

Febril konvülsiyon etyopatogenezinde genetiğin rolü

THE ROLE OF GENETICS IN FEBRILE CONVULSION ETIOPATHOGENESIS

Enise Nur ÖZLEM¹, Semra HIZ²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Febril konvülsiyon çocuklukta en sık görülen konvülsiyon tipidir ve altı ay ile beş yaş arasında %2-5 sıklıktadır. Basit ve kompleks olarak sınıflandırılır. Febril konvülsiyon multifaktöriyel olarak genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde kalıtılmaktadır. Aile öyküsü hem ilk febril konvülsiyon hem de tekrarlayan febril konvülsiyonlar için risk faktörüdür. Hastaların %34'ünde aile öyküsü pozitifdir. Febril epileptik sendromlar için genetik anormallikler rapor edilmiştir bunlar; süt çocuğu myoklonik epilepsisi(Dravet sendromu) ve Febril nöbetli jeneralize epilepsi +'dır. Febril nöbetli jeneralize epilepsi + SCN1A (voltaj-kapılı sodyum kanalı)'daki mutasyonların kompleks otozomal dominant kalıtılmasıyla ortaya çıkar. Dravet sendromu bebeklikte başlayan en dirençli epilepsilerden biridir. Literatürde febril konvülsiyonlarla ilişkili olduğu bildirilen başka genler de vardır.

Bu çalışmada febril konvülsiyonların etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemine vurgu yapmak üzere son literatür bilgilerinin düzenlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Febril konvülsiyon, aile öyküsü, genetik

ABSTRACT

Febrile seizures are the most common seizures of childhood, occurring in 2 to 5 percent of children six months to five years of age. Febrile seizures are classified into simple and complex. Febrile seizure has a multifactorial inheritance, suggesting that both genetic and environmental factors are causative. A positive family history of febrile seizures, which can be elicited in %34 of the patients, is a definite risk factor for both a first febrile seizure and recurrent febrile seizures. Genetic abnormalities have been reported in patients with febrile epilepsy syndromes, such as severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome) and generalized epilepsy with febrile seizures plus. Genetic epilepsy with febrile seizures plus is a complex autosomal dominant disorder usually caused by mutations in SCN1A (a voltage-gated sodium channel). Dravet syndrome is one of the most intractable forms of epilepsy that begins in infancy. In literature, there are also several reported genes in association with febrile seizures.

In this study, we aimed to review the latest literature to emphasize the importance of genetic factors in the etiopathogenesis of febrile seizures.

Keywords: Febrile seizure, family medical history, genetics

Enise Nur ÖZLEM

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İZMİR

Febril konvülsiyonlar (FK) çocuklarda görülen en sık konvülsiyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıralardadır. FK'dan ilk defa M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kitabelerinde söz edilmektedir. FK'nın ateş ve yaşla ilişkisi ilk defa milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (1).

FK, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, metabolik bozukluğu, afebril konvülsiyon öyküsü olmayan ve ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanır (2). Başlangıç yaşı 6 ile 60 ay arasında değişir ve en sık 18 ay civarında görülür (3).

Febril Konvülsiyon neden oluşuyor?

FK'nın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tüm çocuklar ateşlendiği halde neden sadece bazılarında konvülsiyon geliştiği konusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Çalışmalarda FK'lı çocuklarda interferon- α , nöron spesifik enolaz yüksekliği, tiroid stimüle edici hormon, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, santral termoregülasyon bozuklukları, MSS olgunlaşmasında gecikme, eksitator aminoasitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği tespit edilmiştir. Ancak bütün bunların FK patogenezindeki rolleri halen tartışmalıdır (4).

