

# İLK FEBRİL NÖBETTE İMMUNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNİN ÖNEMİ VE FEBRİL NÖBET GEÇİRME RİSKİNİNİN ÖNGÖRÜLMESİ

*The Importance of Evaluating Immunoglobulin Levels in The First Febrile Seizure and Predicting the Risk of Having a Febrile Seizure*

Beril DİLBER<sup>1</sup> , Yeşeren Nil DEMİRHAN<sup>2</sup> , Fazıl ORHAN<sup>3</sup> , Ali CANSU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, TRABZON, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Numune Kampüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, TRABZON, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji BD, TRABZON, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** Enfeksiyonlar febril nöbetin en sık nedenlerinden olup, sık üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi çocuklarda immünglobulin (Ig) düzeylerinin düşüklüğünün bir göstergesidir. Çalışmamız; ilk kez febril nöbet geçiren çocuk hastalarda yıl içinde geçirdikleri enfeksiyon sayısına göre total Ig G, A, M, E değerlerinin ölçülmesinin önemini göstermeyi, ikinci yıl sonundaki takiplerinde Ig düşüklüğünün sıklığını tanımlamayı ve Ig düşüklüğü olanların febril nöbet geçirme riskini belirlemeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2010-2018 yılları arasında ilk kez febril nöbet geçirerek acil servise başvuran toplam 320 çocuk hastadan, yıl içinde geçirdikleri enfeksiyon sayıları-na göre toplam 174 çocuk çalışmaya dahil edildi ve Ig düzeyleri 189 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldı. Yirmi dört ay sonra Ig değerleri tüm çocuk-larda tekrarlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 174 çocuğun 53'ünde (%30.4) yaşa göre Ig (yaş aralığına göre 36 çocuğun IgG düzey-leri, 17 hastanın IgA düzeyleri) düzeylerinde düşüklük mevcuttu. İkiyıllık takipleri sonrasında %16.7'sinde (süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi %5.5 ve sel-ektif IgA eksikliği%11.2) takip gerektiren Ig düşüklüğü tespit edildi. İkinci yıl sonunda Ig düşüklüğü ile takip edilen çocukların %55.5'i komplike febril nöbeti.İkinci yıl sonundaki kontrollerinde %7.5selektif IgA eksikliği tanıdı. IgA<14.55 mg/dl olanların komplike febril nöbet geçirme riski 1.961 kat daha yüksekti.

**Sonuç:** Yıl içinde geçirdikleri enfeksiyon sayılarına göre ilk kez febril nöbetle başvuran çocuklarda Ig düzeyleri başvuru anında tetkik edilmelidir. Uzun süreli takip gerekse de özellikle ilk komplike febril nöbetinde IgA eksikliği olabileceği klinisyenler tarafından farkında olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nöbet, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, immünglobulin A eksikliği, komplike febril nöbet

## ABSTRACT

**Objective:** Infections are one of the most common causes of febrile seizure and a history of frequent upper respiratory tract infections is an indicator of low immunoglobulin (Ig) levels in children. We aimed to evaluate Ig values in children with a history of frequent infection who had febrile seizures for the first time to determine the frequency of Ig deficiency diagnosed in the first febrile seizure after their follow-up, and to determine the risk of febrile seizures in those with low Ig levels.

**Material and Methods:** Between 2010-2018 a total of 320 children who had febrile seizure for the first time were admitted to the emergency department. A total of 174 children were included in the study according to the number of infections they had per year. Ig levels were compared with 189 healthy children. After 24 months, the Ig values were repeated in all children.

**Results:** Of the 174 children, 53 (30.4%) patients had Ig deficiency (36 children with IgG deficiency and 17 children with IgA deficiency). After two years of follow-up, Ig deficiency requiring follow-up was detected in 16.7% (temporary hypogamaglobulinemia in 5.5% of infants and selective IgA deficiency in 11.2%). Of the children with Ig deficiency followed up after two years, 55.5% had complicated febrile seizure. At the end of the second year, 7.5% of the children had a diagnosis of selective IgA deficiency. The risk of complicated febrile seizure was 1.961 times higher in those with IgA<14.55 mg/dl.

**Conclusion:** The Ig levels of children who have febrile seizure for the first time should be examined at the time of admission according to the number of infections they have experienced in a year. Although long-term follow-up is required, clinicians should be aware that IgA deficiency may be present especially in the first complicated febrile seizure.

