

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVULSİYONLA BAŞVURAN
ÇOCUKLARDA SERUM S100B DÜZEYİ VE
OKSİDATİF DURUMUN İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhan YETKİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Kabil SHERMATOV

ŞANLIURFA

2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVULSİYONLA BAŞVURAN
ÇOCUKLARDA SERUM S100B DÜZEYİ VE
OKSİDATİF DURUMUN İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhan YETKİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Kabil SHERMATOV

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
21.06.2012 tarih ve 12085 proje numarasıyla desteklenmiştir

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Kabil SHERMATOV'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; eski A.D Başkanım Prof. Dr. Akın İŞCAN, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KOCA, Uz. Dr. Yeşim OYMAK ve Yrd. Doç. Dr. Erdal EREN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Doç. Dr. Şahabettin SELEK, Biyolog Abdullah TAŞKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Biyokimyasal ve istatistiksel analizlerin çalışılması esnasında yanımda olan değerli kuzenim Ahmet ŞİT'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ailem, eşim ve tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlhan YETKİN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Febril konvulsiyon	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe	3
2.1.2. Sıklık	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Ateş	4
2.1.3.2. Yaş	6
2.1.3.3. Genetik	6
2.1.3.4. Hipokampal lezyonlar	8
2.1.4. İmmunopatoloji	8
2.1.5. FK Tipleri ve özellikleri	10
2.1.6. Febril status epileptikus	11
2.1.7. Ayırıcı tanı	11
2.1.8. Değerlendirme	12
2.1.9. Epilepsi	15
2.1.10. Morbidite ve mortalite	16
2.1.11. Tedavi	16
2.1.12. Ailenin eğitimi	19
2.2.S100B proteinleri	20
2.2.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	22

2.2.2. S-100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri	23
2.3. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	28
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri	29
2.3.1.1. Superoksit Radikali	30
2.3.1.2. Hidrojen Peroksit	30
2.3.1.3. Hidroksil Radikali	30
2.3.1.4. Singlet Oksijen	31
2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	31
2.3.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	32
2.3.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	33
2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	33
2.3.2.4. Total oksidan durum (TOS)	34
2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	35
2.3.3.1. Antioksidan Sistemler	35
2.3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	36
2.3.3.1.1.1. Superoksit Dismutaz (SOD)	36
2.3.3.1.1.2. Katalaz (CAT)	37
2.3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	37
2.3.3.1.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	38
2.3.3.1.1.5. Glutasyon Reduktaz (GR)	38
2.3.3.1.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	38
2.3.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	39
2.3.3.1.2.1. Glutasyon (GSH)	39
2.3.3.1.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)	39
2.3.3.1.2.3. Vitamin E (Tokoferol)	39
2.3.3.1.2.4. Vitamin A (Beta Karoten)	39
2.3.3.1.2.5. Seruloplazmin	40
2.3.3.2. Total Antioksidan Durum (TAS)	40
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	42
3.2. S100B Protein Düzeyi Ölçümü	44

3.3. Toplam Antioksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TAS)	44
3.4. Toplam Oksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TOS)	44
3.5. Oksidatif Durumun Hesaplanması	45
3.6. Yapılan İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Febril konvulsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri	8
Tablo 2. Basit ve komplike febril konvulsiyonların özellikleri	10
Tablo 3. İlk febril konvulsiyonda risk faktörleri	14
Tablo 4. Febril konvulsiyon tekrar riskini arttıran faktörler	14
Tablo 5. Beyine özgü proteinlerin biyokimyasal özellikleri ve hücre içi fonksiyonları	20
Tablo 6. S100 Protein ailesi ve genel etkileri	26
Tablo 7. Oksijen türevi bileşikler	29
Tablo 8. Febril konvulsiyon ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet değerleri dağılımı	46
Tablo 9. Febril konvulsiyonlu hastalarda ateş etkenleri	46
Tablo 10. Febril konvulsiyonlu hastaların aile öyküsünde epilepsi oranı	47
Tablo 11. Febril konvulsiyonla başvuran hastalar ve kontrol grubunun S100B, TAS, TOS ve oksidatif durum parametrelerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı	21
Şekil 2. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler	22
Şekil 3. S100B proteinlerinin ekstraselüler alanda etkileri	24
Şekil 4. S100B'nin ekstraselüler alandaki konsantrasyonuna bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü	25
Şekil 5. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları	32

KISALTMALAR

5-HİAA	5 –hidroksiindol asetik asit
AGE	Akut gastroenterit
AH	Alzheimer hastalığı
AOM	Akut otitis media
BFK	Basit febril konvulsiyon
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CAT	Katalaz
Cu	Bakır
DBT	Difteri-boğmaca-tetanoz aşısı
DNA	Deoksiribonukleik asit
EEG	Elektroensefalogram
EF-el	Elengasyon faktör
Fe	Demir
FK	Febril konvulsiyon
FSE	Febril status epileptikus
GABA	Gama aminobütirik asetik asit
GESF+	Genearlised epilepsy with febrile seizures plus
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon reduktaz
GST	Glutasyon transferaz
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipoklorid
I.V.	İntravenöz
IgA	Immunglobulin A
IL-1	İnterlökin-1
IL-1- α	İnterlökin-1 alfa
IL-1- β	İnterlökin-1 beta
IUGB	Rahim içi büyüme geriliği
İLAE	Uluslararası epilepsi ile savaş derneği
JTKN	Jeneralize tonik klonik nöbet
KFK	Komplike febril konvulsiyon
KKK	Kızamık kabakulak kızamıkçık aşısı
LOOH	Lipid hidroperoksit
LP	Lomber ponksiyon
M.Ö.	Milattan önce
MDA	Malonildialdehit
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi

MTS	Mesial temporal skleroz
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid
NF_κB	B hücreleri ile aktive olmuş nükleer faktör kapa hafif zincir
NIH	National institute of health
NMDA	N-metil D aspartik asit
NO	Nitrik oksit
NO ₂	Azot dioksit
O ₂	Singlet oksijen
O ₂ ⁻	Süperoksit radikal
O ₃	Ozon
OH ⁻	Hidroksil radikal
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
RAGE	İleri reseptör glikasyon ürünü
RCOO	Organik peroksit radikal
RO	Alfoksil radikal
ROO	Peroksil radikal
ROS	Reaktif oksijen türleri
SCN1A	Sodyum kanal subunit 1A mutasyonu
SCN1B	Sodyum kanal subunit 1B mutasyonu
SSPE	Subakut sklerozan panensefalit
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total antioksidan status (durum)
TOS	Total oksidan status (durum)
TBARS	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
U.V.	Ultraviyole
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu

ÖZET

FEBRİL KONVULSİYONLA BAŞVURAN HASTALARDA

SERUM PROTEİN S100B VE OKSİDATİF DURUMUN

İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İlhan YETKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipi febril konvülsiyondur. Süt çocuğu ve erken çocukluk döneminden önce santral sinir sistemini ilgilendiren herhangi bir hastalık ve elektrolit düzensizliği olmaksızın, ateşin eşlik ettiği nöbet tipi olarak tanımlanmaktadır. Aktif oksijen metabolitlerinin ortaya çıkışı ve antioksidan savunma mekanizmalarının aktivitesinin azalmasının nöbet riskini arttırabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Nöbet ile tetiklenen nöronal disfonksiyonun etiyolojisinde rol oynayabilecek bir mekanizma olarak oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif hasar antioksidan enzimlerdeki değişiklikler ve bunun sonucu olarak artan lipid peroksidasyonun nörolojik hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği tespit edilmiştir. Literatürde febril konvülsiyonlarda oksidatif stresin derinleşmesine ve buna bağlı olarak hücre hasarına bir adım olacağı hakkında tahminler vardır. Ancak bu çalışmalarda lipid peroksidasyonun basamakları ayrı ayrı çalışmış olup bir bütün olarak TAS, TOS ve genel oksidatif durum incelenmemiştir.

Hücre hasar markeri olan protein S100B ise esas olarak astrositlerce üretilen nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı bir glikopeptittir. Protein S100B bir asidik protein olup sinirsel gelişim ve beynin onarımında önemli bir faktördür. Sekrete edilmiş glial S100B'ler düşük (Nanomolar) konsantrasyonlarda nöronun gelişimini uyarır. Aksine, ekstraselüler protein S100B'nin yüksek (mikromolar) seviyelerinde ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler. Basit, komplike olmayan febril konvülsiyonlarda oksidatif stres durumu ve serum protein S100B seviyesi arasında bağlantıyı araştıran çalışmaları ulaşabileceğimiz literatürde rastlamadık. Bu nedenle

çalışmamızda febril konvulsiyonlu hastalarda oksidatif stres durumunu ve hücre hasarı markeri olarak protein S100B düzeyini beraber inceleyip, ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya yaşları 5 ay - 6 yaş arasında kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk ve febril konvulsiyonla başvuran 30 hasta çocuk alındı. Tetkikler için periferik venöz kan febril konvulsiyon geçirdikten sonra ilk 2 saat içinde alınıp, ayrılan serumunda TAS, TOS ve oksidatif durum Ö. Erel yöntemi ile çalışıldı. Kandaki protein S100B düzeyi ELISA kitleri yardımıyla ölçüldü. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Febril konvulsiyon hastalarında TAS, TOS seviyeleri ve oksidatif durum indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,044$, $p < 0,001$, $p < 0,041$). Serum S100B seviyelerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,340$).

Sonuç: Bu çalışma febril konvulsiyonlu hastalarda oksidatif stres göstergeleri olarak TAS, TOS ve oksidatif durumun indeksinin çalışıldığı ilk klinik çalışmadır. Febril konvulsiyonla başvuran hastalarda TAS TOS ve oksidatif durumun kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. Serum S100B seviyesi ise önceki çalışmalarda da saptandığı gibi kontrol grubuyla farklı değildi. Bu sonuç febril konvulsiyon durumu yükselmiş oksidatif stres ile bağlantılı olduğu, ancak beyin hasarının erken göstergesi olan serum protein S100B seviyesini değişmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: çocuk, febril konvulsiyon, S100B proteini, oksidatif durum, TAS TOS.

SUMMARY
RESEARCH RELATIONSHIP PROTEIN S100B SERUM LEVELS
AND OXIDATIVE STATE
IN CHILDREN WITH FEBRILE SEIZURE
İLHAN YETKİN MD

Department of Pediatrics, Medical Specialization Thesis

Background and Objective: The most common type of seizures in childhood is febrile convulsions. Infant and early childhood central nervous system diseases and abnormalities in electrolytes without any is defined as a type of seizure accompanied by fever. Recent studies of oxidative damage changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation increased as a result, was found to play a role in the pathogenesis of neurological diseases. The emergence of active oxygen metabolites and reduced activity of the antioxidant defense mechanisms, there are data suggesting that increase the risk of seizures. Oxidative stress may play a role in the etiology of seizure-induced neuronal death occurs as a mechanism. In the literature febrile convulsion may cause oxidative stress, and there are predictions about next step in cell damage. However, previous studies have worked steps of lipid peroxidation but have not examined overall TAS, TOS and oxidative status.

Cell damage marker S100B is mainly produced in the neurons and glia that impact on the paracrine and autocrine binding of calcium binding glycopeptide. Secreted from glial S100B's stimulates the development neurons better at low (nanomolar) concentrations. On the contrary, high (micromolar) levels of extracellular S100B's stimulates the expression of proinflammatory cytokines and induces apoptosis. We can't find in the literature that can be conducted, studies investigating the link between serum protein S100B levels of oxidative stress status simple uncomplicated febrile seizures.

Method: In this study has admitted between ages 5 months-6 years of age with febrile convulsion were 30 patients and 30 healthy children as a control group. Measurement of serum S100B was measured by ELISA kits. TAS, TOS and oxidative status has studied at peripheral venous blood by the method of Ö.Erel. In this study, statistical analyzes were performed using SPSS 21.0 and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Patients with febrile convulsions TAS, TOS levels and oxidative status were significantly higher than the control group (respectively $p < 0,044$, $p < 0,001$, $p < 0,041$). Serum S100B levels were not significantly different compared to the control group ($p < 0,340$).

Conclusions: This study in patients with febrile convulsions is the first clinical trial to try TAS, TOS and oxidative status. We found TAS, TOS and oxidative status significantly higher than the control group. Serum S100B levels did not differ from the control group, as determined in previous studies. This result shows that febrile convulsion causes oxidative stress but does not increase the level of serum S100B.

Keywords: child, febrile seizures, S100B protein, oxidative status, TAS, TOS.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipi febril konvülsiyonlardır (FK). Süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde (altı ay – beş yaş arası çocuklarda), santral sinir sisteminde her hangi bir organik patoloji ve elektrolit düzensizliği olmaksızın, ateşin eşlik ettiği nöbet tipi olarak tanımlanmaktadır. Konvülsiyon eşiğinin düşük olduğu, enfeksiyonlara eğilimin daha sık ve ateş yanıtının daha yoğun olduğu erken çocukluk döneminde daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı % 2-5 olup, 18 ay civarında pik yapar. Nöbetler çoğu kez 5 dakikadan kısa sürmekle beraber % 5 kadarı 30 dakikayı geçebilir (Febril status epileptikus). Irk ve cinsiyet farkı çok belirgin olmamakla birlikte Asya ırkında ve erkek çocuklarda daha sık görülür (1-3). Febril konvülsiyonların meydana geliş nedeni halen açıklığa kavuşmamıştır. En çok üzerinde durulan konu genetik yatkınlıktır. Nöbetler genellikle ateşle seyreden bir enfeksiyon hastalığının ilk gününde gelişir. En sık olarak viral enfeksiyonlarla birlikte meydana geldiği bilinmektedir. Human herpes simpleks virusu, 6. hastalık virusu ve Shigella gastroenteriti ile birlikte daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Tüm FK'ların 1/3'ü tekrarlama özelliği gösterir. Nöbetlerin komplike olması, ailede epilepsi öyküsünün bulunması veya nörolojik bir hastalığın varlığı ileri dönemde epilepsi gelişmesi için başlıca risk faktörleridir. İkinden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda afebril nöbet gelişme oranı % 10 olarak kabul edilmektedir (6-8).

S100B proteini intraselüler bir glikoproteindir. Asidik yapıda olup kalsiyum bağlayıcı olarak bilinir, ancak çinko ve bakır bağlayıcı özellikleri de vardır. 10-20 kDa ağırlığındadır. Homodimerler veya heterodimerler oluşturur. Tipik bir protein S100 geni üç egzondan meydana gelir. S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynar (101). S100 protein ailesi kalsiyum bağlayan proteinlerin en geniş alt grubu olup 20'ye yakın değişik tipleri tanımlanmıştır. S100B ve S100A12'nin son zamanlarda tespit edilen bir yüzey reseptörüne bağlanarak sinyal mekanizmalarını başlattığı düşünülmektedir. Protein S100B astrosit, oligodendrosit ve schwann hücrelerinden sentezlenir. Total beyin proteinlerinin % 0,2'sini oluşturur. Protein S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. Protein S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (104, 107). S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif, yüksek dozda ise nörotoksik etkisi

vardır. S100B proteininin anne sütünde de bulunması nöroprotektif etkisini desteklerken belirli bir konsantrasyon düzeyinin üstünde nörotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (114). Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeyindeki S100B proteininin nöroprotektif etkili olduğu ancak mikromolar konsantrasyonunda ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir (118, 121). Hipoksik beyin zedelenmesini erken dönemde gösterebilmektedir. MSS’de en yoğun olarak glial dokuda bulunur. Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (119, 122, 123).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Literatürde febril konvulsiyonun oksidatif strese neden olabileceği ve sonraki hücre hasarına bir adım olacağı hakkında tahminler vardır (202, 242). Biz çalışmamızda febril konvulsiyonlu hastalarda oksidatif stres durumunu ve hücre hasarı markeri olarak protein S100B düzeyini beraber inceleyip ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL KONVÜLSİYON

2.1.1. Tanım ve Tarihçe:

Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağının en sık gözlenen, yaşa bağımlı, benign ve ateş yükselmesi ile ortaya çıkan konvülsiyon şeklidir (1-7). Başka bir tanıma göre de FK 6 ay – 5 yaş arası çocuklarda oluşan merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu veya başka bir etken olmaksızın ateşli dönemde ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanır (4, 5, 8, 9). Febril konvülsiyondan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kanunlarında, Hipokrat tarafından da M.Ö. 5. yüzyılda bahsedilmektedir. Yedi yaş altı akut ateşli çocuklarda görüldüğü, daha büyük çocukların ve yetişkinlerin ateşli konvülsiyona dirençli olduğundan bahsedilmiştir (3, 10-12). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ve NIH (National Institute of Health)'e göre febril konvülsiyon; 3 ay ile 5 yaş arasında görülen MSS enfeksiyonu, akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülsiyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanmıştır (13-27). Epidemiyolojik çalışmalarda FK alt yaş sınırı en erken 1 ay olarak alınmıştır. Yaş için kesin üst sınır belirlenememiştir. Yedi yaşından sonra görülmesi çok nadirdir. Çocukların % 50'sinde ilk 2 yılda başlamaktadır. En sık 18–22 ayda görülmektedir (1, 6, 12, 18, 19, 22, 24). Ateş 38,5 °C'nin üstündedir ve konvülsiyon genellikle ateş yükseldikten sonraki 1-2 saat içinde, nadiren 1 saatten önce gelişir. Bazen ateş düşerken de görülebilir. Ateş yükseldikten 24 saat sonra nadiren görülmektedir (1, 3, 19, 20, 21).