FK ekstraserebral akut enfeksiyonlarla birlikte dir. Bu enfeksiyonların etiolojisinde virüsler, bakterilere oranla daha sık rol oynar (5). En sık, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, akut otitis medyada, gastrointestinal enfeksiyonlarda, özellikle de ekzantema subitum (6. hastalık) sırasında görülür. Son yıllarda Herpes virus tip 6'nın neden olduğu FK'dan sıkça söz edilmektedir (6). Bu virüsün yol açtığı konvülsiyonlar genellikle komplike (fokal, uzamış, tekrarlayan) febril konvülsiyon olarak sıklıkla küçük yaşlarda, özellikle de 1 yaşın altında görülmektedir (6). Aşıların, özellikle de boğmaca ve kızamık aşılarının FK'ya neden olabileceği bilinmektedir (7,8).

Sınıflama

FK'lar basit ve kompleks febril konvülsiyonlar (KFK) olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Başlangıcından itibaren jeneralize olup 15 dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan nöbetler basit; fokal başlangıç

Tablo I. FK'nın sınıflandırılması (10)

Basit FK (aşağıdakilerden hepsi birlikte)	Kompleks FK (aşağıdakilerden en az biri)
15 dakikadan kısa süren	15 dakikadan uzun süren
Jeneralize	Fokal
24 saat içinde tekrarlamayan	24 saat içinde tekrarlayan

15 dakikadan uzun sürme ya da 24 saat içinde tekrarlama özelliklerinden en az birini taşıyan konvülsiyon komplike FK olarak tanımlanır (3,9,10).

Otuz dakikadan uzun sürdüğünde ya da arada bilinç açılmaksızın 30 dakika içinde tekrarladığında febril status epileptikus olarak adlandırılır ve tüm status epileptikusların %25'ini, 2 yaşında görülen status epileptikusların ise üçte ikisinden fazlasını FK'lar oluşturur (3).

Epidemiyoloji

FK çocuklarda en sık rastlanan nöbet tipi olup, tüm çocukların %2-5'inde görülmektedir (11,12). Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FK sıklığı % 5,8, Öztürk ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise % 2,6 olarak bulunmuştur (13,14). FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve ark.'nın 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, erkek/kız oranı 1,3/1, Knudsen'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1,4/1, ülkemizde Özmen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 1,36/1 olarak bulunmuştur (15-17).

Verilerle Aile Öyküsü

Aile öyküsünde genetiğin, mutasyonların patogenezdeki rolünden sonra ülkemizde ve dünyada aile öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalar literatürle uyumlu ve ilgi çekicidir. Birinci derece akrabalarda FK sıklığı %34'e kadar çıkabilmektedir (18).

Wallace ve ark.'nın (19) çalışmasında, 1. derece akrabalarda FK öyküsü % 17, Kölfen'in (20)

çalışmasında % 16,3, Ling'in (21) çalışmasında % 26,6 olarak bulunmuştur (19-21). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı %8,9 bulunmuştur (1).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genetik geçiş hipotezini destekler şekilde, olgu serilerinde 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı %20,8 bulunmuştur. FK geçiren çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı da normal popülasyondan fazla bulunmuştur (22).

Özaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 471 hastanın % 34'ünün birinci derece yakınında (anne, baba ve kardeşlerinde) FK geçirme öyküsü bulunmuş, bu hastaların 301'inde anne ve babada, 170'inde kardeşlerde ve 325 hastanın ikinci derece yakınında FK geçirme öyküsü olduğu bildirilmiştir (18).

FK geçiren çocukların ailesinde % 25- 40 oranında ve kardeşlerde % 9-22 oranında FK öyküsü olduğu literatürde bildirilmektedir (23). Berg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada birinci derece aile öyküsünün FK riskinde major, ikinci derece ve üçüncü derece aile öyküsünün ise minör bir faktör olduğu bildirilmiştir (24).

Törer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1. derece akrabalarda FK öyküsü % 34, ikinci derece akrabalarda % 22 sıklıkla varken, % 44 hastada ise aile öyküsünün olmadığı bildirilmiştir (25).

