

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

**FEBRİL KONVÜLZYON
GEÇİREN VE GEÇİRMİYEN ATEŞLİ HASTALARDA
PENTRAKSİN-3' ÜN DEĞİŞİMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ŞEFİKA BARDAK
DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. MİNE CİNBİŞ**

DENİZLİ - 2014

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

**FEBRİL KONVÜLZİYON
GEÇİREN VE GEÇİRMİYEN ATEŞLİ HASTALARDA
PENTRAKSİN-3' ÜN DEĞİŞİMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ŞEFİKA BARDAK
DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. MİNE CİNBIŞ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 02/06/2014 tarih ve 2014TPF013 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2014

Yard. Doç. Dr. Mine CİNBİŞ danışmanlığında Dr. Şefika BARDAK tarafından yapılan ‘ Febril konvülsiyon geçiren ve geçirmeyen ateşli hastalarda Pentraksin-3’ ün değişimi ’ başlıklı tez çalışması 01/12/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Ayşe P. Ç. T.

ÜYE

Doç. Dr. Yarenin İlk Balci Jorunç

ÜYE

Doç. Dr. Ayşe Demir

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../....

Prof. Dr. **HASAN HERKEN**

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında beni yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen, sevdiğim ve saydığım tez hocam Yard. Doç. Dr. Mine CİNBIŞ'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan, disiplinli, hoşgörülü, insancıl davranışlarını ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aziz POLAT, Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI ve tüm hocalarıma,

Hoşgörü ve anlayışı için Adnan Menderes Üniversitesi Pediatrik Nöroloji bölümünden Doç. Dr. Ayşe Fahriye TOSUN'a,

Yaşamımın her döneminde sevgi ve sabırlarıyla bana büyük destek olan, beni yetiştiren anneme, babama ve kardeşime,

Ve hep yanımda olan canım eşime

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şefika BARDAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
A.FEBRİL KONVÜLZİYONLAR	2
1.Tanım	2
2.Tarihçe	2
3.Epidemiyoloji.....	2
4.Etiyoloji ve Patogenezi	3
a.Genetik.....	3
b.Yaş.....	4
c.Ateş yüksekliği	4
d.Diğer	6
5.Klinik Bulgular	7
6.Ayırıcı tanı	8
7.Tanı	8
8.Komplikasyonlar.....	10
a. Status Epileptikus	10
b.Tekrarlayan febril konvülsiyonlar	10
c.Epilepsi	11
d.Hipokampal skleroz.....	12
9.Tedavi	12
10.Prognoz	14
B.PENTRAKSİN-3	15
GEREÇ VE YÖNTEM	18
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
BULGULAR.....	20
Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	20
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun ateş etyolojileri açısından karşılaştırılması	21
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	22
Tablo 5. PTX3 düzeyinin yaş,ateş etyolojisi ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisi	22
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	32
KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

AML	:	Akut Miyeloid L6semi
AOM	:	Akut otitis media
Aβ	:	Amiloid Beta
CRP	:	C-Reaktif Protein
DBT	:	Difteri-Boğmaca-Tetanoz
EEG	:	Elektroensefalografi
ELISA	:	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GABA	:	Gamma-amino bütirik asit
HHV-6	:	<i>Human Herpes Virus Type 6</i>
HHV-7	:	<i>Human Herpes Virus Type 7</i>
IgA	:	İmmünglobulin A
iv	:	İntravenöz
KKK	:	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NHL	:	Non Hodgkin Lenfoma
PTX3	:	Pentraksin-3
SAP	:	Serum Amiloid P
SSS	:	Santral sinir sistemi
ÜSYE	:	Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	20
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun ateş etyolojileri açısından karşılaştırılması	21
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	22
Tablo 5. PTX3 düzeyinin yaş,ateş etyolojisi ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisi	22

ÖZET

Febril konvülziyon geçiren ve geçirmeyen hastalarda

Pentraksin-3'ün değışimi

Dr. Şefika BARDAK

Febril konvülziyon çocukluk çağında en sık görülen konvülziyon tipidir. Hastalarda ve ailelerde ciddi anksiyeteye neden olan febril konvülziyonların, pek çok risk faktörü bilinmesine rağmen gelişimi öngörülememektedir.

Pentraksin-3 uzun pentraksinler ailesine dâhil olan, yeni nesil bir akut faz reaktandır. Bu çalışmada febril konvülziyonlu hastalarda serum Pentraksin-3 düzeyi değerlendirildi. Ateş yüksekliği ile başvuran hastalarda Pentraksin-3 düzeyinin febril konvülziyon için risk faktörü olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Araştırmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine getirilen 35 febril konvülziyonlu (basit/komplike) hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer, kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmayan, asıl yakınması üst solunum enfeksiyonuna bağlı ateş yüksekliği olan 35 hasta değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$). Her iki grup arasında üre, kreatinin, elektrolitler, C-reaktif protein, beyaz küre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Serum Pentraksin-3 düzeyi hasta grubunda ortalama $4,8\pm 2,5$ ng/ml, kontrol grubunda ise $4,1\pm 2,3$ ng/ml bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Pentraksin-3 düzeyi ile C-reaktif protein düzeyi ve beyaz küre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bulgularımız Pentraksin-3 düzeyinin febril konvülziyon gelişiminin bir göstergesi olamayacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Febril konvülziyon, Pentraksin-3

SUMMARY

The variation of Pentraxin-3 in febrile patients admitted with or without convulsions

Dr. Şefika BARDAK

Febrile convulsions are the most frequent seizures in childhood. Although plenty of risk factors are known, it leads to serious anxiety both in patients and in the families.

Serum Pentraxin-3 levels are analyzed in febrile patients admitted with or without convulsions. The aim of this study is to show whether Pentraxin-3 levels would be a predictive factor for febrile convulsions in patients admitted with high fever.

We evaluated 35 patients with febrile convulsion (simple/complex) and 35 febrile patients due to acute upper respiratory tract infection without chronic disease and ongoing medication. There was no significant difference between the patient and control groups in terms of age and sex ($p>0,05$). No significant difference was found between these two groups in terms of urea, creatinine, electrolytes, C-reactive protein and white blood cell count ($p>0,05$). Serum Pentraxin-3 levels were $4,8\pm 2,5$ pg/ml in patient group and $4,1\pm 2,3$ pg/ml in control group. No significant difference was found between these two groups ($p>0,05$). No correlation was found between Pentraxin-3 with C-reactive protein and white blood cell count.

Our findings show that Pentraxin-3 levels are not related with febrile convulsion occurrence.

Keywords: Febrile convulsion, Pentraxin-3

GİRİŞ VE AMAÇ

Konvülziyon, santral sinir sisteminde bir odakta başlayan anormal deşarjın çevrede bulunan diğer nöronlardaki inhibitör mekanizmaları aşarak motor veya duyuşsal semptom vermesi olarak tanımlanmaktadır (1). Çocukluk çağında en sık görülen konvülziyon tipi febril konvülziyondur (2).

Febril konvülziyon akut, geçici, semptomatik, genellikle kendini sınırlayan konvülziyondur. Hastaların yaklaşık %30-50'si daha sonraki ateşlenme dönemlerinde tekrar nöbet geçirmekte ve genellikle konvülziyon tekrarı ilk bir yıl içinde olmaktadır. Tek basit febril konvülziyonu olan çocuklarda epilepsi gelişme riski düşük olup, genel popülasyondakinden farklı değildir (% 0,5) (3).

Febril konvülziyon hakkında birçok çalışma yapılmıştır, ancak pek çok risk faktörü bilinmesine rağmen hastalarda febril konvülziyon gelişimi öngörülememektedir. Prognozu iyi olmasına rağmen ailelerde ciddi anksiyeteye neden olan febril konvülziyonun risk faktörlerinin araştırılmasına devam edilmektedir (4,5).

Pentraksin-3 (PTX3), uzun pentraksinler ailesine dâhil olan bir proteindir (6). Kısa (klasik) pentraksinler arasında olan C-reaktif protein (CRP) ve serum Amiloid-P'nin (SAP) akut inflamasyon belirteci olarak kullanıldığı bilinmektedir (6,7). Literatürde, febril konvülziyon ile getirilen hastalarda PTX3 düzeyine bakılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada febril konvülziyonlu hastalarda, akut inflamasyon belirteci olan ve ateşli hastalarda hastalık şiddeti ile korele olduğu düşünölen serum PTX3 düzeyi değerlendirilecektir. Üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı ateş yüksekliği ile başvuran hastalarda PTX3 düzeyinin febril konvülziyon için erken belirteç olup olmayacağıının gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A.FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

1.Tanım

Febril konvülziyon 3 ay – 5 yaş arasında görülen, herhangi bir santral sinir sistemi enfeksiyonu veya akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvülziyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvülziyon olarak tanımlanmaktadır (1,2).

2.Tarihçe

Febril konvülziyondan tarihte ilk kez milattan önce (M.Ö.) 3. yüzyılda Hammurabi'nin Babil kanunlarında söz edilmektedir. Febril konvülziyon ile ateş yüksekliğinin ilişkisi M.Ö. 400 yılında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Hipokrat çocuklarda yüksek ateşle birlikte konvülziyonu tarif ederek, yedi yaşına kadar çocuklarda ateş yüksekliği ile birlikte konvülziyon meydana gelebileceğini öne sürmüştür (8).

3.Epidemiyoloji

Febril konvülziyonun dokuz ayın altında ve beş yaşından sonra görülmesi seyrekdir. Febril konvülziyonun beş yaş altı çocuklarda görülme insidansı %3-4 olarak saptanmıştır, çeşitli toplumlarda %15'e kadar artabilmektedir (1). Bu farklılığın coğrafik ve kültürel etmenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Beyaz ırka ait çocuklarda prevalans %2-5 iken, Asya ülkelerinde ve sarı ırka ait çocuklarda prevalansın %8-10 olduğu gösterilmiştir (1,3,4). Febril konvülziyon erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görülmektedir, erkek/kız oranı 1,2-1,4/1'dir (1,3, 9-11). Febril konvülziyon gelişimi, anne ya da babasında febril konvülziyon öyküsü olanlarda, genel popülasyona göre 4 kat sık görülmektedir (12). Febril konvülziyonun sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılan iki çalışmada Öztürk ve arkadaşları (5) %2,6, Gökyiğit ve arkadaşları (13) %5,8 olarak bulmuşlardır.