2.1.2. Sıklık:

Febril konvülsiyonlar tüm çocukların % 4–5'inde görülmektedir (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da % 2–5, Japonya'da % 6–9, Marianna Adaları'nda ve Guam'da % 14 sıklıkta bildirilmiştir (28, 29). Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diyarbakır'da yaşları 6–14 arasında değişen toplam 5256 ilkökul çocuğunda % 8,9, İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde ise % 5,5 bulunmuştur (1, 9, 30, 31). Febril konvulziyon sıklığının ülkeler

arasında bu kadar farklı bulunmasının nedeni bilinmemektedir, çeşitli etkenler (enfeksiyöz ajanlar, lokal çevresel faktörler, genetik nedenler) suçlanmaktadır (1, 28). Gelişmekte olan ülkelerdeki veriler çok sınırlıdır çünkü bu ülkelerde özellikle falciparum malarya enfeksiyonuna bağlı olarak görülen akut semptomatik (enfektif) nöbetin basit FK'dan ayırımını yapmak çok zordur. Sosyoekonomik durum febril konvülsiyon sıklığını etkilemez. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı ortalama 1,4:1'dir (3). Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1). Prenatal dönemde annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı FK riskini arttırmaktadır. Ayrıca birinci veya ikinci derece akrabalarında FK öyküsü olması, 30 gün veya daha uzun süre yenidoğan bakım ünitesinde kalma öyküsü, gelişme geriliği bulunması, kreşte bakım görmesi de FK riskini arttırmaktadır (2, 4, 5). Bu risk faktörlerinden ikisine sahip olan çocukların en az bir kez FK geçirme riski % 28'dir (8). Doğum sırasındaki komplikasyonlar ise FK üzerinde daha az etkili olmaktadır (32).

2.1.3. Etiyoloji:

Febril konvülsiyonların nedeni hala bilinmemektedir. Anormal prenatal veya natal olaylar febril nöbet oluşumunu, klinik görünümünü ve prognozu etkileyebilir (27). Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada gebelikte sigara içiminin bebekte febril nöbet riskini arttırdığı gösterilmiştir (28). Postnatal dönemde bebeğin pasif içiciliği sonucu sık akciğer enfeksiyonu geçirilmesi ile FK sıklığının arttığı görülmüştür. Etiyopatogenezinde birçok faktör bulunmasına rağmen en önemlileri ateş, yaş, genetik eğilim ve hipokampal lezyonlardır. Febril konvülsiyonlu çocukların % 50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır (29).

2.1.3.1. Ateş:

Febril konvülsiyon ateşin ortaya çıkmasından önce olabileceği gibi ateşli hastalığın seyrinde erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilir (46). Hastaların % 75'inde rektal ateş 39,2 °C üzerinde, % 25'inde ise 40 °C ve daha yüksek bulunmuştur (34). Daha düşük vücut sıcaklıklarında nöbet geçiren çocuklarda febril nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir (35). Ateşin derecesi kadar yükselme hızı da önemlidir (36). Febril konvülsiyon, çocukların

yarısından fazlasında ateşin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde, sıklıkla da ilk saatlerde görülmektedir. Çocukların 1/3'ünde annelerin önceki ateşin farkında olmadığı ve konvülsiyonların ilk yakınma olduğu belirlenmiştir (34). Ateş ile FK gelişiminde prostaglandin E2'nin (PGE2) rolü olabileceği öne sürülmektedir ve FK geçiren hastaların BOS'larında PGE2 düzeylerin arttığı bildirilmiştir ancak kesin bir kanıt bulunamamıştır (37). Febril konvülsiyonlarda ateşin nedenleri arasında en sık viral etkenlerle oluşan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), akut gastroenteritler (AGE), egzantema subitum (roseola infantum), akciğer enfeksiyonu ve kızamık yer almaktadır (38, 39, 40, 56). Japonya'da yapılan 118'i erkek, 79'u kız toplam 197 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar FK'ü 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. Konvülsiyon gelişmesine bile viral hastalık seyri sırasında elektroensefalografide anormal bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (57). Örneğin Rotavirus hem febril hem de afebril konvülsiyona sebep olmaktadır. Konvülsiyonun mekanizması tam olarak bilinmezken Rotavirusun MSS'ine direkt invazyon yaparak, nöron, astrosit ve endotel hücreleri enfekte ettiği, kan-beyin bariyerini bozarak ensefalopati yapabileceği de öne sürülmüştür. Bakteriyel enfeksiyonlar daha az sıklıkla FK'a neden olmaktadır. Buna rağmen gizli bakteriyemiler akılda tutulmalıdır (41, 50, 51). Bazı spesifik enfeksiyonlarda FK'a daha sık rastlanmakta ve karakteri farklı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada Shigella dysenteria enfeksiyonlarında febril konvülsiyon görülme insidansı % 19,7, diğer bir çalışmada da % 30 olarak tespit edilmiştir (42, 43). Ancak bu hastalarda nöbetin nedeninin ateş ya da nörotoksik bir ensefalopati olup olmadığı kanıtlanamamıştır (42). Son yıllarda Herpes tip 6 ve Herpes tip 7 enfeksiyonları ile oluşan roseolanın FK'a neden olduğu sıkça bildirilmektedir (1, 52-55). Egzantema subitum olguları % 14-20 oranında FK ile birlikte görülmektedir. Kabakulak suçuceği ve boğmacada FK insidansı düşük, üriner enfeksiyonlarda ise yok denecek kadar azdır (3).

Aşılardan dolayı ortaya çıkan ateş FK'ları provoke edebilir ve aşılar konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Aşılama sonrası görülen nöbetlerin hemen hemen hepsi febrildir. Aşı sonrası FK geçiren çocukların yarısından fazlasında ya geçirilmiş bir FK veya ailede FK öyküsü tespit edilmiştir. Boğmaca aşısına bağlı FK riski 3-7/10.000 olarak bildirilmiştir (44). Genellikle difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) aşısı sonrası 48 saat içinde FK görülmektedir asellüler aşı ile bu risk azalmaktadır. Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşıları FK'la

birlikteliği daha azdır. KKK aşılmasından 6-11 gün sonra geçirilen konvülsiyon nedeniyle hastaneye yatırılan olguların % 67'sinde konvülsiyonun, aşının kızamık komponentine bağlı olduğu bilinmektedir (46). Ailede FK öyküsü bulunan ve FK geçiren çocukların % 1,4'ünde son iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır (45- 49).

2.1.3.2. Yaş:

Febril konvülsiyonların önemli özelliği yaşa bağımlı olmasıdır. En sık altı ay-beş yaş arası çocuklarda görülmektedir. En yüksek insidans hayatın ikinci yılındadır (34, 58, 59). Epidemiyolojik çalışmalarda FK alt yaş sınırı en erken 1 ay olarak alınmıştır. Yaş için kesin üst sınır belirlenememiştir (1, 5-7, 12). Febril konvülsiyonun 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi nadirdir ve görülme oranı % 3 ile % 4 arasındadır (18, 22, 61, 62). Beş-altı aylıktan önce görülenlerde beraberinde MSS enfeksiyonu olma olasılığı yüksektir (3, 42). 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 ve bunların reseptörlerinin dağılımının değişerek bu sistemlerin olgunlaştığı bildirilmektedir (60). Febril konvülsiyonların 6 ay ile 6 yaş arası görülmesinin nedeni, yenidoğanda korteksin inhibitör yapıda olmasına ve herhangi bir anormal deşarjın jeneralize tonik klonik tarzda nöbet ortaya çıkaramamasına karşın yaşamın erken aylarında büyümekte ve olgunlaşmakta olan korteksin nöbet eşiğinin düşük olması ve kolayca jeneralize tonik klonik konvülsiyon ortaya çıkabilmesidir (41, 51, 52). Korteks matürasyonunun büyük kısmını tamamladığında tekrar deşarjlara dirençli hale gelir (41, 51, 52)

2.1.3.3. Genetik:

Febril konvülsiyonda aile öyküsünün olması FK'a duyarlılığı arttıran üçüncü önemli faktördür. Febril konvülsiyon etyolojisindeki genetik komponenti göstermede aile ve ikiz çalışmaları önemli veriler elde edilmesini sağlamıştır. Tekrarlayıcı FK hikayesi olan kalabalık ailelerde inkomplet geçişli otozomal dominant kalıtım, izole hastalarda ise multifaktöryel kalıtım gösterilmiştir. Febril konvülsiyonlu çocukların akrabalarında bu sendromun % 40-50 epilepsinin ise % 20-25 oranında görülebileceği bildirilmiştir (3). Febril konvülsiyon geçiren

çocukların anne ve babalarında konvülsiyon öyküsü % 17 iken, kardeşlerinde % 20-25 oranında değişmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda FK'ü tanımlayan kesin bir gen bulunamamıştır. Febril konvülsiyon öyküsü olan geniş ailelerdeki genetik çalışmalarda 8. ve 19. kromozomlarda (8q13-q21 ve 19q13.1) gen lokusu saptanmıştır (1, 18, 66, 67). Bir çalışmada 6. kromozomda basit FK'dan sorumlu gen lokusu göstermişlerdir (66). Febril konvülzyonlu çocuklarda nadir de olsa afebril konvülsiyon geçirme riski vardır. Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonunu gösteren epileptik sendrom tanımlanmıştır. GESF+ (generalized epilepsy with febrile seizures plus) adı verilen bu sendromun özelliği FK'nun 6 yaşından sonra da devam etmesi ve/veya FK ile birlikte generalize tonik klonik afebril konvülsiyonların olmasıdır. Bu çocukların ailelerinde 19q 13,1 gen mutasyonu ve sodyum kanal subunit mutasyonları (SCN1A, SCN1B) saptanmıştır (1, 22, 68, 69). Febril konvülsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri Tablo 1'de verilmiştir (63).

Tablo 1. Febril konvulsiyonların mutasyonları ve kromozomlarla ilişkileri (63)

Mutasyon	Kromozom	Klinik sendromlar	Yorumlar
FEB 1	8q13-q21	FK	
FEB 2	19p13.3	FK	
FEB 4	5q14q15	FK	FK'lu ailelerde en sık görülen lokus
SCN 1B	19p13.1	Jeneralize epilepsi ve FK plus	Genin beta 1 subunitinde voltaja bağlı Na kanalında mutasyon
SCN 1A	2q24	Basit FK	Genin alfa 1 subunitinde mutasyon
AKAP 18	6q22-q24	Basit FK	
GABA (A) Reseptör GABA 2 subunitini kodlayan GABA 2 gen		Absans epilepsi ile birlikte seyreden ve seyretmeyen FK	
1 beta (-551)		Artmış FK sıklığı	FK'un interlökin 1 beta polimorfizmi

2.1.3.4. Hipokampal Lezyonlar:

Febril konvülsiyon geçiren bazı çocuk ve nöbet geçirmeyen akrabalarında yapılan serebral görüntüleme tetkiklerinde hipokampusta asimetri saptanmıştır, ayrıca sağ ve sol hipokampus ölçülerinde de farklılık bulunmuştur. Çalışmada önceden var olan hipokampal lezyonun febril konvülsiyon eşiğini düşürdüğü ve daha sonra bu lezyonun hipokampal skleroza dönüştüğü bunun da temporal lob epilepsisine neden olduğu bildirilmiştir (68, 69). Bununla birlikte febril konvülsiyonun hipokampal lezyona neden olduğuna ait bilgi henüz kesin değildir.

2.1.4. İmmünopatoloji:

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında arjinin ve vazopressinin febril konvülsiyon patogenezinde önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir (74). Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda serum arjinin ve vazopressin düzeylerinin ateşli olup konvülsiyon geçirmeyen

çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. BOS seviyelerinde ise anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir (75). İnhibitör bir nörotransmitter olan gama aminobütirik asidin (GABA) BOS düzeylerinin 15 dakikadan uzun süren FK ve epileptiklerde düşük bulunması dikkat çekicidir (76). Febril konvülsiyon sonrası erken (iki saat) ve geç dönemde (üç-altı gün) BOS 5-hidroksiindol asetik asit (5-HİAA) düzeyleri, konvülsiyonsuz gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Epileptiklerde de 5-HİAA düzeyleri düşük bulunduğundan; 5-HİAA seviyeleri konvülsiyona yatkınlıkta biyolojik işaretleyici olarak öne sürülmüştür (77). Febril konvülsiyonlar sırasında lipopolisakkarit antijenlerle uyarılmış monositlerden interlökin-1-beta (IL-1- β) yapımı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca bir endojen pirojen olan interlökin-1 alfa (IL-1- α) ateş oluşumunda rol aldığı için FK geçirenlerde yüksek bulunmuştur (77, 78). Yapılan bir çalışmada IL-1'in ateş etiolojisinde rolü olduğu gösterilmiş ancak, ateşi olan çocuklarda konvülsiyon geçirenlerle, geçirmeyenler arasında fark bulunamamış ve bu nedenle IL-1'in FK oluşumunda rolü olmadığı ileri sürülmüştür (78, 79). Ateşli hastalık sırasında kanda çinko düzeyleri azalmaktadır. Bu durumun, yatkınlığı olan kişilerde glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asiti (NMDA) aktive ederek konvülsiyonu açığa çıkarabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada BFK'lu hastalarda serum ve BOS çinko düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (79). Yapılan diğer bir çalışmada ise BFK ve KFK geçiren hastaların postiktal serum prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca KFK'da postiktal serum prolaktin düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve FK'ların basit ve komplike tiplere ayrılmasında serum prolaktin düzeyinin önemli bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (78, 79). Taurinin nöroinhibitör ve antikonvülzan etkileri vardır. Ancak FK'lu ve ateşli hastalarda BOS taurin seviyelerinin bu etkiyi gerçekleştiremediği öne sürülmüştür (78). Febril konvülsiyonlu çocukların bir kısmında serum immunglobulin A (IgA) düzeyleri düşük bulunmuştur. Epileptik hastalarda da IgA düzeyinin düşük olduğu, FK'lu hastalarda IgA düşüklüğü bulunduğu takdirde ileri dönemlerde epilepsi gelişebileceği öne sürülmüştür (80). Yapılan diğer bir çalışmada da FK'lu hastalarda % 16, 2 oranında IgG subgrup (IgG2, IgG3, IgG4) eksikliği tespit edilmiştir ve FK gelişimiyle immünolojik sistem arasındaki ilişki gündeme getirilmiştir (81). Bazı araştırmacılar, FK'nun beyin dokusunun virüsler tarafından invazyonu sonucu olduğunu ileri sürmüş, BOS'dan düşük oranda virüs izolasyonu da gerçekleştirmişlerdir. Ancak sık nöbet geçiren hastalarda BOS'da sialik asit, bir viral enfeksiyon belirleyicisi olan 2-5 A sentetaz nöron spesifik enolaz, protein ve glukoz seviyeleri araştırılmış ve anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (71, 72).

2.1.5. FK Tipleri ve Özellikleri:

Nöbet özelliklerine göre iki tipi vardır

1-Basit febril konvülsiyon (BFK) : Febril konvülsiyonlu çocukların % 80-85'inde BFK görülür. Basit febril konvülsiyonun özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir (2, 64).

2- Komplike FK: Febril konvülsiyonlu çocukların % 15-20'sinde görülür. Komplike FK'nun özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir (70).

Tablo 2. Basit ve komplike febril konvülsiyonların özellikleri (70)

Basit febril konvülsiyon	Komplike febril konvülsiyon
<ul style="list-style-type: none">• Jeneralize ve tonik karakterde• Fokal özellik göstermez• 15 dakikadan kısa sürer• 24 saatte bir kez görülür	<ul style="list-style-type: none">• EEG'de devamlı bulgular olur• Fokal nöbet tarzında• 15 dakikadan uzun sürer• 24 saat içinde birden fazla konvülsiyon tekrarı olur
<ul style="list-style-type: none">• Altı ay beş yaş arası çocuklarda görülür• Nörolojik ve postiktal bulgusu yoktur• Aile bireylerinde FK öyküsü olabilir• Ateş genellikle 38 °C 'nin üzerindedir	<ul style="list-style-type: none">• Altı aydan önce ve altı yaştan sonra görülür• Postiktal nörolojik defisit görülebilir• Ailede epilepsi öyküsü olur• Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkar

Ateşin geç döneminde tekrarlayan komplike konvülsiyonların görülme oranı yaklaşık % 30-50'dir. Genel popülasyona göre basit febril konvülsiyon geçiren çocuklar ileri dönemde epilepsi gelişimi açısından büyük risk taşımamaktadır. Komplike febril konvülsiyonlar ise ileri dönemde epilepsi açısından % 4 oranında risk taşımaktadır (71).