**Keywords:** Febrile seizure, transient hypogamaglobulinemia of infancy, immunoglobulin A deficiency, complex febrile seizure



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, Kalkınma Mah. Hastane Yolu 9/1 TRABZON, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +905305756989

**Geliş Tarihi / Received:** 06.04.2022

**Dr. Beril DİLBER**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, Kalkınma Mah. Hastane Yolu 9/1 TRABZON,

TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** beriltem@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.07.2022

## GİRİŞ

Febril nöbetler, çocukluk çaının en sık görülen, daha önce afebril nöbet geçirmemiş, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun nedeni olmadığı ateşli bir hastalıkla ilişkili, akut semptomatik nöbet kriterlerini karşılamayan, 1 aylıktan daha büyük çocuklarda meydana gelen provoke edilmemiş nöbet olarak tanımlanır (1). Tanı klinik bulgularla ve diğer nedenler dışlanarak konur. Febril nöbet çocukluk döneminde Asya toplumunda %5-15 iken dünya popülasyonunda %2-14 sıklıkla görülür (1,2). Tipik olarak 6-72 ay arasında görülür, 12-18 ay arasın-da pik yapar. Hastaların %30-40'ında tekrarlar. Kompleks ve basit tip febril nöbet olarak iki şekilde gruplandırılır (3-5). Fe-bril nöbetin eşlik ettiği astım, alerjik rinit, Tourette sendromu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, demir eksikliği anemisi, epilepsi gibi hastalıklar bildirilmiştir (6-11). Febril nöbe-tin başlangıcı çoğunlukta viral bir etkene bağlı olmak üzere inamasyonla başlar. İnterlökin (IL)-1 $\beta$ , IL6, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  gibi pirojenik inamasyonda görevli sitokinler periferik makrofajları aktive ederek prostagladin E2, siklook-sijenaz ile hipotalamustaki preoptik nukleusu uyararak vücut ısısını artırır, ateş ortaya çıkarır. Bu olaya glutamat ve gamma aminobütirik asit gibi nörotransmitterlerin de katkısı olur. IL-1 $\beta$  düzeyleri ile febril nöbet ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır (12-16). Ancak, bu inamatuar yolağın son ürünü olan immünglobulinler (Ig) ile ilgili tek çalışma olan Kowalcyzk ve ark. çalışmasında inamatuar bir süreçte TNF- $\alpha$ 'nın IgG ve IgA üretiminde negatif etkili olduğu, B hücrelerinin IgG ve IgA üretiminin düzenlenmesinin durdurduğunu in vitro olarak göstermiştir (13).

Sık enfeksiyon, yılda 8 kez/yıl üst solunum yolu, 2 kez/yıl gastrointestinal sistemi enfeksiyonu geçirilmesi olarak tanımlanır. Sık enfeksiyon geçirme nedeniyle Jerey Model Foundation Medical Advisory Board (6) tarafından bildirilen primer immün yetmezlik yönünden uyarıcı olabilecek enfeksiyon özelliklerini gösteren çocuklarda, immün yetmezlik varlığını araştırmak gerekir (17,18). Çocuklarda en sık görülen immün yetmezlikler süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) ve selektif IgA eksikliğidir. SÇGH, Ig sentezindeki gecikmeden kaynaklanan, yaşla birlikte tamamen düzelen, IgG düzeylerinin yaş grubuna göre normal değerlerin -2 stan-dart sapmanın altında olduğu geçici bir primer immün yetmezliktir. SÇGH sıklığı 2005 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre %2 iken selektif IgA eksikliği %15.5'dir (16-19). İmmün yetmezlik tanısı için geçerli olan sık enfeksiyon tanımına uymayan daha az sayıda enfeksiyon geçiren ancak febril nöbet geçiren çocuklarda da immünite tetkik edilmelidir

Çalışmamız; ilk kez febril nöbet geçiren çocuk hastalarda yıl içinde geçirdikleri enfeksiyon sayısına göre total Ig G, A, M ve E değerlerinin ölçülmesinin önemini göstermeyi, ikinci yıl sonundaki takiplerinde Ig düşüklüğünün sıklığını tanımlamayı ve Ig düşüklüğü olanların febril nöbet geçirme riskini belirlemeyi amaçlamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2010-Aralık 2018 yılları arasında ilk kez febril nöbet geçirerek acil servise başvurusu olan toplam 320 çocuk hastadan;

Dışlanma kriterleri: Santral sinir sistemi enfeksiyonu, primer immün yetmezlik, büyüme gelişme geriliği, nörolojik ilerleyici hastalıklar, refrakter epilepsi, febril status epileptikus, katılma nöbeti, tekrarlayan febril nöbeti olan hastalar ile immün yetmezlik için tam kriteri olan enfeksiyon sayısı yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini, yılda ikiden fazla enteriti olduğunu belirten hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ailesi tarafından yılda geçirdikleri enfeksiyon sayılarına göre toplam 174 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tab-lo 1'de verildi. Araştırmaya başlamadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 16.11.2018 tarih ve 2018/282 sayılı yazılı izin alındı ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Nöbet tipine göre hastalar; basit febril nöbet ve komplike febril nöbet geçirenler olarak iki gruba ayrıldı. Basit febril nöbet; 15 dakikanın altında fokal olmayan günde bir kez tek nöbet; komplike febril nöbet; >15 dakika süren fokal bulgular gösteren 24 saat içinde birden çok kez tekrarlayan nöbet olarak kabul edildi.