4.Etiyoloji ve Patogenez

Febril konvülsiyonlar genetik ve çevresel etmenlerin etkileri ile ortaya çıkmaktadır. Çevresel etmenler arasında uykusuzluk, duygusal stres gibi subjektif etmenler de bulunmaktadır. Kabul görmüş etkenler ise yaş, ateş, preterm doğum, yenidoğan döneminde hastanede yatış, kreşe gitmek ve mental/motor gelişme geriliğidir (14).

Risk faktörlerini değerlendirerek henüz hiç febril konvülsiyon geçirmemiş bir çocuğun febril konvülsiyon geçirip geçirmeyeceğini tahmin etmek, araştırmacılar için her zaman ilgi çekici bir konu olmuştur. Bethune ve arkadaşlarının (15) ilk febril konvülsiyonu tahmin etmek için yaptıkları çalışmada tanımlanan risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır;

- a- 1. ve 2. derece akrabada febril konvülsiyon hikayesi
- b- Aile tarafından ifade edilen psikomotor gelişim yavaşlığı
- c- Yenidoğan döneminde uzun süre hastanede kalmış olması
- d- Kreşe devam etme
- e- Gelişme geriliği

Aynı çalışmada iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda febril konvülsiyon geçirme riski %28 olarak hesaplanmıştır. Febril konvülsiyonlu çocukların %50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır (15). Febril konvülsiyonda en önemli risk faktörü 1. dereceden akrabada febril konvülsiyon öyküsünün bulunmasıdır (16).

a.Genetik

Febril konvülsiyonlu çocuklarda yüksek oranda aile öyküsü bulunması nedeniyle genetik geçiş üzerinde durulmaktadır. Febril konvülsiyon geçiren çocukların %24'ünün ailesinde febril konvülsiyon öyküsü ve %4'ünün ailesinde epilepsi öyküsü vardır (14). Ebeveynlerinden birinde febril konvülsiyon hikâyesi olan çocuklarda febril konvülsiyon geçirme riski 3 ile 4 kat, ebeveynlerinin her ikisi

de çocukluk döneminde febril konvülsiyon geçirmiş ise risk 20 kat, çocuğun ikizi febril konvülsiyon geçirmişse risk 3 ile 4 kat artmaktadır (17). Monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere ve diğer kardeşlere göre risk daha da yüksektir. Hatta 2. dereceden akrabasında febril konvülsiyon hikâyesi olan hastada febril konvülsiyon geçirme riski 2,7 kat artmaktadır (18).

Genetik kalıtımın genelde çoklu gen geçişli olduğu ve bu genlerin kromozom 19p ve 8q üzerinde olduğunun bilinmesine karşın az sayıda ailede otozomal dominant geçiş olduğu da gösterilmiştir (1). Genetik faktörlerin febril konvülsiyonun mendelian formunda da önemli olduğuna inanılmaktadır. Schlachter ve arkadaşlarının (19) çalışmasında sodyum kanal geni (SCN1A) polimorfizminin febril konvülsiyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir, ancak Petrovski ve arkadaşlarının (20) çalışmasında aynı bulgulara rastlanmamıştır.

b. Yaş

Febril konvülsiyon en sık 14-18. aylar arasında görülmektedir (1). Febril konvülsiyonun altı aydan önce ve altı yaştan sonra görülmesi nadirdir (3,4,14). Altı ayın altında serebral korteksin immatüritesi ve interhemisferik bağlantılarda myelinizasyon yetersizliği nedeni ile sıklıkla generalize tonik-klonik nöbetler veya nöbetin progresyonu görülmez (21). Yaşın artması ile korteks matürasyonunun büyük kısmı tamamlandığından deşarjlara dirençli hale gelmektedir (17,22).

c. Ateş yüksekliği

Febril konvülsiyon ile ateş yüksekliğinin ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ateş yüksekliği, nöron membranında kalsiyumun hücre dışından hücre içine girişini azaltarak eksitator iletilerin hızlanmasına ve sinaptik aralığa GABA salınımını azaltarak inhibitör etkinin azalmasına neden olmakta ve nöbet ortaya çıkmaktadır (3,18). Ateşe neden olan enfeksiyon hastalıklarına bağlı salgılanan interlökin-1 ve interferon alfa gibi endojen pirojenlerin nöron uyarılabilirliğini artırarak nöbet oluşturma eşiğini azalttığı ve konvülsiyon gelişmesini kolaylaştırdığı öne sürülmektedir (22).

Ateş ne kadar yüksek olduğunda ve ateşin seyrinin hangi aşamasında febril konvülziyon gelişebileceği tartışmalıdır. Birçok kaynakta nöbete neden olabilecek ateşin rektal veya aksiller ölçüm ile en az 38°C olması gerektiği bildirilmiştir (3,14,18). Tanabe ve arkadaşlarının (23) çalışmasında hastaların %75'inde konvülziyon sırasında rektal ateş 39°C'nin üzerinde ve % 25'inde ise 40,2°C'den daha yüksek saptanmıştır. Ateşin derecesi kadar yükselme hızı da önemlidir. Konvülziyon sıklıkla ateş yükseldikten sonraki iki saat içinde nadiren bir saatten önce gelişmektedir. Ateşin derecesi ile febril konvülziyon gelişimi arasındaki ilişki farklılık göstermektedir. Sıkça iddia edilmesine karşın, konvülziyonun ateşin en fazla yükselme gösterdiği zaman oluştuğuna dair kesin kanıt bulunamamıştır (24). Febril konvülziyon ateşin ortaya çıkmasından önce olabileceği gibi ateşli hastalığın seyrinde erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir (25).

Febril konvülziyonda ateş yüksekliğine neden olan enfeksiyon etkenlerinin sıklıkla viral kaynaklı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (26). Hatta konvülziyon gelişmese bile viral hastalık seyri sırasında elektroensefalografide anormal bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (27). Son zamanlarda febril konvülziyon etiyojisine yönelik özellikle HHV-6 ve HHV-7'nin (*Human herpes virus 6,7*) yanı sıra adenovirüsler, influenza Tip A ve B ile parainfluenza virüsleri suçlanmaktadır (28). Virüslerin yanısıra trivalan inaktive influenza, difteri-tetanoz-boğmaca (DBT) ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşılarının febril konvülziyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (25). Geniş bir kohort çalışmasında DBT aşısının yapıldığı gün ve KKK aşısının aşılamaadan 8-14 gün sonrasında febril konvülziyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (29).

Ateş yüksekliği; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, roseola infantum (altıncı hastalık) gibi nedenlere bağlı olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları febril konvülziyonlu çocuklarda sık görülmektedir. Febril konvülziyona neden olan ateş odağını tespit etmek için Japonya'da 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %65'i üst solunum yolu enfeksiyonu, %7'si bronşiolit veya pnömoni, %5'i gastroenterit, %6'sı

viral döküntülü hastalık ve %2'si otitis media tanısı almıştır. Bu serideki hastaların % 82' sinde viral, %13' ünde bakteriyel etken saptanmıştır (22). Birçok çalışmada febril konvülziyona eşlik eden ateş odağı olduğu düşünülen enfeksiyonlar içinde akut gastroenteritin gösterilmesine karşın bazı çalışmalarda akut gastroenteritlerde febril konvülziyon insidansının düşük olduğu ve akut gastroenteritin febril konvülziyondan koruyucu özellik gösterdiği iddia edilmektedir (4).

d.Diğer

Febril konvülziyon geçiren çocuklarda etiyolojik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalarda, prenatal ve perinatal faktörler arasında annenin gebeliğinde sigara, alkol veya ilaç kullanımı, toksemi geçirilmesi, tekrarlayan vajinal kanamalar veya düşük tehdidi hikâyesi, annede tirotoksikoz, kronik böbrek hastalığı, epilepsi, hipertansiyon veya otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklar sık saptanmıştır (30). Düşük doğum tartısı ve doğumda prezentasyon bozuklukları da diğer risk faktörleri arasındadır. Yenidoğan sepsisinde de risk artmaktadır (4,30).

Eser element eksikliğinin de febril konvülziyon ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir. Çinko eksikliği ve demir eksikliği anemisinin febril konvülziyon ile birlikteliği üzerine yapılan çalışmalarda ilişkiyi destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (27,31). Serum çinko ve demir düzeylerinin düşüklüğünün konvülziyon eşiğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu etkiyi daha da arttırarak nöbetin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (27).

Febril konvülziyon geçiren bazı hastaların serum immünglobülin A (Ig A) düzeyleri düşük saptanmış, Ig A'nın kan beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (32). Yine febril konvülziyon geçiren çocukların serebrospinal sıvı örnekleri incelendiğinde hücrel bağışıklığın uyarılmasının bir göstergesi olan neopterin düzeyi artmış olarak saptanmış ve bu bulgunun febril konvülziyon ile hücrel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir (33).

Fernandez ve arkadaşlarının (34) çalışmasında aynı aileye dahil bireylerde, epilepsili olup öncesinde febril konvülsiyon geçiren hastalara beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış ve hipokampal asimetri saptanmıştır. Hipokampal asimetrinin febril konvülsiyona bağlı geliştiği düşünülmemekte, ancak epilepsi gelişimi için predispozan bir faktör olduğu öne sürülmüştür.

5.Klinik Bulgular

Febril konvülsiyonlar %75-80 oranında jeneralize tonik klonik tiptedir. Fokal febril konvülsiyon sıklığı farklı çalışmalarda %6 ile %14 arasında saptanmıştır (1,35,36). Tonik-klonik nöbette başlangıçta çocuk ağlayabilir ve sonrasında bilinç kaybı ve rijidite gelişir. Tonik fazda apne, idrar ve gayta inkontinansı görülebilir. Tonik faz sonrasında tekrarlayan ritmik kas hareketleri ve silkinmelerle klonik faz başlar. Klonik faz konvülsiyonun son fazıdır ve sonrasında postiktal dönem görülür. Febril konvülsiyonların diğer klinik tipleri: tonik, klonik ve atoniktir. Tonik-klonik nöbet dışında diğer nöbetlerde rijidite veya hipotoni ile birlikte gözlerin bir noktaya dikilmesi, rijidite olmaksızın ani silkinme şeklinde ekstremitte hareketleri, fokal kas hareketlerinin olması gibi bulgular görülebilir (12).