Epilepsi açısından pozitif aile hikayesi, postiktal periyodun uzun olması, 9. aydan önce febril konvülsiyon gözlenmesi, daha önceden nörolojik bir hastalığın olması riski arttıran faktörlerdir (7). Komplike febril konvülsiyon uzun dönem nörolojik defisitlere de neden olmaktadır (72, 73).

2.1.6. Febril Status Epileptikus (FSE):

Febril konvülsiyonlu çocukların % 5'inde FSE görülebilir. FSE 30 dakikadan uzun süren ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan ateşli konvülsiyon olarak tamamlanır. Çocukluk çağı status epileptikusunun 1/4'ünde FSE görülür ve 2/3'ü ilk 2 yılda ortaya çıkar (82, 83).

2.1.7. Ayırıcı Tanı:

Ateşle birlikte konvülsiyon geçiren bir çocukta öncelikle FK olup olmadığına karar verilmelidir. FK genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar (84). Febril konvülsiyon ayırıcı tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir (1):

- 1) Akut semptomatik konvülsiyonlar
- 2) Nonkonvülsif nörolojik nedenler
- 3) Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler

1. Akut semptomatik konvülsiyonlar:

Ateşle birlikte geçirilen her konvülsiyon FK değildir. Beyin harabiyeti ya da epilepsi olan çocuklarda konvülsiyon eşiği ateşe bağlı olarak düşebilir. Ateş ve konvülsiyon nedenleri şunlardır:

- a) MSS enfeksiyonları (Meningit, ensefalit, Reye sendromu, malarya)
- b) Hiponatremi
- c) Hipoglisemi, Hipokalsemi
- d) Shigella, salmonella enfeksiyonları
- e) İntoksikasyon
- f) Konvülsiyon yapan ajanlar (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar vb)

2. Konvülsif olmayan nörolojik nedenler:

- a) MSS enfeksiyonu sırasında koreatetoz FK ile karışabilir.
- b) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- c) Shuddering ataklar: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan

bir kaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklinde ataklar FK ile karıştırılabilir.

3. Konvülfif olmayan nonnörolojik nedenler:

a) Rigor (üşüme): Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir, FK ile karıştırılabilir. Rigorda bilinç kaybı görülmez.

b) Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop FK ile karıştırılabilir ancak FK yaş grubunda nadir görülür.

2.1.8. Değerlendirme:

Febril konvülsiyon genellikle benignedir, ancak ateş ve konvülsiyon ile gelen bir çocuğa FK tanısını koyarken tam bir aile ve kişisel klinik öykü alınmalıdır. Febril konvülsiyonun karakteristik özellikleri ayrıntılı tanımlanmalı, konvülsiyonun tam tarifi sorgulanmalıdır. Ayrıca nörolojik muayenede, meningeal irritasyon bulguları ve konvülsiyon sonrası olası fokal semptomların (Todd's paralizisi) arandığı, genel durum bozukluğu ve timpanik ateşin değerlendirildiği genel bir araştırma yapılmalıdır (85). Febril konvülsiyon tanısını koyabilmek için menenjit, ciddi elektrolit dengesizliği ensefalit ve akut nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır (67, 85). İyi bir anamnez ve dikkatli bir klinik muayene gereksiz laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önleyecektir (85). Yapılan tetkikler rutin olarak değil klinik bulgulara göre yapılmalıdır (1).

a) Lomber ponksiyon (LP): Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda hangi çocuğa lomber ponksiyon yapılacağına karar vermek önemli bir sorundur (84). Bu çocukların ancak % 2-5'inde menenjit saptanabilmektedir. Bu nedenle ilk FK geçiren çocukta Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileri doğrultusunda, özellikle 1 yaş altı ateşli havale ile başvuran hastalara, klinik ve laboratuvar bulgulara bakılmaksızın rutin olarak lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir (5, 23).

Febril Konvülsiyonda LP endikasyonları

- 1) Menenjit düşündürücü; meningeal bulguların varlığı, fokal konvülsiyon, hipotansiyon deride döküntü, peteşi, siyanoz gibi kuşkulu bulgular, 48 saat önce doktor tarafından muayene edilmesi ve hastaneye geldiğinde konvülsiyon geçiriyor olması gibi bulguların varlığı
- 2) Menenjit bulguları olmasa da 12 ay altı çocuklarda ateşli nöbetin varlığı
- 3) 12-18 ay arası çocuklarda şüpheli bulgu varlığı (18 ay üzerinde şüpheli bulgu yoksa LP gereksizdir)
- 4) Kompleks FK ve letarji varlığı
- 5) İlk LP normal olan hastada şüpheli bulgular devam ediyorsa
- 6) Antibiyotik tedavisi almış olması; antibiyotik tedavisi klinik tabloyu maskeleyebilir (23, 86).

b) Elektroensefalogram (EEG)

Febril konvülsiyon geçirmiş çocukta konvülsiyondan sonraki ilk hafta içinde geçici olarak (biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları multifokal diken aktivitesi gibi) nonspesifik bozukluklar görülebilir. Basit FK'da EEG çekilmesi gereksizdir (87, 88). Fokal veya uzun süre FK geçiren ve epilepsi gelişme riski olan çocuklar için EEG gereklidir. Sonuç olarak; FK'da EEG % 60 olguda normaldir. İlk haftada nonspesifik bulgular (yaş ve altta yatan nedene bağlı) görülebilir. Febril konvülsiyona özgü, tanı koydurucu EEG bulgusu yoktur. Prognozu, rekürrensi ve epilepsi gelişimini belirlemez (1, 26).

c) Bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme

Basit febril konvülsiyon geçiren çocuklarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) endikasyonu yoktur (24, 66). Manyetik rezonans görüntüleme fokal konvülsiyon geçiren veya konvülsiyon sonrasında geçici de olsa fokal defisiti olan çocuklarda gereklidir (4, 25).

Febril konvülsiyonda tekrarlama riski

Bir kez FK geçiren çocukların % 30'u tekrar FK geçirir. Bunların % 10'u üç ve üçten fazla atak geçirmektedir (67, 89). FK'da ilk nöbet için risk faktörleri Tablo 3'de, rekürrens risk faktörleri ise Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 3. İlk febril konvülsiyonda risk faktörleri (67, 89)

Genel popülasyonda	Ateşli hastalığı olan çocuklarda
<ul style="list-style-type: none">• 1.ve 2. derece akrabada FK öyküsü• Yenidoğan servisinde 30 günden fazla yatma• Nörolojik gelişim geriliği• Yuvaya gitme	<ul style="list-style-type: none">• 1.ve 2. derece akrabada FK öyküsü• Ateş öyküsü

Tablo 4. Tekrar riskini arttıran faktörler (67, 89)

Kesin risk faktörleri	Olası risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Ailede FK öyküsü olması• İlk FK'u 12 aydan küçük yaşta geçirmiş olması• Ateşin nöbet öncesi süresi• Ateşin yüksekliği (nöbet öncesi)	<ul style="list-style-type: none">• Ailede epilepsi öyküsü

Febril konvülsiyonda rekürrens olasılığı yaş ile değişkenlik göstermektedir. Çocuğun ilk konvülsiyonu küçük yaşta geçirmiş olması rekürrens 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 daha atak görülmektedir. Ayrıca ilk FK'un uzun sürmesi ve düşük ateş düzeylerinde ortaya çıkmış olması tekrarlama ihtimalini artırmaktadır. Tekrarların % 75'i ilk bir yılda, yaklaşık % 90'ı ilk iki yılda görülmektedir (90).

2.1.9. Epilepsi:

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada % 2- 10'unda ileride epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Ek olarak epilepsi tanılı yetişkin ve çocukların % 15'inde önceden geçirilmiş FK öyküsü vardır (67). Birçok çalışmada BFK'un epilepsi riskini artırmadığı görülmüştür (67, 93). Febril konvülsiyon sonrası gelişebilecek epilepsi tipleri değişkenlik göstermektedir. Fokal FK geçirenlerde fokal epilepsi, jeneralize FK geçirenlerde jeneralize epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir (67, 93, 94). 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 (17, 67). Ayrıca FK tedavisinin ileride gelişebilecek epilepsi riskini azalttığına dair kanıt yoktur (67).

Geçirilmiş FK'dan sonra epilepsi gelişme riski:

- 1) Nörogelişimsel anormallik olması
- 2) Ailede epilepsi öyküsü olması
- 3) Komplike febril konvülsiyon geçirmiş olmasına bağlıdır (85, 92, 93).

Bu risk faktörlerinden hiçbirini 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 (85). 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 (67). Geniş bir ailenin genetik çalışmasında genetik epilepsi sendromunun, jeneralize epilepsi ve FK'nun genetik lokusunun febril nöbetler ile başlayan jeneralize epileptik sendrom pozitif (GEFS+) olduğu belirtilmiştir. Febril nöbetler ile başlayan jeneralize epileptik sendromda FK'u da içeren bir fenotip spektrumu vardır (63, 64). Epilepside tartışmalı konulardan biri de FK ile mesial temporal skleroz (MTS) arasındaki ilişkidir (33, 67). Üçüncü basamak epilepsi merkezlerinde yapılan bir dizi geriye dönük çalışmada mesial temporal sklerozlu çoğu yetişkinde çocuklukta geçirilmiş uzamış FK öyküsü olduğu gösterilmiştir (67). Temporal lob epilepsisi olan 43 hastada amigdala ve hipokampusün MRG ile volümetrik ölçümü yapıldığında; uzamış FK öyküsü olan hastalarda, amigdalada atrofi ve hipokampüste küçülme olduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte bu bulguların her zaman FK ile ilişkili olmayacağı, genetik ve akkiz nedenlerle de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Uzamış FK'un önceden var olan bir lezyona bağlı olabileceği kaydedilmiştir (33). Uzamış FK'lar bazı olgularda mesial temporal skleroza yol açabilse de epidemiyolojik veriler mesial temporal sklerozlu olguların büyük çoğunluğunda FK'un olmadığı yönündedir (33).

2.1.10. Morbidite ve Mortalite:

FK'larda prognoz iyidir. Prospektif kohort çalışmalarda motor defisit ya da ölüm bildirilmemiştir. FSE'da bile mortalite çok düşüktür. FK'lu çocuklarda zeka davranış ve okul başarısının ya da akademik performansın etkilenmediği ve normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak FSE'da nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (18).

2.1.11. Tedavi:

Febril konvülsiyonda tedavinin amacı konvülsiyonu durdurmak, rekürrensi önlemek epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirerek ateş fobisini azaltmaktır (1). Tedavi akut atakların tedavisi ve eğer gerekiyorsa profilaktik tedavi olarak 2 şekilde yapılır; akut tedavi ve profilaktik tedavi (1, 2, 18).

a) Akut tedavi

Acil tedavisi diğer konvülsiyonlardaki gibidir, ayrıca ateş düşürülüp ateş nedeni de tedavi edilmelidir.

Akut tedavi sırasında yapılması gerekenler

1-Konvülsiyonu durdurmak: Çocukların birçoğu konvülsiyon durduktan sonra hastaneye getirilir. Eğer getirildiklerinde konvülsiyon devam ediyorsa acil müdahale edilmelidir.

Acil müdahalede;

- 1) Hava yolu açılır, üst solunum yolları aspire edilir, O₂ verilir.
- 2) Vital bulguları kontrol edilir.
- 3) Ateş düşürülür (ılık su ile soğutma ve antipiretikler ile)
- 4) Damar yolu açılır, antikonvülsif ilaç verilir.

a) İntra venöz (IV) diazepam (Diazem) 0,2-0,5 mg/kg, en fazla 10 mg, yavaş yavaş konvülsiyon durana kadar verilir.

b) İntra venöz klonazepam (Rivotril 0,02-0,05 mg/kg)

c) Rektal diazepam (Desitin rectal tube) 0,5 mg/kg, damar yolu açılmadığı durumlarda kısa süren nöbetlerde uygulanır.

d) Kloral hidrat lavmanı 25-50 mg/kg kullanılabilir.

e) Midazolam intranasal formunun İ.V diazepam kadar etkili olduğu bildirilmektedir.

Uzun süren ya da durdurulamayan nöbetlerde status epileptikus tedavisi uygulanabilir.

2-Hastaneye yatırma: Genellikle hastaneye yatırımları gereksizdir. Ancak şu şartlarda yatırılarak takip ve tedavi gerekir.

1. Hastanın 18 aydan küçük olması
2. Menenjit bulgularının olması
3. Uykulu, huzursuz ve sistemik açıdan kötü ya da toksik görünmesi
4. Yakın zamanda veya o anda antibiyotik kullanıyor olması
5. Komplike febril konvülsiyon geçirmesi
6. Ev koşullarının yetersiz olması (10, 60, 61).

3-Evde takip: Anne ve baba FK hakkında bilgilendirilmelidir. Febril konvülsiyon için risk faktörleri olan, uzamış ya da birden fazla nöbet geçiren, sağlık kuruluşundan uzakta yaşayan çocukların ailelerine rektal diazepam uygulaması önerilebilir (1, 18).

b) Profilaktik tedavi

Basit FK'da profilaksi gereksizdir. Aşağıdaki risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir;

- a) İlk FK'u 1 yaşın altında geçirilmesi
- b) Kompleks FK özelliğinde olması
- c) Ailede FK hikayesi
- d) Öncesinde nörolojik bulgu veya nöromotor gelişim geriliği olanlar,
- e) Sık (3'ten fazla) tekrarlama olması

Profilaktik tedavi, ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi ve uzun süreli profilaktik tedavi olmak üzere 2 şekilde yapılır (1);

1-Ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi

İntermittan profilaksi, çocuk ateşlendiği sırada antipiretik ve ateş düşürücü önlemler yanında oral ya da rektal yolla diazepam verilmesi veya intranasal midazolam (0,2 mg/kg/doz) uygulanması şeklinde yapılır (71, 77). İntermittan profilaksi, konvülsiyon tekrarlama oranını % 27'den % 12'ye düşürmektedir (1). Konvülsiyon tekrarını önlemek için ateşli hastalıklar sırasında 0,3 mg/kg dozunda iki-üç gün oral veya rektal diazepam verilmektedir (3, 4, 70, 71). Bu profilaksi yöntemi, yan etkileri az, basit etkili, ayrıca dozu uygun ayarlandığında letarji irritabilite ve ataksi gibi yan etkileri minimale indirilebilen avantajlı, kabul gören tedavi yöntemidir (3, 25, 73). Aileler solunum depresyonu açısından uyarılmalıdır. Bu profilaksi FK'ü izleyen 12-18 ay boyunca ya da üç yaşına kadar sürdürülmelidir (25). Profilaksi uygulanırken vücut sıcaklığı yakından takip edilmelidir. Ateş sırasında parasetamol gibi antipiretikler kullanılarak ateş kontrol altına alınabilir. Ek olarak çocuğun ılık suyla yıkanarak ateşi düşürülebilir (25). Febril konvülsiyonlar, ateşli hastalık seyrinde görüldüklerinden, antipiretik ile agresif tedavinin FK geçirme riskini azaltacağı düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada agresif antipiretik tedavi alan çocukların % 25'inde FK'nın tekrarladığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise FK geçiren çocukların % 50'sinin konvülsiyondan önce antipiretik tedavi aldıkları gösterilmiştir (24).

2-Uzun süreli profilaktik tedavi

Profilaksizde en sık kullanılan antiepileptik ilaç fenobarbitaldir. Febril konvülsiyon rekürrensini 5 mg/kg/gün dozunda uzun süreli kullanıldığında % 90 azaltmaktadır. Tedaviye ilk başlandığında hiperaktivite, hipersensitivite, uyku sorunları görülmektedir (1). Uzun süreli kullanılması ile davranış, yakın bellek, konsantrasyon bozukluğu görülebilmektedir. Diğer bir antikonvulzif olan sodyum valproat ise 20-40 mg/kg/gün iki dozda kullanılır, fatal hepatotoksitesisi gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet tekrarını önlemede her iki antikonvülzan ilacın etkisi eşittir. Profilaksi süresi ortalama iki yıldır. Genellikle aileler çocuğun ateşinin olduğunu fark etmeden hastalığın ilk bulgusu olarak FK'ü görürler. Devamlı ilaç kullanarak bu tür konvülziyonların engellenmesi bu yöntemin avantajlı yönüdür. Karbamazepin ve difenilhidantoin FK profilaksisinde etkili değildir (1, 2).

