

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

**FEBRİL KONVÜLZİYONLU ÇOCUKLARDA ISI ŞOK PROTEİN
70, GHRELİN VE OBESTATİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet GÜNDÜZALP**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KILIÇ**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KILIÇ

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeler

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç.Dr. Mehmet Kılıç'a, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal Yılmaz'a ve bۆlüm hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım. Daha ۆnce beraber çalıŐtıęımız Őimdi meslek hayatını başka merkezde devam ettiren değerli hocam Prof.Dr. Nimet Kabakuş'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakۆltesi Biyokimya Anabilim Dalı ۆęretim ۆyesi Doç.Dr. Sۆleyman Aydın'a, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıŐtıęımız tۆm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Tۆm yaŐamım boyunca bana destek olan ve fedakārlıkta bulunan aileme, eŐime ve oğlum mer Faruk'a teşekkür ediyorum.

ÖZET

Febril konvülziyon çocuklarda en sık karşılaşılan nöbet tipidir. Yaş, ateş ve genetik yatkınlığın febril konvülziyon (FK) gelişiminde önemli faktörler olduğu belirlenmiştir. FK ateşle karakterize olduğundan ateşle birlikte heat shock proteininin (HSP) ekspresyonu değişmektedir. Ayrıca HSP son zamanlarda yapılan yayınlarda ghrelin tarafından stimülasyonu artırmaktadır. Obestatin, ghrelin ile zıt etki yaptığını belirtmekle birlikte son yıllarda benzer etki gösterdiğini belirten yayınlarda bulunmaktadır. Febril konvülziyon geçiren hastalarda vücut ısı değerine göre HSP-70 serum düzeylerindeki farklılıkları belirlemek ve bunun ghrelin ve obestatinin serum düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya 38°C / 39°C / 40°C olmak üzere üç farklı vücut sıcaklığındaki FK tanılı 66 hasta alındı ve hastalar üç gruba ayrıldı. Grup I'e vücut sıcaklığı 38°C, grup II'ye vücut sıcaklığı 39°C ve grup III vücut sıcaklığı 40°C ölçülen hastalar alındı. 22 sağlıklı çocuktan ise kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmamızda grup I-II, grup II-II, grup I-III ve grup I, II, III ile kontrol grubu arasında HSP 70 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde grup I-II, grup I-III ve grup II, III ile kontrol grubu arasında açil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Ayrıca grup I-III ve grup II, III ile kontrol grubu arasında desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ek olarak grup I-III ve grup III ile kontrol grubu arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

Ghrelin tarafından salınımı indüklenen ve stres, ateş, enfeksiyon durumlarında artışı gözlenen HSP-70 protein düzeylerinde FK tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptandı. Febril konvülziyonlu hastalarda vücut sıcaklığına paralel olarak artan HSP-70, ghrelin ve obestatinin organizmayı ısı ve stres gibi olumsuz etkilerden koruduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Febril konvülziyon, ghrelin, obestatin, ısı şok protein 70.

ABSTRACT

HEAT SHOCK PROTEIN 70, GHRELIN AND OBESTATIN LEVELS WERE INVESTIGATED IN CHILDREN WITH FEBRILE CONVULSION

Febrile convulsions are the most common type of seizure in children. Age, fever and genetic predisposition in the development of febrile convulsions has been identified as important factors. Febrile convulsion is characterized by fever that fever has changes expression of heat shock protein (HSP). In the current studies, HSP stimulation also is increased by ghrelin. Ghrelin and obestatin are known to have opposite effect, but in recent years some studies showed that they have similar effect. There are investigated differences in serum levels of HSP-70 according to the value of body temperature and its relationship with serum levels of ghrelin and obestatin in children with febrile seizures.

38°C / 39°C / 40°C in three different body temperature for 66 patients were diagnosed with febrile convulsions were included to this study. Patients were divided into three groups according to body temperature: Group I with 38°C fever, group II with 39°C fever and group III with 40°C fever. 22 healthy controls were enrolled in the study. In our study, statistically significant difference is found HSP-70 levels between group I-II, group II-III, group I-III and group I, II, III with control group ($p < 0.05$). Similarly, statistically significant difference is had acylated ghrelin levels between group I-II, group I-III and group II, III with control ($p < 0.05$). Statistically significant difference also is showed desacylated ghrelin levels between group I-III and group II-III with control ($p < 0.05$). In addition, statistically significant difference is observed obestatin levels between group I-III, and group III with control ($p < 0.05$).

Heat shock protein 70 protein secretion was induced by ghrelin and concentration increased in stress, fever and infections observed shown significant changes between cases diagnosed as febrile seizure and control group. It was thought that patients with febrile seizures in relation to the body temperature HSP-70, ghrelin and obestatin were increased that protect organism from noxious effect of heat and stress. stimulation also is increased by ghrelin.

Key Words: Febrile convulsion, ghrelin, obestatin, heat shock protein 70.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. FEBRİL KONVÜLZİYONLAR	2
1.1.1. TANIM	2
1.1.1.1 Yaş	3
1.1.1.2.Ateş	3
1.1.1.3.Nöbet	4
1.1.2. SIKLIK	5
1.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	5
1.1.3.1.Febril Konvülziyonlar İçin Risk Faktörleri	5
1.1.3.2.Epilepsi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri	6
1.1.4. ETYOPATOGENEZ	7
1.1.4.1.Genetik	9
1.1.5. TANI ve AYIRICI TANI	10
1.1.5.1 Labaratuvar	11
1.1.5.2 Elektroensefalografi	11
1.1.5.3. Görüntüleme	12
1.1.6.MORBİDİTE VE MORTALİTE	12
1.1.7. TEDAVİ	12
1.1.7.1 Akut Tedavi	12
1.1.7.2 Profilaktik Tedavi	14
1.1.7.2.1 Ateşli Dönemlerde Kısa Süreli İntermittan Tedavi	15

1.1.7.2.1.1 Antipiretik Tedavi	15
1.1.7.2.1.2 İntermittan Diazepam Proflaksisi	15
1.1.7.2.2 Uzun Süreli Proflaktik Tedavi	17
1.1.7.3 Aile Eğitimi	18
1.2. GHRELİN	18
1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	18
1.2.2. Ghrelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı	19
1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler	20
1.2.4. Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması	21
1.2.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri	22
1.2.5.1. Büyüme Hormonu Sekresyonu	22
1.2.5.2. Metabolizma	23
1.2.5.2.1. Glukoz Metabolizması	23
1.2.5.2.2. Lipid Metabolizması	23
1.2.5.3. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	23
1.2.5.5. Otonom Sinir Sistemi üzerine Etkisi	25
1.2.5.6. Isı Üzerine Etkisi	25
1.2.5.7. Ghrelin ve Hastalıklar	25
1.3. OBESTATİN	26
1.3.1. Obestatin Reseptörü	26
1.3.2. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları	27
1.3.2.1. Gıda Alımına Etkileri	27
1.3.2.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri	27
1.3.2.3. Enerji Homeostazının Regülasyonu	27
1.3.2.4. Hormon Sekresyonunun Regülasyonu	27
1.3.2.5. Hafıza ve Anksiyete Üzerine Etkileri	28
1.3.2.6. Obestatinin Uyku Üzerine Etkileri	28
1.3.2.7. Diğer Etkileri	28
1.3.3. Obestatin ve Hastalık	28
1.4. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HEAT SHOCK PROTEİN)	29
1.4.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı	29

1.4.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	29
1.4.3. Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları	30
1.4.3.1. Şaperon Fonksiyonu	30
1.4.3.2. Isı Şok Proteinleri ve Isı	31
1.4.3.3. Protein İndirgenmesi	32
1.4.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	32
1.4.3.5. Antiapoptotik Etki	33
1.4.3.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite	33
1.4.3.7. Isı Şok Proteinin Hücrel Stres Cevabındaki Rolü	35
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	38
2.2. Ghrelin	39
2.3. Obestatin	40
2.4. HSP-70	40
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	51
5. KAYNAKLAR	57
6. EKLER	72
7. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLolar LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1. Ghrelin gen ürünlerinin diğeri organ ve sistemler üzerine etkileri	24
Tablo 2. Olguların demografik özellikleri	43
Tablo 3. Febril konvülsiyonlu olguların enfeksiyon odağına göre dağılımları	44
Tablo 4. 5. ve 15.gün EEG sonucuna göre grupların değerlendirilmesi	44
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda açil ghrelin, desaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 değerleri	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

		SAYFA
Şekil 1.	Açıl ghrelinin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi	45
Şekil 2.	Desaçıl ghrelinin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi	46
Şekil 3.	Obestatinin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi	47
Şekil 4.	HSP 70'in vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi	47
Şekil 5.	Vücut sıcaklığı ile açıl ghrelin Pearson korelasyon grafiği	49
Şekil 6.	Vücut sıcaklığı ile HSP-70 Pearson korelasyon grafiği	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AGE	: Akut Gastroenterit
ATP	: Adenozin Trifosfat
C	: Karboksil
CAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C reaktif protein
DBT	: Difteri, Boğmaca, Tetanoz
E	: Erkek
EEG	: Eelektroensefalografi
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
ER	: Endoplazmik Retikulum
FK	: Febril Konvülziyon
FSE	: Febril Status Epileptikus
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GH	: Growth Hormone
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormone
GHS-R	: Growth Hormone Secretagogue Reseptor
GHRP-6	: Growth Hormone Releasing Peptide-6
GPR	: G Protein Reseptörü
HSE	: Heat Shock Element
HSF	: Heat Shock Factor
HSP	: Heat Shock Protein
HSP-PC	: Heat Shock Protein-Peptid Complex
IGF-1	: İnsulin Like Growth Factor-1
ILAE	: International League Against Epilepsy
IP3	: Inozitol Trifosfat
K	: Kız
kDa	: Kilodalton
LDL	: Low Density Lipoprotein
MMR	: Measles, Mumps, rubella
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MTLE	: Mesial Temporal Lob Epilepsi
MTS	. Mezial Temporal Skleroz
NPY	: Nöropeptid Y
PRL	: Prolaktin
SD	: Standart Sapma
SRE	: Serum Response Element
TRL	: Triglyceride Rich Lipoprotein
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
HDL	: High Density Lipoprotein

1.GİRİŞ

Febril konvülziyon (FK), çevresel ve genetik faktörlerle ilişki gösterebilen, yaşa bağımlı, genellikle selim seyirli ve her zaman ateşin eşlik ettiği çocukluk çağının en sık görülen konvülziyonlarından (1). Uluslararası Epilepsi ve Savaş Derneği (International League Against Epilepsy – ILAE) ise febril konvülziyonu şöyle tanımlamaktadır: Çocukluk çağında birinci aydan sonra görülen, öncesinde yenidoğan nöbetleri veya provoke edilmemiş nöbetleri olmayan ve merkezi sinir sisteminin enfeksiyonları dışında başka bir ateşli hastalıkla beraber olan bir nöbet (2).

Febril konvülziyondan ilk defa M.Ö 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kanunlarında bahsedilmiş. Ayrıca milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ateş ve yaşla ilişkisine değinilmiştir (3). Son yıllarda keşfedilen polipeptid yapılı bir hormon olan ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptörler içinde endojen bir bağlayıcı olduğu gösterilmiştir. Büyüme hormonu salgılatan ghrelin besin ve enerji kullanımı ile iştahı düzenler. Ghrelin kardiyovasküler, gastrointestinal sistem, üreme sistemi, karbonhidrat ve yağ metabolizması, hücre çoğalması ve davranışını etkilemenin yanı sıra uyku ve hipofiz hormonal aks fonksiyonunu da etkiler (4). Uyku ile epilepsi ve endokrin fonksiyonlar arası bilinen bağlantılardan dolayı epilepsi hastalarında ghrelin seviyelerinde değişiklikler olmaktadır (5).

Obestatin ise 2005 yılında keşfedilen peptid yapılı bir hormondur (6). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına karşın mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (7, 8). Obestatin hücrelerde siklik adenzin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir, kilo alımını baskılar (9).

Febril konvülziyon ateşle karakterize olduğundan ateşle birlikte heat shock protein'in (HSP) açığa çıkışı değişmektedir. Heat shock protein tipleri proteinlerin geniş bir ailesi olup bütün organizmalarda pek çok dokuda bulunurlar (10). Normal uyarısız döneminde HSP düşük düzeyde iken, sıcaklık, oksijen stresi ve enfeksiyon durumlarında artarlar. Heat shock protein'in enflamatuar süreci engellemeye

çalıştığı rapor edilmiştir (11,12). Heat shock protein 70 bütün HSP'ler arası en çok çalışılanıdır ve bu stres durumunda en çok uyarılıdır (13). Heat shock protein başlıca endoplazmik retikulum, mitokondri ve sitozol/çekirdek olmak üzere 3 farklı subsellüler kompartman ile birlikte sirkulasyonda da mevcuttur (10, 11, 14). Herhangi bir hücrel stres durumunda; heat shock protein genlerinin transkripsiyonuna neden olmaktadır (15). Ayrıca HSP'nin T lenfositlere antijen sunumunu artırmaktadır (16). HSP'nin hemorajik ve dolaşım şoku gibi oksijen basıncının düştüğü durumlarda, akut hipertansiyonda, karaciğer, beyin, kalp, böbrek'te iskemik reperfüzyon olduğu durumlarda arttığı tespit edilmiştir (17–19). Ayrıca HSP-70'in son zamanlarda yapılan yayınlarda ghrelin tarafından stimülasyonu artırıldığı gösterilmiştir (20). FK'lar pediatriye en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Etyolojik ve prognostik faktörlere yönelik yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Febril konvülsiyon HSP ile ilişkisinin olup olmadığı tam net ortaya konulamamıştır. Öte yandan HSP'nin ghrelin hormonu tarafından stimülasyonu yapılmaktadır.

Bu çalışmada febril konvülsiyon geçiren hastalarda vücut ısısı değerine göre HSP 70'in serum düzeylerindeki farklılıkları belirlendi. Bunun ghrelin ve obestatin'in serum düzeyleri ile ilişkisi kıyaslandı. FK geçiren hastalar ile kontrol grubu arasında ghrelin veya HSP 70'in koruyucu bir mekanizma olarak görev yapıp yapmadığının belirlenmesi amaçlandı.

1.1. FEBRİL KONVÜLSİYON

1.1.1 TANIM

Çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir. Çocukluk döneminde genellikle 3 ay ile 5 yaş arası çocuklarda santral sinir sisteminde herhangi bir hastalık ve elektrolit düzensizliği olmaksızın ateşin eşlik ettiği nöbet tipi olarak tanımlanmaktadır (21). Amerika'da yılda yaklaşık olarak 1.5 milyon febril

konvülziyon görülmektedir. Nöbetlerin çoğu 6 ay ile 3 yaş arasında görülür ve en yüksek insidansı 18 aydır. 5 yaş altındaki çocukların %2–5'i etkilenmektedir (22).

Uluslararası Epilepsi ve Savaş Derneği ise şöyle tanımlamaktadır: Çocukluk çağında birinci aydan sonra görülen, öncesinde yenidoğan nöbetleri veya provoke edilmemiş nöbetleri olmayan ve merkezi sinir sisteminin enfeksiyonları dışında başka bir ateşli hastalıkla beraber olan bir nöbettir (2). Yukarıdaki her iki tanımlama da yaş sınırlaması dışında benzer özelliktedir. Yine her iki tanımlama da daha öncesinde nörolojik bozuklukları olan çocukları hariç tutmamaktadır ve spesifik bir nöbet tanımı ateş sınırlaması getirmemektedir. Yaş, ateş ve nöbet bileşenleri tanımlamada kritik elemanlar olduğundan biraz daha detaylı incelenmelidirler.

1.1.1.1 Yaş

Yaklaşık olarak % 6–15'i dört yaştan sonra ortaya çıkar ve altı yaşından sonra ortaya çıkması olağan değildir. Bu yaş grubundaki çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye daha çok yatkındırlar. Yaşa spesifik olmanın nedeni olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığı gösterilmektedir. Bu artmış yatkınlığın mekanizması her ne kadar bilinmese de hayvan modellerinde normal beyin olgunlaşması sırasında nöronal uyarılabilirliğin artmış olduğu ileri sürülmektedir (23).

1.1.1.2 Ateş

Nöbetin oluşması için genellikle vücut ısısı en az 38°C olmalıdır (24). Febril konvülziyonlu çocuklarda ateş; aynı hastalığı olan kontrol gruplarından tipik olarak daha yüksektir. Nöbet genellikle ateşli hastalığın ilk 24 saatinde görülür. Konvülziyonlu çocuklarda ortalama vücut ısısı 39.8 °C olmasına karşın, nöbetin kendisi çocukların %25-50'inde ateşli hastalığın ilk belirtisidir (21). Ateş tanımlanmasının üzerinden 24 saat geçtikten sonra konvülziyon gözlenmesi enderdir (25).