Febril konvülsiyonlar basit ve komplike febril konvülsiyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). Basit febril konvülsiyonlar 15 dakikadan kısa süren, jeneralize, ilk 24 saat içinde tekrarlamayan ve hastada eşlik eden nörolojik defisit olmayan konvülsiyonlardır. Tüm febril konvülsiyonların %75'i basit febril konvülsiyonlardır (36). Ailede genellikle febril konvülsiyon öyküsü vardır. Aksiller vücut sıcaklığı 38°C'den yüksektir. Sıklıkla ateşli bir hastalık sırasında gelişir ve post-iktal dönemde genellikle anormal nörolojik bulgu gözlenmez. Jeneralize nöbetler genellikle tonik-klonik tarzdadır, ancak atonik ya da tonik şekilde olabilir (6,37).

Konvülsiyonun 15 dakikadan uzun sürmesi, fokal olması veya hastanın 24 saat içinde tekrarlaması durumunda febril konvülsiyon komplike febril konvülsiyon olarak tanımlanır (1,14,35,37). Berg ve Shinnar (35)'in çalışmasında febril

konvülziyonların %87'sinde konvülziyonun süresi 10 dakikadan kısa olup, sadece %9 hastada 15 dakikadan daha uzun sürdüğü saptanmıştır. Konvülziyon süresinin uzaması gelecekte de uzun süren konvülziyonlar gelişebilmesi açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (35). İlk basit febril konvülziyon sonrasında komplike febril konvülziyon gelişebilmektedir, çoğunlukla komplike febril konvülziyonlar ilk konvülziyon olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, komplike febril konvülziyonu izleyen konvülziyonların da komplike olması şart değildir (37).

6.Ayırıcı tanı

Ateş yüksekliği ile birlikte geçirilen her konvülziyon febril konvülziyon değildir. Öyküsünde afebril konvülziyon olan veya ağır nörolojik bozukluğu ve/veya mental retardasyonu olan çocuklar febril konvülziyon olarak kabul edilmemektedir. Febril konvülziyon tanısında öncelikle santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse), hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, intoksikasyon ve konvülzif ilaç kullanımı (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, amfetamin, kokain türevi ilaçlar, antikolinerjik etkileri olan tüm ilaçlar) ile oluşabilecek akut semptomatik konvülziyonlar dışlanmalıdır (38,39). Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında koreatetoz, hareket bozuklukları (kore, tik, tremor) ve 'shuddering' ataklar (selim myoklonik spazm) dışlanması gereken nonkonvülzif nörolojik nedenler arasındadır (39). Ayrıca ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanan rigor genellikle bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu kez febril konvülziyon ile karıştırılabilir; ancak rigorda bilinç kaybı görülmemektedir (40).

7.Tanı

Febril konvülziyonların tanısında hasta yakınlarından alınan öykü çok önemlidir. Ayrıntılı öykü alınmalıdır ve fizik muayenede ateşe sebep olan enfeksiyon odağı aranmalıdır. Febril konvülziyonlu hastalarda öyküde kusma, ishal ve fizik muayenede dehidratasyon bulgusunun bulunması halinde, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan şekeri, kalsiyum ve kan üre nitrojeni değerlendirilmesi gerekir (38).

Febril konvülziyon ile başvuran bir hastada menenjit dışlamaya yönelik lomber ponksiyon yapılma ihtiyacı belirsizdir. Yedi yüz dört hastanın incelendiği bir makalede 6-18 ay arası infantlarda ilk basit febril konvülziyon sonrası, hastaların %38'ine lomber ponksiyon yapıldığı ve hiçbirinde bakteriyel menenjit saptanmadığı rapor edilmiştir (39). Tüm febril konvülziyonlarda rutin lomber ponksiyon önerilmemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011'de yayınlanan bildirisinde, meningeal irritasyon bulgularının olması veya menenjit ya da intrakraniyal enfeksiyonu düşündürecek klinik bulguların olması durumunda lomber ponksiyon uygulanması önerilmektedir. Ayrıca 6-12 ay arası bebeklerin *Haemophilus influenzae tip B* ve *Streptococcus pneumonia* açısından aşılanıp aşılanmadığının sorgulanması, yapılmadığı veya yapıp yapılmadığının bilinmediği durumlarda lomber ponksiyon uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Antibiyotik tedavisi menenjit belirti ve bulgularını maskeleyebileceğinden, antibiyotik kullanmakta olan febril konvülziyonlu hastalara lomber ponksiyon yapılmalıdır. Febril status epileptikus rutin lomber ponksiyon yapılması Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri arasında bulunmamaktadır. Ancak olası lomber ponksiyon endikasyonları arasında yer almaktadır. Basit febril konvülziyon geçiren hastalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemenin gereksiz olduğu düşünülmektedir (38). Komplike febril konvülziyon ile getirilen çocuk hastalarda da intrakraniyal patoloji olasılığı çok düşük bulunmuştur (40). Acil görüntülemenin baş çevresi anormal büyümüş hastalarda, anormal nörolojik bulgu saptananlarda ve kafa içi basınç artışı bulguları olanlarda yapılması önerilmiştir (14).

Nörolojik olarak sağlıklı, basit febril konvülziyon ile başvuran hastalarda EEG gereksiz görülmektedir (38). Bazı çalışmalarda anormal EEG bulgularının epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir, ancak sonrasında uygulanacak tedavi açısından belirleyici değildir (41).

8.Komplikasyonlar

a. Status Epileptikus

Konvülziyonun veya bilinç tam olarak açılmadan tekrarlayan nöbetlerin 30 dakikadan uzun sürmesine status epileptikus denilmektedir (1,3,17,35,42). Febril status epileptikus çocuklardaki status epileptikus ataklarının %25'ini oluşturur (17). Febril konvülziyon ile başvuran hastaların %5'i febril status epileptikus ile acil servise getirilmektedir (42). Febril status epileptikusun kalıcı beyin hasarı yarattığı ile ilgili herhangi bir bilimsel kanıt bulunamamıştır (17,35). Febril status epileptikus geçiren, nörolojik anomalisi olmayan bir hastada statusun tekrarlama riski %3 bulunmuştur. Hastanın başka bir febril konvülziyon atağı yaşama olasılığı basit febril konvülziyon geçiren çocuklardakinden farklı değildir; ancak hastanın eşlik eden bir nörolojik defisiti varsa ilk febril status epileptikus atağını takiben statusun tekrarlama riski %60'lara kadar artmaktadır ve bu hastalar profilaktik antikonvülzan tedavi başlanması için aday hastalardır (17).

b. Tekrarlayan febril konvülziyonlar

Febril konvülziyon geçiren çocukların %30'u ateşli hastalıklar ile tekrarlayan febril konvülziyon atakları geçirmektedir (3,17,43,44). Offringa ve arkadaşları (43) yaptıkları çalışmada febril konvülziyon tekrarı açısından risk faktörleri ilk konvülziyonunu 12 aylıktan önce geçirmek, 1. derece akrabada febril veya afebril konvülziyon hikâyesi ve konvülziyon esnasında çok yüksek olmayan ateş olarak saptamışlardır. Knudsen ve arkadaşlarının (44) yaptıkları çalışmada febril konvülziyon tekrarı açısından risk faktörleri; ilk konvülziyonunu 15 aylıktan küçükken geçirmek, 1. derece akrabada febril konvülziyon veya epilepsi hikayesi, sık ateşli hastalık atakları ve konvülziyon tipinin komplike olması olarak tanımlanmıştır. Basit febril konvülziyon nedeniyle getirilen 428 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada rekürrensi etkileyen risk faktörleri; erken yaş (ilk konvülziyonun 18 aylıktan daha küçük yaşta geçirilmesi), 1. dereceden akrabada febril konvülziyon öyküsü bulunması, başvuru sırasında ateşin subfebril olması ve ateş yüksekliği başlangıcı ile konvülziyon başlangıcı arasında sürenin kısa olması (konvülziyon geçirilmeden önce ateşin bir saatten kısa süredir var olması) olarak belirlenmiştir

(17,45,46). Risk faktörlerinin hepsine sahip olan çocuklarda konvülsiyonun tekrarlama riski %74 iken risk faktörlerinden hiçbirinin bulunmadığı çocuklarda konvülsiyonun tekrarlama oranı %4 olarak saptanmıştır. İlk konvülsiyon uzun süreli ise, tekrarladığında hastanın yine uzun süreli febril konvülsiyon geçirme riski yüksek bulunmuştur (1,45).

Rekürrensi etkileyen en önemli faktör hastanın ilk konvülsiyon sırasındaki yaşıdır (17). Amerikan Pediatri Akademisi hastanın yaşına göre febril konvülsiyonun tekrarlama riskini değerlendirmiştir. İlk basit febril konvülsiyonu geçirme yaşı 12 ayın altında olan çocukların %50'sinde, ilk febril konvülsiyonu geçirme yaşı 12 ayın üzerinde olanların ise %30'unda en az bir kez febril konvülsiyon tekrarı görülmektedir (37). İlk konvülsiyonda yaşı 12 ayın üzerinde olan çocuklar ikinci febril konvülsiyon geçirmişlerse bu oran %50'ye yükselmektedir (37). İlk febril konvülsiyondan sonra konvülsiyonun tekrarlama riski takip eden ilk altı ayda en fazladır (1,17). Tekrarların 2/3'ü ilk bir yıl içinde gerçekleşmektedir (17). 2. yılın sonunda tüm tekrarların %90'ı ortaya çıkmaktadır. Eğer ilk iki yıl içinde febril konvülsiyon tekrar etmiyorsa tekrarlama riski %10 ile %15'e düşmektedir (1,17).