2.1.12. Ailenin Eğitimi

Ailenin şu noktalar açısından bilgilendirilmesi gerekir: FK'ların iyi seyirli olup, asla ölümcül olmadıkları, her 30 çocuktan birinin en az bir kez FK geçirdiği, nadiren nörojenik sorunlara, gelişim geriliğine ve zeka geriliğine yol açtığı, FK'ların epilepsi olmadığı ve daha az sıklıkla daha sonra epilepsiye dönüşebileceği söylenmelidir (25, 26, 60). Ayrıca bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık yarısının daha sonra tekrar FK atağı geçirdiği, yalnızca bir FK atağı geçiren çocukların normal bir yaşam süreceği konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuğun yaşına ve ağırlığına göre değişebilen 5 mg veya 10 mg'lık rektal diazepam tüplerinin sürekli evde bulundurulması önerilmelidir (25). Ailelerin sorularını yanıtlayan yazılı broşür verilmesi genellikle faydalıdır. Ailelere eğer yeni bir konvülziyon olursa sakin olup, çocuğu yüzükoyun yatırmaları, dişleri arasına herhangi bir şey itmemeleri ve dikkallice izlemeleri, konvülziyon 5 dakika içinde durmazsa diazepam rektal tüp uygulanması ve 10 dakika içinde hala durmamışsa en yakın sağlık kuruluşuna götürmeleri önerilir. Ayrıca ateş kontrolü ve antipiretik dozaj ile ilgili bilgi verilmelidir (1).

2.2. S-100 PROTEİNLERİ

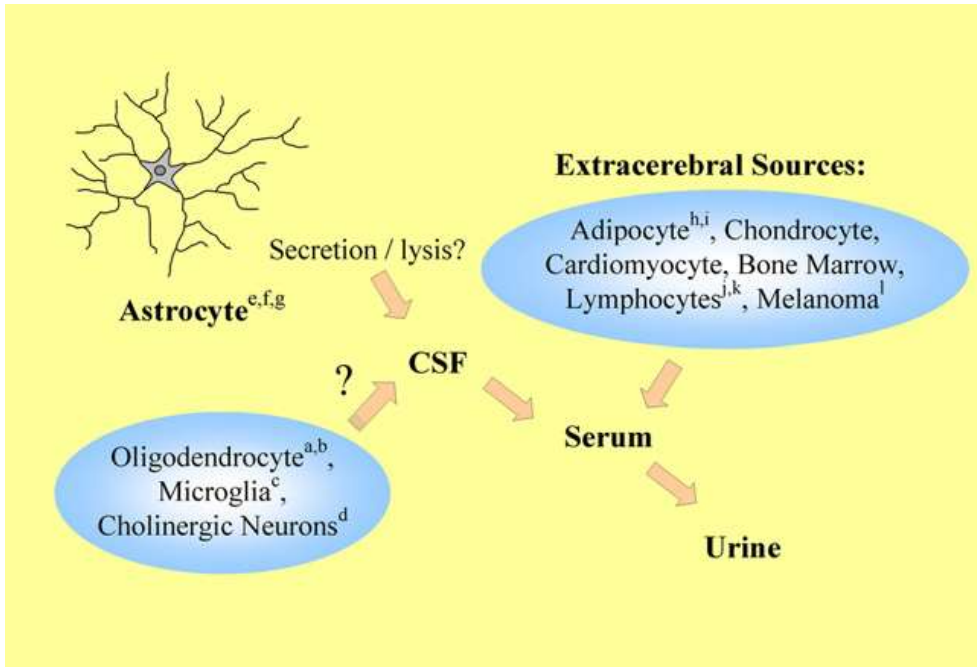
Beyine özgü proteinler ilk olarak 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından tanımlanmıştır. Kromatografik ve elektroforetik ayrılma özelliklerine göre bu proteinleri 14-3-2 ve 14-3-3 olarak adlandırmışlar; amonyum sülfatta % 100 çözünür olan proteine S100 ismini vermişlerdir (97). Bu proteinler genellikle küçük ve asidik yapıdadır, geniş protein ailelerine sahiptir ve beyin dokusunun yanı sıra diğer dokularda da bulunur (Tablo 5).

Tablo 5. Beyine özgü proteinlerin biyokimyasal özellikleri ve hücre içi fonksiyonları (97)

Protein/aminoasit	Mr (kDA)	pI	Lokalizasyonu	Fonksiyonu
14-3-3	30-40	4-5	Nöron	Nöronların büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesi Enzim aktivitesi Protein-protein etkileşimi Translasyon sonrası değişikliklerin düzenlenmesi
14-3-2 (NSE)	40-50	5	Nöron, eritrosit	Sinir sistemini hücrel farklılaşması
S100B	10,4	4,5	Astrosit schwan melanosit adiposit plasenta hücreleri	Hücreler arası iletişim Hücre büyümesi Hücre içi sinyal iletilmesi
GAP 43	40-50	4,7	Mikroglia	Nöron gelişimi Sinaptik yapılanma Hasar sonrası nöronal yeni oluşum
GFAP	50	4,6	Astrosit	Başlıca glial ara filamnet Myelinizasyon Astrosit-nöron bağlantısı Purkinje hücre iletimi
MBP	18,5	10,5	Myelin oligodendriglia	Myelin yapısal elemanı
NAA	175	-	Nöron oligodendrosit glia hücreleri	Nöron fonksiyon ve bütünlüğünün sağlanması

GAP-43:Büyüme ile ilişkili protein, GFAP:Glial asidik fibriler protein, MBP:Myelin bazik protein, NAA:N-asetil aspartat, NSE:nöron spesifik enolaz

S100B proteini intraselüler bir glikoproteindir. Asidik yapıda olup kalsiyum bağlayıcı olarak bilinir ancak çinko ve bakır bağlayıcı özellikleri de vardır. S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynar (98). S100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir (101). Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. İlk olarak sığır beyninden saflaştırılmıştır ve beyine spesifik olarak açıklanmıştır (98, 101). Beyinde glial ve schwann hücrelerinde, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, kas ve iskelet sisteminde, plasentada yüksek konsantrasyonda bulunur. S100 proteini dejenere olmuş astrositler tarafından salgınır (99). S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır (Şekil 1).



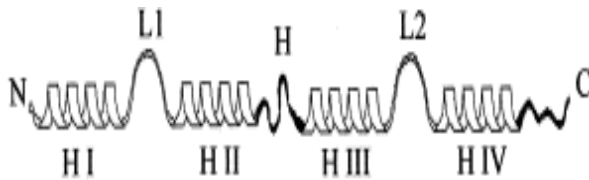
Şekil 1. Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı (99)

S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (101, 102). Protein S100B'nin konsantrasyonuna bağlı olarak yararlı (reaktif sinaptogenezi indüklenme) ve zararlı (nöronal hücre ölümü indüklenme) etkileri vardır. S100B proteininin anne sütünde de bulunması nöroprotektif etkisini desteklerken, belirli bir konsantrasyon düzeyinin üstünde nörotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (103). Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeyindeki S100B proteinin nöroprotektif etkili olduğu ancak

mikromolar konsantrasyonunda ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir (100-103).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF- el tipi olan Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler olduğu gösterilmiştir (102, 103). Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (104).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır. (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (Şekil 2) (98).



Şekil 2. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler (98)

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (106, 107). S100A proteini insanlarda 13 gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler 1'inci kromozom üzerinde yer alır (98). S100B ise 21'inci kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down sendromunda protein S100B ekspresyonu artar (108).

2.2.1. S-100 Proteinlerinin İnteraktif Aktiviteleri

Matür dokuda, S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipine ihtiyaç duyar (98). Hücre içi fonksiyonları enzim aktivitelerinde

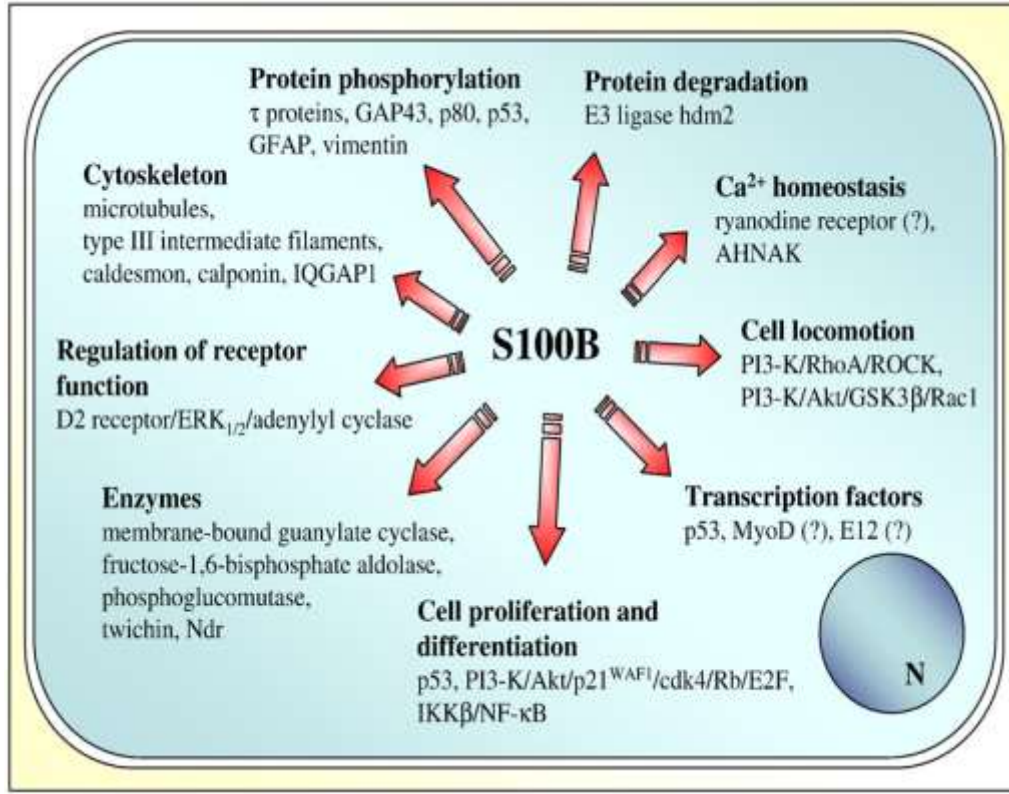
değişiklik, hücre dönüşüm reaksiyonları olayları, fosforilasyon, çeşitli iskelet hücre elementlerinin polimerizasyonunun düzenlenmesidir (99, 100). Genelde S100 proteinleri protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (99, 109, 110). Protein fosforilasyonunda S100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Protein S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (100). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar (111). Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, protein S100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da protein S100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca protein S100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (112).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (98, 114). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (100). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (115).

2.2.2. S-100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

Protein S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (116). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL-1- α ve IL-1- β , İnsan Endotelyal Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (Şekil 3) (117). Protein S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. Protein S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (118). Nanomolar konsantrasyonları nöroprotektif, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır

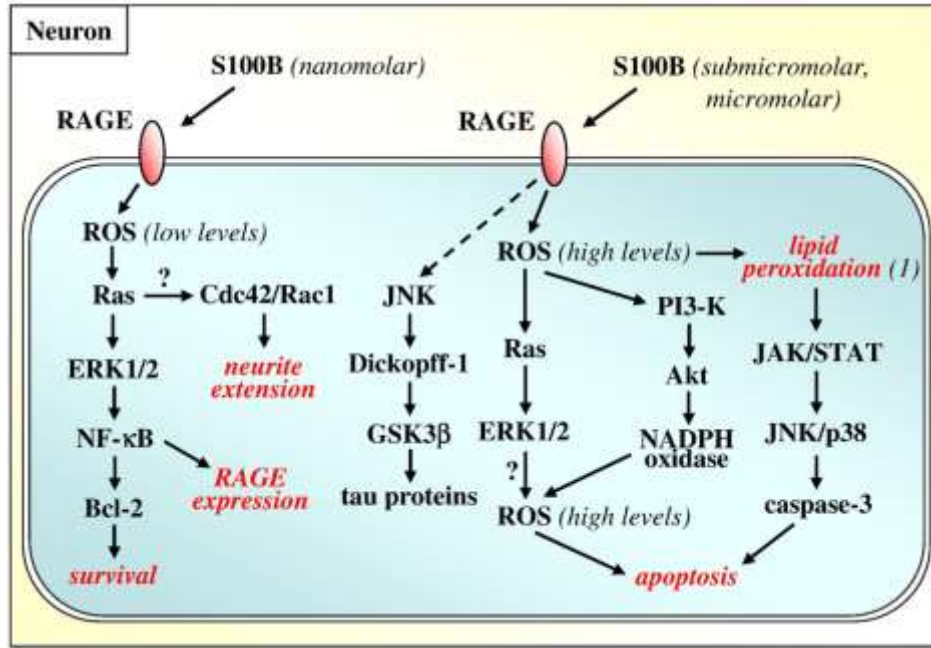
(Şekil 4) (120). Total beyin proteinlerinin % 0,2' sini oluşturur. Protein S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. Protein S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (119, 120).



Şekil 3. S100B proteinin ekstraselüller alanda etkileri (117)

Nanomolar konsantrasyondaki protein S100B nöron gelişimini, gelişim süresince nöronların yaşamını sürdürmesini stimüle eder (121-124). Hasar sonrası, yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonunu önler (125, 126). İn vivo şartlarda protein S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (127). Protein S100B, öğrenme ve hafızanın modulasyonunda da görev alır (128). Bütün bu bulgular protein S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir (129). Ekstraselüler protein S100B'nin bu aktivitesi NF- κ B (Nükleer Faktör- κ B)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır (130, 131). Bu da protein S100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'ne bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür (132, 133).

Bu veriler, S100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (Tablo 6) (134).



Şekil 4. S100B'nin ekstraselüller alandaki konsantrasyona bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü (120)

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan in vitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (135).

Ekstraselüler protein S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimerli hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda protein S100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (108-138). Protein S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, Down sendromunda protein S100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve β-amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi nedeniyle protein S100B'nin AH ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir (139).

Tablo 6: S100 Protein ailesi ve genel etkileri (134)

S100 Proteini	Etki
S100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
S100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S100A8	Antimikrobiyal etkiler, makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun arttırılması, Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

S100B proteini in vitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (140, 141). Son çalışmalar ışığında, S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı bunun da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip cas-pas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirdiği görülmüştür (131). Bir başka çalışmada ise, S100B proteini L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (141, 142).

S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde nitrik oksit sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve interferon gama ile beraber çalışır. Bu da bize S100B proteininin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (143). S100B

proteininin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S100B proteini trofik etkiliyken, S100B protein konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (144).

S100B proteini BOS'da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. S100B proteininin hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (145). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (120, 145, 147). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Fetus amnion mayii ve idrarında da ölçülmüştür (148).

S100B proteininin amnion mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (149). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. S100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventriküler hemoraji için spesifitesi % 99,3, sensitivitesi % 100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventriküler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (146). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG (Rahim İçi Büyüme Geriliği) olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (150). Bu nedenle S100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu vermeyen ancak ilerki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (150). Fenilketonüride yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabileceği görüşünü destekler (151).

AH tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (108). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikroglia kadar aşırı protein S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki bulunmuştur (153).

Down sendromu AH için bir risk faktörüdür. Down sendromlu hastalar protein S100B'yi kodlayan genin yer aldığı kromozom olan 21'inci kromozomdan 3 kopya bulundurmaktadır (21q22.3); bu da hayat boyunca protein S100B'nin fazla üretilmesi demektir. Gestasyonun 17. haftasıyla 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki Down sendromlu hastalarda protein S100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış vardır (108). Bir aylık ile 18 ay arasındaki Down sendromlu hastaların serebellumunda S100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (155). Down sendromlu hastaların beyinde protein S100B ekspresyonu ile serebral kortikal β -amiloid depositleri arasında belirgin bir karşılıklı ilişki vardır. Protein S100B aşırı eksprese eden aktive astrosit sayısı ile β -amiloid plakların sayısal yoğunluğu arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir (156). Aynı zamanda amiloid, astrosit kültürlerinde hem S100B mRNA hem de S100B proteini sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir (157).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir (158). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde protein S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum protein S100B düzeyleri gösterilmiştir (96). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS'unda protein S100B miktarları artmıştır (95).

2.3. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Sistem

Atomlarda elektronlar orbita adı verilen uzaysal bölgede belirli enerji düzeylerinde birbirine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar (161). Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (167). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdaki uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden olabilir (167).

Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (162, 184, 185).

