

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

**TEKRARLAYAN FEBRİL KONVÜLZİYONLU ÇOCUKLARDA SERUM**  
**SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erhan BERK**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2009**

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

**TEKRARLAYAN FEBRİL KONVÜLZİYONLU ÇOCUKLARDA SERUM**  
**SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erhan BERK**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU**

**SİVAS**  
**2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞSIOĞLU'na, uzmanlık yaşıntım boyunca daima örnek alacağım Sayın Prof. Dr. Ömer CEVİT'e tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Örneklerimin çalışmasında yardımcı olan Kimya Mühendisliği'nden Sayın Doç. Dr. H. Hüseyin DURMAZUÇAR, Uzm. Serpil ERSAN ve Uzm. Hasan PINAR'a istatistik çalışmalarında desteğini esirgemeyen Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Zinet ÇINAR'a, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bütün hayatım boyunca, her şartta yanımda olan, beni yetiştiren ve sonsuz sabır gösteren annem Rahime BERK, babam Nuri BERK ve kardeşlerime, hiçbir zaman sevgisini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen sevgili eşim Sümeyye BERK ve canım evlatlarım Muhammed Eymen ve Arif Eren'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erhan BERK

Ağustos 2009

**Not:** Bu tez CÜBAP Başkanlığınca T-362 nolu proje ile desteklenmiştir.

## ÖZET

Febril konvülziyon (FK) çocukluk çağında en sık görülen, tekrarlayabilen ve ateş ile ortaya çıkan konvülziyon şeklidir. Etyopatogenezi ve nöbeti tetikleyici nedenler tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar antioksidan sistemdeki değişikliklerin ve oksidatif hasar sonucu artan oksidan maddelerin nöbetlerin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Selenyum antioksidan özelliği iyi bilinen esansiyel bir eser elementtir ve vücuttaki selenyumun önemli bir kısmı merkezi sinir sisteminde (MSS) kullanılmaktadır. Bu çalışmada; tekrarlayan FK olgularının serum selenyum düzeyleri ve bu düzeylerin nöbet tekrarı ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya tekrarlayan FK tanısı alan, yaşları 5-60 (28,52±14,82) ay arasında değişen, 61 (35E, 26K) olgu alındı. Aynı yaş gurubuna uyan 54 (29,90±15,88 – 29E,25K) sağlıklı çocuk kontrol gurubunu oluşturdu. Ateşle birlikte birden fazla nöbet geçiren hastalar tekrarlayan FK olarak değerlendirildi. Tekrarlayan nöbete ve/veya febril nöbete neden olabilecek diğer durumlar dışlandı. Selenyum eksikliğinin klinik bulgularını gösteren ve yenidoğan döneminde nöbet geçiren olgular çalışmaya alınmadı.

Tekrarlayan FK'lu olgularda serum selenyum düzeyi 67,1±8,87 µg/L, kontrol grubunda ise 81,99±13,13 µg/L olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında FK'lu olguların serum selenyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Çalışma ve kontrol grubunda serum selenyum düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Ayrıca, antiepileptik ilaç kullanımı, elektroensefalografik (EEG) değişiklikler, ailede FK-epilepsi öyküsü ile serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilemedi (p>0,05).

Sonuç olarak; tekrarlayan FK'lu olgularda serum selenyum düzeylerinin düşük bulunması nöbetleri başlatabilir veya nöbetlerin tekrarlamasına neden olabilir. Bu bulgular nedeni ile tekrarlayan FK'a bağlı ileride gelişebilecek epilepsi ve FK etyolojisinde rolü olduğu düşünülen hipokampal sklerozun gelişmesinde serum selenyum düzeylerindeki düşüklüğün neden olabileceği düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Febril Konvülziyon, Selenyum, Antioksidan Sistem

## SUMMARY

Febrile seizure (FS) is the type of seizure that is most common in childhood; it is characterized with fever and can recur. Etiopathogenesis and factors that trigger the seizure are not fully understood. Latest researches revealed that changes in anti-oxidant systems and oxidant materials which increase as a result of oxidative damage can play role in the etiopathogenesis of the disease. Selenium is a well known essential trace mineral with anti-oxidant properties and the big proportion of selenium is used in central nervous system. In this study, selenium blood levels of recurring FS patients and its relationship with the recurrence of the seizures analyzed.

61 patients (35 M, 26 F) with an age range of 5-60 months ( $28.52\pm 14.82$ ) contributed to the study who are diagnosed with recurrent febrile seizure. 54 healthy children (29M, 25F) with same age range ( $29.90\pm 15.88$ ) made up the control group. Patients who had more than one seizure with fever evaluated as recurrent febrile seizure. Other reasons that may cause recurrent seizures and/or febrile seizure excluded. Subjects that show symptoms of selenium deficiency and who had seizures in newborn period are not included in the study.

Blood selenium level in recurrent FS patients is determined as  $67.1\pm 8.87$   $\mu\text{g/L}$  and determined as  $81.99\pm 13.13$   $\mu\text{g/L}$  in control group. When these values compared selenium levels of FS patients found lower than control group and it was statistically meaningful ( $p < 0.05$ ). No difference determined between blood selenium levels and genders ( $p > 0.05$ ). Additionally, no difference between blood selenium levels and use of antiepileptic drugs, electroencephalographic changes, family history of FS are determined ( $p > 0.05$ ).

As a result, low selenium blood levels in recurrent FS patients can trigger the seizure or may cause recurrence of the seizures. According to this information, low selenium blood levels can play role in the development of epilepsy which may occur in the future as a result of febrile seizure and hippocampal sclerosis which is believed to play an important role in the FS etiology.

**Keywords:** Febrile seizures, Selenium, Antioxidant System

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ATP</b>	Adenozin nükleotid trifosfat
<b>BAL</b>	Bronko alveolar lavaj
<b>BFK</b>	Basit FK
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CCl4</b>	Karbon tetra klorür
<b>Cu</b>	Bakır
<b>CV</b>	Koksaki virus
<b>DMSO</b>	Dimetil sülfoksid
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>Fe</b>	Demir
<b>FK</b>	Febril Konvülziyon
<b>FK+</b>	Febril Konvülziyon plus
<b>GABA</b>	Gama aminobütirik asit
<b>GESF+</b>	Generalized epilepsy with febrile seizures plus
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GSH-Rd</b>	Glutasyon Redüktaz
<b>GSH</b>	Redükte glutasyon
<b>GSSG</b>	Okside glutasyon
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>H2O2</b>	Hidrojen Peroksit
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>ILAE</b>	Uluslar arası Epilepsi ile Savaş Derneği
<b>KFK</b>	Komplike FK
<b>LP</b>	Lomber ponksiyon
<b>MDA</b>	Malonildialdehit
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemini
<b>NADPH</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartik asit
<b>O2-</b>	Süperoksit radikali
<b>OH</b>	Hidroksil Radikali
<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>Se-cys</b>	Selenosistein
<b>Se-meth</b>	Selenometiyonin
<b>SOD</b>	Superosit dismutaz
<b>SOR</b>	Serbest oksijen radikalleri
<b>TBA</b>	Tiobarbitürik asit
<b>TRPM2</b>	Geçici potansiyel melastatin 2 kanalları
<b>TLE</b>	Temporal lob epilepsili
<b>Zn</b>	Çinko

## TABLolar VE ŞEKİLLER

- Tablo 1** Febril konvülziyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri
- Tablo 2** Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri
- Tablo 3** Farklı ülkelerden sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasındaki serum selenyum seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 4** Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri
- Tablo 5** Basit febril konvülziyon ve komplike febril konvülziyonlu olguların demografik özellikleri
- Tablo 6** Geçirilen febril konvülziyon sayısına göre olguların demografik özellikleri
- Tablo 7** Febril Status ve antiepileptik kullanımına göre olguların demografik özellikleri
- Tablo 8** Çalışma ve kontrol grubunun serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 9** Tekrarlayan FK geçiren ve kontrol grubunun kendi içinde cinsiyet yönünden serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 10** Febril konvülziyonun tipine ve antiepileptik kullanımına göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 11** Olguların febril status ve EEG patolojisine göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 12** Olguların febril konvülziyon sayısına göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 13** Olguların ailelerindeki konvülziyon öyküsüne göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Şekil 1** Kalsiyum iletimli ve oksidatif stres ile indüklenmiş epileptik yolaklarda selenyumun rolü



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
SİMGELER KISALTMALAR	v
TABLolar VE ŞEKİLLER	vi
İÇİNDEKİLER	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1 Febril Konvülziyon	2
2 Serbest Radikaller	18
3 Lipid Peroksidasyonu	23
4 Antioksidan Savunma Sistemleri	25
5 Selenyum	28
MATERYAL VE METOD	42
BULGULAR	44
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	60
EKLER	76

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bir ay ile beş yaş arası, ateşli dönemde intrakranial enfeksiyon bulguları ve MSS'ni doğrudan etkileyen hastalıklar olmaksızın nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görülen konvulziyonlara FK denir(1). Prevalansı %2-5 olarak bilinen FK'lar çocukluk çağının en sık görülen konvulziyonlarıdır(2-5).

Febril konvulziyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Her çocuk ateşlendiği halde neden bazılarında konvulziyon gelişmektedir sorusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda FK'lu çocuklarda nöron spesifik enolaz, interferon- $\alpha$  yüksekliği, prolaktin, tiroid stimüle edici hormon, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, santral termoregülasyon bozuklukları, MSS olgunlaşmasında gecikme, eksitator aminoasitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği tespit edilmiştir ancak bütün bunların FK patogenezindeki rolleri halen tartışmalıdır(6).

Son yıllarda, MSS'ne eser elementlerin fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar bu elementlerin MSS'nde nörotransmitter ve aerobik metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermiştir. Selenyum ilk kez 1957 yılında esansiyel bir eser element olarak tanımlanmıştır. 1973 yılında Rostruck ve arkadaşları(7) tarafından glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin bir parçası olarak selenyumun antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir. Nörolojik hastalıklarda oksidatif hasar ve antioksidan savunma sistemlerindeki değişiklikler sonucu artan lipid peroksidasyonun epilepsi ve nöbet patogenezinde rol oynayabileceği savunulmuştur. Oksidatif hasarın ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalmış aktivitesinin nöbet riskini arttırabileceğini düşündüren veriler mevcuttur(8-12). İnsan için esansiyel eser element ve önemli bir antioksidan olan selenyumun çocukluk çağı epilepsilerinde özellikle de dirençli epilepsilerle ilgili yapılan çalışmalarda normal popülasyona göre düzeyleri düşük bulunmuş ve ileriki tarihlerde selenyum'un epilepsi tedavisine girebileceği savunulmuştur(13,14).

Biz de çalışmamızda tekrarlayan FK geçiren hastalarla serum selenyum düzeylerini belirlemeyi, selenyum düzeylerindeki değişiklikleri değerlendirmeyi ve tekrarlayan FK ile ilişkilerini tespit etmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 1. FEBRİL KONVÜLZYON

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından yapılan tanımlamaya göre FK bir ay beş yaş arası çocuklarda MSS enfeksiyonu, elektrolit dengesizliği, MSS'ni doğrudan etkileyen hastalıklar ve afebril konvülziyon öyküsü olmaksızın nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda görülen ateşle birlikte ortaya çıkan konvülziyonlar olarak tanımlanmıştır(15). Çocukluk çağının en çok görülen konvülzif hastalığıdır. En sık görülen yaş aralığı 14-18 aydır. Yedi yaşına kadar çocukların %3-4'ü en az bir kez FK geçirir. FK'lar tüm çocukların % 2-5' inde görülmektedir(16-19).

Febril konvülziyondan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kanunlarında bahsedilmiş, ateş ve yaş ilişkisi ilk defa M.Ö. 450 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır(20,21). Yedi yaş altı akut ateşli çocuklarda görüldüğü, daha büyük çocukların ve yetişkinlerin ateşli konvülziyona dirençli olduğundan bahsedilmesi, nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısının bile yapılamadığı, hatta ateşin derecesinin bile ölçülemediği o dönemlerde klinik yorumlamanın ne derece anlamlı olduğunu göstermektedir. Antik çağlardan beri bilinmekte olduğu halde epilepsiden ayrı bir sendrom olarak değerlendirilmesi ancak bu yüzyılda mümkün olabilmiştir(22).

#### 1.1. Epidemiyoloji

Febril konvülziyonlar çocukluk döneminin en çok görülen nöbetlerdir. FK'lar her ırktan çocuklarda görülebilmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa' da % 2-5, Japonya'da % 6-9, Marianna Adaları'nda ve Guam'da % 14 sıklıkta bildirilmiştir. Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte Diyarbakır'da retrospektif olarak yapılan bir çalışmada toplam 5256 ilkokul çocuğunda % 8,9, İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde ise % 5,5 bulunmuştur(23-26). Bu coğrafi

varyasyonun değişik enfeksiyöz ajanlardan mı, bölgesel çevresel faktörlerden mi yoksa popülasyonun genetik duyarlılığından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı ortalama 1,4:1' dir. Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla görülmektedir(25,27).

Hastaların %21'i ateşden önce ya da ateşin yükseldiği ilk saatte, %57'sinde ateşden sonraki 1-24 saat arasında, %22'si de ateşin yükselmesinden 24 saatten fazla zaman geçtikten sonra konvülziyon geçirmektedir. Febril konvülziyonlar genellikle 17-23 ay arası çocuklarda görülmekte, hastaların sadece %4'ü ilk ataklarını üç yaşından sonra geçirmektedir(28).

Berg ve arkadaşları(29) yaptıkları bir çalışmada FK için risk faktörlerini; Birinci veya ikinci derece akrabalarda FK öyküsü(Etkilenen akraba sayısı ne kadar artarsa riskte o kadar artar), otuz gün veya daha uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma öyküsü veya prematür doğum olması, gelişme geriliği bulunması(altta yatan beyin hasarı), gündüz bakım evi veya kreş de bakım görmesi şekilde belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinden ikisine sahip olan çocukların en az bir kez FK geçirme riski %28'dir.

## **1.2. Sınıflama**

Febril konvülziyon, basit FK (BFK) ve komplike FK (KFK) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır(30-32).

Basit febril konvülziyonların özellikleri:

- 15 dakikadan daha kısa sürmesi
- Genellikle jeneralize olması(Fokal özellik göstermez)
- Altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülmesi
- Genellikle kendiliğinden düzelmesi
- 24 saat içinde tekrarlamaması
- Ateşin 38 °C üzerinde olması

- Ailede Febril Konvulziyon öyküsü olması
- Nörolojik veya Postiktal bulgunun olmaması

Komplike febril konvülziyonların özellikleri:

- 15 dakikadan uzun sürmesi
- Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkması
- Aynı ateşli hastalıkta birden fazla konvülziyon geçirilmesi
- Parsiyel nöbet ve postiktal nörolojik defisit gözlenmesi
- Altı aydan önce veya altı yaştan sonra görülmesi
- Ailede epilepsi öyküsünün olması
- Daha önceden serebral lezyon belirtisinin olması
- Elektroensefalografide devamlı bulgular olması (fokal bulgu, teta ritmi, hipersenkron eğilim)
- Aynı gün içinde birden fazla konvülziyon tekrarı olması

Febril konvülziyonların %85'i basit tipte olup, %15'i komplikedir(16,33). Basit febril konvülziyonlar genellikle iyi huyludur; ancak, ateş ve konvülziyon ile gelen çocuğa FK tanısı koyarken iyi bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene gereklidir. Çünkü ateş sırasında görülen her konvülziyon FK değildir. Febril konvülziyon hiçbir zaman miyoklonik nöbetler, spazmlar ve nonkonvülzif ataklar olarak ortaya çıkmaz(3). Anamnezde ateşin derecesi, konvülziyonun tam tarifi, daha önce ateşli ve/veya ateşsiz konvülziyon geçirip geçirmediği, psikomotor gelişim ve konvülziyon öncesi semptomlar titizlikle sorulmalıdır.

Son yıllarda FK sınıflamasında FK'un tipik yaş olan 5 yaş sonrasında oluşmaya devam etmesi durumuna FK plus (FK+) denmesi eğilimi vardır. Febril konvülziyon plus'ın beş yaş sonrası görülen bir FK mu, FK öyküsü olan ve gen

mutasyonunu gösteren epileptik sendrom'mu "generalized epilepsy with febrile seizures plus" (GESF+) olduğu halen tartişmalıdır(34).

Günümüzde tartişmalı olmakla beraber GEFS+; FK+ ve/veya generalize afebril konvülsiyonların birlikte olması şeklinde tanımlanmaktadır. Afebril konvülsiyonlar tonik-klonik, absans nöbet, miyoklonik ya da atonik nöbetler gibi birtakım jeneralize nöbetler olabileceği gibi Dravet sendromu gibi daha ciddi konvülsiyon şekilleride olabilir(34-36).

### **1.3. Etiyopatogenez**

Febril konvülsiyonların nedeni tam olarak bilinmemektedir(2). Etiyopatogenezinde rol oynayan birçok faktör bulunmasına rağmen 1982 yılında Lennox(22) FK'u, Febril Konvülsiyon Sendromu olarak tarifleyerek sendromun 3 ana belirleyicisini ateş, yaş ve genetik olarak tanımlamıştır;

#### **1.3.a.Ateş:**

Febril konvülsiyon diyebilmek için kabul edilen en düşük ateş sınırı 38°C'dir. Çocukların % 75'inde ölçülen rektal ateş 39,2°C ve üzerinde % 25'inde ise 40,2°C veya daha yüksektir(22). Konvülsiyon sıklıkla ateş hızla yükselirken geçirilir. Çocukların yarısından fazlasında ateşli hastalığın ilk gününde ve hatta ilk 1-2 saat içinde ortaya çıkar(3). Vücut ısısının artış hızının ulaşılan en yüksek ısı derecesinden daha önemli olduğunu destekleyen veri bulunmamaktadır. Çocukların 1/3'ünde aileler ateşin farkında değildir ve konvülsiyon hastalığın ilk belirtisi olabilir(30). Ateşli konvülsiyonlarda yüksek vücut ısısı ve bireyin ateşli konvülsiyon eşiğinin yanında genetik hassasiyet, sitokinler, MSS matürasyon derecesi ve elektrolit dengesi ateş ile beraber konvülsiyonu tetikleyebilir(37).

Prostaglandin E2'nin (PGE2) ateş ile FK gelişimi arasında kurulan bağlantılarda rolü olabileceği öne sürülmektedir. Febril konvülsiyon geçirenlerin beyin omurilik sıvılarında (BOS) PGE2 düzeylerin arttığı bildirilmiştir(38). Bazı ipuçları olmasına rağmen prostaglandinlerin FK gelişimindeki direkt rolleri ispatlanamamıştır.