Şen ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalar dikkate alındığında % 27, 8 oranında hasta ailesinde FK ve/veya epilepsi öyküsü belirlenmiştir. Bu oranın status epileptikusta % 71,4 ve KFK'da % 66,6'ya ulaşmakta olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuç, FK'larda ve özellikle de status epileptikus ile KFK'da ailede nöbet öyküsünün olumsuz bir faktör olduğunu göstermektedir (26). Bununla ilgili olarak yapılan başka çalışmalarda da aile öyküsünün FK'da olumsuz risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (27,28). Aile hikayesi pozitif olan hastalarda konvülsiyon süresinin daha uzun olması ve FK geçirme yaşının daha erkene kayması, genetik etkinin nöbetin kötü doğasına yansımaları olarak düşünülebilir. Nitekim status epileptikusta küçük yaş ile uzun süre arasında olumsuz ilişki bildirilmektedir (29).

FK ve Risk faktörleri

İlk kez febril konvülsiyon geçirme, yeniden febril konvülsiyon geçirme ve epilepsi gelişimi için risk faktörleri bildirilmiştir (30). Bunlar sıra ile Tablo II, III ve IV'te sunulmuştur.

Tablo II. İlk kez FK geçirme risk faktörleri

Genel popülasyonda
1. veya 2.derece akrabada FK öyküsü olması
-Yenidoğan döneminde hastanede 30 günden fazla kalma
-Gelişim geriliği
-Yuvaya devam etme
(Bu kriterlerin ikisi varsa FK geçirme riski %28)

Tablo III. Febril konvülsiyon geçirmiş olgularda rekürrens ve epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olan durum

Tekrarlama için risk faktörleri	Epilepsi için risk faktörleri
Ailede FK öyküsü olması	-Nörogelişimsel gerilik
-18 aydan küçük olma	-Komplike febril konvülsiyon
-Ateş yüksekliğinin derecesi(düşük olması)	-Ailede epilepsi öyküsü olması
-Ateş süresi(kısa olması)	-Ateşin süresi(kısa olması)

Tablo IV. FK rekürrensi ve epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olmayan durum (18)

Tekrarlayan FK	Epilepsi
Nörolojik gelişim anormalliği	Ailede FK öyküsü
Kompleks febril konvülsiyon	İlk FK geçirme yaşı
Birden fazla kompleks özellik olması	Zirve sıcaklık derecesi
Cinsiyet, etnik köken	Cinsiyeti etnik köken

Bir risk faktörü olarak Aile öyküsü ve genetiğin rolü

Risk faktörlerine bakıldığında aile öyküsünün en önemli etken olduğu görülmektedir. Hem ilk kez FK için, hem tekrarlama için, hem de devamında epilepsi gelişiminde aile öyküsü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aile öyküsü ve genetik yatkınlık tüm çalışmalarda dikkat çekilen en önemli faktörlerdir (31). FK'nın genetik temeli olduğu bilinmektedir ancak kalıtım şekli henüz belli değildir. Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif modeller tanımlanmıştır. Değişen oranlarda çevresel faktörler de etkilemektedir. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit genlerinde (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (32,33). Günümüzde yapılan çalışmalarda belirtilen genler dışında birçok gen de belirtilmiştir, ancak derlememizde sık rapor edilenlerden bahsedilmiştir.

FK ile ilişkili literatürde bildirilen genler ve lokasyonları Tablo V'te görülmektedir.

Tablo V. Febril konvülsiyon ile ilişkili gen lokusları (34)

FEB1	8q13-q21	
FEB2	19p	
FEB3	2q23 – q24 FEB3A-2q23- SCN1A SCN9A	FEB3B-2q24-
FEB4	5q14q15- GPR98	
FEB5	6q22-q24	
FEB6	18p11 – IMPA2	
FEB7	21q22	
FEB8	5q31 GABRG2 geni	
FEB9	3p24,2- p23	
FEB10	3q26	
FEB11	8q13 CPA6 gen	

FEB1. Wallace ve arkadaşları 1996 yılında büyük bir Avustralyalı ailede 8q18-q21 bölgesinde otozomal dominant bir lokus belirlemiştir (32).