2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilmektedir (161-164). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (162-165). Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur. En önemli serbest oksijen radikalleri O_2^- (superoksit) radikali, H_2O_2 (hidrojen peroksit), OH^- (hidroksil radikali) ve O_2 (singlet oksijendir). Bunların dışında $HOCl$ (hipoklorid) ROO (peroksil radikali), $RCOO$ (organik peroksit radikali), H_2O_2 (perhidroksil radikali), RO (alfoksil radikali) gibi reaktif oksijen türevleri sayılabilir (Tablo 7).

Tablo 7. Oksijen türevi bileşikler (163)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO^-)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil (RO^-)	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil (ROO^-)	Ozon (O_3)
Süperoksit (O_2^-)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit (NO^-)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit (NO_2^-)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

2.3.1.1. Superoksit Radikali

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan O_2^- radikali oluşur. H_2O_2 kaynağı olup canlılarda olduğu ilk gösterilen serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O_2^- 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (161). Ancak superoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda superoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilmektedir (162, 163, 165, 166).

2.3.1.2. Hidrojen Peroksit

O_2^- 'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya superoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla olabilir. Metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (167, 168). Zar fosfolipitleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve superoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (163, 166, 167).

2.3.1.3. Hidroksil Radikali

En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir ve normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır (163, 165, 167). Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe

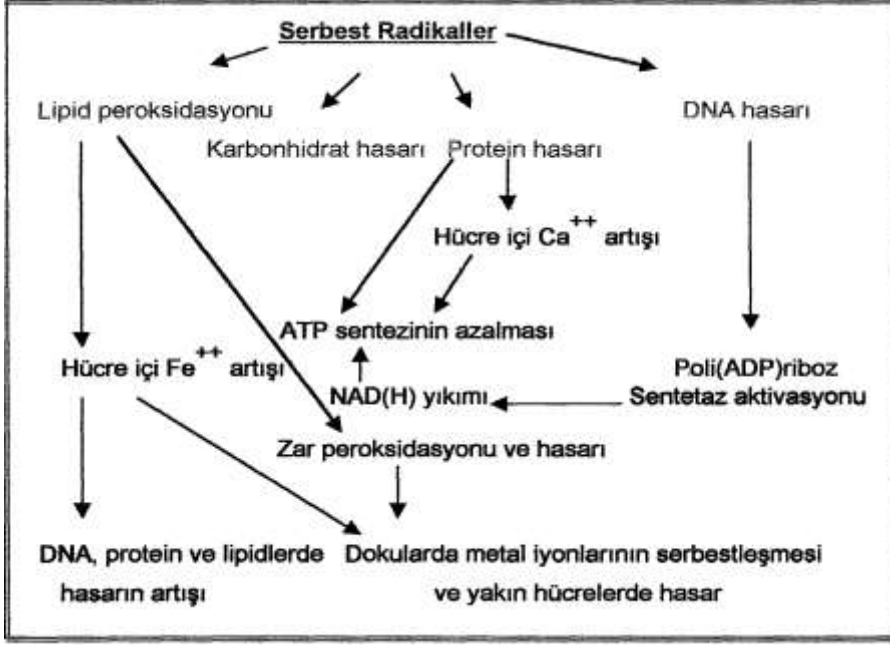
edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağına neden olmaktadır. H_2O_2 'nin U.V. ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın purin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir (165). Özellikle araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (163, 165).

2.3.1.4. Singlet Oksijen

Oksijenin uyarılmış sekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (165).

2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücresel lipit, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından superoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan superoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülmektedir. Cu^{+2}/Fe^{+2} ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca superoksit anyonları, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (Şekil 5) (161).



Şekil 5. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları (164)

2.3.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipit peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Hücre zarlarında bulunan poliansature yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (165). Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (166). Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipit karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipit radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksil radikali elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipit radikal ve lipit hidroperoksitleri oluşturur (167). Bunun yanında superoksit lipit peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir.

Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Peroksil radikali, poliansature yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir (169). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatoru değildir, ancak lipit peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (165, 173).

2.3.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sulfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (170, 171).

2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (165). Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitroz sıvısında bol miktarda hyaluronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (165, 172).

2.3.2.4. Total Oksidan Durum (TOS)

Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilip ve aynı zamanda dış ortamdan alınıp, zararlı oksidatif reaksiyonları nedeniyle enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar aracılığıyla ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bazı koşullar altında, oksidanlardaki artış ve antioksidandaki azalma önlenemez ve oksidatif / antioksidan denge oksidatif duruma doğru kayar. Sonuç olarak, tahminen 100 hastalığın etiopatogenezinde rolü olan oksidatif stres gelişir (174). En önemli endojen oksidan moleküller elektron taşıma zincirindeki ksantinoksidaz, monoaminoksidaz ve glikolat aracılığıyla oluşur. Erişkinde dinlenme halinde 3,5 mL O₂/kg/dk ROS üretilir. Egzersiz esnasında ise O₂ alınımı artmasına bağlı bu miktar 10 kat artar. İnflamasyonda myeloperoksidaz ve NADPH - oksidaz aktivitesi oksidan yükü arttırır. U.V. ışınları ve sigara eksojen oksidanlara örnek olabilir. Sigara içimi esnasında her bir içe çekilen duman birimi 10¹⁵ kata kadar fazla oksidan maddeler içerir. Serumda oksidan maddelerin ölçümü ayrı ayrı yapılabilir, ancak bu yöntemler hem çok pahalı hem de zaman alıcı ve teknik olarak zordur. Bu nedenle oksidasyon basamaklarını toplam ölçebilen kolorimetrik yöntemlere ihtiyaç ortaya çıkmıştır.

Tek başına hidrojen peroksit ve süperoksit moleküller direkt yağları, nükleik asitleri ve şekerleri okside etmezler. Bu tür oksidanlar Fenton reaksiyonunda ve / veya demir ile katalize Haber-Weiss reaksiyonunda OH⁻ radikali üretimi dolayısıyla biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açabilir (164). Hidroksil radikal (OH⁻) ve sonraki radikaller hücre için en zararlı ROS biyomoleküllerden olup, onlar ağırlıklı olarak oksidatif hasardan sorumludur.

Koracevic ve ark. (244) tarafından geliştirilmiş ve bir kılavuz ölçüm olarak kabul edilen yöntemde OH⁻ Fenton reaksiyonu ile oluşturulur. Bu yöntemde, Fe-EDTA kompleksi standart bir çözelti OH⁻ oluşumuna yol açıp Fenton reaksiyonu ile H₂O₂ reaksiyona girer. Bunun sonucunda ROS benzoat üretimini azaltarak tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) salınımını sağlar. Ancak ortamda mevcut olan en önemli antioksidanlar (C vitamini ve bilirubin gibi) TBARS üretim azalmasının sebebi olabilirler. Bu yöntem ile TBARS oluşumunu etkileyen her hangi bir oksidan, ortamda mevcut antioksidanlar nedeniyle ölçülemez. Erel tarafından teklif edilen yöntemde benzoat yerine o-dianisidine kullanılması TBARS üretiminde azalmaya neden olmayıp yanlış pozitif sonuca neden olmuyor, ısıtmaya gerek duymayarak süreyi kısaltır ve tam otomatik analiz cihazı kullanmaya imkan veriyor.

Ayrıca oksidanları ölçen yöntemlerinden Fox 1 yönteminde (245) asidik ortamda ferröz iyonundan ferrik iyonu ölçümü xlenol portakal renk değişimi ile ölçülür ancak bu yöntem esnasında bulutlu bir görünüm oluşumu santrifüj adımı gerektirir ve ölçüm ortaya çıkan çeşitli sorunlar nedeniyle kayda değer bir istikrarsızlığa sebep olur. Erel yönteminde ferröz iyonun o-dianisidine ile kompleks oluşturulması probtaki bulutlu görünümün oluşumu engellemiştir, reaktiflerin kullanım ömrü uzatılmıştır, tam otomatik ölçüm yapılmasına imkan sağlanmıştır. Öte yandan mikromolar konsantrasyonda çeşitli oksidan maddeler (H_2O_2 , t-butil - hidroperoxide, kumol - hidroperoksid gibi) kullanımı yöntem kalibrasyonunu kolaylaştırmıştır.

2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

2.3.3.1. Antioksidan Sistemler

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (179, 180). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere “antioksidan” maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (165, 169, 179). Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) glutatyon transferaz (GST) glutatyon reduktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (162, 165, 179, 181). Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar

primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin seruloplazmin, demir, hemopeksin haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipit peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunmaktadır (180). Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar.

2.3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.3.1.1.1. Superoksit Dismutaz (SOD)

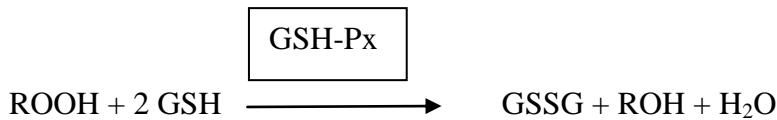
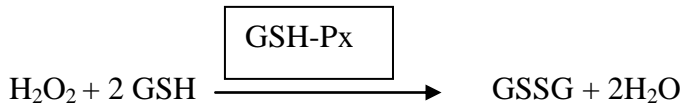
SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve superoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü superoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki superoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, kas distrofi, respiratuar distres sendromu böbrek yetmezliği, Fanconi anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (165).

2.3.3.1.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği karaciğer, böbrek ve mukoz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (162, 179).

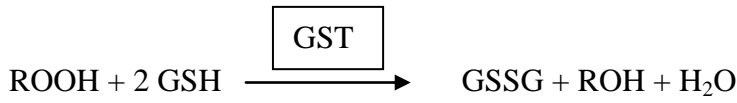
2.3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktor olarak selenyum elementini kullanır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutasyon, glutasyon reduktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (91). Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (165). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (165, 173).



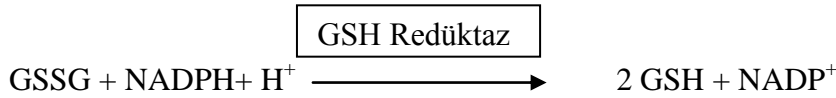
2.3.3.1.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksitlere karşı glutasyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (165, 170).



2.3.3.1.1.5. Glutasyon Reduktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (165).



2.3.3.1.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz superoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

2.2.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

2.3.3.1.2.1. Glutasyon (GSH)

Önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon, OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. N-asetil sistein hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini artırır.

2.3.3.1.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)

Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini superoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (170, 182).

2.3.3.1.2.3. Vitamin E (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (181).

2.3.3.1.2.4. Vitamin A (Beta Karoten)

A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik

hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (170, 182).

2.3.3.1.2.5. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (161).

2.3.3.2. Total Antioksidan Sistem (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (162). Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır. Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asit seviyelerinin fazla olmasıdır (162, 183). Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sulfhidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır.

Reaktif oksijen türlerinin seviyelerini kontrol altında tutmak için çeşitli savunma mekanizmaları vardır ve onlar plazmadaki toplam antioksidan sistemin büyük kısmını oluşturarak oksidanlardan potansiyel zarar görülmesini engellerler. Bilirubin, transferrin, seruloplazmin, E vitamini, albumin, ürik asit ve askorbik asit toplamı plazmada serbest radikalleri nötralize ederek insan plazma antioksidan sisteminin % 85'ini teşkil etmektedirler. Vücuttaki oksidan ve antioksidan sistemin ölçümünde ara basamakları tek tek inceleyen, teknik zorlukları olan ve uygulaması zor yöntemlerin yerine Özcan Erel'in total antioksidan ve total oksidan sistemi ölçen yöntemi daha uzun ömürlü olup daha ucuz, daha kolay, bozulmalara karşı daha dayanıklı, tam otomatik, renk değişimi esasına göre (kolorimetrik) çalışan, daha hassas ve daha güvenilir bilgiler vermektedir. Bundan önceki çalışmalarda kullanılan yöntemlerdeki reaktifler (özellikle hidrojen peroksit) otooksidasyona uğrayarak yanlış pozitif sonuçlara sebep oluyordu ve ayrı ayrı protein gruplarına bakmak daha zorlu, pahalı ve duyarlılığı az sonuçlar veriyordu. Bu nedenle plazmanın antioksidan ve oksidan durumunu saptamada, tek tek parametrelerden çok bunların toplam değerini veren ve ana protein olarak sulfhidril grubunu çalışan Özcan Erel yöntemi ile TAS, TOS ve oksidatif durum indeksi incelenmesi önerilmektedir. (173, 174, 240, 241)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya Temmuz 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk nöroloji ve çocuk acil polikliniğinde ve servislerinde febril konvülsiyon tanısı konularak takip ve tedavi edilmekte olan 30 çocuk hasta ve genel çocuk polikliniğine başvuran ve herhangi bir gerekçe ile kan alınması gereken 30 sağlıklı çocuk dahil olacaktır. Hastaların ilk başvurularında, ailelerinden ayrıntılı konvülsiyon hikayesi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Febril konvülsiyon tanısı; olguların 5 ay- 6 yaş aralığında olması konvülsiyonun ateşli dönemde görülmesi, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu klinik bulguların olmaması ve konvülsiyona neden olabilecek elektrolit veya diğer metabolik bozuklukların saptanmamasıyla konuldu.

Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı. Kontrol grubu ise hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Araştırmaya katılmayı kabul eden ailelere çocukların ve ailenin bazı sosyodemografik özelliklerini sorgulayan anket uygulanacaktır. Ankette aynı zamanda, çocuğun özgeçmişini ve fizik muayenesi de yer alacaktır.

Olgular basit ve komplike febril konvülsiyon olarak iki gruba ayrıldı.

Komplike febril konvülsiyon tanısı için:

1. Konvülsiyon süresinin 15 dakikadan uzun sürmesi
2. 24 saat içinde birden fazla konvülsiyon tekrarı olması

3. Fokal nöbet ve postiktal nörolojik defisit gözlenmesi
4. Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkması
5. Beş aydan önce veya altı yaştan sonra görülebilmesi
6. Elektroensefalografide devamlı bulgular olması (teta ritmi, fokal bulgu hüpersenkron eğilim)
7. Ailede epilepsi öyküsü olması, kriterlerinin bir veya birkaçının birlikte olması esas alındı.

Bu kriterlerin dışındaki olgular basit febril konvülsiyon olarak değerlendirildi. Febril konvülsiyonu, konvülsiyon yapabilecek diğer metabolik bozukluklardan ayırt edebilmek için kan şekeri, kan üre azotu, kalsiyum, sodyum, magnezyum düzeyleri çalışıldı ve anormallik saptanan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal analizler için ayrılan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atılacak, üstteki serum örnekleri -20 °C'de saklanarak S100B Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ile ve total oksidan ve total antioksidan seviyeleri biyokimya otoanalizöründe kolorimetrik olarak Erel metodu ile ölçülecektir.

Çalışma günü hasta ve kontrol grubu örnekleri derin dondurucudan alınarak tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi. Adı geçen testler toplu olarak bir defada laboratuarda çalışıldı. Çalışma yöntemleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

3.2. S100B Protein Düzeyi Ölçümü

S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche®, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–0,105 µg/L arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı' nda otoanalizatör cihazında (E-170 Roche®, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

3.3. Toplam Antioksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TAS)

Örneklerin total antioksidan status düzeyi (TAS), Ö. Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (173). Ölçüm yöntemi, örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikali antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Eqiv/L olarak ifade edildi.

3.4. Toplam Oksidan Status Düzeyinin Ölçümü (TOS)

Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Ö. Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülen tam otomatik bir yöntem olup, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanılır (174). Kalibratör olarak Hidrojen Peroksit kullanılır. Sonuçlar µmol H₂O₂ Eqiv/L olarak ifade edilir.

Prensip: örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

3.5. Oksidatif durumun hesaplanması

Örneklerin oksidatif durumu, örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir (174). Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edildi

3.6. Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı (SPSS for Windows, 21.0 SPSS Inc, USA) kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi (t test for independent samples) kullanıldı. Çalışmamızdaki parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine bakmak için Mann Whitney-U yöntemi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak belirtildi ve $p > 0,05$ anlamsız $p < 0,05$ değeri anlamlı, $p < 0,01$ çok anlamlı, $p < 0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 basit febril konvulsiyonlu hastasının 19'u (% 63,3) erkek, 11'i (% 36,6) kız olup, ortalama yaşları $23,66 \pm 10,31$ ay idi. Erkek/kız oranı 1,72/1 olarak bulundu. Ondokuzu (% 63,3) erkek, onbiri (% 36,6) kız toplam 30 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. E/K oranı 1,72/1 olarak bulundu. Febril konvulsiyonlu hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Febril konvulsiyonlu hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Febril konvulsiyon ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet değerleri dağılımı.

