

T1258



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

**FEBRİL KONVÜLZİYONLU
HASTALARDA İNTERLÖKİN-1 β VE
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR- α DÜZEYLERİ**

T1258/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ercan MIHÇI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tez Yönetmeni : Yrd.Doç.Dr.Şenay HASPOLAT

"Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 98.01.0103 05 Proje No İle Desteklenmiştir"

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2000

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Şenay HASPOLAT olmak üzere, Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Olcay YEĞİN'e, bana her zaman destek olan eşime, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler....

İÇİNDEKİLER

| | | |
|--------------------------|-------|----------------|
| Kısaltmalar | | 1 |
| Giriş ve Amaç | | 2 |
| Genel Bilgiler | | 3 - 20 |
| Olgular ve Yöntem | | 21 - 22 |
| Bulgular | | 23 - 25 |
| Tartışma | | 26 - 30 |
| Özet | | 31 - 32 |
| Kaynaklar | | 33 - 40 |

KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| İL | : İnterlökin |
| TNF | : Tümör nekrosis faktör |
| G- CSF | : Granülosit koloni uyarıcı faktör |
| GM-CSF | : Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör |
| M- CSF | : Monosit koloni uyarıcı faktör |
| TGF | : Transforming growth factor |
| NK | : Natural killer |
| İFN | : İnterferon |
| EEG | : Elektroensefalografi |

GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral korteksteki nöronların ani, paroksizmal ve aşırı elektriksel deşarjı sonucu ortaya çıkan konvülziyon çocukluk çağında en sık görülen nörolojik semptom olarak bilinir (1). Bir ay-altı yaş arası normal çocuklarda, santral sinir sistemi enfeksiyonu, akut elektrolit imbalansı olmaksızın ateş ile ortaya çıkan konvülziyonlar “febril konvülziyon” olarak tanımlanır (2).

Çocukluk çağında nöbetle başvuran hastaların, önemli bir kısmını febril konvülziyonlar oluşturmaktadır (1,3). Hastalığın etyolojisini açıklamak amacıyla literatürde pekçok çalışma olmasına karşın, febril konvülziyonun fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır

Ateş patogeneğinde sitokinler (TNF- α , İL-1) doğrudan sorumlu tutulmaktadır (4). TNF- α santral sinir sisteminde makrofaj, monosit ve astrositler tarafından (5), İL-1 β ise endotel hücreleri, mikroglialar, astrositler tarafından sentezlenir (6). SSS’de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle İL-1 β üretiminin artmış olduğu gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada amaç, febril konvülziyonlu ve febril ancak konvülziyonsuz çocuklarda, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve plazmada İL-1 β ve TNF- α düzeyleri ölçülerek, İL-1 β ve TNF- α ’nın febril konvülziyonlu çocuklarda, bir farklılık oluşturup oluşturmadığının gösterilmesidir.

GENEL BİLGİLER

FEBRİL KONVÜLZİYON

TANIMI: Bir aydan büyük çocuklarda, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya akut elektrolit imbalansı olmadan, ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan konvülziyon "febril konvülziyon" olarak tanımlanmaktadır (2). Ateşli hastalık sırasında, vücut ısısı 38,4 C° den yüksek olmalıdır, ancak bazı olgularda nöbet sonrasına kadar ateş yüksekliği görülmeyebilir (1).

İNSİDANS VE PREVALANS: Febril konvülziyon, çocukluk çağında ortaya çıkan epileptik sendromların sık görülen tipidir. Bu yaş grubundaki epileptik sendromların % 50'sini oluşturmaktadır. Prevalansı % 2-5 arasındadır. En sık 6 ay- 3 yaş arasında görülmektedir. Erkeklerde kızlardan fazla görülürken (8), 7 yaşından sonra izlenmemektedir (1).

EPİDEMİYOLOJİ: Febril konvülziyonun, Amerika ve Batı Avrupa toplumunda görülme sıklığı %2-4'iken, Japonya'da bu oran %9-10'a çıkmaktadır.

Febril nöbetlerin sıklıkla ateşli hastalığın ilk semptomu olduğu bilinmektedir (1).

Bazı çocuklar, febril konvülziyon için artmış bir risk taşırlar. Bir çalışmada, birinci derece veya ikinci derece akrabalarında febril konvülziyon geçirme hikayesinin olması, yenidoğan döneminde 30 günden fazla hastanede yatmış olması, nörolojik gelişme geriliğinin varlığı ve yoğun bakım desteği almış olması febril konvülziyon için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (8). Bu faktörlerden ikisini taşıyan çocuklar %28 oranında artmış risk altında bulunmuştur (1,8). Bir başka çalışmada, febril

konvülziyon için risk faktörü olarak, ateşin yükseklik derecesi ve pozitif aile öyküsü bulunmuştur. Gastroenteritler gibi bazı hastalıklar ile febril konvülziyonlar arasında ters bir ilişki vardır (9). Gebelik süresince annenin sigara kullanımının da febril konvülziyon gelişmesinde sınırdaki bir anlamlılığı olduğu gösterilmiştir (9).

Febril konvülziyonlar çoğunlukla basittir. Bir kez febril konvülziyon geçiren 428 çocuğun izlendiği bir çalışmada, olguların %16'sında fokal nörolojik bulgu, %14'ünde birden fazla nöbet geçirme ve %13'ünde nöbetin 10 dakikadan uzun sürmesi gibi en az bir kompleks özellik, toplam hastaların %35'inde bulunmuştur. Çocukların yaklaşık %6'sında en az iki kompleks özellik ve %1'inde üç kompleks özellik bulunmuştur. Febril status epileptikus, febril konvülziyonların sadece %5'inde oluşur ve bu tüm çocukluk çağı status epileptikusunun %25'ini oluşturur (10). Febril status epileptikusların üçte ikisi hayatın ikinci yılında oluşur (11).

FEBRİL KONVÜLZİYONUN FİZYOPATOLOJİSİ

Febril konvülziyonun fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Ateş tarafından konvülziyon başlatılmasında, yaşa özel artmış yatkınlık olduğu görülmektedir. Daha önceden ısının artış hızı sorumlu tutulmaktayken, yakın zamanda elde edilen verilerle, asıl etkenin en yüksek vücut ısısı değeri olduğu saptanmıştır (12,13). Genç ratlarda invitro şartlarda, ateş yükselmesi ile hipokampus ve amigdala kesitlerinde epileptiform aktivitenin gözlemlendiği görülmüştür (14,15). Nöronal migrasyon bozukluğu olan genç ratlarda yapılan çalışmalarda, hiperterminin hipokampal geri dönüşümsüz nöronal hasara yol açtığı gösterilmiştir (16).

Nöbetler infantlarda ve immatür deney hayvanlarında daha sık olarak görülmektedir. Bu gözlem gelişmekte olan beyinlerde nöbetlerin, daha sık olabileceğini düşündürmüştür (17). Substantia nigranın jeneralize nöbet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Substantia nigraya yayılan elektrografik nöbet aktivitesi, adult hayvanlarda artmış 2-deoksiglikoz geri alımına neden olurken, immatür hayvanlarda konvülziyon olduğu sırada, substantia nigrada çok az veya hiç metabolik aktivite saptanmamıştır. Bu durum, substantia nigranın fonksiyonel immatüritesinin, nöbet oluşumundaki etkisini açıklamaktadır (17).

Konvülziyon gelişmesine neden olarak düşünülen başka bir hipotez de, bu olgularda konvülsif eşiğin düşük olduğudur. Santral termoregülasyon ve nöropeptit ilişkileri araştırılmıştır. Hipertermi sırasında kortikal aminoasit konsantrasyon farklılıkları üzerinde durulmuştur. Konvülziyonlu ve konvülziyonsuz çocuklarda ateşin BOS glikoz konsantrasyonuna etkisini araştıran bir çalışmada; ateşli ve ateşsiz, konvülziyonlu ve konvülziyonsuz 4 farklı grup arasında kan glikozu ve BOS glikoz değerleri ateş ve konvülziyon durumunda incelenmiş, konvülziyonsuz ve konvülziyonlu ateşli çocuklarda, ateşsiz, konvülziyonsuz çocuklardan daha yüksek BOS glikoz değerleri bulunmuştur. Vücut ısısı ve BOS glikoz konsantrasyonu arasında doğrudan bir ilişki görülmüştür (18).

Febril konvülziyon etyolojisinde bildirilen bir diğer etken ise Human Herpes virüs tip 6 (HHV-6)'dır. Primer HHV-6 enfeksiyonu hastalarda klinik olarak daha çok exanem subitum, üst ve alt solunum yolları enfeksiyonu bulguları oluşturur. HHV-6 enfeksiyonlu çocukların enfeksiyonu olmayan çocuklara göre ilk febril konvülziyonu geçirme yaşlarının anlamlı olarak küçük olduğu ve sıklıkla bir yaş altında konvülziyon geliştirdikleri gösterilmiştir (19). Exanema subitumda,

%0,6'den %50'ye kadar değişen oranlarda febril konvülziyon geliştiği bildirilmiştir (20). Exantema subitumun, rekurren febril konvülziyonlar için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Febril konvülziyonlu çocukların BOS'larında HHV-6'nın gösterildiği ve latent olarak kalıp febril konvülziyonda aktive olduğu düşünölmektedir (21,22).