Ateş, vücut ısısının günlük oynamalarının üstüne çıkması olarak tanımlanan bir belirtidir. Enfeksiyonlar ateşin en sık nedenlerinden birisi olmakla birlikte enfeksiyon dışı çeşitli durumlarda da vücut ısısı yükselebilir. Enfeksiyonlara, enflamasyona veya antijenik uyarıya konak endojen pirojenler oluşturarak yanıt

verir. Polipeptid yapısında olan endojen pirojenler ateşe neden olur. Bu polipeptidler hipotalamusta biyokimyasal değişiklikleri, özellikle prostaglandin sentezini başlatırlar. İnterlökin (IL) 1, viral enfeksiyonlarda gelişen interferonlar, tümör nekrotizan faktör (TNF) ve IL 6 insanlarda ateşe neden olmaktadır. Sitokinler hipotalamusu direkt olarak uyararak prostoglandin E2 oluşumuna neden olurlar; daha sonra ısı düzenleyici eşik yükselerek ısı oluşumu ve korunması sağlanır ve vücut ısısı yükselir. Ateş oksijen tüketimini artırır. Ateş sırasında karbondioksit oluşumu ve kalp debisi de artmaktadır (26).

1.1.1.3 Nöbet

Febril konvülziyonların en önemli klinik bileşeni nöbetlerdir. Katılıklar, senkop, refleks anoksik nöbetler, katılma nöbetleri, bilinç bozuklukları ve apne gibi bir epileptik nöbeti taklit eden ataklar ve klinik olaylar da ateşli bir hastalıkla birlikte olabileceği için dikkatli bir anemnez alınarak mutlaka dışlanmalıdırlar. Litaretürde FK olarak bildirilmiş çocukların aslında bir kısmında FK yerine bu paroksizmal epileptik bozukluklardan birisinin olması olasıdır.

Febril konvülziyonlar tipik olarak basit ve kompleks olmak üzere iki tiptir. Basit FK; 10 dakikadan az süren, takip eden 24 saat içerisinde yinelemeyen kendiliğinden düzelen, fokal özellikleri olmayan generalize tonik–klonik bir aktiviteyi kapsamaktadır. Vakaların %70–75’inde görülen konvülziyon tipidir. Kompleks FK ise aşağıdaki özelliklerin birine veya daha fazlasına dayanılarak tanımlanır: Parsiyel başlangıç veya nöbet süresince fokal özellik görülmesi, Uzun sürmesi (10–15 dakikadan daha fazla) ve 24 saat içinde yinelenmesi. Bu nöbetler FK’ların %9–35’sini oluştururlar ve basit FK’ların aksine bunlarda postiktal fokal nörolojik bulgular görülebilir. (22, 23, 27)

Febril Epileptik Status (FSE): Febril konvülziyonlu çocukların %5’inde görülür. 30 dakikadan uzun ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ateşli konvülziyon olarak tanımlanır. Çocukluk çağı epileptik statusunun $\frac{1}{4}$ ’ü febrildir ve $\frac{2}{3}$ ’ünde ilk 2 yılda ortaya çıkar (28). Altmış dakikadan daha uzun süren FK’ların klinik ve prognostik özelliklerinin diğer konvülziyonlardan farklı olması nedeniyle status epileptikus tanımınının 60 dakikadan uzun süreli

konvülziyonlar için kullanılmasının daha rasyonel olacağını öneren çalışmalarda yayımlanmıştır (29).

Atipik Febril Konvülziyon: Febril konvülziyon için tipik olmayan özelliklerin görülmesidir. Düşük ateş seviyelerinde, 6 aydan küçük ve 6 yaşından büyük çocuklarda ortaya çıkabilir (30).

1.1.2 SIKLIK

Çocuklardaki en yaygın nöbet tipidir ve tüm çocukların %2–5’inde görülür (21, 22). Kuzey Amerika ve Avrupa’da %2–5, Japonya’da %6–9, Guam’da %14 sıklıkla bildirilmiştir (31). Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diyarbakır’da yaşları 6–14 arasında değişen toplam 5256 ilkokul çocuğunda %8–9, İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde ise %5.5 bulunmuştur (3, 32).

Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı ortalama 1.4:1’dir. Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla görülmektedir (30).

Prenatal dönemde annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, annenin sigara içmesi, alkol kullanması, tirotoksikoz, hipertansiyon nöbet riskini artırmaktadır. Doğum sırasındaki komplikasyonlar ise febril konvülziyon üzerinde daha az etkili olmaktadır (33).

1.1.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Kritik yaş sınırında yatkinlığı olan bir çocukta ateş olduğunda FK ortaya çıkabilir. Ateş benzer hastalığı olan kontrol gruptaki çocuklara kıyasla biraz daha yüksektir. Ancak nöbet her zaman vücut ısısının en yüksek noktaya ulaşmasıyla eş zamanda görülmez (34).

1.1.3.1 Febril Konvülziyon İçin Risk Faktörleri

1– Özellikle birinci derecedeki akrabaları içeren aile öyküsünün pozitif olması: Febril konvülziyonlu çocuklarda yapılmış kohort çalışmalarında kardeşlerde FK görülme riski %10–45 olarak hesaplanmıştır (35).

2– Birçok çalışmada altta yatan beyin hastalığının FK riskini arttığı bulunmuştur.

3– Prematür doğum, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde fazla kalma (>30 gün) ve gelişme geriliği durumlarının suboptimal beyin fonksiyonuna işaret ettiği ve bunun da FK ile ilişkili olduğuna dair tartışmalı veriler mevcuttur (36, 37).

4– Bazı çalışmalar da Human Herpes Virus–6 (HHV–6) gibi enfeksiyonlara maruz kalmanın da riski artırdığı ileri sürülmektedir (38).

Yukarıda sayılan etkenler risk faktöründen çok tetikleyici faktörlerdir. Bu faktörlerden ikisine sahip olan çocukların en az bir FK geçirme riski %28'dir (39).

Bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık %30'unda tekrarlar olur, %10'unda ise üçten daha fazla epizod görülür. İlk FK'dan sonraki ilk yıl içinde tekrarlar riski yarıdan fazladır. Tekrarlar riskini artıran faktörler ailede FK öyküsü bulunması, ilk atak yaşının 12 aydan küçük olması, ateşin yüksekliği ve süresidir (39, 40).

Febril konvülsiyonun tekrarlar yatkınlığı yaşla birlikte değişir. İlk FK'da çocuk ne kadar küçükse tekrarlar olasılığı da o kadar fazladır. Önceki çalışmalarda ilk FK'da ateşin düşük ve kısa süreli olması tekrarlar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Tekrarların %75'i ilk bir yıl içinde, %90'ı ise ilk iki yıl içinde görülür. Aynı febril epizod içerisinde çok sayıda nöbet geçirilmesinin de tekrarlar riskini artırdığı bildirilmiştir (41). Eğer ilk FK uzun sürmüştü tekrarlayan nöbetler de uzun sürme eğilimindedir (42).

1.1.3.2 Febril Konvülsiyonda Epilepsi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Genel olarak FK popülasyonunda epilepsi insidansı %2–8.8 arasında değişmektedir. Ancak FK'dan önce beyin disfonksiyonu olanlar hariç tutulursa epilepsi gelişim insidansı %4.7 olarak bulunmuştur. Febril konvülsiyon geçiren çocukların %2.3'ünde 5–7 yaşlarında, %4.5'inde 10 yaşında, %5.5'inde ise 15 yaşında epilepsi gelişir. Daha sonra epilepsi gelişimi için risk faktörleri; FK başlangıcından önce nörolojik anormallikler ya da gelişimsel bozukluklar, atipik nöbetler (Parsiyel nöbet, 15 dakikadan uzun süren nöbet veya 24 saat içinde nöbetin tekrarlaması), epilepsi için pozitif aile öyküsü. Herhangi bir risk faktörü olmayan FK'lı çocuklar 7 yaş civarında %1, bir risk faktörü olanlar %2 ve iki veya daha fazla risk faktörü olanlarda %10 oranında epilepsi gelişebilir (43).

Bu faktörler tekrarlayıcı FK için olan risk faktörlerinden farklıdır. Epilepsi sendromları ile ilgili genleri tanımlamada elde edilen ilerlemelerin ışığında FK'dan sonra epilepsi sendromları gelişme riski kabaca iki gruba ayrılabilir. Birincisi kuvvetli ancak çok karmaşık bir genetik temeli olduğu tarif edilmiş olan idiyopatik generalize epilepsilerdir. İkinci grup ise zayıf bir genetik temeli olduğu düşünülen, mesial temporal lob epilepsisini de içeren parsiyel (fokal) epilepsilerdir. Retrospektif çalışmalarda MTLE'nin uzamış ve / veya fokal FK'larla ilişkili olduğu görülmekle beraber genetik olarak daha önceden var olduğu yönündeki deliller de giderek artmaktadır (44).

1.1.4 ETYOPATOGENEZ

Febril konvülsiyon etyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktörler; ateş, yaş (immatur beyin) ve genetik eğilimdir. FK en erken birinci ayda görülür. Çocukların %50'sinde ilk iki yılda başlamaktadır. Yedi yaş üstünde nadir görülmektedir. Vücut ısısının derecesi kadar yükselme hızında önemlidir. Konvülsiyon sıklıkla ateş belirginleştikten sonraki ilk 1–2 saat içinde, nadiren ilk saatten önce gelişir (30).

Ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farengit, akut otitis media, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel popülasyona göre daha sıktır. Akut gastroenteritte (AGE) ise FK insidansı düşüktür ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir (45). FK'ların %70–80 oranında viral enfeksiyonlarla oluştuğu bilinmektedir. Roseola infantum, adenovirüs, influenza tip A ve B'de FK görülebilmektedir. Son yıllarda HHV–6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir. HHV–6 FK olgularının %26'sında saptanmış ve vakaların %19'unda da kültür pozitif olduğu görülmüştür (46, 47). FK'da ateşe neden olan enfeksiyon ajanının yüksek oranda virüs olması, enfeksiyon bakteriyel bile olsa viral bir etkenin araya girerek ensefalit benzeri değişiklikler yaptığı ve santral sinir sistemindeki bu bozukluğun da FK'a yol açtığı görüşünü ortaya çıkarmaktadır (46).

Barlow ve ark. (48) yapmış olduğu çalışmada difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) aşısının yapıldığı gün ve kızamık, kızamıkçık, kabakulak (Measles, Mumps, Rubella, MMR) aşısının yapılmasından sonraki 8 ile 14'üncü günler arasında FK görülme riski anlamlı olarak artmıştır. Bu günlerin dışındaki zamanlarda aşuya bağılı nöbet sıklığında anlamlı fark bulunmadı. DBT veya MMR aşılardan sonra nonfebril konvülziyon gelişiminde anlamlı risk saptanmadı. 100.000 MMR aşısı uygulanmasından sonra 25–34'cü günlerde ve 100.000 DBT aşısından sonra 6–9'cu günlerde FK görülebilmektedir.

Febril konvülziyon patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu çocuklarda yaşa bağımlı olarak ateşle birlikte konvülziyona duyarlılık artmaktadır. Patogenezde yaş faktörü ile birlikte ailesel yatkınlığın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş faktörünün mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın bu yaşlarda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülziyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (49).

Son yıllarda sitokinlerin FK patogenezindeki rolü üzerinde durulmakta, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar genetik yatkınlığı olan çocuklarda yaşa bağımlı olarak konvülziyon duyarlılığının tetiklendiği ileri sürülmektedir. Konvülziyonlu çocuklarda serum IL 1 beta'nın yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu yükseklik enflamasyon ya da eksitasyon sırasında nörotransmitterleri modüle ederek, genetik yatkınlığı olan ve ateşle birlikte konvülziyon duyarlılığı artan küçük çocuklarda nöbetin oluşumunu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Serum interferon alfa düzeylerinin de hastalarda yüksek bulunduğu ve patogenezde rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerek sitokinlerin ve gerekse interferon alfa FK'daki rolü tartışmalıdır. Febril konvülziyon patogenezinde ileri sürülen diğer teoriler; santral termoregülasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikme, eksitator aminoasitlerin artması ve çinko eksikliğidir (50, 51). Son yıllarda ise demir eksikliği anemisinin FK ile birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Serum demir düşüklüğünün konvülziyon eşliğini düşürdüğü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da arttırarak konvülziyonun ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (52).

Çocukların beyin omurilik sıvılarında hücrel immün aktivasyon için bir gösterge olan neopterin düzeyi yüksek saptanmış ve konvülsiyon etyopatogenezinde santral sinir sistemindeki immün sistem aktivasyonunun rolü üzerinde durulmuştur (53). Postmortem çalışmalarda nöbet sonrası oluşan değişiklikler; serebral ve serebellar nöron kaybı, talamus, amigdaloïd nükleus, hipokampus ve unkusta glial hücre artışıdır. Kortikal değişiklikler temporal lob başta olmak üzere oksipital lob ve serebellumdadır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile serebral hemiatrofi gösteren hastalarda büyük oranda FK öyküsü saptanmış, hemiatrofi ile birlikte çok sayıda mezial temporal skleroz (MTS) olgusunun geçirilmiş bir FK'ya bağlı olduğu kesinlik kazanmıştır (54).

Uzamış FK'lar, özellikle 30 dakikadan uzun süren ve FSE olarak nitelenen FK'larda MTS'ye yol açma riski çok artmakta, ilaca dirençli temporal lob epilepsisi (psikomotor epilepsi) gelişebilmektedir (54). Nöron harabiyetini gösteren bir marker olan nöron spesifik enolazın parsiyel nöbeti olan çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmektedir (55). Çocuklarda yüksek oranda aile öyküsü pozitifliği nedeniyle genetik geçiş üzerinde durulmaktadır. Çocuklarda aile öyküsü incelendiğinde anne ve babada FK öyküsü %17 bulunurken, kardeşlerde %19.9–24.9 oranında değişmektedir. Kardeşler, anne ve babada konvülsiyon öyküsü olduğunda risk daha çok artmaktadır (30). Çocukların ailelerinde afebril konvülsiyon (%5.6–9.7) ve epilepsi öyküsü normal popülasyondan daha fazladır (44).

1.1.4.1 Genetik

Hastalarda aile öyküsü olmasına karşın genetik geçiş şekli bilinmemektedir. Çoğunlukla multifaktöriyel, daha küçük grupta ise otozomal dominant geçiş göstermektedir (56).

Konvülsiyon öyküsü olan geniş ailelerdeki genetik çalışmalarda 8 ve 19 kromozomlarda (8q13–q21 ve 19p13.1) gen lokusu saptandı. Çocuklarda nadir de olsa afebril konvülsiyon geçirme riski vardır. Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonu gösteren epileptik sendrom tanımlandı. Generalize epilepsi FK ile birlikte (GEFS+) tanımlanan bu sendromun özelliği nöbetin 6 yaştan sonra da devam etmesi ve/veya konvülsiyonla birlikte generalize tonik klonik afebril konvülsiyonların

olmasıdır. Bu çocukların ailelerinde 19p13.1 gen mutasyonu ve sodyum kanalları alt ünitesinde çeşitli gen mutasyonları saptanmıştır (57, 58).

1.1.5 TANI ve AYIRICI TANI

Febril konvülziyon genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar. Bazen konvülziyon ateşin ilk bulgusu olabilir. FK genellikle hastalığın ilk 24 saati içinde görülür (25).

Fizik muayenede; hastanın bilinç düzeyi, meningeal irritasyon bulguları, fontanel şişkinliği ya da gerginliği belirlenmeli, kas tonusundaki değişiklikler ve kas tonusunun bir bölgede azalıp başka bir bölgede çoğalma göstermesi aralıklı kontrollerle dikkatli takip edilmelidir. Genellikle hastaların nörolojik muayeneleri normaldir. Kompleks FK'da ise minimal nörolojik bulgu görülebilir (46, 59, 60). Ateşle birlikte geçirilen her konvülziyon FK değildir. Öyküsünde afebril konvülziyon olan veya ağır nörolojik bozukluğu ve/veya mental retardasyonu olan çocuklar FK olarak kabul edilmezler. FK tanısında aşağıdaki nedenler ekarte edilmelidir (30).

1– Akut semptomatik konvülziyonlar

- a) Santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse)
- b) Hipoglisemi
- c) Hipokalsemi
- d) Zehirlenme
- e) Konvülsif ilaçlar (difenhidramin, trisiklik antidepresanlar, kokain türevi ilaçlar, antikolinergik etkileri olan tüm ilaçlar)

2– Nonkonvülsif nörolojik nedenler

- a) Santral sinir sistemi enfeksiyonu sırasında koreatetoz
- b) Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)

3– Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler

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

b) Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği vagal senkoptur. Refleks anoksik ataklar daha sık 15–18 yaş grubunda görülür. FK yaş grubunda nadir görülür.