	Febril konvulsiyon vakaları (n:30)	Kontrol (n:30)	<i>p</i>
Yaş (ay)	$23,66 \pm 10,31$	$23,6 \pm 10,29$	$> 0,05$
Cinsiyet (E/K)	19/11	19/11	$> 0,05$

Febril konvulsiyonlu hastalarda ateş etkeni olarak % 60 oranında ÜSYE saptadık (Tablo 9).

Tablo 9. Febril konvulsiyonlu hastalarda ateş etkenleri.

Etken	Hasta sayısı/ yüzde (%)
ÜSYE	18 (60)
Bakteriyel tonsillit	8 (26,7)
Akut otit media	3 (10)
KKK aşısı sonrası	1 (3,3)

Febril konvulsiyonlu hastaların aile öyküsünde epilepsi oranını % 36,6 olarak saptadık (Tablo 10).

Tablo 10. Febril konvulsiyonlu hastaların aile öyküsünde epilepsi oranı

Aile öyküsü	Sayı/ yüzde (%)
Pozitif	11 (36,6)
Negatif	19 (63,3)

Her iki grupta protein S100B ve oksidan-antioksidan sistem değerlendirildiğinde ise TOS ve TAS düzeylerinin hasta grubunda arttığı, protein S100B seviyesinin ise değişmediği gözlenmiştir. Hasta grupta oksidan ve antioksidanların beraber arttığı ancak oksidanların antioksidanlara göre göreceli olarak daha fazla artmasından dolayı sonuç olarak oksidatif durum indeksinin arttığı bulundu (Tablo 11)

Tablo 11. Febril konvulsiyon hastaları ve kontrol grubunun, TAS, TOS, oksidatif durum ve S100B parametrelerinin karşılaştırılması

	Febril konvulsiyon Vakaları (n=30)	Kontrol (n=30)	<i>p</i>
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	22,6 \pm 4,52	16,56 \pm 4,16	< 0,001
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	0,86 \pm 0,14	0,76 \pm 0,18	= 0,044
Oksidatif durum (Arbitrary Unite)	2,707 \pm 0,77	2,29 \pm 0,71	= 0,041
S100B ($\mu\text{g/mL}$)	138,91 \pm 40,48	130,1 \pm 33,404	= 0,340

5. TARTIŞMA

FK çocukluk çağının en sık görülen nörolojik sorunu ve en sık karşılaşılan konvülsiyon tipidir. FK'lar genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen, yineleyebilme ve afebril nöbetlere yol açabilme gibi sonuçları sebebiyle oldukça önem taşır. FK oranının yüksekliği, yetersiz bakım nedeniyle çocukların çok sık ateşli hastalık geçirmelerine bağlanmaktadır (9, 45). Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın (31) yaptığı araştırmada, FK sıklığı % 5,8, Öztürk ve ark. (231) yapmış olduğu çalışmada ise % 2,6 olarak bulunmuştur. Erdil ve ark. (232) Erzurum'da 1 ay-5 yaş arası 1967 hastada FK prevalansını % 6,4 olarak bulmuştur.

FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve ark.(233) 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, erkek/kız oranı 1,3/1, Knugsen'in (14) yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1,4/1, ülkemizde Özmen ve ark.'nın (234) yapmış olduğu çalışmada ise 1,36/1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda E/K oranı 1,72/1 olarak bulundu ve ülkemizdeki orana benzerdir.

Çalışmamızda febril konvülsiyonlu hastalarda yaş aralığı 8-42 ay, median yaş 23,6 olarak bulundu. Okumura ve ark.'nın (233) yapmış olduğu çalışmada, FK için yaş aralığı 7-69 ay ortalama 25 ay, Ling'in (235) çalışmasında ise yaş aralığı 1-77 ay, median yaş 19,8 ay olarak bulunmuştur. Kölfen ve ark.'nın (236) çalışmasında ilk FK yaşı 1 yaş altı % 25, 1-2 yaş arası % 46, 2 yaşın üstünde % 29 tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 23,6 ay olarak bulundu ve literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

FK'da genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, genetik geçiş tam açıklık kazanmamıştır. Wallace ve ark.'nın (11) çalışmasında 1. derece akrabalarda FK öyküsü % 17, Kölfen'in (236) çalışmasında % 16,3, Ling'in (235) çalışmasında % 26,6 olarak bulunmuştur. Shinnar ve ark.'nın (84) çalışmasında ailede epilepsi öyküsü % 9,7, Kölfen'in (236) çalışmasında ise % 7,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda aile öyküsü % 36,6 saptandı. Bu durumu Şanlıurfa'daki yüksek akraba evliliği oranına bağlayabiliriz. Kayahan ve ark. (237) yaptığı çalışmada akraba evliliği oranları Şanlıurfa'da % 49,6 olarak hesaplanmıştır.

FK'da ateş sıklıkla viral infeksiyonlara bağlıdır; üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu infeksiyonu, roseola

infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir (56, 61). Abuekteish ve ark.'nın (238) 203 vaka üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, FK'da ateş nedeni olarak ÜSYE % 53 olarak bulunmuştur. Ranthala ve ark.'nın (239) çalışmasında ise ateş nedeni olarak % 54 oranında ÜSYE tespit edilmiştir. Barone ve ark.'nın (54) yaptığı bir çalışmada ilk FK geçiren hastalarda viral nedenler % 47 hastada saptanmış olup, % 19'unda kültürde izole edilmiştir. Ülkemizde Sümengen ve ark. (160) febril konvulsiyonlu hastalarda ateş nedeni olarak % 66 ÜSYE saptamışlardır. Biz çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer olarak % 60 oranda ateş nedeni olarak ÜSYE saptadık.

FK ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanı için rutin testlerin yapılması tartışmalıdır. Rutter ve ark. (159) yaptıkları bir çalışmada tam kan sayımı, glukoz, kalsiyum, üre, kreatinin ve elektrolitlerin değerlendirilmesinde anlamlı bir sonuca ulaşamamış ve rutin tetkikin gerekli olmadığını belirtmişlerdir.

Protein S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış protein S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. Protein S100B düzeyinin beyin ve/veya kan-beyin bariyerinin patolojilerini yansıttığı ve genel olarak hasarın şiddetiyle korele olduğu ve hasar hakkında bir kestirimde bulunmamızı sağlayacak değerde olabileceği düşünülmektedir (97). Serum protein S100B'nin azalmasıyla seyreden durumlar çok nadirdir. Holtkamp ve ark. (203) yaptığı bir çalışmada anorexia nervroza hastalarında kronik açlık ile sonraki kilo kazanımının serum protein S100B düzeyi üzerine etkilerine bakılmış ve kronik açlıkta serum protein S100B düzeyi düşük bulunmuş. Kilo kaybının tedavi ile normal kiloyu yakalayan hastalarda serum protein S100B düzeyleri normal seviyelere yükselmiştir. Denize ile ark. (204) sıçanlarda yaptığı çalışmada antiepileptiklere dirençli konvülziyonların ketojenik diyet ile tedavisi ve ketojenik diyetin BOS'daki protein S100B üzerine etkisi bakılmış, ketojenik diyetin dirençli epilepsilerde etkili olduğu ve BOS protein S100B düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Bu nedenle BOS protein S100B düzeyini dirençli nöbet bozuklukları için ketojenik diyet etkinliğinin bir göstergesi olarak önermişler. Steiner ve ark. (205) yaptığı araştırmada antipsikotiklerden haloperidol ile klozapinin serum protein S100B düzeyini düşürdüğünü böylece serum protein S100B'nin şizofreni tedavisinin takibinde kullanılabileceğini söylemişlerdir. Serum protein S100B düzeyini düşüren bir başka durum yüksek glukozdur. Nardin ve ark. (206) yaptığı in vitro çalışmalarda astrosit kültüründe yüksek glukoz düzeyinin serum protein S100B düzeyini azalttığını

göstermişlerdir. Ancak Tramontina ve ark. (207) in vitro primer astrositler veya C6 glioma hücreleri kültürleri kullanılarak yaptıkları çalışmada yüksek glukoz düzeyinin glutamin sentetaz aktivitesinde azalma ve protein S100B salgılanmasında artış yaptığı görülmüştür. Ayrıca yüksek glutamat düzeyinin ekstraselüler serum protein S100B düzeyini bilinmeyen bir mekanizma ile düşürdüğü Leite ve ark. (208) tarafından gösterilmiştir.

Travmatik kafa hasarlarında ortalama protein S100B kan düzeylerinin şiddetli hasarlara oranla minör hasarlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (214). Benzer bir şekilde Rocha ve ark. (103) yakın zamanda şiddetli travmatik beyin hasarından sonraki ölümcül sonuçlara yol açan durumlarda ortalama protein S100B düzeylerinin (2,10 µg/L), hayatta kalan hastalardan daha yüksek (0,85 µg/L) olduğunu göstermişlerdir. Korfias ve ark. (215) travmatik beyin hasarı sonrası serum protein S100B seviyesinin arttığını göstermiştir. BOS'daki protein S100B nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Ishibashi ve ark. (216) sağ hemisfer stroklu hastalarda protein S100B seviyesinin arttığını göstermiştir. Bir başka klinik çalışmada Rosen ve ark. (217) kardiyak arrest sonrası derin komadaki hastalarda protein S100B seviyesinin arttığını göstermiştir. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da protein S100B hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (145). Protein S100B'nin kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Protein S100B artması travmatik beyin hasarı ile hipoksik iskemik ensefalopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce gerçekleşir (120, 147). Xie LJ ve ark. (218) Çin'de yaptığı çalışmada özellikle beyaz cevher hasarı olan preterm bebeklerde beyin hasarının ciddiyetini göstermede serum protein S100B artışının iyi bir biyokimyasal marker olabileceği gösterilmiştir. L. Y. Al-Ayadhi ve ark. (219) yaptığı çalışmada otistik çocuklarda serum protein S100B düzeyi hastalığın şiddetiyle bağlantılı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun otistik çocuklarda altta yatan nöropatolojinin bir göstergesi olduğunu belirtmiştir. Baş ağrısıyla başvuran çocuklarda ise Papandreou ve ark. (220) migrenli çocuklarda diğer baş ağrısı tiplerine göre protein S100B seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Protein S100B patolojisi hakkında en yoğun olarak çalışılan nörodejeneratif hastalık Alzheimer hastalığıdır (97). Postmortem çalışmalarda AH'li hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B proteini ve mRNA düzeyi içermektedir (108). Green ve ark. (224) AH'li hastaların BOS'ında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında protein S100B konsantrasyonunda artış saptamışlardı ama Mecocci ve ark. (225) yaptıkları çalışmada AH ve kontrol grubu arasında serum protein S100B düzeyleri arasında bir fark

bulmamışlardır. Chaves ve ark. (226) AH hastalarında serum protein S100B ve nöron spesifik enolaz düzeylerini inceledikleri çalışmada serum protein S100B düzeylerini AH hasta grubunda daha düşük serum nöron spesifik enolaz düzeylerini ise benzer bulmuşlardır. Otto ve ark. (227) Creutzfeld-Jakob hastalığında artmış protein S100B düzeyi bildirmişlerdir. Yüksek serum konsantrasyonu daha kısa süre hayatta kalmayla ilişkili bulunmuştur. Otto ve ark. (228) amiyotrofik lateral sklerozisli hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştığında serum protein S100B konsantrasyonları arasında herhangi bir fark bulmamışlardır. Ancak hastalık ilerledikçe protein S100B düzeyleri azalmıştır. AH ve Creutzfeld-Jakob hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda hasardan sonraki astrositik aktivite, hasarın derecesiyle uyumlu olan, artmış serum protein S100B yapımından sorumlu tutulmuştur (225, 228). Bahsedilen hastalıklar ve nörodejeneratif durumlarda organik ve fonksiyonel bozukluklar olduğundan ve ilerki dönemlerde nörolojik sekel beklendiğinden dolayı nöronal hasar göstergesi olan protein S100B artışı beklenmektedir.

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişiminde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda bazı gruplar psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda protein S100B çalışmalarını başlatmıştır (158). Wiesmann ve ark. (158) akut psikotik şizofrenik hastalarda serum protein S100B konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdi. Bu bulgu Lara ve ark. (229) tarafından ilaç tedavisi almamış akut hastalarda hastalık süreciyle ters ilişkili olarak yine yüksek bulunmuştur. Rothermundt ve ark. (97) akut, ilaç tedavisi almamış evrede ve nöroleptik tedaviden 6 hafta sonra şizofrenik hastaları incelemiştir. Bir kez daha hastalığın akut evresinde artmış serum protein S100B düzeyi gösterilmiştir. Tersine, Gattaz ve ark. (230) kronik şizofreni hastalarında azalmış protein S100B düzeylerini bildirmişlerdir. Artmış protein S100B düzeyleri ya dejeneratif mekanizmanın ya da daha büyük olasılıkla bilinmeyen dejeneratif sürece cevaben gelişen rejeneratif aktivitenin bir göstergesi olarak düşünülmektedir (97). Nörodejenerasyonun eşlik ettiği majör psikiyatrik hastalarda bilişsel ve motor fonksiyonlarda gerileme olması nöron yıkımının göstergesidir, bu durum da nöron hasar markırı olan protein S100B artışını destekler.

Önceki çalışmalarda protein S100B'nin ciddi kafa travmalarında, subaraknoid kanamalarda, serebral infarktlarda, nörodejeneratif hastalıklar ve MSS infeksiyonlarında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hayvan modellerinde epilepsili ve beyin cerrahi operasyonu

sonrası protein S100B seviyelerinin de arttığı gösterilmişti. Ancak epilepsili hastalarda protein S100B seviyesi sadece birkaç yayında vardır. Portela ve ark. (209) fokal epilepsili hastalarda protein S100B seviyesini normal bulmuşlardır. Lu ve ark. (210) temporal lob epilepsili hastalarda kontrol grubuna göre protein S100B seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Oliveria ve ark (211) pilokarpinle indüklenmiş status epileptikuslu farelerde BOS protein S100B seviyesinin arttığını göstermiştir. Özden ve ark. (212) yaptığı çalışmada epileptik ve özellikle JTKN'lere bağlı nöronal hasar gelişmekte olup postiktal dönemdeki protein S100B düzeyleri tayini nöronal hasarın belirlenmesinde yardımcı bir markır olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Mikkonen ve ark. (102) yaptığı çalışmada 103 hastada ilk 24 saatte febril konvulsiyonun protein S100B seviyesini arttırmadığını saptamışlardır. Haberal ve ark. (213) 69 çocukta yaptığı çalışmada febril konvulsiyonda protein S100B seviyelerini 0-1. ve 1-6. saatlerde ölçmüşler ve her iki grupta da artmadığını göstermişlerdir. Diğer epilepsi tiplerinin basit febril konvulsiyona göre daha uzun süreli olması, takip edilen hastalarda kalıcı nörolojik etkiler bıraktığının görülmesi, EEG'de kalıcı bozukluklar bırakması nöronlarda hasar meydana geldiğinin ve yapısal değişiklikler oluşturduğunun göstergesi olabilir. Bu nedenle bu hastalarda nöron hasar markırı olan protein S100B seviyelerinin artması ancak febril konvulsiyonlu hastalarda artmaması beklenebilir. Bizim hastalarda da serum protein S100B seviyeleri literatürle benzer şekilde FK sonrası akut evrede ölçüldü ve artmadığı saptandı.

Serbest radikaller; atomik ve moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (105). Dokuda artan bu metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve DNA'nın oksidasyonu, hücre mebranının geçirgenliğinde artış ve hücre ölüm ile sonuçlanır. Oksidatif hasarın bir göstergesi olarak da vücutta lipid peroksidasyonu ürünleri bulunmaktadır. 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 (136). Serbest radikallere karşı koruyucu olarak vücutta antioksidan enzimler (GHS-Px, katalaz, GSH-Rd SOD), özgül proteinler ve antioksidanlar (glutasyon, C ve E vitaminleri) bulunur (146). Kişilerin antioksidan defans kapasitesi genetik zeminde farklılık gösterebilir. Ercan H. ve ark.

(152) antioksidan cevapta genetik farklılığın olduğunu göstermişlerdir. Yapılan başka çalışmalarda da oksidatif stresin koruyucu mekanizma olan antioksidan kapasiteyi arttırdığı görülmüştür (154).