Akut ateşli hastalıklar sırasında, elektrolit ve su dengesinde bozukluk gelişir, özellikle hiponatremi ateşli hastalıklar sırasında çocukta konvülziyon yapan predispozan bir faktördür. Bununla birlikte BOS elektrolit değişikliğinin etkisi bilinmemektedir. Bundan yola çıkarak yapılan çalışmada, serum ve BOS elektrolit ve su dengesinin, konvülziyonlara ve ateşe olan etkisi araştırılmış; ateş sırasında BOS elektrolit konsantrasyonu ve osmolalite değişikliği görölrken, konvülziyonlu hastalarda bir değişiklik saptanamamıştır (23). BOS osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonları konvülziyonu olsun veya olmasın ateşli çocuklarda, ateşsiz çocuklardan düşük bulunmuştur. Vücut ısısıyla, serum osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu arasındaki negatif korelasyon, artmış vücut ısısının düzenleyici rolünü göstermiştir. Basit febril konvülziyonların nedenini açıklamada BOS osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu kesin bilgi vermemiştir (23). Arjinin-vazopressin (AVP), ateşin düzenlenmesi ve beyine su geçişi gibi bazı santral kaynaklı olaylarda regölatör bir rol almaktadır. AVP'nin su dengesinin kontrolü ve ateş yüksekliği süresince olası konvülziyon gelişimine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, febril konvülziyonlu ve konvülziyonsuz çocuklarda plazma ve BOS AVP konsantrasyonları ölçöldüğünde, febril konvülziyonlu çocuklar diğer gruplarla karşılaştırıldığında BOS AVP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (24).

Hipotalamik ve hipofizer hormonlar nörotransmitterler gibi davranarak vücutta birçok fonksiyonları kontrol ederler. Hipofizer

hormonlardan biri olan prolaktin sekresyonunun, konvülziyon etyolojisinde en önemli nörotransmitterlerden olan gamma amino bütirik asit (GABA) tarafından inhibe edildiği saptanmıştır ve bunun fizyolojik önemi bulunmuştur (25). Çalışmalarda konvülziyonlu çocuklarda geçici bir hiperprolaktinemi olduğu, serum prolaktin düzeylerinin daha sonra normal değerlere döndüğü gösterilmiştir (26,27). Bu sonuçtan yola çıkarak febril ve afebril konvülziyonlu çocuklarda serum prolaktin düzeyleri bakıldığında, febril konvülziyonda, postiktal prolaktin düzeylerinin, bazal prolaktin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (26-28).

Çinko, önemli bir inhibitör nörotransmitter olan, gamma aminobütirik asit (GABA)'in sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilazın aktivitesini etkilemektedir (29).

Febril konvülziyonlu çocuklarda serum ve BOS'ta çinko düzeylerindeki değişiklikleri saptamak amacıyla yapılan çalışmada, serum ve BOS çinko düzeyi ile ateşin süresi ve yüksekliği arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. İnfeksiyöz hastalıklar boyunca serum ve BOS çinko düzeyleri azalırken, bu düşüşün febril konvülziyonlu çocuklarda daha belirgin olduğu görülmüştür (30).

Histamin, santral sinir sisteminde termoregülasyon ve konvülziyon kontrolünde yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada febril ve afebril konvülziyonlu çocuklarda BOS'ta histamin düzeyleri karşılaştırıldığında, BOS histamin konsantrasyonunun nöbetsiz febril çocuklarda, febril konvülziyonlu çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç santral histaminerjik nöron sisteminin ateşli çocuklarda konvülziyon gelişiminin inhibisyonunda rol aldığını düşündürmüştür. Bu nedenle antihistaminiklerin predispozan ajanlar arasında olduğu düşünülmektedir (31). Febril konvülziyon için

predispozisyon yaratan diğer faktörler; ateşin yükselme hızı, sıvı-elektrolit imbalansı, bakteriyel toksinler ve yüksek doz penisilindir (32).

Ateş oluşumunda rol alan IL-1'in sentezi, N-3 poliansatüre yağ asitleri tarafından azaltılmaktadır. Buna dayanarak febril konvülziyonların önlenmesinde N-3 poliansatüre yağ asitlerinin kullanılabileceği hipotezi öne sürülmüştür (33).

Febril konvülziyonda aile öyküsü pozitifliğinin yüksekliği (%30) nedeni ile genetik geçiş üzerinde de durulmaktadır. Pozitif aile hikayesi olan çocuklarda basit febril konvülziyon ve rekürren febril konvülziyon geçirme sıklığı daha fazladır. Multifaktöryel geçişin etkili olduğu da düşünülmektedir. İnkomplet penetrasyon gösteren, otozomal dominant geçiş olabileceği bildirilmiştir. Ancak febril konvülziyon için kesin bir gen veya lokus tespit edilememiştir. Febril konvülziyonlu geniş aile serilerinde, bazı olgularda, 8 ve 19. kromozomdaki genler ile ilişkisi görülmüştür (1).

Ayrıca febril konvülziyonlu çocukların prenatal ve perinatal hikayelerinde, kronik hastalığa sahip ve subfertil anne insidansının arttığı da görülmüştür. Gebelikte maternal tedavi, ilk veya ikinci trimestirdeki kanama, düşük doğum ağırlığı, vaginal doğumdan daha çok sezeryan doğum hikayesi sık görülmektedir (34).

KLİNİK BULGULAR: Konvülziyon, vücut ısısının hızla 39C° ve üzerine çıkmasıyla oluşur. Konvülziyonun tipik olarak süresi birkaç saniyeden on dakikaya kadar uzayabilir; jeneralize tonik-klonik tiptedir ve bunu bir postiktal dönem izler. Febril konvülziyonların, 15 dakikadan daha uzun süren tekrarlarının olması halinde, organik zeminde gelişmiş toksik ve infeksiyöz nedenler araştırılmalıdır (17). Olgularda tanı sırasında ateş odağı bulunmaya çalışılır ve öncelikle altta yatan sepsis, menenjitis gibi önemli bir akut infeksiyonun olup olmadığı tespit edilmelidir. Febril konvülziyon

tanısı almış olan çocukların %2-5'inde menenjit saptanmıştır (1). Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına bağlı ateş ve konvülziyon geçiren çocuklarda, konvülziyon sonrası hasta tamamen normale dönmez. Febril konvülziyonlarda ise hasta nöbet arası dönemlerde genelde normaldir. Febril konvülziyonlar ateşin yükseldiği ilk günlerde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, ateş uzun süre devam edip, konvülziyon daha sonra ortaya çıkmışsa LP yapma endikasyonu doğmaktadır. Ateş odağı bulunamayan, şüpheli 1 yaş altı, devamlı letarjik olan, ilk kez kompleks febril konvülziyon geçiren, önceden antibiyoterapi almasına rağmen ateşi devam eden olgulara, olası menenjit ön tanısı nedeni ile lomber ponksiyon yapılmalıdır (17). Ateş kaynağı olarak, sıklıkla üst solunum yollarına bağlı viral enfeksiyonlar, roseola infantum ve akut otitis media saptanmıştır (17). Ayrıca shigellozis de 5 yaş altı çocuklarda febril konvülziyon oluşturabilir (34).

Febril konvülziyonlar özelliklerine göre başlıca iki grup altında toplanmaktadır:

1. Basit Tip Febril Konvülziyonlar
2. Komplike Tip Febril Konvülziyonlar

Basit Tip Febril Konvülziyonlarda:

- Nöbetler jeneralizedir.
- 15 dakikadan daha az sürelidir.
- Aynı gün içinde tekrarlamaz.
- Ailede febril konvülziyon öyküsü vardır.

Komplike Tip Febril Konvülziyonlarda:

- Nöbet süresi 15 dakikadan daha uzun sürer.
- Nöbet fokaldır.
- Postiktal nörolojik defisit gözlenebilir.

- 24 saat içinde birden fazla nöbet tekrarı olabilir.

AYIRICI TANI: Rigor(ateşin yükselişi sırasında bebeğin titremesi), katılma nöbeti, selim paroksizmal vertigo, tetani veya temper tantrum, febril konvülsiyonla karışabilir (34).

TAKİP VE TEDAVİ: Febril konvülsiyonlu hastanın acil müdahalesi diğer konvülsiyonlar gibidir. Nörolojik muayene ve laboratuvar tetkikleri (Serum glikoz, kalsiyum, magnezyum vb.) yapılmalıdır.

Febril konvülsiyonlarda EEG'nin takip ve tedavide yeri yoktur (32).

Beyin omurilik sıvısının incelenmesi, infeksiyöz süreç, subaraknoid kanama ve demyelinizan hastalıkları ekarte etmeye yardımcı olur.

Tedavi uzun süreli ilaç veya aralıklı koruyucu tedavi olarak değerlendirilebilir. Uzun süreli ilaç tedavisi, basit febril konvülsiyonlarda kullanılmamaktadır.