1.1.5.1 Laboratuvar

Febril konvülziyonlarda spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yapılacak tetkikler ayırıcı tanıda yer alan diğer konvülziyon nedenlerini ve enfeksiyon etyolojisini aramaya yönelik olmalıdır. FK geçiren bir çocukta ateşle birlikte gözlenen santral sinir sistemi enfeksiyonları en önemli klinik sorundur. Yapılan çalışmalarda ilk kez FK geçiren çocuklardaki menenjit sıklığı %2–5 olarak bildirilmektedir (61).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından FK’larda lomber ponksiyon yapılmasının önerildiği durumlar (61, 62);

- 1– Bir yaşın altındaki ilk FK atağında
- 2– Menengeal irritasyon bulgularının varlığında
- 3– Bilinç bulanıklığı, koma, epileptik status durumlarında
- 4– Hastalık tablosunun giderek kötüleştiği durumlarda

Bir yaş altındaki çocuklarda intrakranial enfeksiyon bulguları tipik olmayacağı için bir çok araştırmacı tarafından 18 ay ve özellikle bir yaş altındaki rutin lomber ponksiyon önerilmektedir. Ancak uygulama zorlukları, çevresel faktörler, transtentorial herniasyon gelişme riski ve invaziv bir girişim olması gibi nedenlerle bu hastalarda lomber ponksiyon kararı hastanın klinik bulgularına göre izleyen doktor tarafından verilmelidir (62).

1.1.5.2 Elektroensefalografi

Febril konvülziyonlu çocuklarda sıklıkla elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapılmasına karşın tanı değeri sınırlıdır. Basit FK’da EEG % 60 normaldir. Ancak yapılan çalışmalarda FK’da EEG bozukluğu % 2–86 sıklığında bildirilmektedir. EEG dalgaları ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmektedir. FK’u takiben ilk hafta içinde EEG’de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilir. Bu nedenle EEG nöbetten 7–15 gün sonra incelenmelidir. EEG’nin FK’lı

çocuklarda rekürrensi tahmin etmede ya da gelecekte olabilecek afebril nöbetlerin belirlenmesinde değeri yoktur. EEG Basit FK'da rutin olarak yapılmamaktadır. Kompleks FK'da ise uzun süren ve ünilateral FK'larda EEG endikasyonu vardır (63).

1.1.5.3. Görüntüleme

Basit febril konvülziyon geçiren çocuklarda görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Ancak anormal baş çevresi, gelişme geriliği ve persistan fokal nörolojik defisit olan tekrarlayan kompleks nöbetlerde manyetik rezonans görüntülemeye başvurulabilir (24).

1.1.6. MORBİDİTE VE MORTALİTE

Prospektif kohort çalışmalarda motor defisit ya da ölüm bildirilmemiştir. FSE'de 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'de nöbetin şiddeti ile orantılı olarak dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (45).

1.1.7 TEDAVİ

Febril konvülziyon prognozu oldukça iyidir. Bu nedenle günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının izlenmesi tartışılmaktadır (64). Fakat anne ve babalar için bir FK'a şahit olmak ürkütücü bir deneyimdir. Ayrıca aileler tekrarlayan nöbetlerin çocuklarının beynine hasar vererek kalıcı sekellere yol açabileceği endişesini taşırlar. Bu nedenlerden dolayı çocuğu FK geçiren aileler tedavi beklentisi içindedirler.

Tedavide yaklaşımın amacı; akut konvülziyonu durdurmak, rekürrensi önlemek, epilepsi riskini azaltmak ve aileyi bilgilendirmektir. FK'da tedavi akut ve profilaktik olarak ikiye ayrılır.

1.1.7.1 Akut Tedavi

Febril konvülziyonda konvülziyonu durdurma girişimleri genel ilkeleri ile diğer acil konvülziyonlardaki uygulamalardan büyük bir farklılık göstermez. Bu

ifade özellikle antikonvülsif ilaçlarla yapılan tedaviler için geçerlidir (65). FK'lı çocukların birçoğu konvülziyon durduktan sonra hastaneye getirilir. Eğer hastaneye konvülziyon geçirilmekte iken getirilmişse konvülziyon için acil girişim uygulanmalıdır. Havayolu açılır, aspire edilir, oksijen verilir. Vital bulguları monitorize edilir. Ateş düşürülür ve damar yolu açılır (30).

Uzamış FK'larda hasta monitörize edilmelidir. Hastanın kardiyopulmoner monitörizasyonu sağlanırken çok sıkı tespitler yapılmamalı, hastanın hareket kısıtlılığı sonucu kendisine zarar vermesine (kemik kırıkları, yumuşak doku travmaları gibi) engel olunmalıdır (46). Konvülziyon sırasında intravenöz (iv) yoldan verilen benzodiazepinler acil durumlarda ilk tercih edilen ilaçlardır. Ancak küçük çocuklarda iv girişimin genellikle başarısız olduğu düşünüldüğünde likit diazepam içeren rektal tüpler güvenli ve etkilidir. Rektal yoldan uygulanan likit diazepamın emilimi çok hızlıdır. Etkinliği neredeyse iv etkinliğe eşittir. Dakikalar içinde (2–4 dakika) antikonvülzan plazma kontrasyonu elde edilir ve akut nöbet kontrolünde oldukça etkilidir. Bir diğer avantajı da aileler tarafından evde uygulamanın kolay olmasıdır (39, 64).

Acil tedavide en çok tercih edilen ilaç olan diazepam miyorelaksan, anksiyolitik, sedatif bazen de hipnotik amaçlı kullanılabilir bir ilaçtır. Toksikite aralığı çok geniştir. Konvülziyon tedavisinde en etkili veriliş yolu iv yoldur. Acil tedavide 0.3–0.5 mg/kg dozunda 1 mg/dk hızında olacak şekilde kullanılır. Doza bağlı olarak ataksi, sedasyon, bazen eksitasyon ve hiperkinezi gibi etkilerinin yanı sıra çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir (39, 65).

Acil tedavide rektal, oral veya iv lorazepam, rektal klonazepam, nazal midazolam daha düşük oranlarda da olsa kullanılmıştır (64). Diazepam ve lorazepamın acil nöbet tedavisinde etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada; iki ilacın da etkilerinin hızlı olduğu ancak lorazepamın diazepamdan daha etkili olduğu ve etki süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (64). Midazolam nasal yoldan likit formda ve iv olarak uygulanabilen, suda çözünen, kısa etkili bir benzodiazepindir. FK'larda intranasal midazolam tedavisi ile iv diazepam tedavisinin eşit etkinlikte nöbet kontrolü sağladığı gösterilmiştir (66). FK'lı hastalarda ateşi düşürmek amacıyla ıslak

kompres ile soğutma uygulanabilir. Antipiretik ilaç olarak parasetamol 10–15 mg/kg/doz ya da ibuprofen 5–10 mg/kg/doz verilebilir.

Genellikle FK'lı çocukların hastaneye yatırılmaları gereksizdir. Çoğu kez bilinç açılana kadar hastalar acil serviste takip edilir. Vücut ısısı antipiretiklerle ve soğutularak düşürülür. İlk kez FK geçiren bir çocukta postiktal dönem dışında letarjisi devam ediyorsa, klinik durumu stabil değilse, yaşı 18 ayın altında ise, kompleks tipte FK ise ve çocuğun ev koşulları uygun değilse hastaneye yatırılarak birkaç gün izlenmesi gerekir. Çocuğun daha önce FK geçirme öyküsünün olması menenjit olasılığını ekarte ettirmez. Bu nedenle hastanın meningeal irritasyon bulgularının takibi önemlidir (39, 45, 64, 66).

1.1.7.2 Profilaktik Tedavi

Febril konvülsiyonlu çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de antiepileptik ilaç profilaksisidir. Önceki yayınlarda FK'nın epilepsiye dönüşebileceği düşüncesiyle profilaksi yaygın olarak öneriliyordu. Ancak son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda FK'ların benign olduğu, merkezi sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmadığı, epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (39, 45, 46, 64).

Basit FK olan çocuklarda antiepileptik ilaç profilaksisinin gereksiz olduğu ve ateşe yol açan enfeksiyonun tedavisinin, ailenin bilgilendirilmesinin ve kaygısının giderilmesinin çoğu kez yeterli olacağı ifade edilmiştir. Uzun süreli tedavi; FK rekürrensini arttıran çok sayıda risk faktörü olduğunda önerilmektedir. Tedavinin amacı FK'nın uzun sürmesi ya da sık tekrarlamasını önlemektir. Uzun süreli tedavi FK'nın rekürrensini önlemekte ancak sonradan epilepsi gelişme riskini azaltmamaktadır. FK'da uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi için kabul edilen risk faktörleri şunlardır (39, 45, 66, 67):

1. İlk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi
2. Ailede FK öyküsü
3. Kompleks FK özelliği gösterenler
4. Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği olması
5. Farklı zamanlarda 3'ten fazla nöbet geçirme

Bu risk faktörlerinden iki ya da daha fazla varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir. Yapılan bir çalışmada Knudson ve ark. (39) ikiden fazla risk faktörü olan meningeal FK'lı çocuklarda antiepileptik profilaksinin risk faktörü olmayanlara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdi. FK çocuklarda antiepileptik ilaçlarla profilaktik tedavi 2 şekilde yapılmaktadır (39, 45, 64, 67, 68);

Ateşli dönemlerde kısa süreli intermittan tedavi

Uzun süreli profilaktik tedavi

1.1.7.2.1 Ateşli Dönemlerde Kısa Süreli İntermittan Tedavi

1.1.7.2.1.1 Antipiretik Tedavi

Febril konvülsiyon rekürrensini azaltmak amacıyla en sık başvurulanan tedavi yöntemi, antipiretik ilaçlar ve ılık kompresle artmış vücut ısısını düşürülmesidir. FK'da temel bulgu ateş varlığıdır. Vücut ısısı düşürülerek çocuk rahatlatılmalı ve ateşe bağlı dehidratasyon önlenmelidir. Önceki yıllarda sık kullanılan asetilsalisilik asit Reye Sendromu riski nedeniyle önerilmemektedir (39, 45, 64, 68).

1.1.7.2.1.2 İntermittan Diazepam Profilaksisi

Diazepam bir benzodiazepin türevidir ve bu grubun genel özelliklerinin hemen hepsini gösterir. Etkisini santral sinir sisteminde majör inhibitör nörotransmitter gamma-amino-bütirik asit (GABA) üzerinden gösterir. GABA'erjik nörotransmisyonu omurilik, hipotalamus, hipokampus, substantia nigra, serebellar korteks ve serebral korteks dahil olmak üzere, bütün merkezi sinir sistemi düzeylerinde potansiyelize ettiği gösterilmiştir. Diazepam GABA'erjik sinaptik inhibisyon etkisini arttırarak beynin pek çok bölgesinde kritik nöronların uyarılmasını azaltır. GABA'nın yerine geçmezler ama GABA'nın etkilerini klor kanallarını genişleterek arttırırlar (39, 64).

Gastrointestinal sistemden hızlı ve tama yakın emilimi ile 2–4 dakikada antikonvülzan plazma konsantrasyonu elde edilir. Diazepam pik konsantrasyonlara ulaştıktan yaklaşık 15 dakika sonra antikonvülzan etkisini kaybeder. Metabolizasyonu karaciğerde olur. Aktif ve kendisinden daha uzun ömürlü metabolitleri vardır. Metabolitleriyle birlikte vücuttan tümüyle atılması uzun zaman alır. Bu nedenle akut toksisite riski az olmakla birlikte az da olsa karaciğere toksik

etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Liposolübilitesi yüksek bir ilaç olduğu için alımından kısa süre sonra özellikle yağdan zengin dokulara hızla yayılır ve birikim gösterir. Kan–beyin bariyerini çabuk geçer ve beyindeki reseptörlerine hızla bağlanır (39, 64, 68).

Ateşli dönemlerde uygulanan intermittan diazepam profilaksisinin, uzun süreli tedaviye göre birçok avantajı vardır. Bu tedavi FK’lı çocuğun yaşamı boyunca birkaç defadan daha fazla uygulamasını gerektirmez. Çocuğun günlük yaşamı üzerine etkisi olmadığı gibi davranış ya da uyku bozukluğu gibi yan etkileri yoktur ve bilişsel fonksiyonları bozmaz. FK profilaksisinde rektal diazepamın vücut ısısı 38.5°C ‘nin üstünde olduğunda 12 saat arayla 0.5 mg/kg/doz olarak uygulanması önerilmektedir. Gün içinde en fazla 4 doz uygulanmalıdır (39, 64, 68–70).

Diazepamın rektal solüsyon formu dışında profilakside kullanılan oral ve supozituar formları da bulunmaktadır. Oral yoldan 0.2 mg/kg/gün verilen diazepamın profilakside etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (39, 64). Oral yoldan 0.33 mg/kg/gün kullanımının ise rekürrensi önlemede etkili olmasına karşın; irritabilite, somnolans ve ataksi gibi ciddi santral sinir sistemi hastalığı bulgularını taklit edebilen ya da baskılayabilen yan etkileri vardır. Supozituar formun emilimi ise rektal solüsyona göre daha uzundur. Bu nedenle FK profilaksisinde rektal solüsyon formları daha çok tercih edilmektedir. Diazepam rektal uygulaması; basit, güvenli, pratik ve profesyonel olmayan personel ailelerce kullanılabilir bir yöntemdir (39, 64, 68–70). İntermittan rektal diazepam profilaksisinin önerildiği FK’lı hastalar;

1. Kompleks FK’sı olan
2. Febril epileptik status riski olan
3. Çok sık tekrarlayan basit FK
4. Ailenin kaygılı olduğu hastaneden uzakta olan çocuklar.

Kısa süreli intermittant diazepam profilaksisi, uzun süreli tedavinin potansiyel pek çok yan etkisi olmaksızın FK rekürrensini azaltmaktadır. Diazepam profilaksisinin iyi prognozlu olmasına rağmen basit FK’larda da kullanılması gerektiğini savunanlar vardır. Profeksi ile FK rekürrensi %90 oranında azaltılırken epilepsi gelişimi önlenememiştir (39, 64, 68–71).

1.1.7.2.2 Uzun Süreli Proflaktik Tedavi

Son kılavuzlarda, basit FK'dan sonra nöroleptik veya benzodiazepinlerle aralıklı veya devamlı tedavi gerekli görülmemektedir. Basit FK'dan sonra afebril nöbet (örneğin epilepsi) oluşumunu engelleyen herhangi bir medikal tedavi gösterilememiştir. Febril atak varlığında, rutin antipiretik ajanların kullanılması ile aralıklı antipiretik ajanların kullanılmasında tekrarlayan febril nöbetlerin insidansının gerilemesinde herhangi bir etkinliği yoktur. Bununla birlikte, valproik asit, diazepam, lorazepam ve fenitoin nöbetlerin kontrolünde gereklidir (72).

Fenobarbital (2–24 aylarda 5–8 mg/kg/gün, 2 yaş üstünde 3–5 mg/kg/gün) ve valproik asitin (10–15 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/kg/gün bölünmüş dozlar halinde verilir) sürekli kullanılması tekrarlayan FK riskini azaltır. Fakat bu ilaçların önemli yan etkileri vardır. Fenobarbital geçici uyku bozuklukları, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu yapabilir. Valproik asit'in hematopoetik bozukluk, renal toksisite, pankreatit ve hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır (72).

Fenobarbital rekürren basit FK'ların önlenmesinde etkilidir. Kontrollü çift kör bir çalışmada, fenobarbital ile günlük tedavide tekrarlayan febril nöbetlerin hızını her yıl %5–25 arasında azaltılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda valproik asit alan hastaların %4'ünde, kontrol grubunda ise %35'inde tekrarlayan febril nöbet görülmüştür. Bu nedenle valproik asit tekrarlayan febril nöbetleri önlemede fenobarbital kadar etkili ve anlamlı olarak plaseboda daha üstün görünmektedir (21).

Eski çalışmalarda, valproik asit ve fenobarbitalin tekrarlayan FK'ların azalmasında plasebo ile karşılaştırıldığında etkili olduğu gösterilmiştir. Bunların ciddi yan etkileri olmasından dolayı pratikte kullanımını kısıtlanmaktadır. Aslında Farwell ve ark. (73) FK'nın fenobarbital ile tedavi edilmesinde bilişsel performansı bozduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu dezavantajın ilacın birkaç ay kullanılmasına neden olabileceğini ve bu durumun nöbeti kontrol etmede başarısızlıkla sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir.

1.1.7.3 Aile Eğitimi

Febril konvülsiyonda önemli bir konu da ailenin FK hakkında bilgilendirilmesi ve kaygılarının giderilmesidir. Anne babalara FK'nın benign bir olay olduğu, beyinde harabiyete yol açmadığı anlatılmalıdır. Ateş yükseldiğinde derece ile nasıl ölçülebileceği, ateşe neden olabilecek faktörleri nasıl azaltabilecekleri konusunda aile bilgilendirilmelidir (46). Febril konvülsiyon tedavisinde önemli olan yalnız ilaç vermek değil aynı zamanda aileyi FK konusunda bilgilendirmektir (45).

1.2. GHRELİN

Oreksijenik hormon olarak bilinen ghrelin; hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (74). Daha sonra bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin 1999 yılında ilk olarak Kojima ve ark. (75) tarafından farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, iştah üzerine etkilerinin tespit edilmesi üzerine "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (76). 2005'de Zhang ve ark. (6) ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlar ve Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan, selektif olarak orfan reseptör GPR39'ya bağlanan bu proteini: "obestatin" olarak adlandırmışlardır.