Son yıllarda epilepsi ve konvülsiyonun eşlik ettiği nörolojik hastalıklarda nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif hasar, antioksidan sistemdeki değişimler ve lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (27, 146). Simonian ve ark. (193) Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyin biyopsilerinde ROS'un artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri de azalmıştır. Beyin, yüksek metabolik hızı ve azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi ile ROS'un olumsuz etkilerine diğer organlardan daha fazla maruz kalır (192). Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin dışında diğer bazı hücrel mekanizmaların ve genetik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (195). Hayashi ve ark. (192) oksidatif stresin nörolojik bozukluklarda predispozan bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Cockayne sendromu spinal musküler atrofi, SSPE, progresif miyoklonik epilepsi ve Lafora hastalığı gibi durumlarda beyin farklı bölümlerinde oksidatif yıkım ürünleri gösterilmiştir. Halliwell ve ark. (191) Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon olduğunu ve aşırı ROS üretildiğini göstermişlerdir. Ravindra ve ark. (195) nörodejeneratif hastalıklarla oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Parkinson hastalarında antioksidan enzim düzeyinde belirgin azalma lipid peroksidasyonu ve DNA oksidasyonunda belirgin artış gösterilmiştir (196). Bahsedilen hastalıklarda otoimmün veya genetik nedenlerle oluşan nöron yıkımı, dejenerasyon ve dismyelinizasyon vücut için majör bir oksidan kaynağıdır. Antioksidan sistemlerin de yeteri kadar artmadığının mevcut çalışmalarla gösterilmesi bu hastalarda oksidatif stresin artmasını doğrular.

Vücudumuz, oksidatif hasarı önlemek amacıyla antioksidanlarla desteklenen endojen savunma mekanizmalarını ortaya koyar. Nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan enzim sistemlerinin etkinliğinin azaldığına dair birçok yayınlar mevcuttur (193, 195). Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için savunma mekanizmalarından biri de antioksidan sistemlerdir. Kevin Pong ve ark. (199) nörodejeneratif hastalıklarda artmış reaktif oksijen ürünlerini baskılamak için antioksidan enzimleri olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın etkili

olabileceğini göstermişlerdir. Endojen süperoksit dismutaz üretimini arttıran tedaviler son dönemde ön plana çıkmıştır fakat bu konu hakkında daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Dun-Xian ve ark. (200) nörodejeneratif hastalıklarda kan beyin bariyerini iyi geçebilen, membran, sitoplazma ve mitokondrilerde iyi dağılım gösteren antioksidanların etkili olabileceğini, antioksidanların tek başına kullanımının yerine farklı özellikte antioksidanların kombine kullanımı ile nörodejeneratif hastalıklarda yarar sağlanabileceğini göstermişlerdir. Endojen ve eksojen antioksidanların sinerjistik etkisi bilinmektedir. Bundan yola çıkarak tedavide de kombine kullanımın tek tek kullanıma göre daha fazla etki göstereceği söylenebilir.

Antiinflatuar etki, metal şelasyon özelliği ve metabolizma düzenleyici gibi farklı özellikleri olan yeni kuşak antioksidanların bulunması ve tedavide kullanımının daha etkin olabileceği düşünülmektedir. Antioksidan içeren diyetlerin nörodejeneratif hastalıklarda klinik gidiş üzerine etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (195). Nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin diyetteki antioksidanlar ile baskılanmasının tek başına etkili bir tedavi sağlaması beklenemez ve ek tedavilere ihtiyaç vardır (198). Oksidatif hasarı bloke eden ajanlar nörodejeneratif hastalıkların gidişini olumlu etkileyebilir. Hayvan deneylerinde minosiklin ve metal şelatörlerinin oksidatif stresi bloke ettiği gösterilmiştir (194). Arlt ve ark. (201) nörodejeneratif hastalıklarda metal şelatörlerinin lipid peroksidasyon ürünlerini azaltarak antioksidan etki oluşturabileceğini göstermişlerdir. Minosiklinde daha belirgin olmak üzere ikinci jenerasyon tetrasiklinlerin global ve fokal beyin iskemisinde, Huntington hastalığında, Amyotrofik Lateral Sklerozda, Parkinson hastalığında multiple sklerozda, travmatik beyin hasarı ve medulla spinalis zedelenmesinde nöroprotektif etkileri olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (194). Nöbet riskinin artmasında ve nöronal yıkımın etyolojisinde serbest oksijen radikalleri ve antioksidan mekanizmaların azalması ile ilgili çalışmalar mevcuttur (27). Verotti ve ark. (197) çalışmasında, epilepsi ve kontrol grubundaki hastalar arasında serum SOD ve GSH-Px düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Epilepsi tanısı alan olguların tedavi öncesi ve sonrası serum SOD ve GSH-Px düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Türkdoğan ve ark. (189) yaptıkları çalışmada, epileptik çocukların plazma GSH-Px düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış, ancak tüm epilepsili olgularda MDA düzeyi kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Yüksel ve ark. (221) kontrol grubunun ve tedavi başlanmadan önceki epilepsi hastalarının eritrosit SOD, GSH-Px ve MDA düzeylerini

karşılaştırmış ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır. Tedavi başladıktan sonra antioksidan enzimlerde artışlar gözlenmiş. Bu sonuçlar ayrıca epileptik çocuklarda oksidan-antioksidan dengesinin antiepileptik tedavi ile değiştiğini de göstermiştir. Epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklarda antioksidanların azaldığının gösterilmesi ileriki dönemlerde tedavi düzenlenmesinde antioksidan etkili ilaçların kullanımına yol gösterici olabilir. Böylece febril konvülsiyonun tedavisinde de bu ajanlar kullanılabilir.

Yang ve ark. (222) yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan febril konvülsiyonu olan sıçanların serum NO düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Güneş ve ark. (202) yaptığı çalışmada FK'lu hastalarda eritrositlerdeki malondialdehiti örneğinde oksidatif durumun arttığını, GPX ve SOD gibi antioksidan enzim seviyelerinin tek tek değiştiğini göstermişlerdir. Yamamoto ve ark. (242) uzamış febril konvülsiyonlu hastalarda oksidatif durumun arttığını 8-hydroxydeoxyguanosine seviyesini ölçerek göstermişlerdir. Yıldırım ve ark. (243) febril konvülsiyonlu hastalarda oksidan - antioksidanların rolünü malonildialdehit, nitrik oksit ve glutatyon peroksidaz seviyelerini tek tek ölçerek çalışmışlar ve febril konvülsiyonlu hastalarda oksidan ve antioksidanların seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Akarsu ve ark. (27) febril konvülsiyonlu hastalarda BOS ve plazmada oksidan ve antioksidan olarak eritrositlerdeki arginaz ve katalaz, malondialdehid ve nitrik oksit seviyelerini ayrı ayrı ölçmüşler ve febril konvülsiyona paralel oksidan ve antioksidanların arttığını göstermişlerdir. Ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine göre şimdiye kadar oksidan ve antioksidanların ayrı ayrı ölçümleri yapıp onların klinik gidiş üzerine etkileri araştırılmıştır. Biz çalışmamızda ise plazmanın oksidatif durumunu saptamada, bireysel oksidan ve antioksidanlardan çok toplam oksidan ve antioksidan kapasitesini değerlendiren, maliyet olarak daha ucuz, bozulmalara karşı daha dayanıklı ve ölçüm aralığının daha geniş olduğu Özcan Erel yönteminden yararlandık. Sonuç olarak çalışmamızda febril konvülsiyonlu hastalarda oksidan ve antioksidanların beraber arttığı, ancak oksidanların antioksidanlara göre göreceli olarak daha fazla artmasından dolayı oksidatif durum indeksinin arttığı bulduk. Febril konvülsiyonlu hastalarda protein S100B seviyelerinin değişmeyip oksidatif durumun artması febril konvülsiyonun nöronları etkilediği ancak kalıcı hasara sebep olmadığını düşündürür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Febril konvulsiyonlar en sık viral enfeksiyonlar sonrası görülmektedir ve viral enfeksiyonların oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir.

Hastaların oksidatif strese maruz kaldığı ve bunun hastalığın takibinde ve tedavisinde rol oynayabileceği söylenebilir. Febril konvulsiyonda oksidatif durumun bilinmesi ve bozulmuş durumun düzeltilmesi için antioksidanların kullanımının ileride FK tedavi ve önlemesine katkıda bulunacağı düşünülebilir.

Protein S100B seviyeleri febril konvulsiyonlu hastalarda normal saptanmıştır. Klinik olarak benign seyirli olarak değerlendirilen hastalığın biyokimyasal nöronal hasar markırı olan protein S100B'yi arttırmadığı söylenebilir.

Aynı durum komplike febril konvulsiyonlu hastalarda da beklenir mi? İlerki dönemlerde uzun süre takip edilecek komplike febril konvulsiyonlu hastalarda protein S100B seviyesi çalışılması farklı sonuçlar verebilir. Bu soruya cevap vermek için ek çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped. 2003; 1: 119-27.
- 2- Topçu M. Febril Konvülsiyonlar. Katkı Pediatri Dergisi. 1994; 6: 458-63.
- 3- Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. In: Laidlaw J, Richens A, eds. A Textbook of Epilepsy. 2nd ed. New York: Churchill Livingston. 1992: 68-88.
- 4- Yalaz K. Çocukluk çağında epilepside prevalans. Hacettepe Katkı Pediatri Dergisi. 2004; 6: 447-52.
- 5- Arne Fetveit Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr. 2007; 2: 14-8.
- 6- Haslam RHA. The nervous system. In: Textbook of Pediatrics. 2000; 16: 1793-866.
- 7- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Factors prognostic of unprovoked seizures after febril convulsions. New Engl J Med. 1997; 316: 493-8.
- 8- Daoud A. Febrile convulsion: review and update. J Pediatr Neurol. 2003; 1: 9-14.
- 9- Apak S. Konvulziyonlar. Neyzi O, Ertuğrul T. (eds). Pediatri. 2002; 3: 1343-51.
- 10- Ülkü A. Çocukluk çağı konvülsiyonları. Ege Üniv. Tıp Fak. Aydın kitabı. 1995: 42-50.
- 11- Wallace SJ. A etiological aspects of febrile convulsions. Arch Dis Child. 1992; 171-2
- 12- Pfeiffer A, Thompson J, Charlier C. A locus for febril convulsions (FEB3) maps the chromosome 2Q 23-24 Ann Neurol. 1999; 46: 671-8.
- 13- Racacho L, Mc Lachlan RS, Bulman DE. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. Epilepsia. 2000; 4: 132-9.
- 14- Knugsen FU. Febrile convulsions: Treatment and Prognosis. Epilepsia. 2000; 41: 2-9.
- 15- Hirtz D. Febrile seizures. Pediatrics in Review. 1997; 18: 5-9.
- 16- Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. National Institute of Health. Pediatrics. 1998; 66: 1009-12.
- 17- Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993; 34: 592-6.
- 18- Shinnar S, Glauser TA Febrile seizures. J Child Neurol. 2002; 1: 44-52.
- 19- Ellenberg JH, Nelson KB. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics. 1998; 61: 720-7.
- 20- Camfield P, Camfield C, Kurlmann G. Febrile seizures. Epileptik Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3 rd edn). 2002; 11: 145-52.

- 21-** Menkes J.H. Sankar R., Paroxysmal Disorders. Child Neurology (8 rd edh), Lippincott Williams&Wilkins. 2000; 13: 987-90.
- 22-** C Waruiru, R Appleton, Reviw Febrile seizures, Arch Dis Child. 2004; 89: 751–6.
- 23-** American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics. 1996; 97: 769–75.
- 24-** Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch school children. Paediatr Perinat Epidemiol. 1997; 5: 181–8.
- 25-** Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Febrile seizure, Lippincott Wiliams and Wilkins Philadelphia. 2006; 24: 351-79.
- 26-** Depiero, A. D. & Teach, S. J. Febrile seizures. Pediatr Emerg Care. 2001; 17: 384-7.
- 27-** Akarsu S, Yilmaz S, Ozan S. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children. Pediatr Neurol. 2007; 36: 307-11.
- 28-** Kölfen SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. Brain and Development. 1998; 20: 265-74.
- 29-** Stanhope JM, Brody JA, Brink E. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Island. II. Febrile convulsions. Am J Epidemiol. 1997; 95: 299-304
- 30-** Yayla V, Çakmak G, Apak İ. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülsiyon prevelansı. Yeni Sempozyum. 1997; 35: 11-3.
- 31-** Gökyiğit A, Çalışkan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülsiyon prevelansı. Tıp Fak Mecmuası. 1995; 48: 102-7.
- 32-** Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. Ann Neurol. 1990; 27: 127-31.
- 33-** Tarkka R, Paakko E. Febrile seizure and mesial temporalsclerosis: No association in a long-term follow-up study. Neurology. 2003; 60: 215-8
- 34-** Forsgren L, Son K. A prospective incidence study of febrile convulsion. Acta Paediatr Scand. 1990; 79: 550-7.
- 35-** Rutter N, Smales ORC. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. Arch Dis Child. 2007; 52: 188-91.
- 36-** Reisdorff EJ, Roberts MR. Febril seizures and status epilepticus. Pediatr Emerg Med. 1993; 71: 1012-3.
- 37-** Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. Epilepsia. 1998; 29: 307-10.

- 38-** Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 589-93.
- 39-** Millichap J.G, Millichap J.J. Role of Viral Infections in the Etiology of Febrile Seizures *Pediatr Neurol.* 2006; 35: 165-72.
- 40-** Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology.* J Philadelphia. 1997; 3: 111-5
- 41-** Mc Intye P, Kennedy R. Occult bacteremia and febrile convulsions. *Brit Med J.* 1993; 186: 203-6.
- 42-** Jacobsen SJ, Jones T. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci.* 2007; 4: 110-4.
- 43-** Lahat E, Katz Y, Brunitz T. Recurrent seizures in children with shigella associated convulsions. *Ann Neurol.* 1998; 28: 393-5.
- 44-** Livengood J, Mullen JR, White JW. Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr.* 1995; 127: 518-25.
- 45-** Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first five years of age. *Br Med J.* 1995; 290: 1307-14.
- 46-** American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics.* 1999; 103: 1307-9.
- 47-** Babl, F. E., Lewena, S., & Brown L. Vaccination-related adverse events. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22: 514-9.
- 48-** Vestergaard M., Hviid A., Madsen, K. MMR vaccination and febrile seizures: Evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *J Am Med Association.* 2004; 292: 351-7.
- 49-** Alexander K.C. Leung, MBBS, FRCPC, FRCP(UK & Irel), FRCPCH, & W. Lane M. Robson, MD, FRCPC, FRCP(Glasg) *J Pediatr Health Care.* 2007; 21: 250- 5.
- 50-** Chang YC, Guo NW, Wang ST. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology.* 2001; 57: 37-42.
- 51-** Fetveit A., Review, Assessment of febrile seizures in children *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 17-27.
- 52-** Teach JS, Wallance LH. Human Herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures *Ped Neurol.* 1999; 27: 127-31.
- 53-** Varma RR. Febrile seizures. *Indian J Pediatr.* 2002; 69: 697-700.

- 54-** Barone, S.R. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr.* 1995; 127: 95–7.
- 55-** Zerr, D.M. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med.* 2005; 352: 768–76.
- 56-** Serdaroğlu A. Febril konvülsiyonlar. *Klinik Pediatri.* 2003; 2: 98-100.
- 57-** Daoud AS, Batiha A. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia.* 2002; 43: 740-3.
- 58-** Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY. Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch Dis Child.* 1999; 70: 395-9.
- 59-** Solomon GE, Kulth H, Plum F. Febrile seizures in clinical management of seizures. WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto. 2004; 15: 165-71
- 60-** Cremades A, Menserrat F. Free aminoacids in the cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Neuropediatrics.* 1999; 20: 129-31.
- 61-** Srinivasan J, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician.* 2005; 34: 1021-5.
- 62-** Offringa M, Bossuyt PM. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994; 124: 574-84.
- 63-** Junko Nakayama, Tadao Arinam. Molecular genetics of febrile seizures. Review *Epilepsy Research.* 2006; 70: 190–8.
- 64-** Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev.* 2001;18: 479-84.
- 65-** Baulac S, Gourfinkel-An I. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 421-46.
- 66-** Nabbout R., Prud Homme JF. A locus for simple pure febrile seizures map to chromosome 6q22- q24 *Brain.* 2008; 125: 2668-80.
- 67-** D. Audenaert, C. Van Broeckhoven, P. De Jonghe. “Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes,” *Human Mutation.* 2006; 35: 391–401.
- 68-** Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology.* 2002; 58: 1426-8.
- 69-** Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GESF+. *Epilepsia.* 2002; 43 (6): 581-6.
- 70-** Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child.* 1998; 78: 78-84.

