaç başlanan hastalar düzenli aralıklarla kontrollere çağrılmalı ve kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

A.9.3.Aile Eğitimi

İlk kez FK geçiren bir çocuğun ailesi korku ve endişe içindedir; çocuğun öleceğinden korkar ve aşırı kaygılıdır. Nöbet kontrolü sağlandıktan sonra öncelikle aile sakinleştirilmeli, tıbbi girişim ve rekürrens önlemleri ikinci planda ele alınmalıdır. FK hakkında bilgilendirme ve önerilerde bulunma akut dönem sonrasında yapılmalıdır. Aile sorularını düzenli soracak düzeyde sakinleştiğinde detaylı bilgi verilmesi, önlemlerin anlatılması önemlidir. Aileye FK'nın iyi prognozlu olduğu, ölümcül olmadığı, her 30 çocuktan birinin en az bir kez FK geçirdiği, nadiren nörolojik sorunlara, gelişim geriliğine ve zeka geriliğine yol açtığı, FK'nın epilepsi olmadığı ve daha az sıklıkla daha sonra epilepsiye dönüşebileceği anlatılmalıdır (2, 141). Ayrıca bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık yarısının daha sonra tekrar FK atağı geçirdiği, yalnızca bir FK atağı geçiren çocukların normal bir yaşam süreceği konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuğun yaşına ve ağırlığına göre değişebilen 5 mg veya 10 mg'lık rektal diazepam tüplerinin sürekli evde bulundurulması önerilerek hangi durumlarda kullanılacağı detaylı bir şekilde anlatılmalıdır (141).

Ailelerin sorularını yanıtlayan yazılı broşür verilmesi genellikle faydalıdır. Ailelere eğer yeni bir konvülsiyon olursa sakin olup, çocuğu yüzükoyun yatırmaları, dişleri arasına herhangi bir şey itmeleri ve dikkatlice izlemeleri, konvülsiyon 5 dakika içinde durmazsa DZP rektal tüp uygulanması ve 10 dakika içinde hala durmamışsa en yakın sağlık kuruluşuna götürmeleri önerilir. Ayrıca ateş kontrolü ve antipiretik dozaj ile ilgili bilgi verilmelidir. Ateş yükseldiğinde derece ile nasıl ölçülebileceği, ateşe neden olabilecek faktörleri nasıl azaltabilecekleri ve ateşli hastalıkların nasıl takip edileceği konusunda aile bilgilendirilmelidir (175).

FK geçiren çocukların ailelerinden gelen sorulardan birisi de aşılama programının devam edip etmeyeceğidir. Yapılan alışmalar aşılardan sonra oluşan FK sıklığının, eğer aşı ateş yapacaksa diğer ateşli hastalıklardan çok farklı olmadığını göstermiştir. Her ocuk için ayrı karar vermek gerekir. Tekrar riskine karşı ağırlık, bağışıklama sürecinin aksamaması yönünde olmalıdır. DBT aşısı sonrası FK riskinin ilk 48 saatte, kızamık aşısında ise 7-10 günde olduğu bildirilmiştir (40, 76)

Aşını efor, ani parlak ve titreşimli ışıklar (televizyon ve bilgisayar gibi) ve santral sinir sistemini uyarıcı her türlü olaydan kaçınılması gerekir. Respiratuar alkaloz konvülsiyonları uyarıcı etki yapabileceğinden taşıpne önlenmelidir (131). Bu konularla ilgili aileler aydınlatılmalıdır.

B.SİTOKROM SİSTEMİ VE CYP2C19

B.1. Sitokrom P450 Enzim Sistemi

Sitokrom(CYP) enzimleri tedavide kullanılan ilaçların %90'ından fazlasının Faz I metabolizmasından ve steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler ve diğer birçok endojen substratın; karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinden sorumlu en büyük enzim grubudur. Bu enzimler oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerini gerçekleştirerek ilaçların vücuttan atılmalarını hızlandırarak suda eriyebilen metabolitlerin oluşmasını sağlarlar (144). Şimdiye kadar 50'den fazla izoenzim tanımlanmıştır ve 400'den fazla kişiye özel formu tespit edilmiştir (145).

İlk defa 1958 yılında spektrofotometrik çalışmalar yapan Garfinkel tarafından domuz karaciğerinden ve Klingenberg tarafından sıçan karaciğerinden izole edilmiştir (146, 147). Mikrozoamlarda bulunan pigmentler karbon monoksit bağlayarak 450 nm'de pik verdiği için P450 olarak tanımlanmıştır. CYP enzimler hakkında ilk yayın 1962 yılında Omura ve Sato adlı araştırmacılar tarafından yapılmıştır(148). Aynı araştırmacılar karbon monoksit bağlayan bu proteinin aynı zamanda demir içeren bir hemoprotein olduğunu da bildirmişlerdir (149, 150). 1963 yılında ise adrenal korteks mikrozoamlarında monooksijenaz aktivitesi gösterilmiştir. CYP enzimlerinin fizyolojik fonksiyonları hakkındaki ilk çalışmalar steroid hormonların biyosentezi ve ilaçların karaciğerde oksitlenmesi hakkında olmuştur (151). CYP450 enzimleri ilk defa hayvanlarda izole edilmesine rağmen bitkiler ve mantarlar gibi diğer ökaryotik canlılarda da bulunmuştur (152). CYP450'nin keşfedilmesi farmakoloji, toksikoloji, ve fizyolojide önemli araştırma ve gelişmelere neden olan önemli bir olay olmuştur.

CYP450 enzim sistemi, membrana bağlı iki komponent halinde bulunur. Bunlar; Flavin Adenin Dinükleotid (FAD) ile Flavin Mono Nükleotid (FMN) içeren CYP450 redüktaz ile CYP450 enzimleridir. Enzimin diğer bir parçası ise merkezini demir iyonunun (Fe^{+3}) oluşturduğu hemoprotein yapısındadır. CYP450 proteinlerinde bir adet demir protoporfirin IX prostetik grubu bulunur. Her hem proteininde hem bir oksijen molekülünün hem de substratların bağlanabileceği yerler vardır. CYP enzimi Fe^{+3} durumda iken substrat ile kompleks yapar. Daha sonra NADPH CYP450 redüktaz enzimi aracılığıyla NADPH'dan çıkan bir elektron substrat CYP450 enzim kompleksine transfer edilir. Böylece Fe^{+3} , Fe^{+2} 'ye

indirgenir. İndirgenmiş substrat CYP450 enzim kompleksi O₂ ile birleşerek daha da indirgenir. Diğer O₂ atomu ise su oluşumuna katılır. Sonuç olarak enzim-substrat-O₂ kompleksi meydana gelir. Substratın kompleksten ayrılmasıyla enzim tekrar serbest hale geçer ve diğer reaksiyona hazır hale gelir (153).

CYP450 enzimleri baz dizilimi benzerliklerini kontrol eden gen ailelerine veya substrat spesifikliğine göre sınıflandırılmaktadırlar. Bu sınıflandırmada CYP450 enziminin aynı aile içine dahil edilebilmesi için aminoasit sekansında %40'tan fazla oranda benzerlik göstermesi gerekir. Bir alt aileye dahil edilebilmesi için %50'den fazla benzerlik göstermesi gerekir. Bu enzimlerden CYP1, CYP2 ve CYP3 enzim aileleri ilaç metabolizmasından sorumlu asıl enzimlerdir. En önemli olanları CYP2D6, CYP2C19, CYP1A, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A'dır. Reçete edilen ilaçların %75'i CYP3A ve CYP2C enzimleri tarafından metabolize edilir. Karaciğerde eksprese edilen sitokrom enzimlerinin yaklaşık %50'sini bu enzimler oluşturmaktadır (154)

CYP enzimlerini kodlayan gen bölgesindeki varyasyon, enzimlerin fonksiyonunu değiştirebilir. Böylece ilacın eliminasyon ve etkileri değişebilir, sonuçta ilaçlara verilen cevapta farklılıklara ve ilaç yan etkilerinin görülmesine neden olabilir (155). CYP enzim polimorfizminin büyük kısmını tek nükleotid polimorfizmi denen '*SNP*' (*Single nucleotide polymorphisms*)'ler oluşturmaktadır (156). CYP enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizm sonrası protein ekspresyonunda azalma, artma ya da yokluk şeklinde görülebilir. Protein ekspresyonunda oluşabilecek bu değişiklik enzim aktivitesini de etkileyecektir (157). İlaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimin her iki alelinde de ekspresyonunun tamamen kaybına yol açan genetik farklılıkları taşıyan bireyler, yavaş metabolizör (YM) bireylerdir. Bu bireylerde ilaç eliminasyon hızı azalır ve toksik belirtiler görülebilir. Her iki aleli de yabanıl tip (wild type) olup normal fonksiyonlu enzim kodlayan bireyler homozigot hızlı metabolizör (homozigot HM) bireylerdir. Bir aleli yabanıl tip (wild type) diğer aleli varyant olan bireyler ise heterozigot hızlı metabolizörler (heterozigot HM) olarak gruplanırlar. Bazen de gen duplikasyonu ve promotör bölge mutasyonu sonucu enzim ekspresyonunun artmasına bağlı olarak aşırı miktarda enzim sentezi gerçekleşir ve ilacın

eliminasyonu hızlanır. Bu bireyler çok hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak adlandırılırlar (158, 159, 160)

İnsanda genetik polimorfizm gösteren sitokrom enzimlerin bilinmesi tedavinin uygunluğu açısından önemlidir. Klinikte tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayabilir. Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçların (varfarin, fenitoin gibi) klinikte kullanımını farmakogenetik çalışmaları önemli hale getirmiştir. Kişilerin genetik polimorfizmlerinin tedavi öncesinde bilinmesi ve verilecek ilacın dozunun ayarlanması hastanelerde rutin uygulamalar arasına girmiştir.

B.2.CYP2C19

CYP2C19 ilaç metabolizmasında önemli rol oynayan ve genetik polimorfizm gösteren enzimlerden biridir. Başta karaciğer olmak üzere akciğerler, gastrointestinal kanal mukozası ve lümeni, böbrekler, cilt, santral sinir sistemi, plazma, eritrositler, ağız mukozası, diş etleri ve plasenta gibi yapılarda bulunur (161).

CYP2C19 enzimini kodlayan CYP2C19 geni 1473 baz çifti uzunluğundadır ve 10. kromozomda lokalize olmuştur (10q24.1-10q24.3); dokuz ekzondan oluşmaktadır, şu ana kadar 49 alleli tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>). Bunlardan CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 en sık görülenleridir.

Nakamura ve ark. S-mefenitoinin hidroksilasyonunun bireyler arasında farklılıkların saptanmasıyla CYP2C19 gen polimorfizmi üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (162). İlk defa 1994 yılında Morais ve arkadaşları tarafından CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 polimorfizmleri tanımlanmıştır (163, 164). CYP2C19 ile ilgili tanımlanmış pek çok varyant aleller, enzim aktivitesinde ya kaybolmaya (CYP2C19*2-*8) veya azalmaya (CYP2C19*9, *10, *11, *13, ...) neden olmaktadır. Bu varyant alelleri taşıyan bireyler fenotipik olarak yavaş metabolizördürler (165). CYP2C19*17 ise 2006 yılında keşfedilmiş olup, enzimin ultra hızlı aktivitesinden sorumlu alleldir. Bu allelden 2 ayrı nokta mutasyonu; 5'flanking bölgesindeki -806 C>T ve -3402 C>T baz değişiklikleri sorumludur. Bağlı olma eşitsizliği "linkage disequilibrium" gösteren bu polimorfizmler sonucu transkripsiyonda artış olur ve daha fazla enzim sentezlenir (166).

CYP2C19*1; genotipini taşıyan bireyler yabancıl tip (wild type) olarak adlandırılır ve her iki alelinde normal olduğu durumdur. Bu genotipe sahip kişiler normal enzim aktivitesine sahip bireylerdir.

CYP2C19*2 alleli; 5. ekzonda 681 numaralı baz çiftinde kırılma defektine yol açan tek bir baz (G-A) değişimi sonucu oluşur. Tek nükleotid değişmesi sonrası enzim aktivitesi kaybolur (163).

CYP2C19*3; 4. ekzonda 636 numaralı baz çiftindeki (G-A) değişim sonucu prematür stop kodonu oluşur ve protein sentezi normal şekilde gerçekleştirilemeden sonlanır. Sonuçta enzim aktivitesinde kaybolmaya neden olur (167).

CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 varyant aleller tanımlandıktan sonraki yıllarda farklı etnik gruplardaki dağılımı ve fonksiyonel önemi üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. CYP2C19 yavaş metabolizörlerin oranı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 varyant aleller Doğu toplumlarında gözlenen yavaş metabolizörlerin tamamından sorumluyken, bu oran beyaz ırkta %85'dir. Beyaz ırkta farklı varyant alellerin olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca yavaş metabolizör frekansı Doğu toplumlarında % 13-23 arasında iken, beyaz ırkta %2-5 arasındadır (168). Tablo 2.B.2.1'de değişik toplumlardaki CYP2C19 yavaş metabolizör oranları gösterilmiştir.

Tablo 2.B.2.1: Farklı Populasyonlarda CYP2C19 Yavaş Metabolizör Sıklığı

Populasyon	Yavaş metabolizör (%)	Kaynak
Türkler	0,99	Aynacıoğlu ve ark.1999(169)
Türkler	0,94	Başçı ve ark. 1994(170)
İspanyollar	1,3	Reviriego ve ark. 1993(171)
Suudi Arabistanlılar	2	Goldstein ve ark. 1997(168)
Çinliler	11	deMorais ve ark. 1995(172)
Koreliler	16	Roh ve ark. 1996a(173)
Koreliler	12,6	Roh ve ark. 1996b(174)
Japonlar	23,6	Kimura ve ark. 1998(175)

Türk toplumunda da CYP2C19 genetik polimorfizmi ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. 1994 yılında 106 sağlıklı gönüllüde yapılmış bir çalışmada yavaş metabolizör sıklığı %0,94 bulunmuştur (170). 1999 yılında Aynacıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da genotipik olarak yavaş

metabolizör sıklığını %0,99 bulmuşlardır. Bu çalışmada yavaş metabolizör genotipten sorumlu mutasyonun CYP2C19*2 olduğunu ve çalışmaya katılan bireylerin hiçbirinde CYP2C19*3 homozigot mutant bireylerin bulunmadığını bildirmişlerdir (169). 2012’de Gümüş ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da CYP2C19*2 frekansının % 1,2 olduğunu CYP2C19*3 ise bulunmadığını rapor etmişlerdir (176).

CYP2C19 enzimi, proton pompa inhibitörleri, benzodiazepinler, barbitüratlar, bazı antiepileptikler, proguanil, nelfinavir, vorikonazol gibi klinikte yaygın olarak kullanılan birçok ilacın metabolizmasında rol almaktadır. CYP2C19’un substratı olan ilaçlar Tablo 2.B.2.2’de gösterilmektedir.