1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

Ghrelin geni, insanlarda 3p-25-26'da bulunur. İnsan ghrelin geni, alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak desaçil ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (77-79). Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere gruplandırılabilir.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin, 117 amino asit'den oluşur. Preproghrelin, 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin 1-94 kısımlarını içerir.

Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin 1–28 ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından 29–94 oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (76, 80). Bununla birlikte, fare deneylerinde proghrelinin prohormon konvertaz 1/3 (PC1/3) ile enzimatik olarak ghreline parçalanabildiği gösterilmiştir (80).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip (ghrelin 1–28 ve ghrelin 1–27) ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılmasına göre ise dört tiptir: [açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif formu 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup açillenmiş, olgun ghrelin (ghrelin 1–28) olmasına rağmen; oktanoil ghrelin 1–28, oktanoil ghrelin 1–27, dekanooil ghrelin 1–28, dekanooil ghrelin 1–27, desaçil ghrelin 1–28 ve desaçil ghrelin 1–28'den oluşan farklı ghrelin analogları da midede olduğu gibi insan serum, plazma, tükürük gibi diğer vücut sıvılarında da tespit edilmiştir (78–81).

Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada, posttranslasyonel olarak N-terminal 3. amino asidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür. Ghrelinde oluşan bu açılasyon, aktivite ve GHS-R'e bağlanma için gereklidir. Ayrıca bu posttranslasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz olmak üzere beyin dokusuna geçişine olanak sağlamaktadır (75, 82). 14. pozisyondaki glutamin'in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln (14) ghrelin adını alır. Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76–98)] 23 amino asid dizisinden türemektedir. Obestatin'in C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (78, 81, 83).

1.2.2. Ghrelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili oksintik bez ve santral sinir sistemi olmak üzere iki hücresel alan bulunmaktadır. Ghrelin, çoğunlukla mide fundus mukozası

oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (75). Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın çoğu ince barsak kaynaklıdır (84).

Santral sinir sisteminde ghrelin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta arkuat nükleusda ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir ancak ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (75, 85). Bu dokulara ek olarak ghrelin; hipofiz, tükürük, tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, gonadlar, immün sistem, dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokartta, damar dokularında ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da saptanmıştır (86–89).

1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler

Yarılanma ömrü 15–20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında açıl ve desaçil olmak üzere iki formda bulunur. Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200–600 ng/L'dir. Desaçil ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin yaklaşık % 80–90'ını oluşturmaktadır. Dolaşımdaki ghrelinin 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki P/D₁ hücreleri tarafından üretilir ve kalan ghrelinin çoğunluğu ince barsaktaki P/D₁ hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma ghrelininin %90'nını desaçil ghrelin oluşturur. Bu durum ghrelinin sistemik dokularda GHS-R'ye bağlanması ve dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün desaçil ghrelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (90). Ghrelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil ghreline hızla desaçilasyonu da sorumludur (91).

Açıl ve desaçil ghrelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikisi de midede olduğu gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür:

1– İki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için, desaçil ghrelin peptidin inkomplet açılması sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen desaçil ghrelin formu ghrelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

2– Desaçil ghrelin, ghrelinin desaçilasyonu sonucu oluşmuş olabilir (90).

Desaçil ghrelin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken; açil ghrelinin önemli bir kısmı, özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (92–94). Ghrelinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TRL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve bir dereceye kadar da düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ile ilişkisi mevcuttur. Aktif ghrelinin açil yan zincirinin hidrofobik özelliğinin artması, kan dolaşımında büyük plazma proteinlerine bağlanması neden olabilir (92).

Açlık; ghrelin, desaçil ghrelin ve C–ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken; obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme ise ghrelin, desaçil ghrelin ve C–ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (6, 95). Ancak, postprandial açil ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Beslenmenin, obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayımlar çelişkilidir. Beslenmenin, obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayımlar mevcuttur (95–97).

Preprandiyal ghrelin/obestatin oranları, aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. Vücut kitle indeksi; preprandiyal ghrelin/obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (98). Orta zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli triailgliseroln her ikisinin de alınması, total (açil ve desaçil) ghrelin miktarını değiştirmeden açil ghrelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (99).

Son olarak Yoshimoto ve ark., desaçil ghrelin plazma konsantrasyonunun serum kreatin düzeyi ile anlamlı düzeyde korele olduğunu ve normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde plazma desaçil ghrelin düzeylerinin 2.8 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (100).

1.2.4. Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması

Büyüme hormon salgılatıcı reseptör (GHS–R), 3q26.2’de kodlanmış gendedir. Bu genin pre–mRNA’nın GHS–R1’i alternatif işleme tabi tutması sonucu GHS–R1a ve GHS–R1b olmak üzere iki izoformu oluşur. Ghrelin GHS–R1a’ya bağlanır. GHS–R1b, GHS–R1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilir; fakat farklı

olarak GHS–R1b’ye ghrelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) bağlanmaz ve GHS–R1b’nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir (101). Ghrelinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GHS–R1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir (102). Biyolojik ritim, kognisyon, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği santral sinir sisteminin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS–R1a ekspresyonu gösterilmiştir (103). Ayrıca, GHS–R1a aktivasyonu ghrelinin birçok etkisine aracılık eden vagal nod ganglionlarında ve mide, bağırsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi birçok periferel organda da gösterilmiştir (103, 104). GHS–R1a aktivasyonu açılasyon için gereklidir (105). Bütün modifiye açıl–ghrelin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS–R eksprese eden hücrelerde iki değerli kalsiyum iyonu artışını sağlayarak aynı şiddette büyüme hormonu (GH) salgılanmasına neden olmaktadır (78).

Desaçil ghrelin GHS–R1a’ya bağlanamadığı için, etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmelidir. Desaçil ghrelin için spesifik ve desaçil ghrelin ve açıl ghrelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber; şu ana kadar bunların hiçbiri karakterize edilememiştir. Desaçil ghrelinin hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyozit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağlandığı gösterilmiştir (106, 107, 108).

1.2.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri

1.2.5.1. Büyüme Hormonu Sekresyonu

Ghrelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerdeki GHS–R1a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak büyüme hormonu salgılanmasına neden olur (102). Hipotalamustaki büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) nöronlarda aktivasyon, somatostatin nöronlarda inhibisyon yapar ve vagal afferent aktivasyonu uyarır (103, 109).

Normal şartlarda desaçil ghrelin, GHS-R1a'ya bağlanamadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde desaçil ghrelinin aşırı ekspresyonu, GH-İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF)-I aksını modüle edebilir (ghrelin verilmesi azalmış GH cevabı) (110). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (111-113).

1.2.5.2. Metabolizma

1.2.5.2.1. Glukoz Metabolizması

Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insülin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikoneogenezi düzenleyerek glukoz homeostazına katılır (114). Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması, insanlarda insülin salınımını inhibe eder ve plazma glukoz seviyesini artırır (78, 115). Bu etkileri insan ve hayvanların endokrin pankreasında tespit edilen GHS-R1a aracılık etmesi, insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen glukagon stimülasyonu yapması, hepatositlere direkt etkisi sonucu hepatik glukoz yapımını arttırması ile meydana gelir (101, 116-118).

1.2.5.2.2. Lipid Metabolizması

Ghrelin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde, yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken, lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserid içeriğini indükler. Ghrelin gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitokondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör gama'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (119).

1.2.5.3. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış; Tablo 1'de özetlenmiştir (81).

Tablo 1. Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri

Etki	Ghreltin	Desaçil ghreltin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑ (pankreas)	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	Nd	Nd
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔ (jejunum)	↓(mide- jejunum) /↔
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda dilatasyon	↑ (sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	Nd
Küçük damarlarda dilatasyon	↑	Nd	Nd
Endotel fonksiyonları	↑	Nd	Nd
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün fonksiyonlar			
İmmün hücre üretimi	↑	↔	Nd
Sitokin üretimi	↓	↔	Nd
Nötrofil aktivasyonu	↓	Nd	Nd
Kemik			
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Nd	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas relaksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	Nd
Dilatör	↑	↔	Nd

(↑)= stimülasyon, (↔)= etki yok, (↓)= inhibisyon, (Nd)= etkisi bilinmiyor.

1.2.5.4. Otonom Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak kan basıncını düşürmektedir. Üçüncü ventriküle ghrelinin enjeksiyonu kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili olan sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (120).

1.2.5.5. Isı Üzerine Etkisi

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelinin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin, ghrelinin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5–20 dakika arasında olurken; intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10–60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden, henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (121).

1.2.5.6. Ghrelinin ve Hastalıklar

Ghrelinin seviyeleri ve hastalıklar arasında ilişkiyi içeren birçok çalışma mevcuttur. Hormonun seviyesi hastalıklara bağılı olarak değişmektedir. Boy kısalığında ghrelinin miktarı artarken (122), akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir (9). Çölyak, anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere bağılı anoreksiya ve kaşekside kan ghrelinin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (123). Tip II diabette veya insülin direnci olan hastalarda da düşük ghrelinin düzeyleri bulunmuştur. Ancak Tip I diyabetli hastalarda ise yapılan çalışmalarda ghrelinin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (124). Hipotiroidik ratlarda serum ghrelinin seviyelerinin arttığı, hipertroidide ise azaldığı bulunmuştur (125). Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ghrelinin serum seviyeleri artmıştır (9). Uyku ve epilepsi ile uyku ve endokrin fonksiyonlar arası bilinen bağlantılardan dolayı epilepsili hastalarda kan ghrelinin seviyelerinde değişiklikler olmaktadır (5).

Greco ve ark. (126) tedavi gören epileptik hastalarda kilo alanlarda ghrelinin seviyesinin düştüğünü gösterirlerken, aynı araştırmada kilo almayan hastalarda kontrol gurubuna göre anlamlı düşüklük gösterilememiştir. Berilgen ve ark. (5) tedavi gören epilepsi hastalarında kontrol gurubuna göre ghrelinin seviyesinin arttığını

göstermişlerdir. Güngör ve ark. (127) ise epileptik çocuklarda tedavi sonrası tedavi öncesine göre ghrelin seviyesinde bir grupta artış olduğunu gösterirken diğer bir grupta değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Obay ve ark. (128) deneysel olarak ratlarda oluşturulan nöbetlerde intraperitoneal ghrelin enjeksiyonu sonrası nöbet başlangıç zamanının geciktiğini göstermişlerdir. Ancak teorik olarak epilepsi tedavisi ile ghrelin seviyesinin azaldığı ileri sürülmektedir (129). Deneysel otoimmün ensefalomyelit oluşturulan farelere hastalığın şiddetinin en yüksek olduğu dönemde eksojen ghrelin verilmesi proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL 1 ve IL 6 seviyelerinde düşüş olduğu bulunmuş. Bu durum ghrelinin antiinflamatuvar bir hormon olduğunu desteklemektedir (130).

1.3. OBESTATİN

Obestatin ise 2005 yılında keşfedilen peptid yapılı bir hormondur (6). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (7, 8). Obestatin hücrelerde siklik AMP miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir, kilo alımını baskılar (9). İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince bağırsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (6, 106). Ratlarda obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik pleksus ve testis leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir (131).

1.3.1. Obestatin Reseptörü

Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (6), Moechars ve ark. (132), obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla, obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır

(133–135). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemekte

1.3.2. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları

1.3.2.1. Gıda Alımına Etkileri

Zhang ve ark. ilk olarak insan obestatinin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkisini yetişkin erkek fareler üzerinde intraperitoneal ve intraserebroventriküler obestatin uygulaması, doz ve zaman bağımlı bir biçimde gıda tüketimini baskıladığını göstermişlerdir. Ek olarak, obestatin uygulaması ile gözlenen jejunal kontraksiyonların inhibisyonu, afferent vagus sinyalini tetikleyerek merkezi bir tokluk yanıtını indükleyebilir (6).

1.3.2.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri

İn vivo obestatin uygulaması, midenin boşalmasında uzamış bir gecikmeye neden olur in vitro izometrik kuvvet ölçümleri göstermiştir ki obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktıl aktivitesini azaltmakta ve ghrelinin etkisini antagonize etmektedir (6).

1.3.2.3. Enerji Homeostazının Regülasyonu

Obestatin, ghrelin ile aynı genden salınan bir peptid olarak kabul edilir ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (6). Sibilia ve ark.; gıda alımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcanması, lokomotor aktivite, respiratuvar katsayı veya enerji dengesinin regülasyonunda görev alan hipotalamik nöropeptidler gibi enerji metabolizması ile ilgili çeşitli faktörleri uzun dönem obestatin uygulaması ile etkilerini incelenmiş ancak herhangi bir etki gözlenememiştir (7).

1.3.2.4. Hormon Sekresyonunun Regülasyonu

Anestezi altındaki erkek sıçanlarda intravenöz ve intraserebrovenriküler obestatin uygulanmasının plazma GH, prolaktin, adrenokortikotropik hormon ve tiroid stimüle edici hormon seviyelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmiş (136).

1.3.2.5. Hafıza ve Anksiyete Üzerine Etkileri

Anksiyete ve açlıkta obestatinin etkileri fonksiyonel olarak ghrelinin etkilerinin tersiyken her iki peptidde hafızayı arttırmaktadır (137).

1.3.2.6. Obestatinin Uyku Üzerine Etkileri

Önceki çalışmalar göstermiştir ki ghrelin ratlarda uyanıklığı arttırmaktadır. Yeni çalışmalar ışığında, obestatin peptidinin aynı türler üzerinde uyku yönü ile ghrelinin tersi etkileri gösterilmiştir (135).

1.3.2.7. Diğer Etkileri

Obestatin ilk olarak ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan biyoaktif bir peptid olarak tanımlanmıştır, fakat bazı çalışmalarda obestatinin bir doyumluk sinyali olarak gıda alımının regülasyonu, gastrik boşalma ve hormon sekresyonunda rol oynadığına dair ilk çalışmaları desteklememekte ve obestatinin fizyolojik olarak ghrelinin karşıtı olarak görev yaptığı fikri sorgulanmıştır. Yeni çalışmalar obestatinin su içme, hafıza ve anksiyete, uyku, hücre proliferasyonu, pankreatik sıvı sekresyonu ve hastalıklardaki etkisini açığa çıkarmıştır (83). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ghrelin ve obestatin'in etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır (111–113).

1.3.3. Obestatin ve Hastalık

Obestatinin keşfinden bu yana, obestatin ve hastalık ilişkisi, bozulmuş glukoz regülasyonu, Tip II diabetes mellitus, Prader–Willi sendromu, obezite, postgastrektomi ve anorexia nervosa hastalarında araştırılmıştır. Obestatin glukoz homeostazına ve Tip II diabetes mellitus gelişimine katılmaktadır ve bozulmuş glukoz regülasyonu ve Tip II diabetes mellitus hastalarında iştah regülasyonunda rol oynamaktadır (138), obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda muhtemelen rol oynadığı düşünülmektedir (139).

1.4. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HEAT SHOCK PROTEİN)

1.4.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı

1962’de Ritossa tarafından keşfedilen ısı şok proteinleri (heat shock protein, HSP), ilk olarak 30 dakika süreyle 37°C’de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükrük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (140, 141). Takip eden onlu yıllarda birçok araştırmacı, HSP’lerin filogenetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan çok korunmuş ailelerden biri olduğunu göstermişlerdir (141). Tüm organizmalar, ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. HSP’lerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum iyonu artması, etanol, aminoasid ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya enflamasyon sayılabilir. Çeşitli uyarıcılar tarafından oluşturulan ortak sinyalin protein hasarı olması olasıdır; fakat hücrenin stresi fark eden mekanizmaları henüz bilinmemektedir (140–144).

1.4.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı

Isı şok proteinlerinin pek çoğu, oldukça korunmuş bir amino (N) terminal adenosine trifosfataz (ATPaz) ucu ve bir karboksi (C) terminal substrat–bağlayıcı ucundan oluşurlar. HSP 70, moleküler yapısı 44 kilodaltonluk (kDA), 18 kDA, 10 kDA olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. HSP 70’deki tekrarlayan katlanmamış polipeptidlerin bağlanması ve serbest bırakılması siklusu, HSP 40 ailesi üyeleri gibi çeşitli şaperonlar tarafından modüle edilir (140).

1.4.3. Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların homologları, 100, 90, 70, 60 ve 40 kDa ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15–30 kDa'lık HSP'leride içerirler. Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73, 72 ve 20, nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (140). Selüler seviyede HSP'ler endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde vardır (145). İnsan hücreleri, ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP 70 ailesi üyelerini içerirler. HSP 70 ailesi; stresle oldukça indüklenebilir olan HSP 70, temel olarak eksprese olan heat shock soydaş proteini HSC 70, mitokondrial glukoz ile regüle olan protein (GRP) 75 ve GRP78/binding immünoglobulin protein (BİP)'i içerir (140, 143).

Pek çok proteinin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan moleküler şaperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Moleküler şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve endoplazmik retikulum (ER)'daki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP 90 ve şaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır (146).