- 71-** Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of a national cohort study. *Br Med J.* 1993; 307: 225-8.
- 72-** Herlitz G. Studien uber die sog. *Acta Paediatr.* 1999; 29: 1-49.
- 73-** Al-Eissa YA, Al-Omair AO. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children *Dev Med Child Neurol.* 1992; 34: 1085-90.
- 74-** Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arginin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev.* 1990; 12: 544-6.
- 75-** Takahashi H. Cerebrospinal fluid findings in cases with frequent febrile convulsions. *Brain Dev.* 2000; 12: 542-3.
- 76-** Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand.* 1999; 79: 1092-8.
- 77-** Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand.* 1997; 79: 810-6.
- 78-** Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T. Increased IL-1 Production From dsRNA Stimulated Leukocytes in Febrile Seizures *Pediatr Neurol.* 2006; 35: 102-6.
- 79-** Köse G, Güven A, Doru U. Febril konvülsiyonlarda serum ve BOS çinko, bakır, magnezyum, interlökin-1 alfa düzeyleri. *Yeni Tıp Dergisi.* 2001;18(3): 145-7.
- 80-** Gilhus NE, Aarli JA. Ig concentrations in patient with history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics.* 1999; 12: 314-8.
- 81-** Inui A, Oshawa A. Immunoglobulin subclass deficiency in children with febrile convulsions. *Brain Dev.* 1999; 12: 541-2.
- 82-** Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia.* 1996; 37: 126-33.
- 83-** Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL. In whom does status epilepticus occur: age related differences in children. *Epilepsia.* 1997; 38: 907-14.
- 84-** Shinnar S, Darefsky AS. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch PedAdolese Med.* 1997; 151: 371-8.
- 85-** Herranz JL, Tzitiridou MK. Febrile seizures. In: Panteliadis CP, Darras BT (eds). *Encyclopaedia of Paediatric Neurology.* Thessaloniki: Giahoudi-Giapoulis. 1999; 2: 460-6.
- 86-** Carrol W. Lumbar Puncture following febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 238-40.

- 87-** Sofianov N, Emoto S, Kutuvee M. Febrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992; 33: 52-7.
- 88-** Maytal J, Steele R. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures *Epilepsia*. 2000; 41: 219-21.
- 89-** Daoud A. Febrile convulsion: review and update. *J Pediatr Neurol*. 2003; 1: 9-14.
- 90-** Berg AT, Shinnar S. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalysis review. *J Pediatr*. 1990; 116: 329-37.
- 91-** Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA. Recurrence of febrile seizure in a population-based cohort. *Epilepsy Res*. 1990; 5: 209-16.
- 92-** Haslam RHA. Febrile seizures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: WB Saunders. 2004; 17: 1994-5.
- 93-** Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: a national cohort study. *BMJ*. 1991; 303: 1373-6.
- 94-** Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc*. 2002; 100: 317-9.
- 95-** Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88-90.
- 96-** Rothermundt M, Wiesmann M, Missler U. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001; 66: 89-93.
- 97-** Rothermundt M, Peters M. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 614-32.
- 98-** R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1450: 191-231.
- 99-** P.T. Wilder, R.R. Rustandi, A.C. Drohat. S100B inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca₂₊-dependent manner. *Protein Sci*. 1998; 7: 794-8.
- 100-** C. Scotto, J.C. Deloulme. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 4272-9.
- 101-** Sandler SJ, Figaji AA. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Child nervs syst*. 2010; 26: 205-13.
- 102-** Mikonen. Seizure: S100B levels in febril seizures. *European Journal of Epilepsy Volume 21 Issue 2, Pages 2012; 144-6*.

- 103-** Rocha AB, Schneider RF. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1234–8.
- 104-** R.H. Kretsinger, D. Tolbert, S. Nakayama. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins.* Springer-Verlag. 2001; 9: 17–37.
- 105-** Horvath I, Donnelly LE, Kiss A. Combined use of exhaled hydrogenperoxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1042-6
- 106-** S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov. The structure of human trichoyalin. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 1264–9.
- 107-** R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball. Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.
- 108-** L.C. Stanley, C. Ling. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 86: 7611–9.
- 109-** N. Pozdnyakov, A. Margulis. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry.* 1998; 37: 10701–8.
- 110-** K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 81: 3622–5.
- 111-** D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik. Identification of a molecular target for the calciummodulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 1996; 261: 11424–8.
- 112-** Z. Xiong, D. O'Hanlon, L.E. Becker. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res.* 2000; 257: 281–9.
- 113-** Routsis C, Stamataki E, Nanas S. Increased level of serum S100B protein at epilepsy. *Shock.* 2006; 6: 20-4.
- 114-** G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience.* 2000; 99: 773–83.

- 115-** R.R. Rustandi, D.M. Baldisseri, D.J. Weber. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol.* 2000; 7: 570–4.
- 116-** Adami C, Sorci G, Blasi E. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
- 117-** Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *Biol Chem.* 1992; 267: 9689–94.
- 118-** Gazzolo D, Bruschetini M, Serra G. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk formulae milks *Clin Nutr.* 2004; 23: 23–6
- 119-** Routsis C, Stamataki E, Nanas S. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock.* 2006; 26: 20–4.
- 120-** Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic ischemic encephalopathy in asphyxiated full term infants. *Crit care med.* 2004; 32: 131–6
- 121-** D. Kligman, D.R. Marshak. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 82: 7136–9.
- 122-** F. Winningham-Major, J.L. Staecker, S.W. Barger. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol.* 1999; 109: 3036–071.
- 123-** L.J. Van Eldik, B. Christie-Pope, L.M. Bolin. Jr. Neurotrophic activity of S100 in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res.* 1991; 542: 280–5.
- 124-** S. Ueda, E.T.K. Leonardi, J. Bell. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. *Mol Brain Res.* 1995; 29: 365–8.
- 125-** S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.* 1995; 677: 167–70.
- 126-** Y. Iwasaki, T. Shiojima, M. Kinoshita. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 7–12.
- 127-** K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger et al. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res.* 1997; 753: 196–201.
- 128-** B.S. O’Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol.* 1997; 67: 197–206.

- 129-** R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275–81.
- 130-** A.R. Alexanian, J.R. Bamburg. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF-kB, *FASEB J*. 1999; 13: 1611–20.
- 131-** H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 40096–105.
- 132-** M. Neeper, A.M. Schmidt. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992; 267: 14998–5004.
- 133-** M.A. Hofmann, S. Drury, C. Fu. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999; 97: 889–901.
- 134-** V. Novitskaya, M. Grigorian, M. Kriaievska. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2000; 275: 41278–86.
- 135-** R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 88: 3554–8.
- 136-** Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solum Hastalıkları*. 1999; 10: 77-83.
- 137-** W.S.T. Griffin, O. Yeralan, J.G. Sheng. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem*. 1995; 65: 228–33.
- 138-** J.G. Sheng, R.E. Mrak. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
- 139-** L.A. Pen, C.W. Brecher, D.R. Marshak. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
- 140-** Li, S.W. Barger, L. Liu. S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem*. 2000; 74: 143–50.
- 141-** M.A. Mariggi. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994; 60: 29–35.

- 142-** S. Fulle, T. Pietrangelo. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺ binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol.* 2009; 85: 243–53.
- 143-** C. Adami, G. Sorci, E. Blasi. S100B expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
- 144-** R. Donato. S100B multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Bio Chem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.
- 145-** Wainwright MS, Craft JM. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56: 61–7.
- 146-** 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: 558–62.
- 147-** Nagdyman N, Komen W, Ko HK. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502–6.
- 148-** Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097–104.
- 149-** Tskitishvili E, Komoto Y. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755–61.
- 150-** Florio P, Marinoni E. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006; 118: 747–54.
- 151-** Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76–9.
- 152-** Cadenas E. Biochemistry oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem.* 2001; 58: 79–110.
- 153-** Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α + microglia and S100 β + astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 285–90.
- 154-** Ercan H, Birben E. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 1097–104.
- 155-** Marks A, O’Hanlon D, Lei M. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res.* 1996; 36: 343–8.

- 156-** Royston MC, McKenzie, JE, Gentleman SM. Overexpression of S100B in Down's syndrome: correlation with patients age and with β -amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; 25: 387–93.
- 157-** Van Eldik LJ. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor neurol neurosci.* 2008; 25: 347-9
- 158-** Wiesmann M, Wandinger KP, Eckhoff D. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 1508–11.
- 159-** Rutter N, Smales OR. Role of routine investigations presenting with their first febrile convulsion. *Arc Dis Child.* 1997; 52: 188-91.
- 160-** Sümengen D, Şifileler İ. Evaluation of Patients Admitted to the Emergency Department with Fever and Convulsion with Respect to Lumbar Puncture and Laboratory Findings. *J Kartal TR.* 2011; 22: 7-14
- 161-** Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi.* 1997; 4: 92-5.
- 162-** Minnet C. Çocukluk Çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. *Uzmanlık tezi, Şanlıurfa,* 2006.
- 163-** Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002; 33: 110-8.
- 164-** Jensen SJ, Oxidative stres and free radicals. *Journal of Molecular Structure.* 2003; 666: 387-92.
- 165-** Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya; Mimoza yayınları.* 1995; 11: 42-5.
- 166-** Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science.* 2001; 27: S1-4
- 167-** Baykal Y, Gök F, Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom.* 2002; 14: 94-100.
- 168-** Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med.* 1998; 9: 315-25.
- 169-** Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1997; 39: 749-65.
- 170-** Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi, Mersin,* 2005.

- 171-** Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 341-57.
- 172-** Bowry VW, Mohr D, Cleary J. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1995; 270: 5796-863.
- 173-** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37: 112-9.
- 174-** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103-11.
- 175-** Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bio Essays.* 2004; 26: 533-42.
- 176-** Cadet J, Douki T, Gasparutto D. Oxidative damage to DNA: Formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res.* 2003; 531: 5-23.
- 177-** Zastawny TH, Altman SA, Dizdaroglu M. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Rad Biol Med.* 1995; 18: 1013-022.
- 178-** Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters.* 1991; 281: 9-19.
- 179-** Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences.* 2002; 27: 483- 6.
- 180-** Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol.* 2000; 35: 17-20
- 181-** Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005; 74: 10-3.
- 182-** Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1999; 119: 109-11.
- 183-** Romay C, Pascual C. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 175-83.
- 184-** Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research.* 2002; 51: 571-8.
- 185-** Cirak B, İnci S. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta.* 2003; 327: 103-7.
- 186-** Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1997; 107: 526-45.

- 187-** Jenkins RR. Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Med.* 1998; 5: 156-70.
- 188-** Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol.* 1995; 79: 675-86.
- 189-** Turkdogan D, Topalan S. Lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in childhood epilepsy. *J Child Neurol.* 2002; 17: 673-6.
- 190-** Kraus, Richard L., Pasieczny. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *Journal of Neurochemistry.* 2005; 94: 819-27.
- 191-** Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging.* 2001; 18: 685-716.
- 192-** Hayashi M. Oxidative stress in developmental brain disorders. *Neuropathology.* 2009; 29: 1-8.
- 193-** N A Simonian and J T Coyle, Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2008; 36: 83-106.
- 194-** McCord JM. Human disease, free radicals and oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry.* 1997; 26: 351-7.
- 195-** Ravindra Pratap Singh, Shashwat Sharad. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *J IACM* 2004; 5(3): 218-25.
- 196-** Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation implications for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 86: 1398-400
- 197-** Verotti A, Basciani F. 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; 71-5.
- 198-** Robert A. Floyd. Antioxidants, Oxidative Stress, and Degenerative Neurological Disorders. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1999; 222: 236-45.
- 199-** Kevin Pong. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for superoxide dismutase mimetics. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2009; 15: 127-39.
- 200-** Dun-Xian Tan, Lucien C Manchester. Antioxidant strategies in protection against neurodegenerative disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2003; 13: 1513-43.
- 201-** Arlt C, Surke J. Lipid peroxidation in neurodegeneration: new insights into Alzheimer's disease. *Current Opinion in Lipidology.* 2002; 14: 289-94.

- 202-** Güneş S. Antioxidant enzyme levels and lipid peroxidation in children with febrile convulsion/ *Journal of Neurochemistry*. 2007; 13: 55-7.
- 203-** Holtkamp K, Bühren K. Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *J Neural Transm*. 2008; 115: 937–40
- 204-** Denize R. Ketogenic diet fed rats have low levels of S100B in cerebrospinal fluid. *Neuroscience Research*. 2004; 50: 375–9
- 205-** Steiner J, Schroeter ML, Schiltz K. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. *Neuroscience*. 2010; 167(4): 1025-31.
- 206-** Nardin P, Tramontina F. S100B content and secretion decrease in astrocytes cultured in high-glucose medium. *Neurochem Int*. 2007; 50(5): 774-82.
- 207-** Trmantina C. High Glucose and S100B Stimulate Glutamate Uptake in C6 Glioma Cells. *Neurochem Res*. 2012 Feb 23.
- 208-** Leite MC. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem Res*. 2006; 31(6): 815-20. **209-** Portela LV, Tort AB, Walz R et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 108: 424–7.
- 210-** Lu C, Li J. Elevated plasma S100B concentration is associated with mesial temporal lobe epilepsy in Han Chinese: a case–control study. *Neurosci Lett*. 2010; 484: 139–42.
- 211-** De Oliveira DL, Fischer A, Jorge RS. Effects of early-life LiCl–pilocarpine-induced status epilepticus on memory and anxiety in adult rats are associated with mossy fiber sprouting and elevated CSF S100B protein. *Epilepsia*. 2008; 49: 842–52.
- 212-** Özden E. Assesments of serum neuron spesific enolase and S100B protein levels at postictal and interictal period after epileptic seizure in epileptic patients. *Pediatrics*. 2010; 16: 52-4.
- 213-** Haberal S. S100B levels at sample febril seizures. *British Epilepsy Association doi*. 2011; 17: 37-8.
- 214-** Rothoerl RD, Woertgen C. S100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. 1998; 45: 765–7.
- 215-** Korfiás S, Stranjalis G. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 255-60.
- 216-** Ishibashi H, Funakoshi Y. Serum S-100B protein levels in left- and right hemisphere strokes. *J Clin Neurosci*. 2008; 15: 520-5.

- 217-** Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001; 49: 183-91.
- 218-** Xie LJ, Li HJ. Relationship between serum S100B protein level and brain damage in preterm infants *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012; 14(7): 485–8.
- 219-** Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. A lack of association between elevated serum levels of S100B protein and autoimmunity in autistic children. *neuroinflammation*. 2012; 16: 9-54.
- 220-** Papandreou O. Serum S100beta protein in children with acute recurrent headache: a potentially useful marker for migraine. *Headache*. 2005; 45: 1313-6.
- 221-** Yüksel A, Cengiz M. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: Two-year prospective studies. *J Child Neurol*. 2001; 16: 603-6.
- 222-** Zhi-Xian Yang and Jiong Qin Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures. *Biochem and Biophys Res Com*. 2004; 315: 349–55.
- 223-** Verrotti A, Latini G. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Ped Neurol*. 2004; 8: 131-4.
- 224-** Green AJE, Harvey RJ. Increased S100B in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett*. 1997; 235: 5–8.
- 225-** Mecocci P, Parnetti L. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neuroimmunol*. 1995; 57: 165–70.
- 226-** Chaves ML, Camozzato AL. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 6-9
- 227-** Otto M, Wiltfang J. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ*. 1998; 316: 577–82.
- 228-** Otto M, Bahn E. Decrease of S100 beta protein in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 1998; 240: 171–3.
- 229-** Lara DR, Gama CS. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatric Res*. 2001; 35: 11–4.
- 230-** Gattaz WF, Lara DR. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophr Res*. 2000; 43: 91–5.
- 231-** Öztürk MK, Önal AE. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Med Bull İstanbul*. 2002; 35: 9-84.

- 232-** Erdil A. The investigation of prevalence of children with febrile convulsion between 1 months-5 years in the city centre of Erzurum. 2011; 36: 72-3.
- 233-** Okumura A, Uemura N. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2004; 30: 316-9.
- 234-** Özmen A, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. *İst Çocuk Klin Derg.* 1995; 30: 116-21.
- 235-** Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical Ped.* 2000; 20: 227-30.
- 236-** Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40: 667-71.
- 237-** Kayahan M, Şimşek Z. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesinde akraba evliliği prevalansı ve 5 yaş altı ölümlere etkisi C.U. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2003; 7(1).
- 238-** Abuekteish F, Daoud AS. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct.* 2000; 30: 25-7.
- 239-** Ranthala K. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev.* 2008; 18: 479-84.
- 240-** Selek S, Erel Ö. Oxidative imbalance in obsessive kompulsive disorders patients. *Progress in neurupshycopharmacology & biological psicyatri.* 2008; 32: 481-94.
- 241-** Özdemir B, Kaya A, Söğüt Ö. Oxidative stress status of individuals involved in traffic accidents. *Turk J Med Sci.* 2012; 42: 507-14.
- 242-** Yamamoto H. Oxidative stress in children with prolonged febrile seizures. *J Clin Neurosci.* 2008; 17: 68-9.
- 243-** Yıldırım Ç. Febril konvülsiyonda oksidan ve antioksidanların rolü. Uzmanlık tezi, Malatya, 2009.
- 244-** Koracevic D, Djordjevic V. Method for the measurement of oxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 356-61.
- 245-** Gay CA, Gebicki JM. Measurement of protein and lipid hydroperoxides in biological systems by the ferric-xylene orange method. *Anal Biochem.* 2003; 315: 29-35.