CYP2C19 enzim substratları (proton pompa inhibitörleri, benzodiazepinler, barbitüratlar, bazı antiepileptikler, proguanil...) farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile gen polimorfizmi arasındaki ilişki yapılan birçok çalışma ile araştırılmıştır. Proton pompa inhibitörlerinin sıklıkla kullanıldığı peptik ülser, gastroözofageal reflü gibi hastalıklarının tedavi yanıtında CYP2C19 genotipinin önemli olduğu gösterilmiştir (177). Lansoprazol tedavisi alan gastroözofageal reflü hastalarında mide mukoza hasarının iyileşme oranı yavaş metabolizör grubunda yüksek, hızlı metabolizör grubunda ise düşük olduğu gösterilmiştir (178). Hızlı metabolizör frekansının beyaz ırkta fazla gözlenmesi nedeni ile ilaç dozunun ve kullanım sıklığının artırılması tedavi etkinliğini artıracaktır (179). CYP2C19 enzim polimorfizmi ile *Helicobacter pylori* eradikasyonunda arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada özellikle *17 alelini taşıyan çok hızlı metabolizörlerin tedavi yanıtının azaldığı ve *2 ve *3 alelini taşıyan yavaş metabolizör bireylerde ise mide asid salgılanmasının baskılandığı bildirilmiştir (180). CYP2C19 polimorfizminin fenobarbital farmakokinetiğine etkisinin incelendiği bir araştırmada, yavaş metabolizörlerde FB klirensinin %18,8 oranında azaldığı ve bu nedenle FB dozunun daha rasyonel olarak ayarlanmasında CYP2C19 genotip tayininin yararlı olabileceği belirtilmiştir (181). Yine 18 sağlıklı Çinli bireye tek bir oral doz (5 mg) DZP verilerek DZP ve onun bir aktif metaboliti olan desmetildiazepam (DMDZP) farmakokinetiklerinin araştırıldığı bir çalışmada, yavaş metabolizörlerde hem DZP hem de DMDZP’nin eliminasyon yarılanma ömürlerinin ve etki sürelerinin, orta ve hızlı metabolizörlere göre çok uzadığı bildirilmiştir (182). CYP2C19 yavaş

metabolizör bireylerin diazepam ve klonazepam kullanım sonrası yan etkilerinin arttığı rapor edilmiştir (183).

Tablo 2.B.2.2: Klinik Açıdan Önemli CYP2C19 Substratları, İnhibitörleri ve İndükleyicileri (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> adresindeki tablo modifiye edilerek oluşturulmuştur)

Substratlar		İnhibitörler	İndükleyiciler
PPI		PPI	Karbamazepin
Lansoprazol		Lansoprazol	Noretindron
Omeprazol		Omeprazol	Prednizon
Pantaprozol		Pantaprozol	Rifampin
Rameprazol		Rameprazol	
Antiepileptikler		Diğerleri	
Diazepam		Kloramfenikol	
Fenitoin		Simetidin	
S-mefenitoin		Felbamat	
Fenobarbiton		Fluoksetin	
Diğerleri		Fluvoksamin	
Amitriptilin	Mefobarbital	İndometasin	
Karisoprodol	Moklobemid	Ketokonazol	
Sitalopram	Nelfinavir	Modafinil	
Kloramfenikol	Nilutamid	Okskarbazepin	
Klomipramin	Primidon	Probenisid	
Siklofosfamid	Progesteron		
Heksobarbital	Proguanil		
İmipramin	Propranolol		
İndometazin	Teniposid		
Varfarin			

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Ağustos-2015 / Ocak -2016 tarihleri arasında çocuk nöroloji, çocuk acil ve çocuk sağlığı hastalıkları kliniğine başvuran çocuk nöroloğu tarafından FK tanısı alan tedavi ve takip altında olan hastalar retrospektif ve prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu belirlenen kriterlere göre 102 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubu belirlenen kriterlere göre 96 kişiden oluşturuldu. Çalışmada kontrol ve hasta grubuna yaş, cinsiyet, ilk konvülziyonu geçirme yaşı, konvülziyon tipi, tekrarlayıp tekrarlamadığı, hastanın özgeçmiş ve soy geçmişiine ait bilgileri ile ilgili bilgiler içeren anket sorgulandı ve değerlendirildi. Görüşme sonunda tüm ailelere FK ve seyri hakkında bilgi verildi. Ayrıca ailelere, FK'nın tekrar edebileceği anlatılarak, tekrarlaması halinde yapılması gerekenler ve alınması gereken önlemlerle ilgili olarak eğitim verildi. Ailelere genetik analiz açısından imzalı bilgilendirilmiş olur formları alındıktan sonra genetik inceleme açısından EDTA'lı tüpe 3 ml kan örneği alındı.

Araştırma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı (Karar no:2015/51) alınmış ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından da desteklenmiştir (Proje No: 2016.08.23.979)

3.1.1. Hastaların Seçimi

FK tanısı; ILAE tanımlamasına uygun olarak, 3 ay–5 yaş arası çocuklarda, SSS enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril ve yenidoğan konvülziyon öyküsü olmadan konvülziyonun, ateşin 38°C'nin üzerinde olması ile ortaya çıkması kriterlerine göre konuldu (18). Bu hastaların 10 gün sonra çekilen uyku EEG'leri ile izlemlerinde ilaç kullanma durumları da değerlendirmeye alındı. İlk EEG'sinde anormal bulgu elde edilen hastaların EEG'leri üç ay sonra tekrarlanarak EEG anormalliğinin devam edip etmediği belirlendi.

3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi

Araştırmada kontrol grubu; FK tanımı yaş grubunu içermeyen, febril / afebril nöbet öyküsü olmayan 6-12 yaş arası nörolojik muayeneleri ve gelişim basamakları normal çocuklardan seçildi.

3.2. Genetik çalışma aşamaları:

Araştırmadaki amacımıza uygun olarak seçilen kontrol ve çalışma grubu olgularının DNA'ları izole edildikten sonra; R43Q gen mutasyonu ve CYP2C19 polimorfizm analizi Real Time-PCR (RT-PCR) ile gerçekleştirildi.

RT-PCR reaksiyonları için gen bölgelerine uygun primer ve problemler seçildi. Reaksiyon karışımlarına gerekli dNTP, Mg²⁺ ve enzim eklenerek uygun çalışma protokolleri ile erime noktası analiz edilerek mutasyonlar saptandı. Analiz sonuçlarına göre genotiplenmeler yapıldı.

3.2.1. DNA İzolasyonu

3.2.1.1. DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Kimyasallar

1. Bağlanma çözeltisi (Binding buffer)
2. Proteinaz K
3. İnhibitör uzaklaştırıcı çözelti (Inhibitor removal buffer)
4. Yıkama çözeltisi (Wash buffer)
5. Elüsyon çözeltisi (Elution buffer)
6. Filtre tüpleri
7. Toplama (Collection) tüpleri

3.2.1.2. RT-PCR Hibridizasyon Problemleri

R43Q gen mutasyonu ve CYP2C19 polimorfizmi RT-PCR ile saptamak için hibridizasyon Problemleri kullanıldı.

1. Prob
2. MgCl₂ (25mM)
3. H₂O: saf su
4. Reaksiyon karışımı (her bir ilgili gen bölgesi için spesifik karışım)

3.2.2. R43Q Gen Mutasyonu ve CYP2C19 Polimorfizmi için Çalışma Protokolü

Kandan DNA İzolasyonu Aşaması:

Protokol, aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA'lı tüplere alınan kandan 200 µl alınıp, üzerine 200 µl bağlanma çözeltisi ve 40 µl Proteinaz K ilave edildi, pipetaj ile homojenizasyon sağlandı .
2. Tüpler, önceden 72°C'ye ayarlanan kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyona bırakıldı
3. İnkübasyon sonunda, karışım üzerine 100 µl izopropanol eklendi ve pipetaj ile iyice karıştırıldı.
4. 1,5 ml'lik pastik tüp içinde bulunan örneğin tamamı, toplama tüpü içine yerleştirilmiş filtrelili tüpün içine pipetlendi.
5. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
6. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım yeni bir toplama tüpüne aktarıldı .
7. Filtrelili tüpün üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı çözelti eklendi .
8. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi .
9. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım yeni bir toplama tüpüne aktarıldı .
10. 500 µl yıkama çözeltisi eklenerek, 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi .
11. Filtrelili tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı ve üzerlerine ikinci kez 500 µl yıkama çözeltisi eklendi .
12. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
13. Santrifüj bittikten sonra, tüplerin üst kısmında biriken üst natant uzaklaştırıldı ve kalan miktar tekrar 17.000 rpm'de 15 saniye santrifüj edildi.
14. Filtrelili tüpler temiz birer 1.5ml'lik pastik tüpün içine yerleştirilecek ve 72 °C'ye ayarlanmış kuru ısı bloğunda ısıtılmış olan elüsyon çözeltisinden 200 µl ilave edilerek 2-3 dakika oda ısısında bekletilecek ve sonrasında 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
15. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım atıldı. 1,5ml'lik tüpte kalan çözelti genomik DNA'yı içerdi .
16. DNA konsantrasyonu spektrofotometre ve/veya konsantrasyon jeli ile tespit edilip ve gerekirse çalışmaya uygun olan 50 pm /µl konsantrasyona ayarlandı .

3.2.3. RT-PCR

PCR, herhangi bir organizmaya ait genomik DNA'da, dizisi bilinen belirli bir bölgenin çoğaltılmasına (amplifikasyon) olanak veren in vitro DNA sentez yöntemidir.

Genel olarak PCR, 3 ana basamaktan oluşur:

1. Denatürasyon
2. Bağlanma
3. Uzama

PCR karışımında bulunan bileşenler;

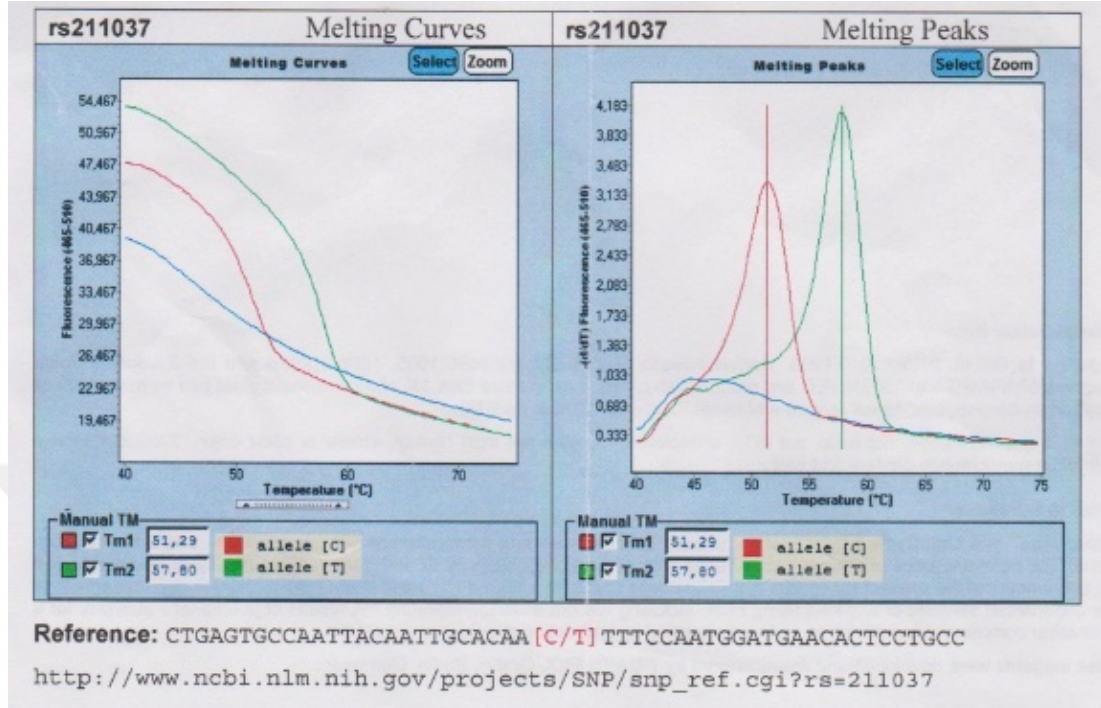
1. Genomik DNA
2. Bir çift primer
3. DNA zincirinin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren ısıya dayanıklı polimeraz enzimi
4. Enzimin çalışması için gerekli kofaktör olarak görev yapan Mg iyonunu sağlayan $MgCl^2$
5. Yapılan amplifikasyona göre değişik miktarlarda hazırlanan dNTP karışımı (dATP, dCTP, dGTP, dTTP).
6. Deiyonize veya steril su

Genel olarak PCR'da hedef bölgeye özgül uygun primer çiftinin (forward ve reverse primer) doğru seçimi oldukça önemlidir. PCR denatürasyon, bağlanma ve uzama adımlarının tekrarlarına dayanan 20-40 döngü sonrasında tamamlandı ve sonunda hedef DNA'nın milyon kopyası oluşturuldu.

3.2.4. R43 Q Gen Mutasyonlarının ve CYP2C19 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

RT-PCR çalışması sonunda, erime eğrisi analizinde oluşan piklerin erime derecelerine göre R43Q gen analizi homozigot (CC) yabanıl (wt=wild type), homozigot (TT) mutant ve heterozigot (CT) genotipler ayırt edildi.

Şekil 3.2.4.1. R43Q Mutasyonu Erime Eğrileri



3.2.4.1. CYP2C19 Polimorfizm Tespiti

CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 allelleri için “Lightmix Kit human CYP2C19*2 and CYP2C19*3” (TIB MOLBIOL GmbH, Berlin, Germany)“ kullanılmıştır. CYP2C19*2 alleli 530 nm dalga boyunda, CYP2C19*3 alleli ise 640 nm dalga boyunda tespit edilmiştir.