1.4.3.1. Şaperon Fonksiyonu

Şaperon; proteinlerin katlanarak üç boyutlu hale gelmesi işleminde yer alan refekatçı proteinlerdir. Şaperonların esas karakteristiği; polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonları tanıma ve translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açıkta kalan hidrofobik rezidüleri bağlayarak agregasyondan koruma yetenekleridir. Yeni sentezlenen polipeptidler, katlanmaya uygun halde saklanmaları ve etkin katlama, polipeptidlerin şaperonlara bağlanma ve ayrılma siklusları ile elde edilir. HSP 70 proteinleri, yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna

rehberlik ederek, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünü sağlayarak, ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak görev yaparlar. Ek olarak, temel olarak eksprese olan HSP 70, hücre boyunca membran komponentlerinin transportu esnasında klatrin–kaplı veziküllerin parçalanmasında ATP’az olarak görev yapar (147).

Fonksiyonel olarak farklı bir şaperon ailesi olan şaperoninler de sitozolde protein katlanmasına katılırlar. Şaperoninler, benzer veya yakın ilişkili, rotasyonel olarak simetrik yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerin arka arkaya halkalarından oluşan oligomerlerdir. Şaperoninler çeşitli yeni sentezlenmiş, kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarını sağlamak için, şaperonin merkez kavitesindeki tüm doğal olmayan polipeptidleri kapatarak ve ATP hidrolizi bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yardım ederler (148).

Alfa crystallinler, gözde lens proteinleri olarak belirlenmiş olup, ısı ile indüklenebilirlikleri için küçük HSP’ler olarak değerlendirilirler. Küçük HSP’lerin sellüler aktivitelere, aktin filamentlerinin polimerizasyonunda ATP’den bağımsız moleküler, şaperonlar olarak etki göstermeleri de dahil olmak üzere, oldukça geniş bir aralıkta rolleri vardır. Küçük HSP’ler, büyük oligomerik yapılar oluşturmak üzere ilişkilenerak irreversibl agregasyondan korumak için ara ürünleri katlanarak stabil kompleksler oluşturmasını sağlayabilirler. Ara ürünlerin serbest kalması ve yeniden doğal formlarına katlanması, sellüler şaperonlar ile yakın ilişki gerektirir (149).

1.4.3.2. Isı Şok Proteinleri ve Isı

Çeşitli streslere özellikle de sıcaklığa maruz kalındığında HSP 70 sentezi artmaktadır. İstirahat koşullarında HSP 70 seviyesinin diurnal bir değişimi mevcuttur ve bu durumun vücut sıcaklığı ile güçlü bir ilişkisi vardır. Vücut sıcaklığındaki hafif değişiklikler HSP 70 sentezinde de değişikliğe neden olmaktadır. Vücut sıcaklığı gün içinde değiştiği için bazal HSP 70 seviyesi de buna paralel olarak değişmektedir (150). HSP 70 ısı değişikliğinde hücre adaptasyonda rol oynamaktadır (151). HSP 70 normal şartlarda genellikle düşük seviyelerde bulunur fakat hipertermi ve nöbet

esnasında hasara cevap olarak sentezi artar. HSP 70 ratların serebral hemisferler, serebellum ve beyin kökü gibi nöral dokularında sıcaklık uygulanmasından 1,5 saat sonra sentezi artmaktadır ve bu yüksek seviyeler 24 saat boyunca devam etmektedir. Farelerde HSP 70 yükselmesi sıcaklığı takiben beyin ve serebellum sinapslarında bulunmuştur. Bu bulgular sıcaklığı takiben sinaptik proteinlerin tamiri ve korunmasında HSP 70'in olası bir rolünü desteklemektedir (152–154).

1.4.3.3. Protein İndirgenmesi

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, başarılı bir şekilde katlanamazlar ve yok edilmeleri gerekir. Bu esas olarak, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin–proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin–proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. HSP 70 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, kistik fibrozis, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, prion ve poliglutamin hastalıkları (örn: Huntington hastalığı) gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. Poliglutamin hastalığının fare modelinde, yüksek HSP 70 seviyeleri nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır ki, protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar rolü olduğunu göstermektedir. Bilinen şaperonlar arasında, HSP 104, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'da bulunan HSP 100 ailesinin bir üyesi, agregasyonu engellememesi; fakat yüksek moleküler ağırlıklı agregatları çözmesi yönü ile eşsizdir. Mayanın termotolerans kazanması içinde gereklidir. Agregat durumundan yeniden katlama yalnızca HSP 104'ü değil, HSP 70 ve HSP 40 gibi diğer şaperonlar ile özel etkileşimleri de gerektirir. HSP 104'ün memeli homologu halen gösterilememiştir (155).

1.4.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü

Granüllü ER, polipeptidlerin birleştirilmesi ve katlanmasında özelleşmiş bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması, akümüasyonu ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu, ER yerleşik şaperonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu selektif olarak aktifleyen bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak,

GRP78/BİP ve diğer şaperonlar anormal proteinlere bağlanırlar ve çözünürlüklerini sağlarlar. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı denilir.

Sekretuar yolun proteinlerinin birleştirilme ve modifikasyonu, ER’de gerçekleşir ve golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. GRP 78’in hücreden protein transportunun izlenmesi esnasında anahtar bir görevi vardır. Eğer GRP78/BİP’in kendisi sekrete edilmez ve ER’de kalırsa, ona bağlı proteinlerde kalır. Kalite kontrolü, proteinler doğru bir şekilde katlanıp modifiye edilinceye kadar sekresyonun gecikmesi anlamına gelir. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya yüzeyine ulaşamaz. Aberan proteinler, ER içinde Ubiquitin–proteazom yolu ile indirgeninceye kadar moleküler şaperonlar ile kompleks halinde tutulurlar (156).

1.4.3.5. Antiapoptotik Etki

Stres cevabını indükleyen uyarın, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (veya programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücrel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptotik sinyalin merkezinde apoptotik efektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen proteazlardan oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreye parçalar. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere dahi yol açabilir. Küçük HSP’ler, özellikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70, apoptozu, sinyal kaskadına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller. HSP’lerin apoptozu engelleme yetenekleri, çeşitli antikanser ilaçlar ve diğer uyarınlar tarafından indüklenir ve kanser terapisinin etkinliğini sınırlayabilir (157).

1.4.3.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite

Isı şok protein ve onun gen ürünleri, biyolojide çok yüksek şekilde korunmuş sistemlerden biridir. Bakteriyel HSP’ler sıçan ve insan immün yanıtlarının en potent bilinen aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenleridir. Son zamanlarda, HSP’lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll–like–

reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda, HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (158).

Isı şok proteininin'nin temel görevi, hücreyi korumaktır. Bu görevini; hücre içinde deoksiribonükleik asit (DNA) kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'leri hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (158). HSP ekspresyonu, özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birliktedir. Son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse, tümörle ilgili aktivasyon yapısı (örneğin; HSP 70) olarak fonksiyon görebilir; böylece doğal killer hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'inde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immün yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'ler; selektif kemokinler ve onların reseptörleri, sitokinler IL 1, IL 8, interferon, transforming growth factor-beta, TNF-alfa, akut faz proteinleri, doğal killer hücre reseptör ve molekülleri, toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin "tehlike sinyalleri" olduğu keşfedilmiştir (141).

Isı şok proteinleri, antijen tanınmasında ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunda gerekli olan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. HSP 70'in virüsleri, bakteri ve tümör peptidleri gibi hücrelere bağlanarak; HSP60'ın makrofajları ve dendritik hücreleri uyarana kadar onları daha immünojenik hale getirmekte ve dolayısıyla immün sistem hücreleri tarafından daha iyi tanınmasını sağlamaktadır. Her iki ısı şok proteini TNF alfa, IL 6 ve nitrik oksit ürünleri gibi inflamasyon mediatörlerinin salınımını uyarır. İmmün sistem, uygun biyolojik

fonksiyon için kesin yeri, kinetikleri ve yanıtın şiddetini kararlaştırmak zorundadır. Bu nedenle, inflamasyonda gerekli olan ısı şok proteinleri konağın dengeli inflamatuvar yanıtında anahtar bileşenlerdir. İnfeksiyonlar sırasında ısı şok proteinleri, aşırı eksprese olur ve salınır, mikrobiyal ürünlere bağlanır ve pro-inflamatuvar aktivitelerini artırır, daha sonra daha fazla ısı şok proteini salınır, tüm bunlar inflamasyon paternini kuvvetlendirir (159, 160).

HSP 70 ve HSP 27 pek çok malign insan tümöründe oldukça fazla eksprese olur ve meme kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde ekspresyonları kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkilidir.

İmmün yanıt, HSP ve febril yanıtın oluşturduğu triadın henüz geniş şekilde karakterize edilememiş moleküler etkileşimleri ve fonksiyonel sonuçları biyomedikal araştırmalarda en önemli çözülmeyen sırlardandır ve gelecek yıllarda termal terapinin biyomedikal çıkarımlarında adres gösterilen çoğu soru için temel oluşturur (158).

1.4.3.7. Isı Şok Proteinin Hücresel Stres Cevabındaki Rolü

Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin indüklediği, indüklenebilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni, geçicidir ve başlıca başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon termal uyarıyı takiben 16–18 saat içinde meydana gelir ve 3–5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenememiştir (140).

Hücrelerin 42°C'lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra, fatal doz olan 46 °C'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin

sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil; hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak üretimlerinin artması ‘stres proteinleri’ olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (144).

Isı şok proteinler, protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (141). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (161). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP’ler hücre stresi sırasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder. HSP’ler proteinlerin hatalı katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını kolaylaştırır (140, 141, 161). Ek olarak şaperonlar, matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (155).

Isı şok protein’lerin şaperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda diğer koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP 70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı gösterilmiştir (140,162–165). İn vivo ve in vitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (163).

Isı şok cevabının transkripsiyonu, Isı şok faktörü (heat shock factor, HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF’ler HSP’lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF’ler, Isı şok elementi (heat shock element, HSE) olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF’ler HSP’lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF’leri fosforile eder, sitozolde HSF’lerin trimer formları oluşur. Bu HSF trimerler nükleusa girer ve HSP 70 genindeki HSE’ye bağlanır. Bağlanmayı takiben HSF’ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma

içinde yeni HSP'ler sentez edilir (translasyon). HSF'ler, sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler, HSP geninde promoter bölgede bulunur, HSE'lere ek olarak promoter bölgede serum cevap elementi (serum response element, SRE) vardır. Serum Cevap Elementi serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesini mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA'sının kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun kodlanmasıdır. Isı şok proteini mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmediğinden dolayı stres uyarılarda aşırı hızlı üretilebilir (166).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Mart 2008–Mart 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Acil Ünitesine FK nedeniyle başvurmuş ve müşahadeye alınmış, toplam 66 çocuk ile aynı yaş grubunda normal vücut ısısı değerlerinde sahip ve FK geçirmemiş 22 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. FK geçiren hastalar vücut ısı değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup I'e vücut sıcaklığı 38°C (38°C–38.9°C), grup II'ye vücut sıcaklığı 39°C (39°C–39.9°C) ve grup III'e vücut sıcaklığı 40°C ve üstü ölçülen çocuklar alındı. Komplike FK geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınacak çocukların yaşları 6 ay –5 yaş (60 ay) olarak belirlendi. Bu çalışmaya belirlenen tarihler arasında FK şikayetiyle doğrudan hastanemize gelenler ve ilk başvurusunu diğer sağlık kuruluşlarına yapıp, FK nedeniyle hastanemize sevk edilen çocuklar dahil edildi. FK tanısı; hastanın FK yaş sınırları içinde olması, konvülsiyonla birlikte vücut sıcaklığın normalden yüksek ölçülmesi, antiepileptik ilaç almaması, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaması ve konvülsiyona neden olabilecek elektrolit imbalansı, metabolik bozukluk, entoksikasyon, travma ve patolojik nörolojik bulgu (serebral palsi, mental motor retardasyon gibi) olmaması kriterleri ile konuldu. Hasta ve sağlıklı çocuk ebeveynleri ile diyalog kurulabilecek yaştaki çocuklardan gerekli onay alındı.

Kontrol grubu Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran, daha önce havale geçirmemiş ve önceden bilinen kronik bir hastalık öyküsü olmayan, rutin incelemeleri sırasında kan sayımı yapılması gereken sağlam çocuklardan oluşturuldu.

Febril konvülsiyonlu hastalarda nöbetten sonra hastalardan tam kan sayımı, biyokimya ve C–reaktif protein (CRP) değerleri rutin olarak çalışıldı. Biyokimya tetkiki için alınan kandan arta kalan 1 ml serum örneğinden ghrelin, obestatin ve HSP 70 çalışıldı. Kontrol grubundaki hastalardan alınan rutin biyokimyasal tetkiklerden arta kalan 1 ml serum örneğinden HSP 70, obestatin ve ghrelin çalışıldı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan

aprotininden 20–30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerine 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler – 20°C’de 1 yıla kadar saklandıktan sonra tüm serumlar Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı. Ghrelin, obestatin ve HSP 70 için alınan örnekler aynı anda uygun şartlarda çözündürüldükten sonra çalışma kitlerinin kataloğuna uygun olarak birlikte değerlendirildi (9).

Febril konvülziyon tanısına yönelik 5. ve 15. günlerde Fırat Üniversitesi Hastanesi Elektonecefalogram ünitesinde EEG çekildi. EEG’ler Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı ve Prof. Dr. Bülent MÜNGEN Nöroloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

ÜSYE semptomları ile başvuran hastalarda boğaz kültürü, Waters grafisi, ASYE semptomları ile başvuran hastalarda PA AC grafisi, İYE semptomları ile başvuran hastalarda tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, AGE semptomları ile başvuran hastalarda gaita mikroskobisi ve gaita kültürü tetkikleri yapıldı.

2.2. Ghrelin

Abbott AXSYM cihazında, serum örneklerinde; açıl ghrelin katalog no’su A05106 desaçil ghrelin ise A05119 katalog no ile SPİBİO bertin elde edilen kitlerle ELİSA yöntemiyle üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Enzyme Immunoassay (EİA) buferi her kuyucuğa 100 µl eklendi. İnsan desaçil ghrelin standartı uygun kuyucuklardaki çiftlerin her birine 100 µl eklendi. Kalite kontrolü ve örnekler uygun kuyucuklardaki çiftlerin içine 100 µl eklendi. Anti–desaçil ghrelin asetilkolinesteraz traser boş kuyucuk dahil olmak üzere her kuyucuğa 100 µl eklendi. Plaklar adezif bir filmle kapatılıp oda sıcaklığında 3 saat inkübe edildi. 300 µl yıkama bufer ile her kuyucuk 5 defa yıkandı. Orbital çalkalama kabı ile 5 dakika boyunca dikkatlice çalkalandıktan sonra 300 µl yıkama bufer ile 5 kez daha yıkandı. Plak ters çevrilerek kuyucuklardaki sıvı boşaltıldı ve absorbant kağıt üzerine ters çevrilerek kurutuldu. Ellman’s Reaktif’in 200 µl’sini 96 kuyucuğa dağıtıldı ve plak karanlık oda sıcaklığında inkübe edildi. Her kuyucuk için 405–414 nm’de absorbans değerleri belirlendi. Açıl ghrelin de benzer yöntemle çalışıldı (167).

2.3. Obestatin

Abbott AXSYM cihazında, serum örneklerinde; Peninsula Laboratories, LLC A member of the Bachem Group S-1285 obestatin (Human) EIA kit obestatin elde edilen kitle ELISA yöntemiyle Obestatin ELISA kiti üretici firmanın katalogunda belirtildiği şekilde çalışıldı. Bütün kuyucuklara 25 µl primer antikor eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl örnek eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Sonraki aşamada her kuyucuğa 25 µl biyotinli peptid eklendi ve 4 °C'de bir gece inkübe edildi. 300 µl bufer ile bütün kuyucuklar 5 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl SA-HRP eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi ve sonra 300 µl bufer ile kuyucukların hepsi 5 kez daha yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl tetrametil benzidin dihidroklorid solüsyonu eklendi. Son aşamada her kuyucuğa 100 µl 2-N HCl eklenerek işlem sonlandırıldı. 10 dakika içinde 450 nm'de absorbans değerleri belirlendi (168)

2.4. HSP-70

Abbott AXSYM cihazında, serum HSP 70 düzeyleri Assay designs Stressgen firmasının HSP 70 High Sensitivity EIA Kit yöntemiyle katalog no:EKS-715 kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtildiği şekilde çalışıldı. Pipetle S0 kuyucuklara 100 µl test bufer eklendi. 1'den 7'ye kadar gerekli kuyucukların dibine 100 µl standart eklendi. Gerekli kuyucukların dibine 100 µl örnek eklendi. Plak kapatıldı ve oda sıcaklığında 2 saat çalkalanacak şekilde inkübe edildi. Kuyucukların içerikleri boşaltıldı ve her kuyucuğa 400 µl yıkama bufer eklenerek 4 kez yıkandı. Kör kuyucuk dahil her kuyucuğa 100 µl sarı antikor eklendi. Plak kapatıldı ve oda sıcaklığında 1 saat çalkalanacak şekilde inkübe edildi. Kuyucukların içerikleri boşaltıldı ve her kuyucuğa 400 µl yıkama bufer eklenerek 4 kez yıkandı. Kör kuyucuk dahil her kuyucuğa 100 µl mavi konjugat eklendi. Plak kapatıldı ve oda sıcaklığında 1 saat çalkalanacak şekilde inkübe edildi. Kuyucukların içerikleri boşaltıldı ve her kuyucuğa 400 µl yıkama bufer eklenerek 4 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika çalkalanacak şekilde inkübe edildi. Son olarak her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi. 450 nm'de absorbans değerleri belirlendi (169).