FEB2. 1998'de Johnson ve arkadaşları tarafından 19p13.3 bölgesinde otozomal dominant FK lokusu tanımlandı. Bu bölge CSNK1G2(casein kinase 1 gamma 2 isoform) genini kodlar ve bu gen büyük kazein kinaz 1 ailesinin üyesi olarak veziküller arası trafikten, küçük sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımından sorumludur (32).

FEB3. Peiffer ve arkadaşları tarafından 1999'da Utahlı bir ailede otozomal dominant özelliğiyle 2q23-q24 kromozomunda gösterilmiştir. Bu bölge aynı zamanda GEFS+ lokusu olarak da bilinmektedir (32).

Aile Öyküsünde IL-10

Aile öyküsünde etkili olabilecek diğer bir çalışma sonucu da IL-10 ile ilgilidir. Herediter faktörler bireylerin enfeksiyonlara inflamatuvar cevabında etkili olmakla beraber yaş ve beyin matürasyonu ile ilgili olarak zaman içerisinde değişime uğramakta ve ateşe karşı konvülsif eşik değeri yükselmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un enfeksiyonlara karşı ateş cevabının düzenlenmesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (35,36).

FK ile ilişkili diğer önemli genler: SCN1A ve Sodyum subunit genleri

FK'larda genlerden bahsederken en önemlilerinden olan SCN1A ve SCN1B'ye değinmek gerekir.

Sodyum kanalları por şeklindeki alfa ve düzenleyici beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bilinen 11 alfa alt tipi ve 3 beta alt tipi mevcuttur. Epilepsi, periyodik paralizi, miyotoni, kardiyak aritminin nedeni olarak 11 alfa alt tipin 4'ünde ve 3 beta alt tipin 1'inde mutasyonlar tespit edilmiştir. Sodyum kanalının spesifik mutasyonu, febril nöbetler gibi selim, kendini sınırlayan hastalıklardan dirençli nöbetlere ve entellektüel kayıp yapan ciddi epilepsilere kadar değişen epilepsi sendromlarıyla ilişkilidir (37).

SCN1A geni doğumda yapılmaya başlanıp erişkinlikte yapımı devam etmektedir. Santral sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampusu da içeren epileptogenezde önemi olduğu bilinen beyin alanlarında yaygın olarak mevcuttur. Üç farklı epileptik sendromun nedeni olarak SCN1A mutasyonu bulunmuştur. Bu sendromlar; febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE +), febril nöbet artı temporal lob epilepsisi (FNTLE) ve süt çocuğu miyoklonik epilepsisi (SÇME) dir (38-40). SCN1A'daki mutasyonları nöronal hücrelerin kendiliğinden ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır. Bu mutasyonların fonksiyonel değerlendirilmesi için yapılan birkaç çalışmada, FNJE'li ailelerde üç mutasyon üzerinde odaklanılmıştır. Bunlar T875M, W1204R ve R1648H'dir (40). Bu fonksiyonel çalışmalar sodyum kanal mutasyonlarının sodyum geçişini değiştirerek nöronal hipereksitabiliteye neden olduğunu göstermiştir (41). FNJE'li geniş bir ailede, kromozom 2q23-24'de haritalanan SCN1A'da D188V mutasyonu tespit edilmiştir. D188V mutasyonu, 1. alanın S3 transmembran parçasına çok yakın intraselüler halkada lokalizedir (42). Bu mutasyon yüksek frekanslı kanal aktivitesi süresince sodyum geçişinin kümülatif inaktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır ve sonuç olarak membran hipereksitabilitesiyle uyumlu bir etki oluşturmakta ve bu da nöbet eşiğini düşürmektedir. Bu mekanizma sodyum kanallarında mutasyonun neden olduğu epilepsilerin patolojisinde temel teşkil etmektedir (37).