Yılda geçirdikleri enfeksiyon sayılarına göre;

Grup 1: 1-2 kez/yıl solunum yolu enfeksiyonu

Grup 2: 3-4 kez/yıl solunum yolu enfeksiyonu

Grup 3: >4 -7 kez/yıl solunum yolu enfeksiyonu

Grup 4: <2 /yıl enterit atağı olanlar olarak dört gruba ay-rıldı.

Acil servise başvurularında ailelerin verdikleri enfeksiyon sıklığı hikayesine göre febril nöbet geçiren hastalardan; febril nöbet geçirdikleri 24 saatlik zaman dilimi içinde hemogram ve serumları alınarak 10 dakika santrifüj edildikten sonra total Ig G, A, M ve E çalışıldı. Çalışmaya katılan ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Ig referans aralık değerleri Türk Pediatri İmmünoloji Derneğinin yaşa göre Ig değerlerinin -2 standart sapmanın altındaki değerlerine göre değerlendirildi (23).

Kontrol grubu; 6-72 ay arasında febril nöbet geçirmemiş, üst solunum yolu ya da enteriti olan ateş nedeniyle başvuran, boy kilo gelişimi normal sağlıklı gelişimi olan 189 çocuk çalışmaya alındı. İlk kez febril nöbet geçiren 174 çocuk ile kontrol grubu olan 189 çocuk hasta 24 ay sonra telefonla iletişime geçilerek değerlendirilmek üzere çağrıldı.

Kontrol grubunda olan çocuklardan 25'inin takipten çıkması nedeniyle 164 çocuk değerlendirilmeye alındı.

İki yıl sonraki kontrol değerlendirmede Ig düzeyleri yaşa göre düzelen hastalar SÇGH, IgA düzeylerinde düşüklük devam eden çocuklar selektif IgA eksikliği kabul edildi. Ig düşüklüğü devam eden hastalar immünoloji bölümünce takip edildi.

İstatistiksel analizler:

Tüm veriler SPSS 24.0 istatistik programına aktarılarak analiz edilmiştir. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), ölçümsel değişkenler için ortanca ve çeyreklikler arası dağılım olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin korelasyon analizinde veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Normal dağılım uymayan verilerin analizinde Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Benfer-roni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Febril nöbet geçiren hastalarda nöbet tipine göre Ig düşüklüğünün düzeyinin tanımlanması için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Kesim değeri (cut - off) için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanarak sunulmuştur. Nöbet tipiyle ilişkili olabilecek faktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin birbirleriyle olan etkileşimleri korelasyon matrisine bakılarak değerlendirilmiştir. Değişkenler modellere koyulurken enter metodu kullanılmıştır. Modellerin uyumunu değerlendirmede Hosmer – Lemeshow testi, açıklayıcılığını değerlendirmede Nagelkerke R2 kullanılmıştır. Odds Ratio değerleri %95 güven aralığı ile sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 kabul edilmiştir. Araştırmanın tipi kesitsel araştırma olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Acil servise ilk kez febril nöbet geçiren başvuran 174 hastanın K/E oranı 84/90, hastaların median yaşları 19.50 (12.00-36.30) ay idi. Basit febril nöbet geçiren hastalar oranı %74.7, komplike febril nöbet geçirenlerin oranı ise %25.3'dü.

Tablo 1: İlk febril nöbet grubunun ve kontrol grubunun başvurudaki immunglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

	İlk febril nöbet grubu (n=174)	Kontrol grubu (n=189)	p
<b>Basit FN/Komplike FN</b>	130/44		
<b>Yaş (ay)</b>	19.5 (12.00-36.30)	22.0 (14.00-38.20)	p=0.111
<b>Vücut sıcaklığı (°C)</b>	38.0 (37.5-39.0)	38.7 (37.8-38.9)	p=0.256
<b>İmmunglobulinler</b>			
<b>IgG (mg/dl)</b>	612.50 (463.25-850.50)	680.20 (574.00-772.20)	<b>p=0.026</b>
<b>IgM (mg/dl)</b>	89.86 (63.85-115.00)	92.3 (67.21-104.62)	p=0.783
<b>IgA (mg/dl)</b>	32.10 (20.75-59.35)	39.20 (30.20-62.21)	<b>p=0.003</b>
<b>IgE (mg/dl)</b>	17.60 (9.55-42.70)	17.10 (11.21-30.75)	p=0.738