Aşılama sonrası görülen nöbetlerin hemen hemen hepsi febrildir. Febril konvülsiyon en sık boğmaca daha sonra da kızamık aşısından sonra görülür. Aşı sonrası FK geçiren çocukların yarısından fazlasında ya geçirilmiş bir FK veya ailede FK öyküsü tesbit edilmiştir. Boğmaca aşısına bağlı FK riski 3-7/10.000 olarak bildirilmiştir. Febril konvülsiyon geçirme öyküsü olan çocuklara aşı öncesi ve sonrasında profilaktik olarak antipiretik verilmesi ve yakın takip altında bulundurulması önerilmektedir(39-41).

### **1.3.b.Yaş**

Febril konvülsiyon en erken 1 ayda görülür. En sık olarak 18–22 ay arası ortaya çıkmaktadır. Altı aydan küçükler ve 5 yaşından büyüklerde görülme ihtimali daha azdır. En yüksek insidans hayatın ikinci yılındadır. Yaklaşık olarak %6-15'i 4 yaştan sonra ortaya çıkar. Üç ayın altında ve beş yaşın üstündeki nöbetlerin tanı ve tedavisinde özellikle MSS enfeksiyonu yönünden çok dikkatli olmak gerekir(42-47).

Febril konvülsiyonların görüldüğü yaş grubunda MSS'de nöronal gelişim, myelinizasyon, hücreler arası sinaps gelişimi, özetle MSS organizasyonu ve maturasyonu halen sürmektedir. Yine bu yaş grubunda, konvülsiyon gelişimiyle yakından ilişkili olan nörotransmitterlerin (eksitatör ve inhibitör) ve bunların reseptörlerinin dağılımının değişerek bu sistemlerin olgunlaştığı bildirilmektedir(48).

### **1.3.c.Genetik**

Febril konvülsiyonda aile öyküsünün olması FK'a duyarlılığı arttıran üçüncü önemli faktördür. FK'lu çocukların akrabalarında bu sendromun % 40–50, epilepsinin ise % 20-25 oranında görülebildiği bildirilmiştir(20). Febril konvülsiyon geçiren çocukların anne ve babalarında konvülsiyon öyküsü % 17 iken, kardeşlerinde % 20-25 konvülsiyon öyküsü vardır(6). FK'larda aile öyküsü varlığının sıklığı nedeniyle genetik geçiş üzerinde durulmaktadır. Genetik geçişin karakteristiği tam olarak bilinmemekte, bazı araştırmacılar multifaktöriyel bir model

üzerinde durmaktadır. Bazı ailelerde ise hiçbir genetik lokus bulunamaması FK'nun genetik heterojenitesini göstermektedir(49–52).

Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri Tablo 1'de verilmiştir (51).

**Tablo 1.** Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri

<b>Mutasyonlar</b>	<b>Kromozomlar</b>	<b>Klinik sendromlar</b>	<b>Yorumlar</b>
FEB 1	8q13-q21	FK	
FEB 2	19p13.3	FK	
FEB 4	5q14-q15	FK	FK ailelerinde en yaygın görülen bağlantı lokusu
SCN1B	19p13.1	Jenaralize epilepsi Ve FK plus	Voltaj kapılı sodyum kanalı beta 1 alt ünitesi geninde mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	alfa 1 alt ünite geninde mutasyon
AKAP 18 GABA (A) Reseptör gamma 2 subunitini kodlayan	6q22-q24	Basit FK Absans epilepsi ile birlikte seyreden ve seyretmeyen FK	
1 beta (-551)		Artmış FK sıklığı	FK'un interlökin 1 beta polimorfizmi

Febril konvülsiyonlu çocuklarda nadir de olsa afebril konvülsiyon geçirme riski vardır. Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonunu gösteren epileptik sendrom GESF+ tanımlanmıştır. Bu çocukların ailelerinde 19q 13,1 gen mutasyonu ve sodyum kanal subunit mutasyonları (SCN1A, SCN1B) saptanmıştır(34,53-55). SCN1A gen mutasyonunun FK+, jeneralize epilepsi ve Dravet sendromunda



saptanması ve bu hastalarda pozitif aile öyküsü olması "generalized epilepsy with febrile seizures plus" ifadesindeki generalized sözcüğünün yerine genetik sözcüğünün getirilmesi fikrini tartışılır kılmaktadır(34).

#### **1.4. İmmünopatoloji:**

Yakın zamanda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar FK oluşumunda immün kökenli ürünlerin potansiyel bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bunlardan özellikle pro-inflamatuar sitokinler, IL-1 $\beta$  ve doğal olarak IL-1'in oluşan reseptör antagonisti IL-1 ra'nın önemli olduğu öne sürülmüştür. Febril konvülsiyon da ateş oluşumunu ilgilendiren hayvan modeli kullanarak yapılan çalışma da IL-1 $\beta$ /IL-1ra mekanizmasını incelenmiş, FK'lu hayvanlarda aynı koşullarda ki FK'u olmayan hayvanlara göre hipokampal ve hipotalamik IL-1 $\beta$  seviyesinin arttığı, IL-1ra seviyesinde bir değişme olmadığı tespit edilmiştir. FK oluşumunda IL-1 $\beta$ / IL-1ra sisteminin belli bir yeri olduğu düşünülmüştür(56). Febril konvülsiyonlar sırasında lipopolisakkarit antijenlerle uyarılmış monositlerden IL-1 $\beta$  yapımı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca bir endojen pirojen olan interlökin-1 $\alpha$  ateş oluşumunda rol aldığı için FK geçirenlerde yüksek bulunmuştur (57,58). Yapılan bir çalışmada IL-1 $\alpha$ 'nın ateş etiolojisinde rolü olduğu gösterilmiş ancak ateşli olup konvülsiyon geçirenlerle, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyenler arasında fark bulunamamış bu nedenle IL-1 $\alpha$ 'nın FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür(58,59). Sonuç olarak interlökinlerin febril konvülsiyon ilişkisi halen tartışmalıdır( 52,60).

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında arjinin ve vazopressinin FK patogenezinde önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir(61). FK geçiren çocukların serum arjinin ve vazopressin düzeyleri, ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuş; BOS seviyelerinde ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(62). İnhibitör bir nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeyleri 15 dakikadan uzun süren FK ve epileptik hastalarda düşük bulunması dikkat çekicidir (63).

Günümüzde akut ensefalopatinin sıklıkla uzamış febril nöbetleri takip ettiği bilinmektedir. Ichiyama ve arkadaşları(64) yaptıkları bir çalışmalarında febril nöbeti

takiben akut ensefalopatisi olan 13 çocukta akut dönemde ve 23 akut ensefalopatisi olmayan uzamış febril nöbetli çocukta patogenezi araştırmak için serum ve BOS'ta interferon-c, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, ve çözünebilir TNF reseptör 1 konsantrasyonlarını ölçmüş, sonuç olarak da serum IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , ve BOS IL-6'nın febril nöbeti takiben akut ensefalopatisi olan hastalarda sitokin düzenlenmesinin bir parçası olabileceği öne sürmüşlerdir.

Ateşli hastalık sırasında kan da çinko düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Bu durumun yatkınlığı olan kişilerde glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asiti(NMDA) aktive ederek konvülziyonu açığa çıkarabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada BFK'lu hastalarda serum ve BOS çinko düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (59). Yapılan bir diğer çalışmada ise kan çinko düzeyleri ile FK arasında ilişki bulunamamıştır(65). Demir eksikliği anemisi de FK'lu çocuklarda kontrol gruplarına göre daha yaygın bulunmuştur ve demir eksikliği anemisinin FK ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (66,67).

## **1.5. Tanısal Değerlendirme**

### **1.5.a. Öykü ve Fizik Muayene**

Febril konvülziyon geçiren çocuklara yaklaşım şöyle özetlenebilir. Tam bir aile ve kişisel klinik öykü alınmalı, FK'nun karakteristik özellikleri ayrıntılı tanımlanmalı ve atak sırasında orada kimin olduğu (özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlere tanık olmuş sağlık personelleri) sorgulanmalıdır. Ayrıca nörolojik muayenede meningeal irritasyon bulguları ve kriz sonrası olası fokal semptomların (Todd's paralizisi) arandığı, genel durum bozukluğu ve rektal ateşin değerlendirildiği genel bir araştırma yapılmalıdır (68).

Febril konvülziyon tanısını koyabilmek için MSS enfeksiyonları, ciddi elektrolit dengesizliği ve akut nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır. İyi bir anamnez ve dikkatli bir klinik muayene gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyebilir(28,68).

Febril konvülziyon geçiren hastalarda fiziksel, nörolojik ve gelişimsel değerlendirmenin yanı sıra ateş kaynağının dikkatli bir şekilde araştırılması gerekir.

Febril konvülziyon geçiren çocukta ateşin kaynağının bulunması ve menenjitin dışlanması üzerine odaklanılmalıdır (1,69).

Febril konvülziyon atağında hastanın hastaneye yatışının düşünülmesi gereken durumlar aşağıda sunulmuştur:(70, 71).

1. Hastanın 18 aydan küçük olması
2. MSS enfeksiyonu bulgularının olması
3. Hastanın ukuya meyilli, huzursuz ve sistemik açıdan kötü ya da toksik görünmesi
4. Hastanın yakın zamanda veya o anda antibiyotik kullanıyor olması
5. KFK olması
6. Yaşam koşullarının uygunsuz olması

### **1.5.b Laboratuvar ve Görüntüleme**

Febril konvülziyon geçiren hastalarda rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmez ama elektrolitlere bakılması ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır, sadece ateşin kaynağını belirlemek amacıyla tetkik bakmak düşünülmemelidir(29,70,71).

Febril konvülziyonu olan çocukların ancak % 2-5' inde menenjit saptanabilmektedir. Bu nedenle ilk kez FK geçiren çocukta lomber ponksiyon (LP) rutin değildir(72). Oniki aydan küçük çocuklarda bakteriyel menenjit bulgularının silik olabileceği ya da hiç bulgu ve belirti olmayabileceği için LP yapılmalıdır. Oniki-onsekiz aylar arasındaki çocuklarda menenjit bulgularının sinsi seyretme olasılığı nedeniyle LP önerilmektedir. Onsekiz aydan büyük çocuklarda meningeal iritasyon bulgularının olup olmamasına ve hastanın genel durumuna göre LP kararı verilmelidir (1,28,69).

Basit febril konvülziyon geçiren çocuklarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) gerek yoktur(28,73). BT ve MRG fokal

konvülziyon geçiren, altta gelişimsel nöolojik anomalisi olan veya konvülziyon sonrasında geçici de olsa fokal defisiti olan çocuklarda gereklidir(5,68).

Yapılan çalışmalarda BFK geçiren çocukların büyük çoğunda EEG normal bulunmuştur, bundan dolayı BFK'larda EEG gerekli değildir. Ek olarak EEG'si normal olan bu çocukların bazılarının izlemleri süresince konvülziyon geçirmediği görülmüştür(16). EEG nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir, çünkü EEG ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmektedir. FK'a özgü EEG bulgusu yoktur. Basit FK' larda % 60 normaldir ve çekilmesi gereksizdir(6). Fokal veya uzun süre FK geçiren ve epilepsi gelişme riski olan çocuklar için EEG gereklidir. Elektroensefalografinin hem FK tekrarını hem de FK sonrasında gelişebilecek bir epilepsiyi tahmin etmede faydalı olduğuna ilişkin kanıt yoktur(1,69,74).

### **1.6. Febril Status Epileptikus**

Status Epileptikus; epileptik tek bir nöbet aktivitesinin 30 dakikadan uzun sürmesi veya nöbetler arasında bilincin açılmadan tekrarlaması(75,76) tanımı uzun süre kabul görmüşken, son yıllarda bir çok klinisyen nöbet aktivitesinin 5 dakika ve üzeri sürmesinin status olarak kabul edilmesi gerektiğini dile getirmektedir. Febril konvülziyonlu çocukların %5' inde görülür(28,77).

Uzamış FK'ların çoğu yaşamın ilk 18 ayı içinde ve özellikle 12-13 aydan küçük çocuklarda görülür. İki yaşından büyüklerde status epileptikus gelişmesi oldukça nadirdir. Febril status, çocukluk çağında geçirilen status epileptikusların %25'ini oluşturmaktadır(3,28).

### **1.7. Ateş Nedenleri**

Febril konvülziyonda ateş nedenleri üst solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Gastroenteritte FK insidansı daha düşük olduğundan FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir(20).

Japonya'da yapılan 118' i erkek, 79' u kız toplam 197 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar FK' u takiben değerlendirildiklerinde % 65 üst solunum yolu

enfeksiyonu, % 7 bronşit veya pnömoni, % 5 gastroenterit, % 3 kızamık, % 3 roseola infantum, % 3 herpes jinjivostomatiti, % 2 otitis media ateş nedeni olarak tespit edilmiştir. Hastaların % 82'sinde viral, % 13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır(21). Virüsler ilk FK ile hastaneye yatırılan çocuklardaki en yaygın hastalık sebebi olduğu ve herpes ile influenza gibi spesifik virüslerle FK arasında korelasyon bildirilmiştir (67,69,78).

Bazı spesifik enfeksiyonlarda FK'lara daha sık rastlanmakta ve karakteri farklı olmaktadır. Shigella dysenteriae enfeksiyonlarında FK görülme insidansını Lahat ve arkadaşları (79) %19.7, Bell ve arkadaşları (47) ise %30 olarak bulmuştur. Ancak bu hastalarda nöbetin nedeninin ateş ya da nörotoksik bir ensefalopati olup olmadığı tartışma konusudur. Egzantema subitum olguları %14-20 oranında FK ile birlikte görülmektedir (22).

### **1.8. Tekrarlama (Rekürens)**

Bir kez FK geçiren çocukların %30-40'ında FK tekrarlar. Bunların %10'unda üç ve/veya üçten fazla epizod görülür. Tekrarların yarısından fazlası febril konvülsiyondan sonraki ilk yıl içerisinde geçirilir.(80,81)

Rekürens riskini artıran faktörler (28, 29)

- Ailede FK öyküsü olması
- İlk FK'ü 12 aydan küçük yaşta geçirmiş olması
- Ateşin yüksekliği ve süresi
- Bakım evinde kalma

Febril konvülsiyonda rekürens olasılığı yaş ile değişkenlik göstermektedir. Pavlidou ve arkadaşlarının(82) yaptıkları çalışmada tekrarlama için en önemli risk faktörleri FK'un küçük yaşta geçirilmesi ve ailede FK öyküsü olması şeklinde belirtilmiştir. Çocuğun ilk konvülsiyonu küçük yaşta geçirmiş olması rekürens ihtimalini artırmaktadır. İlk atağını 3 yaşından sonra geçiren çocukların sadece %20'si tekrar FK geçirirken, ilk atağını 1 yaşından önce geçirenlerin %50'sinde en

az bir kez atak görülmektedir. Ayrıca ilk FK'nın uzun sürmesi ve düşük ateş yüksekliğinde ortaya çıkmış olması rekürrens ihtimalini artırmaktadır. Rekürrenslerin %75'i ilk bir yılda, yaklaşık %90'ı ilk iki yılda görülmektedir (29).

Yapılan çalışmalarda rekürrensten beş etken sorumlu tutulmuştur(5);

- İlk FK atağını 15 aydan küçük yaşta geçirmiş olması
- Anne-baba ya da kardeşlerde epilepsi olması
- Anne-baba veya kardeşlerde FK hikâyesinin olması
- İlk FK'un komplike tipte olması
- Sık ateşli infeksiyonlar geçiriyor olması

Bu hastaların 18 aylık takiplerinde üçten fazla risk faktörü taşıyanlarda rekürrens oranı %80-100, iki risk faktörü taşıyanlarda %50, bir risk faktörü olanlarda %25 ve hiç risk faktörü yoksa %12 olarak bulunmuştur (5).

## **1.9. Prognoz**

Mortalite FK'da oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda febril status epileptikusta bile mortalitenin çok düşük olduğu bildirilmiştir. Febril konvülsiyon sonrası oluşan mortalite konvülsiyonun KFK olması veya altta yatan nörolojik anomali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(28).

Febril konvülsiyonların entelektüel fonksiyonlarda azalmaya yol açtığına dair kanıt yoktur. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişim Derneği, FK geçiren ve geçirmeyen çocuklar arasında belirgin bir davranışsal farklılık olmadığını göstermiştir (83).

## **1.10. Tedavi**

### **1.10.a. Akut febril konvülsiyon tedavisi**

Herhangi bir FK atağı, MSS'ye olası tehlikeli sonuçları nedeniyle başlar başlamaz tedavi edilmelidir. Febril konvülsiyon ataklarının çoğu kısa sürelidir ve

kendiliğinden sona erer; ancak %10-20 olguda konvülsiyon kesintisiz 15 dakikadan daha uzun sürebilir veya tam olarak bilinmeyen nedenlerden dolayı birkaç ardışık konvülsiyon 15 dakikadan uzun sürebilir(17,68).

Ateşe bağlı konvülsiyon geçiren hastaların acil tedavisi diğer konvülsiyonlardan farklı değildir. Konvülsiyon sırasında aspirasyonu engellemek için hastanın solunum yolunun açık tutulması, oksijen verilmesi ve vital bulguların monitörize edilmesi çok önemlidir.

Konvülsiyonu durdurmak için diazepam intravenöz ya da rektal yoldan veya klonazepam İV verilebilir. Likit diazepam rektumdan hızlıca emilir ancak maksimum plazma konsantrasyonuna 10–15 dakikada ulaşmasına karşın konvülsiyonu durduracak olan 200 ng/ml plazma konsantrasyonuna birkaç dakikada ulaşır. Önerilen rektal diazepam dozu 0.5 mg/kg'dır. Pratik olarak yaşları 4–24 ay arasındaki çocuklar için 5 mg'lik daha büyük çocuklar için 10 mg'lik diazepam rektal tüp kullanılır(59,61,62). İkinci rektal diazepam dozundan sonra konvülsiyon sürüyorsa 15–20 mg/kg dozunda fenitoin oldukça yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. Gerekirse fenobarbital 15-20 mg/kg'dan tedaviye eklenir. Konvülsiyon devam ediyorsa hasta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır(17,68). Konvülsiyon fenitoin ve fenobarbitale rağmen durmuyor ve 1 saatten uzun sürdü ise dirençli status olarak kabul edilmelidir. Dirençli status tedavisinde propofol, midazolam veya pentobarbital kullanılabilir(84-86).