Berg ve arkadaşlarının (47) çalışmasında ateş başlangıcı ve nöbet başlangıcı arasındaki süre ile ilk febril konvülsiyondan sonraki bir yılda konvülsiyonun tekrarlama riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre nöbet başlayana kadar geçen ateşli süre bir saatten az ise tekrarlama riski %44, bir ile 24 saat arasındaysa tekrarlama riski %23 ve 24 saatten fazlaysa %13 olarak bulunmuştur.

c.Epilepsi

Febril konvülsiyon öyküsü idiyopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların %11'inde, parsiyel epilepsilerin %5-6'sında, temporal lob epilepsili hastaların %25'inde gösterilmiştir (26,37). Febril konvülsiyon geçiren bir hastada epilepsi gelişimi açısından risk faktörleri konvülsiyon geçirilmeden önce ateş yüksekliğinin bir saatten kısa süredir olması, nörolojik defisit veya elektroensefalografik anormallik saptanması, ailede epilepsi öyküsünün olması, konvülsiyonun komplike febril konvülsiyon olması olarak belirlenmiştir (1,4,14,17,35,44,46). Hiçbir risk

faktörü taşımayan ve febril konvülsiyon geçiren çocuklarda 25 yaşına kadar afebril konvülsiyon geçirme olasılığı %2,4 saptanmış olup genel popülasyondaki orandan (%1,4) çok da farklı değildir (36,37). Risk faktörlerinden en az bir tanesini taşıyan çocuklarda yedi yaşında epilepsi gelişme oranı %10 olarak saptanmıştır (1,17). Uzamış febril nöbetler epilepsi görülme oranını %21'e kadar yükseltmektedir (14,36). Komplike febril konvülsiyon özelliklerinin hepsini taşıyan çocuklarda risk % 49'a kadar yükselmektedir (36). Epileptik nöbetler ve ateş yüksekliği ile ilişkili nöbetler arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Epilepsi hastalarının %15'inin afebril konvülsiyonlar öncesinde ateş ile tetiklenen konvülsiyonlar geçirdiği gösterilmiştir (48). Bu durumun nöbet eşiği düşük olan epilepsi hastalarının çocukluk dönemlerinde geçirdiği konvülsiyonların ateş ile tetiklenebildiğini düşündürmektedir (49).

d.Hipokampal skleroz

Uzamış febril konvülsiyonlardan sonra hipokampal skleroz veya temporal lob epilepsi gelişme riski her zaman tartışmalı bir konu olmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ateş ile tetiklenen uzamış konvülsiyon geçiren immatür farelerde elektroensefalografi kontrollerinde hipokampal hasar geliştiği ve bu hayvanlarda temporal lob kaynaklı epileptik ataklar geliştiği bildirilmiştir (50).

Berg ve arkadaşlarının (46) yaptığı prospektif çalışmada uzamış febril konvülsiyon atakları geçiren 24 hastanın hiçbirinde 12 yıllık izlem süresince hipokampal skleroz saptanmamıştır. Komplike febril konvülsiyon geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda temporal lob epilepsi insidansında artış saptanmamıştır (1,36,46).

9.Tedavi

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda ebeveynler hastalık hakkında bilgilendirilmeleri ve çocuklarının nöbet geçirmesi halinde ne yapacakları konusunda ayrıntılı olarak eğitilmelidir (3,37).

Akut tedavi, evde ve hastane koşullarında uzamış febril konvülsiyonlarda uygulanabilmektedir (14,37). Evde çocuk beş dakikadan daha uzun süre nöbet geçiriyorsa aile ambulans çağırmalı ve rektal diazepam (0,3-0,5 mg/kg), intranasal midazolam (0,2mg/kg) veya bukkal midazolam (0,4-0,5 mg/kg) uygulanabilmektedir (51). İlaç tedavisine karşın konvülsiyon devam ediyorsa profesyonel tıbbi yardım gerekmektedir. Evde akut tedavi önerilme endikasyonları febril konvülsiyonun tekrarlama riskinin yüksek olması, ilk febril konvülsiyonun uzun sürmesi ve çocuğun profesyonel tıbbi yardım alabileceği merkezlere uzak bir yerde yaşıyor olması olarak bilinmektedir (14).

Hasta konvülsiyon geçirirken acil servise getirilmişse yapılacak ilk işlemler hava yolunu açmak, maske veya nazal kanül ile oksijen vermek, aspirasyonu engellemek için yan yatırmaktır. Damar yolu açılarak gerektiğinde antikonvülzanlar parenteral verilebilmektedir. Diazepam intravenöz (iv) yolla 0,05-0,3 mg/kg/doz 1 mg/dak hızında - en fazla 5 mg olacak şekilde - verilebilmekte ve 10 dakika ara ile tekrarlanabilmektedir. Midazolam iv yolla 0,05-0,2 mg/kg/doz yükleme sonrası 1 mcg/kg/dak iv infüzyon ile idame ettirilmekte, damar yolu açılmıyorsa hastaya antikonvülzan tedavi evdeki gibi uygulanabilmektedir (1,14).

Febril dönemde ateşi düşürmek için sıklıkla kullanılan parasetamol ve ibuprofen gibi antipiretiklerin ailenin ateş anksiyetesi nedeni ile gereğinden fazla kullanılmalarıyla sık karşılaşılmaktadır (14). Antipiretik tedavinin febril konvülsiyon tekrarlarını önleyebildiği bilimsel olarak kanıtlanamamıştır (14,37).

Antikonvülzan ilaçların febril konvülsiyonun profilaktik tedavisinde kullanılmalarının epilepsi gelişme riskini azalttığını gösteren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (1,37). Buna karşın antikonvülzan ilaçlardan fenobarbital ve valproik asidin beynin nöbet eşiğini yükselterek febril konvülsiyonun tekrarlama riskini azalttığı kanıtlanmıştır (3,17).

Febril konvülsiyonun iyi prognozu nedeni ile profilaktik antikonvülzan ilaç tedavisi uygulanması gereksizdir; ancak tekrar eden, uzamış febril konvülsiyon hikayesi olan ve coğrafik olarak profesyonel tıbbi yardım alabileceği merkezlere

uzak bir yerde yaşayan çocuklarda profilaktik antikonvülzan ilaç tedavisi düşünülebilmektedir (37,52).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bazı çalışmalar ateş yüksekliği durumunda verilen profilaktik oral veya rektal diazepam tedavisinin febril konvülsiyon tekrarını önlemedeki etkinliğini göstermiştir (1,14,17,37). Bunun aksini savunan çalışma da bulunmaktadır (53).

Febril konvülsiyon geçiren çocukların genellikle hastaneye yatırımları gerekmemektedir, enfeksiyon odağı saptanıp uygun tedavi başlandıktan sonra acil gözlemlenilen hastalar klinik olarak stabil olduklarında evlerine gönderilebilir (12,17).

10.Prognoz

Febril konvülsiyonlu hastalarda prognoz iyidir. Literatürde febril status epileptikusa bağlı ölüm olgusuna rastlanmamıştır (17,37). Febril konvülsiyon sonrası nörolojik sekel gelişimi çok nadirdir. Nörolojik defisit bulunan hastalarda konvülsiyon öncesi de anormallik bulunduğu, yeni eklenen nörolojik defisitlerin genellikle komplike ve uzun süren konvülsiyonların sonrasında geliştiği rapor edilmiştir (4,36,50). Febril konvülsiyonlu 381 hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastalar 10 yıl süre ile izlenmiş; konvülsiyon öncesi nörogelişimsel problemi olanlar çalışma dışı bırakılmış; basit/komplike/tekrarlayan febril konvülsiyonlu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında febril konvülsiyon geçirenlerin akademik başarısı, febril konvülsiyon geçirmeyenlerinkiyle aynı düzeyde bulunmuştur (54). Serum ve beyin omurilik sıvısı nöron spesifik enolaz düzeylerinin ölçülmesi ile febril konvülsiyon sonrası nöron hasarını değerlendiren bir çalışmada, febril konvülsiyon ile ilgili herhangi bir nöronal hasar saptanmamıştır (23).

B.PENTRAKSİN-3

Pentraksinler (pentaksin olarak da bilinir) akut inflamatuvar süreç ile ilişkili, içerdiği pentaksin protein domaini ile karakterize, evrimsel olarak büyük oranda korunmuş bir protein ailesidir (7). Bunlar, patern tanıma reseptörlerinin (PRRs- Pattern Recognition Receptors) bir alt grubudur. İsim olarak, radyal simetrideki beş monomerin halka formasyonu oluşturmasına atıfta bulunacak şekilde Yunanca beş (penta) ve dut (ragos) kelimelerinden türetilmiştir. Kısa ve uzun pentraksinler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Kısa (klasik) pentraksin ailesi C-Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid P (SAP)'yi içerir. Uzun pentraksinler arasında ise Pentraksin-3 (PTX3) ile Nöronal Pentraksinler (NP1, NP2) bulunmaktadır. Uzun pentraksinler gen organizasyonu, kromozomal yerleşim, sentez yeri ve fonksiyonu açısından kısa pentraksinlerden (CRP, SAP) farklıdır. PTX3 ilk kez 90'lı yıllarda endotel ve fibroblastlarda 'sitokin ile indüklenen gen' olarak tanımlanan, uzun pentraksinler ailesine dâhil olan bir proteindir (55). İnsan PTX3 geni 3.kromozomun (3q24-28) üzerinde yer almaktadır. PTX3 381 amino asit içerir ve yaklaşık 40165 dalton ağırlığındadır. PTX3 yapısal olarak kısa pentraksinler ile 203 amino asitten oluşan ortak karboksi-terminale sahiptir, farklı olarak, 174 aminoasitlik bir aminoterminal alanı bulunmasıdır (56,57).

PTX3 salınımı, sitokinler, mikrobiyal yapılar gibi uyaranlar ile hızlıca indüklenebilmektedir (58). Lipopolisakkarit, IL-1, TNF- α ve 'toll like' reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile indüklendiği gösterilmiştir (59). PTX3 endotelial hücrelerde IL-1 uyarıcı gen ve fibroblastlarda TNF alfa uyarıcı gen tarafından kodlanmaktadır (60). Mononükleer fagositer hücreler ve kemik iliği kökenli dendritik hücreler PTX3'ün ana üretim yeridir; bunların dışında damar endotel hücreleri, adipositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, sinoviyal hücreler ve kondrositler, ayrıca renal ve alveoler epitel hücrelerinden de salındığı gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde PTX3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir. Nötrofillerin granüllerinde depolanmış olarak bulunan Pentraksin-3 inflamatuvar sinyallere cevap olarak salınmaktadır (61). PTX3 inflamasyon sonucu endotel hücrelerinden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut

faz proteini'dir. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından sonra hemen yükselmeye başlamaktadır. En yüksek düzeye ortalama 7,5 saatte ulaşır ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir. Normal plazma konsantrasyonu 2 ng/ml' nin altındadır (62).