Febril nöbet etiyolojisi, %20.5 rinit, %30.8 otit, %6 gastroenterit, %5 sinüzit, %55.9 tonsillit, %8.6 farenjit, %64.2 tonsillofarenjit, %8.8 larenjit ve %10 diğer nedenlerdi. Komplike febril nöbet geçirenlerinde %52.1 oranında aile hikayesi pozitif idi. Enfeksiyon türü ile febril nöbet tipi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. 174 hastanın %30.4'ünde (n=53) total Ig düzeyleri yaşa göre düşüktü. Çalışma grubundaki hastaların Ig değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Elli üç hastanın %67.9'unda (n=36) IgG, %32.1'inde (n=17) IgA düşüklüğü mevcuttu. Hastaların iki yıllık takipleri sonrasında bakılan Ig değerlerinde IgG düşüklüğü olan %5.6 (n=3), selektif IgA eksikliği olan %11.2 (n=6) hasta vardı. Hastaların yirmi dört ay sonraki takiplerindeki Ig düzeyleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. İlk febril nöbette immunglobulin eksikliği saptananların 24 ay sonraki immunglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	Ig düşüklüğü olanlar	24 ay sonraki Ig değerleri	Kontrol grubunun değerleri	p
<b>N</b>	53	53	164	
<b>Yaş (ay)</b>	17.8 (8.20-36.4)	38.1 (29.20-46.45)	45.1 (32.11-56.82)	p <sup>1</sup> <0.001 p <sup>2</sup> =0.005
<b>İmmunglobulinler</b>				
<b>IgG (mg/dl)</b>	383.110 (273.149-493.210)	685.200 (500.700-863.210)	700.220 (514.210-890.457)	p <sup>1</sup> <0.001 <b>p<sup>2</sup>=0.012</b>
<b>IgM (mg/dl)</b>	67.530 (30.250-87.562)	88.870 (65.250-120.258)	88.258 (75.210-115.248)	p <sup>1</sup> =0.026 p <sup>2</sup> =0.687
<b>IgA (mg/dl)</b>	14.150 (6.258-25.258)	52.415 (25.258-59.587)	62.170 (31.258-79.587)	p <sup>1</sup> <0.001 <b>p<sup>2</sup>=0.002</b>
<b>IgE (mg/dl)</b>	39.360 (25.458-56.587)	61.930 (12.28-85.457)	67.930 (15.258-84.45)	p <sup>1</sup> <0.001 p <sup>2</sup> =0.547

p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, Ig: immunglobülin, P1= Ig düşüklüğü olanların 24 ay sonraki immunglobulin değerleri arasındaki anlamlılık, P2= 24 ay sonraki immunglobülin değerleri ile kontrol grubunun 24 ay sonraki kontrol değerleri arasındaki anlamlılık.

Çalışmada ilk kez febril nöbet geçiren ve yılda dörtten fazla üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar, başvuru anında %30.4, iki yıllık takipleri sonrasında %16.9 Ig eksikliği tanısı aldı ve Ig düzeylerinin oranları ise Tablo 3'de gösterildi.

**Tablo 3.** İlk febril nöbette ve takibinde immunoglobulin düşüklüğü saptananların çocukların verileri

Febril nöbet geçiren (n=174)		
Ig düşüklüğü olanlar (n=53, %30.4)		
2.yıl Ig düşüklüğü devam eden (n=9, %16.9)		
İlk başvuru (n,%)	SÇGH (n=36, %20.6)	IgA eksikliği (n=17, %9.7)
Basit febril nöbet /Komplike febril nöbet (n,%)/174	27/9 %15.5/5.1	9/8 %5.1/%4.5
2.yıl Ig düşüklüğü devam eden (n,%)/53	3/53 (%5.6)	6/53 (%11.2)
Basit febril nöbet /Komplike febril nöbet (n,%)/53	2/1 %3.7/%1.8	2/4 %3.7/%7.5

SÇGH: süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi, Ig: immunoglobulin

İkinci yıl sonunda Ig düşüklüğü ile takip edilen çocukların %55.5'i komplike febril nöbetti. Komplike febril nöbet geçiren ve Ig düşüklüğü olan çocukların %80'inde IgA eksikliği vardı. İki yıl sonra grupların kontrol değerlerine bakıldığında IgA eksikliği olan altı hastanın febril nöbet sırasındaki IgA değerleri <5 mg/dl'di. İlk nöbeti komplike febril nöbet olan 44 çocuk hastanın ilk nöbette %38.6'sında IgA eksikliği olup, ikinci yıl sonunda %11.2'sine selektif IgA eksikliği tanısı konuldu.