Nörodejeneratif hastalıklardan sonra FK'da Apolipoprotein E

Apolipoprotein E nörodejeneratif hastalıkların progresyonunda ilişkili bulunmuştur. Giray ve arkadaşlarının çalışmasında apolipoprotein E'nin genetik varyasyonlarının febril konvülsiyon ile ilişkisi araştırılmıştır. Basit ve kompleks FK'lı 69 hasta kontrol grubuyla değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamış. FK'lı hastalar kendi aralarında değerlendirildiklerinde KFK'de ϵ 3/4 genotipi görülmemiştir. Çalışma grubunda pozitif aile öykülü (%22) hasta pozitif olmayanlarla karşılaştırıldığında APOE genotipinin dağılımında belirgin bir fark bulunmamıştır (53).

FK'ların da bir parçası olduğu 2 önemli genetik temelli hastalık söz konusudur.

a. Febril nöbetli jeneralize epilepsi + (FNJE + ,GEFS+)

FNJE + son dönemde tariflenmiş otozomal baskın geçişli, hastanın ailesinde değişik nöbet fenotipleri öyküsünün olduğu bir sendromdur. Ateşli nöbetlerin altı yaşından sonra da görülmeye devam ettiği bu durum, SCN1A mutasyonları yelpazesinin hafif ucundayken Dravet sendromu ağır ucundadır (43).

FNJE +'daki ilk tanımlanan genetik bozukluk voltaj-kapılı Na kanalının β 1 alt birimini kodlayan SCN1B geninde bir nokta mutasyondur. Bu mutasyon triptofanın 121. pozisyonunda bir sistein kalıntısıyla disülfid köprüyü bozacak şekilde yer değiştirmesine karşılık gelir ve β 1 alt biriminin hücre dışına bakan bölümünde sekonder yapıda bir bozulma meydana gelir. Bu durum, β 1 alt birim işlevinde bir kayba neden olur.

İdiopatik epilepsi genetiğindeki gelişmeler, inhibitör nöronlarda uyarılmadaki azalmanın FNJE + için sodyum kanalı mutasyonlarına neden olan en önemli hastalık yapıcı etken olduğunu hipotezini getirmiştir. GABAA reseptörünün γ 2 alt birimindeki ileri mutasyon FNJE + ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlardan birisi (R43Q) N terminal ekstraselüler bölümünde benzodiazepin bağlama bölgesindedir. Diğerleri ise M2 ve M3 transmembran segmentlerini birleştiren kavırmadadır (K289M) (44).

b. Dravet sendromu

Dravet sendromu diğer adı ile süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi çoğunlukla bir yaşından önce ortaya çıkar. Öncesinde nöromotor gelişimi normal olan çocuklarda hastalık uzamış ateşli yaygın veya tek taraflı klonik nöbetler ile başlar. Ateşli hastalıklar, aşılardan ve sıcak su banyosu nöbetleri tetikleyebilir. Miyokloniler, atipik absans ve kısmi nöbetler iki yaşında görülmeye başlar. Bazı olgularda nöbetler başlangıçtan beri ateşsiz olabilir ve yine bazı olgularda miyoklonik nöbetler olmayabilir (45).

Erken dönemde nörolojik gelişimi yaşına uygun olan hastaların özellikle ikinci yaşında bilişsel işlevleri ve

davranışları etkilenmeye başlar. Etkilenen çocukların %60'ında ataksi, %20'sinde piramidal bulgular görülür (46). Hastaların yaklaşık 2/3'ünde SCN1A geninde mutasyonlar saptanmıştır (47). İnteriktal EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya ışık uyarısı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları 2-3 yaşlarında belirir; börtler halinde yaygın çoklu dikenler ve çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte miyokloni olabilir veya olmayabilir. Zemin aktivitesi normal, düzensiz olabilir, 4-5 Hz monomorf teta ritmi gösterebilir (48). Nöbetler bilinen antiepileptiklere yanıtızdır. Valproik asit ve klobazam en etkili ilaçlardır. Yeni bir antiepileptik olan stiripentolun erken dönemde tedaviye eklenmesinin nöbet sıklığını ve şiddetini azaltığı bildirilmektedir (46,49).