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama±Standart sapma, median, en yüksek değer–en düşük değer) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; Two Independent–Samples Tests kullanılırken; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki–Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında ilişkinin yönü ve gücünü belirlemek amacıyla pearson korelasyon analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi yapıldı ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın ekonomik giderleri Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) desteği ile sağlandı.

3. BULGULAR

Febril konvülziyon olgularında Grup I'de 13 erkek (%59) 9 kız (%41); Grup II'de 14 erkek (%63) 8 kız (%37); Grup III'de 13 erkek (%59) 9 kız (%41) olmak üzere toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olguları 8 kız (%36) ve 14 erkek (%64) olmak üzere toplam 22 sağlıklı olgudan oluşturuldu. Grup I, II, III ve kontrol grubunun cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan olguların yaşları 6 ay ile 60 ay arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması Grup I'de 21.86 ± 13.05 ay, Grup II'de 17.50 ± 8.47 ay, Grup III'de 26.68 ± 16.48 ay ve kontrol grubunda ise 25.86 ± 17.36 ay olarak bulundu. Grup I, II, III ve kontrol grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan olguların ağırlıkları 5.80 kg ile 20.80 kg arasında değişmekteydi. Ağırlık ortalaması Grup I'de 11.21 ± 3.78 kg, Grup II'de 10.60 ± 1.98 kg, Grup III'de 12.02 ± 2.69 kg ve kontrol grubunda ise 12.09 ± 2.74 kg olarak bulundu. Grup I, II, III ve kontrol grubunun ağırlık yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan olguların boyları 60 ile 112.50 cm arasında değişmekteydi. Boy ortalaması Grup I'de 80.78 ± 10.88 cm, Grup II'de 79.65 ± 7.78 cm, Grup III'de 86.40 ± 10.53 cm ve kontrol grubunda ise 84.74 ± 12 cm olarak bulundu. Grup I, II, III ve kontrol grubunun boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

	Grup(I) (n=22)	Grup(II) (n=22)	Grup(III) (n=22)	Kontrol (n=22)	P
Yaş (ay)	21.86 ± 13.05* (22, 6–60)**	17.5 ± 8.47 (17.5, 6–48)	26.68 ± 16.48 (21, 6–60)	25.86 ± 17.36 (21, 6–60)	>0.05
Ağırlık(kg)	11.21 ± 3.78 (10.20, 5.80–20.80)	10.60 ± 1.98 (10, 6–14.80)	12.02 ± 2.69 (11.65, 6.30–17.50)	12.09 ± 2.74 (12, 7.30–16.40)	>0.05
Boy (cm)	80.78 ± 10.88 (81, 63–112.50)	79.65 ± 7.78 (81, 60–96)	86.40 ± 10.53 (84, 65–105)	84.74 ± 12 (82, 68–110.4)	>0.05
Cinsiyet	Erkek 13 (%59) Kız 9 (%41)	14 (%63) 8 (%37)	13 (%59) 9 (%41)	14 (%63) 8 (%37)	>0.05 >0.05

*ort ± SD

** (median, min-max)

n: Hasta sayısı, **ort:** Aritmetik ortalama, **SD:** Standart sapma, **min:** Minimum, **max:** Maximum

Olguların enfeksiyon odağına göre dağılımlara bakıldığında; Grup I'de ÜSYE %90 oranında; ASYE %5 oranında; İYE %5 oranında bulundu, Grup II'de ÜSYE %68 oranında; ASYE %22 oranında; İYE %5 oranında; AGE %5 oranında tespit edildi, Grup III'de ise ÜSYE %81 oranında; ASYE %5 oranında; İYE %9 oranında; AGE %5 oranında saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Febril konvülsiyonlu olguların enfeksiyon odağına göre dağılımları

	Grup(I) (n=22)	Grup(II) (n=22)	Grup(III) (n=22)
ÜSYE	20 (%90)	15 (%68)	18 (%81)
ASYE	1 (%5)	5 (%22)	1 (%5)
İYE	1 (%5)	1 (%5)	2 (%9)
AGE	0	1 (%5)	1 (%5)

n (%)

n: Hasta sayısı

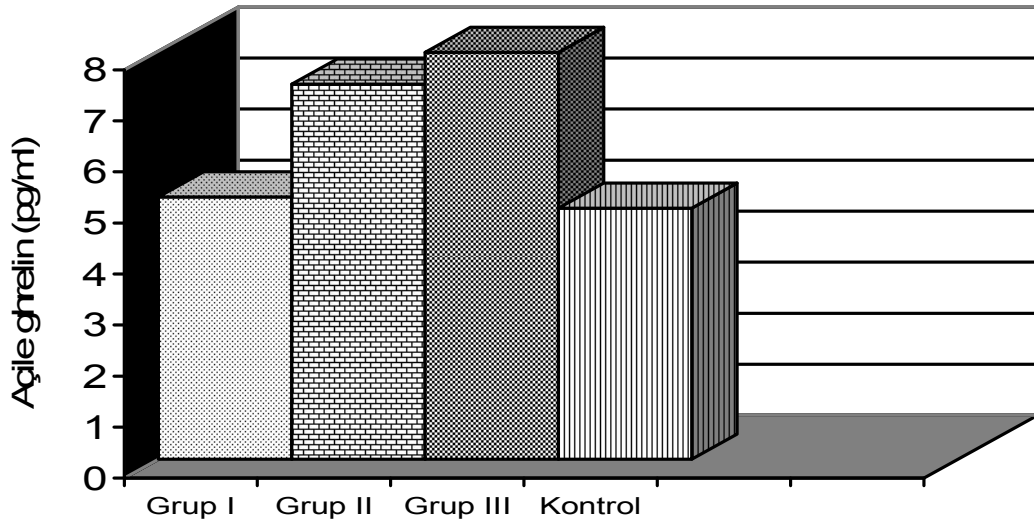
Beşinci gün yapılan EEG grup I'de %54 normal %46 anormal, Grup II'de %82 normal, %18 anormal ve Grup III'de %72 normal, %18 anormal olarak değerlendirildi. Onbeşinci gün çekilen EEG'de ise Grup I'de %77 normal %23 anormal, Grup II'de %90 normal, %10 anormal ve Grup III'de %77 normal, %23 anormal olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 4. 5. ve 15.gün EEG sonucuna göre grupların değerlendirilmesi

		Grup I	Grup II	Grup III
5.Gün EEG	Normal	12 (%54)	18 (%82)	16 (%72)
	Anormal	10 (%46)	4 (%18)	6 (%28)
15.Gün EEG	Normal	17 (%77)	20 (%90)	17 (%77)
	Anormal	5 (%23)	2 (%10)	5 (%23)

5 ve 15. günlerde çekilen EEG'lerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

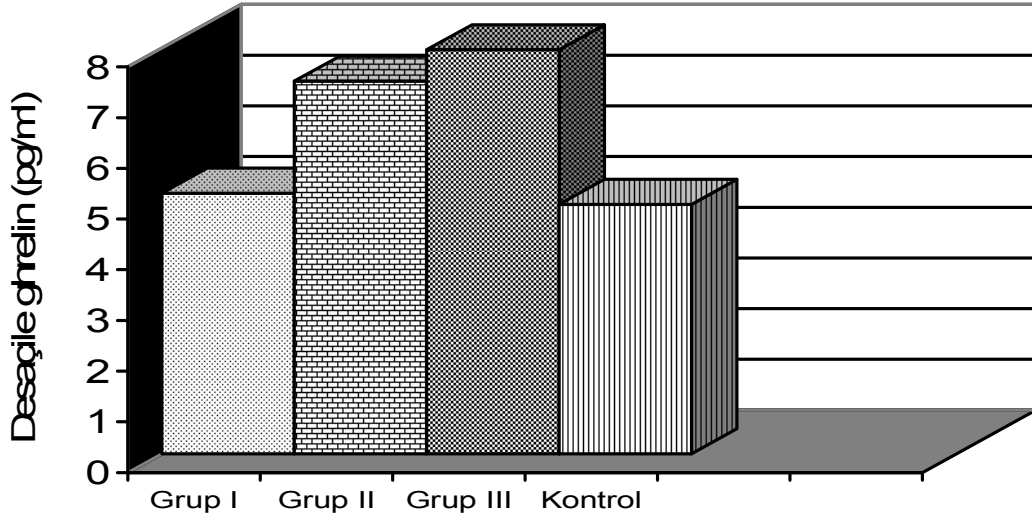
Serum açil ghrelin değerleri grup I'de $5.14 \pm 1,57$ pg/ml, grup II'de 7.35 ± 2.50 pg/ml, grup III'de 7.97 ± 1.0 pg/ml ve kontrol grubunda 4.92 ± 1.0 pg/ml olarak bulundu. Grup I-II, Grup I-III arasında açil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup II ile kontrol grubu arasında açil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Benzer şekilde grup III ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$). Buna karşın grup I ile kontrol grubu arasında açil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II-III arasında açil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 1) (Tablo 5).



Şekil 1. Açil ghrelinin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi

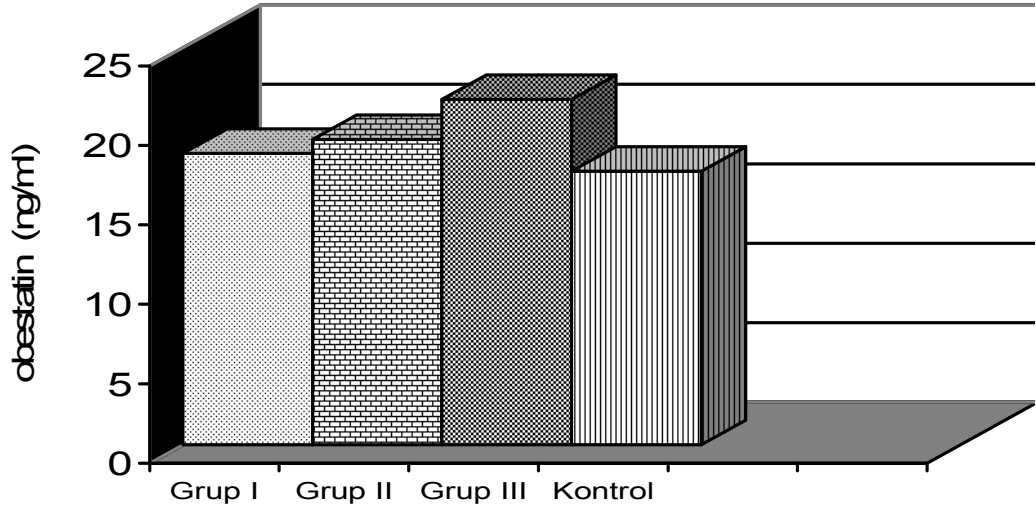
Desaçil ghrelin değerleri grup I'de 23.86 ± 9.36 pg/ml, grup II'de 32.88 ± 15.89 pg/ml, grup III'de 40.76 ± 20.26 pg/ml ve kontrol grubunda 19.14 ± 6.90 pg/ml olarak ölçüldü. Grup I-III arasında desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Benzer şekilde grup II ile kontrol grubu arasında desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Grup III ile kontrol grubu arasında desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Buna karşın grup I-II ve grup I ile kontrol grubu arasında desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II–III arasında ise desaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 2) (Tablo 5).



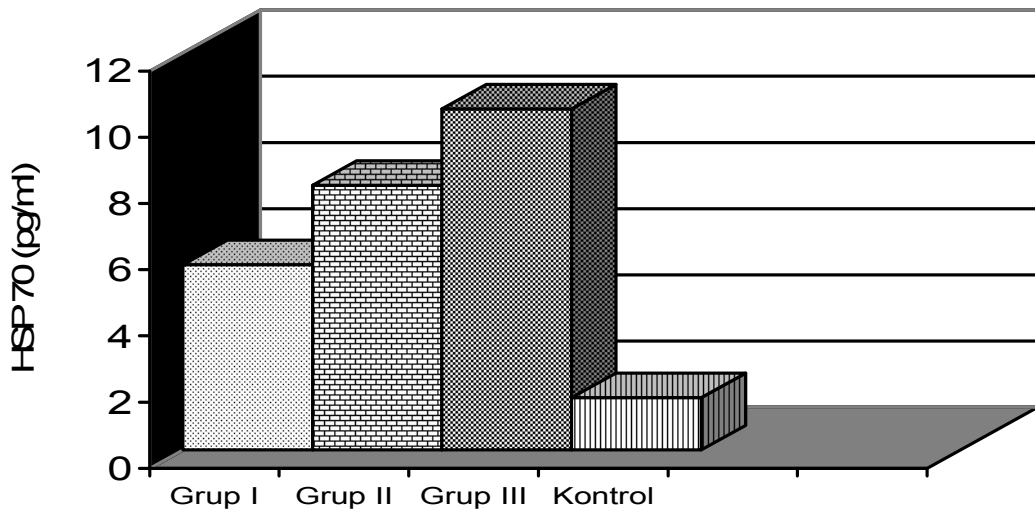
Şekil 2. Desaçil ghrelinin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi

Obestatin değerleri grup I’de 18.35 ± 4.75 ng/ml, grup II’de 19.22 ± 4.10 ng/ml, grup III’de 21.74 ± 5.19 ng/ml ve kontrol grubunda 17.23 ± 3.0 ng/ml olarak bulundu. Grup I–III arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Benzer şekilde grup III ile kontrol grubu arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Ancak grup I–II, grup I ile kontrol grubu arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II–III, grup II ile kontrol grubu arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 3) (Tablo 5). Obestatin ile ghrelin arasındaki korelasyon anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 3. Obestatin vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi

Serum HSP 70 değerleri grup I'de 5.60 ± 2.26 pg/ml, grup II'de 8.0 ± 2.2 pg/ml, grup III'de 10.31 ± 3.21 pg/ml ve kontrol grubunda 1.58 ± 0.45 pg/ml olarak bulundu. Grup I-II, grup I-III, grup I ile kontrol grubu arasında HSP 70 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Benzer şekilde grup II-III ve grup II ile kontrol grubu arasında HSP 70 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Grup III ile kontrol grubu arasında HSP 70 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 4) (Tablo 5).