Hastanın konvülsiyonu durduktan sonra ateş düşürülmelidir. Bunun için ılık su ile yıkanması gereklidir. Ek olarak asetaminofen veya ibuprofen gibi bir ateş düşürücü de verilebilir (3,16).

### **1.10.b. Profilaksi**

Febril konvülsiyon geçiren her çocuğa profilaksi verilmesine gerek yoktur, çünkü FK geçiren çocukların yalnızca 1/3'ü ikinci bir konvülsiyon geçirmektedir. Tekrarlayan FK'ü önlemek için uzun süreli antikonvülzan profilaksi yapılması artık önerilmemektedir(87,88). Profilaksi verilmesinde ailenin psikososyal durumuda göz önünde bulundurulmalıdır.

Profilaksi iki şekilde yapılmaktadır:

1. Devamlı ilaç kullanımı şeklinde profilaksi
2. İntermittan profilaksi

### **Devamlı ilaç kullanım şeklinde profilaksi**

Tercih edilen ilaçlar daha çok fenobarbital ve Na valproat'dır. Fenobarbital 5mg/kg/gün iki doza bölünerek verilir. Na valproat ise 15-40 mg/kg/gün iki dozda kullanılır. Nöbet tekrarını önlemede her iki antikonvülzan ilacın etkisi eşittir. Profilaksi süresi ortalama olarak konvülziyonsuz iki yıl olmalıdır (68).

Anti konvülzanların, FK'lu çocuklarda epilepsi riskini azaltmada etkili değildir. Karbamazepin ve fenitoin FK'da etkili değildir lamotijin, topiramet ve diğer yeni antiepileptik ilaçların FK üzerinde etkinliğine dair yayınlanmış veriler kısıtlıdır(89,90).

### **İntermittan profilaksi**

Yapılan çalışmalarda intermitan proflaksi ile rekürensın önemli ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir. İntermittan profilaksi ile konvülziyon tekrarlama oranı %27'den %12'ye düşürmektedir. İntermittan profilaksi, çocuk ateşlendiği sırada antipiretik ve ateş düşürücü önlemler yanında oral ya da rektal yolla diazepam verilmesi şeklinde yapılır(89,90). Hirabayashi ve arkadaşları(91) 203 olgu ile yaptıkları çalışmada intermitan proflaksi uygulanan gurupta rekürens oranını %2,1 uygulanmayan gurupta %14,8 olarak tespit etmiş ve intermitan proflaksinin rekürensi önlemede etkili olduğunu savunmuştur.

Profilaksi uygulanırken vücut sıcaklığı yakından takip edilmelidir. Ateş sırasında parasetamol gibi antipiretikler kullanılarak ateş kontrol altına alınabilir. Ek olarak çocuk ılık su ile yıkanarak ateşi düşürülebilir(68).



### **1.10.c. Ailenin Eğitimi**

Ebeveynleri çok korkutan bir tablo olsa da FK'lar benign olaylardır. Febril konvülsiyonların iyi seyirli olup, ölümcül olmadıkları, her 30 çocuktan birinin en az bir kez FK geçirdiği, nadiren nörolojik sorunlara, gelişim geriliğine ve zekâ geriliğine yol açtığı, FK'ların epilepsi olmadığı ve sıklıkla daha sonra epilepsiye dönüşmeyeceği konusunda ailelerin bilgilendirilmesi gerekir. Ayrıca bir kez FK geçiren çocuğun yaklaşık yarısının daha sonra tekrar FK atağı geçirdiği, yalnızca bir FK atağı geçiren çocukların normal bir yaşam süreceği konusunda bilgilendirilmelidir(68,70,74).

Çocuğun yaşına ve ağırlığına göre değişebilen 5 mg veya 10 mg'lik rektal diazepam tüplerinin sürekli evde bulundurulması önerilmelidir(68). Ateş kontrolü açısından aileler eğitilmeli ve antipiretik ilaçlar hakkında bilgilendirilmelidir.

### **1.11. Febril Konvülsiyon Epilepsi İlişkisi**

Febril konvülsiyon epilepsi ilişkisi günümüzde tartışmalı şeklini korumaktadır. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada febril konvülsiyon geçiren çocuklarda %2-10'unda epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Epilepsi tanılı yetişkin ve çocukların%15'inde önceden geçirilmiş FK öyküsü vardır. Yedi yaşına kadar takip edilenlerde % 3 risk varken, 25 yaşına dek takip edilenlerde bu risk % 7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışma BFK'ların epilepsi riskini artırmadığı gösterilmiştir(28,52,92).

Fokal FK geçirenlerde fokal epilepsi, jeneralize FK geçirenlerde jeneralize epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir. Febril konvülsiyonların basit anlamda gelecekteki nöbet eğiliminin bir bulgusu mu yoksa daha sonra gelişecek epilepsilerin nedeni mi olduğu hala tartışmalıdır. Çalışmalar geçirilmiş FK ile epilepsi arasında nedensel ilişki olmadığı yönündedir. Ayrıca FK tedavisinin ilerde gelişebilecek epilepsi riskini azalttığına dair kanıt yoktur (28,92,93).

Febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişiminde en önemli risk faktörleri nörogelişimsel gerilik, ailede epilepsi öyküsü olması ve KFK geçirilmesidir. Çok sayıda FK geçirme veya febril status epileptikus bu riski arttırmamaktadır. Bu risk

faktörlerini taşımayan çocuklarda epilepsi gelişme oranı %0.9, bir risk faktörü taşıyanlarda %2, iki ya da üç risk faktörü taşıyanlarda epilepsi gelişme oranı %10 olarak bulunmuştur (6,68).

İlk FK'nun görüldüğü yaş, konvülsiyon esnasında ateşin yüksekliği ve ailede FK öyküsünün bulunması FK'nun tekrarı açısından önemlidir. Ancak bunların sonradan gelişecek epilepsi ile ilişkileri yoktur (28).

İdiopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların % 11'inde FK öyküsü varken, temporal lob epilepsili (TLE) hastaların % 25'inde, TLE'si haricindeki parsiyel epilepsilerin % 5-6'sında FK öyküsü vardır(52). Epidemiyolojik çalışmalar uzamış febril nöbetleri TLE gelişimi ile ilişkilendirmiştir ancak uzun ya da tekrarlayan febril nöbetlerden TLE'ye yol açtığı günümüzde tartışmalı şeklini korumaktadır(94).

Parsiyel epilepsi gelişen hastalarda FK'ların, jeneralize epilepsi gelişenlere göre daha önce, özellikle de ilk altı ayda başladığı tespit edilmiştir. Temporal lob epilepsisi gelişen hastaların hepsinde ilk FK'nun 2 yaşından önce başladığı gösterilmiş ve febril konvülsiyon ne kadar erken başlarsa epilepsi gelişme riskinin o kadar arttığı sonucuna varılmıştır(28).

FK ile mezial temporal skleroz arasındaki ilişki epilepside halen tartışmalı konulardan biridir(28,95). Üçüncü basamak epilepsi merkezlerinde yapılan bir dizi geriye dönük çalışmada mezial temporal sklerozlu çoğu yetişkinde çocuklukta geçirilmiş uzamış FK öyküsü olduğu gösterilmiştir(26). Temporal lob epilepsisi olan 43 hastada amigdala ve hippocampusün MRG ile volümetrik ölçümü yapıldığında; uzamış FK öyküsü olan hastalarda, amigdalada atrofi ve hippocampüste küçülme olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu bulguların her zaman FK ile ilişkili olmayacağı, genetik ve akkiz nedenlerle de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Uzamış FK'nın önceden var olan bir lezyona bağlı olabileceği kaydedilmiştir(95).

Epidemiyolojik veriler uzamış FK'lu bazı olguların mezial temporal skleroza yol açabileceğini gösterse de mezial temporal sklerozlu olguların büyük çoğunluğunun etyolojisinde FK'un olmadığı gösterilmiştir(95). Buna rağmen konu günümüzde halen tartışılmaya devam edilmektedir.

## 1.12. Konvülziyon ve Oksidatif Stres ilişkisi

Nöbetlerden kaynaklanan beyin hasarı, nöronal hücre ölümüne katkıda bulunan birçok etkeni içeren dinamik bir süreçtir. Bunlar genetik faktörler, intraselüler elektrolit metabolizmasında bozukluklara yol açan glutamat-aracılı eksitoksisitenin büyüklüğü, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, büyüme hormonu eksikliği ya da sitokinlerin azalması ya da artmış konsantrasyonudur. Yapılan çalışmalar oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ile epileptik nöbetler arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu göstermiştir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi epilepsiyi de içeren bir çok nöronal ve nöromuskuler bozukta önemli rol oynamaktadır(12-14).

## 2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller dış orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir(96). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir.

Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır. Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (97).

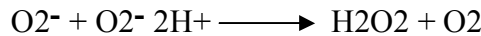
## 2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikallerinin, doku hasarı ve değişik hastalıkların etiopatogenezinde ki rolü son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı olmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir(98).

Organizma; oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikali doğrudan solunum yolu düz kas kontraksiyonuna, doku harabiyetine, damar geçirgenliğinde artışa, bronş aşırı duyarlılığına ve medyatör salınımına neden olmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikalleri (SOR), mast hücrelerinden histamin salınımına ve hava yolu epitel hücrelerinden mukus salgılanmasına neden olmaktadır (99,100).

### 2.1.a. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

Canlılarda süperoksit radikali diğer serbest oksijen radikallerinin oluşumunu etkileyen bir maddedir. Dış orbitalinde eşlenmiş iki elektron bulunduran moleküler oksijen bir elektron aldığı zaman süperoksit radikali, iki elektron aldığı zaman ise süperoksit anyonu oluşmaktadır. Diğer taraftan süperoksit radikali bir oksitleyici gibi davranıp bir elektron daha alarak peroksi radikalini(2O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşturur. Oluşan peroksi radikali ise ortamdan iki proton daha alarak hidrojen peroksidi oluşturabilir veya süperoksit radikali aldığı elektronu bir başka elektron alıcısına vererek bir indirgeyici ajan gibi davranabilir. Ya da iki süperoksit radikali birbiri ile etkileşerek biri oksitlenir diğeri indirgenir ve sonuçta yine hidrojen peroksit ve moleküler oksijen meydana gelebilir(101).



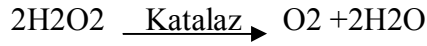
Bu olayların hepsi dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir ve bu reaksiyonlar enzimatik ya da spontan olarak meydana gelebilir. Ayrıca süperoksit radikali bir dizi kimyasal reaksiyonlar ile alkoksi radikalleri, tiol radikalleri, tekli oksijen (1O<sub>2</sub>) gibi başka radikallerin oluşumuna da neden olmaktadır. Sonuç olarak bütün bu radikaller

iskemi, iskemi-reperfüzyondan sonra ortaya çıkan toksik metabolitlerdir. Superoisit dismutaz (SOD) ise süperoksit radikallerinin ve buradan türeyen diğer radikallerin oluşumunu önlemektedir(102).

### **2.1.b.Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Hidrojen peroksit, süperoksit radikallerinin spontan dismutasyonu veya SOD'un katalizlediği bir reaksiyonla oluşmaktadır.

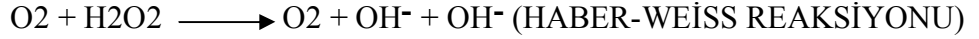
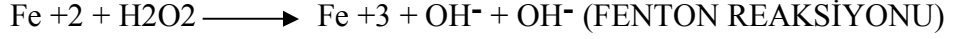
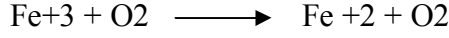
Aynı zamanda glukoz oksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla, oksijenin doğrudan redüksiyonu sonucu da meydana gelebilir. Hidrojen peroksit organizmada bütün membranlardan geçebilmektedir. Hidrojen peroksit iki reaksiyonla parçalanmaktadır. Bunlardan biri düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında da etkisini gösteren GSH-Px'in katıldığı reaksiyon olup bu reaksiyonla redükte glutatyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Diğer bir yol ise, yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarında daha fazla etkili olan katalaz yardımıyla gerçekleşen reaksiyondur (103).



### **2.1.c.Hidroksil Radikali (OH•)**

Hidrojen peroksit daha ileri indirgemeye maruz kaldığında, son derece reaktif ve oksijen radikalleri içinde en fazla toksik olan hidroksil radikaline (OH) dönüşmektedir. Hidroksil radikaller o kadar reaktiftir ki, onu yeterince etkileyebilen fazla enzim sistemi yoktur. Hücreler direk olarak onun oluşumunu engellemeye çalışmaktadır. Bunu da hidroksil radikalının oluşumunda rol alan hidrojen peroksidi ve geçiş metallerini inaktif bölgelere taşıyarak sağlamaktadır. Hidroksil radikali birkaç mikrosaniye yarı ömre sahiptir. Ayrıca hücre içerisindeki hidrojen peroksit hücre membranlarını geçip, daha uzak yerlere taşınarak da hidroksil radikal oluşumunda rol alabilir(104).

Hidrojen peroksit, demir (Fe +2) ya da bakır (Cu +2) iyonları ile reaksiyona girerek reaktif hidroksil radikaline dönüşebilir (Fenton reaksiyonu)



Hidroksil radikali üretimi toksik etkilerin yanısıra, fagositoz ve diğer birçok enzimatik reaksiyonları içeren normal biyolojik fonksiyon için de gereklidir. Ekzojen antioksidanlardan mannitol, Dimetil sülfoksit (DMSO) ve desferoksaminin hidroksil radikaline direk etki ettiği bilinmektedir (105).

Oksijenle yaşayan tüm canlılarda normal metabolik işleyiş sırasında serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde üretilmektedir. Bu nedenle normal metabolizmada oksidoredüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşması biyolojik bir bozukluk olarak düşünülmemelidir. Serbest oksijen radikallerine bağlı hücre hasarı, antioksidan mekanizmalarla arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır(106,107).

## **2.2. Serbest Radikallerin ve Toksik Metabolitlerinin İnsan Fizyolojisi ve Fizyopatolojisindeki Rolü**

Serbest radikaller (Tablo 2) ve toksik oksidanların insan vücudunda birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol aldığı çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir(108). Serbest radikaller ve toksik oksidanların rol oynadığı olaylar iki başlıkta toplanmaktadır.

### **2.2.a..Fizyolojik Olaylar**

Adenozin nükleotid trifosfat (ATP) oluşumu için hidrokarbonların oksidatif yıkımı, mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ovulasyonun gerçekleşmesi ve bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu serbest radikallerin rol aldığı fizyolojik olaylardır (109).

## 2.2.b.Fizyopatolojik Olaylar

Toksik etkisi olan bazı kimyasal ajanların karaciğer parankimi üzerine olan etkilerinde, bleomisin, adriamisin, streptozotosin gibi ilaçların farmakokinetik süreçlerinde, hiperbarik oksijene maruz kalınan durumlarda (hiperbarik oksijen toksisitesi, retrolental fibroplazi), iskemi-reperfüzyon hasarında (iskemik hepatit, iskemik pankreatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemi-reperfüzyon, myokard infarktüsü, santral sinir sisteminin iskemik hasarı), transplante organ veya deri fleplerinin reddinde, akut tübüler nekrozda, bazı enflamatuar hastalıklarda, yaşlanma, diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipovolemik şok gibi birçok olayda serbest oksijen radikalleri rol alır(109).

**Tablo 2.** Serbest oksijen radikalleri ve metabolitleri

### **A- Oksijen merkezli serbest radikaller**

- Moleküler oksijen	
Triplet	3O <sub>2</sub>
Singlet	1O <sub>2</sub>
- Süperoksit radikali	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
- Hidroksil radikali	OH <sup>-</sup>
- Alkoksi radikali	RO-
- Peroksit radikali	ROOB-

### **B-Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller**

- Karbon merkezli olanlar	
Lipid radikali	L
Alkoksi radikali	R-
- Kükürt merkezli olanlar	
Thiol	R-S <sup>-</sup>
- Hidrojen merkezli olanlar	
Hidrojen atomu	H <sup>-</sup>
- Demir merkezli olanlar	
Perferril radikali	Fe <sup>+3</sup> - O <sub>2</sub> - Fe <sup>+2</sup>

### **C- Radikali olmayan toksik metabolitler**

-Ozon	O <sub>3</sub>
-Hidroperoksitler	
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Lipid peroksit	LOOH
-Hipokloroz asit	HOCL
-Kloraminler	R'RNCL

### 3. LİPİD PEROKSİDASYONU:

Lipid peroksidasyonuna yol açan serbest radikaller bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektronları içeren moleküllerdir. Eşleşmemiş iki elektronu nedeniyle kararsız yapıda olan moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksid anyonu, hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve tekil oksijen gibi serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır(109,110).

Serbest radikaller patolojik durumlarda üretildikleri kadar fizyolojik olaylarda da bir miktar üretilirler. Potansiyel olarak toksik etkiye sahiptirler ve lipid peroksidaz formasyonu ile sonuçlanırlar. Lipid peroksidasyon ürünleri biyolojik membranların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirirler ve makromoleküllere olduğu kadar membran bağımlı enzimlere de zarar verirler.

Lipid peroksidasyon reaksiyonu, hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açar. Bunun sonucunda zarın lipid yapısı, hücre yapı ve fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikali olup bu radikalın de olağanüstü hasarlayıcı etkisi vardır(111). Hidroksi radikali son derece reaktif olduğundan canlı hücrelerde bulunan DNA, proteinler, karbonhidratlar dâhil bütün biyomoleküllerle süratle reaksiyona girer(112). Biyomembranlar, membran fosfolipidlerdeki çoklu doymamış yağ asitlerine sahip olmaları nedeniyle lipid peroksidasyon hasarının en çok olduğu yerdir. Çoklu doymamış yağ asitleri yapılarında bir ya da daha fazla karbon çift bağı taşırlar. Bu biyokimyasal özellikleri onları serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara daha duyarlı kılar. Hidroksil radikali çoklu doymamış yağ asitlerini, tekli doymamış ya da doymuş yağ asitlerinden daha hızlı hasara uğratar. Çift bağ sayısı ne kadar fazlaysa hidrojen atomunun yer değiştirmesi de o ölçüde kolaydır(113,114).

Serbest radikallerin etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri zincirinden hidrojen atomu uzaklaşır ve lipid radikalleri ortaya çıkar. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir yapıya sahiptir ve bir dizi spontan değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle molekül çift bağ aktarımıyla konjuge dienler meydana gelir. Konjuge



dienler moleküler oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksid radikali oluşur. Bu radikaller de hidrojen atomu alarak, lipid hidroperoksidlerine dönüşmektedirler. Bu otokatalitik reaksiyonlar sonucunda aldehid, etan ve pentan gibi ürünler oluşur(102,111). Aldehidler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu Malonildialdehit (MDA) oluşur. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır(115).

İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır(116).

#### 4. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında az miktarda serbest radikal üreten bazı kimyasal bileşikler vardır. Bunlara prooksidan, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise antioksidan adı verilir. Normal hücre içinde antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. İskemi ya da travma gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır. Oksidanların zararlı etkileri görülür(117,118).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterir (119).

**a-Toplayıcı Etki:** Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi.

**b-Bastırıcı Etki:** Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.

**c-Tamir Edici Etki:** Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.

**d-Zincir kırıcı etki:** Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

##### 4.1.Enzimatik Defans Mekanizmaları

Serbest radikal reaksiyonların başlaması için gerekli radikal miktarını azaltırlar. Bu nedenle primer antioksidanlar adı verilir.

**Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz:** Bu sistem moleküler oksijenin %95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler (120).

**4.1.a. Süperoksit Dismutaz:** Süperoksit dismutaz süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. Süperoksit dismutaz aktivitesi oksijen basıncına göre değişiklik gösterir. Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda

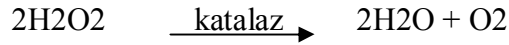
aktivitesi daha fazladır. Süperoksit anyonunun hidrojen perokside dönüştürülmesinde katalizör olarak görev alır. Bu reaksiyon spontan dismutasyon reaksiyonundan 10.000 kat daha hızlıdır(107,110).



Oluşan hidrojen peroksit de toksik bir üründür. Katalaz ve GSH-Px tarafından su ve oksijene parçalanır. Böylece SOD, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumunu engeller(119).

Süperoksit dismutazın %85'i ekstrasellüler sıvı ve sitoplazmada, %15'i ise mitokondride bulunur. Mitokondrideki SOD'un yüzeyinde Mn, sitoplazmadakinde ise Zn ya da Cu bulunur. Her iki SOD da aynı reaksiyonu katalizler(121,122).

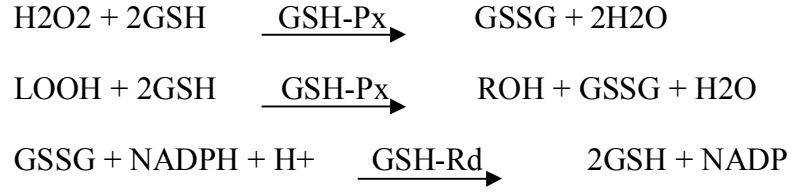
**4.1.b. Katalaz:** İki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> molekülünden birini elektron alıcısı, diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevrilmesini sağlar. Hidroksil radikali gibi bazı toksik metabolitlerin oluşumunu önler.



Bu reaksiyon H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarının yüksek olduğu durumlarda gerçekleşir. Peroksidazlar hidrojen peroksitin düşük seviyelerinde bu molekülleri alkol ve suya çevirirler(123).

**4.1.c. Glutasyon peroksidaz(GSH-Px):** Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir(108). Hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Elektronlarını glutatyondan sağlar. Yani antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar. Glutasyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde glutasyon redüktaz enzimi görev alır(124). GSH-Px'ın selenyumlu formu hem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin hem de lipid peroksitlerinin yok olmasında etkilidir(103,108,125). GSH-Px, hidroperoksitleri, glutayonun iki molekülünü glutasyon disülfite oksitleyerek indirger. Glutasyon redüktaz(GSH-Rd), nikotinamid

adenin dinükleotit fosfat (NADPH) yardımı ile glutatyon disülfiti tekrar glutatyona çevirir.



Bu reaksiyonda son elektron vericisi NADPH'dir. Eritrositlerde NADP'ye bağlı NADPH üretiminin tek yolu glukozun heksoz monofosfat şantında deoksidasyonudur. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (glukoz – 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltır(101).

Mitokondride serbest radikal üretimindeki artış Glutatyon konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun yanında GSH-Px'in devamlı oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanır. İskemik dokudan glutatyon sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide doku glutatyon düzeyinde azalma meydana gelir (118).

#### **4.2.Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları**

Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalar vardır. Başlıcaları alfa tokoferol (Vitamin E), beta karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve selenyum ile yürütülen mekanizmalardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen metabolitleri ile direkt reaksiyona girerek daha kararlı bileşikler oluştururlar. Transferin ve ferritin, demiri bağlayarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engeller (126).

## 5.SELENYUM

Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27' si yaşam için vazgeçilmezdir. Bir elementin esansiyel olabilmesi için elementin canlı organizmanın tüm sağlıklı dokularında bulunması, konsantrasyonunun değişik canlı türlerinde oldukça sabit olması, eksikliğinde türe göre farklılık göstermeksizin aynı anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bozuklukların ortaya çıkması, eksikliğin giderilebilmesi ile de bu bozuklukların önlenmesi ve düzelmesi gerekmektedir. Günlük gereksinimi 1 miligramın üstünde olan elementlere makroelement, 1 miligramın altında olan elementlere ise mikroelement veya eser element denir. Bu elementlerden 16 tanesi eser element olarak adlandırılır. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikro elementler demir, iyot, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur(127).

Esansiyel mineral olan selenyum insan hayatı için temel öneme sahiptir(128). İlk kez 1957 yılında esansiyel bir eser element olarak tanımlanan selenyumun, vitamin E eksikliğinden kaynaklanan karaciğer nekrozlu vakalarda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise selenyumun, vitamin E için koruyucu bir faktörden çok esansiyel özellik taşıdığı anlaşılmıştır(7).

1973 yılından sonra Rostruck ve ark.(7)'nin selenyumun detoksifikan bir enzim olan GSH-Px'deki rolünü keşfetmesi ile bu elementin insan sağlığında çeşitli yönlerdeki pozitif rolleri kanıtlanmış oldu. Selenyum sülfür içeren amino asitlerde, sülfürle yer değiştirerek selenyum analogları olan selenometiyonin(Se-meth) ve selenosistein(Se-cys)'i oluşturur. Selenyum yiyeceklerde başlıca Se-cys, özellikle Se-meth formlarında bulunmaktadır. Se-cys ise yirmibirinci amino asit olarak adlandırılır ve selenyumun bir çok biyolojik fonksiyonunu yerine getiren selenoproteinlerin aktif bölgesinde yer alır, selenyumun inorganik şekilleri ise selenit ve selenattır.(128,129)

## 5.1. Selenoproteinler

Yapısında Se-cys bulunduran proteinler, selenoproteinler olarak adlandırılmaktadır. Endojen olarak inorganik selenyumdan Se-cys sentezlenebilmektedir. Bazı selenoproteinlerin ise enzimatik fonksiyonları vardır. Bu enzimlerin selenyuma bağımlı oldukları ve aktif bölgelerinde Se-cys taşıdıkları bilinmektedir. Selenyum burada redoks merkezi gibi görev yapar ve GSH-Px ailesi tarafından serbest radikallerin yani hidrojen peroksit'in redüksiyonu, lipid ve fosfolipid hidroperoksitlerinin su ve alkol gibi zararsız maddelere dönüşümünü sağlar. Bu fonksiyon membran bütünlüğünün devamlılığını sağlar, prostosiklin üretimini düzenler, aterosklerozis ve kanser gibi pek çok hastalığa sebep olabilecek lipid, lipoprotein ve DNA üzerine olan oksidatif hasarı önler(129-133).

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron taşıyan, moleküler oksijenden türeyen, reaktiviteleri çok yüksek moleküllerdir. Bu moleküller, vücudun normal metabolik aktivitesi veya immün mekanizmaların ve mikroorganizmaların parçalanması sırasında oluşurlar. Vücudun ise bu serbest radikallere karşı koruyucu sistemleri vardır. Katalaz ve GSH-Px özellikle hidrojen peroksidi zararsız hale getirir(134). Glutatyon peroksitazın sitozolde(C-GSH-Px), membrana bağlı (P-GSH-Px), ekstraselüler (E-GSH-Px) olmak üzere üç şekli tanımlanmışlardır(128).

Serbest radikal zedelenmesine DNA ve lipitler, özellikle de uzun zincirli doymamış yağ asitleri çok duyarlıdır. Lipitlerin oksidatif zedelenmesi lipid peroksitasyonu olarak bilinir ve kendi kendine devam etmesi nedeni ile çok tehlikelidir(8). Glutatyon peroksitazların antioksidan özelliği sayesinde membran bütünlüğü korunur ve zedelenmenin diğer moleküllere yayılması önlenir. Şimdiye kadar 35'e yakın selenoprotein tanımlanmasına rağmen çoğunun görevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır(128).

## 5.2.Selenyum Kaynağı

Selenyumun esas kaynağı topraktır ve yiyecekler ile vücuda alınır. Topraktaki selenyum düzeyinden kaynaklanan farklılıklar nedeni ile yiyeceklerdeki

selenyum düzeyleri de farklılık göstermektedir. Ancak bitkilerin selenyum düzeyi toprağın selenyum düzeyini doğrudan yansıtmaz. Çünkü selenyumun mobilizasyonu toprağın pH'sı, aliminyum veya demir içeriğinden etkilenmektedir. Alkali pH'larda selenyum inorganik selenat şekline dönüşür, asit pH'da ise sıkıca yapışarak selenit haline geçer. Selenyumun bu formunun biyoyararlanımı daha güçtür(135,136).

Volkanik bölgelerde, toprağın aliminyum veya demirden zengin olduğu bölgelerde toplumunda selenyum düzeyi düşüktür. Dünyanın birçok bölgesinde topraktaki selenyum düzeyi oldukça düşüktür. Danimarka, Finlandiya'nın doğu kesimleri ve Çin'in bazı bölgelerinde topraktaki selenyum düzeyi 0.5 ppm'in altındadır. Topraktaki selenyum düzeyinin 5 ppm'den yüksek olan bölgeler ise Amerika Birleşik Devletleri, Kolombiya, İsrail, İrlanda gibi ülkelerdir. Günlük selenyum alımı avrupa ülkelerinde Amerika Birleşik Devletleri'ne göre düşüktür. Ancak Çin'in bazı bölgelerinde topraktaki selenyum düzeyi çok düşük olmasına rağmen, bazı bölgelerinde ise toksisiteye yol açacak kadar yüksektir. Bu nedenle Çin'deki günlük selenyum alımı 7–38000 µg/gün gibi geniş bir aralıkta olurken, ABD'de 50–200µg/gün gibi normal sınırlarda değişmektedir(7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde GSH-Px aktivitesinin plato düzeyi için günlük selenyum ihtiyacı her iki cins için 55 µg/gün olarak belirlenmiştir. İngiltere'de ise GSH-Px aktivitesinin maksimuma ulaşması için alınması gereken günlük selenyum miktarı ise erkeklerde 75 µg/gün, kadınlarda 60 µg/gün olarak belirlenmiştir. Ancak maksimum GSH-Px aktivitesi için selenyumun 2/3'ünün yeterli olduğu göz önüne alınarak, bu değerler erkekler için 40 µg/gün, kadınlar için 30 µg/gün olarak değiştirilmiştir(128).

İnsanlar için selenyumun en önemli kaynağı et ve tahıllardır. Kaynak olarak selenyumun %50'si etlerden, %20'si tahıllardan, %20'si yumurta, %10'u süt ve %5'i sebze ve meyvelerden karşılanmaktadır(7). Normal selenyum içeren besinler ile beslenen hayvanların etleri 0.3–0.4 mg/kg selenyum içerirken, selenyumun depolandığı karaciğer dört kat, böbrek 10 ile 16 kat fazla selenyum içermektedir(137). Ayrıca Avrupa'da daha çok tüketilen kabuklu deniz ürünleri ve balıkta önemli selenyum kaynaklarıdır.

Çocuklar açısından ise durum biraz farklıdır. Yapılan bir çalışmada ilk 3 aya kadar selenyumun %89-98'inin anne sütünden karşılandığı, altıncı ayda ise selenyumun sadece %35'i anne sütü ile karşılanırken, %34'ünün tahıllardan karşılandığı gösterilmiştir(138).

### 5.3.Vücuttaki Selenyum Düzeyleri

Doku selenyum düzeyi ve GSH-Px aktivitesi, nutrisyonel selenyum durumunu gösteren en güvenilir belirleyicilerdir. Selenyum alımı yetersiz olduğunda her iki parametrede doğrudan etkilenmektedir. Çeşitli dokularda selenyum düzeyi tespit edilse de pratikte yararlı olan kan, saç ve tırnaklardır. Hem saç hem de tırnak vücudun daha önceki dönemlerdeki selenyum düzeyleri hakkında fikir verse de pratik de selenyum düzeyinin tayini plazmadan yapılmaktadır(7).

Plazma selenyum düzeyi bireyin selenyum durumunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(139). Selenyum alımı ile ilgili değişikliklere çabuk yanıt verir. Aynı kişilerde hem tam kan hemde plazma selenyum düzeyleri ölçüldüğünde, plazma düzeyi tam kan düzeyinin %81'ini, serum düzeyinin %94'ünü göstermektedir. Düşük selenyum alındığında doğrudan serum ya da plazma selenyum düzeyi ile eritrosit GSH-Px aktivitesi etkilenmektedir(136).

Kan selenyum düzeyi cinsiyet, yaş, sigara ve çevresel faktörlerden etkilense de diyetle alınan selenyumun en temel göstergesidir. Plazma selenyum düzeyi sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda 50–150 µg/L aralığında değişmektedir(7,140). Muntau ve arkadaşları (141) 1-18 yaş arasındaki 1010 çocuğun serum selenyum düzeylerini çalışmış ve yaş gruplarına göre selenyum düzeylerinde farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Buna göre selenyum düzeyi 1 aylık bebekte 50.53 µg/L, 4 aylık çocuklar da 35 µg/L, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise 71.06 µg/L olarak tespit edilmiştir. 5 yaşından sonra ise serum selenyum düzeyi biraz daha artarak plato düzeyine ulaşır(78.30 µg/L) Diyetteki farklılıklardan dolayı 1 yaşın altındaki çocukların serum selenyum düzeyleri büyük çocuklara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur.



Bazı coğrafik yörelerde topraktaki selenyum eksikliği, günlük diyetteki selenyum miktarının azalmasına ve selenyum eksikliği oluşmasına neden olabilir(142). Tablo3'te farklı ülkelerde sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasında serum selenyum seviyeleri arasındaki fark gösterilmiştir(143).

**Tablo 3.** Farklı ülkelerden sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasındaki serum selenyum seviyelerinin karşılaştırılması

Ülke	Ortalama serum selenyum seviyeleri (µg /L)	
	<15 yaş	Yetişkin
Finlandiya	58.5	41.7
Almanya	65.5	81.1
İngiltere	74.2	115.7
İran	84.3	100.3
Japonya	84.5	97.6
Amerika	106	110.2
Kanada	126	158.3

#### 5.4.Selenyum eksikliğine bağlı görünen hastalıklar

İlk defa hayvanlarda selenyum toksisitesine bağlı “blind staggers” ve “alkali hastalığı” tanımlanmıştır. Daha sonra topraktaki selenyum eksikliğinin hayvanlarda birçok hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle çiftlik hayvanlarında üreme sorunları, büyüme geriliği ve beyaz kas hastalığına yol açması nedeniyle selenyum alımını artırıcı önlemlere başvurulmuştur(136,144).

İnsanlarda selenyum eksikliğine bağlı olarak tanımlanan ilk hastalık endemik kardiyomyopati Keshan hastalığıdır. Bu hastalık, Çin'de selenyum düzeyinin çok düşük olduğu Keshan bölgesinde görülmektedir. Bu bölgede yaşayan 0–10 yaş arasındaki çocuklar Keshan hastalığı için risk altındadır(139,145).

Selenyum eksikliğine bağlı görülen diğer bir hastalık ise Kashin-Beck hastalığıdır(Osteoarthritis deformans endemica). Çin'in kuzeyi, Kuzey Kore ve Sibiry'a'nın doğusunda görülen bu hastalık, epifiz ve eklem kıkırdakları ile büyüme plaklarını etkileyen endemik bir osteoartropatidir. Eklemlerde genişleme, deformite

ve boy kısalığına neden olur, ciddi vakalarda cücelik gelişir. Patolojik incelemelerde bu hastalarda fokal kondronekroz saptanmaktadır(146).

Her iki hastalığın gelişmesinde selenyum eksikliği yanında başka faktörlerin de olduğu düşünülmektedir. Selenyum düzeyinde hafif azalmalarda da bazı hastalıklara yatkınlığın arttığı bildirilmektedir. Selenyumun kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişimine karşı koruyucu özelliği olduğu, kanser mortalitesi ile selenyum arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir(128).

### **5.5.Selenyum ve enfeksiyonlar**

Günümüzde halen enfeksiyon hastalıkları önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre insan ölümlerinin 1/3'ü enfeksiyon hastalıklarına bağlı gelişmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının seyrini etkileyen en önemli faktörlerden biri de konağın beslenme durumudur. Beck ve arkadaşları(147) yaptıkları çalışmalarda diyetle alınan oksidatif ajanların viral enfeksiyonların seyrinde etkili olabileceğini göstermiştir.

Selenyum eksikliğine bağlı olarak gelişen Keshan hastalığında sorunun sadece selenyumdan kaynaklanmadığı, hastalığın gelişmesinde başka faktörlerinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Sadece selenyum eksikliğinin giderilmesi ile hastalığın düzelmediği gösterilmiştir. Bunun yanında her selenyum eksikliği olan bireyde de hastalık gelişmemektedir. Araştırmalar bu durumu incelediğinde hastalığın aynı zamanda mevsimsel ve yıllık dağılımının olduğunu fark ederek, bunun enfeksiyon hastalığına da benzediğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle bazı araştırmalar yapılmıştır. Keshan hastalığı olan bireylerin dokularında yapılan çalışmalarda, Cocksackie virusunda(CV) içinde bulunduğu bazı viruslar izole edilmiştir. Özellikle CVB3, kalp kasını enfekte ederek miyokardite neden olmaktadır. Picornaviridae ailesinden olan bu küçük RNA virüsleri dilate kardiyomiopati ve ani ölümlere yol açabilir(148-150).