Humoral immün sistemde önemli rol oynayan PTX3, kompleman komponentlerinden C1q'ya, bir ekstrasellüler matriks komponenti olan TNF- α ile uyarılmış protein 6'ya (TNFAIP6, TNF ile uyarılmış gen 6 olarak da bilinir, TSG-6) ve *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* ile *influenza* virüsü gibi bazı patojenlere yüksek afinite ile bağlanmaktadır (63,64). Bu sayede bu patojenlere karşı doğal bağışıklık gelişiminde de rol almaktadır. Lipopolisakkarit benzeri mikrobiyal yapılara tutunarak kompleman sistem aktivasyonunu yönetmekte (65) ve opsonizasyonu desteklemektedir (64). PTX3 inflamasyonun hem etkisini artırmada hem de regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (63). Hücre artıklarının temizlenmesinde etki göstererek immüsupresan rol oynar, aynı zamanda geç apoptotik hücelere bağlanarak dendritik hücelerce alımına engel olmakta ve immün toleransı desteklemektedir. PTX3, kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederek makrofajlar ve dentritik hücelerin patojenleri tanımasını kolaylaştırmaktadır. (6) PTX3, inflamasyondaki önemli etkilerinin yanısıra ekstrasellüler matriks yapılanmasında, anjiyogenez ve dişi fertilitesinde de rol almaktadır (66).

PTX3 klinikte romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardial hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi bir çok hastalıkta takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (67-69).

PTX3 nöronal uzun pentraksinlerden farklı olarak SSS'de bulunmaz. Ancak inflamatuvar sinyallere cevap olarak indüklenebilmektedir (63). Nöronal pentraksinlerin sinaps oluşumu ve sinaptik debrislerin arındırılmasında etkin olduğu

düşünülmektedir (70). Ancak PTX3'ün SSS'de etkinliği bilinmemektedir. Ravizza ve arkadaşlarının (71) çalışmasında farelerde limbik nöbet öncesi PTX3 saptanamazken, nöbet sonrası ilk altı saat içinde astrositlerde PTX3 immün reaktivitesinin artış gösterdiği saptanmıştır. PTX3'ün eksprese olmadığı farelerde ise nöbet ile ilişkili nöronal hasarın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da PTX3'ün nöbet ile indüklenen nörodejenerasyonda koruyucu rol oynadığını düşündürmektedir. Lee ve arkadaşlarının (72) çalışmasında hafif kognitif bozulma, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı olan erişkin hastalar ile sağlıklı erişkin hastaların serum PTX3 düzeyleri karşılaştırılmıştır. *Substantia nigra* ve *locus coeruleus*taki patolojik nöronal kayıp ve glial hücre proliferasyonu ile karakterize olan Parkinson hastalarında PTX3 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ancak bu molekülün hastalığa neden olan mekanizmalarda yer almadığı, erken belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. PTX3 düzeyi kognitif bozulma ile ilişkili bulunmazken, motor fonksiyon ve günlük aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Yenidoğan döneminde hipoksik iskemik beyin hasarı olan hastalarda 2004 yılında yapılan bir çalışmada NP-1 düzeyi araştırılmıştır. Kortikal nöronlarda hipoksi ile NP1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (2,5 kat ve üzerinde) artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışın hipoksik etki sonucu meydana gelen nöron hasarını desteklediği ve muhtemelen bu etkinin glutamat reseptörleri aracılığıyla ortaya çıktığı, hipoksik iskemik beyin hasarı tedavisinde NP1 hedeflenebileceği düşünülmektedir (73).

Bu çalışmanın aksine 2005'te yapılan bir çalışmada NP-1'in hipoksik iskemi sonrası yenidoğan beyin dokusunda arttığı ve NP-1 geninin olmaması halinde epilepsi ve hipoksik iskemi gelişiminde nöroprotektif rol oynayabileceği iddia edilmiştir (74).

Nöronal pentraksin ve PTX3'ün insan SSS'nde oluşan nöronal hasar üzerine etkileri ile ilişkili çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda literatürde febril konvülziyonlu hastalarda PTX3 değişimini araştırılan çalışmaya da rastlanmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2014 – Temmuz 2014 arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Polikliniğine getirilen 35 febril konvülziyonlu (basit/komplike) hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer, kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmayan, asıl yakınması üst solunum enfeksiyonuna bağlı ateş yüksekliği olan 35 hasta değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve sepsisli olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan (07.01.2014 tarihli 2014/1 sayılı karar) onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi.

Hastaların yaşları febril konvülziyonun sık görüldüğü döneme uygun şekilde 9 ay - 5 yaş arasında değişiyordu. Ateş yüksekliği olan hastalarda intrakraniyal enfeksiyon düşündürecek fizik muayene bulgusu mevcut değildi. Daha önce afebril konvülziyon geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubundaki hastalar, üst solunum yolu enfeksiyonu olan, nöbet geçirmeyen, aksiller vücut sıcaklığı 38°C nin üzerinde olan, bilinen sistemik hastalığı, gelişme geriliği ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar arasından seçildi.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların anamnez bilgileri ile tüm laboratuvar bulguları daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden tam kan sayımı ışık saçılma yöntemi ile (Siemens ADVIA® 2120i System, Siemens Healthcare Diagnostics,

Japonya) yapıldı. Vakumlu jelli düz biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinden serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, CRP elektrokemilüminesans yöntemi ile (Roche Cobas 8000, Roche Hitachi Diagnostics, Japonya) ölçüldü. İdrar tüplerine alınan idrar örneklerine önce strip testi uygulanıp mikroskopik bakısı yapıldı.

PTX3'ün serum düzeyinin belirlenmesi için 2 ml serum örnekleri alınıp santrifüj edilerek ependorf tüpünde -80°C'de saklanan serumlar çalışılmadan hemen önce oda ısısına getirildi. Çalışma için örneklerden 100 µL serum kullanıldı. Serum PTX3 düzeyi ölçümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda ELİSA kiti (Boster Biological Technology Human Pentraksin-3 kiti, ABD) ile yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences 22* (SPSS 22) yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (ort) ± standart sapma (SD) olarak ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında t test ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi ise $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna alınan, febril konvülsiyon ile başvuran 35 hastanın yaş ortalaması 27,6±13,3 ay (9 ay-5 yaş), kontrol grubunun ise 32,8±18,3 ay (9 ay-5 yaş) idi. Gruplarda hastaların %31,4'ü kız, %68,6'sı erkek (K/E:11/24) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	P
Yaş (Ay) (ortalama±SD)	27,6±13,3	32,8±18,3	>0,05
Cinsiyet (K/E)	11/24	11/24	>0,05

Febril konvülsiyon geçiren 35 hastanın 28'i (%80) ilk febril konvülsiyon ile, 3'ü (%8,5) ikinci febril konvülsiyon ile, 4'ü (%11,5) ise üçüncü febril konvülsiyon ile başvurdu. İlk febril konvülsiyon ile başvuran 28 hastadan 4'ünde (%11,4) nöbetin 24 saat içinde tekrarlaması nedeni ile komplike febril konvülsiyon olarak değerlendirildi. Diğer tüm hastalar basit febril konvülsiyon özelliklerini taşımakta idi. Basit febril konvülsiyonlu 31 hastada yaş ortalaması 28,2±13,6 ay ve K/E oranı 10/21 iken, dört komplike febril konvülsiyonlu hastanın yaş ortalaması 22,5±10,4 ay ve K/E oranı 1/3 idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, biyokimyasal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0,05$).

Febril konvülsiyon ile başvuran hastaların soygeçmişleri değerlendirildiğinde, hastaların 4'ünde (%11,4) ailede bilinen epilepsi öyküsü, 10'unda (%28,6) ailede febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Kontrol hastalarında ise hastaların 1'inde (%2,9) ailede bilinen epilepsi öyküsü, 4'ünde (%11,4) ailede febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Febril konvülsiyon geçiren grupta ailede bilinen epilepsi öyküsü ve ailede febril konvülsiyon öyküsü kontrol gruba göre daha yüksekti, ancak gruplar arasında soygeçmiş özellikleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Kliniğimizde değerlendirilmeye alınan febril konvülsiyon ile başvuran 35 hastada ateş etyolojisi olarak akut üst solunum yolu enfeksiyonu (%60, n=21), akut

otitis media (%37,1, n=13) ve akut pnömoni (%2,9, n=1) saptandı. Hiçbir hastada akut gastroenterit bulguları yoktu. Kontrol grubuna alınan 35 hastada ise 29'unda (%82,9) akut üst solunum yolu enfeksiyonu ve 6'sında (%17,1) akut otitis media mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında ateş etyolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun ateş etyolojileri açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P
ÜSYE	21 (%60)	29 (%82,9)	>0,05
AOM	13 (%37,1)	6 (%17,1)	>0,05
Pnömoni	1 (%2,9)	0 (%0)	>0,05

Hastalarda konvülsiyona neden olabilecek hipoglisemi ve elektrolit bozuklukları yoktu. Hasta grubunda başvuru sırasında bakılan glukoz 115,6±23,6 mg/dL, kontrol grubunda ise 96,5±15,4 mg/dL (p<0,001) saptandı. Hasta grubunda glukoz düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. En yüksek kan şekeri 200 mg/dl'nin altındaydı. Her iki grupta da tüm hastaların kontrol kan şekeri düzeyleri normale döndü, diğer biyokimyasal değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu ortalama±SD	Kontrol grubu ortalama±SD	P
Glukoz (mg/dL)	115,7±23,6	96,5±15,4	<0,001
Üre (mg/dL)	20,0±6,0	21,0±7,2	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,30±0,08	0,33±0,07	>0,05
Na (mmol/L)	135,7±2,1	135,8±1,9	>0,05
K (mmol/L)	4,1±0,5	4,3±0,4	>0,05
Cl (mmol/L)	102,0±2,5	100,9±2,4	>0,05
Ca (mg/dL)	9,4±0,4	9,6±0,5	>0,05
P (mg/dL)	4,7±0,6	4,7±0,7	>0,05
Mg (mg/dL)	2,0±0,15	2,0±0,13	>0,05

Febril konvüziyonlu hastaların ortalama beyaz küre sayısı $11,8\pm 4,6$ K/uL, kontrol grubunda ise beyaz küre sayısı $11,4\pm 4,8$ K/uL idi. Her iki grup arasında serum beyaz küre sayısı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Febril konvüziyon ile başvuran hastalarda ortalama kan CRP düzeyi $1,9\pm 2,1$ mg/dL, kontrol grubunda ise $1,6\pm 2,3$ mg/dL idi. Gruplar arasında serum CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Serum PTX3 düzeyi hasta grubunda ortalama $4,8\pm 2,5$ ng/ml, kontrol grubunda $4,1\pm 2,3$ ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	Hasta grubu ortalama±SD	Kontrol grubu ortalama±SD	P
Beyaz küre (K/uL)	11,8±4,6	11,4±4,8	>0,05
CRP (mg/dL)	1,9±2,1	1,6±2,3	>0,05
PTX3 (ng/mL)	4,8±2,5	4,1±2,3	>0,05

PTX3 düzeyi ile yaş, ateş etyolojisi ve diğer akut faz reaktanları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 5)

Tablo 5. PTX3 düzeyinin yaş, ateş etyolojisi ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisi

		Yaş	Ateş etyolojisi	Glukoz	CRP	Beyaz küre
PTX3	r	0,11	-0,07	0,14	0,15	-0,08
	p	0,35	0,54	0,24	0,19	0,48

TARTIŞMA

Febril konvülziyon çocukluk çağının en sık görülen nörolojik sorunu ve en sık karşılaşılan konvülziyon tipidir (1). Genellikle iyi seyirli olmalarına karşın ailede önemli bir anksiyeteye neden olması nedeni ile önem taşımaktadır.