İntermitan tedavi, çocuk ateşlendiği sırada, antipiretik ve ateş düşürücü önlemler yanında rektal diazepam verilmesi şeklinde yapılmaktadır. Günde iki kez, ateş 38°C'ye ulaştığında konvülsiyon görülmeden uygulanır (32).

SİTOKİNLER

Antijenle karşılaşımından sonra, antijenden etkilenen hücreler, antijeni sunan hücreler ve antijene özgül yanıt geliştirebilen lenfositler bir dizi büyüme ve farklılaşma veya aktivasyon faktörleri salarlar. Bu moleküllerin değişik hücrelerden salınanlarına sitokin, lenfositlerden salınanlara ise lenfokin denir.

Sitokinler 4 ana grup altında toplanır:

- A) İnterlökinler (İL-1,İL-2 vb.) ,
- B) İnterferon (α , β , γ) ,
- C) Tümör nekrosis faktör (α , β), TGF- β ,
- D) Koloni uyarıcı faktörler (G-CSF, GM-CSF).

Sitokinler vücudun her tarafında üretilir ve işlev görürler, ancak öncelikle makrofaj ve lenfositler tarafından üretilirler. Bu moleküller birbirlerinden farklı olmasına rağmen, bazı ortak özellikleri vardır:

- A) Hepsisi küçük molekül ağırlıklıdır (< 80 kDa) ve glikolizedir,
- B) Hemen hepsi immunitede rol oynar, inflamasyonu düzenler, oluşan yanıtın şiddet ve süresini belirlerler,
- C) Genelde lokal olarak oluşturulurlar ve o bölgede etkili olurlar, hormonlar gibi endokrin etki göstermezler,
- D) Son derece aktif moleküllerdir ve pikomolar yoğunluklarda etkili olurlar,
- E) Yüksek affiniteli hücre reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar ki, bu reseptörler hücre yüzeyinde genelde düşük sayıdadır (hücre başına 10- 10000),
- F) İnterlökinlerin hücre yüzeyine bağlanması, o hücrenin RNA, protein sentezi ve davranışını etkiler,
- G) Her bir interlökin'in etkisi; yoğunluğu, etkilediği hücre tipi ve o sırada ortamda bulunan diğer interlökinlere bağlı olarak değişkenlik gösterir,
- H) İnterlökinler bir etkileşim ağı oluşturup, bir interlökin diğerinin salınmasına, reseptörlerinin oluşmasına veya sayısının artmasına, etkisinin artırılmasına veya durdurulmasına neden olabilir. Ayrıca salgılandıkları hücreyi de etkileyebilirler (otokrin etki) (4).

Pikomolar konsantrasyonlarda bile hedef hücrelerde etkilerini göstermeleri, biyoyöntemler ile sitokinlerin saptanmasını kolaylaştırmakta ancak bunların saf olarak elde edilmelerini zorlaştırmaktadır. Geliştirilen çeşitli teknik yöntemler ile sitokinlerin tanımlanması mümkün olmuştur.

Bu yöntemler;

- 1) Hücre klonlanması (sınırlı sayıdaki sitokinlerin büyük miktarlarda üretilmesini sağlamıştır),
- 2) Yüksek performanslı sıvı kromatografisi,
- 3) Monoklonal antikorların nötralizasyon ve tespit etmede kullanılması,
- 4) Gen klonlanması tekniğidir (35).

İlk kez 1940'lı yıllarda endojen pirojen olarak tanımlanan İL-1'in, 1984 yılında bugün bilinen 2 tipi, İL-1 α fare makrofajlarından, İL-1 β ise insan monositlerinden elde edilmiştir. İL-1 α ve İL-1 β genleri 2. Kromozom üzerindedir. İL-1 α 271 aminoasit, İL-1 β 269 aminoasit içerir. İL-1 sentezi yapan pekçok hücre belirlenmiştir; bunlar makrofaj/monositler, polimorf nüveli lökositler, T ve B lenfositleri ve NK hücresi başta olmak üzere endotel hücresi, mikroglia, astrosit, keratin hücresi, fibroblast, sinoviyal, intestinal, gingival, servikal ve lösemik hücrelerdir. İL-1 α ve İL-1 β önce molekül ağırlığı 31000 dalton olan bir propeptid olarak sentezlenir, daha sonra enzimatik olarak parçalanarak hücrenin dış membranında veya ilerisinde molekül ağırlığı 17000 dalton olan matür sitokinlere dönüşür. Her ikisi de birçok hücre tipinde, yaygın olarak bulunan aynı özgün plazma membran reseptörüne bağlanır. Reseptörlerin sayısı, T lenfositleri üzerinde 50 veya daha az, fibroblast üzerinde ise birkaç bin olmak üzere değişkenlik gösterir. İnsanda iki tip reseptör klonlanmıştır. Bu iki reseptör arasındaki temel fark aminoasit sayısıdır. Tip 1 reseptörün sitoplazmik kısmı 213 aminoasit taşırken, Tip 2 reseptörün sitoplazmik kısmı 29 aminoasit taşır.

Sinyal sadece Tip 1 reseptöründen taşınır. Tip 2 reseptörün rolü ise henüz belli değildir. Bu çözünür İL-1 Tip 2 reseptörü inflamasyon sırasında seruma salınır, İL-1 β 'ya daha güçlü bağlanır ve inflamasyon olan alanlarda İL-1 β 'nın endojen inhibitörü olarak hareket ettiği ileri sürülmektedir (36).

İnsan periferik kan monositlerinde İL-1 β miktarı, İL-1 α 'ya göre 25-50 kat daha fazladır. Her iki İL-1'in aynı transkripsiyon kontrolü olduğu kabul edilmektedir. Antijen, toksin, inflamasyon ve doku hasarında İL-1'in RNA transkripsiyonu 15 dakika içinde gözlenir, salınımı 3-4 saatte en üst düzeye ulaşır, 6-8 saat devam eder ve sonrasında hızla azalır. Uyarının yapısına göre, İL-1 öncelikle intraselüler aralığa ya da ekstraselüler ortama salınır. Lateks parçacıkları, lipopolisakkaritler hem intra hem de ekstraselüler ortama, silikon ve forbol miristat asetat ise ekstraselüler alana İL-1 salgılanmasını sağlar. Hücrelerde İL-1 salgılanmasını düzenleyen intrinsek faktörler belirlenememiştir (37).

İL-1, herhangi bir uyarın olmadığı halde bazı dokularda saptanmıştır. Örneğin amniotik sıvı ve idrarda belirli oranda İL-1 vardır. Menstruasyonun luteal fazında ve zorunlu eksersizlerde insan plazmasında İL-1 düzeyi artmıştır (35). İL-1 transkripsiyonu diğer sitokinler tarafından da kontrol edilir. TNF, GM-CSF ve M-CSF, İL-1 üretimini artırır. Endotoksin yokluğunda, interferon- γ İL-1 sentezini uyarmaz. Diğer taraftan interferon- γ , TNF veya endotoksin tarafından uyarılan İL-1 sentezini düzenler. İL-4, İL-6, İL-10 ve TGF- β ise İL-1 transkripsiyonunu baskılar. Kortikosteroidler, İL-1'i transkripsiyon ve ön sentez aşamasında baskılamakta, transkripsiyonun sonunda az etkilidir (35).

Deneysel çalışmalarda İL-1'in sistemik enjeksiyonu sonucu hipotansiyon, miyokard hasarı, laktik asidoz, akciğer ödemi, şok ve ölüm gözlenmiştir (37). Erişkinlerde multiple sklerozlu vakalarda İL-1 β ve TNF- α 'nın demyelinizan plak alanlarında gözlenmiş olması, bu mediatörlerin

lokal üretimi ve birikimini göstermektedir (38). İL-1'in santral sinir sistemine enjeksiyonu hemoraji, ödem ve hasara, astrositleri aktive ederek bu hücrelerin proliferasyonuna ve skara neden olur. Ayrıca TNF ve nitrik oksit sentetaz salınımını da uyarır. Salınımı artan İL-1 ve TNF ise gliozis oluşumuna yol açar.

İL-1 reseptörü kendine özgüdür, 60-80 kDa ağırlığında ve glikoprotein yapısındadır (35). İL-1'in α ve β formları aynı reseptörü uyarmalarına rağmen bağlanma yerlerinde farklılıklar vardır. İL-1 β , İL-1 α 'ya göre reseptöre 25-50 kat daha fazla bağlanır (37).

Lipoprotein, lipid ve α -2 makroglobülin doğal olarak İL-1 aktivitesini baskılar. Bu moleküller, ayrıca İL-2, İL-6 gibi sitokinleri de baskılar (35). Tüm hücrelerde İL-1'in yanıt oluşturabileceği reseptör vardır (39). İL-1'in apoptozis esnasında makrofajlardan salındığı ileri sürülmektedir (40).

İNERLÖKİN-1'İN BİYOLÖJİK ETKİLERİ:

- 1) İmmunolojik etkileri: İL-1'in oluşumu, antijenlere veya enfeksiyona maruz kalan birçok hücrenin etkileşimi ile olmakta iken etkisini de birçok hücre üzerinde göstermektedir. Doğal öldürücü hücrelerin (NK), sitosidal aktivitesini artırır. Polimorf nüveli lökositlerin metabolik aktivitesini ve İL-1'in oluştuğu tarafa doğru kemotaksisini artırır. Endotelde adhezyon molekülleri ve prokoagulan aktiviteyi sağlar ve permeabiliteyi artırır. Makrofajların, prostaglandin üretimini ve sitosidal aktivitesini artırır. Diğer yandan kemotaksisi de stimüle eder. Yardımcı T hücrelerinin proliferasyonu, İL-2 reseptör ekspresyonu ve sitokin salınımını artırır. B lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşması ile

birlikte antijen tanıyan hücrelerin diğer sitokinlerle etkileşerek uyarılmasını ve düzenlenmesini sağlar (40).

- 2) Hematopoez üzerine etkileri: Hematopoezin çeşitli aşamalarında etkili olur. GM-CSF, G-CSF, İL-3 ve diğer sitokinlerin üretimini uyarır.
- 3) Endokrinolojik etkileri: Pankreas adacık hücreleri İL-1 ile inkübe edildiğinde, insülin üreten beta hücrelerinde sitotoksik etki gözlenmiştir. Yine düşük doz İL-1'in sistemik enjeksiyonu sonucu hipoglisemi gözlenir. Düşük doz İL-1 spermatogenezi artırırken, yüksek dozda baskılar. İL-1'in intravenöz enjeksiyonu ile ACTH, vazopressin ve somatostatin düzeyleri artarken, prolaktin düzeyi azalır (37).
- 4) Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Sistemik olarak salgılanan İL-1'in, beyin omurilik sıvısına geçtiği gösterilmiştir(41). Ancak beyinde endojen olarak nöron ve mikroglial hücrelerinden salgılanarak uyku, ateş ve iştahsızlık oluşumunda rol alır (37).
- 5) Karaciğer üzerine etkiler: İL-1, İL-6 yapımını uyararak akut faz proteinlerinin yapımını artırır. İL-1 normal karaciğer proteinlerini 2-3 kat artırırken patolojik proteinleri 100-1000 katı artırır. Örnek olarak, sekonder amiloid gelişiminden sorumlu amiloid A proteini sayılabilir. Ayrıca hepatositlerden fibrinojen, kompleman bileşikleri, faktör B ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin salınımını uyarır. Albumin, transferrin ve lipoprotein lipaz'ı kodlayan RNA'nın transkripsiyonunu azaltır (37).
- 6) Böbrek üzerine etkileri: Farelerde sistemik İL-1 enjeksiyonu, sodyum atılımını artırmaktadır. Bu etki böbrek kan akımına bağlı değildir. Mezangiyal hücrelerde çoğalma, araşidonik asit metabolizması ve süperoksit üretiminde İL-1'in etkisi

gösterilmiştir. İmmün kompleks glomerulonefriti ve lupus nefriti oluşmasında rolü olduğu belirlenmiştir (37).

- 7) Vasküler etkileri: Sistemik İL-1 enjeksiyonu ile hayvanlarda hipotansiyon, azalmış vasküler direnç, miyokard hasarı, laktik asidoz, akciğer ödemi, şok ve ölüm gözlenmiştir (37).
- 8) Diğer etkiler: Kollagen sentezini ve osteoblast aktivasyonunu artırır. Kronik hastalıklarda negatif azot bilançosu ve kas erimelerinde rolü belirlenmiştir (37).

İnterlökin-1 ile aynı pekçok sistemik özelliği olan sitokin, tümör nekrozis faktör (TNF) veya kaşektindir. Monosit/makrofajlardan üretilen TNF- α , NK ve T-lenfositler tarafından üretilen ise TNF- β olarak adlandırılır. Moleküler açıdan birbirlerine çok benzerler ve aynı biyolojik özelliği gösterirler, ancak TNF- α iltihabi olaylarda çok önemli rol oynar. TNF ayrıca İL-1 gibi pekçok hücreden salgınır (damar endoteli, astrosit, mikroglia...). Enfeksiyöz ajan varlığı veya doku hasarında 4-8 saat içinde TNF artışı gözlenip 16-24 saatte en üst seviyeye ulaşır. Uyarının devamlılığına göre salınımı sürer (42).

İnsanda TNF- α geni 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir. TNF- α 157 aminoasit içerir. TNF'ün α ve β formları, aynı reseptöre bağlanır ve immunolojik etkileri çakışmaz (35). TNF- α , 17 kDa ağırlığında bir molekül olup, biyolojik olarak aktif olan homotrimerdir. TNF- α 'nın üretilmesine sebep olan faktörler; bakteriler, virüsler, sitokinler (GM-CSF, IL-1, IL-2, İFN- γ), immunkompleks-kompleman sisteminde C5a ve reaktif oksijen radikalleridir. TNF- β ise 25 kDa ağırlığında aktive T ve B hücrelerinden sekrete edilen bir proteindir. Transmembran proteinlerine bağlandığı zaman etkili olur (40). Her bir hücre yüzeyinde TNF için sayısı 1000 ile 10000 arasında değişen reseptör saptanmıştır. TNF reseptörü 80 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Hedef hücrelerde interferon- γ , TNF

reseptör sayısını arttırarak etkisini düzenler (35). TNF'in hücrelerden salınmasını düzenleyen intrinsek faktörler halen bilinmemektedir.

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖRÜN BİYOLOJİK ETKİLERİ:

- 1) İmmunolojik etkileri: TNF, T lenfositlerinde İL-2 reseptör tanımlanmasını arttırır. Lenfokin üretimini uyandır. B lenfosit çoğalması ve antikor üretimini sağlar. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonu, nötrofil kemotaksisini arttırır. Monosit ve makrofajlarda prostoglandin, İL-1, İL-6, GM-CSF ve İL-8 yapımını uyandır. MHC klas-II antijeninin tanımlanmasını arttırır (35).
- 2) Hematolojik etkileri: TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını engeller. Endotelyal prokoagulan aktiviteyi arttırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar (43).
- 3) Vasküler etkileri: Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut renal tubuler nekroz, endotelyal düzeyde pıhtılaşma ve yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir. TNF infüzyonu ile oluşan hipotansiyon doza bağımlıdır (43).
- 4) Karaciğer üzerine etkileri: Ateş ve inflamasyona yanıtta önemli rolü olan akut faz reaktanlarının oluşumunu sağlar. Sitokrom P450, plazma demir ve çinko düzeylerini azaltırken, kompleman C3 ve plazma bakır düzeylerini arttırır (43).
- 5) Diğer etkileri: Bakteri, virus ve tümör hücreleri üzerine öldürücü etkisi vardır. Kemik dokusunda, kollagenazı arttırarak kemik resorpsiyonuna yol açar. Yağ dokusunda, lipoprotein lipaz düzeyini azaltarak lipolizi arttırır (35).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE SİTOKİNLER:

Sitokinlerin santral sinir sistemindeki fizyolojik rolleri:

- 1- Proliferasyonun kontrolü
- 2- Hücre farklılaşması ve fenotip kontrolü
- 3- İnflamatuar yanıt ve ateşin düzenlenmesi
- 4- Sitotoksik ve fagositik hücrelerin kontrolü
- 5- Yara iyileşmesi.

Merkezi sinir sistemi gelişiminde sitokinler, Nerve Growth factor (NGF) gibi büyüme faktörleri, nöronal dokuların büyüme, farklılaşma ve yaşamalarında rol oynar.

Proinflamatuar sitokinler infeksiyon sırasında aktive makrofajlardan salınarak ateş oluşumunu, davranış değişikliklerini kontrol ederler. Hipofiz, hipotalamus ve hipokampüste etkili olurlar. Bunun sonucu olarak hipotalamik, hipofiz-adrenal eksenini aktive ederler. Buna ek olarak iştahsızlık ve uyku oluştururlar. İmmun sistem ile nöroendokrin sistemler arası ilişkiyi sağladığı bilinen sitokinler İL-1 α , İL-1 β ve İL-6'dır. Bu sitokinler hipofiz hormon salınımını etkiler.

Ayrıca beyin travması sonrası merkezi sinir sisteminde sitokin üretimi olduğu saptanmıştır. Travmaya yanıt olarak mikroglia ve astrositler aktif hale gelir. İL-1 neovaskülarizasyonu, astrosit proliferasyonunu ve skar oluşumunu artırır. Ayrıca İL-1 β eksitotoksositeye bağlı beyin hasarından sorumlu olan mediatör olarak tanımlanmış olup, invitro çalışmalarda İL-1 β aracılığı ile oluşan nörodegenerasyonda mikroglia hücrelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (44).

İL-1 β santral sinir sisteminin gelişmesinde ve nöroimmun yanıt oluşturmada rol oynar. İL-1 β 'nin değişik yanıtlar oluşturmada neden, farklı veya spesifik hücre tiplerine, farklı mekanizmalarla aktivite kazandırmasına dayanabilir. Örneğin C6 astrositler normalde fizyolojik olarak İL-1 sistemi moleküllerini (İL-1 β , İL-1ra, İL-1RI) salgılar (45). Özellikle santral sinir sisteminin iskemisi ve inflamasyonu ile sitokinleri ilişkilendiren çalışmalarda, proİL-1 β 'dan, aktif İL-1 β oluşumunu sağlayan, bir sistein proteazı olan interlökin-1 dönüştürücü enzim aktivitesinin hipoksik iskemide arttığı gösterilmiştir (46). İL-1 β beyin hücrelerinin apoptozisinde kısmen nitrik asit oluşumunda indükleyerek rol oynamaktadır (47).

Konvülziyon gelişimi ile ilişkilendirildiğinde deneysel olarak konvülziyon sonrasında hipokampustaki sitokin protein miktarı ve İL-1 β gen ekspresyonunda artış ve bunun sonucunda da hipokampal glutamat salınımında azalma gösterilmiştir. Buda İL-1 β 'nin glutamat salınımı üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğunu düşündürmüştür (48). Deneysel olarak rat hipokampuslarına fokal kainat uygulanması ile İL-1 β immun reaktivitesi ve mikrogliaların elektrografik olarak konvülziyonu şiddetlendirici etkisi araştırılmış ve hipokampusta, mikroglia benzeri hücrelerde İL-1 β üretildiği ve uzun süre sonra da glutaminerjik nörotransmitterler ile yer değiştirerek, hipokampal elektroensefalografi (EEG) değişikliği yaptığı gösterilmiştir (49).

TNF- α 'nın santral sinir sisteminin iskemisinde arttığı ve akut neonatal beyin hasarından sorumlu olduğu ve bunun da endojen salınımına bağlı geliştiği gösterilmiştir (50,51). TNF- α 'nın oligodentosit ve myelinde nekrozise neden olduğu, vasküler endotelde hasar yaptığı ve kan beyin bariyerinden geçişi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (52). Yapılan deneysel çalışmaların sonucunda TNF- α 'nın *in vivo* olarak makrofaj, mikroglia ve

Schwann hücrelerini aktive ettiği, oksijen radikalleri, nitrikoksit salınımına ve myelin hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Aynı şekilde astrositler üzerinde nitrik oksid sentetaz induksiyonuna ve proliferasyonuna yol açarken, oligodentrositlerde apoptozise ve demyelizasyona yol açar (53).

Ayrıca BOS'daki TNF- α düzeyi çocukluk çağındaki akut bakteriyel menenjitli ve aseptik menenjitli hastalarda karşılaştırıldığında, akut bakteriyel menenjitli hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak, bu BOS bulguları ile bakteriyel veya viral etkeni ayırmak kesin olarak mümkün değildir, sadece kısa sürede (0,5-1 saat gibi) BOS'da TNF- α ölçülebilmesinin tanısal kolaylık sağlayabileceği bildirilmiştir(54,55,56).

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı acil servisine 1997 Şubat-Ocak 2000 tarihleri arasında başvuran, febril konvülziyon tanımına uyan ve ateş etyolojisi araştırılmak için lomber ponksiyon yapılan 29 hasta, kontrol grubuna ise febril konvülziyon yaş sınırları içinde olup, ateş odağı bulunamayan, odağın saptanması amacıyla lomber ponksiyon yapılan konvülziyonsuz ateşli 15 hasta alındı. Hastaların febril konvülziyon dışında başka bir santral sinir sistemi hastalığı olmaması, ateşin 38°C'nin üstünde olması ve konvülziyonun altı saat içinde geçirilmiş olması şartları tüm hastalarda arandı. Hastaların kan ve BOS örnekleri steril tüplere alındı, kan örnekleri 10 dakika boyunca 600 devirde santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrılıp, BOS ve kan örnekleri TNF- α ve IL-1 β çalışılana kadar -50 derecede donduruldu. TNF- α ve IL-1 β düzeylerini saptamak için sitokinlere spesifik ELİZA kitleri (TNF- α için Photometric Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay Boehringer Mannheim, IL-1 β için Photometric Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay Boehringer Mannheim, Germany) ve ELİZA yöntemi kullanıldı. Test edilecek sitokin düzeyi için monoklonal antikorlarla kaplı olan plastik plakalara standartlar ve plazma örnekleri konularak inkübatöre alındı. Bağlanmayan antikor enzim substratını ortamdaki uzaklaştırmak için plakalar yıkandı, araştırılacak substrat eklendi ve yeniden inkübatöre alındı. Reaksiyon sülfirik asitle durdurularak plakalar uygun dalga boyunda okundu. Her sitokin için ölçülen standart düzeyler alınarak eğriler elde edildi.

Standart eğri aralığı TNF- α için (20-800pg/ml), IL-1 β için (5-700pg/ml) idi.

Duyarlılık alt sınırı TNF- α için 12pg/ml, IL-1 β için 5 pg/ml idi.

Febril konvülsiyonlu ve kontrol gruplarının verileri iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, veriler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon kat sayısı ile değerlendirildi. Anlamlılık açısından sitokin düzeylerinin \pm standart sapması alındı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları febril konvülsiyonlu grupta 8 ay- 4 yaş arasında (ortalama $21,2 \pm 10,6$ ay), kontrol grubunda 8 ay- 6 yaş arasındaydı (ortalama $25,6 \pm 19,8$ ay). Febril konvülsiyonlu hastaların 19'u (% 65) kız, 10'u (% 35) erkek idi. Kontrol grubunda ise 6 kız (% 40), 9 erkek (% 60) hasta vardı. Febril konvülsiyonlu hastaların sonuçları tablo 1'de, kontrol grubunun sonuçları ise tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Febril konvülsiyonlu hastaların BOS ve plazma sonuçları

| Vaka No | YAŞ | CİNS | BOS PROTEİN | BOS GLİKOZ | KAN GLİKOZ | PLZ IL-1 β | BOS IL-1 β | PLZ TNF α | BOS TNF α |
|---------|-------|------|-------------|------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 15 AY | E | 15 | 82 | 155 | 29 | 28 | 30 | 20> |
| 2 | 24 AY | K | 9,9 | 106 | 153 | 17 | 26 | 22 | 20> |
| 3 | 48 AY | K | 21 | 85 | 187 | 24 | 24 | 35 | 20> |
| 4 | 11 AY | K | 3,56 | 56 | 98 | 22 | 25 | 26 | 20> |
| 5 | 16 AY | K | 18,5 | 55 | 131 | 18 | 23 | 31 | 20> |
| 6 | 18 AY | E | 18 | 77 | 132 | 8 | 19 | 32 | 20> |
| 7 | 36 AY | E | 23,4 | 87 | 161 | 22 | 28 | 47 | 20> |
| 8 | 11 AY | E | 15 | 75 | 110 | 20 | 23 | 35 | 20> |
| 9 | 19 AY | E | 6,6 | 65 | 140 | 20 | 26 | 75 | 20> |
| 10 | 17 AY | K | 19 | 66 | 119 | 22 | 24 | 125 | 20> |
| 11 | 36 AY | K | 10 | 94 | 134 | 18 | 22 | 30 | 20> |
| 12 | 26 AY | K | 16,4 | 59 | 79 | 11 | 12 | 32 | 20> |
| 13 | 27 AY | K | 20 | 61,3 | 148 | 28 | 25 | 21 | 20 |
| 14 | 10 AY | K | 28,6 | 46 | 80 | 19 | 23 | 20> | 20> |
| 15 | 18 AY | E | 15 | 95 | 115 | 22 | 24 | 30 | 20> |
| 16 | 13 AY | K | 25,7 | 72 | 149 | 16 | 19 | 25 | 20> |
| 17 | 24 AY | K | 18 | 59 | 85 | 17 | 21 | 23 | 20> |
| 18 | 30 AY | K | 12,1 | 60 | 82 | 20 | 26 | 50 | 21 |
| 19 | 24 AY | K | 10,8 | 86 | 107 | 13 | 17 | 27 | 20> |
| 20 | 31 AY | K | 15,3 | 89 | 150 | 28 | 26 | 52 | 31 |
| 21 | 48 AY | K | 6,2 | 63 | 67 | 20 | 22 | 40 | 20> |
| 22 | 18 AY | K | 5,4 | 56 | 115 | 23 | 30 | 90 | 24 |
| 23 | 8 AY | K | 8,1 | 70 | 120 | 17 | 18 | 45 | 20> |
| 24 | 18 AY | E | 5,5 | 102 | 236 | 21 | 22 | 20> | 20> |
| 25 | 10 AY | K | 5,9 | 61 | 115 | 28 | 26 | 28 | 20> |
| 26 | 11 AY | E | 20,4 | 86 | 115 | 18 | 16 | 30 | 20> |
| 27 | 19 AY | E | 4,2 | 79 | 129 | 23 | 23 | 114 | 20> |
| 28 | 10 AY | E | 4,9 | 72 | 121 | 27 | 27 | 24 | 20> |
| 29 | 19 AY | K | 9 | 73 | 163 | 26 | 26 | 24 | 20> |

Tablo 2. Kontrol grubu hastaların BOS ve plazma sonuçları

| İSİM | YAŞ | CİNS | BOS PRO | BOS GLI | K.Ş. | PLZ. İL-1 β | BOS İL-1 β | PLZ. TNF | BOS TNF |
|------|-------|------|---------|---------|------|-------------------|------------------|----------|---------|
| 1 | 24 AY | K | 6 | 68 | 114 | 5> | 10 | 38 | 20> |
| 2 | 24 AY | E | - | - | - | 7 | 17 | 29 | 20> |
| 3 | 36 AY | E | - | - | - | 15 | 16 | 24 | 20> |
| 4 | 6 AY | E | - | 69 | 93 | 88 | 16 | 23 | 20> |
| 5 | 60 AY | E | 19,4 | 61 | 108 | 88 | 16 | 21 | 20> |
| 6 | 9 AY | K | 10,5 | 62 | 85 | 17 | 18 | 20> | 29 |
| 7 | 12 AY | E | - | - | - | 7 | 19 | 20> | 20> |
| 8 | 7 AY | K | 7,8 | 54 | 105 | 6 | 18 | 30 | 20 |
| 9 | 36 AY | E | - | - | - | 9 | 14 | 76 | 20> |
| 10 | 8 AY | E | 5,2 | 80 | 100 | 17 | 18 | 34 | 20> |
| 11 | 30 AY | K | 14,6 | 60 | 90 | 17 | 19 | 60 | 20 |
| 12 | 8 AY | E | - | - | - | 16 | 17 | 76 | 20> |
| 13 | 48 AY | E | 6,3 | 93 | 125 | 10 | 23 | 466 | 20> |
| 14 | 60 AY | K | - | - | - | 16 | 20 | 64 | 24 |
| 15 | 24 AY | K | - | - | - | 7 | 23 | 96 | 20> |

Her iki grupta ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Febril konvülziyonlu hastaların tümü basit febril konvülziyondur. Hastaların tamamı postiktal dönemde başvurmuştu.

Febril konvülziyonlu hastalarda (n:29) BOS proteini $13,4 \pm 6,9$ gr/dl, kontrol grubundaki 7 hastada çalışılan BOS proteini ise $9,9 \pm 5,2$ mg/dl olarak bulundu. Febril konvülziyonlu hastalarda (n:29) BOS glikozu $73,7 \pm 15,3$ mg/dl, kontrol grubundaki 8 hastada bakılan BOS glikozu ise $68,3 \pm 12,6$ mg/dl bulundu. Kan glikozu, febril konvülziyonlu hastalarda (n:29) $127,4 \pm 35,4$ mg/dl, kontrol grubundaki 8 hastada $102,5 \pm 13,2$ mg/dl olarak bulundu. Her iki grupta BOS proteinleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Febril konvülziyonlu grupta BOS ve kan glikozu arasında korelasyon bulundu.

Her iki grubun plazma ve BOS TNF- α , İL-1 β düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Plazma TNF- α düzeyleri açısından, febril konvülziyonlu grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 3. Febril konvülziyonlu hastalar ve kontrol grubunda plazma TNF- α düzeyleri.

| Grup | N | PLAZMA TNF- α (Ort \pm SD) (pg/ml) |
|----------------------|----|--|
| Febril konvülziyonlu | 29 | 41,5 \pm 27,1 |
| Kontrol | 15 | 71,8 \pm 111,7 |
| P | | >0,05 |

BOS TNF- α düzeyleri febril konvülziyonlu hastalar ve kontrol grubundaki hastalarda ölçülebilir düzeylerin altında bulunduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Plazma İL-1 β düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0,05$). BOS İL-1 β düzeyi febril konvülziyonlu çocuklarda kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Febril konvülziyonlu hastalarda ve kontrol grubunda İL-1 β değerleri.

| Grup | N | PLAZMA İL-1 β (Ort \pm SD) (pg/ml) | BOS İL-1 β (Ort \pm SD) (pg/ml) |
|--------------------|----|---|--|
| Febril konvülziyon | 29 | 20,5 \pm 5,1 | 23,1 \pm 4,0 |
| Kontrol | 15 | 21,6 \pm 27,3 | 17,6 \pm 3,2 |
| P | | >0,05 | <0,05 |

TARTIŞMA

Çocukluk çağında nöbetle başvuran hastaların, önemli bir kısmını febril konvülziyonlar oluşturmaktadır. Febril konvülziyonun etyolojisini açıklamak amacıyla pekçok çalışma yapılmış olmasına karşın konvülziyona neden olan fizyopatoloji tam olarak açıklanamamıştır. Ateş patogenezinde birden fazla mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.

Ateş oluşumunda ve inflamatuvar yanıtta, özellikle TNF- α , İL-1 ve İL-6'nın önemli rol oynadığı gösterilmiştir (57-60).

Ekzojen pirojenlere yanıt olarak, dolaşımdaki lökositler tarafından üretilen pirojenik sitokinler, ateş yanıtını oluşturan distal mediyatörler olarak bilinirler. Sitokinler, santral sinir sisteminde lamina terminalisin organum vaskulosum düzeyinde tanınır ve burada ateş yanıtının oluşmasında santral mediyatör olan prostoglandinlerin sentezini artırırlar. Ancak sitokin veya sitokin reseptörleri olmayan ratlarla yapılan çalışmalarda, paradoksal hiperfebril reaksiyonun saptanması ateş patogenezinde farklı mekanizmaların da rol alabileceğini düşündürmüştür. Bundan yola çıkarak ateş patogenezinde vagal lifler aracılığıyla periferden SSS'e ulaşan iletilerin, hipotalamus düzeyinde lokal sitokin üretimi veya membrana bağlı sitokinlerin mediyatör olarak etki göstermesi gibi farklı mekanizmalar üzerinde durulmuştur (61).

Ayrıca Cartmell ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada, ateş sırasında beyinde endojen İL-1 etkisinin bölgeye spesifik olduğu ve bu etkisini ön hipotalamus, paraventriküler hipotalamik nükleus, subfornikal organ ve hipokampusta gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Grundy ve arkadaşlarının (63) ratlarda yaptığı bir çalışmada, İL-1 β ve selektif glutamat reseptör agonistinin birlikte intraserebroventriküler uygulanması ile kortekste nöronal kayıp, vücut ısısında artış gösterilmiştir. Bunun

sonucunda ateş patogenezinde İL-1 β ve eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın birlikte rol alabileceği düşünülmüştür. Genç ratlarda invitro şartlarda, ateş yükselmesi ile hipokampus ve amigdaladan alınan kesitlerde epileptiform aktivitenin gözleendiği görülmüştür (14,15). Eriksson ve arkadaşlarının (64), invitro şartlarda yaptığı çalışmada, İL-1 β mRNA'sının hipokampus, talamus, amigdala ve kortikal bölgelerde, SSS'nin diğer bölgelerine göre daha fazla bulunduğu gösterilmiştir.

Donnely ve arkadaşları (48), artmış hipokampal İL-1 β konsantrasyonunun konvülziyon oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Deneysel olarak oluşturulan konvülziyonda, hipokampusta sitokin proteinlerinde anlamlı bir artış ve İL-1 β gen gösterimi saptanırken; kontrol grubuna göre glutamat salınımı düşük bulunmuştur. Sonuçta hipokampustan glutamat salınımında İL-1 β 'nin düzenleyici etkisi olduğu görüşüne varılmıştır. Bunu destekleyen bir başka çalışmada; Miller ve arkadaşları (65), İL-1 β 'nin beyinde GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon üzerine etkisini araştırmışlardır. İL-1 β 'nin, GABA'nın etkisini arttırdığı, major inhibitör ve eksitatör nörotransmitter fonksiyonunda modülatör etkisi olduğu gösterilmiştir.

Feleder ve arkadaşları (66) İL-1'in hipotalamik inhibitör aminoasit salınımını etkilediği ve bu etkisini GABA, glisin ve taurin salınımını arttırarak ortaya çıkarttığı saptanmıştır.

Bir başka çalışmada ise yukardaki verilerin tersine konvülzif ve/veya eksitotoksik stimulusun hipokampusta mikroglia benzeri hücrelerde İL-1 β üretimini artırdığı ve eksojen İL-1 β verilmesi ile glutamat agonistinin oluşturduğu hipokampal epileptik aktivitenin, glutamaterjik nörotransmisyonu arttırarak, eksitotoksisiteyi uzattığı gösterilmiştir (49). Çalışmamızda febril konvülziyonlu çocuklarda BOS İL-1 β düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,05).

İL-1 β 'nin gerek ateş esnasında, gerekse de konvülziyonda özellikle hipokampal bölge olmak üzere SSS'de gösteriminin, hücre düzeyinde arttığını gösteren çalışmalar ışığında, hastalarımızda bulduğumuz anlamlı yüksek BOS İL-1 β düzeylerinin ateş ve konvülziyonun birlikteliğinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Lahat ve arkadaşları (67), febril konvülziyonlu (n:10) ve febril konvülziyonsuz (n:10), toplam 20 hastada plazma ve BOS İL-1 β düzeylerini karşılaştırmış, ortalama İL-1 β düzeylerini; febril konvülziyonlu hastalarda BOS'da $4,1\pm 1,5$ pg/ml, plazmada $2,9\pm 2,6$ pg/ml; ateşli konvülziyonsuz grupta BOS'da $3,2\pm 3,2$ pg/ml ve plazmada $3,4\pm 3,1$ pg/ml olarak bildirmiştir. Her iki grup arasında ortalama İL-1 β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lahat ve arkadaşları (67), tüm olgulardan ilk 1 saat içinde BOS ve plazma örnekleri almıştır. İchiyama ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada ise, akut ensefalitli/ensefalopatili ve kompleks febril konvülziyonlu hastalar alınmış, gruplar arasındaki BOS İL-1 β , TNF- α , IL-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kompleks febril konvülziyonlu hastalarda BOS İL-1 β düzeyi 4pg/ml'nin, TNF- α ise 15pg/ml'nin altında bulunmuştur. Sonuçta akut ensefalit/ensefalopatili hasta grubunda febril konvülziyonlu hastalara göre BOS' daki TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın, materyal toplama zamanı konvülziyonu takiben 1-2 gün (ortalama \pm SD, $1,1\pm 0,2$ gün) olarak bildirilmiştir. Yapılan her iki çalışmanın örnek toplama zamanı bizim örnek toplama zamanımızdan farklılık göstermektedir. Ratlarda oluşturulan hipoksi modelinde, İL-1 β mRNA ekspresyonunun 1 saat içinde başladığı ve en üst cevabın 4-12 saatte oluştuğu ve 24 saatte normale döndüğü gösterilmiştir (69,70). Bu nedenle örnek alma zamanının da sonuçlarda önemli olabileceği düşünülmüştür.

Helminen ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada, febril konvülziyonlu hastalardan alınan periferik kandaki mononükleer hücrelerin lipopolisakkarit ile stimüle edilmesi sonucu gelişen artmış IL-1 yanıtının, konvülziyonsuz bakteriyel veya viral infeksiyonlu ya da infeksiyonsuz hastalardan, belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada artmış İL-1 yanıtı olan febril konvülziyonlu hastalarda birkaç ay sonra tekrar lipopolisakkarit uyarısı verildiğinde kontrol grubundan farksız bir yanıt oluştuğu görülmüştür. İnvitro çalışmalarda (41,72,73) periferik sentezlenen İL-1 β 'nın SSS'e geçebildiği hatta bu geçişin çift yönlü olduğu gösterilmiştir. Periferik dolaşımdaki sitokinlerin kan-beyin bariyerinden geçişi doza bağlı olmaktadır. Buna karşın sitokinlerin SSS'den periferik dolaşıma geçiş mekanizması bilinmemektedir.

Çalışmamızda bulunan febril konvülziyonlu çocuklarda, İL-1 β 'nın BOS'da kontrol grubuna göre yüksek bulunmasındaki sebep plazmada artmış İL-1 β yanıtı sonucunda oluşan artmış sitokinin kan-beyin bariyerini geçerek BOS'da yüksek bulunması olabileceği gibi, febril konvülziyonlu çocuklarda SSS'de artmış lokal İL- β üretimi olabileceği düşünülmüştür. Hastaların ortalama İL-1 β değerlerine bakıldığında BOS İL-1 β düzeylerinin kan ortalama değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem febril konvülziyondaki İL-1 β sentezinin SSS'i ağırlıklı olabileceğini düşündürmüştür.

İL-1 β yüksekliğinin febril konvülziyon gelişiminde, eksitatör ve inhibitör nörotransmitterler ile etkileşerek, önemli bir faktör olabileceği ancak tek başına tanımlayıcı bir özelliği olmadığı düşünülmüştür.

Rothwell ve arkadaşları (5) tarafından, TNF- α ve İL-1 β 'nın proinflamatuvar sitokinler olarak menenjit, serebral iskemi ve travma gibi olaylarda intraserebral olarak sentezlendiği gösterilmiştir. TNF- α , kan beyin bariyerinin permeabilitesini, vasküler endotelial hücre hasarını

arttırmakta ve oligodendrosit ve myelin nekrozuna neden olmaktadır. Ratlarda yapılan deneysel çalışmada, orta serebral arter oklüzyonu ile sağlanan fokal iskemiden sonra, iskemik olan ve olmayan serebral kortekste TNF- α mRNA ve protein ekspresyonu incelenmiş. TNF- α mRNA'nın iskemik kortekste 3 saatte yükseldiği, en yüksek değerine 12 saatte ulaşmış olduğu ve sonraki 5 gün içinde düzeyinin anlamlı olarak yüksek seyrettiği gösterilmiştir. İskemiden sonraki 6-12 saat içinde infarkt alanındaki SSS hücrelerinde lokalize TNF- α 'nın arttığı ve infarkt alanına komşu dokularda da varlığı gösterilmiştir (74).

Çalışmamızdaki febril konvülziyon ve kontrol grupları arasında, BOS ve plazma TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Bu bulgu febril konvülziyonlu hastalarda, endotelyal veya nöronal düzeyde, TNF- α salınımında bir farklılık olmadığını düşündürmüştür.

Tüm bu verilerden yola çıkarak febril konvülziyonun oluşmasında SSS'i ve İL-1 β arasında konvülziyon gelişimi açısından ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak İL-1 β salınımının febril konvülziyonlardaki yerinin belirlenmesi için, özellikle febril konvülziyon ve İL-1 β salınımı arasındaki zaman ilişkisini de gösteren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Bir ay-altı yaş arası normal çocuklarda, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın ateş ile ortaya çıkan konvülziyonlar “ febril konvülziyon” olarak tanımlanır.

Febril konvülziyon çocukluk çağının sık görülen bir nörolojik problemi olup, nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ateş patogeneğinde sitokinler (TNF α , İL-1) doğrudan sorumlu tutulmaktadır.

Antijenle karşılaşımından sonra, antijenden etkilenen hücreler, antijeni sunan hücreler ve antijene özgül yanıt geliştirebilen lenfositler bir dizi büyüme ve farklılaşma veya aktivasyon faktörleri salarlar. Bu moleküllerin değişik hücrelerden salınmalarına sitokin denir.

TNF- α santral sinir sisteminde makrofaj, monosit ve astrositler tarafından, İL-1 β ise endotel hücreleri, mikroglialar, astrositler tarafından sentezlenen sitokinlerdir. Sistemik olarak salgılanan İL-1 β 'nın, beyin omurilik sıvısına geçtiği gibi, SSS'de üretilen İL-1 β 'nin da periferik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir. SSS'de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle İL-1 β üretiminin artmış olduğu gösterilmiştir. İL-1'in hipotalamik inhibitör aminoasit salınımını etkilediği ve bu etkisini GABA, glisin ve taurin salınımını arttırarak ortaya çıkarttığı saptanmıştır.

Konvülzif ve/veya eksitotoksik stimulusun hipokampusta mikrogliya benzeri hücrelerde İL-1 β üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca eksojen İL-1 β verilmesi glutamat agonisti ile oluşturulan hipokampal epileptik aktiviteyi, glutamaterjik nörotransmisyonu arttırarak, uzatmıştır.

Bu çalışmada 29 basit febril konvülziyonlu ve 15 ateşli konvülziyonsuz çocukta BOS ve plazmada İL-1 β ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

Çalışmanın sonucunda ;

- a) Febril konvülziyonlu hastaların BOS İL-1 β düzeyi yüksek bulundu.
- b) BOS İL-1 β yüksekliğinin SSS'de lokal üretimin bir sonucu olabileceği gibi, periferik dolaşımdaki İL-1 β 'nın kan-beyin bariyerini geçmesinin bir sonucu da olabileceği düşünüldü.
- c) Çalışmamızdaki İL-1 β düzeyinin daha önce yapılmış olan çalışmalarda İL-1 β düzeylerine göre yüksek olmasının örneklerin alınma zamanı farklılığına dayandığı düşünüldü.

Tüm bu verilerden yola çıkarak febril konvülziyonun oluşmasında SSS'i ve İL-1 β arasında konvülziyon gelişimi açısından ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak İL-1 β salınımının febril konvülziyonlardaki yerinin belirlenmesi için, özellikle febril konvülziyon ve İL-1 β salınımı arasındaki zaman ilişkisini de gösteren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Shinnar S. Febril Seizures In: Swaiman S. Pediatric Neurology. St. Louis: Mosby press, Third Edition 1999; 42: 476-82.
2. Commission on epidemiology and prognosis, international League Against Epilepsy. Guidelinse for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592.
3. Topallı R, Dallar Y, Tanyer G, Tıraş Ü. Konvülziyon nedeniyle yatırılan 125 çocuğun değerlendirilmesi. *T.Klin Pediatri* 1997; 6; 48-52.
4. Yeğin O. Temel immunoloji ve immun sistem eksiklik hastalıkları. Akdeniz Üniversitesi Yayınları, Antalya 1992; 87-96.
5. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms. *Trends Neurosci* 1995; 18: 130-136.
6. Rothwell NJ Functions and mechanism of IL-1 in the brain. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 430-435.
7. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguhi T, et al. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Sep 14; 171(2): 832-7.
8. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM, et al. Which child will have a febril seizure? *Am J Dis Child* 1993; 147: 35.
9. Berg AT, Shinnar S, Shapino ED, et al. Risk factors for a first febril seizure: A matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334.
10. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. An inception cohort of children with febril status epilepticus: Cohort characteristics and early outcomes. *Epilepsia* 1995; 36(Supp.4): 31.
11. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, et al. In whom does status epilepticus occur; age related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38: 907.

12. Berg AT. The epidemiology of seizures and epilepsy in children. In: Shinnar S, Amir N, Branski D, eds. Childhood seizures. Basel, Switzerland: S Karger. 1995.
13. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febril seizure. *Acta Paediatr* 1995; 84: 907.
14. Baram TZ, Gerth A, Schultz L. Febril seizures: An appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res Dev* 1997; 98: 265.
15. Tancredi V, D'Arcangela G, Zona C, et al. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats: an in vitro model for febril seizures? *Epilepsia* 1992; 33: 228.
16. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, et al. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996; 37: 902.
17. Robert H. A. Haslam In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. The Nervous System. W. B. Saunders Company. Nelson Textbook of Pediatrics 15 th Edition 1994; 543-3: 1691-1699.
18. Kiviranta T, Airaksinen EM, Tuomisto L. The role of fever on cerebrospinal fluid glucose concentration of children with and without convulsions. *Acta Paediatr* 1995 Nov; 84(11): 1276-9.
19. Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000; 82: 62-66.
20. Moller KL. Exanthem subitum and febrile convulsions. *Acta Paediatr* 1956; 45: 534-40.
21. Burstine RC, Kingston N, Paine RS. Residual encephalopathy following roseola infantum. *Am J Dis Child* 1959; 98: 144-52.
22. Posson D. Exanthem subitum(roseola infantum) complicated by prolonged convulsions and hemiplegia. *J Paediatr* 1949; 35: 235-6.

23. Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinem EM, et al. Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *Eur J Pediatr* 1996 Feb; 155(2): 120-5.
24. Kiviranta T, Tuomisto L, Jolkkonen J, Airaksinem EM. Vasopressin in the cerebrospinal fluid of febrile children with or without seizures. *Brain Dev* 1996 Mar-Apr; 18(2): 110-3.
25. Molitch ME. Pathologic Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology I. Endoc Metab Clin North Am* 1992; 21: 877-92.
26. Dirik E, Sen A, Anal O, Çevik NT. Serum cortisol and prolactin levels in childhood paroxysmal disorders. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 118-20
27. Sifianou P, Mengeli C, Makaronis G, Pantelakis S. Prolactin levels in febrile and afebrile seizures. *Eu J Pediatr* 1995; 154: 925-7.
28. Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP. Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. *Ann Neuro* 1991; 29: 187-90.
29. Garty BZ, Olomucki R, Lerman-Sagie T, Nitzan M. Cerebrospinal fluid zinc concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1995; Oct; 73(4): 338-41.
30. Gündüz Z, Yavuz I, Koparal M, Kumandas S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Jpn* 1996 Jun; 38(3): 237-41.
31. Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinem EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1995 Mar; 36(3): 276-80.
32. Topçu M. Febril konvülsiyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994(6); 458-463

33. Spierer Z, Koren L, Finkelstein A, Jurgenson U. Prevention of febrile seizures by dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids. *Med Hypotheses* 1994 Jul; 43(1): 43-5.
34. Brett E.M. Epilepsy and convulsions. In: *Pediatric neurology*. Brett EM(ed). Second Edition, Churchill Livingstone 1997: 345-352.
35. Stites DP, Terr Al. Cytokines. In: *Basic and Clinical immunology*, third ed. Connecticut: Appleton and Lange Co; 1991: 78-92.
36. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: *Basic and Clinical Immunology*. Stites DP, Terr AL(eds) Philadelphia, Appleton&Lange 1994: 105-121.
37. Dinarello CA, Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
38. Tsukada N, Miyagi K, Matsuda M et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the CSF and sera at patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991; 102: 230-34
39. Feldmann M. Cell Cooperation In The Antibody Response. *Immunology* Fourth ed, Roitt I ed. 1996: 8.1-8.8
40. Male D, Cooke A, Owen M. Cytokines and Chemokines. *Advanced Immunology* Third Edition 1996; 10-10.12
41. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of Cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 1995 Jul-Aug; 2(4): 241-8.
42. Mizell SB. Interleukin-1 and T-cell activation. *Immunol Today* 1987; 8: 330.
43. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF) *Science* 1985; 230: 630
44. Pearson VC, Rothwell NJ. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1 β protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death. *Glia* 1999; Feb; 25(4): 311-23.

45. Pita I, Jelasa AM, Ide CF. IL-1 β increases intracellular calcium through an IL-1 type 1 receptor mediated mechanism in C6 astrocytic cells. *Int. J. Dev Neurosci* 1999 Dec; 17(8): 813-20.
46. Li-XH, Kwon D. Mice deficient in interleukin-1 converting enzyme are resistant to neonatal hypoxic ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 Oct; 19(10): 1099-108.
47. Ehrlich LC, Peterson PK. Interleukin(IL)-1 beta mediated apoptosis of human astrocytes. *Neuroreport* 1999 Jun 23; 10(9): 1849-52.
48. Donnelly S, Loscher C. Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1 beta and glutamate. *Neuroreport* 1999 Jun 23; 10(9): 1821-5.
49. Vezzani A, Conti M, De Luigi A et al. IL-1 beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application; functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999 Jun 15; 19(12): 5054-65.
50. Liu XH, Tumor necrosis factor alpha attenuates N-methyl-D-aspartate mediated neurotoxicity in neonatal rat hippocampus. *Brain Res* 1999 Dec 18; 851(1-2): 94-104.
51. Oygür N, Sönmez Ö, Saka O, Yeğın O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Nov ;79(3): F190-3.
52. Selmaj K, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage invitro. *Ann Neurol* 1988; 23: 339-46.
53. Robbins DS, Shirazi Y, Drystole BE, et al. Production of cytotoxic factor for oligodendrocytes by stimulated astrocytes. *J. Immunol* 1987; 139; 2593-97.

54. Waage A, Halstensen A, Shabby R, Brondtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor alfa, IL-1 and IL-6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1988; 167: 1743-8.
55. Leist TP, Frei K, Kam-Hansen S, Zinkernag RM, Fontano A. Tumor necrosis factor alfa in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral, meningitis. *J Exp Med* 1988; 167: 1743-8.
56. Glimaker M, Kragstbjerg P, Forsgren M. TNF- α in Cerebrospinal Fluid from Patients with Meningitis of Different Etiologies: High Levels of TNF- α Indicate Bacterial Meningitis. *J Inf Dis* 1993; 167: 1743-8.
57. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram positive meningitis. *J Exp Med* 1990; 171: 439-448.
58. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; 1: 1122-1126.
59. Heinrich PC, Castell CV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-636.
60. Plataniias LC, Vogelzang NJ. Interleukin-1: Biology, pathophysiology and clinical prospects. *Am J Med* 1990; 89: 621-629.
61. Netea MG, Kullberg BJ, Van Der Meer JW. Do only circulating pyrogenic cytokines act as mediators in febrile response? A hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1999 Apr; 29(4): 351-6.
62. Carmell T, Luheshi GN, Rothwell NJ. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol(London)* 1999 Jul 15; 518(Pt): 585-94.

63. Grundy RI, Rothwell NJ, Allan SM. Dissociation between the effects of interleukin-1 on excitotoxic brain damage and body temperature in the rat. *Brain Res* 1999 May 29; 830(1): 32-7.
64. Eriksson C, Tehranian R, Iverfeldt K, Winblad B, Schultzberg M. Increased expression of mRNA encoding interleukin-1beta and caspase-1, and the secreted isoform of interleukin-1 receptor antagonist in the rat brain following systemic kainic acid administration. *J Neurosci Res* 2000 Apr; 60(2): 266-279.
65. Miller LG, Fahey JM. Interleukin-1 modulates GABAergic and glutamatergic function in brain. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Oct 31; 739: 292-8.
66. Feleder C, Refojo D, Nacht S, Mogueilevsky JA. Interleukin-1 stimulates hypothalamic inhibitory amino acid neurotransmitter release. *Neuroimmunomodulation* 1998 Jan-Apr; 5(1-2): 1-4.
67. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid on children with febril seizures. *Pediatr Neurol* 1997 Jul; 17(1); 34-6.
68. T Ichiyoma, M Nishikawa. Tumor Necrosis Factor-alfa, IL-1 β and IL-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febril seizures. *Neurology* 1998; 50: 407-411.
69. Clark WM. Cytokines and reperfusion injury. *Neurology* 1997; (suppl 4): 510-514.
70. Szaflarski J, Burtrum D, Silversitein FS. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke* 1995 Jun; 26(6): 1093-1100.
71. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1(IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febril convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990 Aug; 79(8-9): 810-816.

72. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 1994 Dec; 55(2): 153-60.
73. Banks WA, Plotkin SR, Kastin AJ. Permeability of the blood-brain barrier to soluble cytokine receptors. *Neuroimmunomodulation* 1995 May-Jun; 2(3): 161-5.
74. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke* 1994 Jul 25(7): 1481-1488.

ARJENT 1994
Ment 1994