Selenyum eksikliğinde CV enfeksiyonlarının seyrini görmek ve Keshan hastalığının patogenezini açıklamak amacıyla Beck ve arkadaşları (147,151) tarafından fare modeli geliştirilmiştir. Bu modele göre dört hafta boyunca farelerden

bir grup yeterli selenyum içeren diyetle, diğer grup ise selenyumdan fakir bir diyetle beslenmiştir. Bu sürecin sonunda farelerde CVB'un avürulan suşu olan ve kalp kasında çoğalan ancak miyokardit yapmayan CVB3/0 inoküle edilmiştir. On gün sonra selenyum yetersiz diyetle beslenen grupta miyokardit gelişirken, selenyum ile yeterli diyetle beslenenlerde miyokardit gelişmediği görülmüştür. Selenyum miktarı yetersiz grupta virus titresi daha fazla olmasına rağmen her iki grubunda virüsü kalpten temizleme süresi eşit bulunmuştur. Selenyum miktarı yetersiz grupta immün yanıtın değişip değişmediğini belirlemek üzere yapılan incelemelerde antijen ve mutojen yanıtları selenyumu yetersiz olan grupta belirgin olarak düşük bulunmuştur(151).

CVB3/0'la inoküle edilen selenyumu yetersiz grupta miyokardit gelişmesinin nedeni araştırılırken iki olasılık üzerinde durulmuştur. Ya selenyumu eksik farelerde immün yanıtın zayıflaması sonucunda virusun zararlı etkilerinin görüldüğü ya da bu farelerde virusun replikasyonu sırasında virus genomunda değişiklikler olduğu düşünülmüştür. İkinci ihtimali araştırmak amacı ile selenyumu eksik farelerden izole edilen CVB3, selenyumu yeterli olan farelere inoküle edildiğinde bu farelerde de miyokardit geliştiği görülmüştür. Virusun genomunda olabilecek değişiklikleri göstermek üzere her iki gruptan elde edilen virus genomları karşılaştırılmış ve altı nükleotitte değişiklik olduğu saptanmıştır. Böylece normalde avürulan olan CVB suşunun selenyum eksikliği olan farelerde, viral genomda ortaya çıkan mutasyonlardan dolayı virulan hale geldiği, bundan dolayı normal beslenen farelerde de virusun hastalık yaptığı anlaşılmıştır(151).

Selenyum eksikliğinin viral genomu nasıl değiştirdiğini anlayabilmek için aynı araştırmacılar tarafından, bir grup farenin GSH-Px geni inaktive edildiğinde aynı bulguların elde edildiği gösterilmiştir. Selenyum eksikliği olan farelerde GSH-Px aktivitesinin diğer farelerin ancak beşte biri düzeyinde olduğu görülmüş ve enzim aktivitesindeki düşüklüğün antioksidan savunmayı azaltarak oksidatif strese neden olduğu ileri sürülmüştür. Selenyum eksikliği olan hayvanlardaki nükleotit değişikliğinin GSH-Px aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu sonucuna varılmıştır(151).

Bu çalışmadan esinlenilerek neden influenza salgınlarının hep uzak doğudan kaynaklandığı hakkında açıklamalar getirilmeye çalışılmıştır. Buna göre selenyumu düşük bölgelerde influenza virus genomunda mutasyonlar meydana gelebileceği ve oluşan yeni suşların epidemilere neden olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca HIV virusunda ilk defa Zaire’de selenyumu düşük bir bölgeden çıktığı, bununda başka bir virusun mutasyonu sonucunda oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır(128).

Beck ve arkadaşlarının bu çalışmayla birlikte selenyumun diğer virus enfeksiyonları ile ilgisi araştırılmaya başlanmıştır. Baum ve arkadaşları(152) HIV ile enfekte olan kişilerde selenyum düzeyi düşük olduğunda mortalitenin 20 kat arttığını ve Hepatit B virusunun selenyum eksikliğinde kronikleşme eğilimi gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulguların poliovirus ya da diğer RNA viruslarına da uygulanması durumunda toplum sağlığı açısından çok önemli veriler elde edileceği önerilmiştir.

2001 yılında yine Beck ve arkadaşları(153) bu kez selenyum eksikliğinde influenza A virusunun sadece üst solunum yollarında lokalize kalmayıp akciğerlerde de inflamasyona neden olduğunu göstermiştir. Selenyum eksikliği olan farelerde akciğerlerdeki inflamasyonun hem ağır hem de 21 gün devam ettiği, selenyum düzeyi normal olan farelerde ise akciğerlerdeki inflamasyonun kısa(6 gün) ve hafif seyrettiği gösterilmiştir. Bronko alveolar lavaj (BAL) sıvılarında CD8+ hücrelerinin selenyumu eksik olan farelerde belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bundan başka selenyumu eksik farelerin BAL sıvılarında Th2 sitokin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Selenyumu eksik farelerin IFN- $\gamma$ , IL-2 düzeyleri düşerken IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 sitokin düzeyleri de artmıştır.

### **5.6.Merkezi Sinir Sistemi ve Selenyum**

Merkezi sinir sistemi için selenyumun önemli olduğunu gösteren pek çok araştırma vardır. Vücuttaki selenyumun önemli bir yüzdesini MSS kullanmaktadır, selenyum yetmezliğinde bazı nörotransmitter dönüşüm oranları düşmekte, selenyum desteği çocuklardaki dirençli epileptik nöbetleri azaltmaktadır. Düşük plazma selenyum konsantrasyonu yaşlılarda belirgin olarak senilite ve hızlanmış kognitif

çöküşle ilişkilidir(154-157). Alzheimer hastalarında MSS selenyum konsantrasyonu kontrol gruplarına göre sadece %60 kadar bir orandadır. Dahası MSS katalaz konusunda yetersizdir, peroksidasyon ürünleri olan hidrojen peroksit ve primer peroksitler mutlaka antioksidan selenoenzimler ile uzaklaştırılmalıdır(154).

Selenyumun yararlı bir etkisi de duygu durum üzerine gösterilmiştir. Üç çalışmada düşük selenyumun büyük oranda depresyon, anksiyete, konfüzyon ve öfke gibi diğer negatif duygu durum bozukluklarıyla ilişkisi gösterilmiştir(154,158,159).

Amerikada yapılan bir çalışmada, selenyum yoksunluğunun büyük oranda depresif duygulanıma ve mülakat sırasında daha fazla öfkelenime sebep olduğu gösterilmiştir. Selenyum seviyesindeki düşüğe karşılık negatif yönde artan duygu durum bozuklukları selenyum eksik diyetin sonucu olarak görülmektedir. Bu bulguların zıttı olarak armış selenyum alımının veya yüklemesinin duygu durumu eleve edici etkisi görülmektedir(154).

Finley ve ark.(158) yaptıkları bir çalışmada yüksek selenyum diyeti (226.5pg/gün) alanlar da belirgin olarak zihin/konfüzyon, kararlılık/kararsızlık ve sakinlik/anksiyete gibi karşıt durumların daha az görüldüğünü göstermiştir. Benzer bir sonuçta İngiltere de yapılan ve diyetlerine 100pg/günlük selenyum eklenen deneklerde anksiyete, depresyon ve gerginlikte azalma ile elde edilmiştir(159).

### **5.7.Konvülziyon Selenyum ilişkisi**

Yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ile epileptik nöbetler arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğu anlaşılmıştır. Selenyumun ve selenoproteinlerin oksidatif hasara karşı koruyucu ve nöronal hücrelerin ömürlerini uzatıcı etkileri nedeniyle epileptik ve sağlıklı çocuklarda seviyelerini karşılaştırıldığında nöbet geçirenlerde daha düşük bulunmuştur(13,14). Selenyum nöronlar için antioksidan defans ve oksidatif durumu düzenleyen selenoproteinlerin ekspresyonu ile potent bir koruyuculuk sağlar.

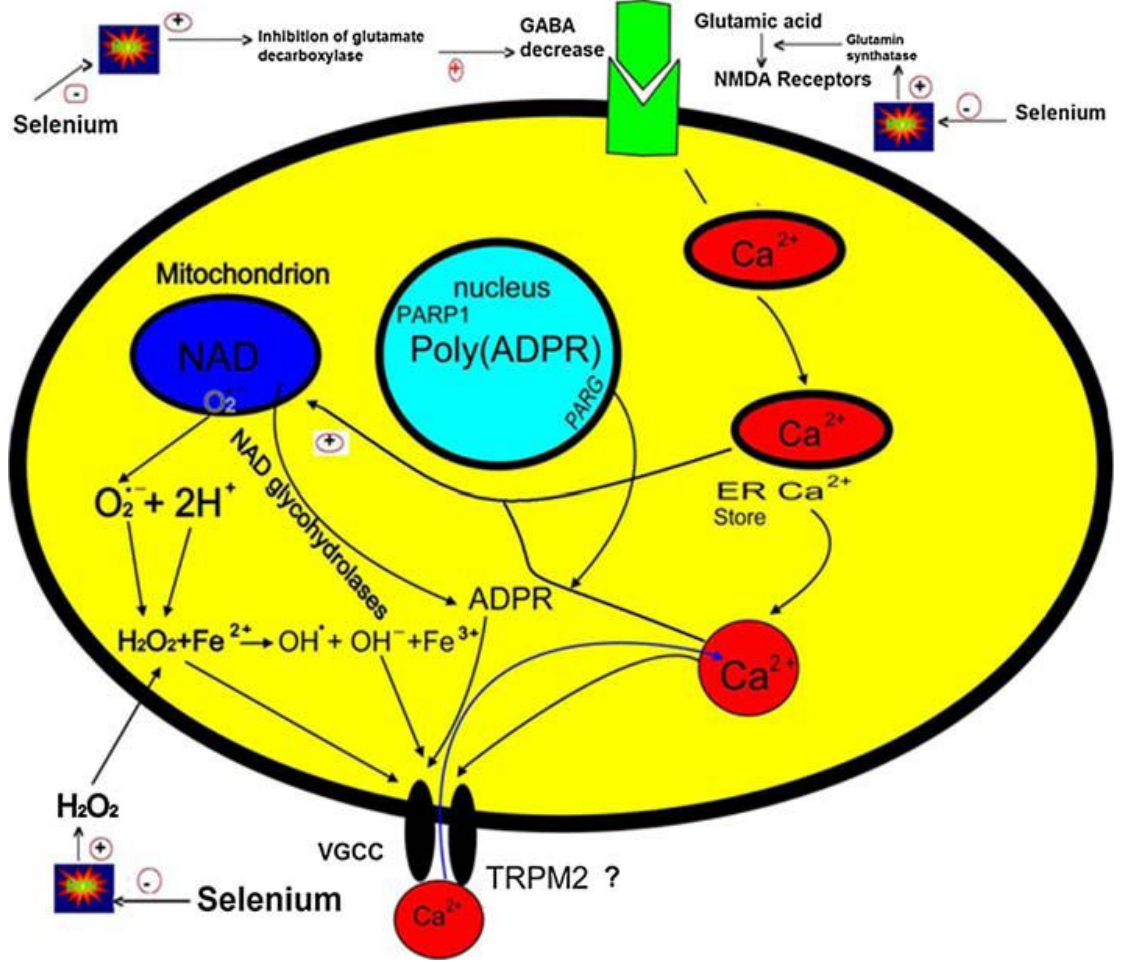
Beyin için selenyumun önemli olduğunu gösteren pek çok araştırma vardır. Vücuttaki selenyumun önemli bir yüzdesini beyin kullanmaktadır; selenyum

yetmezliğinde bazı nörotransmitter değişim oranları düşmektedir; selenyum desteği çocuklardaki dirençli epileptik nöbetleri azaltmaktadır(160-163).

Oksidatif stres ve SOR oluşumu, epilepsi dahil olmak üzere bir takım nörolojik durumlarda bariz bir şekilde rol almaktadır. Serbest radikal oluşumu nöbet aktivitesini glutamat sentetazın aktivasyonu ile indükleyebilir ve böylelikle eksitatör bir aminoasit olan glutamik asitin artmış oluşumuna yol açabilir(164). Epileptik hasta ve hayvanlarda oksijen indüklenmiş epilepsinin başlangıcı inhibitör nörotransmitter olan GABA miktarında azalma ile bağlantılıdır çünkü glutamat dekarboksilaz SOR ile inhibe olur. Konvülsiyonlar artmış glutamat salınımıyla sonuçlanarak, NMDA reseptörlerinden ve voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarından  $Ca^{+2}$  alımına yol açar. Mitokondriler ortamdaki  $Ca^{+2}$ 'yi depolar ve depolama limitini aşan  $Ca^{+2}$  yükselmeleri mitokondri membranlarının depolarizasyonuna yol açar. Diğer yandan mitokondrinin yüksek miktarda serbest  $Ca^{+2}$ 'ye maruz kalmasının SOR oluşumun artırdığı gösterilmiştir. Mitokondri membranlarının sürekli depolarizasyonu ve artmış SOR üretimi geçici potansiyel melastatin 2 kanallarını (TRPM2) aktive eder ve  $Ca^{+2}$  akımı SOR aracılığı ile TRPM2 aktivitesini artırır(165). Selenyum'un GSH-Px aracılı antioksidan özelliği ile SOR'un tüketimini sağlayarak nöronal hücre depolarizasyonunu engellediği ve epileptik nöbet oluşumunu azalttığı düşünülmüştür. Ayrıca SOR'un ortadan kaldırılması ile glutamat karboksilaz inhibisyonunun ortadan kalkması sonucu GABA üretiminin artması ve glutamat sentetaz aktivitesinin düşmesi ile glutamat düzeyinin azalması sonucu epileptik aktiviteyi ortadan kaldırabilir(12) (Şekil 1)

Nöbetler ile selenyum arası ilişki ciddi nörogelişimsel geriliği ve dirençli konvülsiyonları olan iki çocukta sistemik selenyum eksikliğinin bulunduğu ve selenyum tedavisi ile konvülsiyonların durdurulduğu iki vaka raporuyla gösterilmiştir. En önemlisi konvülsiyonlar selenyumun kesilmesi ile tekrar başlamış sadece selenyum desteği yapılarak durdurulabilmiş olmasıdır(163). Ayrıca total parenteral nutrisyon alan ve nöbet riski taşıyan çocuklarda selenyumun formüle eklenmesiyle nöbet riskinin azaldığı gösterilmiştir(166).

**Şekil 1.** Kalsiyum iletimli ve oksidatif stres ile indüklenmiş epileptik yollarda selenyumun rolü



Oztas ve ark(167) fentilentetrazol ile indüklenen nöbetlerde kan-beyin bariyerinin yıkımı selenyum diyetinin eklenmesi ile hafifletilebildiğini göstermiştir.

Epileptik hastaların normal insanlarla karşılaştırıldığında serumlarında daha az miktarda eser element bulduklarını ileri sürülmektedir(168). Weber ve ark(162) GSH-Px eksikliği ile çocukluk çağı nöbetleri arasında ki ilişkiyi göstermiştir. Shams ve ark. (169) 53 epileptik hastada serum selenyum seviyesi ve eritorist GSH-Px aktivitesinin sağlıklı 57 hastadan daha düşük olduğunu göstermiş ve bu sonuçlarla selenyum ve GSH-Px'in epilepsideki kritik rolüne değinmiştir. Volpe ve ark (170) 2001-2002 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme

araştırmasındaki 1-8 yaşları arasındaki inatçı epilepsisi olan çocukların ve yine aynı yaşlardaki sağlıklı çocukların selenyum alımını karşılaştırmış ve inatçı epilepsisi olan çocuklarda azalmış selenyum alımını tespit etmiştir.

Selenyum sinir sisteminin onarım işlemlerinin tam olarak çalışması için çok önemlidir. Nöbetler sırasında artan nörometabolik aktivite peroksidatif zarar veren oksijen radikallerini üretir ve bu da elektrofizyolojik bütünlüğün ve nöronal membran instabilitesinin bozulmasına yol açar. Deneysel bir çalışmada fare kortekslerinde intrakortikal ferrik klorid enjeksiyonu ile epileptik odaklar oluşturulmuş, lipid peroksidasyonundaki büyük artışlar yüksek seviye epileptiform aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(171). Membran lipidlerinin peroksidasyonu serbest radikallerin üretimindeki artışla veya antioksidan defans sistemlerinin azalmasıyla ilişkili ve nöbetlerin kontrolünde kritik öneme sahip oldukları öngörülmüştür(172). Selenyumun tükenmesi durumunda GSH-Px aktivitesindeki eş zamanlı azalma lipid peroksidasyonuna daha fazla hassaslık oluşturur ve sonuçta nöronal hücre ve membran hasarı gelişir(163).  $Fe^{+2}$  ile indüklenen deneysel bir epileptik uyarım modelinde, selenyumun uygulanması ile elektroensefalografik patern normalleşmesi ve doku hasarında azalma histolojik modelde gösterilmiştir(173). Selenyum nöronlar için antioksidan defans ve oksidatif durumu düzenleyen selenoproteinlerin ekspresyonu ile potent bir koruyuculuk sağlar.

## **5.8.Diğer Sistemler ve Selenyum**

### **5.8.a.Tiroid Fonksyonu**

Deiyonidaz aktivitesinin mevcut selenyum durumundan relatif olarak korunuyor olmasına rağmen, mevcut Avrupa selenyum alım seviyeleri yine de tiroid hormon metabolizmasını karşılaştırma imkânı sağlayabilir. Küçük bir yaşlı grubunda selenyum desteği plazma tiroksin seviyesini azaltmıştır, bu artan deiyonidaz aktivitesi ile ve aktif hormon triyodotrozine dönüşüm artışıyla uyumludur(128). Selenyum ve iyot eksikliklerinin kombinasyonu hipotiroidizmi alevlendirir ve kendini miksödematöz krenitizm ile gösterebilir.



### **5.8.b.Kardiyovasküler Hastalık**

Selenyum kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabilir. Teorik olarak bu hipotez GSH-Px'in lipidler üzerine olan oksidatif hasarı azaltma ve platelet agregasyonunu azaltma yeteneklerine dayandırılmaktadır. Glutasyon peroksidaz fosfolipitlerin hidroperoksitlerini lipoproteinlerle ilişkili kolesterol esterlerini azaltır ve bu şekilde belki de okside LDL'lerin arter duvarına akımını azaltır. Glutasyon peroksidaz lipooksigenaz ve siklooksigenaz yollarında üretilen hidroksiperoksidazın yıkımı için gereklidir. Selenyum yetmezliğinde hidroksiperoksitlerin birikimi vazodilatasyonu sağlayan prostosiklin sentezi için gerekli olan endotelial enzimi inhibe eder, diğer yandan da tromoksan sentezini artırarak vazokonstrüksiyonu ve platelet agregasyonuna neden olur. Denge pro-agregatör durumdan yanadır. Koroner arter hastalarında platelet agregasyonları selenyum seviyesi ile ters orantılıdır (133).