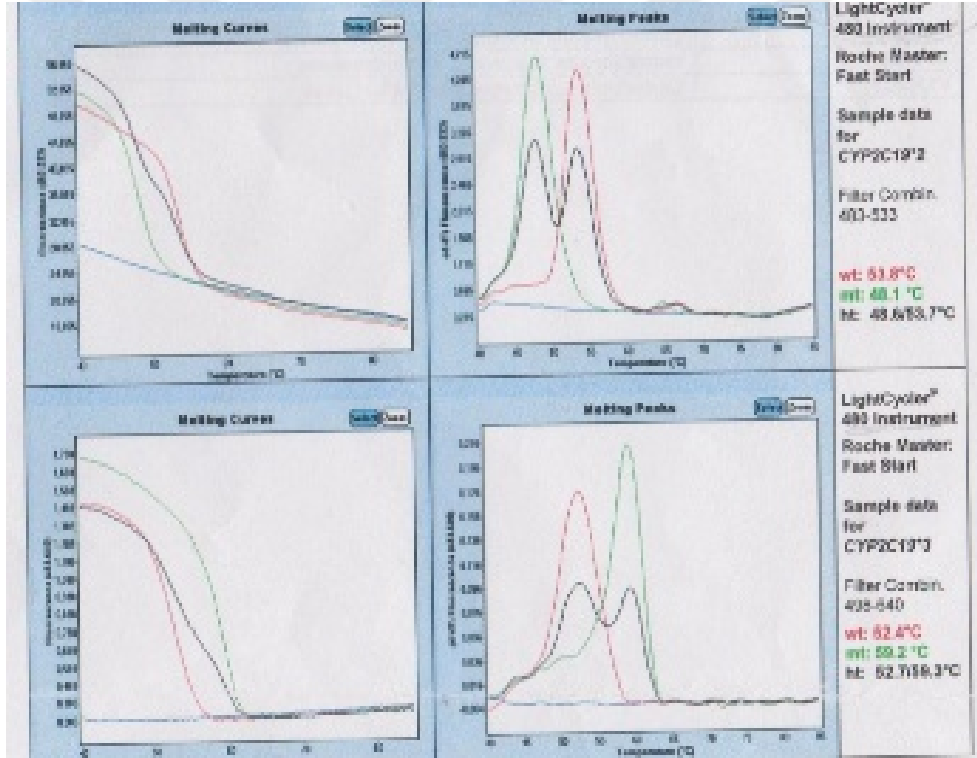
RT-PCR yönteminde;

1. PCR reaktanlarının hazırlanması
2. Eş zamanlı PZR işlemi devam etmekteyken amplifikasyon eğrilerinin takibi
3. PZR işlemi bittikten sonra allel tanımlaması için erime eğrisi analizinin (Melting Curve) yapılması
4. Tüm allel verilerinin klinikle ilişkilendirilmesi aşamaları gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.2.4.1.1.. Erime Derecelerine Göre CYP2C19 Allellerinin Tespiti

CYP2C19*2		CYP2C19*3		CYP2C19	Metabolizer fenotipi
-	53,8 °C	52,4°C	-	*1/*1 (doğal tip)	Hızlı
48,1°C	53,8 °C	52,4°C	-	*1/*2	Orta Hızlı
-	53,8 °C	52,4°C	59,2°C	*1/*3	Orta Hızlı
48,1°C	-	52,4°C	-	*2/*2	Yavaş
-	53,8 °C	-	59,2°C	*3/*3	Yavaş
48,1°C	53,8 °C	52,4°C	59,2°C	*2/*3	Yavaş
48,1°C	-	-	59,2°C	Gözlenmeyen bulgu	Yavaş
-	-	-	-	PCR başarısız	Test tekrar edilir.

Şekil. 3.2.4.1. CYP2C19 Erime Eğrileri



3.3. CYP2C19 Polimorfizmi Saptanan Hastalarda İlaç Tedavisine Yanıtı Değerlendirme Kriterleri :

FK tanısı alan ve tedavi verilen FK hastalarında uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi için kabul edilen risk faktörleri şunlardır:

- 1) İlk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi,
- 2) Ailede FK öyküsü,
- 3)KFK özelliği gösterenler,
- 4) Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği olması,
- 5) Sık tekrarlama (3'den fazla olması) genetik çalışma sonucunda

CYP2C19 polimorfizmi saptanan hastalarda FB ve sodyum valproat gibi klasik antiepileptiklere cevap; monoterapiye ve antiepileptik tedavinin dozu ile tedaviye yanıt, multiterapiye ihtiyaca bakılacaktır.

3.4. İstatistiksel Metod

Araştırmada hangi analiz yöntemlerinin kullanılacağını belirleyebilmek için örneklem büyüklüğü, normal dağılıma sahip olup olmadığı ve verilerin homojen dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle test edildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler için yüzde oran şeklinde verildi. Normal dağılım varsayımını sağlamadığı görüldüğünden araştırmada parametrik olmayan analiz yöntemleri olan Ki-kare testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasına olanak sağlayan Varyans analizi(Anova) nın non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir. Analizlerde SPSS.18 kullanılmıştır.

Çalışmanın genotip analizi sonucunda elde edilen veriler Epi info 3.5.3 istatistik programı yardımıyla hesaplandı. $p \leq 0,05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Genel Özellikleri

Çalışma ve kontrol gruplarına ait hastaların özellikleri Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2’de verildi. 23 ve 54. Sıradaki hastalar takipte epilepsi geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubu yaş aralıkları değerlendirilirken prognoza ve sıklığa göre olan yaş aralıkları dikkate alındı (18). Buna göre 12 ay altı, 12-36 ay, 36 aydan büyükler olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu yaş aralıkları değerlendirilirken 72-95 ay, 96-120 ay, 120 aydan büyükler olarak sınıflandırıldı. Hastaların nöbetleri basit ve komplike olarak ayrıldı. Hasta grubunun takiplerindeki toplam nöbet sayıları değerlendirilirken 1, 2, 3, 4 ve 4 ten fazla olarak ayrıldı. Aile öyküsünde FK öyküsü olan ve olmayanlar olarak gruplama yapıldı. Takipte ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar gruplandırıldı. R43Q gen mutasyon sonuçları CC (wild tip), CT (heterozigot), TT (homozigot) olarak ayrıldı. CYP2C19 polimorfizm sonuçları; 1*1 hızlı metabolizör, 1*2 ve 1*3 orta hızlı metabolizör, 2*2 yavaş metabolizör olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen FK hastalarının 39’u (%39) kız, 61’i (%61) erkek olup; yaş ortalaması 32,96±17,18 aydı. İlk FK yaş ortalaması 19,97 aydı. Hastaların 30’u (%30) 1 yaş altı, 58’i (%58) 1-3 yaş aralığında, 12’si (%12) 3 yaştan sonra ilk nöbetini geçirmişti. Hastaların nöbet sayısı 2,26 olup; hastaların 38’i (%38) 1 nöbet, 33’ü (%33) 2 nöbet, 13’ü (%13) 3 nöbet, 6’sı (%6) 4 nöbet, 10’u (%10) 4’ten fazla nöbet geçirmiştir. 73 (%73) hastanın nöbeti basit, 27 (%27) hastanın ise komplike FK idi. FK açısından aile öyküsü (anne, baba, kardeşlerde FK öyküsü) 33 (%33) hastada varken, 67 (% 67) hastada yoktu. Anne-baba arasında 18 (%18) hastada akrabalık belirlenirken, 82 (%82)’sinde belirlenmedi. Hastaların 8 (%8)’i EEG çektirmemiş olup; 36 (%36)’sının EEG’si normal, 56 (%56)’sının EEG’si anormaldi. Hastaların 50 (%50)’sine ilaç tedavisi başlanmışken, 50 (%50)’si ilaçsız takip edilmekteydi (Tablo 4.1.3)

Kontrol grubunun 46’sı (%47,96) kız, 50’si (%52,1) erkek olup; yaş ortalaması 112,92±19,69 aydı. Bu çocukların 30’u (%31,5) 72-95 ay arasında, 31’i (%32,3) 96-120 ay arasında, 35 (%36,5) 120 aydan büyüktü. Aile öyküsü 11’inde (%11,5) varken, 85’inde (%88,5) yoktu. Anne-baba arasında 20 (%20,8) çocukta akrabalık varken, 76’sında (%79) yoktu.(Tablo 4.1.4)

Tablo 4.1.1: Hasta Grubunun Özellikleri (Sayfa numarası 43-45)

Sıra	Yaş(ay)	Cinsiyet	Nöbet tipi	Nöbet sayısı	İlk FK yaşı(ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	EEG	İlaç	R43Q	CYP2C19
1	48	K	Basit	4	18	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
2	46	K	Komplike	3	24	Yok	Var	Anormal	Var	TT	1*1
3	32	E	Komplike	2	27	Var	Var	Anormal	Var	CC	1*1
4	58	K	Basit	2	18	Var	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
5	56	E	Basit	2	41	Var	Var	Anormal	Yok	CT	1*2
6	43	E	Komplike	1	15	Var	Yok	Anormal	Var	TT	1*1
7	59	E	Basit	4	15	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
8	47	E	Komplike	4	18	Yok	Yok	Normal	Var	CC	1*1
9	42	E	Basit	3	11	Var	Yok	Yok	Var	CC	1*1
10	24	K	Basit	1	27	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
11	60	E	Basit	1	46	Yok	Var	Anormal	Yok	CT	1*2
12	22	K	Basit	1	14	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
13	36	E	Komplike	5	12	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
14	20	E	Basit	2	18	Yok	Var	Anormal	Var	CC	1*2
15	32	K	Basit	3	12	Var	Yok	Anormal	Var	CT	1*2
16	22	E	Basit	2	24	Yok	Var	Normal	Yok	CC	1*1
17	46	E	Basit	3	12	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
18	54	E	Basit	4	11	Yok	Var	Anormal	Var	CC	1*2
19	45	E	Basit	4	10	Var	Var	Anormal	Var	CC	1*2
20	43	E	Basit	1	43	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*2
21	22	E	Basit	1	8	Yok	Yok	Anormal	Var	CT	1*1
22	14	K	Basit	1	14	Var	Yok	Anormal	Yok	CT	1*1
23	60	K	Basit	3	10	Var	Yok	Anormal	Var	CT	1*1
24	22	E	Basit	1	15	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
25	21	E	Komplike	2	18	Var	Var	Normal	Var	CC	1*1
26	11	E	Komplike	2	11	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
27	17	K	Basit	2	17	Yok	Yok	Normal	Var	CC	1*1
28	60	E	Basit	1	51	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
29	47	E	Basit	1	40	Var	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
30	11	E	Basit	2	11	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
31	47	K	Basit	2	36	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
32	46	E	Basit	1	35	Yok	Yok	Anormal	Yok	CT	1*1
33	35	E	Basit	1	44	Yok	Yok	Anormal	Yok	CT	1*1

Sıra	Yaş(ay)	Cinsiyet	Nöbet tipi	Nöbet sayısı	İlk FK yaşı(ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	EEG	İlaç	R43Q	CYP2C19
34	52	E	Basit	1	18	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
35	42	E	Basit	2	41	Var	Var	Normal	Yok	CC	1*2
36	21	E	Basit	1	18	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
37	26	K	Basit	5	24	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
38	18	K	Basit	2	15	Yok	Var	Anormal	Var	TT	1*1
39	24	E	Basit	2	17	Var	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
40	17	E	Basit	1	17	Var	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
41	19	E	Basit	1	19	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
42	57	K	Komplike	1	56	Yok	Yok	Anormal	Yok	CT	1*1
43	55	E	Basit	2	21	Var	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
44	22	K	Basit	1	22	Yok	Yok	Yok	Yok	CT	1*1
45	19	E	Komplike	1	19	Yok	Var	Anormal	Var	CC	1*1
46	55	K	Komplike	5	12	Yok	Var	Normal	Var	CT	1*2
47	20	K	Komplike	2	18	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
48	26	K	Basit	2	25	Var	Yok	Anormal	Var	TT	1*1
49	46	E	Basit	3	28	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
50	56	E	Komplike	3	19	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
51	15	K	Basit	1	15	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
52	37	K	Basit	4	23	Var	Yok	Normal	Var	CT	1*2
53	55	E	Basit	1	55	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*2
54	18	E	Komplike	3	18	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
55	60	E	Basit	2	11	Yok	Yok	Normal	Var	CC	1*2
56	20	E	Basit	1	20	Var	Yok	Yok	Yok	CC	1*1
57	16	E	Basit	1	16	Var	Var	Normal	Yok	CT	1*1
58	55	E	Basit	2	37	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
59	24	E	Basit	2	8	Yok	Yok	Yok	Yok	CT	1*2
60	53	K	Komplike	3	35	Yok	Yok	Normal	Var	CT	1*1
61	12	E	Komplike	2	12	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
62	16	E	Komplike	2	16	Var	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
63	26	E	Komplike	3	24	Yok	Yok	Anormal	Var	CT	1*1
64	14	K	Basit	1	14	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
65	40	E	Basit	6	7	Yok	Yok	Anormal	Var	CT	1*1
66	41	E	Komplike	8	18	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*3
67	22	K	Basit	2	19	Var	Var	Anormal	Yok	CT	1*2
68	55	E	Basit	3	24	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1

Sıra	Yaş(ay)	Cinsiyet	Nöbet tipi	Nöbet sayısı	İlk FK yaşı(ay)	Aile öyküsü	Akrabalık	EEG	İlaç	R43Q	CYP2C19
69	19	K	Basit	6	7	Yok	Yok	Anormal	Var	TT	1*1
70	15	E	Basit	2	9	Yok	Yok	Anormal	Yok	CT	1*1
71	16	E	Basit	1	16	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
72	47	K	Basit	2	13	Yok	Yok	Anormal	Yok	TT	2*2
73	26	K	Komplike	2	6	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
74	60	E	Basit	2	29	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*2
75	23	E	Komplike	5	7	Var	Yok	Anormal	Var	CT	1*1
76	6	E	Komplike	1	6	Var	Var	Normal	Yok	CC	1*1
77	27	E	Basit	2	25	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
78	24	E	Komplike	8	12	Yok	Yok	Normal	Var	CC	1*2
79	15	E	Komplike	1	15	Yok	Yok	Anormal	Var	CT	1*2
80	13	K	Basit	1	13	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
81	12	K	Basit	1	12	Yok	Yok	Yok	Yok	CT	1*2
82	18	K	Basit	1	18	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
83	10	K	Basit	1	10	Yok	Yok	Yok	Yok	CC	1*1
84	28	K	Komplike	3	28	Var	Var	Normal	Var	CC	1*2
85	17	K	Basit	3	10	Var	Yok	Normal	Var	CC	1*1
86	54	E	Basit	1	54	Var	Yok	Yok	Yok	CT	1*1
87	47	E	Basit	1	47	Yok	Var	Normal	Yok	CT	1*1
88	16	E	Basit	3	9	Yok	Yok	Normal	Var	CC	1*1
89	60	K	Basit	2	6	Yok	Var	Normal	Var	CC	1*1
90	9	K	Komplike	3	9	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
91	24	E	Komplike	1	24	Yok	Yok	Anormal	Yok	CC	1*1
92	8	K	Basit	2	8	Yok	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
93	7	K	Basit	1	7	Yok	Yok	Anormal	Var	CC	1*1
94	60	K	Basit	2	23	Var	Yok	Normal	Yok	CC	1*1
95	31	K	Komplike	1	31	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
96	59	E	Basit	5	14	Var	Yok	Normal	Var	CT	1*1
97	58	E	Basit	2	13	Var	Yok	Normal	Yok	CC	1*2
98	59	E	Basit	2	12	Var	Yok	Anormal	Var	CC	1*2
99	20	K	Basit	2	14	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*1
100	8	K	Komplike	2	8	Yok	Yok	Yok	Var	CT	1*1
101	31	E	Basit	5	17	Yok	Var	Anormal	Var	CT	1*1
102	19	K	Basit	1	18	Yok	Yok	Normal	Yok	CT	1*1

Tablo 4.1.2: Kontrol Grubunun Özellikleri (Sayfa numarası 46-47)