SÇGH'si olanların K/E oranı 36 (18/18), selektif IgA eksikliği olanların 17 (7/10) idi. SÇGH'si olanların %88.9'u ve selektif IgA eksikliği olanların %70.6'sı viral etkenlere bağlı olarak febril nöbet geçirmişti. SÇGH olan hastaların nöbet tipi; %75.2 basit febril nöbet iken IgA eksikliği olanlarda basit febril nöbet %52.9, komplike febril nöbet geçirenler ise %47.1'di. Cinsiyetler arasında Ig değerleri ve nöbet tipleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu.

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1,2 ve 4 hastaların başvuru anında Ig G, M, A, E düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı değildi. Grup 3 hastaların (n=42, %24.1) ise ortalama IgG ve IgA düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. İki yıl sonraki kontrol kontrol IgG değerlerine göre Grup 3 hastaların IgA değerleri artış gösterse de febril nöbet geçiren hastaların IgA değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05, Tablo 4).

**Tablo 4.** Febril nöbet geçiren ve >4 kez/yıl solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların immunoglobulin değerlerinin kontrol grubu ve iki yıl sonraki kontrol değerlerinin karşılaştırılması

	İlk geliş	Kontrol grubu	p <sup>1</sup>	24 ay sonraki Ig değerleri	p <sup>2</sup>
N=42	22	20		48	
IgG (mg/dl)	315.20 (215.14- 418.25)	353.25 (288.87- 489.58)	<b>p=0.025</b>	444.05 (247.45- 600.12)	<b>p=0.015</b>
IgA (mg/dl)	18.10 (7.12- 30.25)	30.03 (20.15- 45.12)	<b>p=0.008</b>	23.23 (9.15- 31.25)	<b>p=0.003</b>

p1: Febril nöbet geçiren çocukların kontrol grubu ile immunoglobulin değerlerinin karşılaştırılması, p2: Febril nöbet geçiren çocukların iki yıl sonraki değerlerinin karşılaştırılması, p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, Ig: immunoglobulin

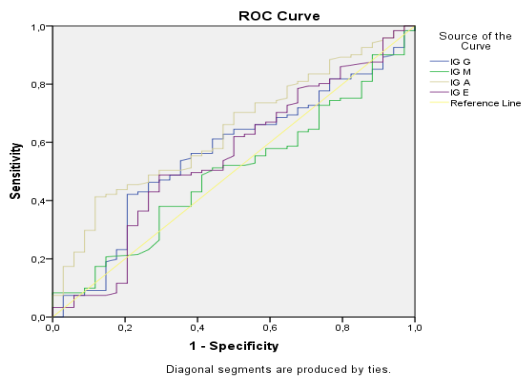
Kontrol grubu; 189 çocuk ve K/E: 92/97 idi ve median yaşları 22.0 (14.00-38.20) aydı. Ailesi tarafından sık enfeksiyon geçirdiğini belirten ateş nedeniyle acil servise başvuran kontrol grubunun Ig değerleri referans değerleri yaş gruplarına göre normal aralıkta idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Bütün gruplarda yaşla birlikte IgG (p<0.001, r1=0.597), IgM (p<0.001, r2=0.638), IgE (p<0.001, r2=0.638) ve IgA (p<0.001, r2=0.716) değerleri pozitif korelasyon gösterdi. Yirmi dört ay sonraki 164 çocuğun kontrol değerleri de yaş aralıklarına göre normal aralıklarda idi.

Yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak febril nöbet geçirenler; IgA düzeylerine göre febril nöbet geçirme riski lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde IgA<14.55mg/dl altında olanlar, IgA düzeyleri>14.55 mg/dl olanlara göre komplike febril nöbet geçirme riski 1.961 kat daha yüksekti (sensitivitesi %48.7, spesitesi %68.5, pozitif prediktif değeri %81.7, negatif prediktif değeri %87.1'di, (AUC): 0.639 (0.540-0.737), p=0.014). IgA düzeylerine göre febril nöbet geçirme riskinin lojistik regresyon analizi Tablo 5'de ve ROC analizi Şekil 1'de gösterildi.