Şekil 4. HSP 70'in vücut ısısı ve kontrol grubuna göre değişimi

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda açıl ghrelin, desaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 değerleri

	Grup I (n=22)	Grup II (n=22)	Grup III (n=22)	Kontrol Grubu (n=22)	P<0.05
Açıl ghrelin (pg/ml)	5.14 ± 1.57* (5.0, 3–11)**	7.35 ± 2.50 (6.45, 5–14)	7.97 ± 1.0 (8, 6–10)	4.92 ± 1.0 (4.55, 3–6.50)	Grup I–II, I–III Grup II – kontrol Grup III – kontrol
Desaçil ghrelin (pg/ml)	23.86 ± 9.36 (21.5, 13–58)	32.88 ± 15.89 (26.3, 18–82)	40.76 ± 20.26 (32.25, 24–94.5)	19.14 ± 6.90 (17.55, 12.5–44)	Grup I–III Grup II – kontrol Grup III – kontrol
Obestatin (ng/ml)	18.35 ± 4.75 (17.7, 10.2–28.30)	19.22 ± 4.10 (18.50,12.80–29.60)	21.74 ± 5.19 (21, 18.80–33.80)	17.23 ± 3.0 (17.15, 12.70–22.80)	Grup III – kontrol Grup I – III
HSP 70 (pg/ml)	5.60 ± 2.26 (5.0, 3.80–14.60)	8.0 ± 2.2 (7.75, 5.3–16.60)	10.31 ± 3.21 (9.4, 7.4–19.90)	1.58 ± 0.45 (1.4, 1.10–2.60)	Grup I–II, I–III Grup II – III Grup I – kontrol Grup II– kontrol Grup III – kontrol

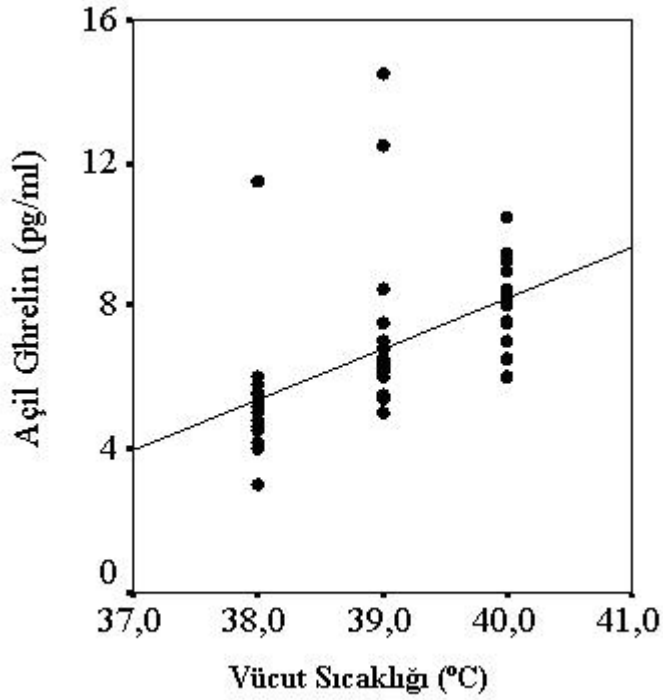
*ort±SD

** (median, min-max)

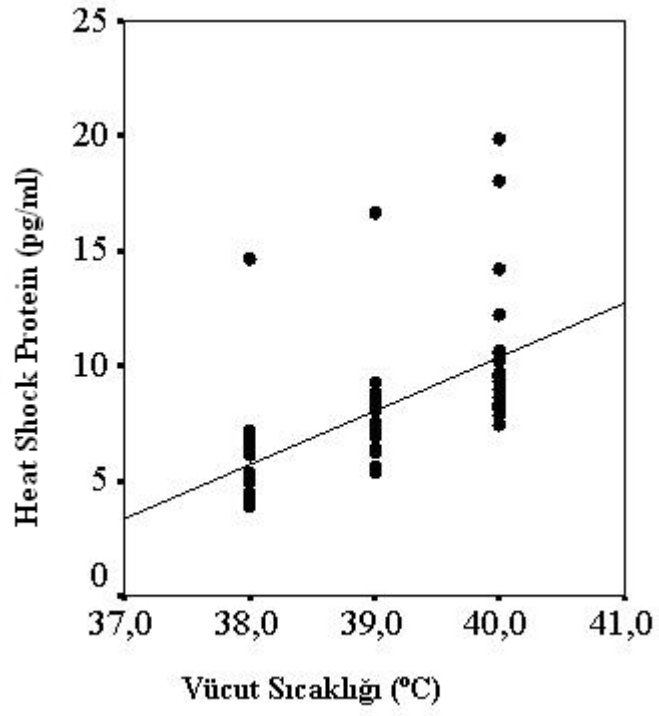
ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma, min: Minimum, max: Maximum

Febril konvülziyon grubunda, vücut sıcaklığı ile açil ghrelin arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.539$, $p<0.001$) (Şekil 5). FK grubunda vücut sıcaklığı ile desaçil ghrelin arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.407$, $p<0.01$). FK grubunda vücut sıcaklığı ile obestatin arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.287$, $p<0.05$). FK grubunda vücut sıcaklığı ile HSP 70 arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.603$, $p<0.001$) (Şekil 6).

Şekil 5. Vücut sıcaklığı ile açil ghrelin Pearson korelasyon grafiği



Şekil 6. Vücut sıcaklığı ile HSP-70 Pearson korelasyon grafiği



4. TARTIŞMA

Febril konvülsiyonlar, çevresel ve genetik faktörlerle ilişki gösterebilen, yaşa bağımlı, genellikle selim seyirli ve her zaman ateşin eşlik ettiği çocukluk çağının en sık görülen konvülsiyonlarıdır (1). Febril konvülsiyon erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve ark.'nın 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada erkek/kız oranı 1.3/1 (170), Ülkemizde Özmen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 1.36/1 olarak bulunmuştur (171). Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 2/1 olarak bulundu.

Febril konvülsiyon genellikle 5 ay–5 yaş arasında görülür. İlk nöbetin 5 ayın altında ve 5 yaşın üzerinde görülmesi nadirdir. Okumura ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada (172) FK için yaş aralığı 7–69 ay ortalama 25 ay, Ling'in çalışmasında (173) ise yaş aralığı 1–77 ay median yaş 19.8 ay olarak bulunmuştur. Kölfen ve ark.'nın (174) çalışmasında ilk FK yaşı %25 1 yaş altı, %46 1–2 yaş arası, %29 2 yaşın üstünde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş aralığı 6–60 ay ortalama 18 ay olarak saptandı, hastaların %16.6'sının 1 yaş altında; % 51.5'inin 1–2 yaş arasında; %30.1'i 2 yaş üstündeydi. Febril konvülsiyon çalışmamızda en sık 24 ay altında görülmekteydi.

Üst solunum yolu enfeksiyonları FK'lı çocuklarda genel popülasyona göre daha sıktır (45). Akut gastroenteritte ise FK insidansı düşüktür ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir (45). FK'ların %70–80 oranında viral enfeksiyonlarla oluştuğu bilinmektedir. Roseola infantum, adenovirüs, influenza tip A ve B 'de FK görülebilmektedir. Son yıllarda Human Herpes Virüs 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte FK sıklıkla bildirilmektedir (46, 47). Abuekteish ve ark.'nın (175) 203 vaka üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada FK'da ateş nedeni olarak ÜSYE %53 olarak bulunmuştur. Ranthala ve ark.'nın (176) çalışmasında ise ateş nedeni olarak %54 oranında ÜSYE tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da febril konvülsiyonlu hastalarda en çok ÜSYE, en az akut gastroenterit enfeksiyonları saptanmıştır. Enfeksiyon dağılımı olguların yaşı göz önüne alındığında literatür bulgularıyla uyumluydu.

Basit febril konvülsiyonlarda çekilen EEG'lerin %60'ı normal saptanmakta ve EEG basit FK'da rutin olarak yapılmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda FK'da EEG bozukluğu %2–86 sıklığında bildirilmektedir. EEG dalgaları ateş ve

viral enfeksiyonlardan etkilenmektedir. FK'yı takiben ilk hafta içinde EEG'de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilir. Bu nedenle EEG nöbetten 7–15 gün sonra çekilmelidir (63). Rutin olarak basit FK'da EEG önerilmemesine karşın bizim hastalarımızda 5–15. günlerde EEG'nin tanı değerinin araştırılması planlandı. Birinci grupta 15. günde 5 tane, grup II'de 2 tane ve grup III'de ise 5 tane anormal bulundu. EEG dalgalarının ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmesi nedeniyle 15. günde çekilen EEG'lerin tanı değeri daha anlamlı olduğu görülmektedir.

Normal uyarısız döneminde HSP düşük düzeyde iken, sıcaklık, oksijen stresi, inflamasyon ve enfeksiyonda artarlar (11, 12). Herhangi bir hücrel stres cevabında; HSP'nin sentezi ve heat shock genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır (15). HSP 70 vücut sıcaklığı değışikliğinde hücrel adaptasyonda rol oynamaktadır (151). HSP 70 normal şartlarda genellikle düşük seviyelerde bulunur. Fakat hipertermi ve nöbet esnasında hasara cevap olarak sentezi artar. HSP 70 ratların serebral hemisferleri, serebellum ve beyin kökü gibi nöral dokularında sıcaklık uygulanmasından 1,5 saat sonra sentezi artmaktadır ve bu yüksek seviyeler 24 saat boyunca devam etmektedir. Farelerde HSP 70 yükselmesi sıcaklığı takiben beyin ve serebellum sinapslarında bulunmuştur. Bu bulgular sıcaklığı takiben sinaptik proteinlerin tamiri ve korunmasında HSP 70'in olası bir rolünü desteklemektedir (152–154). Enfeksiyonlara, enflamasyona veya antijenik uyarıya konak endojen pirojenler oluşturarak yanıt verir. Polipeptid yapısında olan endojen pirojenler ateşe neden olur (26). Bu polipeptidler hipotalamusta biyokimyasal değışiklikleri, özellikle prostaglandin sentezini başlatırlar. IL 1, viral enfeksiyonlarda gelişen interferonlar, TNF ve IL 6 insanlarda ateşe neden olmaktadır.

Yu ve ark.'nın (177) tavukların kalp ve kan damarları üzerinde yapmış oldukları çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sıcağa maruz bırakılan tavukların kalplerinde sıcak maruziyetinin ikinci saatinde HSP 70 mRNA düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiş. Eş zamanlı olarak, kalp dokusunda HSP 70 seviyesi yükselmişti ve en yüksek seviye sıcak maruziyetinden 2 saat sonra tespit etmişler. Sandström ve ark.'nın (178) bir atlet üzerinde 15 gün boyunca yaptıkları bir çalışmada egzersiz sonrası ısı artışına bağlı serum HSP 70 düzeylerinde artış olduğunu saptamışlar. HSP'nin temel görevi stres durumlarında hücreyi korumaktır. Hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması ve reaktif

oksijen metabolitlerin ortadan kaldırılması ile gerçekleştirmektedir (158). Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, hayvan dokularını korumayı sağladığını göstermektedir (140). Stresin indüklediği, indüklenbilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır.

Said Ali ve ark.'nın (179) sazan balıkları üzerinde yapmış olduğu çalışmada 12°C sıcaklıkta hayvanların kalbindeki HSP 70 konsantrasyonu ölçülebilir düzeydeydi. Yüksek sıcaklıkta (26°C) 30 dakika boyunca tutulan hayvanlarda HSP 70 transkripsiyonunda 7 kat artış saptanmış. Sıcaklıktan 3 saat sonra bazal değere göre 19 kat artış gözlenmiş. Hücresel stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır (140, 141, 161). HSP'ler hücre stresi sırasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder.

Çalışmamızda FK hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek HSP düzeyi stres, ateş ve enfeksiyona bağlı olabilir. Febril konvülziyon vücut sıcaklığının yükselmesiyle meydana gelmektedir. Febril konvülziyon ateşle karakterize olduğundan ateşle birlikte ısı şok proteinin ekspresyonu değişmektedir. Stres, enfeksiyon ve ateşle artan HSP'nin febril konvülziyonda hücreleri strese karşı koruması, hücresel stres altında oluşabilecek proteinlerin denatürasyonu agregatlaşmasını engellemesi, hipoksiya bağlı tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesinde rol oynadığını düşünmekteyiz. Isı şok proteinleri, antijen tanınmasında ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunda gerekli olan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. İnflamasyonda gerekli olan ısı şok proteinleri konağın dengeli inflamatuvar yanıtında anahtar bileşenlerdir. İnfeksiyonlar sırasında ısı şok proteinleri, aşırı derecede eksprese olur ve salınır, mikrobiyal ürünlere bağlanır ve pro-inflamatuvar aktivitelerini artırır, daha sonra daha fazla ısı şok proteini salınır, tüm bunlar inflamasyon paternini kuvvetlendirir (159, 160). HSP-70 virüs, bakteri ve tümör peptidleri gibi hücrelere bağlanarak onların immünojenik etkileri artırmakta ve dolayısıyla immün sistem hücreleri tarafından daha iyi tanınması sağlamaktadır. Ayrıca HSP-70 proinflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ederek immün sistem hücrelerinin uyarılması ve akut faz proteinlerinin yapımını artırarak immün cevabın

güçlenmesini sağlamaktadır. Buna karşın proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamusa üzerine olan etkileri nedeniyle vücut sıcaklığı yükselmektedir. Vücut sıcaklığının yükselmesi mikroorganizmalara karşı konak savunmasında rolü olmakla birlikte özellikle çalışma grubumuzdaki hastalarda febril konvülziyon riskini artırmaktadır. HSP-70'in enfeksiyon sırasında ekspresyonunun artışının bir nedeni de hipertemi ve stres altında proteinlerin denatürasyonunu önlemektir. Bu bilgiler ışığında HSP-70'in febril konvülziyonlu hastalarda enfeksiyon sırasında immün sistemi aktive etmek ve yüksek ısı ile strese karşı proteinleri denatürasyondan korumak için yükseldiğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız geniş literatür taramasında febril konvülziyonda HSP 70 düzeylerinin nasıl değiştiğini gösteren çalışma olmadığından mevcut bulgularımızı kıyaslama olanağımız yoktur. HSP 70 konusunda gözlediğimiz bu bulgular, HSP 70'in febril konvülziyonda ekspresyonunun nasıl değiştiği konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sandström ve ark.'nın (150) yaş ortalaması 19.8 ± 4.3 yıl olan 17 sağlıklı erkek ile yapmış olduğu çalışmada; HSP 70 sentezi ile vücut sıcaklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlar. Benzer şekilde çalışmamızda da hasta grubunda vücut sıcaklığı ile HSP 70 arasında pozitif korelasyon vardı.

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin, ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5–20 dakika arasında olurken; intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10–60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden, henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (121). Son zamanlarda yapılan yayınlarda HSP 70'in ghrelin tarafından stimülasyonu artırıldığı gösterilmiştir (20). Ghrelin; vücut sıvılarında açıl ve desaçil ghrelin olmak üzere iki formda bulunur. İnsan plazma ghrelinin %90'nını desaçil ghrelin oluşturur. Ghrelin sistemik dokularda GHS-R'ye bağlanması ve dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün desaçil ghrelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (90). Desaçil ghrelin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken; açıl ghrelinin önemli bir kısmı, özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır. Aktif ghrelinin açıl yan zincirinin

hidrofobik özelliğinin artması, kan dolaşımında büyük plazma proteinlerine bağlanmasına neden olabilir (92–94).

Tomasik ve ark. (180) çevre ısısı değişiklikleri ve ghrelin arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmacılar 17 sağlıklı erkek olguyu önce kapalı bir odada 20°C de 30 dakika süreyle bekletmişler ve bu süre sonunda kan örneklerini almışlar. Daha sonra olguları sırasıyla 2°C ve daha sonra 30°C'deki sıcaklıkta 30 dakika süreyle bekletmişler, bekleme süresini takiben kan örnekleri alarak plazma ghrelin düzeyini araştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre: 20°C, 2°C ve 30°C'de bekleme döneminde termometre ile ölçtükleri koltuk altı vücut ısısının olgularda değişmediğini, buna karşılık kısa süreli soğuk maruziyeti sonrası (2°C) plazma ghrelin seviyesinin nötral ısı olan 20°C derecede elde edilen plazma ghrelin seviyesine göre daha yüksek olduğunu, ayrıca olguların 30°C'ye maruziyeti sonrası alınan plazma örneklerindeki ghrelin seviyesinin 20°C'de elde edilen plazma ghrelin seviyesine göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Tomasik ve ark.'nın çalışmasında tespit ettikleri kısa dönem soğuk maruziyeti sonrası plazma ghrelin düzeylerindeki artışın vücut enerji metabolizmasının korunmasına yönelik olabilir.

Keskin ve ark.'nın (181) ailevi akdeniz ateşi (FMF) tanısı alan 37 (21 aktif, 16 inaktif dönemde) hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada plazma ghrelin düzeyleri FMF olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca plazma ghrelin düzeyleri aktif FMF olan hastalarda inaktif FMF hastalarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Theil ve ark.'nın (130) yapmış olduğu çalışmada deneysel otoimmün ensefalomyelit oluşturulan farelere hastalığın şiddetinin en yüksek olduğu dönemde eksojen ghrelin vermişler ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL 1 ve IL 6 seviyelerinde düşüş olduğu gözlemişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubunda, ateş ile açıl ghrelin ve desaçil ghrelin arasında pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda febril konvülziyonlu hastalarda ateş ile birlikte artmış serum ghrelin düzeyinin aşağıdaki nedenlere bağlı olarak yükseldiğini düşünüyoruz;

1. Vücut sıcaklığına paralel olarak artan serum ghrelin düzeyi, ateşe neden olan sitokinleri (IL-1, IL-6, TNF-alfa) inhibe ederek vücut sıcaklığının aşırı yükselmesini engellemekte
2. Enfeksiyonlara bağlı oluşan stres ve ateşin etkilerine karşı vücut metabolizmasının dengelemekte ve düzenlemekte
3. Ayrıca hipertermi sırasında protein denatürasyonunda koruyucu rolü olan HSP-70 ekspresyonunu artırmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda vücut sıcaklığı ile obestatin arasında pozitif bir korelasyon vardı. Ancak ghrelin ile obestatin düzeyleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi. Daha önce yapılan çalışmalarda obestatinin ghrelin ile zıt yönde etki yaptığı gösterilmiştir (9, 83). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda ghrelin ve obestatin'in etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır (111-113).