Akla getirilmesi gereken bir diğer durum da aterosklerozun bir inflamatuvar süreç olması ve akut faz reaktanlarını hastalığın ciddiyetine göre uyarıyor olmasıdır. Selenyumun bir akut faz reaktanı olmasından ötürü aterosklerozu olan hastalarda bazı düşüşler göstermesi beklenebilir(174).

### **5.8.c. Kanser**

Epidemiyolojik çalışmalar 1970'lerden beri selenyum alımı ile kanser mortalitesi arasında bir ters orantının bulunduğunu göstermektedir. Schrauzer ve arkadaşlarının(175) yaptığı bir çalışmada yirmiyedi ülkedeki günlük diyetle selenyum alımı ile kanser mortalitesi arasındaki ters uyumu göstermiştir. Amerikada yapılan ve majör kanser alanlarındaki alınan selenyum ile kanser mortalitesi oranlarını karşılaştıran bir çalışmada da düşük selenyum seviyeleri risk olarak ortaya çıkmıştır(176).

Nutrisyonel Kanser Önleme Merkezi Amerikada batı toplumu üzerinde selenyum desteğinin kanser riskini azalttığı hipotezini inceleyen bir çalışma yapmıştır(177). Melanoma hariç cilt kanserli 1312 hastadandan oluşturulan iki gruptan birine günlük 200pg selenyum verilmiş ve sonuçta plasebo alan grupla

aralarında bir fark bulunamamış. Ancak selenyum alan grupta %50 oranında total kanser mortalite azalması ve %37 daha az total kanser insidansı tespit edilmiş, ayrıca %63 daha az prostat kanseri, %58 daha az kolon kanseri ve %46 daha az akciğer kanseri oranı görülmüştür.

#### **5.8.d.Diğer Oksidatif Stres veya İnflamatuvar Durumlar**

Selenyum hem bir anti-oksidan gibi hem de bir anti-inflamatuvar gibi davranır. Bunun sebebi selenyumun GSH-Px ile olan kendi anti oksidan rolünün etkileridir; hidrojen peroksiti, lipit ve fosfolipit peroksiti azaltarak serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin hasarının yayılmasını önler. Siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarındaki hidroperoksit ara ürünlerinin azaltımı ile inflamatuvar prostoglandin ve lökotrien üretimin de azaltma meydana gelir sonuçta hidrojen peroksit uzaklaştırılması ve süperoksit korumanın azaltılması ile oksidatif yanma işlemi düzenlenir. (174).

Finlandiyalı 18709 erkek ve kadından oluşan başlangıçta artriti olmamış bir cohort grubu üzerinde yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, deneklerde Romatoid faktör-negatif artrit için en yüksek ve en düşük relatif riskliler arasındaki serum selenyum titresi farkı 0.16'idi. Romatoid faktör-pozitif hastalık için hiçbir ilişki kurulamadı. Romatoid artritli bir grupta yapılan çalışmada üç ay boyunca yapılan 200pg/günlük selenyum desteğinin placebo alan gruba göre belirgin olarak ağrı ve eklem hareketsizliği sorunlarını azalttığı görülmüştür (178,179).

Yapılan bir araştırmada(180) intrinsik astması hastalarda günlük 100pg selenyumun sodyum selenit şeklinde verilmesi ile hastalarda klinik düzelme gözlenmiştir. Yine 2005 yılında Türkiye de yapılan bir çalışmada(181) whezingli çocuklarda serum selenyum düzeyleri sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

## MATERYAL VE METOD

Haziran – Aralık 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri, Pediatrik Acil ve Pediatrik Nöroloji Polikliniklerine ateşli dönemde konvülziyon geçirme şikâyetiyle başvuran ve tekrarlayan febril konvülziyon tanısı konan 35 erkek 26 kız toplam 61 çocuk olgu cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya alındı. Yine aynı tarihler arasında Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine rutin takip için başvuran ateşi ve konvülziyon öyküsü olmayan 29 erkek 25 kız toplam 54 sağlıklı çocuk kontrol gurubu olarak seçildi.

Vaka ve kontrol gurubundan ilk başvurularında, ailelerinden bir bilgilendirme formu ile birlikte Tıbbi Etik Komitesinin önerisi yönünde hasta yakınlarından izin alındı. Demografik nitelikleri, nöbete başlama yaşı, neonatal nöbet öyküsü, ailede nöbet öyküsü, akraba evliliği, antiepileptik ilaçlar, nörolojik ve fizik muayene bulguları, EEG ve radyolojik inceleme bulgularını içeren bir anket formu şeklinde tüm febril konvülziyonlu hastalara uygulandı.

Febril konvülziyon tanısı FK geçirme yaş aralığında olması, konvülziyonun ateşli dönemde görülmesi, MSS enfeksiyonu klinik bulguların olmaması, konvülziyona neden olabilecek elektrolit veya diğer metabolik bozuklukların saptanmaması ve epilepsi öyküsü olmaması ile konuldu. Tekrarlayan Febril konvülziyon tanısı; 24 saat içerisinde geçirilen tüm konvülziyonlar tek konvülziyon kabul edilerek en az iki konvülziyon geçirmiş olması ile konuldu.

Tekrarlayan Febril konvülziyonu, konvülziyon yapabilecek diğer metabolik bozuklukları ayırt edebilmek için tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu, kalsiyum, sodyum, potasyum ve fosfor düzeyleri çalışıldı, anormallik saptanan çocuklar çalışmaya alınmadı. Ayrıca selenyum tükenmesinin bazı klinik işaretleri olabilen; myopati, kardiyovasküler hastalık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, saç depigmentasyonu, tırnak yatağında beyazlaşma ve anemi gözlenen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu ailesinde veya özgeçmişinde konvülziyon öyküsü olmayan, büyüme ve nöromotor gelişimi normal olan fizik muayenesinde patolojik bulgu

saptanmayan tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu, kalsiyum, sodyum, potasyum ve fosfor düzeyleri ve C-reaktif protein düzeylerinde anormallik olmayanlardan seçildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 9 ila 11 arası düz tüpe 2cc kadar alınıp santrifüje edildi, temiz serum tüm örnekler toplanana kadar -70 °C derecede etiketlenerek muhafaza edildi. Alınıp saklanan numuneler Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrometri cihazında Hidrür oluşturma yöntemi ile serum selenyum düzeyleri ölçüldü.

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 14,0 adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Değerlendirmede iki ortalama arasındaki fark önemlilik testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Ki- Kare testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama,  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi. Elde edilen verilerin  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Tekrarlayan febril konvülziyon tanısı ile 61 olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu 54 olgudan oluşmaktaydı. Tekrarlayan febril konvülziyonlu olguların ortalama yaşı  $28,52 \pm 14,82$  ay (5ay-60 ay) idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı  $29,90 \pm 15,88$  ay (6 ay-60 ay) idi. Her iki grubun yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ( $p > 0,05$ ) Tekrarlayan febril konvülziyon grubunda 35 (%57,4) erkek, 26 (%42,6) kız olgu, kontrol grubunda 29(%53,7) erkek ve 25 (%46,3) kız olgu mevcuttu. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4 )

**Tablo4.** Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	<b>Febril konvülziyon</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Olgu sayısı(n)</b>	61	54	P>0,05
<b>Yaş (ay)*</b>	$28,52 \pm 14,82$	$29,90 \pm 15,88$	P>0,05
<b>Cinsiyet(n,%)</b>			
Kız	26 (%42,6)	25 (%46,3)	P>0,05
Erkek	35 (%57,4)	29 (%53,7)	P>0,05

\*Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

Çalışmamızdaki olguların 32 tanesi(%52,5) BFK, 29 tanesi (%47,5)KFK kriterlerini karşılıyordu. Basit febril konvülziyon olguların ortalama yaşı  $27,88 \pm 12,25$  ay (6ay-60ay) idi. Komplike febril konvülziyon olguların ortalama yaşı  $29,26 \pm 14,58$  ay(5ay-58ay)idi.(Tablo 5).

**Tablo5.** Basit febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyonlu olguların demografik özellikleri

	<b>Basit febril konvülsiyon</b>	<b>Komplike febril konvülsiyon</b>
<b>Olgu sayısı (n,%)</b>	32 (%52,5)	29 (%47,5)
<b>Yaş (ay)*</b>	27,88±12,25	29,26±14,58
<b>Cinsiyet (n,%)</b>		
Kız	15 (%47)	11 (%38)
Erkek	17 (%53)	18 (%62)

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir

İki kez tekrarlayan FK geçiren olgu sayısı 30(%49,2), 3-5 arası tekrarlayan FK öyküsü olan olgu sayısı 24(%39,3) ve beş'den fazla tekrarlayan FK geçiren olguların sayısı 7(%11,5) idi. İki kez tekrarlayan FK geçiren hastaların ortalama yaşı 23,88±12,25ay(5ay-52ay) idi. 3 ila 5 arası tekrarlayan FK öyküsü olan hastaların ortalama yaşı 30,9±14,73 ay (9ay-60ay) idi. Beşden fazla tekrarlayan FK geçirenlerin yaşı 34,9±14,73 ay (15ay-60ay) İki tekrarlayan FK geçiren grupta 17(%57) erkek, 13 kız (%43), üç ila beş arası tekrarlayan FK öyküsü olan grupta 13(%54)erkek 11(%46) kız beşden fazla tekrarlayan FK geçiren gurupta 5(%72) erkek 2(%28) kız olgu mevcuttu (Tablo 6).

**Tablo6.**Geçirilen Febril konvülsiyon sayısına göre olguların demografik özellikleri

	<b>İki febril konvülsiyon geçiren</b>	<b>3-5 febril konvülsiyon geçiren</b>	<b>5&lt;febril konvülsiyon geçiren</b>
<b>Olgu sayısı (n,%)</b>	30 (%49,2)	24 (%39,3)	7 (%11,5)
<b>Yaş (ay)*</b>	23,88±12,25	30,9±14,73	34,9±15,83
<b>Cinsiyet (n,%)</b>			
Kız	13 (%43)	11 (%46)	2 (%28)
Erkek	17 (%57)	13 (%54)	5 (%72)

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir

Tekrarlayan FK tanılı olguların ailelerinde; epilepsi öyküsü olan 4 (%6,6), FK öyküsü olan 24(%39,3) ve ailede konvülzyon öyküsü olmayan olgu sayımız33(%54,1) idi. Tekrarlayan FK lu olguların 22'sinde (%36,1) bakteriyel, olguların 39'unda(%63,9) viral enfeksiyon tespit edildi. Olguların başvuru anındaki ateş ortalaması $38,85 \pm 0,42$  °C idi

Olguların 20 tanesi(%32,8) antiepileptik kullanırken 41 tanesi (%67,2) antiepileptik almıyordu. Antiepileptik kullanan tekrarlayan febril konvülziyonlu olguların ortalama yaşı  $27,56 \pm 12,68$  ay(9ay-60ay) idi. Antiepileptik kullanmayan tekrarlayan febril konvülziyonlu olguların ortalama yaşı  $29,75 \pm 13,98$  ay (5ay-60ay)idi. Ayrıca olguların 11 tanesi(% 18,0) febril status tablosunda başvurmuştu. Febril statusta başvuran olguların yaş ortalaması  $24,68 \pm 13,28$  ay (7ay-53ay) idi. (tablo 7)

**Tablo 7.** Febril Status ve antiepileptik kullanımına göre olguların demografik özellikleri

	<b>Olgu sayısı</b> <b>n</b> <b>%</b>	<b>Yaş (ay)*</b>
<b>Febril Status</b>		
Var	11 (%18)	$24,68 \pm 13,28$
Yok	50 (%82)	$29,7 \pm 14,67$
<b>Antiepileptik kullanımı</b>		
Var	20 (%32,8)	$27,56 \pm 12,68$
Yok	41 (%67,2)	$29,75 \pm 13,98$

\*Değerler ortalama $\pm$ SD, (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Tekrarlayan FK olgularında bakılan ortalama serum selenyum düzeyi  $67,1 \pm 8,87$  µg/L, kontrol grubunda ortalama serum selenyum düzeyi  $81,99 \pm 13,13$  µg/L olarak saptandı. Serum selenyum düzeyi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ), serum selenyum düzeyi tekrarlayan FK olgularında kontrol olgularına göre daha düşüktü. (tablo 8)

**Tablo8.**Çalışma ve kontrol grubunun serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

<b>Gruplar</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>p,t</b>
Tekrarlayan FK	61	67,10±8,87	p=0,001
Kontrol	54	81,99±13,13	t=7,03

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol gurubunda kendi içlerinde erkek ve kız cinsiyete göre serum selenyum düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta gurubundaki kızların serum selenyum düzeyi 66,27±7,72 µg/L erkeklerin serum selenyum düzeyi 67,71±9,70 µg/L idi. Kontrol gurubunda kızların serum selenyum düzeyi 83,71±13,65 µg/L erkeklerin serum selenyum düzeyi 80,51±12,72 µg/L idi. Her iki gurubun kendi içinde cinsiyet yönünden karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (tablo 9)

**Tablo9.** Tekrarlayan FK geçiren ve kontrol grubunun kendi içinde cinsiyet yönünden serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>P,t</b>
<b>Tekrarlayan FK</b>			
Kız	35	66,27±7,72	p=0,535
Erkek	26	67,71±9,70	t=0,62
<b>Kontrol</b>			
Kız	29	83,71±13,65	p=0,376
Erkek	25	80,51±12,72	t=0,89

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.



Basit febril konvülsiyon grubunda 32 olgu mevcuttu. Bu olguların serum selenyum düzeyi ortalama  $67,66\pm9,54$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Komplike febril konvülsiyon grubunda 29 olgu mevcuttu. Serum selenyum düzeyi ortalama  $66,47\pm8,19$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Her iki grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.607$ ) Tekrarlayan FK lu hastaların antiepileptik kullanan grubunda 20 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama  $64,81\pm7,25$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Antiepileptik kullanmayan grubunda 41 olgu mevcuttu. Serum selenyum düzeyi ortalama  $68,21\pm9,44$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Her iki grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.203$ ) (Tablo 10)

**Tablo10.** Tekrarlayan febril konvülsiyonun tipine ve antiepileptik kullanımına göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>p,t</b>
<b>FK tipi</b>			
BFK	32	$67,66\pm9,54$	$p=0,607$
KFK	29	$66,47\pm8,19$	$t=0,81$
<b>Antiepileptik kullanımı</b>			
Var	20	$64,81\pm7,25$	$p=0,203$
Yok	41	$68,21\pm9,44$	$t=0,78$

\*Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

Hastalardan EEG patolojisi saptanan grupta 10 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama  $65,78\pm7,96$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. EEG patolojisi saptanmayan grubunda 51 hasta mevcuttu. Serum selenyum düzeyi ortalama  $67,35\pm9,09$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Her iki grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.579$ ). Status tablosuna giren 11 olgu mevcuttu. Bu olguların serum selenyum düzeyi ortalama  $68,30\pm7,83$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Status tablosuna girmeyen grupta 50 olgu mevcuttu. Serum selenyum düzeyi ortalama  $66,83\pm9,13$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Her iki grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.459$ )(tablo 11)

**Tablo11.** Olguların Febril status ve EEG patolojisine göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>P</b>
<b>EEG de patoloji</b>			
Var	10	65,78±7,96	p=0.579
Yok	51	67,35±9,09	
<b>Febril Status</b>			
Var	11	68,30±7,83	p=0,459
Yok	50	66,83±9,13	

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Nöbet sayısına bakılarak serum selenyum düzeyi değerlendirildiğinde iki kez konvülsiyon geçiren 30 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama 67,63±8,89 µg/L saptandı. Üç ila beş arası konvülsiyon geçiren 24 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama 67,28±9,26 µg/L saptandı. Beş den fazla konvülsiyon geçiren 7 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama 64,14±8,00 µg/L saptandı. Her üç grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.633, KW=0,01)(tablo 12)

**Tablo12.** Olguların Febril konvülsiyon sayısına göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

<b>FK sayısı</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>p, kw</b>
<b>İki konvülsiyon</b>	30	67,63±8,89	P=0,633 kw=0,01
<b>3-5 konvülsiyon</b>	24	67,28±9,26	
<b>5&lt; konvülsiyon</b>	7	64,14±8,00	

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Ailedeki konvülsiyon öyküsüne bakılarak serum selenyum düzeyi değerlendirildiğinde ailesinde epilepsi öyküsü olan 4 olgu mevcuttu. Bu olguların,

serum selenyum düzeyi ortalama  $64,75\pm6,37$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Ailesinde FK öyküsü olan 24 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama  $67,58\pm7,65$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Ailesinde konvülzyon öyküsü olmayan 33 olgu mevcuttu. Bu olguların, serum selenyum düzeyi ortalama  $67,03\pm10,03$   $\mu\text{g/L}$  saptandı. Her üç grup arasında serum selenyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.794$ ,  $KW=0,46$ )(tablo 13)

**Tablo13.** Olguların Ailelerindeki konvülzyon öyküsüne göre serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

<b>Aile öyküsü</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Selenyum*</b>	<b>p, kw</b>
<b>Epilepsi</b>	4	$64,75\pm6,37$	P=0,794 kw=0,46
<b>Febril konvülzyon</b>	24	$67,58\pm7,65$	
<b>Ailede konvülzyon yok</b>	33	$67,03\pm10,03$	

\*Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

## TARTIŞMA

Febril konvülsiyon çocukluk çağında en sık görülen, tekrarlayabilen ve ateş ile ortaya çıkan konvülziyon şeklidir. Yedi yaşına kadar çocukların %3-4'ü en az bir kez FK geçirir. Febril konvülziyonlar tüm çocukların % 2-5' inde görülmektedir. En sık görülme yaş aralığı 14-18 aydır. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı ortalama 1,4:1 olarak tespit edilmiştir(16-18).

İçağasioğlu ve ark.(182) 1994 yılında Sivas yöresinde yaptıkları çalışmada febril konvülziyon tanısı alan 108 olguyu epidemiyolojik özellikleri, klinik ve elektroensefalografik bulgular yönünden değerlendirmiş, olguların 32(%29)'si kız, 76(%71)'sı erkek ve 38(%35,1)'inin akrabaları arasında febril konvülziyon geçirme öyküsü mevcut. Yatırılarak takip edilen hastaların 12'sinde konvülziyonlardan önce tespit edilen koltuk altı ateşi  $38.2 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , hastaların %56'sında elektroselagrafi bulguları normal olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışma ile korele olarak olguların 35(%57,4)'i erkek, 26(%42,6)'sı kız, ailesinde FK öyküsü olan olgu sayısı 24(%39,3), başvuru anındaki ateş ortalaması  $38,85 \pm 0,42^{\circ}\text{C}$  idi. Ayrıca yapılan çalışmaya göre bizim olgularımızın %83'ünde elektroensefalografi bulgularını normal olarak tespit edildi. Elektroensefalografi bulgularının bizim çalışmamızda daha yüksek oranda normal bulunması pediatrik EEG de son yıllarda meydana gelen gelişmelere bağlı olabilir.

Febril konvülziyonlar çocukluk çağında en sık görülen konvülziyon şekli olmasına rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Her çocuk ateşlendiği halde neden bazılarında konvülziyon gelişmektedir sorusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Febril konvülziyonun patofizyolojisini açıklamaya yönelik çalışma sayısı kısıtlıdır. En çok üzerinde durulan ve araştırılan konular kalıtsal özellikleri, profilaktik antiepileptik ilaç kullanımının gerekip gerekmediği ve epilepsi gelişme riskidir. Yapılan çalışmalarda FK'lu çocuklarda nöron spesifik enolaz, interferon- $\alpha$  yüksekliği, prolaktin, tiroid stimüle edici hormon, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, santral termoregüasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasında gecikme, eksitator aminoasitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği tespit edilmiştir fakat FK patogenezindeki rolleri tartışmalıdır(6).

Bu çalışmaların çok az bir kısmında da oksidan antioksidan sistemi değerlendirmek üzere yapılmıştır. Bazı çalışmalarda eksitator bir aminoasit olan glutamatın arttığı ve inhibitör bir aminosit olan GABA'nın azaldığı gösterilmiştir. Febril konvülsiyonla ilgili yakın zamanda yapılan çalışmaların çoğunda hastalığın genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan kanalopatiler ile ilişkili olduğu düşünülse de, tek sorumlu nedenin bu olmayacağı açıktır(183).

Son yıllarda epilepsi ve konvülsiyonun eşlik ettiği nörolojik hastalıklarda oksidatif hasar, antioksidan enzimlerindeki değişimler ve lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır(9). Aktif oksijen metabolitlerinin ortaya çıkışı ve antioksidatif defans mekanizmalarının azalmış aktivitesinin nöbet riskini arttırabildiğini düşündüren veriler mevcuttur. Oksidatif stres, konvülsiyon ile tetiklenen nöronal ölümün etyolojisinde rol oynayabilecek bir mekanizma olarak düşünülmüştür(9-11).

Yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ile epileptik nöbetler arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğu anlaşılmıştır. Selenyum ve selenoproteinlerin oksidatif hasara karşı koruyucu ve nöronal hücrelerin ömürlerini uzatıcı etkileri nedeniyle epileptik ve sağlıklı çocuklarda serum selenyum seviyelerini karşılaştırıldığında nöbet geçirenlerde daha düşük bulunmuştur(13,14).

Normal metabolizmanın yan ürünleri olarak oluşan serbest radikaller, hücre membranlarının çift lipid tabakası ile tepkimeye girebilmekte, araşidonik asit dizisini aktive ederek toksik potansiyele sahip yan ürünlerin açığa çıkmasına yol açabilmektedir. Serbest radikaller proteinler ile reaksiyona girerler, bu durum enzim inaktivasyonuna ve hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açar. Bu serbest radikallere karşı koruyucu olarak vücutta antioksidan enzimler (GPx, katalaz, GRd, SOD), özgül proteinler ve endojen antioksidanlar (C,E vitaminleri, selenyum) bulunur. Oksidatif hasar, nörolojik hastalıklar grubunda olduğu kadar akut ve kronik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir faktördür (9).

Esansiyel mineral olan selenyum insan hayatı için temel öneme sahiptir(128). İlk kez 1957 yılında esansiyel bir eser element olarak tanımlanan selenyumun, vitamin E eksikliğinden kaynaklanan karaciğer nekrozlu vakalarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise selenyumun,

vitamin E için koruyucu bir faktörden çok esansiyel özellik taşıdığı anlaşılmıştır. Kan selenyum düzeyi cinsiyet, yaş, sigara ve çevresel faktörlerden etkilense de diyetle alınan selenyumun en temel göstergesidir. Plazma selenyum düzeyi sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda 50–150 µg/L aralığında değişmektedir(7,140).

Muntau ve arkadaşları(141) 1-18 yaş arasındaki 1010 çocuğun serum selenyum düzeylerini çalışmış ve yaş gruplarına göre selenyum düzeylerinde farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Buna göre selenyum düzeyi 1 aylık bebekte 50.53 µg/L, 4 aylık çocuklar da 35 µg/L, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise 71.06 µg/L olarak tespit edilmiştir. 5 yaşından sonra ise serum selenyum düzeyi biraz daha artarak plato düzeyine ulaşır (78.30 µg/L) Yapılan başka bir çalışmada plazma selenyum düzeyi sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda 50–150 µg/L aralığında değişmektedir(7). Bizim çalışmamızda da vaka gurubunun serum selenyum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol gurubuna göre düşük bulunmakla beraber, kontrol ve vaka gurubunda serum selenyum düzeyleri öngörülen normal sınırlar içerisinde idi.

1973 yılından sonra Rostruck ve ark.(7) nin selenyumun antioksidan bir enzim olan glutasyon peroksidazdaki rolünü keşfetmesi ile selenyumun insan sağlığında çeşitli yönlerdeki pozitif rolleri kanıtlanmış oldu.

Yapısında Se-cys bulunduran proteinler, selenoproteinler olarak adlandırılmaktadır(129,130). Endojen olarak inorganik selenyumdan Se-cys sentezlenebilmektedir, bazı selenoproteinlerin ise enzimatik fonksiyonları vardır. Bu enzimlerin selenyuma bağımlı oldukları ve aktif bölgelerinde Se-cys taşıdıkları bilinmektedir(132). Selenosistein, GSH-Px'in katalitik aktivitesi için kritik önemdedir. Selenyum lipid peroksidazı azaltıcı olarak bilinir. En iyi bilinen aktivitesi GSH-Px için seleneo enzim rolüdür(184). Selenyum burada redoks merkezi gibi görev yapar ve GSH-Px ailesi tarafından serbest radikallerin yani hidrojen peroksid'in redüksiyonu, lipid ve fosfolipid hidroperoksidlerinin su ve alkol gibi zararsız maddelere dönüşümünü sağlar(129,131,132). Bu fonksiyon membran bütünlüğünün devamlılığını sağlar, prostosiklin üretimini korur, aterosklerozis ve kanser gibi pek

çok hastalığa sebep olabilecek lipid, lipoprotein ve DNA üzerine oksidatif hasarı önler (132,133).

Selenyum sinir sisteminin onarım işlemlerinin tam olarak çalışması için çok önemlidir. Nöbetler sırasında artan nörometabolik aktivite peroksidatif zarar veren oksijen radikallerini üretir ve bu da elektrofizyolojik bütünlüğün ve nöronal membran instabilitesinin bozulmasına yol açar. Deneysel bir çalışmada fare kortekslerinde intrakortikal ferrik klorid enjeksiyonu ile epileptik odaklar oluşturulmuş, lipid peroksidasyonundaki büyük artışlar yüksek seviye “epileptiform aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(171). Membran lipidlerinin peroksidasyonu serbest radikallerin üretimindeki artışla veya antioksidan defans sistemlerinin azalmasıyla ilişkili ve nöbetlerin kontrolünde kritik öneme sahip oldukları öngörülmüştür. Selenyumun tükenmesi durumunda GSH-Px aktivitesindeki eş zamanlı azalma lipid peroksidasyonuna daha fazla hassaslık oluşturur ve sonuçta nöronal hücre ve membran hasarı gelişir(163,172).

Son yıllarda tartışmalı olmakla beraber demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği gibi bir çok elementin febril konvülsiyon ile ilişkiden sıklıkla bahsedilmektedir. Fakat selenyumun febril konvülsiyon ve epilepsiyle olan ilişkisini ortaya koymak için yapılmış sınırlı sayıda çalışma literatür de mevcuttur.

Ashrafi ve ark.(14) dirençli konvülsiyonu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum selenyum düzeylerini aynı yaş gurubunda bulunan sağlıklı bireylere göre düşük saptamıştır. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan febril konvülsiyonlu hastalarda serum selenyum düzeyleri aynı yaş gurubundaki sağlıklı olgulara göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Aynı çalışma konvülsiyonların dirençli olmasının nedenini selenyum düşüklüğü sonucu gelişen GSH-Px aktivitesinde eş zamanlı azalma ve lipid peroksidasyonuna daha fazla duyarlılık oluşması şeklinde açıklamıştır. Sonuç olarak nöronal hücre ve membran hasarı gelişir. Bu durum nöbetlerin dirençli olmasına neden olabilir. Hastalarımızdaki serum selenyum düzeylerinin düşüklüğü; GSH-Px aktivitesinin düşmesine ve konvülsiyona sekonder gelişen oksidatif hasar sonucu febril konvülsiyonun tekrarlamasına neden olabilir.

Ashrafi ve arkadaşlarının(13) yaptıkları bir diğer çalışmada serum selenyum düzeyleri ve GSH-Px düzeyleri epileptik hastalarda aynı yaş gurubundaki normal populasyona göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptamıştır. Serbest radikallerin epileptik nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğunu mitokondirilerde meydana gelen oksidatif fosforilasyonun tüm vücutta olduğu gibi sinir sisiteminde de rutin olarak oksijen radikalleri ürettiği, sonuç olarak selenyum ve GSH-Px oksidatif hasarın düzeltilmesi için kullanıldığından düzeyleri normal populyasyondan düşük bulunabilir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan FK'lu hastalarda serum selenyum düzeyleri aynı yaş gurubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bizim hastalarımızda da FK'un tekrarlaması ve oluşan oksidan hasar sonucu kullanıma bağlı selenyum düzeyi düşmüş olabilir.

Stella ve ark.(168) yaptıkları bir çalışmada dirençli epilepsilerde nutrisyonel durum değerlendirmesinde serum selenyum düzeylerini aynı yaş gurubundaki normal populasyona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptamıştır. Nutrisyonel alım yetersizliğine bağlı selenyum eksikliği gelişebilir, oluşan selenyum eksikliği sonucu oksidatif stres ve dirençli konvulziyonlar görülebilir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan febril konvulziyonlu hastalarda serum selenyum düzeyleri aynı yaş gurubundaki bireylere göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır. Bu durum olgularımızın selenyum eksikliğine bağlı olarak febril konvulziyonlarının tekrarlamış olabileceğini düşündürmektedir.

Akarsu ve ark.(185) yaptığı çalışmada, FK'lı olgularda antioksidan savunma sisteminde yer alan ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya çeviren katalaz enzimini, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda da katalaza benzer reaksiyonu katalizleyen GSH-Px enziminin ko faktörü olan selenyum düzeyi tekrarlayan FK'lı hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır. Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiştir ki febril konvulziyonlu hastalarda katalaz değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksektir. Bizim çalışmamızda ise GSH-Px kofaktörü olan selenyum değerleri FK'lu hastalarda, konvulziyonu olmayan çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Selenyumdaki düşüşe konvulziyon sonucu oluşan oksidatif hasar ve oksidatif hasara karşı GSH-Px aktivitesindeki artış neden olabilir.



Çalışmamızda BFK ve KFK tanısı almış hastalar, serum selenyum düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Araştırdığımız kadarı ile literatürde bu iki grubu serum selenyum düzeyleri açısından karşılaştıran çalışma bulunamamıştır.

Ayrıca çalışmamızda iki tekrarlayan FK ile 3–5 ve beşden fazla tekrarlayan FK geçiren hastalar serum selenyum düzeyleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Bunun nedeni her üç gruptaki hasta sayısının azlığı olabilir. Araştırdığımız kadarı ile literatürde bu üç grubu karşılaştıran çalışma bulunamamıştır.

Verrotti ve ark.(186) yaptıkları bir çalışmada epileptik hastalarda bir yıllık antiepileptik kullanımının eser elementler üzerine etkisini araştırmış ve serum selenyum seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edememiştir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan febril konvülsiyonlu hastalarda serum selenyum düzeyleri antiepileptik kullanım durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi. Kürekçi ve ark.(187) yaptıkları bir çalışmada antiepileptik tedavinin plazma eser elementi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını yalnızca Valporik asitin plazma GSH-Px aktivitesini artırdığını göstermiştir.

Çalışmamızdaki vaka ve kontrol grupları kendi içerisinde cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında serum selenyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum cinsiyetin serum selenyum düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterebilir. Araştırdığımız kadarıyla literatürde tekrarlayan febril konvülsiyon geçirenlerin cinsiyet yönünden serum selenyum düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma bulunamamıştır.

Ashrafi ve arkadaşlarının(13) yaptıkları çalışmada serum selenyum düzeylerini epileptik hastalarda EEG patolojisi varlığına göre karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan febril konvülsiyonlu hastalarda serum selenyum düzeyleri EEG patolojisine göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Bu durum santral sinir sisteminde selenyumun EEG anormalliği üzerine herhangi bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Febril status varlığına göre karşılaştığımızda serum selenyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik Bunun nedeni her iki gruptaki hasta sayısının azlığı olabilir. Araştırdığımız kadarıyla literatürde günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda febril status varlığına göre selenyum düzeyleri karşılaştırılmasına dair bir çalışmaya rastlamadık. Olguların ailelerindeki konvülzyon varlığı ve şekline göre de serum selenyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada febril konvülziyon geçiren çocuklarda %2-10'unda epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Epilepsi tanılı yetişkin ve çocukların %15'inde önceden geçirilmiş FK öyküsü vardır(28). Yedi yaşına kadar takip edilenlerde % 3 risk varken, 25 yaşına dek takip edilenlerde bu risk % 7' olarak tespit edilmiştir(52). Birçok çalışmada BFK'nın epilepsi riskini artırmadığı gösterilmiştir(28,92). Önceden nörogelişimsel anormalliğin olması, nöbetin KFK tipinde olması ve aile anamnezinde epilepsi varlığı epilepsi riskini arttıran faktörlerdendir(18,92).

Fokal FK geçirenlerde fokal epilepsi, jeneralize FK geçirenlerde jeneralize epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir. Febril konvülziyonların basit anlamda gelecekteki nöbet eğiliminin bir bulgusu mu yoksa daha sonra gelişecek epilepsilerin nedeni mi olduğu hala tartışmalıdır. Çalışmalar geçirilmiş FK ile epilepsi arasında nedensel ilişki olmadığı yönündedir. Ayrıca FK tedavisinin ileride gelişebilecek epilepsi riskini azalttığına dair kanıt yoktur(28,74,92).

İdiopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların % 11' inde FK öyküsü varken, temporal lob epilepsili hastaların % 25' inde, temporal lob epilepsisi haricindeki parsiyel epilepsilerin % 5-6'sında FK öyküsü vardır. Hipokampal skleroz tedaviye dirençli temporal lob epilepsisinin en sık nedenidir. Rezistan temporal lob epilepsi olgularını içeren cerrahi serilerde histopatolojik olarak kanıtlanmış hipokampal sklerozlu hastaların 1/3'ünde özgeçmişinde KFK saptanmıştır(52,94). Çalışmamızda tekrarlayan febril konvülziyonlu hastalarda saptanan serum selenyum düzeylerinin düşüklüğü; lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidan enzimlerdeki değişikliklerin ayrıca ileride FK'lı hastalarda gelişebilecek epilepsi ve hipokampal sklerozun bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak; selenyumun tekrarlayan FK'lu olgularda düzeylerinin düşük bulunması nöbet sonucu gelişebilecek oksidatif hasar ve oksidatif hasara karşı antioksidan defans mekanizmalarının aktivasyonundan kaynaklanabilir. Tekrarlayan FK'lu olgularda serum selenyum düzeylerinin düşük bulunması nöbetleri başlatabilir veya nöbetlerin tekrarlamasına neden olabilir. Bu bulgular nedeni ile tekrarlayan FK'a bağlı ileride gelişebilecek epilepsi ve FK etyolojisinde rolü olduğu düşünülen hipokampal sklerozun gelişmesinde serum selenyum düzeylerindeki düşüklüğün neden olabileceği düşünülebilir. Bu görüşler için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Tekrarlayan FK'lu olgularda serum selenyum düzeylerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada řu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Tekrarlayan FK olgularında bakılan ortalama serum selenyum düzeyi kontrol olgularına göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.( $p<0,05$ )

2. Hasta ve kontrol gurubunda kendi içlerinde erkek ve kız cinsiyete göre serum selenyum düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki gurubun kendi içinde cinsiyet yönünden karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0,05$ )

3. Basit febril konvülziyon ve komplike febril konvülziyon olguları arasında serum selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.( $p>0,05$ )

4. Tekrarlayan FK olgularında; ailede konvülziyon öyküsü ve şekli, EEG anomalisi, konvülziyon sayısı, febril status varlığı ve antiepileptik kullanımına göre serum selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.( $p>0,05$ )

## KAYNAKAR

1. Daoud A. Febrile convulsion: review and update. *J Pediatr Neu* 2003;1:9-14.
2. Haspolat Ş. Febril Konvülziyonlar. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2008, 4:29-33.
3. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. *Diseases of the Nervous System in Childhood*(second ed).London: Mac Keith Press, 1998, pp 605-607.
4. Haslam RHA. Febrile seizures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds).*Textbook of Pediatrics* (18th ed).Philadelphia: WB Saunders, 2008, pp 1994-1995.
5. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1997.
6. Yakut A. Febril Konvülziyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003.53-57.
7. Rostruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-590.
8. Margaret P Rayman. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–241.
9. Sobaniec W, Solwiej E, Kulak W. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy *Child Neurol* 2006;21:558-562.
10. Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J* 1993;34:1–10.
11. Frantseva MV, Perez Valazquez JL, Tsorakkidis G. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. *Neuroscience* 2000;97:431–435.
12. Nazıroğlu M. Role of Selenium on Calcium Signaling and Oxidative Stress-induced Molecular Pathways in Epilepsy. *Neurochem Res.* 2009 jun 10.

13. Ashrafi MR, Sedigheh S, Mehrnaz N, Mohseni M, Shabanian R, et al. A Probable Causative Factor for an Old Problem: Selenium and Glutathione Peroxidase Appear to Play Important Roles in Epilepsy Pathogenesis *Epilepsia* 2007; 48:1750–1755.
14. Ashrafi MR, Shabanian R, Abbaskhanian A, Nasirian A, Ghofrani M. Selenium and Intractable Epilepsy: Is There Any Correlation? *Pediatric Neurology* 2007 ;36:25-29.
15. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-606.
16. Apak S. Konvulziyonlar. Neyzi O , Ertuğrul T. (eds). *Pediatrici*. 3. Baskı, 2002. Nobel Tıp Kitapevi, 1343-1351.
17. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167:17–27.
18. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland L. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *New Engl J Med*. 1987;316:493-498.
19. John R Østergaard. Review Febrile seizures. *Acta Paediatrica*. 2009;98:771-773.
20. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. *J Child Neurol* 2002;17:44-52.
21. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain and Development* 1997;19:369–374.
22. Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. In: Laidlaw J, Richens A, eds. *A Textbook of Epilepsy*. 2nd ed. New York:Churchill Livingstone, 1982:68-88.
23. Michael A, Geroer MD, Benjamin C. The child with a simple febrile seizure. *American Journal of disease of children* 1981;135:431-433.
24. Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain and Development* 1998;20:265-274.
25. Yayla V, Çakmak G, Apak İ, Ateş U, Erdoğan F. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülziyon prevalansı. *Yeni Symposium* 1997;35:11-13.

26. Gökyiğit A, Çalışkan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülsiyon prevalansı. Tıp Fak Mecmuası 1985;48:102–107.
27. Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped Sp Iss 2003;1:119-127.
28. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swaiman KF, Ashwal S (eds). Pediatric Neurology (third ed). St Louis: Mosby, 1999, pp 676-681.
29. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Eng J Med 1992;327:1122-1127.
30. Apak S. Febril konvülsiyonlar. Pediatrik epileptoloji ve antikonvulzif ilaç tedavisi. Sanal Basımevi, İstanbul 1986;93-107.
31. Volman HB. Febril convulsions. BMJ. 1993;306:1743-1745.
32. Robinson R. Febril convulsions. BMJ 1991;303:1345-1346.
33. Swaiman KF. Pediatric Neurology. Principles and Practice. Second edition 1994;1:565-569.
34. Ingrid E. Scheffer, Yue-Hua Zhang, Floor E. Jansen, Leanne Dibbens. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? Brain Development 2009; 31: 394–400.
35. Scheffer I, Berkovic S. Generalized (genetic) epilepsy with febrile seizures plus. In: Engel JJ, Pedley T, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott, Williams Wilkins; 2008: 2553–2258.
36. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. Brain 2007;130:100–109.
37. Millichap JG. Mechanism of febrile seizure. Brain Dev. 2009 Jul 10.
38. Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. Epilepsia 1988;29:307-310.
39. Nelson BK, Ellenberg JH. Febrile Seizures in Pediatric Epileptology Ed. FE reifus John Wright PSG Inc. Boston-Bristol-London 1983.
40. Tezer H. Aşılar. Katkı Pediatri Dergisi 2006;28:573-590.

41. Livengood J, Mullen JR, White JW. Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr* 1995;127:518-525.
42. Yalaz K. Çocukluk çağında epilepside prevalans. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 6: 447-452.
43. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY. Family history and recurrence of febrile eizures. *Arch Dis Chid.* 1994;70:395-399.
44. Forsgren L, Son K. A prospective incidence study of febrile convulsion. *Acta Paediatr cand* 1990;79:550-557.
45. Solomon GE, Kulth H, Plum F. Febrile seizures in clinical management of suizures. WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto 1983.
46. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked sizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. Febrile seizures. San Diego : Academic Press, 2002:153-168.
47. Bell WE, Mc Cormick WF. Neurologic infections in children Eds. Bell and Mc Cormick WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto-Sydney. 1981
48. Cremades A, Menserrat F. Free aminoacids in the cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Neuropediatrics* 1989;20:129-131.
49. Kenneth F. Febrile seizures. *Pediatric Neurology Principles and Practice* 1. 1989;439-442.
50. Forsgren L, Sidenvall R. Febril seizures incident genetical and social aspects. *Neuropediatrics* 1990;21:153-159.
51. Junko Nakayama, Tadao Arinam . Molecular genetics of febrile seizures *Review Epilepsy Research* 2006; 70: 190–198.
52. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-30.
53. C Waruiru, R Appleton, Review Febrile seizures, *Arch Dis Child* 2004; 89: 751–756.



54. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002;58:1426-1428.
55. Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A, Genton P, Szepietowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GESF+(generalized epilepsy with febrile seizures plus) . *Epilepsia* 2002; 43: 581-586.
56. James G Heida, Solomon L Moshe, Quentin J Pittman. The role of interleukin-1b in febrile seizures. *Brain Development* 2009;31: 388–393.
57. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:810-816.
58. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T et al. Increased IL-1 Production From dsRNA stimulated Leukocytes in Febrile Seizures *Pediatr Neurol* 2006; 35:102-106.
59. Köse G, Güven A, Doru U, Kızılateş S. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi* 2001;18:145-147.
60. Haspolat S, Baysal Y, Duman O, Coşkun M, Tosun O. Interleukin-1 alpha, Interleukin-1 beta and Interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol* 2005;20:565-568.
61. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arginin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990; 12:544-546.
62. Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev* 1990;12:542-543.
63. Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1092-1098.

64. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Development*. 2008;30: 47–52.
65. Sezer RG. Febril konvüziyonlu çocuklarda serum çinko düzeyleri. Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi İstanbul 2005.
66. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish FA. Iron status: a possible risk factor for the first febrile convulsion. *Epilepsia* 2002;43:740-743.
67. Akgün B. Beş ay- Beş yaş arasındaki çocuklarda febril konvüziyon ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması. Haydarpaşa Eğitim hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi İstanbul 2005
68. Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology* (2nded). Thessaloniki: Giahoudi-Giapouli.o.e.1999:460-466.
69. 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.
70. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain Dev* 1996;18:438-449.
71. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Febrile Convulsion Practice Parameter: long term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307-1309.
72. 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.
73. Alqudah AA. Value of brain CT scan in children with febrile convulsions. *J Neurol Sci* 1995;128:107-110.
74. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-133.

75. Chaure MR, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia* 2007; 48: 1652-1663.
76. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006;367:499-524.
77. İçağasioğlu DF. Status Epileptikus. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4:34-41.
78. Okumura A, Takemoto K, Ozaki T. Serum beta 2-microglobulin and neopterin levels in children with febrile illness: their relation to influenza and febrile convulsion. *J Pediatr Neurol* 2003;1:35-38.
79. Lahat E, Katz Y, Brutritzer T. Recurrent seizures in children with shigella associated convulsions. *Ann Neurol* 1990;28:393-395.
80. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;5:209-216.
81. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile convulsion: a meta-analysis review. *J Pediatr* 1990;116:329-337.
82. Pavlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos M, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Development* 2008;30: 7–13.
83. Royal College of Physician and British Pediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever *BMJ* 1991;303:634-636.
84. Murthy JM. Refractory status epilepticus. *Neurol India* 2006:387-398.
85. Mayer SA, Clapssen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: Frequency, risk factors and impact of outcome. *Arch Neurol* 2002;59:205-210.
86. Claasen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: A systematic review. *Epilepsia* 2002;43: 146-153.

87. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR et al. Treatment of febrile convulsion: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001;108:1080-1088.
88. Campbell A, Mc Intosh C. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1992.
89. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996;18:479-484.
90. Visudtibhan A, Chiemchanya Visudhiphan P et al. Serum diazepam level after oral administration in children. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 4:1065-1070.
91. Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Development* 2009; 31: 414–418.
92. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-1376.
93. Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002;100:317-319.
94. Celine M. Dube, Amy L. Brewster, Tallie Z. Baram. Febrile seizures: Mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Development* 2009;31: 366–371.
95. Tarkka R, Paakko E, Pyhitinen J. Febrile seizure and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215-218.
96. Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*. 1994:25-62.
97. Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions . *Mayo Clin. Proc.* 1998;63:381-389.

98. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1042-1046.
99. Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999;10:77-83.
100. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(suppl):625-630.
101. Kılınç K. Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985;2:59-89.
102. Cadenas E. Biochemistry oxygen toxicity. *Annu. Rev. Biochem.* 1989;58:79-110.
103. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. *Lab Invest* 1982;47:412-426.
104. Seven A, Candan G. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu. *Klinik gelişim* 1995;8:3906-3911.
105. Sokol RJ, Deveraux M, Khandwala R, O'Brien K. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 1993;17:869-881.
106. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992, Prof. Dr. Ahmet Bilge Ek Sayısı :340-350.
107. Koster JF, Biemond P, Stam H. Lipid peroxidation and myocardial ischaemic damage: Cause or sequence? *Am J Cardiol* 1995;68:253-260.
108. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
109. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987;45:337-351.
110. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;15:129-135.

111. Henderson LM, Chappell, Jones TG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988;251:563-567.
112. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-647.
113. Dormandy TL. In praise of peroxidation. *The Lancet* 1988;12:1126-1128.
114. Kunimoto F, Morita T, Ogawa R et al. Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circ Shock* 1987;21:15-22.
115. Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989;47:471-475.
116. Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH et al. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol)* 1994;266:799-806.
117. Liu KZ, Cuddy TE, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart Journal* 1992;123:285-290.
118. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction of free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:479-480.
119. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol* 1993;8:51-66.
120. Erden M. Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992;12:201-207.
121. Mihmanlı A. Astımlı Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri. *Toraks Dergisi* 2003; 4:264-268.
122. Cabellos PI, Trivier JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992;38:66-70.

123. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM et al. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Anal Biochem.* 1990;184:193-199.
124. Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com* 1980;96:1116-1122.
125. Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980;93:480-489.
126. Best A, Haenen G. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991;91:25-135.
127. Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Neyzi O, Ertuğrul T(eds). *Pediatrici-Cilt 1. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,* 2002:167-182.
128. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*1991;87: 339-351.
129. Sunde RA. Selenium. In: O'Dell BL. *Handbook of nutritionally essential mineral elements.* New York: Marcel Dekker Inc, 1997: 493–556.
130. Burk RF, Hill KE. Regulation of selenoproteins. *Ann Rev Nutr.* 1993;13: 65-81.
131. Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of dietary selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999;19: 1-16.
132. Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med.* 1994; 15:293-376.
133. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42–47.
134. Hughes DA. Dietary antioksidants and human immune functions. *Nutrition Bulletin* 2000;25:35-41.
135. Giessel- Nielsen G. Effects of selenium supplementation of field crops. In *environmental chemistry of selenium NY.* 1998;99-112.

136. Reilly C. Selenium in food and health. London: Blackie Academic and Professional, 1996.
137. Combs Gf Jr, Combs SB. Selenium in foods and feeds. In: The role of Selenium in Nutrition. NY Acad Pres. 1986;127-177.
138. Gibson RS, De Wolfe MS. The dietary trace metal intake of some Canadian fulterm and low birth weight infants during the first 12 months of infancy. Can Diet Assoc 1980;206-215.
139. Levander OA. A global view of human selenium nutrition. Annu Rev Nutr. 1987;7:227-250.
140. Robberecht HJ, Deelstra HA. Factors influencing blood selenium concentrations: a literature review. J trace Elem elevtoty health Dis. 1994;8:129-143.
141. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infantf and children. Clin Chem 2002;48:555-560.
142. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. Am J Clin Nutr 2005;81:829-834.
143. Safaralizadeh R, Kardar GA, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. Nutr J 2005;4:32.
144. Van Vleet JF, Ferrans VJ. Etiologic factors and pathologic alterations in selenium- vitamin E deficiency and excess in animals and humans. Biol Trace Elem Res. 1992;33:1-21.
145. Ge K, Xue A, Bai J, Wang S. Kehan disease-an endemic cardiomyopathy in China. Virchows Arch. 1983;401:1-15.
146. MO DX. Pathology and selenium defieny in Kashin Beck disease. Acta Acad Med Xian. 1985:32-38.



147. Beck MA, Leander OA. Host Nutritional status and its effect on a viral pathogen. *J Infect Dis.* 2000;182:93-96.
148. Keshan Diseases Research Group. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J.* 1979;92:477-482.
149. Beck MA, Esworthy RS, Ho Y-S, Chu F-F. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J* 1998; 12: 1143–1149.
150. Lalonde L, Jean Y, Roberts KD, Chapdelaine A, Blau G. Fluorometry of selenium in serum or urine. *Clin Chem* 1982;28:172-174.
151. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1: 433–436.
152. Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15: 370–374.
153. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEBJ* 2001;15:1481-1503.
154. Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 121–128.
155. Castano A, Ayala A, Rodriguez-Gomez JA, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int* 1997; 30: 549–555.
156. Weber GF, Maertens P, Meng X, Pippenger CE. Glutathioneperoxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet* 1991; 337:1443–1444.
157. Ramaekers VTH, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217–223.
158. Finley JW, Penland JG. Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 11–27.

159. Benton D, Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1092–1098.
160. Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 121–128.
161. Castano A, Ayala A, Rodriguez-Gomez JA, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int* 1997; 30: 549–555.
162. Weber GF, Maertens P, Meng X, Pippenger CE. Glutathioneperoxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet* 1991; 337:1443–1444.
163. Ramaekers VTH, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractible seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217–223.
164. Kovacs R, Schuchmann S, Gabriel S, Kann O, Kardos J, et al. Free radical-mediated cell damage after experimental status epilepticus in hippocampal slice cultures. *J Neurophysiol* 2002;88:2909–2918.
165. Naziroglu M. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochem Res* 2007;32:1990–2001.
166. Brown MR, Cohen HJ, Lyons JM, Curtis TW, Thunberg B, Cochran WJ, Klish WJ. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long term parenteral nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition* 1986;43:549–554.
167. Oztas B, Kilic S, Dural E, Ispir T. Influence of antioxidants on the blood–brain barrier permeability during epileptic seizures. *Journal of Neuroscience Research* 2001; 66:674–678.
168. Stella L Volpe, Joan I Schall, Paul R Gallagher, Virginia A Stallings, Bergving C. Nutrient Intake of Children with Intractable Epilepsy Compared with Healthy Children. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1014-1018.

169. Shams S, Ashrafi MR, Nori M, Irani H, Ashtiani MTH, et al. Selenium and glutathione peroxidase deficiency in epileptic children. *Iran J Pediatr* 2007;17:173–178.
170. Volpe SL, Schall JI, Gallagher PR, Stallings VA, Bergqvist AGC. Nutrition intake of children with intractable epilepsy compared with health children. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1014–1018.
171. Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl<sub>3</sub>-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia* 1990;31:15-26.
172. Maertens P, Dyken P, Graf W, Pippenger C, Chronister R, Shah A. Free radicals, anticonvulsants, and the neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Am J Med Genet* 1995;57:225-228.
173. Willmore LJ, Rubin JJ. Antiperoxidant pretreatment and ironinduced epileptiform discharges in the rat: EEG and histopathologic studies. *Neurology* 1981;31:63-69.
174. Nicol C, Herdman J, Sattar N, et al. Changes in concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery: further evidence for a negative acute phase response. *Clin Chem* 1998; 44: 1764–1766.
175. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem* 1977; 7: 35–56.
176. Clark LC, Cantor KP, Allaway WH. Selenium in forage crops and cancer mortality in US counties. *Arch Environ Health* 1991; 46: 37–42.
177. Clark LC, Combs Jr GF, Turnbull BW, et al, Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1957–1963.

178. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2000 (in press).
179. Peretz A, Neve J, Duchataeu JP, Famaey JP. Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation: preliminary observations. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 281–286.
180. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterstrom O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy* 1993; 48: 30–36.
181. Kocabaş CN. Tekrarlayan Vizingli Çocuklarda serum selenyum düzeyleri. Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Pediatrik Alerji BD Uzmanlık Tezi 2002 Ankara
182. İçağasıoğlu D, Toksoy HB, Tanzer F, Baskın E. Sivas Yöresinde Febril Konvülsiyonların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1994; 16: 261-263.
183. Sherifa A. Hamed, Moustafa M. Abdellah. Trace Elements and Electrolytes Homeostasis and Their Relation to Antioxidant Enzyme Activity in Brain Hyperexcitability of Epileptic Patients. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 349 – 359.
184. Zhi-Xian Yang and Jiong Qin. Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004;315: 349–355.
185. Akarsu S, Yılmaz S, Ozan S. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children. *Pediatr Neurol* 2007;36:307-311.
186. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, et al. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. *Epilepsy Research* 2002; 48: 71–75.
187. Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi S, Gokçay E, Ozcan O, et al. Plasma Trace Element, Plasma Glutathione Peroxidase and Superoxide Dismutase Levels in Epileptic Children Receiving Antiepileptic Drug Therapy. *Epilepsia* 1995;36(6):600–604.

## EKLER

Ek 1. Anket Formu

### Febril Konvülziyon Hasta Takip Formu

**Verilen Numara:**

**Adı- Soyadı.**

**Şikâyeti-Hikâyesi:**

Hastanın yaşı:

Cinsiyeti:

Telefon no:

Konvülziyon şekli ve sayısı:

**Öz ve Soy geçmiş:**

Nöromotor gelişimi:

Aşılama:

Hastada konvülziyon öyküsü:

Ailede konvülziyon öyküsü:

**Fizik Muayene Bulguları:**

Ateş:

Na:

Ta:

(+) bulgu:

**Laboratuar:**

**Hemogram**

Beyaz küre:

Hemoglobin:

MCV:

MCH:

MCHC:

RDW:

Plt:

**P.Y:**

**CRP:**

**Biyokimya:** Kş:

Bun:

Kre:

AST:

ALT:

Na:

K:

Cl:

Ca:

Mg:

P:

Diğer:

**Kültür:**

**EEG:**

**Görüntüleme:**

**Ek 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
KLİNİĞİ  
“TEKRARLAYAN FEBRİL KONVÜLZİYON GEÇİREN HASTALARIN  
SERUM SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”  
ÇALIŞMASI İÇİN HASTA ONAM FORMU**

**Adı Soyadı:**

**Dosya Numarası:**

**Tarih:**

Febril Konvülziyon geçiren hastalarda yapılacak olan bu çalışmada planlanan tıbbi müdahalelerin Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU, Dr. Erhan BERK ve onların gözetimindeki kişiler tarafından gerçekleştirilmesine, tahlil için kullanılmak üzere gerekli miktarda (2cc) kanın alınmasına izin veriyorum. Kan alınması sonucu oluşabilecek komplikasyonlar tarafıma anlatıldı.

Çalışmayı yürüten doktorlar ve onların gözetimindeki kişiler tarafından hastanın dökümanlarının kimlik bilgileri gizli kalmak koşulu ile Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı kliniğinde saklanmasına ve gerekirse tıp bilimine hizmet amacı ile kullanılması veya yayınlanmasına izin veriyorum.

Adı Soyadı:.....  
Yakınlık Derecesi:.....

İmza:.....