**Tablo 5:** Basit ve komplike febril nöbette IgA düzeyinin lojistik regresyon analizi

IgA, mg/dl	BasitFebril nöbet		Komplike Febril nöbet		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
<14.55	44	73.3	20	26.6	1.961(0.871- 4.415)	0.039
≥14.55	91	82.7	19	17.3	1	

\*Modeldeki değişkenler: Ig A, yaş, cinsiyet  
Hosmer Lemeshow test,  $p=0.584$ ; Nagelkerke,  $R^2= 73\%$ ; Omnibus test,  $p=0.039$



**Şekil 1.** Febril nöbeti öngörmeye IgG, IgM, IgA ve IgE'nin ROC analizi

Febril konvülsiyon, ateşe bağlı ortaya çıkan, yaşa bağımlı nöbetlerdir. Ateşe bağlı febril nöbet geçirme riski enfeksi-yöz ajana bağlı olsa bile genetik ve immün zeminin katkısı vardır (1,10). Febril nöbet geçiren çocuklarda immün sistemi değerlendirmek için Ig düzeyleri (Ig G, A, M, D ve IgG alt sınıarı), lenfosit alt grupları (CD3+T, CD3++ CD4+T, CD3++CD8+T, CD3++ CD19+B ve CD16++ CD56+, NK, CD5, CD21) kullanılmıştır. Febril nöbet geçiren çocuklarda humoral immün yanıtın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20-29). Ancak bu durumun inamasyona bağlı geçici bir durum olduğu belirtilmiştir (11). Bizim çalışmamızın amacı febril nöbet geçiren yılda dört kereden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi olan çocukların uzun süreli takiplerinde Ig düşüklüğünün sıklığını tanımlamak ve Ig düşüklüğü olanların febril nöbet geçirme riskini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Kowalczyk ve ark. tarafından yapılan çalışmada TNF- $\alpha$ ve TNF- $\beta$  üretimindeki artışın; B hücrelerinin IgG ve IgA'ya dönüşümünde duraklama oluşturduğunu ve geçici bir hipogamaglobulinemiye sebep olduğunu göstermişlerdir (13). Febril nöbet geçiren çocuklarda; Zubiel ve arkadaşları 33 hasta ile yaptıkları çalışmalarında IgG2 ve IgG4 düzeylerini, Lenti ve arkadaşları IgG2 düzeyini düşük bulmuşlardır (24-25). Bizim çalışmamızda enfeksiyon nedeniyle febril nöbet

geçiren çocukların nöbet anında IgG ve IgA değerleri düşük bulundu diğer kesitsel çalışmaların aksine aynı hastaların takipleri yapıldı. Çalışmamız gösterdi ki yaşla birlikte Ig düzeyleri değişiklik gösterir ancak immünglobulin düşüklüğü saptanan yılda dörtten fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda immünglobulin eksikliği kalıcı olup takip gerektirir. Özellikle komplike febril nöbet geçirenlerde %11.2 selektif Ig A eksikliği olup uzun süreli takip gerektirmektedir.

Febril nöbetin epilepsi ve otoimmün hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (29-34). Febril nöbet ve immünglobinler arasındaki ilişki az sayıda çalışmada yer almaktadır ve özellikle IgA ilişkisi irdelenmeye çalışılmıştır (29-34). Bostantjopoulou ve ark., Gilhus ve ark. da febril nöbette IgAdüşük bulmuşlardır (33,34). Gilhus ve ark. IgA düzeyindeki düşüklüğün genetik bir zeminden kaynaklandığını IgA eksikliğinin febril nöbetten epilepsiye dönüşümünü de öngörebildiğini belirtmişlerdir (34). IgA ve febril nöbetin temporal lob epilepsiye dönüşüm riski Liimatainen S. ve ark. tarafından %8.8 olarak bulunmuştur (26). Hafez M ve ark. çalışmasında ise 39 febril nöbetli hastanın düşük IgA ve total T hücrelerinin HLAB5 ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (30). IgA eksikliğinin febril nöbette febril nöbeti epilepsiye dönüşüm riskindeki önemini irdeleyen bu çalışmalarda genetik ve otoimmün zeminin önemi vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da genetik zemin bakılmasa da ebeveynlerin febril nöbet geçirmesi ile febril nöbet geçirme arasında anlamlı bir ilişki vardı. Komplike febril nöbet geçirenlerinde %52.1 oranında aile hikayesi pozitif idi. İlk kez komplike febril nöbet geçiren, yılda dörtten fazla enfeksiyon hikayesi olan çocuklarda ilk başvuruda %38.6oranında IgA eksikliğinin görülmesi ve iki yıllık takipleri sonrasında %5.5 SÇGH ve %11.2 selektif IgA eksikliği) tanısı alması ilk nöbette de Ig seviyesinin tespiti ve takibinin önemli olduğunu gösterdi.