Şu an itibarı ile yaptığımız geniş literatür taramasında febril konvülziyonda ateş, ghrelin ve obestatin düzeylerinin nasıl değiştiğini gösteren çalışma olmadığından mevcut bulgularımızı kıyaslama olanağımız yoktur. Ghrelin ve obestatin konusunda gözlediğimiz bu bulgular, ghrelin ve obestatinin febril konvülziyonda ekspresyonunun nasıl değiştiği, vücut sıcaklığı değişimlerinden ghrelin ve obestatin düzeylerinin nasıl etkilendiği konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, ghrelin tarafından salınımı indüklenen ve stres, ateş, enfeksiyon durumlarında artışı gözlenen HSP-70 protein düzeylerinde FK tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptandı. Febril konvülziyonlu hastalarda vücut sıcaklığına paralel olarak artan HSP-70, ghrelin ve obestatinin organizmayı ısı ve stres gibi olumsuz etkilerden koruduğunu düşünüyoruz. Ancak araştırmamızdaki bu bulguların daha anlamlı olması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia. Saunders 2007; 2457–2475.
2. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592–596.
3. Kafadar İ, Hahn A, Neubauer BA. Febril Konvülsiyona Güncel Bakış. *Türk Aile Hek Derg* 2004; 8: 34–40.
4. Weikel JC, Wichniac A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 407–415.
5. Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15: 106–111.
6. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*.2005; 310: 996–999.
7. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31–34.
8. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648–1653.
9. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 82–95.
10. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. Detection of heat shock protein 70 (Hsp 70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunol Invest* 1998; 27: 367–377.
11. Nijemini R, Vanden Abeele M, Demanet C, Lambert M, Vandebosch S, Mets T. Age-related decrease in the inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells, *J Clin Immunol* 2002; 22: 195–205.
12. Chen HC, Guh JY, Tsai JH, Lai YH. Induction of heat shock protein 70 protects mesangial cells against oxidative injury. *Kidney Int* 1999; 56: 1270–1273.

13. Moore SA, Lopez A, Ricardson A, Pahlavani MA. Effect of age and dietary restriction on expression of heat shock protein 70 in rat alveolar macrophages. *Mechanisms of Ageing and Development* 1998; 104: 59–73.
14. Lindquist S, Craig EA. The heat–shock proteins. *Ann Rev Genet* 1988; 22: 631–677.
15. Njemini R, Demanet C, Mets T. Inflammatory status as an important determinant of heat shock protein 70 serum concentrations during ageing. *Biogerontology* 2004; 5: 31–38.
16. Zugel U, Schoel B, Yamamoto S, Hengel H, Morein B, Kaufmann SH. Crossrecognition by CD8 cell receptor alpha beta cytotoxic T lymphocytes of peptides in the self and mycobacterial hsp60 which share intermediate sequence homology. *Eur J Immunol* 1995; 25: 451–458.
17. Buchman TG, Cabin DE, Vickers S, Deutchman CS, Delgado E, Sussman MM, Bulkley GB. Molecular biology of circulatory shock. Part II. Expression of four groups of hepatic genes is enhanced after resuscitation from cardiogenic shock. *Surgery*. 1990; 108: 559–566.
18. Xu Q, Li DG, Holbrook NJ, Udelsman R. Acute hypertension induces heat–shock protein 70 gene expression in rat aorta. *Circulation* 1995; 92: 1223–1229.
19. Simon RP, Cho H, Gwinn R, Lowenstein DH. The temporal profile of 72–kDa heat shock protein expression following global ischemia. *J Neurosci* 1991; 11: 881–889.
20. Yang M, Hu S, Wu B, Miao Y, Pan H, Zhu S. Ghrelin inhibits apoptosis signal – regulating kinase 1 activity via upregulating heat–shock protein 70. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 373–378.
21. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 17–27.
22. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood Febrile Seizures: Overview and Implications. *Int J Med Sci* 2007, 4: 110–114
23. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic Pres 2002; 153–168.
24. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007; 334: 307–311

25. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study recurrent febrile seizures. *N Eng J Med* 1992; 327: 1122–1127.
26. Powell KR. Fever. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia. Saunders 2007; 1084–1087
27. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151: 371–378.
28. Yakut A. Febril konvülziyon.47. *Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı* 2003: 537.
29. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain and Development* 1997; 19: 369–374
30. Yakut A. Febril konvülziyon. *T Klin Ped Özel Say* 2003; 1: 119–127
31. Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain and Development* 1998; 20: 265–274.
32. Yayla V, Çakmak G, Apak İ, Ateş U, Erdoğan F. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülziyon prevelansı. *Yeni Symposium* 1997; 35: 11–13.
33. Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990; 27: 127–131.
34. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case–control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334–341.
35. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Dujin CM, Offringa M, Derksen-Lubsen G, van Steensel-Moll HA. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Neuropediatrics* 1998; 157: 340–344
36. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure. *Am J Dis Child* 1993; 147: 35–39.
37. Greenwood R, Golding J, Ross E, Verity C. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and febrile seizures: data form a national cohort study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1998; 1: 76–95.
38. Hall CB, Long CE, Schnabl KC, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, et al. Human herpes virus–6 infection in children—a prospective study of complications and reactivation *N Engl J Med* 1994; 331: 432–438.

39. Knudsen FU. Febrile seizures—treatment and outcome. *Brain Dev* 1996; 18: 438–449.
40. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile convulsion: a meta-analysis review. *J Pediatr* 1990; 116: 329–337.
41. Offringa M, Bossuyt PMM, 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: 574–584.
42. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126–133.
43. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: An overview. *Brain Dev* 2010; 32: 64–70
44. Trinkai E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, et al. Childhood febrile convulsions—which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002; 50: 283–292.
45. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: 44–52.
46. Hirtz DG. Febrile Seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18: 5–9.
47. Teac SJ, Wallace HL, Evans JM, Duffner PK, Hay J, Faden HS. Human herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 699–703.
48. 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: 656–661.
49. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Eng J Med* 1994; 330: 1880–1886.
50. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin- β levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 34–36.
51. Masumayama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon- α to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 289–92.
52. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: A possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 740–743.

53. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kawabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev* 1999; 21: 458–460.
54. James ED, Waynes SC. Cerebral Hemiatrophy: Clasification on the basis of MR imaging findings of mesial temporal sclerosis and childhood febrile seizures. *Radiology* 1997; 203: 269–274.
55. 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: 504–507.
56. Johnson WG, Kugler SL, Stenroos ES, Meulener MC, Rangwalla I, Johnson TW, Mandelbaum DE. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 1996; 61: 345–352.
57. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, Barnett S, Wallace GB, Sutherland GR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002; 58: 1426–1429.
58. Gerard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepletowski P, et al. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GEFS+(generalised epilepsy with febrile seizures plus). *Epilepsia* 2002; 43: 581–586.
59. Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000; 22: 484–486.
60. Hackett R, Hackett L, Bhatka P. Febrile seizures in South Indian district: incidence and associations. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 380–384.
61. Offringa M, Moyer VA. Evidence based pediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMC* 2001; 323: 111–114.
62. American Academy of Pediatrics: Provisional Commite on Quality Improwment: Practice parameter. The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769–775.
63. Maytal J, Sreele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 219–221.
64. Knudsen FU. Febrile convulsions: Treatment and prognosis *Epilepsia* 2000; 41: 2–9.
65. Robert HAH. Nonfebrile seizures. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 39–49.

66. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bristritzer T, Berkovitch M. Comparison intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile convulsions in children: prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321: 83–86.
67. Huffman GB. Tips from other journals. Long term treatment of febrile seizures in children. *American Family Physician* 1999; 103: 1307–1309.
68. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol* 2000; 23: 11–17.
69. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.
70. Uhari M, Ranthala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of dizepam on prevention of recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr* 1995; 126: 991–995.
71. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of chronic epilepsy? *Epilepsia* 1996; 37: 701–708.
72. Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1761–1766.
73. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures: Effecs on intelligence and on seizure recurrence. *N Eng J Med.* 1990; 322: 364–369
74. Mc Kee K, Tan C, Palyha O, Liu J, Feighner S, Hreniuk D, et al. Cloning and characterization of two human G protein–coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426–434.
75. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth–hormone–releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
76. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992–5995.

77. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 21995–22000.
78. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64–70.
79. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, Chopin LK. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432–440.
80. Zhu X, Cao Y, Voogd K, Steiner DF. On the processing of proghrelin to ghrelin. *J Biol Chem* 2006; 281: 38867–38870.
81. Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255–1270.
82. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocrinol Metab Disord* 2002; 3: 325–338.
83. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639–645.
84. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753–4758.
85. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909–913.
86. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904–907.
87. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63–69.

88. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;5: 56–62.
89. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27–35.
90. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6–9.
91. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077–1080.
92. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology* 2007; 148: 2355–2362.
93. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 278: 8877–8880.
94. Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR. Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2205–2211.
95. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313–323.
96. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48: 23–29.
97. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 245–247.
98. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875–1880.

99. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 2005; 146: 2255–2264.
100. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752.
101. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988–2991.
102. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 470–476.
103. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1289–1297.
104. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007; 12: 276–288.
105. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 142–146.
106. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Hormone Res* 2006; 66: 81–88.
107. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029–1037.
108. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 986–994.
109. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3450–3453.

110. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology* 2005; 146: 355–364.
111. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, Torsello A. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 16–18.
112. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21–26.
113. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637–643.
114. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458–462.
115. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4268–4272.
116. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Hakanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept* 2004; 118: 143–150.
117. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1055–1060.
118. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5667–5674.
119. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial–lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 228–235.
120. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477–480.
121. Kaiya H, Darras V, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *J Poult Sci* 2007; 44: 1–18.

122. Aydin S. Proposal for the abbreviation of ghrelin—the appetite hormone. *Hormone Res* 2006; 66: 206.
123. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci* 2004; 76: 473–478.
124. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522.
125. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120–1128.
126. Greco R, Latini G, Chiralli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin and adiponectin in epileptic patient treated with valproic acid. *Neurology* 2005; 65: 1808–1809.
127. Gungor S, Yucel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol* 2007; 22: 1384–1388.
128. Obay BD, Tasdemir E, Tumer C, Bilgin HM, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylentetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides* 2008; 29: 448–455.
129. Aydın S. Increased ghrelin levels in epileptic patients. *Seizure* 2006; 15: 658.
130. Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford JL, Hosoda H, et al. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin. *J Immunol* 2009; 183: 2859–2866.
131. Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006 ;19: 481–489.
132. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39–obestatin receptor–knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131–1141.
133. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003;991: 26–33.
134. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007; 315: 766.

135. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 404: 222–226.
136. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141–144.
137. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 907–912.
138. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 593–597.
139. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post–gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2008; 32: 129–135.
140. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally induced injury and heat–shock protein expression in cells and tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222–242.
141. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 563–575.
142. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, Jacquin C. Hsp70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 490–505.
143. Terzioğlu E, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Isı şoku proteinleri: Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası, 1999; İstanbul: 51–53.
144. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı şok proteinleri ve hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000; 20: 187–194.
145. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF–I, IGFBP–3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocrine J* 2007; 54: 985–990.
146. Pirkkala L, Sistonen L. Heat Shock Proteins (HSPs): Structure, Function and Genetics. Turku, Finland 2006.

147. Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998; 92: 351–366.
148. Netzer WJ, Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and –independent mechanisms. *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 68–73.
149. Narberhaus F. Alpha-crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66: 64–93.
150. Sandström ME, Madden LA, Taylor L, Siegler JC, Lovell RJ, Midgley A, McNaughton L. Variation in basal heat shock protein 70 is correlated to core temperature in human subjects. *Amino Acids* 2009; 37: 279–284.
151. Arieli Y, Eynan M, Gancz H, Arieli R, Kashi Y. Heat acclimation prolongs the time to central nervous system oxygen toxicity in the rat. Possible involvement of HSP72. *Brain Res* 2003; 962: 15–20.
152. Manzerra P, Rush SJ, Brown IR. Tissue-specific differences in heat shock protein hsc70 and hsp70 in the control and hyperthermic rabbit. *J Cell Physiol* 1997; 170: 130–137.
153. Krueger AM, Armstrong JN, Plumier J, Robertson HA, Currie RW. Cell specific expression of Hsp70 in neurons and glia of the rat hippocampus after hyperthermia and kainic acid-induced seizure activity. *Mol Brain Res* 1999; 71: 265–278.
154. Bechtold DA, Rush SJ, Brown IR. Localization of the heat-shock protein Hsp70 to the synapse following hyperthermic stress in the brain. *J Neurochem* 2000; 74: 641–646.
155. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
156. Ellgaard L, Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 431–437.
157. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999; 248: 30–43.
158. Repasky E, Issels R. Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 486–489.

159. Lehner T, Wang Y, Whittall T, McGowan E, Kelly CG, Singh M. Functional domains of HSP70 stimulate generation of cytokines and chemokines, maturation of dendritic cells and adjuvant activity. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 629–632.
160. Flohe SB, Brüggemann J, Lendemans S, Nikulina M, Meierhoff G, Flohe S, Kolb H. Human heat shock protein 60 induces maturation of dendritic cells versus a Th1-promoting phenotype. *J Immunol* 2003; 170: 2340–2348.
161. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 552–562.
162. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 321–347.
163. Nikfarjam M, Muralidharan V, Su K, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 319–332.
164. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI, Massie B. The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 7146–7159.
165. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Denis-Larose C, Massie B. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5317–5327.
166. Pirkkala L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *Faseb J* 2001; 15: 1118–1131.
167. Grassi J. Compounds labelled by the acetylcholinesterase of *Elektrophorus Electricus*. Its preparation process and its use as a tracer or marker in enzymoimmunological determinations. United States Patent 1991.
168. Avrameas S. Amplification systems in immunoenzymatic techniques. *J Immunol Methods* 1992; 150: 23–32.
169. Porstmann, Kiessing S.T. Enzyme immunoassay techniques: an overview. *J Immunol Methods* 1992; 150: 5–21.
170. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 316–319.

171. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülziyonlar. *İst Çocuk Klin Derg* 1995; 30: 116–121.
172. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, Suzuki Y, Maruyama K, Kubota T, et al. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev* 2004; 26: 241–244.
173. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 227–230.
174. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 667–671.
175. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. 2000; 30: 25–27.
176. Ranthala H, Uhari M, Tarkka H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr* 1990; 116: 195–199.
177. Yu J, Bao E, Yan J, Lei L. Expression and localizasyon of Hsps in the heart and blood vessel of heat-stressed broilers. *Cell Stres Chaperones* 2008; 13: 327–335.
178. Sandström ME, Siegler JC, Lovell RJ, Madden LA, McNaughton L. The effect of 15 consecutive days of heat-exercise acclimation on heat shock protein 70. *Cell Stres Chaperones* 2008; 13: 169–175.
179. Said Ali K, Ferencz A, Nemcsok J, Hermes E. Expression of heat shock and metallothionein in the heart of common carp: effect of temperature shock and heavy metal exposure. *Acta Biol Hung* 2010; 61: 10–23.
180. Tomasik PJ, Sztéfko K, Pizon M. The effect of Short-Term Cold and Hot Exposure on Total Ghrelin Concentration in Human. *Hormone Metab Res* 2005; 37: 189–190.
181. Keskin G, Inal A, Ilikçi R, Baysal O. Plasma ghrelin levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Protein Pept Lett* 2009; 16: 830–833.

6. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Febril konvülziyonlu çocuklarda ghrelin, obestatin ve HSP-70 düzeyleri araştırılacaktır. Araştırmamızda aynı vücut ısısında febril konvülziyon (FK) geçiren ve geçirmeyen çocuklarda HSP-70, ghrelin ve obestatin arası ilişki mevcudiyetinin saptanmaya çalışılacaktır. Elde edilen tüm verilerin ayrıca EEG ile de korelasyonu araştırılacaktır.

Araştırmanın ismi: Febril konvülziyonlu hastalarda ghrelin, obestatin ve HSP-70 düzeylerinin incelenmesi. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda febril konvülziyon tanısının bulunmasıdır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri ile takibi yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1- İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Febril konvülziyonlu hastalarda rutin febril konvülziyon muayene ve laboratuvar çalışmaları yanında serumda ghrelin, obestatin ve HSP-70 seviyelerini belirlemek: parametreler arasındaki olası ilişkiyi saptamak: vücut ısısı değerine göre HSP-70 serum düzeylerindeki farklılıkları belirlemek bunu ghrelin ve obestatin serum düzeyleri ile ilişkisini kıyaslamaktır. Aynı vücut ısısında FK geçiren ve geçirmeyen çocuklarda HSP-70, ghrelin ve obestatin arasındaki ilişki saptanmaya çalışılacaktır.

Çocuğunuza febril konvülziyon tanısı konduktan sonra uygulanacak tedavi doktorunuz tarafından belirlenip başlatılacaktır. Çocuğunuzdan tedavinin etkinliğin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla rutin bakılması gereken kan tahlili alınacak ve bu alınacak kandan aynı zamanda ghrelin, HSP-70 ve obestatin bakılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mehmet GÜNDÜZALP tarafından F.Ü. Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygıyla yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağı bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mehmet GÜNDÜZALP ’ı, 23335555–2344 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları’ndan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Ayırt etme yeteneği söz konusu olan hastanın kendisinin rızası alınacaktır.

Hastanın

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

7. ÖZGEÇMİŞ

1980’de Diyarbakır ili Çermik ilçesine bağlı Göktepe köyünde doğdum. İlkokulu köyde, ortaokulu Çermik’te liseyi Diyarbakır’da okudum.1997 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 1.5 yıl Ergani Mustafa Topalan Sağlık Ocağı’nda çalıştıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2005 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim.