

Febril Konvülsiyonda Serum Çinko Düzeyleri

*Rabia Gönül SEZER, **İlke Özahi İPEK, ***Abdulkadir BOZAYKUT,

**Enver ATAY, *Olcay ÜNVER

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği,
İstanbul

*Asistan Dr., **Uzman Dr, ***Klinik Şefi,

Yazışma Adresi: Dr. Rabia Gönül Sezer, Tepegöz sok. Burhanettinbey apt. No: 28/10, 81060

Çiftelavuzlar- İstanbul.

Tel: (216) 369 66 65 **E-posta:** rabiagonul@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Çocukluk döneminin en sık gözlenen konvülsiyon tipi febril konvülsiyon olmasına rağmen patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada son yıllarda üzerinde durulan çinko eksikliği ve febril konvülsiyon ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Febril konvülsiyon ile başvuran 100 çocuk, 1. kontrol grubu olarak ateşli ama konvülsiyon geçirmemiş 23 çocuk ve 2. kontrol grubu olarak da 30 sağlam çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Tüm çocuklardan başvurudan sonraki ilk iki saat içinde serum çinko örnekleri alınmıştır.

Bulgular: Febril konvülsiyon geçiren çocukların serum çinko konsantrasyon ortalamaları $103,17 \pm 31,07$ microgr/dl., 1. kontrol grubun ortalaması $113,16 \pm 35,42$ microgr/dl., sağlam çocukların ortalaması ise $106,07 \pm 32,06$ microgr/dl. olarak bulunmuştur. Febril konvülsiyon geçiren çocukların serum çinko değerleri 1. ve 2. kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Hasta yaşı küçüldükçe konvülsiyon geçirme ihtimalinin arttığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Serum çinko düzeyi ile yaş, cinsiyet, ateş düzeyi, ateşe sebep olan hastalık, aile hikayesi, konvülsiyon sayısı arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Febril konvülsiyon, çinko eksikliği

SUMMARY

Serum Zinc Levels In Febrile Convulsions

Objective: Although febrile seizures are the commonest form of convulsion in childhood, the mechanism by which convulsions are induced, however, is not fully elucidated. In this study, we intend to find out any possible relationship between zinc deficiency and febrile convulsions.

Materials and Methods: A hundred children with febrile convulsion were enrolled in the study group. The control groups consisted of 23 febrile children without convulsion and 30 healthy children. Peripheral blood samples were drawn from all patients during the acute phase within 2 hours following the seizures.

Results: In the study group, the serum zinc levels were found as mean $103,17 \pm 31,07$ microgr/dl, whereas serum zinc levels were mean $113,16 \pm 35,42$ microgr/dl and $106,07 \pm 32,06$ microgr/dl in the first and second control groups, respectively.

Conclusions: No relationship was found between the serum zinc status with age, degree of fever, family history and the number of convulsions. There was no statistically significant difference in the serum zinc levels between the three groups of children.

Key words: Febrile convulsions, zinc deficiency

GİRİŞ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin Epidemiyoloji ve Prognoz Komisyonu 1993 yılında febril konvülsiyonu "bir aylıktan büyük çocuklarda görülen, santral sinir sistemi enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden ve öncesinde neonatal konvülsiyon, afebril konvülsiyon hikayesi olmayan, diğer akut semptomatik konvülsiyon kriterlerine uymayan konvülsiyonlar" olarak tanımlamıştır(1). Amerikan Pediatri Akademisi ise 6 ay ile 5 yaş arası nörolojik olarak sağlıklı,

altta yatan intrakranial enfeksiyonu ve ağır metabolik bozukluğu olmayan çocuklarda ki ateşli konvülsiyonları febril konvülsiyon olarak tanımlamıştır(2). Febril konvülsiyon(FK), çocukluk döneminin en sık gözlenen konvülsiyon tipi olmasına rağmen patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Yüksek ateşe bağlı vücut ısısındaki değişiklikler veya enfeksiyonun sebep olduğu inflamatuvar mediatörler konvülsiyona sebep olabilirler. Son yıllarda, santral sinir sisteminde eser elementlerin

Son yıllarda, santral sinir sisteminde eser elementlerin fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar bu elementlerin beyinin nörotransmitter ve aerobik metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermiştir. Nöronal fonksiyonlarda, membran stabilitesi ve sinaptik eksitabilitenin düzenlenmesinde çinkonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Yüksek ateşli çocuklarda konvülziyonu tetikleyici faktör olarak çinko eksikliği üzerinde de durulmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Kasım 2003 ve Ağustos 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil polikliniğine başvuran hastalar alındı. Yaşları 5 ay ile 6 yıl arasında değişen 1 veya birden fazla FK geçirmiş, antiepileptik tedavi almayan 100 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak 23 ateşli ama konvülziyonu olmayan ve 30 sağlam çocuk çalışmaya alındı.

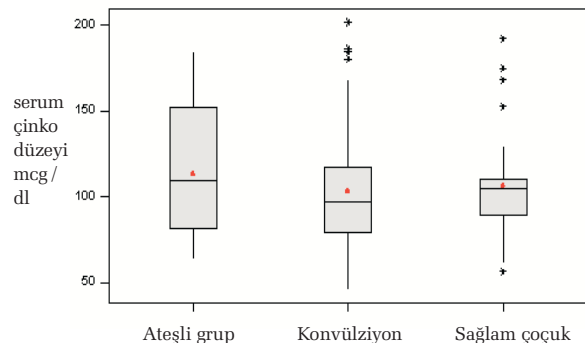
Febril konvülziyon ile Çocuk Acil polikliniğimize başvuran hastaların hepsine acil müdahaleleri yapıldıktan sonra hepsinden ayrıntılı anamnez alınıp, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaneye başvurduktan sonraki ilk iki saat içinde hastalardan serum çinko düzeyi için örnek alınıp, bekletilmeden analiz edildi. İstatiksel analizler için Anderson-Darling, tek yönlü Anova, ki-kare, Pearson korelasyon analizi teknikleri kullanılmıştır ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Alınan kan örnekleri 1500 rpm'da 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serumdaki proteinlerin çöktürülmesi için 0,2 ml trikloroasetikasit ile 0,2 ml serum karıştırılıp 10000 rpm'da 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan serumdan çinko düzeyi ölçümü yapıldı. Bu serumdan 0,2 ml alınıp, 1ml 5-Br-PAPS ve salisiladoksin içeren reaktif ile muamele edilip elde edilen renkli bileşim, renksiz olan çalışma reaktifine karşı 580 nm'de okundu. Elde edilen çinko absorbansı, çinko standartlarının okunmasıyla elde edilen kalibrasyon eğrisinde değerlendirilerek serum çinko konsantrasyonu tayin edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan FK'lu 100 hasta, yaş, cinsiyet, serum çinko düzeyi (microgr/dl), ateş nedenleri ve ateş düzeyi, konvülziyonu kaçınıcı defa geçirdiği, ailede FK öyküsü

açısından değerlendirilmiştir. Ateşli ama konvülziyonu olmayan 23 hasta 1. kontrol grubunu oluştururken, tamamen sağlıklı 30 çocuk da 2. kontrol grubunu oluşturmuştur. Febril konvülziyonlu 100 çocuğun 56'sı erkek, 44'ü kız idi. En büyük hasta 6 yaşında, en küçüğü 5 aylık idi ve yaş ortalaması $22,7 \pm 18,7$ ay olarak belirlendi. Hastaların % 90'ı ilk FK'larını geçirmişti ve bunların % 12'si komplike FK'du. Geriye kalan hastaların % 6'sı ikinci FK'unu geçiriyordu ve % 1'i komplike FK özelliğindedi. Hastaların % 2'si üçüncü, % 1'i dördüncü, % 1'ide altıncı FK'unu geçirirken bunlarda komplike FK yoktu. Febril konvülziyonlu hastalarda ateş sebebi olarak % 67 üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), % 15 alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), % 13 akut gastroenterit (AGE), % 3 idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve % 2'de roseola infantum tespit edildi. Hastaların ateş ortalamaları $38,8 \pm 0,52^\circ \text{C}$ ($38-40,1^\circ \text{C}$) idi. Febril konvülziyonlu hastaların % 35'inde aile öyküsü vardı, % 65'inde aile öyküsü yoktu. Febril konvülziyon geçirmeyip sadece ateş şikayeti olan 13'ü erkek, 11'i kız olmak üzere toplam 23 hasta çalışmamızın 1. kontrol grubunu oluşturdu. Bu gruptaki en büyük çocuk 6 yaşında, en küçüğü 4 aylık ve yaş ortalaması $19,3 \pm 28,8$ ay olarak bulundu. Hastaların ateş nedenleri % 45 ASYE (% 25'i Bronşiyolit), % 33 ÜSYE, % 9 AGE, % 9 İYE ve % 4'de roseola infantum olarak tespit edildi. Çalışmamızın 2. kontrol grubunu 18 erkek, 12 kız olmak üzere toplam 30 sağlam çocuk oluşturdu. Değerlendirmeye alınan en büyük çocuk 7 yaşında, en küçük çocuk 4 aylık ve yaş ortalaması da $32 \pm 27,4$ ay olarak bulundu. Febril konvülziyon geçiren çocukların serum çinko konsantrasyon ortalamaları $103,17 \pm 31,07$ microgr/dl, 1. kontrol grubunun ortalaması $113,16 \pm 35,42$ microgr/dl, 2. kontrol grubunun ortalaması ise $106,07 \pm 32,06$ microgr/dl olarak bulunmuştur (**Şekil 1**).

Şekil 1: Ateşli, konvülziyonlu ve sağlıklı çocuklardaki serum çinko düzeyleri (Noktalar Ortalama Serum Çinko Değerlerini Göstermektedir)



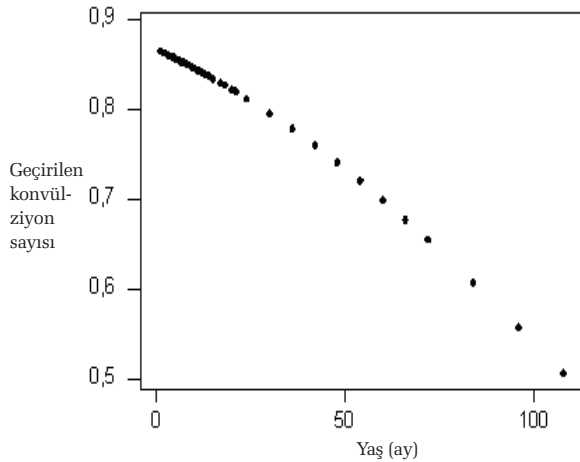
Çalışmaya alınan tüm çocuklar içindeki en düşük serum çinko düzeyi 46 microgr/dl, en yüksek 201,53 microgr/dl ve tüm grupların ortalaması da $105,24 \pm 31,92$ microgr/dl olarak saptanmıştır.

Çalışma grubundaki çocukların serum çinko değerleri 1. ve 2. kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Serum çinko düzeyi ile yaş, cinsiyet, ateş düzeyi, ateşe sebep olan hastalık, aile hikayesi, konvülziyon sayısı arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Hasta yaşı küçüldükçe konvülziyon geçirme ihtimalinin arttığı saptanmıştır ($p < 0,05$)(Şekil 2).

Şekil 2: Yaş Küçüldükçe Konvülziyon Geçirme İhtimalinin Arttığı Gösterilmektedir



TARTIŞMA

Tüm çocukların % 4 – 5'inde görülen febril konvülziyonun başlama nedeninin vücut ısısının yükselme fazında olan metabolik değişiklikler olduğu düşünülmektedir, fakat mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Her çocuk ateşlendiği halde neden bazılarında konvülziyon gelişmektedir sorusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Çocuğun yaşı, genetik yatkınlığı, ateşin seviyesi, sitokinler, aminoasit ve eser element düzeylerindeki değişiklikler, santral termoregulasyon bozuklukları, SSS olgunlaşmasında gecikme, enfeksiyonlar gibi çok çeşitli nedenler etyopatogeneizde tartışılmaktadır. Son yıllarda çinko ile febril konvülziyon arasındaki ilişkiden sıklıkla bahsedilmektedir(3). Enfeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyonlar sırasında veya endotoksin verilmesi gibi bazı durumlarda, serum çinko

konsantrasyonu düşer. Bu mekanizmada enfeksiyonun aktive ettiği makrofaj ve lökositlerden üretilen lökosit endojen mediatörün etkili olduğu savunulmaktadır. Bu azalma vücuttan kayba bağlı değildir, vücut içinde metallerin ani dağılımına bağlıdır(4).

Çinkonun febril konvülziyon ve epilepsiyle olan ilişkisini ortaya koymak için yapılmış sınırlı sayıda çalışma literatürde mevcuttur. İzumi ve arkadaşlarına göre bir hasta IL-1 salınımına yol açan bir patojen ile enfekte olursa plazma çinko düzeyi düşmektedir. Serum çinko düzeyi düşüklüğü, SSS'nin ekstraselüler sıvısında çinko miktarında azalmaya ve böylece nöronal duyarlılığın artmasına yol açmaktadır. Çinko eksikliğinin N-metil-D-aspartat reseptörü aktivasyonu ve/veya GABAerjik etkinin disinhibisyonu ile FK'nu başlattığını savunmaktadırlar(5).

Gündüz ve ark.'nın 20 FK'lu ve 10 ateşli ama konvülziyonu olmayan çocukta, serum ve beyin omurilik sıvısı(BOS) çinko düzeylerini ölçerek yaptığı çalışma sonucunda, hem serum hem de BOS çinko düzeyinin FK'lu çocuklarda anlamlı düşük olduğu bulunmuştur(6). Aynı ekibin yaptığı diğer bir çalışmada 40 FK, 20 ateşli ama konvülziyonu olmayan, 20 afebril konvülziyonlu ve 22 sağlam çocuk olmak üzere toplam 102 çocuk çalışmaya alınmıştır. Ateşi ve konvülziyonu olan çocukların hem serum hem BOS çinko düzeyleri ölçülürken, sağlam çocuk grubunun sadece serum çinko düzeyi ölçülmüştür. Febril konvülziyonlu çocukların serum çinko düzeyleri diğer 3 gruptan anlamlı düşük bulunurken, ateşli ama konvülziyonu olmayan çocukların çinko düzeyleri de afebril konvülziyonlu ve sağlam çocuklara göre düşük bulunmuştur(7). Bu sonuçlar serum çinko düzeyindeki düşüklüğün sadece FK ile değil de ateşle de ilgili olabileceğini göstermektedir.

Tütüncüoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 15 FK'lu, 20'de ateşli ama konvülziyonu olmayan toplam 35 hastadan serum ve BOS çinko düzeyi çalışılmış ve serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Hastalar 3 ay sonra tekrar değerlendirildiklerinde kontrol grubu ile FK grubu arasındaki farkın kaybolduğu görülmüştür(8). Burhanoğlu ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise 19'u

FK, olmak üzere toplam 54 hasta çalışmaya alınmış ve hepsinde serum ve BOS çinko düzeyi bakılmıştır. Sonuçlarında FK'lu çocuklarda hem serum hem de BOS çinko düzeyini diğer gruplara göre anlamlı düşük bulmuşlar ve bunun da FK patogenezinde rol oynayabileceğini savunmuşlardır(9).

Mollah ve ark., 42 FK ve 30 ateşli ama konvülziyonu olmayan toplam 72 çocuğun BOS çinko düzeylerini karşılaştırmış ve FK'lu grupta çinko değerlerini anlamlı düşük bulmuşlardır. Yaş, cinsiyet, ateşin derecesi, ateşin süresi ve lomber ponksiyon zamanı ile BOS çinko düzeyi arasında ilişki tespit etmemişlerdir (10).

İsrail'de Garty ve ark.'nın yaptığı çalışmada 32 FK, 18 ateşli ama konvülziyonu olmayan, 16 aseptik menenjitli toplam 66 çocuk çalışmaya alınmış ve tüm çocukların BOS çinko düzeyi ölçülmüştür. Sonuçlarında anlamlı fark bulmamışlar ve FK'nın düşük BOS çinko düzeyi ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemediklerini açıklamışlardır(11). Bizim yaptığımız çalışma sonucunda da, FK ile serum çinko düzeyi arasında bir ilişki tespit edilmedi. Serum çinko düzeyi ile yaş, cinsiyet, ateş düzeyi, ateşe sebep olan hastalık, aile hikayesi, konvülziyon sayısı arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi ancak hasta yaşı küçüldükçe konvülziyon geçirme ihtimalinin arttığı saptandı.Çinkonun FK ve epilepsi etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülerek yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklı sonuçların sebepleri şu kısıtlamalardan kaynaklanıyor olabilir; Serum çinko düzeyi çinko alımındaki küçük değişikliklerden etkilenmez ve genel olarak normal sınırlar içinde tutulur. Fakat son yenilen öğün, günün saati, enfeksiyon, doku katabolizması gibi faktörler serum çinko düzeyini etkileyebilir. Kişinin gerçek çinko durumunu göstermede serum çinko düzeyi her zaman güvenilir olmayabilir(12). Enfeksiyon ve ateş, serum çinko düzeyini etkilemektedir. Çalışmalardaki farklı sonuçlar enfeksiyonun şiddetiyle veya süresiyle ilgili olabilir. Çalışmalara alınan FK'lu hasta ve kontrol gruplarında değişik sayıda vakalar değerlendirilmiştir. Sonuçlardaki farklılıklara vaka sayısındaki farklılık sebep olabilir. Afebril konvülziyon, ateşli ama konvülziyonu olmayan, meningeal irritasyon bulguları olan ÜSYE'si olan veya sağlam çocuk gibi çok farklı kontrol grupları oluşturulmuştur, bu

da çalışmalar arasında kıyaslama yapılmasını güçleştirmektedir. Serum çinko düzeyindeki değişiklikler hızlı ve geçici olabilir. Çalışmalarda kan ve BOS örnek alım zamanları farklıdır. Santral sinir sistemindeki çinko değişiklikleri lokal olabilir ve her zaman BOS düzeyine yansımaz. Hastaların ateş seviyesine göre serum ve BOS çinko düzeyi değişebilmektedir. Vücut ısısının normale döndürülmesi ile yapılan tetkik sonuçları etkilenmiş olabilir.

Sonuçta, tüm çalışmaların ışığı altında çinko eksikliğinin febril konvülziyon patogenezindeki rolünü aydınlatmak için daha fazla standardize edilmiş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 1998;78:78-84.
2. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: Long-term treatment of the child with simple febrile seizures(AC9859). *Pediatrics* 1999;103:1307-9.
3. Yakut A. Febril Konvülziyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003.s 53-7.
4. Beisel WR, Pekarek RS, Van Ormer D, Wannemacher RW. Influence of acute infection on the metabolism of zinc and other trace elements. *Psychopharmacol Bull* 1971;7:34-35.
5. Izumi Y, Ishii K, Akiba K, Hayashi T. Hypozincemia during fever may trigger febrile convulsions. *Med Hypotheses* 1990;32:77-80.
6. Gündüz Z, Kumandaş S, Yavuz İ, Koparal M, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in febrile convulsions. *Turk J Med Res* 1994;12:239-42.
7. Gündüz Z, Yavuz İ, Koparal M, Kumandaş S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Jpn*1996;38:237-41.
8. Tütüncüoğlu S, Kütükçüler N, Kepe L, Çoker C, Berdeli A, Tekgül H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001;43:235-9.
9. Burhanoglu M, Tütüncüoğlu S, Coker C, Tekgül H, Özgür T. Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr*.1996;155:498-50.

10. Mollah MA, Dey PR, Tarfdar SA et al. Zinc in CSF of patients with febrile convulsion. *Indian J Pediatr.*2002;69:859-61.

11. Garty BZ, Olomucki R, Sagie TL, Nitzan M. Cerebrospinal fluid zinc concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1995;73:338-41.

12. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1062-71.