Çocuklarda antikor yanıtlarının gelişimi tamamlanmamıştır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem humoral, hem de hücrel immünitede süregelen bir matürasyon söz konusudur. Primer immün yetmezlik için yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi immün yetmezlik düşünülmeli konusunda uyarıcıdır. Ancak bu kriterlere uymayan daha az sayıda enfeksiyon geçiren ancak febril nöbetle başvuran çocuklarda özellikle yılda dörtten fazla enfeksiyon geçirdiği belirtiliyorsa sadece nörolojik takiplerinin değil immünolojik takiplerinde yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Febril nöbet geçiren sık enfeksiyon geçirme hikayesi olan çocukların yıllık enfeksiyon geçirme sayıları ve enfeksiyon bölgeleri göz önünde bulundurularak olası bir Ig düşüklüğü açısından dikkatli olunmalıdır (12).Bizce, primer immün yetmezlik tanısı almayan ancak yıl içinde sık enfeksiyon geçirdiği belirtilen (yılda dört kereden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu) çocuklar febril nöbet geçirmiş iseler immüniteleri değerlendirilmelidir. Çalışmamızda; yılda dört kereden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren ilk kez febril nöbetle acil servise başvuran hastaların %20.6'ündeIgG düşüklüğü ve %9.7'sinde IgA eksikliği vardı. Bu çalışma, ilk kez febril nöbet geçiren ve IgA düzeyleri <14.55 mg/dl altında olanların komplike febril

nöbet geçirme riskinin 1.961 kat arttığını gösteren ilk çalışmadır. İlk kez febril nöbetle başvuran hastalarda sık enfeksiyon geçirme şikayeti dikkat çekicidir, altında yatan mekanizma çalışmamızla aydınlatılmamış olsa da febril nöbetle başvuran hastalarda ilk febril nöbette takip ve tedavi gerektirebilecek Ig düşüklükleri açısından dikkatli olunması gerektiğinin farkında olunmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılığı, Ig eksikliği tanısı koymak için karıştııcı ve zorlayıcı bir etken olan yaş aralığı, febril nöbet geçiren çocuklarda iki yıllık takip süresinin az olması ve epilepsi sıklığının belirlenememesidir. İmmünitenin febril nöbetteki yeri, febril nöbet ve Ig eksikliği ilişkisi ilk defa bu kadar geniş bir hasta grubunda çalışıldı. Bu konuda az sayıda çalışma vardır, yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamız, ilk kez febril nöbetle acil servise başvuran çocuklarda sık enfeksiyon hikayesinin sorgulanması ve febril nöbet tipiyle birlikteliğinin önemini vurgulamıştır. Komplike febril nöbet geçiren çocuklarda IgA eksikliğinin daha sık görüldüğü ve IgA'nın belirli bir düzeyin altında komplike febril nöbet geçirme riskini arttığını göstermiştir. İlk komplike febril nöbette immünglobulinleri değerlendirmek uzun süreli takip ve tedavi gerektirebilecek kalıcı immün yetmezlik tanısı için uyarıcıdır.

**Çatışma Beyanı:** Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir rmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

**Çatışma beyanı:** Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:** *Fikir/Kavram:* Beril Dilber, Yeşeren Nil Demirhan, Ali Cansu; *Tasarım:* Beril Dilber, Yeşeren Nil Demirhan,; *Denetleme/Danışmanlık:* Beril Dilber, Ali Cansu, Fazıl Orhan; *Veri Toplama ve/veya İşleme:* Beril Dilber, Yeşeren Nil Demirhan, Ali Cansu; *Analiz ve/veya Yorum:* Beril Dilber; *Kaynak Taraması:* Beril Dilber, Yeşeren Nil Demirhan, Ali Cansu, Fazıl Orhan; *Makalenin Yazımı:* Beril Dilber, Yeşeren Nil Demirhan, Ali Cansu, Fazıl Orhan; *Eleştirel İnceleme:* Ali Cansu, Fazıl Orhan

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden nansal destek alınmamıştır.

**Etik Kurul Onamı:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu; tarih:16.11.2018 tarih ve sayı No:2018/282.

#### KAYNAKLAR

1. Paul SP, Seymour M, Flower D, Rogers E. Febrile convulsions in children. Nurs Child Young People. 2015;27(5):14-5.
2. Swaiman KF, Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. Swaiman's pediatric neurology. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012:790-7 p.

3. Leung AK. Febrile seizures. In: Leung AK, ed. Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specic Clinical Problems, Volume 1. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc, 2011:199-206.

4. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatr Ann. 2013;42(12):249-54.

5. V. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple fe-brile seizures. Pediatrics. 2008;121(6):1281-6.

6. Tu YF, Lin CL, Lin CH, Huang CC, Sung FC, Kao CH. Fe-brile convulsions increase risk of Tourette syndrome. Seizure. 2014;23(8):651-6.

7. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. Epilepsia. 2013;54(12):2101-7.

8. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T et al. Proposed consensus denitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia. 2018;59(4):739-44.

9. Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. Compr Physiol. 2014;4(4):1563-604.

10. Cansu A, Serdaroğlu A, Yüksel D, Doğan V, Ozkan S, Hirfanoglu T et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. Seizure. 2007;16(4):338-44.

11. Sarnat HB, Scantlebury MH. Novel Inammatory Neuro-pathology in Immature Brain: (1) Fetal Tuberos Sclerosis, (2) Febrile Seizures, (3)  $\alpha$ -B-crystallin, and (4) Role of Astrocytes. Semin Pediatr Neurol. 2017;24(3):152-60.

12. Yu X, Zhang N, Liu S, Xi Z, Zhang Y. Polymorphisms in the interleukin-1 $\beta$  (IL-1B) and interleukin-1 $\alpha$  (IL-1A) genes on risk of febrile seizures: a meta-analysis. Neurol Sci. 2018;39(9):1529-36.

13. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. J Allergy Clin Immunol.1997;100(4):556-62.

14. Gupta D, Thakral D, Kumar P, Kabra SK, Lodha R, Kumari R et al. Primary Immunodeficiency Disorders Among North Indian Children. Indian J Pediatr. 2019;86(10):885-91.

15. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. <http://www.info4pi.org>.

16. Geha RS. Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. Pediatr. Infect Dis J. 1988;7(5Sup-pl):57-60.

17. Strober W, Sneller MC; IgA deficiency. Ann Allergy. 1991;66(5):363-76.

18. Plebani A, Ugazio AG, Monafo V, Burgio GR; Clinical heterogeneity and reversibly of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet*. 1986;1(8485):829-34.
19. Wood RA, Sampson HA. The child with frequent infections. *Curr Probl Pediatr*. 1989;19(5):229-84.
20. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Original Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turkish J Pediatr*. 2005;48(1):19-24.
21. Caksen H, Oner AF, Arslan S, Kan MC, Cesur Y, Uner A. Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. *Pediatr Int*. 2001;43(1):58-60.
22. Eeg-Olofsson O, Wigertz A, Link H. Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood in children with febrile seizures. *Neuropediatrics*. 1982;13(1):39-41.
23. Tuncer O, Karaman S, Caksen H, Oner AF, Odabas D, Yilmaz C et al. Lymphocytes subsets in children with febrile convulsions. *Int J Neurosci*. 2007;117(7): 919-25.
24. Zubiel M, Wendor J, Zeman K, Tosik M. Disorders of specific humoral immunological response in children with febrile seizures. *Neurol Neurochir Pol*. 2004;38(1 Suppl 1):39-44.
25. Lenti C, Masserini C, Barlocco A, Peruzzi C, Morabito A. IgG2 deficiency in children with febrile convulsions: a familial study. *Ital J Neurol Sci*. 1993;14(7):561-4.
26. Montelli TC, Soares AM, Parise-Fortes MR, Rez-kallah-Iwasso MT, Padula NM, Peraçoli MT. Alterations of cell-mediated immune response in children with febrile seizures. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(2):193-8.
27. Ranua J, Luoma K, Auvinen A, Peltola J, Haapala AM, Raitanen J et al. Serum IgA, IgG, and IgM concentrations in patients with epilepsy and matched controls: a cohort-based cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2005;6(2):191-5.
28. Isaacs D, Webster AD, Valman HB. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol*. 1984;58(2):335-40.
29. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, Isojärvi J, Peltola J. High concentration of immunoglobulin A is associated with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013;103(1):54-61.
30. Hafez M1, Nagaty M, el-Shennawy F, el-Ziny M. Immunogenetic aspects of febrile convulsions. *J Neurogenet*. 1987;4(5):267-74.
31. Callenbach PM, Jol-Van Der Zijde CM, Geerts AT, Arts WF, Van Donselaar CA, Peters AC et al. Dutch Study of Epilepsy in Childhood. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):144-51.
32. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7): CD008557
33. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, Andreadis S, Deligiannis K, Kantaropoulou M et al. Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol*. 1994;9(1):11-5.
34. Gilhus NE, Aarli JA. Immunoglobulin concentrations in patients with a history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics*. 1981;12:314-8.