Sıra	Yaş(ay)	Cinsiyet	Aile öyküsü	Akrabalık	R43Q	CYP2C19
1	142	K	Yok	Yok	CC	1*1
2	118	E	Var	Yok	CT	1*1
3	108	K	Yok	Yok	TT	1*1
4	131	K	Yok	Yok	CT	1*1
5	124	E	Yok	Yok	CT	1*1
6	106	K	Yok	Yok	CT	1*1
7	84	E	Yok	Var	CT	1*1
8	119	E	Var	Yok	CT	1*1
9	120	K	Yok	Var	CT	1*1
10	137	K	Yok	Yok	CT	1*1
11	100	E	Yok	Yok	CT	1*1
12	96	E	Yok	Yok	CC	1*1
13	126	K	Yok	Yok	CC	1*2
14	131	E	Yok	Yok	CT	1*1
15	118	E	Yok	Var	CC	1*1
16	115	K	Yok	Var	CC	1*1
17	143	K	Yok	Yok	TT	1*1
18	81	E	Yok	Yok	CT	1*1
19	137	E	Var	Yok	CC	1*1
20	133	E	Yok	Yok	CC	1*1
21	134	E	Yok	Yok	CT	1*1
22	96	E	Yok	Var	CC	2*2
23	140	E	Yok	Yok	CC	1*1
24	92	K	Yok	Yok	CT	1*2
25	130	E	Yok	Yok	CC	1*2
26	124	K	Var	Var	CT	1*1
27	109	K	Yok	Yok	CC	1*1
28	80	E	Yok	Yok	CC	1*1
29	95	E	Yok	Yok	CT	1*1
30	82	K	Yok	Yok	CC	1*2
31	140	K	Yok	Var	CT	1*1
32	120	E	Var	Var	CC	2*2
33	106	K	Yok	Yok	CC	1*1
34	93	E	Yok	Yok	CC	1*1
35	80	K	Yok	Yok	CC	1*2
36	105	E	Yok	Yok	CC	1*2
37	120	E	Yok	Yok	CT	1*1
38	104	K	Yok	Yok	CC	1*1
39	103	K	Yok	Yok	CT	1*1
40	141	E	Yok	Yok	CC	1*1
41	124	E	Yok	Yok	CC	1*1
42	90	E	Yok	Yok	CC	1*1
43	85	E	Yok	Yok	CT	1*1
44	73	K	Yok	Yok	CC	1*1
45	105	E	Yok	Var	CC	1*2
46	107	K	Yok	Var	CT	1*2
47	131	E	Var	Yok	CC	1*1
48	142	K	Yok	Var	CC	1*1
49	140	E	Yok	Var	CT	1*2
50	119	K	Yok	Yok	CC	1*1
51	138	K	Yok	Yok	CC	1*1

Sıra	Yaş(ay)	Cinsiyet	Aile öyküsü	Akrabalık	R43Q	CYP2C19
52	78	E	Yok	Yok	CC	2*2
53	123	K	Yok	Yok	CC	1*1
54	91	E	Yok	Yok	CC	1*1
55	132	K	Yok	Yok	CC	1*1
56	102	K	Yok	Yok	CC	1*1
57	113	E	Var	Yok	CC	1*2
58	84	K	Yok	Yok	CC	1*1
59	124	K	Yok	Var	CT	1*1
60	111	K	Yok	Yok	CC	1*1
61	80	E	Yok	Yok	CC	1*1
62	90	E	Yok	Yok	CT	1*3
63	102	K	Yok	Yok	CC	1*1
64	123	E	Yok	Var	CT	1*1
65	92	E	Yok	Yok	CT	1*1
66	128	E	Yok	Yok	CC	1*1
67	119	E	Yok	Var	CT	1*1
68	120	K	Yok	Var	CC	1*2
69	141	K	Yok	Yok	TT	1*1
70	132	E	Var	Yok	CT	1*1
71	140	K	Yok	Var	TT	1*2
72	96	K	Yok	Yok	CT	1*1
73	120	K	Yok	Yok	CC	1*1
74	140	K	Yok	Yok	TT	1*1
75	130	E	Yok	Yok	CT	1*1
76	95	E	Yok	Yok	CC	1*1
77	84	K	Var	Yok	TT	1*2
78	120	K	Yok	Yok	CT	1*1
79	108	K	Yok	Var	CC	1*1
80	96	E	Var	Yok	CT	1*1
81	83	K	Yok	Yok	CC	1*2
82	84	K	Yok	Yok	CT	1*1
83	92	E	Yok	Yok	CT	1*1
84	108	K	Yok	Yok	CC	1*1
85	95	E	Var	Yok	CC	1*1
86	92	E	Yok	Yok	CT	1*1
87	85	E	Yok	Yok	TT	1*1
88	86	E	Yok	Var	CC	1*1
89	120	K	Var	Yok	CC	1*1
90	124	E	Yok	Yok	CC	1*1
91	130	E	Yok	Yok	CC	1*1
92	120	K	Yok	Yok	CC	1*1
93	124	K	Yok	Yok	CC	1*1
94	132	K	Var	Var	TT	1*1
95	108	K	Yok	Yok	CC	1*1
96	130	K	Yok	Yok	CC	1*1

Tablo 4.1.3: Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

Yaş (ay), (ortalama±SS)		32,96±17,18
	1 yaş altı n (%)	10 (%10)
	1-3 yaş n (%)	48 (%48)
	>3 yaş n (%)	42 (%42)
Cinsiyet n (%)		
	Kız	39 (%39)
	Erkek	61 (%61)
İlk FK yaşı (ay) (ortalama)		19,97±11,83
	1 yaş altı n (%)	30 (%30)
	1-3 yaş n (%)	58 (%58)
	>3 yaş	12 (%12)
Nöbet sayısı (ortalama)		2,26 ±1,5
	1 nöbet n (%)	38 (%38)
	2 nöbet n (%)	33 (%33)
	3 nöbet n (%)	13 (%13)
	4 nöbet n (%)	6 (%6)
	>4 nöbet n (%)	10 (%10)
Nöbet tipi n (%)		
	Basit n (%)	73 (%73)
	Komplike n (%)	27 (%27)
Aile Öyküsü n (%)	Var	33 (%33)
	Yok	67 (%67)
Akrabalık n (%)	Var	18 (%18)
	Yok	82 (%82)
EEG n (%)	Yok	8 (%8)
	Normal	36 (%36)
	Anormal	56 (%56)
İlaç Kullanımı n (%)	Var	50 (%50)
	Yok	50 (%50)

Tablo 4.1.4: Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Yaş (ay), (ortalama±SS)		112,92±19,69
	72-95 ay n (%)	30 (%31,5)
	96-120 ay n (%)	31 (%32,3)
	>120 ay n (%)	35 (%36,5)
Cinsiyet n (%)		
	Kız	46 (%47,96)
	Erkek	50 (%52,1)
Aile öyküsü n (%)	Var	11 (%11,5)
	Yok	85 (%88,5)
Akrabalık n (%)	Var	20 (%20,8)
	Yok	76 (%79,2)

Çalışmaya katılan hastaların R43Q mutasyonu sonuçları; 58 (%58) hasta CC (wild tip), 36 (%36) hasta CT (heterozigot), 6 (%6) hasta TT (homozigot) olarak tespit edildi. CYP2C19 polimorfizm sonuçları ise 1 (%1) hasta yavaş metabolizör, 22 (%22) orta hızlı metabolizör, 77 (%77) hızlı metabolizör olarak tespit edildi. Kontrol grubunda R43Q mutasyon sonuçları; 54 (%56,3) CC (wild tip), 35 (%36,5) CT (heterozigot), 7 (%7,3) TT (homozigot) olarak tespit edildi. CYP2C19 polimorfizm sonuçları ise 3 (%3,1) yavaş metabolizör, 16 (%16,7) orta hızlı metabolizör, 77 (%80,4) hızlı metabolizör olarak tespit edildi. (Tablo 4.1.5)

Tablo 4.1.5: Hasta ve Kontrol Grubunun Mutasyon ve Polimorfizm Sonuçları

	HASTA	KONTROL	p değeri	
R43Q mutasyonu n (%)				
	Wild tip	58 (%58)	54 (%56,3)	0,927
	Heterozigot	36 (%36)	35 (%36,5)	
	Homozigot	6 (%6)	7 (%7,3)	
CYP2C19 Polimorfizm n (%)				
	Hızlı Metabolizör	77 (%77)	77 (%80,2)	0,393
	Orta Metabolizör	22 (%22)	16 (%16,7)	
	Yavaş Metabolizör	1 (%1)	3 (%3,1)	

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak cinsiyet, akrabalık, R43Q gen mutasyonu ve CYP2C19 polimorfizmi açısından anlamlı fark yokken ($p>0,05$); anlamlı olan tek sonuç FK' da aile öyküsünün pozitif olmasıdır ($p=0$). (Tablo 4.1.6)

Tablo 4.1.6: Hasta ve Kontrol Grubunun İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p Değeri
Cinsiyet	Kız	39 (%39)	46 (%47,9)	0,132
	Erkek	61 (%61)	50 (%52,1)	
Aile Öyküsü	Var	33 (%33)	11 (%11,5)	0,003
	Yok	67 (%67)	85 (%88,5)	
Akrabalık	Var	18 (%18)	20 (%20,8)	0,374
	Yok	82 (%82)	76 (%79,2)	
R43Q Mutasyonu	Wild tip	58 (%58)	54 (%56,3)	0,927
	heterozigot	36 (%36)	35 (%36,5)	
	homozigot	6 (%6)	7 (%7,3)	
R43Q mutasyonu allel frekansı	C	155 (%75,98)	142 (%73,95)	>0,05
	T	49 (%14,02)	50 (%14,05)	
CYP2C19 Polimorfizmi	Hızlı	77 (%77)	77 (%80,2)	0,393
	Orta	22 (%22)	16 (%16,7)	
	Yavaş	1 (%1)	3 (%3,1)	
CYP2C19 Polimorfizmi allel frekansı	1	169 (%92,85)	170 (%87,1)	>0,05
	2	13 (%17,15)	25 (%12,9)	

R43Q mutasyonunun ve CYP2C19 polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1.7) (Tablo 4.1.8).

Tablo 4.1.7: R43Q Mutasyonunun Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

		CC(Wildtip)	CT(Heterozigot)	TT(Homozigot)	p Değeri
Kız	Hasta	20 (%51,3)	14 (%35,9)	5 (%12,8)	0,949
	Kontrol	25 (%54,3)	15 (%32,6)	6 (%13)	
Erkek	Hasta	38 (%62,3)	22 (%36,1)	1 (%1,6)	0,898
	Kontrol	29 (%58)	20 (%40)	1 (%2)	

Tablo 4.1.8: CYP2C19 Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

		Hızlı	Orta	Yavaş	p Değeri
Kız	Hasta	30 (%76,9)	8 (%20,5)	1 (%2,6)	0,891
	Kontrol	34 (%73,9)	10 (%21,7)	2 (%4,3)	
Erkek	Hasta	47 (%77)	14 (%23)	0 (%0)	0,190
	Kontrol	43 (%86)	6 (%12)	1 (%2)	

Hasta grubunda R43Q mutasyon sıklığının kliniğe etkisine bakıldığında istatistiksel olarak cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet tipi, nöbet sayısı, aile öyküsü, akrabalıkla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hasta grubunda EEG sonuçları ile ilaç kullanmanın R43Q mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile p=0,032 ve p=0,021) (Tablo 4.1.9).

Tablo 4.1.9: Hasta Grubunda R43Q Gen Mutasyonunun Verilerle Karşılaştırılması

		CC (Wild tip)	CT (Heterozigot)	TT (Homozigot)	p Değeri
Cinsiyet n (%)	Kız	20 (%34,5)	14 (%38,9)	5 (%83,3)	0,065
	Erkek	38 (%65,5)	22 (%61,1)	1 (%16,7)	
İlk FK yaşı n (%)	<1 yaş	20 (%34,5)	9 (%25)	1 (%16,7)	0,136
	1-3 yaş	34 (%58,6)	19 (%52,8)	5 (%83,3)	
	>3yaş	4 (%6,9)	8 (%22,2)	0 (%0)	
Nöbet tipi n (%)	Basit	41 (%70,7)	28 (%77,8)	4 (%66,7)	0,706
	Komplike	17 (%29,3)	8 (%22,2)	2 (%33,3)	
Nöbet sayısı n (%)	1	17 (%29,3)	20 (%55,6)	1 (%16,7)	0,170
	2	23 (%39,7)	7 (%19,4)	3 (%50)	
	3	9 (%15,5)	3 (%8,3)	1 (%16,7)	
	≥4	9 (%15,5)	6 (%16,7)	1 (%16,7)	
Aile öyküsü n (%)	Var	20 (%34,5)	11 (%30,6)	2 (%33,3)	0,925
	Yok	38 (%65,5)	25 (%69,4)	4 (%66,7)	
Akrabalık n(%)	Var	10 (%17,2)	6 (%16,7)	2 (%33,3)	0,6
	Yok	48 (%82,8)	30 (%83,3)	4 (%66,7)	
EEG n (%)	Yok	3 (%5,2)	5 (%13,9)	0 (%0)	0,032
	Normal	19 (%32,8)	17 (%47,2)	0 (%0)	
	Anormal	36 (%62,1)	14 (%38,9)	6 (%100)	
İlaç kullanımı n (%)	Var	33 (%56,9)	12 (%33,3)	5 (%83,3)	0,021
	Yok	25 (%43,1)	24 (%66,7)	1 (%16,7)	

Hasta grubunda CYP2C19 polimorfizminin kliniğe etkisine bakıldığında istatistiksel olarak cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet tipi, nöbet sayısı, aile öyküsü, akrabalık, EEG bulguları ve ilaç kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.1.10).

Tablo 4.1.10: Hasta Grubunda CYP2C19 Polimorfizminin Verilerle Karşılaştırılması

		Hızlı metabolizör	Orta metabolizör	Yavaş metabolizör	p Değeri
Cinsiyet n(%)	Kız	30 (%39)	8 (%36,4)	1 (%100)	0,443
	Erkek	47 (%61)	14 (%63,6)	0 (%0)	
İlk FK yaşı n(%)	<1 yaş	26 (%33,4)	4 (%18,2)	0 (%0)	0,649
	1-3 yaş	42 (%55,5)	15 (%68,2)	1 (%100)	
	>3yaş	9 (% 11,6)	3 (%13,6)	0 (%0)	
Nöbet tipi n(%)	Basit	54 (%70,1)	18 (%81,8)	1 (%100)	0,718
	Komplike	23 (%29,9)	4 (%18,2)	0 (%0)	
Nöbet sayısı n(%)	1	32 (%41,5)	6 (%27,3)	0 (%0)	0,464
	2	24 (%31,2)	8 (%36,3)	1 (%100)	
	3	11 (%14,3)	2 (%9,1)	0 (%0)	
	≥4	10 (%13)	6 (%27,3)	0 (%0)	
Aile öyküsü n(%)	Var	25 (%32,5)	8 (%36,4)	0 (%0)	0,735
	Yok	52 (%67,5)	14 (%63,6)	1 (%100)	
Akrabalık n(%)	Var	11 (%14,3)	7 (%31,8)	0 (%0)	0,151
	Yok	66 (%85,7)	15 (%68,2)	1 (%100)	
EEG n(%)	Yok	5 (%6,5)	3 (%13,6)	0 (%0)	0,685
	Normal	27(%35)	9 (%40,9)	0 (%0)	
	Anormal	45(%58,5)	10 (%45,5)	1 (%100)	
İlaç kullanımı n(%)	Var	38 (%49,3)	12 (%54,5)	0 (%0)	0,401
	Yok	39 (%49,7)	10(%45,5)	1 (%100)	

Anormal EEG sonuçlarının R43Q mutasyonu ve ilaç kullanımına göre dağılımına bakıldığında toplamda 56 adet olan anormal EEG'nin 37'si (%66) BFK'lı hastalara 19'u (%34) KFK'lı hastalara aitti. BFK'lı hastaların %50,7'sinin (73 BFK'lı hastanın 37'si) EEG'si anormalken KFK'lı hastalarda bu oran %70,3'tü (27 hastanın 19'u). BFK'lı EEG'si anormal olan hastalardan 21'i (%56,7) ilaç tedavisi alıyorken; 16'sı (%43,3) ilaç tedavisi almıyordu. KFK'lı EEG'si anormal olan hastalardan 16'sı (%84,2) ilaç tedavisi alıyorken 3'ü (%15,8) ilaç tedavisi almıyordu. EEG'si anormal olan hastalarda ilaç kullanma oranı daha fazlaydı (**p=0,001**) (Tablo 4.1.14). EEG'si anormal olan hastaların %66,1'inin (37/56) ilaç kullandığı görüldü. BFK'lı ilaç kullanan hastalarda R43Q mutasyonuna bakıldığında 14'ünün (%66,7) CC (wild tip); 4'ü (%19) CT (heterozigot); 3'ü (%14,3) TT (homozigot) mutasyona sahipti. BFK'lı ilaç kullanmayan hastalarda mutasyona bakıldığında 9'u (%56,2) CC (wild tip); 6'sı (%37,5) CT (heterozigot); 1'i (%6,3) TT (homozigot) mutasyona sahipti. KFK'lı ilaç kullanan hastalarda R43Q mutasyonuna bakıldığında 11'i (%68,75) CC (wild tip); 3'ü (%18,75) CT (heterozigot); 3'ü (%6,3) TT (homozigot) mutasyona sahipti. KFK'lı ilaç kullanmayan hastalarda mutasyona bakıldığında 2'si (%66,7) CC (wild tip); 1'i (%33,3) CT (heterozigot) mutasyona sahipken; TT (homozigot) mutasyona saptanmadı (Tablo 4.1.11).

Tablo 4.1.11: EEG'si Anormal Olan Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

R43Q Mutasyonu/ İlaç Kullanımı		CC		CT		TT		CT-TT			
		VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK		
BFK		14	9	4	6	3	1	7	7		
KFK		9	2	6	1	1	0	7	1		
Anormal EEG (56 hasta)											
37'si BFK (%66)					19'u KFK (%34)						
21'i ilaç (+) (%56,7)			16'sı ilaç (-) (%43,3)			16'sı ilaç (+) (%73,7)			3'ü ilaç (-) (%26,3)		
14 (CC) (%66,7)	4 (CT) (%19)	11 (CC) (%68,75)	3 (CT) (%18,75)	2 (TT) (%12,5)	2 (CC) (%66,7)	11 (CC) (%68,75)	3 (CT) (%18,75)	2 (TT) (%12,5)	2 (CC) (%66,7)	1 (CT) (%33,3)	0

Normal EEG sonuçlarının R43Q mutasyonu ve ilaç kullanımına göre dağılımına bakıldığında toplamda 36 adet olan anormal EEG'nin 29'u (%80,6) BFK'lı hastalara 7'si (%19,4) KFK'lı hastalara aitti. BFK'lı hastaların %39,7'sinin (73 BFK'lı hastanın 29'ü) EEG'si normalken KFK'lı hastalarda bu oran %30,4'tü (23 hastanın 7'si). BFK'lı EEG'si normal olan hastalardan 6'sı (%20,7) ilaç tedavisi alırken 23'ü (%79,3) ilaç tedavisi almıyordu. KFK'lı EEG'si normal olan hastalardan 5'i (%85,7) ilaç tedavisi alırken 2'si (%14,3) ilaç tedavisi almıyordu. EEG'si normal olan hastaların %30,5'i ilaç tedavisi alıyordu (11/36). BFK'lı ilaç kullanan hastalarda R43Q mutasyonuna bakıldığında 6'sının (%66,7) CC (wild tip); 2'si (%23,3) CT (heterozigot) mutasyona sahipti. BFK'lı ilaç kullanmayan hastalarda mutasyona bakıldığında 11'i (%47,8) CC (wild tip); 12'si (%52,2) CT (heterozigot); mutasyona sahipti. KFK'lı ilaç kullanan hastalarda R43Q mutasyonuna bakıldığında 3'ü (%71,5) CC (wild tip); 2'si (%28,5) CT (heterozigot) mutasyona sahipti. KFK'lı ilaç kullanmayan hastalardan 1'i (%50) CC (homozigot) 1'i CT (heterozigot) mutasyona sahipti (Tablo 4.1.12).

Tablo 4.1.12: EEG'si Normal Olan Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

R43Q Mutasyonu/ İlaç Kullanımı		CC			CT			TT			
		VAR	YOK		VAR	YOK		VAR	YOK		
BFK		4	11		2	12		0	0		
KFK		3	1		2	1		0	0		
Normal EEG (36 hasta)											
29'u BFK (%80,6)						7'si KFK (%19,4)					
6'sı ilaç (+) (%20,7)			23'ü ilaç (-) (%79,3)			5'i ilaç (+) (%85,7)			2'si ilaç (-) (%14,3)		
4 (CC) (%66,7)	2 (CT) (%23,3)	0 (TT)	11 (CC) (%47,8)	12 (CT) (%52,2)	0 (TT)	3 (CC) (%71,5)	2 (CT) (%28,5)	0 (TT)	1 (CC) (%50)	1 (CT) (%50)	0 (TT)

EEG çekimi yapılamayan hastaların R43Q mutasyon ve ilaç kullanıma ait veriler Tablo 4.1.13’de verilmiştir.

Tablo 4.1.13: EEG Çekilmeyen Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

R43Q Mutasyonu/ İlaç Kullanımı		CC		CT		TT	
		VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
BFK		1	2	0	4	0	0
KFK		0	0	1	0	0	0
EEG’si Olmayan Hastalar							
7’si BFK (%87,5)				1’i KFK (%22,5)			
1’i ilaç (+) (%20,7)		6’sı ilaç (-) (%79,3)			1’i ilaç (+) (%100)		0
1 (CC) (%100)	0 (CT)	0 (TT)	2 (CC) (%33,3)	4 (CT) (%66,7)	0 (TT)	0 (CC)	1 (CT) (%100)

EEG’nin kliniğe etkisine bakıldığında; ilaç kullanan hastalarda anormal EEG oranı daha yüksek izlendi (**p=0,001**) (Tablo 4.1.14). EEG’nin nöbet alt tiplerine göre dağılımına bakıldığında KFK’lı ve BFK’lı hastalara göre EEG anormalliği ve ilaç kullanma durumu oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,196) (Tablo 4.1.15). EEG ve ilaç kullanımının heterozigot ve homozigot mutasyonlara göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,236) (Tablo 4.1.16).

Tablo 4.1.14: EEG ve İlaç Kullanımı

		İlaç Kullanımı		Total	p değeri
		Yok	Var		
EEG	Yok	6 75,0%	2 25,0%	8 100,0%	0,001
	Normal	25 69,4%	11 30,6%	36 100,0%	
	Anormal	19 33,9%	37 66,1%	56 100,0%	
Total		50 50,0%	50 50,0%	100 100,0%	

Tablo 4.1.15: EEG'nin nöbet tiplerine göre dağılımı

	EEG			Total	p değeri	
	Yok	Normal	Anormal			
Nöbet Tipi	Basit	7 9,6%	29 39,7%	37 50,7%	73 100,0%	0,196
	Komplike	1 3,7%	7 25,9%	19 70,4%	27 100,0%	
Total		8 8,0%	36 36,0%	56 56,0%	100 100,0%	
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
		87,5%	80,6%	66,1%	73,0%	
		12,5%	19,4%	33,9%	27,0%	

Tablo 4.1.16: Homozigot ve Heterozigot Mutasyonun EEG ve İlaç Kullanıma Etkisi

R43Q			İlaç		Total	p değeri
			Yok	Var		
Homozigot	EEG	Anormal	1 16,7%	5 83,3%	6 100,0%	0,236
	Total		1 16,7%	5 83,3%	6 100,0%	
Heterozigot	EEG	Yok	4 80,0%	1 20,0%	5 100,0%	
		Normal	13 76,5%	4 23,5%	17 100,0%	
		Anormal	7 50,0%	7 50,0%	14 100,0%	
Total		24 66,7%	12 33,3%	36 100,0%		

EEG bulgularına göre ilaç kullanımı; CYP2C19 polimorfizmi ve nöbet tiplerine göre dağılımı Tablo 4.1.17, Tablo 4.1.18 ve Tablo 4.1.19’ da verilmiştir.

Tablo 4.1.17: EEG’si Anormal Olan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

CYP2C19 Polimorfizmi/ İlaç Kullanımı			Hızlı Metabolizör			Orta Metabolizör			Yavaş metabolizör		
			VAR	YOK		VAR	YOK		VAR	YOK	
BFK			14	13		7	2		0	1	
KFK			14	3		3	0		0	0	
Anormal EEG (56 hasta)											
37’si BFK (%66)						19’u KFK (%34)					
21’i ilaç (+) (%56,7)			16’sı ilaç (-) (%43,3)			16’sı ilaç (+) (%73,7)			3’ü ilaç (-) (%26,3)		
14 (HM) (%66,6)	7 (OM) (%33,4)	0 (YM)	13 (HM) (%81,3)	2 (OM) (%12,5)	1 (YM) (%6,2)	13 (HM) (%81,3)	3 (OM) (%12,7)	0 (YM)	3 (HM) (%100)	0 (OM)	0 (YM)

Tablo 4.1.18: EEG’si Normal Olan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

CYP2C19 Polimorfizmi/ İlaç Kullanımı			Hızlı Metabolizör			Orta Metabolizör			Yavaş Metabolizör		
			VAR	YOK		VAR	YOK		VAR	YOK	
BFK			5	18		1	5		0	0	
KFK			3	2		2	0		0	0	
Normal EEG (36 hasta)											
29’u BFK (%80,6)						7’si KFK (%19,4)					
6’ısı ilaç (+) (%20,7)			23’ü ilaç (-) (%79,3)			5’i ilaç (+) (%85,7)			2’si ilaç (-) (%14,3)		
5 (HM) (%83,3)	1 (OM) (%16,7)	0 (YM)	18 (HM) (%78,3)	5 (OM) (%21,7)	0 (YM)	3 (HM) (%60)	2 (OM) (%40)	0 (YM)	2 (HM) (%100)	0 (OM)	0 (YM)

Tablo 4.1.19: EEG'si Olmayan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

CYP2C19 Polimorfizmi/ İlaç Kullanımı			Hızlı Metabolizör			Orta Metabolizör			Yavaş Metabolizör		
			VAR	YOK		VAR	YOK		VAR	YOK	
BFK			1	4		0	2		0	0	
KFK			1	0		0	0		0	0	
EEG'si Olmayan Hastalar											
7'si BFK (%87,5)						1'i KFK (%22,5)					
1'i ilaç (+) (%20,7)			6'sı ilaç (-) (%79,3)			1'i ilaç (+) (%100)			0		
1 (HM) (%100)	0 (OM)	0 (YM)	4 (HM) (%66,7)	2 (OM) (%33,3)	0 (YM)	1 (HM) (%100)	0 (OM)	0 (YM)			

5.TARTIŞMA

FK çocukluk çağının en sık izlenen nöbet tipi olmasına rağmen; hala etiopatogenezi tam belirlenememiştir. Ancak ailesel kalıtımın olması nedeniyle patogenezi genetik üzerinde durulmaya başlanmıştır (4-6). Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda iyon kanallarındaki mutasyonların FK ve epilepsi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (7-9). Ancak bu çalışmaların hiçbirisinde, R43Q mutasyonu ve CYP2C19 polimorfizminin bu nöbet türleri (FK) ile klinik ve EEG korelasyonları hakkında bir veriye rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise; FK'da R43Q mutasyonu ile CYP2C19 polimorfizminin rolü belirlenmeye çalışılırken; aynı zamanda bu iki genetik analizin EEG anormalliği ve tedavi endikasyonu üzerindeki etkinliği de araştırıldı. Araştırma bu yönü ile ilk çalışma sayılabilir.

FK erkek çocuklarda kızlara göre daha sık görülmektedir. Okumura ve ark. (185) 203 hasta üzerinde yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,3/1 iken, Knudsen'in (59) yaptığı çalışmada bu oran 1,4/1, Tsuboi ve ark. (186, 187) yaptığı çalışmada ise 1,42/1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise bu oran Özmen ve ark. (188) yapmış olduğu çalışmada 1,36/1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oran literatür verilerinin paralelinde, ancak bu oranlardan yüksek bulunmuştur (1.56/1). Bu durum erkek cinsiyeti yanında, ırksal ve bölgesel farklılıkların da FK etiolojisinde etkin olabileceğini göstermiştir.

FK en sık görüldüğü yaş aralığı 3 ay ile 5 yaştır. Bu yaş grubu, ateşe neden olabilecek enfeksiyon hastalıkları ile çevresel etmenlerle ilk ve daha sık karşılaşılan bir yaş aralığıdır. Okumura ve ark. (185) yapmış olduğu çalışmada yaş aralığı 7-69 ay (ortalama 25 ay) iken, Ling ve ark. (189) çalışmasında ise yaş aralığı 1-77 ay (median yaş 19.8 ay) bulunmuştur. Kölfen ve ark. (190) yaptığı çalışmada ilk FK yaşı; %25 bir yaş altı, %46 1-2 yaş arası, %29 2 yaşın üstünde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edilse de (%30'u bir yaş altı, %58'i 1-3 yaş aralığında, %12'si 3 yaştan sonra / ortalama 19,97 ay), yaş kümülasyonunun 1-3 yaş aralığında ortaya çıkabileceği belirlendi. Çalışmamızda hasta grubunun yaş aralığı $32,96 \pm 17,18$ ay bulunmuş olup bu da hastaların sadece ilk FK atağında değil takipli hastalarında çalışmaya katılmasıyla açıklanabilir.

İlk kez FK geçiren çocukların %30-40'ında FK tekrar etmektedir ve bu grubun yarısı üçüncü FK'yı geçirmektedir. FK'lı çocukların %9'u ise üçten fazla FK

geçirmektedir (29, 191). Celasin ve ark. çalışmasında da, bir kez FK geçiren çocukların oranı % 48.6 iken 2 veya daha fazla kez FK geçiren çocukların oranı % 51.4 olarak bulunmuştur (192). Çalışmamızda vakaların 62'sinde (%62) rekürrens görüldüğü saptanmıştır. Tek nöbet geçirenlerin oranı % 38, 2 nöbet geçirenler % 33, 3 nöbet geçirenler % 13, 3'den fazla nöbet geçirenler %16 (ortalama nöbet sayısı 2,26) olarak bulunmuştur. Bu oranlar, literatür verilerine göre yüksek bulundu. Bunun nedeni olarak; FK'lı hastalarımızın üçüncü basamak özelliği olan ve geniş bir alana hizmet veren tek bir merkezden izlemleri ile veri kaybının önlenmesi ve/veya genetik olarak yatkın bir popülasyonla çalışmış olma olarak düşünülebilir.

FK klinik olarak basit ve komplike olarak sınıflandırılmaktadır (74). Nelson ve ark. (74) çalışmalarında komplike FK oranını % 28, Shinnar ve ark. (126) %35, Verotti ve ark. (193) ise % 27,2 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların %73'ü basit FK %27'si komplike FK olarak bulunmuş olup literatüre uygundur.

Birinci derece akrabada FK öyküsü ilk FK için bilinen bir risk faktörüdür (74). Offringa ve ark. yaptığı bir çalışmada olguların %24'ünde ailede FK öyküsü saptanmıştır (44). Çalışmamızda 1. derece akrabalarda FK öyküsünü % 33 olguda mevcut olup literatürle uyumludur. Ayrıca çalışmamızda anne-baba arasındaki akrabalık oranını %18 olarak bulduk. Kontrol grubunda aile öyküsü %11,5; akrabalık öyküsü %20,8 hastada pozitif olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında FK için aile öyküsü istatistiksel anlamlılık belirlendi ($p=0$); bu ise FK'da aile öyküsü ve buna bağlı olarak genetik yatkınlığın sıkı ilişkisinin kanıtı sayılabilir.

FK'dan sonraki ilk hafta içinde EEG'de geçici olarak (biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, generalize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi) nonspesifik bozukluklar görülebilir. Dolayısıyla BFK'da EEG çekilmesi gereksizdir. Kompleks FK'da ise öncesinde nöromotor gelişim bozukluğu ve ailede FK öyküsü varsa EEG anormalliği saptanabilir ancak klinik önemi tartışmalıdır (88, 89). Bu görüşler doğrultusunda FK'lı çocuklarda sıklıkla EEG çekilmesine karşın tanı değeri sınırlıdır. Basit FK'da EEG % 60 normaldir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda FK'da EEG bozukluğu % 2 - 86 sıklığında bildirilmektedir (89). Çalışmamızda FK grubundaki çocukların %92'sine EEG çekilmiş olup %36'sının EEG'si normal %56'sının anormal olarak izlenmiştir. Hastalara EEG çekim oranı literatürde verilen değerlerle kıyaslandığında yüksek düzeydedir. Bunun

nedeni; geçmişte FK olarak izlediğimiz hastalarımızın, daha sonra farklı epileptik hasta çıkma durumlarından kaynaklanan kaygılarımızdı. EEG anormalliği olan hastaların ilaç kullanma oranları da yüksekti (37/56, %66,7, p=0,01). KFK'lı hastalarda, BFK'lı hastalara göre EEG anormalliğini yüksek bulurken (%70,4'e karşı %66,1); bu durum ilaç kullanma oranlarına da yansımakta idi (%81,5'e karşı %60,2). Bu veriler, KFK'lı hastalarda EEG'nin izlem ve tedavideki önemini gösteriyor olabilir.

FK'lı çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Daha önceki yıllarda yapılan yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak önerilmekteydi (194). Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların bening olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (30, 195). Bizim çalışmamızda ilaç kullanan hasta oranına literatüre göre yüksek bulduk (%50). Bunun en önemli nedeni, izleme birlikte ortaya çıkan yada devam eden belirgin EEG anormalliği ile birlikte; sosyokültürel ve coğrafik nedenler olabilir.

FK etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ateş ile birliktelik gösteren multifaktöryel nedensellik üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda genetik yatkınlık ön plana çıkmaktadır. Güncel çalışmalarda iyon kanallarının etkisi üzerinde durulmaktadır. GABA; SSS'nin major inhibitör nörotransmitteridir. GABA-A, GABA-B, GABA-C olmak üzere üç farklı reseptörü mevcuttur. Ligand bağımlı iyon kanallarıdır. GABA-A reseptörü pentamerik yapıdadır ve çok sayıda subüniti vardır. Beyinde iki $\alpha 1$, iki $\beta 2$, bir $\gamma 2$ subüniti bulunmaktadır. $\gamma 2$ subünitinin benzodiazepinin modülasyonu ve hedef reseptörü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (10). Frugier ve ark. (10) birkaç GABA-A reseptör mutasyonunu epileptik sendromlarla ilişkilendirmiştir. GABA-A reseptör $\gamma 2$ subünitinde bulunan R43Q, R139G, K289M, Q1X, Q351X, W390X mutasyonlarının FK, GEFS+, çocukluk çağı absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi ile ilişkisi gösterilmiştir (7, 9, 10, 196, 197). R43Q mutasyonu $\gamma 2$ subünitinin N-terminal bölgesinde bulunmaktadır. Çocukluk çağı absans epilepsi ve FK ile ilişkilendirilmektedir (10, 11, 198). FK patogenezinde bu mutasyonun etkisi araştırılmaktadır. Wallace ve ark. (11) yaptıkları in vitro çalışmada heterozigot mutant reseptörün benzodiazepinin sensitivitesini azalttığını

izlemişlerdir. Bianchi ve ark. (199) insan embriyonik böbrek hücrelerinde yaptıkları çalışmada bu mutasyonun reseptör kinetiklerinde ve peak akım amplitütlerinde azalma izlemiştir. Kang ve ark. (200) heterozigot mutasyonun azalmış peak akım amplitüdü oluşturarak reseptörün yüzey ekspresyonunu azalttığını savunmuşlardır. R43Q mutasyon ilişkili FK'da bu mutasyonun yüzey ekspresyonunu azaltarak $\gamma 2$ subünitinin sinaptik agregasyonunu azaltıcı ve GABA'nın tonik akımını azaltıcı etkisi izlenmesine karşın GABA ilişkili sinaptik olaylarda bir etkilenme izlenmemiştir. Araştırmacılar GABA-A reseptör $\gamma 2$ subünitindeki bu mutasyonun farklı GABAerjik sinyallerde farklı olaylar olmasını fenotipik spesifiteyle ilişkilendirmişlerdir (201). GABA-A reseptöründeki mutasyonun ekspresyonun hastadan hastaya değişmesi bazı hastalarda konvülsiyona duyarlılığa bazen de antiepileptik ilaçların yan etkilerinde farklılık olarak gözlenmesine yol açmıştır (186, 202, 203). Kang ve ark. (4) mutant GABA-A reseptörü olan bireylerde hızlı ve kısa süreli yükselen ateş durumunda (37°C den 40°C 'ye 10 dakikadan daha kısa sürede) reseptörün nörondaki hareketini bozarak ve/veya heterozigot mutant $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ reseptör (R43Q, K289M, Q351X) endositozu hızlandırarak febril nöbet oluşabileceğini göstermişlerdir. Wallace ve ark. (11) yaptıkları epilepsili geniş aile taramasında heterozigot R43Q mutasyonunun çocukluk çağı epilepsisi ve febril nöbetlerde artmış olarak saptamıştır. Marini ve ark. (198) yaptıkları aile çalışmasında nöbet öyküsü olan 35 kişiyi incelediklerinde FK öyküsü olan hastalarda %75 otozomal dominant kalıtım gösterilmiştir. FK hastalarını klinik ve moleküler analiz yapılarak incelendiğinde R43Q mutasyonun febril nöbetlerle daha fazla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Hancılı ve ark. (12) 44 FK ve 49 kontrol grubu oluşturarak yaptıkları çalışmada heterozigot R43Q mutasyonunu FK hastalarında anlamlı bulmuşlardır. Aynı çalışmada homozigot mutasyon arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Heterozigot R43Q mutasyonu ile ilişkilendirmiştir. FK hastalarında aile öyküsüne bakıldığında mutasyon ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nöbet sayısı ve ilk nöbet yaşının mutasyonla ilişkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamış; bununda mutasyonun klinik spektrumla ilişkisi olmadığı mutasyonun fenotipik spektrumunun değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda R43Q mutasyonlarına bakıldığında %58 wild tip, %36 heterozigot, %6 homozigot mutasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda %56,3 wild tip,

%35 heterozigot, %7,3 homozigot mutasyon saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda R43Q mutasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu da FK oluşumun tek mutasyonla açıklanamayacağı multifaktöryel etkinin daha baskın olduğunu göstermektedir. R43Q mutasyonun hasta grubunda klinik etkisine bakıldığında hasta grubunda cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet sayısı, nöbet tipi, aile öyküsü ve akrabalıkla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. R43Q homozigot mutasyonu olan hastaların hepsinin EEG anormalliği mevcuttu ve ilaç kullanma oranı (Tablo 4.1.16, 5/6, %83,3) yüksekti . Bu durum FK'lı hastalarda, homozigot R43Q taşıyıcısı olmanın, EEG ve ilaç kullanma açısından olumsuz etkiye sahip olabileceğini gösterebilir. EEG'si normal bulunan hastalardan hiçbirisi homozigot R43Q mutasyonuna sahip değildi (Tablo 4..1.16). Bu durum da, homozigot R43Q mutasyonu (-) olmanın, FK'lı hastaların EEG'lerine olumlu yansıtılabileceğini düşündürülebilir.

Sitokrom P450 (CYP450) sistemi ilaç metabolizmasında önemli bir yeri olan enzim sistemidir ve antiepileptik ilaçların metabolizmasından sorumludur. CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfizmi antiepileptik ilaç tedavisine yanıtı belirlemede önemli rol oynamaktadır (15, 16). CYP2C19 ilaç metabolizmasında önemli rol oynayan ve genetik polimorfizm gösteren enzimlerden biridir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 en sık görülen allelleridir. Çalışmamızın ikinci basamağında CYP2C19 polimorfizm sıklığı ile bu durumun ilaç tedavisine yanıtı ve prognozla olası ilişkilerini inceledik. Türk toplumunda CYP2C19 polimorfizm sıklığı ile ilgili olarak yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Başçı ve ark. (170) yapmış olduğu çalışmada yavaş metabolizör sıklığını %0,94 olarak bulmuştur. Aynacıoğlu ve ark. (169) ise 1999'da yaptıkları çalışmada %0,99; 2012'de Gümüş ve ark. çalışmasında CYP2C19*2 frekansı %1,2 olarak bulunmuş, CYP2C19*3 alleli ise bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta grubunda hızlı metabolizör sıklığı %77, orta metabolizör sıklığı %22, yavaş metabolizör sıklığı %1 oranında bulunmuştur. Kontrol grubunda ise hızlı metabolizör sıklığı %80,2, orta metabolizör sıklığı %16,7, yavaş metabolizör sıklığı %3 olarak bulunmuştur. Çalışmamız, hasta grubu yanında, sağlıklı çocuklarda da CYP2C19 polimorfizminin araştırılmasına katkı yönünden de önemlidir. Polimorfizm sıklıklarına bakıldığında literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu polimorfizmin

cinsiyete göre değişkenliğine bakıldığında hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da cinsiyetin polimorfizm üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. FK hasta grubunda CYP2C19 polimorfizminin kliniğe etkisine bakıldığında cinsiyet, nöbet tipi ve ilk FK yaşı, nöbet sayısı, aile öyküsü, akrabalık, EEG bulguları ve ilaç kullanımına etkisi olmadığı izlenmiştir. Hasta grubunda 1 yavaş metabolizör hasta olması ve ilaç kullanmaması ilaç direncini değerlendirmemizi sınırlamıştır. İlaç kullanan hastalarda yavaş metabolizördük izlenmemesi hasta sayısının kısıtlılığıyla açıklanabilir. Sonuçta CYP2C19 polimorfizminin FK'lı hastaların demografik ve klinik verilerine bir etkisi olmadığını belirledik. Bu durumun, CYP2C19 polimorfizminin daha çok, tedavi ve ilaç temelli etkili olabileceği; FK'lı hastaların ise, CYP2C19 polimorfizminden etkilenecek seviyede Metabolizer disfonksiyona sahip olmadığı şeklinde düşündürebilir.

6.SONUÇLAR

- 1) FK'lı hastalarla kontrol grubu demografik verilerine göre karşılaştığında; sadece aile öyküsünde FK olması FK'lı hastalarda anlamlı bulundu ($p=0$).
- 2) FK'lı hastalarda ilk nöbet geçirme yaşına bakıldığında %30'u bir yaş altı, %58'i 1-3 yaş aralığında, %12'si 3 yaştan sonra (ortalama 19,97 ay) olarak bulundu.
- 3) FK'nın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında çalışmamızda erkek/kız oranı 1.56/1 olarak bulunmuştur. Bu oran literatür verilerinin paralelinde, ancak bu oranlardan yüksek bulundu (1.56/1).
- 4) FK'lı hastaların 62'sinde (%62) rekürrens görüldüğü saptandı. Tek nöbet geçirenlerin oranı % 38, 2 nöbet geçirenler % 33, 3 nöbet geçirenler % 13, 3'den fazla nöbet geçirenler % 16 (ortalama nöbet sayısı 2,26) olarak bulundu.
- 5) Çalışmamızda hastaların %73'ü basit FK %27'si komplike FK olarak bulundu.
- 6) Çalışmamızda FK grubundaki çocukların %92'sine EEG çekilmiş olup %36'sının EEG'si normal %56'sının anormal olarak izlendi. EEG anormalliği olan hastaların ilaç kullanma oranları da yüksekti (37/56, %66,7, $p=0,001$).
- 7) Çalışmamızda ilaç kullanan hasta oranını literatüre göre yüksek bulduk (%50).
- 8) Çalışmamızda hasta grubunda R43Q mutasyonlarına bakıldığında %58 wild tip, %36 heterozigot, %6 homozigot mutasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda %56,3 wild tip, %35 heterozigot, %7,3 homozigot mutasyon saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda R43Q mutasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,927$).
- 9) R43Q mutasyonunun hasta grubunda klinik etkisine bakıldığında hasta grubunda cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet sayısı, nöbet tipi, aile öyküsü ve akrabalıkla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,065$; $p=0,136$; $p=0,706$; $p=0,170$; $p=0,925$; $p=0,6$).
- 10) R43Q mutasyonunun hasta ve kontrol grubunda kız/erkek dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,949$; $p=0,898$).
- 11) Hasta grubunda R43Q mutasyonunun kliniğe etkisine bakıldığında; EEG anormalliği ve ilaç kullanımını anlamlı bulduk (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,021$).
- 12) R43Q homozigot mutasyonu olan hastaların hepsinin EEG anormalliği mevcuttu ve ilaç kullanma oranı da (5/6, %83,3) yüksekti

13) EEG'nin nöbet alt tiplerine göre dağılımına bakıldığında KFK'lı hastalarda, BFK'lı hastalara göre EEG anormalliğini oran olarak yüksek bulurken; (%70,4'e karşı %66,1) istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,196$). Bu durum ilaç kullanma oranlarına da yansımakta idi (%81,5'e karşı %60,2). EEG ve ilaç kullanımının heterozigot ve homozigot mutasyonlara göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,236$)

14) Çalışmamızda hasta grubunda hızlı metabolizör sıklığı %77, orta metabolizör sıklığı %22, yavaş metabolizör sıklığı %1 oranında bulundu. Kontrol grubunda ise hızlı metabolizör sıklığı %80,2, orta metabolizör sıklığı %16,7, yavaş metabolizör sıklığı %3 olarak bulundu ($p=0,393$)

15) CYP2C19 polimorfizmin hasta ve kontrol grubunda kız/erkek dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,891$; $p=0,190$)

16) CYP2C19 polimorfizmin hasta grubunda klinik etkisine bakıldığında hasta grubunda cinsiyet, ilk FK yaşı, nöbet sayısı, nöbet tipi, aile öyküsü, akrabalık, EEG ve ilaç kullanımıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,443$; $p=0,649$; $p=0,718$; $p=0,464$; $p=0,735$; $p=0,151$; $p=0,685$; $p=0,401$).