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Febril Konvülsiyon

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, FMF) kendini sınırlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalık Mediterranean Fever gene (MEFV, OMIM 608107) olarak bilinen gendeki mutasyonlar ile oluşur. MEFV 10 ekzondan oluşmakta, 781 aminoasitten oluşan pyrin adındaki proteini kodlamaktadır. Bu protein inflamasyon üzerinde negatif düzenleyici olarak rol oynamaktadır (50).

Çomak ve ark. yaptığı çalışmada 97 Türk FMF'li hastada FK sıklığı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur (%5'e karşılık %13,4). Çalışmalarında ayrıca MEFV allellerindeki mutasyon sıklığı FK pozitif ve negatif hastalarda farklı bulunmamıştır (51). Özen ve ark. yaptığı çalışmada ise 104 FK'lı hastada MEFV gen mutasyonu ve özellikle M694V mutasyonu FK ile pozitif ilişkili bulunmuştur (52).

Sonuç olarak,

Febril konvülsiyon oluşumunda bir çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri olasılıkla kompleks şekilde patogeneze etkilidir. Hala tam olarak açıklanamamış olsa da risk faktörlerinin febril konvülsiyon oluşmasındaki yeri yadsınamaz. Yadsınamayan en önemli faktör de aile öyküsü ve genetik yatkınlıktır. Günümüzde febril

konvülsiyonun aile öyküsünde nasıl bir genetik geçişinin olduğu tam olarak adlandırılmamış ancak birçok hipotez ileri sürülmüş, birçok gen lokusu ve birçok mutasyon saptanmıştır. Literatürde epilepsi ve febril konvülsiyon oluşum patogenezi en çok sodyum kanallarının rolünden bahsedilmiş, bunun dışında bazı çalışmalarda FEB adlı gen lokusları ve ilişkili sendromların febril konvülsiyonla ilişkisine dikkat çekilmiştir. Yapılacak kapsamlı epidemiyolojik ve genetik çalışmalar sonucunda elde edilen verilerle, şu anda literatürde var olan verilerin gelecekte febril konvülsiyon etyopatogenezinde genetik yatkınlığın rolünü sağlamlaştıracığı ve aydınlatacağı bir gerçektir

KAYNAKLAR

1. B. Öztürk, B. Nalbantoğlu, E. Çelik Güzel, S. Hatipoğlu, A. Nalbantoğlu. Çocuk acil ünitesine febril konvülsiyon tanısıyla başvuran beş ay-beş yaş arasındaki çocukların retrospektif olarak incelenmesi. Çocuk Dergisi 2011;11:114-121.
2. Reese C. Graves, MD; Karen Oehler, MD, PhD; and Leslie E. Tingle, MD. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. American Family Physician 2012;85:149-153.
3. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. J Child Neurol 2002;17:44-53.
4. Yakut A. Febril Konvülsiyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003;s.53-7.
5. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri Notları. Nörolojik hastalıklar 1. cilt: 19-21.
6. Suga S, Suzuki K, Ihira M et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. Arch Dis Child 2000;82:62-6.
7. Merckenslager A. Therapeutische und diagnostische leitlinien beim fieberkampf im kindesalter. Kinder - und Jugendmedizin 2002;6:37-40.
8. Apak S. Pediatrik Epileptoloji ve Antikonvülsif ilaç tedavisi. 1. baskı. İstanbul, Sanal Matbaacılık 1986;93-107.
9. 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 febrile seizures. Pediatrics 2008;121:1281-1286.
10. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics.

- Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999;103 (6 pt 1):1307-9.
11. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics Pediatr Neurol* 2000;23:11-17.
 12. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozar E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:585-588.
 13. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe in İstanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1988;19:69-73.
 14. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y, et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Medical Bulletin of İstanbul Medicine Faculty* 2002;35:79-84.
 15. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004;30:316-9.
 16. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain Dev* 1996;18:438-49.
 17. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. *İst Çocuk Klin Derg* 1995;30:116-21.
 18. E. Özaydın, M. Z. Yaşar, A. Güven, A. Değerliyurt, S. Vidinlisan, G. Köse Febril konvülsiyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2011;5:11-18.
 19. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996;2:28-33.
 20. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:667-71.
 21. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical Ped* . 2000;20:227-30.
 22. Ü. Yılmaz, R. Özdemir, T. Çelik, E. Ataş. Febril konvülsiyonlu çocuklarda klinik ve paraklinik özellikler. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41:156-162.
 23. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* 1985;35:1268-73.
 24. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-41.
 25. E. Töret, M. İnalhan, F. Yıldız, Ö. Temel, Ö Arslan. Çocuklarda Febril Konvülsiyonların Değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2010;41:65-72.
 26. Y. Şen, İ. Şengül, N. Arslan, N. Kabakuş. Febril Konvülsiyonlar:265 Olgunun Analizi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008,17:75-79.
 27. Robinson R, Gardiner M. Genetics of childhood epilepsy. *Arch Dis Child* 2000;82:121-5.
 28. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: An extended follow up. *Pediatrics*. 1996;98:216-25.
 29. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlovs ki JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:683-9.
 30. Ş. Haspolat. Febril Konvülsiyon. *Türkiye Milli Pediatri Derneği Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Ortak Kılavuzu* 2014:19-25.
 31. Ç. Nuhoglu, S. Aka, A. Türkmen, N. Karatoprak, A. Özgüner. Febril konvülsiyon ve epileptik konvülsiyonlarda aile öyküsü. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2002;13:153-155.
 32. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 2006;70:190-8.
 33. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev*. 2009;31:359-65.
 34. <http://www.omim.org/entry/121210?search=FEB1&highlight=feb1>
 35. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43:920-3.
 36. Haspolat S, Baysal Y, Duman O, Coskun M, Tosun O, Yegin O. Interleukin-1alfa, interleukin-1beta and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol* 2005;20:565-8.
 37. H. Seğmen. İdyopatik jeneralize epilepsilerde genetiğin yeri ve SCN1A geninde D188V mutasyonu. *Nöroloji Uzmanlık tezi* 2005.
 38. A. Escayg, B. T. MacDonald, M. H. Meisler et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat. Genet* 2000;24:343-345.
 39. T. Sugawara, E. Mazaki-Miyazaki, M. Ito, H. Nagafuji et al. Na v1.1 mutations cause febrile seizures associated with a febrile partial seizures. *Neurology* 2001;57:703-705.

40. L. Claes, J. Del-Favero, B. Ceulemans, L. Lagae, C. Van Broeckhoven and P. De Jonghe, De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1 cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J Hum. Genet* 2001;68:1327-1332.
41. A. K. Alekov, M.M. Rahman, N. Mitrovic, F. Lehmann-Horn and H. Lerche. Enhanced inactivation and acceleration of activation of the sodium channel associated with epilepsy in man. *Eur. J Neurosci* 2001;13:2171-2176.
42. C. Lossin, W.W. Dao, T.H. Rhodes, C.G. Vanoye and A.L. George. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002;34:877-884.
43. Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, et al. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
44. A. Akay, N.C. Sümer, Y. Uyanıkgil. İyon kanalları ve epilepsi patojenezindeki rolleri 2010; *Arşiv* 19:72-84.
45. M. Özmen, B. Tatlı, B. Ekici. Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları *Türk Ped Arş* 2011;46:191-5
46. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy *Epilepsia* 2006;47:181-5.
47. Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
48. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001;42:837-44.
49. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009;13: e59-62.
50. F. Önen. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2006;26:489- 496.
51. E. Çomak, Ö. Tüfekçi, F. Kılıçbay, et al. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association? *European Journal of Paediatric Neurology* 2015;19:572-576.
52. F. Özen, N. Koçak, S. Kelekçi, I.H. Yıldırım, G. Hacimuto, Ö. Özdemir. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18:657-660.
53. Giray O, et al. Role of Apoprotein E in febrile convulsions. *Ped Neurol* 2008;39(4):241-44.