Febril konvülziyon erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla daha sık görülmektedir. Okumura ve arkadaşlarının (9) 203 olguluk çalışmasında erkek/kız oranı 1,3/1, Knudsen'in çalışmasında (10) 1,4/1, ülkemizde Özmen ve arkadaşlarının (11) çalışmasında 1,36/1 bulunmuştur. Çalışmamızda erkek/kız oranı 2,18/1 olarak bulundu.

Febril konvülziyonda genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir; ancak genetik geçiş tam açıklık kazanmamıştır. Wallace ve arkadaşlarının (75) çalışmasında 1. derece akrabalarda febril konvülziyon öyküsü %17, Kölfen'in çalışmasında (76) %16,3, Ling'in çalışmasında (77) %26,6 bulunmuştur. Çalışmamızda 1. derece akrabalarda febril konvülziyon görülme sıklığı literatürden yüksek (% 28,6) bulundu.

Febril konvülziyonlu çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı normal popülasyondakinden fazladır. Bu oran, Berg ve arkadaşlarının (45) çalışmasında %9,7, Kölfen'in çalışmasında (76) ise %7,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü bulunma sıklığı da literatürden daha yüksek (%11,4) bulundu.

Febril konvülziyonda ateş yüksekliği sıklıkla viral enfeksiyonlara bağlıdır. Ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), akut otitis media (AOM), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, roseola infantum gibi çeşitli hastalıklara bağlı olabilir (4,77). Abuekteish ve arkadaşlarının (78) 203 olguluk çalışmasında febril konvülziyonda ateş nedeni olarak ÜSYE'nin oranı %53, Ranthala ve arkadaşlarının (79) çalışmasında %54 bulunmuştur. Batra ve arkadaşlarının (80) 497 olguluk çalışmasında febril konvülziyonda ateş nedeni olarak en sık ÜSYE %32,4, pnömoni %9,2, AOM %6,2 oranında bulunmuştur. Delpisheh ve arkadaşlarının (81) 2014

yılında yapılan çalışmasında toplam 4599 febril konvülsiyonlu hastada ateş etyolojisi araştırılmıştır. ÜSYE oranı %42.3, AOM %15.2, pnömoni %8.7 bulunmuştur. Çalışmamızda da ateş nedeni olarak en sık (%60) ÜSYE saptanmıştır. Akut otitis media görülme oranı %37,1 ve akut pnömoni görülme oranı %2,9 bulunmuştur.

Febril konvülsiyon ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanı için rutin testlerin yapılması tartışmalıdır. Rutter ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada tam kan sayımı, glukoz, kalsiyum, üre, kreatinin ve elektrolitlerin değerlendirilmesinde anlamlı bir sonuca ulaşamamışlar ve rutin tetkikin gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da febril konvülsiyonlu hasta ile ateş yüksekliği olan hastalar arasında kalsiyum, üre, kreatinin, elektrolitler istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmaya aldığımız hasta grubunda glukoz düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ancak en yüksek kan şekeri 200 mg/dl'nin altındaydı. Her iki grupta da tüm hastaların kan şekeri düzeyleri bir saat sonraki kontrollerinde normale döndü. Valerio ve arkadaşlarının (83) stres hiperglisemisi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, glukoz düzeyi vücut ısısı ile korele bulunmuştur; ateş yüksekliğine konvülsiyon eşlik ettiğinde ise stres hiperglisemisi oranının daha da arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda diyabete yönelik araştırma yapılmasının gereksiz olduğu düşünülmektedir.

Febril konvülsiyon nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür. Nelson ve arkadaşlarının (84) çalışmasında komplike febril konvülsiyon oranı %28 saptanmıştır. Bu hastalardan %4'ünün fokal olduğu, %8'inin 15 dakikadan uzun sürdüğü ve %16'sının da 24 saat içinde tekrar ettiği belirtilmiştir. Shinnar ve arkadaşlarının (85) 428 olguluk çalışmasında hastaların %35'inde, Verrotti ve arkadaşlarının (86) çalışmasında %27,2'sinde, Kolfen'in çalışmasında (76) %22,5'inde komplike tipte febril konvülsiyon saptanmıştır. Ling'in çalışmasında (77) nöbetlerin %90'ının, Knudsen'in çalışmasında (10) %96'sının 15 dakikadan kısa olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda komplike febril konvülsiyonlu olgularımızın sayısı 4 (%11,4) olup tümü 24 saat içinde tekrarlaması nedeniyle komplike febril konvülsiyon tanısı almıştır.

Hardasmalani ve arkadaşlarının (87) çalışmasında komplike tipte febril konvülsiyon geçiren 71 hastada kan, idrar ve biyokimyasal değerler (üre, kreatinin, elektrolitler) değerlendirilmiştir. Febril status epileptikus ile takip edilen bir hasta dışında anormal bulguya rastlanmamıştır. Çalışmaya aldığımız hasta grubunda da komplike febril konvülsiyonlu hastalar basit febril konvülsiyonlu hastalarla kıyaslandığında PTX3 düzeyi ve diğer biyokimyasal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Rahbarimanesh ve arkadaşları (88) 163'ü febril konvülsiyonlu toplam 410 ateşli çocukta febril konvülsiyon geçirme ile lökosit sayısı arasında ilişkiyi araştırmışlardır. Lökosit sayısı febril konvülsiyonlu grupta ($10898\pm4926/\mu\text{L}$) ateşli kontrol grubuna ($9187\pm3598/\mu\text{L}$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Lökosit sayısının konvülsiyonda daha fazla artış göstermesinin artmış stres nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada sedimentasyon değerleri de karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda febril konvülsiyonlu hastaların ortalama beyaz küre sayısı $11,8\pm4,6$ K/uL, kontrol grubunda ise beyaz küre sayısı $11,4\pm4,8$ K/uL saptanmış, gruplar arasında beyaz küre değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Chen ve arkadaşlarının (89) yaptıkları çalışmada acil servise febril konvülsiyon ile başvuran 910 çocuk hastada CRP düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde CRP düzeyi yüksek saptanmış, yüksek CRP düzeyi ve antikonvülzan ilaç kullanım gereksiniminin hastanede yatış süresinin uzaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda febril konvülsiyon ile başvuran hastalarda ortalama kan CRP düzeyi $1,9\pm2,1$ mg/dL, kontrol grubunda ise $1,6\pm2,3$ mg/dL idi. Gruplar arasında serum CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Literatürde febril konvülsiyonlu hastalarda Pentraksin-3 düzeyini değerlendiren araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle literatürle karşılaştırması

yapılamamıştır. Daha önce başka hasta gruplarında Pentraksin-3 düzeyleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelenmiştir.

PTX3 düzeyinin klinikte enfeksiyon şiddeti ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. Kruif ve arkadaşlarının (90) çalışmasında acile başvuran 211 erişkin ateşli hastada, hastalığın ciddiyetini öngörebilmek ve yoğun bakım gerektirecek hastaları belirlemek amacı ile PTX3 düzeyi değerlendirilmiştir. PTX3 düzeyi acil serviste takibi yeterli görülen hastalarda daha düşükken, yoğun bakım ünitesine ve servise yatışı yapılan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. PTX3 düzeyinin hastalık şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur. PTX3 düzeyinin hastanede kalış süresi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında 537 erişkin hastada yapılan benzer bir çalışmada da aynı sonuçlara ulaşılmıştır (91).

Ağır sepsis veya septik şok ile yoğun bakım ünitesine alınan 90 erişkin hastada ilk beş gün günlük, ardından 9, 11, 13, 18, 23 ve 28.günlerde serum PTX3 düzeyi değerlendirilmiş, ilk gün PTX3 düzeyi açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak ilk beş gün bakılan PTX3 düzeyinin mortal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PTX3 düzeyi septik şoktaki hastalarda ağır sepsise kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. PTX3 düzeyinin ilk beş gün içinde mortalite ve hastalık şiddeti ile korele olduğu düşünülmüştür (92).

PTX3 ile trombositopeni ve koagulopati ile karakterize, serolojik olarak kanıtlanmış 19 erişkin Puumala virüs enfeksiyonlu hastada PTX3 düzeyi değerlendirilmiş; PTX3 düzeyinin, fibrinojen düzeyi, antitrombin düzeyi, protein C aktivitesi ve protein S serbest antijen düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. PTX3 düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (93).

Kao ve arkadaşlarının (94) çalışmasında 61 toplum kökenli pnömoni nedeni ile takip edilen erişkin hastada antibiyotik tedavisi öncesi ve sonrasında PTX3 ve CRP araştırılmış, aynı sayıda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmıştır. Tedavi sonrası PTX3 ve CRP düzeylerinde düşme saptanmış, CRP den farklı olarak PTX3 düzeyinin hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. PTX3 düzeyinin toplum kökenli pnömoni tanı ve izleminde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Lin ve arkadaşlarının (95) çalışmasında 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon ile takip edilen 136 erişkin hastada PTX3 ve CRP araştırılmış, ventilatör ilişkili pnömonide prognostik değerin gösterilmesi amaçlanmıştır. CRP'den daha erken yükselen ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren PTX3'ün >16.43 ng/ml düzeyde %74 spesifite ve %68.6 sensitivite ile ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Biagi ve arkadaşlarının (96) 2008 yılında yapılan çalışmasında pulmoner fungal enfeksiyon ile takip edilen 10 lösemi çocuk hastanın PTX3 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Antifungal tedavi ile PTX3 düzeyinde azalma olduğu da görülmüş ve PTX3 düzeyinin immün yetmezliği olan çocuk hastalarda fungal enfeksiyonun tanı ve izleminde kullanılabileceği düşünülmüştür. PTX3 düzeyinin fungal enfeksiyonun yanısıra hematolojik veya onkolojik malignitelere hastalığın aktivasyon belirteci olarak da kullanılabileceği gösterilmiştir.