17) Hasta grubunda 1 yavaş metabolizör hasta olması ve ilaç kullanmaması ilaç direncini değerlendirmemizi sınırladı.

7. KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Statement Febrile seizures Long term management in children with fever associated seizures 1980; 66: 1009-4.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34; 592-6
3. Berg AT. Febrile seizures and epilepsy: the contribution of epidemiology *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1992;6:145-52
4. Kang, J.Q. Shen, W., Macdonald, R. L. 2006, Why does fever trigger febrile seizures? GABA_A receptor gamma 2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature dependent trafficking deficiencies. *The Journal of Neuroscience*, 26, 2590-2597.
5. Mukherjee, A. , Mukherjee, A.2002. Febrile convulsion-an overview. *Journal of the Indian Medical Association*, 100, 317-319
6. Waruiru, C. Appleton, R. 2004. Febrile seizures:an update. *Archives of Disease in Childhood*.
7. Graves TD. Ion channels and epilepsy. *Q J Med*. 2006;99: 201-217.
8. Baulac S, Gourfinkel AI, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3: 421-430.
9. Macdonald RL, Kang JQ. Molecular pathology of genetic epilepsies associated with GABA_A receptors subunit mutations. *Epilepsy Currents*. 2009;9: 18-23.
10. Frugier G, Coussen F, Giraud MF, et al. A g2(R43Q) mutation, linked to epilepsy in humans, alters GABA_A receptor assembly and modifies subunit composition on the cell surface. *J Biol Chem*. 2007;282:3819-3828.
11. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA_A receptor γ 2 subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizure. *NatGenet*. 2001;28: 49-52.
12. Suna H. Zehra Ö. Et al. The GABA_A Receptor γ 2 Subunit (R43Q) Mutation in Febrile Seizures *Pediatric Neurology* 50 (2014) 353e356
13. Sanaa M. Abdel Salam & Hadeel M. A. Rahman & Rehab A. Karam; GABRG2 Gene Polymorphisms in Egyptian Children with Simple Febrile Seizures; *Indian J Pediatr* (November 2012) 79(11):1514–1516

14. Shinichi Hirose, Robert P. Mohny, Motohiro Okada, Sunao Kaneko, Akihisa Mitsudome; The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes; *Brain & Development* 25 (2003) 304–312
15. May Fakhoury, Evelyne Jacqz-Aigrain, *Developmental Pharmacogenetics; paediatrica* Vol. 16 No. 2 2005
16. Ulrich Klotz et al The Role of Pharmacogenetics in the Metabolism of Antiepileptic Drug, *Clinical Pharmacokinetics* April 2007, Volume 46, Issue 4, pp 271-279
17. Yakut A. Febril konvülsiyon. *T Klin J Ped SP* ISS 2003: 1: 119-27.
18. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614 - 8.
19. Apak S. *Pediatric epileptoloji ve antikonvulsif ilaç tedavisi* 1. baskı. İstanbul 1986; 93- 114.
20. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007; 334: 307 - 311.
21. Camfield P, Camfield C, Kurlmann G, Rager J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in Infancy, childhood and Adolescence*. 3rd ed Malaysia. John Libbey Co 2002; 145 - 52.
22. Verity CM, Butler NR. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1311 - 15.
23. Berg AT, Shinnor S, Hauser WA. Predictors of recurrent febrile seizures. A prespective study of recurrent febrile seizures *N Eng J med* 1992; 327: 1122 - 27.
24. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population – based cohort *Epilepsy Res* 1990; 5: 209 - 16.
25. Karin B Nelson. Febrile seizures. In. Dodson EW, Pellock JM. *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and Treatment*. Demos Publications, New York 1993; 129 - 33.
26. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der febrilen Krämpfe in İstanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1998; 19: 69 – 73
27. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Med Bull İstanbul* 2002; 17: S44 - S52.
28. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 2 (1) : 28 - 33.

29. Pfeiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, et al. A locus for febrile convulsions (FEB3) maps the chromosome 2Q 23-24. *Ann Neurol*, 46: 671-8, 1999.
30. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: S44 - 52.
31. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004; 89: 751- 6.
32. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM, Camfield CS, Camfield PR. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child*, 147:35-9, 1993.
33. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician*. 2005 Dec;34(12):1021-5.
34. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. *Med Jour of Aust*. 1990 Feb 19;152(4):183-6.
35. Tanabe T, Suzuki S, Hara K et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42(4):504-7.
36. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child* 1993;147:1101-3.
37. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307-9.
38. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Ped Neurol* 1997; 17: 34-6.
39. Masuyama T, Matsuo M, Iohimaru T et al. Possible contribution of interferon alpha to febrile seizures in influenza. *Ped Neurol* 2002; 27(4):289-92.
40. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev*, 18:5-9,1997
41. Teach JS, Wallace LH, Evans MJ et al. Human Herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Ped Neurol*, 21: 699-703, 1999.
42. Serdaroglu A. Febril konvülsiyonlar. *Klinik Pediatri*, 2(3): 98-100, 2003.
43. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia*, 43(7): 740, 2002.

44. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*, 124: 574-84, 1994.
45. Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*, 24: 428-33, 2003.
46. Freeman JM, Vinig EP. Decision making and the child with febrile seizures. *Pediatrics in Review*, 13(8): 298-304, 1992 Aug.
47. Ozmen M ve ark, *Pediyatrik Noroloji, Febril konvulziyon, Temel Pediyatri*, (Hasanoğlu E, Dusunsel R, Bideci A), Gunes Kitabevi, Ankara, 2010, 1264-1267.
48. Racacho L, McLachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman D.E. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia*, 41: 132-9, 2000.
49. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, et al. Na 1.1 mutations cause febrile convulsions associated with a febrile partial seizures. *Neurol*, 57: 703-5, 2001.
50. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology*, 58: 1426-8, 2002
51. Özmen M. Süt çocukluğu dönemi epilepsi sendromları *J Curr Pediatr* 2005; 3:
52. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3: 421-30.
53. Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat* 2006;27: 391-401.
54. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA et al. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005;14: 243-9.
55. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet* 2014; 46: 1274.
56. Junko Nakayama, Tadao Arinam: Molecular genetics of febrile seizures *Review Epilepsy Research* 2006; 70: 190-198
- 57-Kaleli Ö. Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu, s: 51-55, 9 Ekim 1998.

58. Inaloo S, Haghbin S, Karimi S. Febrile seizure in thalassemic patients. Iranian Journal of Child Neurology 2010 Jun; 4:1. Inaloo S, Haghbin S, Karimi S. Febrile seizure in thalassemic patients. Iranian Journal of Child Neurology 2010 Jun; 4: 1.
59. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. Brain Dev 1996;18:438-449
60. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arjinin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. Brain Dev 1990;12: 544-546
61. Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions
62. Giroud M. 5-HIAA in cerebrospinal fluid of children with febril seizures. Epilepsia 1990;31(2):178-181
63. Kiremitçi M, Köse G, Oğuz F, Çakmak FN. Basit ve komplike febril konvülsiyonların ayırıcı tanısında serum ve BOS prolaktin düzeyleri. Klinik Bilimler&Doktor 2001;7(3):359-362
64. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülsiyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. Nöroloji, 12: 69-73, 1992.
65. Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. Brain Dev 1990;12: 541-542
66. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, et al. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. Brain and Develop, 21: 458-6, 1999.
67. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. Acta Paediatr Scand 1990;79(8-9):810-816
68. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T et al. Increased IL-1 Production From dsRNA stimulated Leukocytes in Febrile Seizures Pediatr Neurol 2006 aug; 35(2):102-106
69. Köse G, Güven A, Doru U, Kızılateş S. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. Yeni Tıp Dergisi 2001;18(3):145-47
70. Tamai T, Takei T. Prostaglandin E2 concentration in the cerebrospinal fluid of

children with febrile seizures, epilepsy and meningitis. *Brain and Development* 1983;5(4):357

71. Ghisolfi D, Letallec JY. Taurine in the CSF in febrile convulsions in children. *Pediatrics* 1989;44(1):41-44

72. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37: 126-33 1996.

73. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL et al. In whom does status epilepticus occur: age related differences in children. *Epilepsia*, 38: 907-14 1997.

74. Nelson KB, Hirtz DG. Febrile seizures. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*, 2nd ed. Baltimore: C.V. Mosby, 655-64, 1994.

75. Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology* (2nd ed). Thessaloniki: Giahoudi-Giapouli. o.e. 1999, pp 460-466

76. Knudsen FU. Febrile convulsions: treatment and prognosis. *Epilepsia*, 41: 2-9, 2000.

77. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. *Pediatrics in Review*, 20(8):285 1999.

78. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice Parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*, 97: 769-72, 1996.

79. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ*, 303(6803):634-6, 1991.

80. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II- Medical history and intellectual ability at 5 years of age, *BMJ (Clin Res Ed)*, 290: 1311-1315, 1985.

81. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ*, 323: 111-14, 2001.

82. Daoud A. Febrile convulsion: review and update. *J Pediatr Neurol* 2003; 1: 9-14

83. Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al. Association analysis between the human interleukin-1 beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsion. *Neurosci Lett* 2002;334:68-70

84. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma level of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43: 920-923
85. Millichap J.G and Millichap J.J Role of Viral Infections in the Etiology of Febrile Seizures *Pediatr Neurol* 2006;35: 165-172
86. Clark DA, Kidd IM, Collingham KE, et al. Diagnosis of primary human herpes virus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 1997;77:42-45
87. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 24:197-212, 1968.
88. Sofianov N, Emoto S, Kutuvec M. Febrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33: 52 – 7.
89. Maytal J, Steele R, Eviator L, Novak L. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures *Epilepsia* 2000; 41: 219 - 21.
90. Merckenschlager A. Therapeutische und diagnostische leitlinien beim fieberkampf im kindesalter. *Kinder - und Jugendmedizin* 2002; 6: 37 - 40.
91. Hartmut S. Unkomplizierte und komplizierte fieberkrämpfe. Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie Leitlinien. AWMF online 1999; Nr. 022 / 005.
92. Maher J, Mc Lachlan RS. Febrile convulsions: is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain*, 118: 1521-8, 1995.
93. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee on Quality Improvement: Practice parameter. The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769 - 775.
94. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED et al. Risk factors for a first febrile seizure. A matched case - control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334 - 41.
95. Bethune P, Gordon KG. Which child will have a febrile seizure *Am J Dis child* 1993; 147: 35 - 9.
96. Siemes H. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart, Thieme Verlag, 2001: 165 - 80.
97. Stögmann W. Fieberkrämpfe. *Päd Praxis* 2002; 60 (4): 591 - 6.

98. Hamati - Haddad A, Abou - Khalil B. Epilepsy diagnosis and localisation in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998; 50 (4): 917-22.
99. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in o population – based cohort *Epilepsy Res* 1990; 5: 209 - 16.
100. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS et al. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Ped Adolesc Med* 1997; 151: 371 - 8.
101. Bhattacharyya M, Karla V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 355 - 9.
102. Cendes F, Andermann F, Dubeau F et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43:1083–7.
103. Keskin S, Yüksel A, Aksoy T, Yalçın E. Serum Ammonia Level increased during sustained seizures of childhood 1992; 3 (1).
104. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774–80.
105. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N England J Med.* 1987; 316: 493 – 498.
106. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*, 47: 562-8, 1996.
107. Scott RC, Gadian DG, King MD et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain* 2002;125:1951–9.
108. Scott RC, King MD, Gadian DG et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003;126:2551-7.
109. Kolfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40: 667-71.
110. Dube CM, Zhou JL, Hamamura M et al. Cognitive Dysfunction after Experimental Febrile Seizures *Exp Neurol.* 2009 Jan;215(1):167-77.
111. Royal College of Physician and British Pediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ* 1991;303:634-636

112. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1999 Aug;20(8):285-7.
113. Freeman JM, Vinig EP. Decision making and the child with febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1992 Aug;13(8):298-304.
114. Robert HAH: Non Febrile Seizures. *Pediatrics in view*. 1997; 18: 39 - 49.
115. 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;366:205-10.
116. Demirli H, Atlıhan F, Targan Ş. Çeçen E. Çocuklarda ateşli konvülsiyonların tedavisinde nazal midazolam ve rektal diazepam etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Pediatri Bülteni* 2004; 11 (2): 101 - 106.
117. Baumann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP practice parameter. *Ped Neurol* 2000; 23: 11 – 7.
118. Rutter N, Metcalfe DH. Febrile convulsions—what do parents do? *Br Med J*. 2:1345–1346, 1978.
119. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*, 126:991–5, 1995.
120. Sahib El-Radhi A, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child*, 88:641–2, 2003.
121. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro S, Cummings D. The first febrile seizure--antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent a recurrence. *J Pediatr*, 97:16-21, 1990.
122. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic use. *Eur J Pediatr*, 152:747-9, 1993.
123. Wolf SM, Carr A, David DC, Davidson S, Dale E, Forsythe A, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics*, 59:378-85, 1977.

124. Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, Bass JW. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. *Pediatr*, 77:824-9, 1970.
125. Newman J. Evaluation of sponging to reduce body temperature in febrile children. *Can. Med Assoc J*, 132: 641-2, 1985.
126. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 3rd ed. Harcourt Health Sciences Comp. St. Louis, 1999: 676 - 81.
127. Gerald M Fenickel. *Clinical pediatric Neurology. A sign and symptoms approach*. 3rd ed. WB Saunders comp, London, 1997; 18 - 9. 116 – 21.
128. Neubauer B. Fieberkrämpfe. Giessen Universität Eröffnungsvorlesung Hefte. 2001; 1 - 20.
129. Van Stuijvenberg M, Derksen- Lubsen G, Steyerberg E, et al. Randomized phenobarbital therapy during febrile illnesses to prevent febrile convulsions recurrences. *Pediatrics*, 102 (5): 51-4, 1998.
130. Lux A. Treatment of febrile seizures: Historical perspective, current opinions, and potential future directions *Brain and Dev Sp Iss* 2010;1:64-70
131. Menkes JH: Seizure disorders; Rabe EF: Febrile convulsions *Pediatric Therapies*. Rakel Series, 67-68, 1988.
132. McKinlay I, Newton R. Intention to treat Febrile convulsions with Rectal Diazepam, Valproate or Phenobarbitone. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31: 617-625, 1989.
133. Grace Brook Huffman. Tips from other journals. Long term treatment of febrile seizures in children. *American Family Physician* 1999; 103: 1307 - 9.
134. Bauman RJ, Technical report: Treatment of child with simple seizures. *Pediatrics* 1999; 103 (6): 1 - 57. e86.
135. Mamele N, Mamele JS, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions: A randomised therapeutic assay; sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics* 1984; 15: 37 - 42.
136. Heckmatt JZ, Houston AB, Clow DJ. Failure of phenobarbitone to prevent febrile seizures. *Br Med J* 1976; 1 (6009): 559 - 61.

137. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and seizure recurrence. *N Eng J Med*, 322(6): 364-9, 1990.
- 138- Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr(Phila)*, 38(7): 387-94, 1999.
139. Scheffner D, Konig St, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, et al. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29(5): 530-42.
140. Miller V, Onetra R.T, Deinard A. S: Denver Developmental Screening Test: Cultural Variations in Southeast Asian Children. *J. Pediatr*, 1984 (104)3: 481-483.
141. Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology* (2nded). Thessaloniki: Giahoudi-Giapouli. o.e 1999, pp 460-466
142. Belpaire FM ve Bogaert MG. (1996) Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions, *Acta Clin Belg*. 51(4), 254-60.
143. Porcelli S, Fabbri C, Drago A, Gibiino S, De Ronchi D, Serretti A. (2011). Genetics and antidepressants: Where we are. *Clin Neuropsychiatry*, 8:99-150.
144. Çetin M (1999) Drug Interactions *Psychiatric Practice*. *Bull. Clin.psichopharmacol*; 9(2), 78-92
145. Nemeroff CB, De Vane CL, Pollack BV (1996) Newer Antidepressants and the Cytochrom P450 System *Am. J. Psychatry*; 153, 311-320.
146. Klingenberg M. (1958) Pigments of rat liver microsomes, *Arch Biochem Biophys*. 75(2), 376-86.
147. Garfinkel D. (1958) Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions, *Arch Biochem Biophys*. 77(2), 493-509.
148. Omura T ve Sato R. (1962) A new cytochrome in liver microsomes, *J Biol Chem*. 2371375-6. 131
149. Omura T ve Sato R. (1964) The Carbon Monoxide-Binding Pigment of Liver Microsomes. Ii. Solubilization, Purification, and Properties, *J Biol Chem*. 2392379-85.
150. Omura T ve Sato R. (1964) The Carbon Monoxide-Binding Pigment of Liver Microsomes. I. Evidence for Its Hemoprotein Nature, *J Biol Chem*. 2392370-8.

151. Estabrook RW, Cooper DY ve Rosenthal O. (1963) The Light Reversible Carbon Monoxide Inhibition of the Steroid C21-Hydroxylase System of the Adrenal Cortex, *Biochem Z.* 338741-55
152. Omura T. (1999) Forty years of cytochrome P450, *Biochem Biophys Res Commun.* 266(3), 690-8.
153. Özerol E(1996) Cytochrom P 450 containing monooksigenase enzym systems, *Journal of Tugut Özal Medical Center;* 3(33), 257-275.
154. Shimada, T., et al., Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther,* 1994. 270(1): p. 414-23.
155. Kirchheiner J ve Seeringer A. (2007) Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes, *Biochim Biophys Acta.* 1770(3), 489-94.
156. Nadeau JH. (2002) Single nucleotide polymorphisms: tackling complexity, *Nature.* 420(6915), 517-8.
157. Meyer UA ve Zanger UM. (1997) Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism, *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 37269-96.
158. Gardiner SJ ve Begg EJ. (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice, *Pharmacol Rev.* 58(3), 521-90.
159. Klotz U. (2007) The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications, *Clin Pharmacokinet.* 46(4), 271-9.
160. Zhou SF. (2009) Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I, *Clin Pharmacokinet.* 48(11), 689-723.
161. Alvan G (1991) Clinical consequences of polymorphic drug oxidation, *Fundam. Clin.Pharmacol;* 5, 209-228..
162. Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR ve Branch RA. (1985) Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations, *Clin Pharmacol Ther.* 38(4), 402-8.

163. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA ve Goldstein JA. (1994) The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans, *J Biol Chem.* 269(22), 15419-22.
164. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K ve Goldstein JA. (1994) Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese, *Mol Pharmacol.* 46(4), 594-8.
165. Wedlund PJ. (2000) The CYP2C19 enzyme polymorphism, *Pharmacology.* 61(3), 174-83
166. Gumus, E., et al., Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012. 68(5): p. 629-36.
167. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, Wilkinson GR, Sarich TC, Wright JM, Dayer P ve Goldstein JA. (1998) A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin, *J Pharmacol Exp Ther.* 284(1), 356-61.
168. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM ve Evans DA. (1997) Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations, *Pharmacogenetics.* 7(1), 59-64.
169. Aynacıoğlu S, Brockmüller J, Bauer S, Sache S, Güzelbey P, Öngen Z, Nacak M, Roots I (1999) Frequency of Cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin, *Br J Clin. Pharmacol*; 48: 409-415
170. Başcı N.E, Bozkurt A, Kortunay S, Sayal A, Işimer A, Kayaalp S.O. (1996) Proguanil metabolism in relation to S-mephenytoin oxidation in a Turkish population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42: 771-773.
171. Reviriego J, Bertilsson L, Carrillo JA, Llerena A, Valdivielso MJ ve Benitez J. (1993) Frequency of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in 373 Spanish subjects compared to other Caucasian populations, *Eur J Clin Pharmacol.* 44(6), 593-5.

172. deMorais SMF, Goldstein JA ve Xie HG. (1995) Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population, *Clin Pharmacol Ther.* 58, 404-411.
173. Roh HK, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Cha YN ve Bertilsson L. (1996) Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population, *Pharmacogenetics.* 6(5), 441-7.
174. Roh HK, Dahl ML, Tybring G, Yamada H, Cha YN ve Bertilsson L. (1996) CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population, *Pharmacogenetics.* 6(6), 547-51.
175. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A ve Higuchi S. (1998) Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population, *Ther Drug Monit.* 20(3), 243-7.
176. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, Baysoy G, Balamtekin N, Demir H, Uslu N, Bozkurt A, Yuce A ve Yasar U. (2012) Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood, *Eur J Clin Pharmacol.* 68(5), 629-36.
177. Saitoh T, Otsuka H, Kawasaki T, Endo H, Iga D, Tomimatsu M, Fukushima Y, Katsube T, Ogawa K ve Otsuka K. (2009) Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy, *Hepatogastroenterology.* 56(91-92), 703-6.
178. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T ve Hanai H. (2002) Effect of cytochrome P450 2C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole, *Clin Pharmacol Ther.* 72(4), 453-60.
179. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Hishida A, Sakurai M, Ohashi K ve Ishizaki T. (2004) Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status, *Clin Pharmacol Ther.* 76(4), 290-301.
180. Yang JC ve Lin CJ. (2010) CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6(1), 29-41.

181. Mamiya K, Hadama A, Yukawa E, Ieiri I, Otsubo K, Ninomiya H, et al. CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy: analysis by population pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:821-5. 4. Qin XP, Xie HG, Wang W, He N
182. Huang SL, Xu ZH, et al. Effect of the gene dosage of CgammaP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:642-6
183. Huang SL, Xu ZH, et al. Effect of the gene dosage of CgammaP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:642-6
184. Desta Z, Soukhova NV ve Flockhart DA. (2001) Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A, *Antimicrob Agents Chemother.* 45(2), 382-92.
185. Okumura A, Uemura N, Suzuki M. Unconsciousness and delirious behaviour in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 30:316-9, 2004.
186. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology*, 34(2):175-81, 1984.
187. Tsuboi T. Genetic analysis of febrile convulsions. Twin and family studies. *Hum Genet*, 75(1):7-14, 1987.
188. Özmen M, ÇalıŖkan M. Febril konvülsyonlar. *Ŗst Çocuk Klin Derg*, 30:116-21, 199.
189. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical ped*, 20:227-30, 2000.
190. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neuro*, 40:667-71, 1998.
191. Siemens H. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart, Thieme Verlag, 2001; 165 - 80.
192. Celasin Ŗ. C, Ergin D, Atman Ü. Yüksek ateŖ Ŗikayeti ile hastaneye yatırılan 0 – 6 yaŖ grubu çocukları olan annelerin yüksek ateŖe iliŖkin bilgi ve tutumları. *Fırat Tıp Dergisi* 2008; 22: 315 - 322.
193. Verotti A, Latini G, Di Corgia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, Chiarelli F, Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: Its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Ped Neurol* 2004 ; 8: 131-134
194. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsi* 1996;2(1): 28-33

195. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997;18: 5-9.
196. Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol*. 2010;11: 1861-1869.
197. Macdonald RL, Kang J, Gallagher MJ, Feng HJ. GABAA receptor mutations epilepsy associated
198. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizure: a family with a GABAA receptor mutation. *Brain*. 2003;126:230-240.
199. Bianchi MT, Song L, Zhang H, Macdonald RL. Two different mechanisms of disinhibition produced by GABAA receptor mutations linked to epilepsy in humans. *J Neurosci*. 2002;22:5321-5327.
200. Kang JQ, Macdonald RL. The GABAA receptor $\alpha 2$ subunit R43Q mutation linked to childhood absence epilepsy and febrile seizures causes retention of $\alpha 1\beta 2\gamma 2\delta$ receptors in the endoplasmic reticulum. *J Neurosci*. 2004;24:8672-8677.
201. Eugène E, Depienne C, Baulac S, et al. GABAA receptor $\alpha 2$ subunit mutations linked to human epileptic syndromes differentially affect phasic and tonic inhibition. *J Neurosci*. 2007;27:14108-14116.
202. Feng H-J, Bianchi MT, Macdonald RL. Pentobarbital differentially modulates $\alpha 1\beta 3\gamma$ and $\alpha 1\beta 3\gamma 2\delta$ GABAA receptor currents. *Mol Pharm*. 2004;66:988-1003.
203. Jones-Davis DM, Song L, Macdonald RL. Structural determinants of benzodiazepine allosteric regulation of GABAA receptor currents. *J Neurosci*. 2005;25:8056-8065.

8. TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo İsmi	Sayfa no
Tablo 2. A.1.3.3.1: FK Mutasyonları ve Kromozomlarla İlişkileri	6
Tablo 2.A.6.1: FK'nın Basit ve Komplike Olarak Sınıflandırılması	11
Tablo 2.B.2.1: Farklı Populasyonlarda CYP2C19 Yavaş Metabolizör Sıklığı	32
Tablo 2.B.2.2: Klinik Açıdan Önemli CYP2C19 Substratları, İnhibitörleri ve İndükleyicileri	34
Tablo 3.2.4.1.1.. Erime Derecelerine Göre CYP2C19 Allellerinin Tespiti	39
Tablo 4.1.1: Hasta Grubunun Özellikleri	43-45
Tablo 4.1.2: Kontrol Grubunun Özellikleri	46-47
Tablo 4.1.3: Hasta Grubunun Demografik Özellikleri	48
Tablo 4.1.4: Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	54
Tablo 4.1.5: Hasta ve Kontrol Grubunun Mutasyon ve Polimorfizm Sonuçları	49
Tablo 4.1.6: Hasta ve Kontrol Grubunun İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	50
Tablo 4.1.7: R43Q Mutasyonun Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 4.1.8: CYP2C19 Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 4.1.9: Hasta Grubunda R43Q Gen Mutasyonunun Verilerle Karşılaştırılması	51

Tablo 4.1.10: Hasta Grubunda CYP2C19 Polimorfizminin Verilerle Karşılaştırılması	52
Tablo 4.1.11: EEG'si Anormal Olan Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	53
Tablo 4.1.12: EEG'si Normal Olan Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	54
Tablo 4.1.13: EEG Çekilmeyen Hastalarda R43Q Mutasyonun ve İlaç kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	55
Tablo 4.1.14: EEG ve İlaç Kullanım	55
Tablo 4.1.15: EEG'nin nöbet tiplerine göre dağılımı	56
Tablo 4.1.16: Homozigot ve Heterozigot Mutasyonun EEG ve İlaç Kullanıma Etkisi	56
Tablo 4.1.17: EEG'si Anormal Olan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	57
Tablo 4.1.18: EEG'si Normal Olan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	57
Tablo 4.1.19: EEG'si Olmayan Hastalarda CYP2C19 Polimorfizminin ve İlaç Kullanımının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	58

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil İsmi	Sayfa numarası
Şekil 3.2.4.1. R43Q Mutasyonu Erime Eğrileri	39
Şekil. 3.2.4.1. CYP2C19 Erime Eğrileri	40

9. SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HİAA	5-Hidroksiindolasetikasit
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AGE	Akut Gastroenterit
Ark.	Arkadaşlarının
BBT	Bilgisayarlı Tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CYP	Sitoktrom
ÇHM	Çok Hızlı Metabolizör
DBT	Difteri Boğmaca Tetanoz
DMDZP	Desmetildiazepam
DZP	Diazepam
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetikasid
EEG	Elektroensefalografi
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
FB	Fenobarbital
FK	Febril Konvülziyon
FMN	Flavin Mononükleotid
FSE	Febril Status Epilptikus
GABA	Gamma-aminobütirikasid
GEFS+	Genaralized epilepsy with febrile seizures plus
HHV	Human Herpes Virus
HM	Hızlı Metabolizör
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği

IQ	İntelligence Quoiyet
İ.V	İntravenöz
KFK	Komplike Febril Konvülziyon
KKK	Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
MR	Manyetik Rezonans
NMDA	N-metil D-aspartat
OM	Orta Metabolizör
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
RT-PCR	Real Time- Polimerase chain reaxion
SCN1A	Sodyum kanal nöronal alfa 1
SCN1B	Sodyum kanal nöronal beta
SNP	Single nücleotide polymorphisms
SSS	Santral Sinir Sistemi
TLE	Temporal Lob Epilepsi
wt	Wild tip
VPA	Valproik asid
YM	Yavaş metabolizör