Plevral efüzyon etyolojisinin anlaşılmasında PTX3 düzeyinin kullanılabilirliğinin sorgulandığı bir çalışmada 118 erişkin plevral efüzyonlu hastada (transuda 15 /exuda 103) plevral sıvıda PTX3, CRP, prokalsitonin, laktat bakılmış, PTX3 düzeyi parapnömonik infiltrasyon olan grupta istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. PTX3' ün CRP ve prokalsitonine kıyasla parapnömonik infiltrasyonun malignite ve tüberkülozdan ayırımında daha değerli olduğu düşünülmüştür (97).

Chang ve ark (98) 2011 yılında yapılan çalışmasında pelvik inflamatuvar hastalık tanısı alan 64 erişkin hasta ile 70 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, PTX3 düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. PTX3 değeri >2.87 ng/ml cut off değeri alındığında %84.4 sensitivite ve %81.4 spesifite ile pelvik inflamatuvar hastalık tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür. PTX3 düzeyi beyaz küre sayısı ve CRP ile korele olduğu bulunmuştur. PTX3 daha yüksek sensitivite (%84.3) ve daha düşük yanlış pozitif oranı (%15,63) olduğundan CRP'ye göre (%79,69 - %20.31) pelvik inflamatuvar hastalık tanısında daha değerli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca PTX3 düzeyi hastanede kalış süresi ile korele bulunmuştur.

Bakteriyemili erişkin hastalarda PTX3 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, 132 olgu ele alınmış, PTX3 düzeyi, pozitif kan kültürü saptandıktan 1-4 gün sonra, 13-18 gün sonra ve iyileşme sonrasında toplam üç kez bakılmıştır. En yüksek PTX3 düzeyi 1-4.günler arasında saptanmıştır. CRP'ye kıyasla mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilen PTX3 ün bakteriyemi hastalarında prognostik değer taşıdığı öne sürülmüştür (99).

PTX3 düzeyinin vaskülitik hastalıklarda da hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Dagna ve arkadaşlarının (100) 57 takayasu arteritli olguyu içeren çalışmasında, atak sırasında 27 takayasu arteritli hastanın serum PTX3 düzeyinin, atak döneminde olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca 43 küçük damar vaskülit, 28 sistemik lupus eritematozus, 22 romatoid artrit ve 12 CREST sendromlu (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjiektazi) hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, sistemik lupus eritematozus dışındaki hastalıklarda PTX3 düzeyinin hastalığın aktif döneminde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (101).

Hematolojik veya onkolojik maligniteler ve vaskülitler dışında inflamatuvar hastalıklarda da PTX3 düzeyi ve hastalık aktivitesi arasında korelasyon

gösterilmiştir. Kato ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışmada aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda plazma PTX3 düzeyini remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptamış ve yüksek PTX3 düzeyinin hastalığın aktivitesini göstermede kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Bevelacqua ve arkadaşları (103) 44 Psöriazis hastasını inceledikleri çalışmalarında aktif psöriazis hastalarında serum PTX3 düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Yüksek doz kemoterapi sonrası febril nötropeni gelişen erişkin akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında ilk üç gün PTX3 ve CRP takibi yapılmış, ilk gün yüksek PTX3 düzeyi, septik şok ve bakteriyemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. CRP'ye kıyasla daha çabuk yükselen PTX3 düzeyinin febril nötropenik hastalarda komplikasyon gelişimi açısından erken belirteç olabileceği öne sürülmüştür (104).

Erişkin hematolojik malignitelerde tedaviye bağlı febril nötropeni sonrası gelişen komplikasyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada 32 AML ve 32 non-hodgkin lenfoma (NHL) hastasının 1. ve 3. gün CRP ve PTX3 düzeyleri çalışılmış; PTX3 düzeylerinin hem altta yatan maligniteye hem de gelişen komplikasyonlara bağlı olarak yüksek saptandığı belirtilmiştir. En yüksek PTX3 düzeylerinin tedavi sürecinde febril nötropeniye bağlı bakteriyemi, septik şok gibi komplikasyonlar gelişen NHL grubunda, en düşük düzeylerin ise komplikasyon gelişmeyen febril nötropenili AML grubunda olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada PTX3'ün febril nötropeniye bağlı gelişebilecek ek komplikasyonları önceden belirlemede CRP'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir (105). Çalışmamızda CRP ile PTX3 arasında korelasyon bulunmamıştır.

Akut akciğer hasarı ve akciğer enfeksiyonları ile PTX3 arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir derlemede PTX3'ün çeşitli mantar, bakteri ve virüs enfeksiyonlarının gelişimini önleyici rolü olduğu vurgulanmıştır. Rekombinan PTX3'ün potansiyel bir antifungal ajan olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. İntestinal iskemi sonrası reperfüzyon, yüksek volümlü mekanik ventilasyon ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gibi oluşturulan çeşitli deneysel koşullarda PTX3 ekspresyonundaki artışın gelişen

daha ciddi akciğer hasarına bağlı olduğu belirtilmiştir. PTX3'ün kaynağı ve ekspresyonunun regülasyonu altında yatan mekanizmaların açıklığa kavuşması, PTX3'ün patojenlere, kompleman ürünlerine ve apoptotik hücrelere nasıl bağlandığının anlaşılması ve PTX3'e spesifik hedef hücre reseptörlerinin varlığı açısından daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir (106).

Orta ve ağır derecede hipoksik solunum yetmezliği olan 40 geç preterm bebekte serum PTX3 düzeyi ile solunum yetmezliği şiddeti ve ekokardiyografik bulgular (ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak output) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ağır derecede hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda PTX3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, ekokardiyografik bulgular ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde serum PTX3 düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında kuvvetli negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. PTX3'ün hem hipoksi hem de kardiyolojik bulgular ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (107).

PTX3 ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmaların incelendiği bir derlemede, immün yanıtta ve inflamasyonda önemli role sahip olan PTX3, A β (Amiloid Beta) birikimi artışına sebep olması nedeniyle nörodejenerasyon ve mikrogial fagositik aktivitenin bozulması ile ilişkilendirilmiştir. PTX3 çeşitli hastalıklar açısından biyolojik belirteç olarak kullanılsa da Alzheimer hastalığı gelişimi açısından aynı rolü oynayabileceği aşamasının halen tartışmalı olduğu vurgulanmıştır (108).

Gullo ve arkadaşlarının (109) çalışmasında yaş ortalaması 35 yaş olan, travmatik beyin hasarı ile takip edilen 84 hastanın 18.saatte inflamasyon belirteci olan serum PTX3 değerleri karşılaştırılmıştır. Hastalar yaşamını yitiren ve hayatta kalanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Serum PTX3 düzeyi istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ravizza ve arkadaşlarının (71) İtalya'da yaptıkları çalışmasında farelerde limbik nöbet sonrası PTX3 düzeyi araştırılmış ve nöroprotektif rol oynayıp oynamadığı sorgulanmıştır. Epileptik aktivitenin proinflamatuvar sitokin artışına neden olduğu ve böylelikle SSS'de PTX3 sentezini indüklediği düşünülmüştür. Bunu destekleyecek şekilde farelerde limbik nöbet öncesi PTX3 saptanamazken, nöbet sonrası ilk altı saat içinde astrositlerde PTX3 immün reaktivitesinin artış gösterdiği görülmüştür. Nöbet sonrası 8-48 saat içindeyse lökosit ve nöronal pentraksinlerin sadece nöronal hasar gelişen kısımlarda immün reaktivite gösterdiği belirtilmiştir. PTX3'ün eksprese olmadığı farelerde ise nöbet ile ilişkili nöronal hasarın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da PTX3'ün nöbet ile indüklenen nörodejenerasyonda koruyucu rol oynadığını düşündürmektedir. Uzun pentraksinlerden olan nöronal pentraksin-1'in (NP1) 2005'te yapılan bir çalışmada hipoksik iskemi sonrası yenidoğan beyin dokusunda arttığı ve NP-1 geninin olmaması halinde epilepsi ve hipoksik iskemi gelişiminde nöroprotektif rol oynayabileceği iddia edilmiştir (74).

Bu tez çalışmasında febril konvülsiyon geçiren ve geçirmeyen ateşli hastalarda pentraksin-3 düzeyi değerlendirildi. Çalışmada PTX3 düzeyinin ateşli hastalarda febril konvülsiyon gelişimi için erken belirteç olup olmayacağını gösterilmesi amaçlandı. Serum PTX3 düzeyi açısından hasta grubu ile (ortalama $4,8 \pm 2,5$ ng/ml) kontrol grubu (ortalama $4,1 \pm 2,3$ ng/ml) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da hasta grubunda yüksek saptandı.

SONUÇLAR

Bu çalışmada 35 febril konvülziyonlu hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer, kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımını olmayan, asıl yakınması basit üst solunum enfeksiyonuna bağlı ateş yüksekliği olan 35 hastanın pentraksin-3 düzeyleri karşılaştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Febril konvülziyon ile başvuran hastaların soygeçmişleri değerlendirildiğinde, hastaların 4'ünde (%11,4) ailede bilinen epilepsi öyküsü, 10'unda (%28,6) ailede febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Kontrol hastalarında ise hastaların 1'inde (%2,9) ailede bilinen epilepsi öyküsü, 4'ünde (%11,4) ailede febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.
- 2- Febril konvülziyonlu hastalarda en sık ateş nedeni ÜSYE (%60) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında ateş etyolojisi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- 3- Febril konvülziyonlu hasta grubunda başvuru sırasında bakılan glukoz düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Diğer biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- 4- Gruplar arasında CRP, beyaz küre sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- 5- PTX3 düzeyi febril konvülziyonlu hastalarda hafif yüksek olsa da istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Mohamad A. Mikati. Seizures in childhood. In: Nelson textbook of Pediatrics, W.E. Nelson, 19th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2011;2013-39.
2. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:3-8.
3. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician* 2005;34(12):1021-5.
4. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:46-52.
5. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Med Bull İstanbul* 2002;35:79-84.
6. Garlanda C, Botazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.
7. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol* 1995;7(1):54-64.
8. Mete E. Çocuklarda Epilepsi ve Febril konvulsiyonların ayırımında serum prolaktin ve kortizol düzeyleri (Tıpta Uzmanlık Tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 1995.
9. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30:316-9.
10. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain Dev* 1996;18(6):438-49.

11. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. İst Çocuk Klin Derg 1995;30:116-21.
12. Hirtz D. Febrile seizures. Pediatrics in Review 1997;18:5-9.
13. Gökyiğit A. Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe in İstanbuler Grundschulen. Internationale Pädiatre 1988;19:69-73.
14. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. BMJ 2007;334: 307-11.
15. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM, Camfield CS, Camfield PR. Which child will have a febrile seizure? Am J Dis Child 1993;147:35-9.
16. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gokben S, et al. Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. Pediatr Neurol 2010;43(3):177-82.
17. Freeman JM, Vinig EP. Decision making and the child with febrile seizures. Pediatrics in Review 1992 Aug;13(8):298-304.
18. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. Med J Aust 1990 Feb 19;152(4):183-6.
19. Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Stogman E, Lausecker M, Hotzy C, Balzar J, et al. A splite site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. Neurol 2009;72:974-8.
20. Petrovski S, Scheffer IE, Sisodiya SM, O'Brien TJ, Berkovic SF; Epigen consortium. Lack of replication of association between SCN1A SNP and febrile seizures. Neurol 2009;73:1928-30.
21. Hill A. Neonatal seizures. Pediatr Rev 2000 Apr;21(4):117-21.
22. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. Ped Neurol 1997;17:34-6.

23. Tanabe T, Suzuki S, Hara k, Shimakawa S, Wakamiya E, Tamai H. Cerebrospinal fluid and serum neuron specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001;42(4):504-7.
24. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child* 1993;147:1101-3.
25. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile seizures: clinical practise guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121(6):1281-6.
26. Serdaroğlu A. Febril konvülziyonlar. *Klinik Pediatri*, 2003;2(3):98-100.
27. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002;43(7):740-3.
28. Oluwabası T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 2012 Apr;24:259-65.
29. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656-61.
30. Kaleli Ö. Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu 9 Ekim 1998, sayfa 51-5.
31. Mollah AH, Dey PR, Tarafdar SA, Akhter S, Ahmed S, Hassan T, et al. Zinc in cerebrospinal fluid of patients with febrile convulsion. *Indian Pediatrics* 2002;69(10):859-61.
32. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülziyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji* 1992;12:69-73.

33. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain and Develop* 1999;21:458-60.
34. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998;50:909-17.
35. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
36. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
37. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1999 Aug;20(8):285-7.
38. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389-94.
39. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel AD, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009;123:6-12.
40. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006;117:304-8.
41. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012;34:302-7.

42. Ayata A et al. Febril konvülziyonda yeni yaklaşımlar. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004;11(3):27-30.
43. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. J Pediatr 1994;124:574-84.
44. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. Pediatr Neurol 2000;23:11-7.
45. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:371-8.
46. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. Neurology 1996;47:562-8.
47. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Engl J Med 1992;327:1112-27.
48. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. Dev Med Child Neurol 1994;36:887-92.
49. Camfield PR, Camfield CS. Management and treatment of febrile seizures. Current problems in Pediatrics. 1997 Jan;27(1):6-14.
50. Dube C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. Brain 2006;129:911-22.
51. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. Pediatr Neurol 2006;34:355-9.

52. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. Prevention of recurrent febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:929-30.
53. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997;131:922–5.
54. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 1998;338:1723-8.
55. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The ‘sweet’ side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Frontiers in Immunology* 2013;3:1-12.
56. Mantovani, A, Garlanda, C, Bottazzi, B, Peri, G, Doni, A, Martinez de la Torre, Y & Latini, R: The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006;45:326-30.
57. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity, *Vaccine* 2003;21(2):43–7.
58. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX-3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev* 2009;227:9-18.
59. Han B, Mura M, Andrade CF, Akutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. TNF alpha induced long penraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol* 2005;175:8303-11.
60. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804-12.

61. Polentarutti N, Bottazzi B, Di Santo ED, Blasi E, Agnello D, Ghezzi P, et al. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. *J Neuroimmunology* 2000;100:87-94.
62. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, Mantovani A, Pesenti A. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Critical Care Medicine* 2008;36(8):2302-8.
63. Doni A, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, Garred P, Mantovani A. Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system. *Immunobiology* 2012;217:1122-8.
64. Reading PC, Bozza S, Gilbertson B, Tate M, Moretti S, Job ER, et al. Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. *J Immunol* 2008;180:3391-8.
65. Moalli F, Doni A, Debin L, Zelante T, Zagarella S, Bottazzi B, et al. Role of complement and Fc gamma receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood* 2010;116:5170-80.
66. Garlanda C, Maina V, Cotena A, Moalli F. The soluble pattern recognition receptor pentraxin-3 in innate immunity, inflammation and fertility. *J Reprod* 2009;83:128-33.
67. Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, Bottazzi B, et al. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in vivo fertilization. *Development* 2004;131:1577-86.
68. Salio M, Chimenti S, DeAngelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1055-64.

69. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, Maina V, Cotena A, Moalli F, Vago L, Salustri A, Romani L, Mantovani A.. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol* 2006 May;79(5):909-12.
70. Bjartmar L, Huberman AD, Ullian AM, Rentaria RC, Liu X, Xu W, et al. Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system. *J Neuroscience* 2006;26:6269-81.
71. Ravizza T, Moneta D, Bottazzi B, Peri G, Garlanda C, Hirsch E, et al. Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: Evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration. *Neuroscience* 2001;105:43-53.
72. Lee WH, Choi J, Suk K. Increases of Pentraxin 3 Plasma Levels in Patients with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2011;26(13):2364-70.
73. Mir Ahamed Hossain, Juliet C. Russell, Richard O'Brien¹, and John Laterra. Neuronal Pentraxin 1: A Novel Mediator of Hypoxic-Ischemic Injury in Neonatal Brain. *J Neurosci* 2004 Apr 28;24(17):4187-96.
74. Hossain MA. Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav* 2005;2:204-13.
75. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996;2(1):28-33.
76. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:667-71.
77. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Ann Trop Ped* 2000;20:227-30.

78. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct* 2000 Jan;30(1):25-7.
79. Ranthala H, Uhari M, Tarkka H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Ped* 1990;116:195-9.
80. Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of Meningitis in Children Presenting With First Febrile Seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44:35-9.
81. Delpisheh A, Veisani Y, Sayehmiri K, Fayyazi A. Febrile seizures: Etiology, prevalence, and geographical variation. *Iran J Child Neurol* 2014 Summer; 8(3):30-7.
82. Rutter N, Smales OR. Role of routine investigations presenting with their first febrile convulsion. *Arc Dis Child* 1977 Mar;52(3):188-91.
83. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A, et al. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001;90:618-22.
84. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-7.
85. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of 'chronic' epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:701-8.
86. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:131-4.
87. Hardasmalani MD, Saber M. Yield of diagnostic studies in children presenting with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2012 Aug;28(8):789-91.

88. Rahbarimanesh AA, Salamati P, Ashrafi M, Sadeghi M, Tavakoli J. Leukocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate as Diagnostic Factors in Febrile Convulsion. *Acta Med Iran* 2011;49(7):447-50.
89. Chen CY1, Yang WC, Wu KH, Wu HP. Clinical assessment of children with first-attack seizures admitted to the ED. *Am J Emerg Med* 2012 Sep;30(7):1080-8.
90. Kruif MD, Limper M, Sierhuis K, Wagenaar JF, Spek CA, Garlanda C, et al. PTX3 predicts severe disease in febrile patients at the emergency department. *J Infect* 2010;60:122-7.
91. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency room patients with suspected infection: a prospective cohort study. *PLoS One* 2013;8(1):e53661.
92. Mauri T1, Bellani G, Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, Cuccovillo I, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2010 Apr;36(4):621-9.
93. Laine OK, Koskela SM, Outinen TK, Joutsu-Korhonen L, Huhtala H, Vaheiri A, et al. Plasma pentraxin-3 and coagulation and fibrinolysis variables during acute Puumala hantavirus infection and associated thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 Sep;25(6):612-7.
94. Kao S, Yang HW, Tsao SM, Cheng CW, Bien MY, Yu MH, et al. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):907-13.
95. Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: An early marker of severity. *Heart Lung* 2013;42:139-45

96. Biagi E, Col M, Migliavacca M, Dell'Oro M, Silvestri D, Montanelli A, et al. PTX3 as a potential novel tool for the diagnosis and monitoring of pulmonary fungal infections in immuno-compromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(12):881-5.
97. Yeo CD1, Kim JW1, Cho MR2, Kang JY2, Kim SJ2, Kim YK, et al. Pleural fluid pentraxin-3 for the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013 Dec;75(6):244-9.
98. Chang CC1, Wang PH, Su PH, Lin DB, Ying TH, Yang SF, et al. Significant elevation of plasma pentraxin 3 in patients with pelvic inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med* 2011 Oct;49(10):1655-60.
99. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011 Mar 10;6(3):e17653.
100. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin 3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):425-33.
101. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-50.
102. Kato S, Ochiai M, Sakurada T, Ohno S, Miyamoto K, Sagara M et al. Increased expression of long pentraxin PTX3 in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2008;53(7):1910-6.
103. Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, Gangemi P, Nicotra G, Curatolo S et al. Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 2006;18(3):415-23

104. Vanska M, Koivula I, Hamalainen S, Pulkki K, Nousiainen T, Jantunen E, et al. High pentraxin 3 level predicts septic shock and bacteremia at the onset of febrile neutropenia after intensive chemotherapy of hematologic patients. *Haematologica* 2011;96(9):1385-9
105. Juutilainen A, Vanska M, Pulkki K, Hamalainen S, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Pentraxin 3 predicts complicated course of febrile neutropenia in haematological patients, but the decision level depends on the underlying malignancy. *Eur J Haematol* 2011;87:441-7.
106. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:1039-49.
107. Sciacca P1, Betta P, Mattia C, Li Volti G, Frigiola A, Curreri S, et al. Pentraxin-3 in late-preterm newborns with hypoxic respiratory failure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010 Jun 1;2:805-9.
108. Osera C, Pascale A, Amadio M, Venturini L, Govoni S, Ricevuti G. Pentraxins and Alzheimer's disease: At the interface between biomarkers and pharmacological targets. *Ageing Res Rev* 2012 Apr;11(2):189-98.
109. Gullo Jda S1, Bertotti MM, Silva CC, Schwarzbald M, Diaz AP, Soares FM, et al. Hospital Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury is Associated with Serum PTX3 Levels. *Neurocrit Care* 2011 Apr;14(2):194-9.