

T1409



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

**FEBRİL KONVÜLZİYONLU HASTALARDA  
İTERLÖKİN-1 $\beta$  VE İTERLÖKİN-1 Ra  
GEN POLİMORFİZMLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. YUNUS EMRE BAYSAL**

T1409/1-1

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şenay HASPOLAT**

*"Bu Çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 21.01.0103.13 Proje No İle Desteklenmiştir"*

*"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"*

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ**

**ANTALYA, 2002**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım sayın Doç.Dr. Şenay HASPOLAT, Sayın Prof.Dr. Olcay YEĞİN olmak üzere Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Akif YEŞİLİPEK ve 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.....	2-3
Genel Bilgiler.....	4-21
Olgular ve Yöntem.....	21-26
Bulgular.....	27-44
Tartışma.....	45-51
Özet.....	52
Kaynaklar.....	53-61

## KISALTMALAR

İL	: İnterlökin
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Ra	: Reseptör Antagonisti
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
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
RFLP	: Restriktion enzimi uzunluk polimorfizmi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
EEG	: Elektroensefalografi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülziyon; merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, akut elektrolit imbalansı veya hipoglisemi olmaksızın bir ay-altı yaş arası çocuklarda ateş ile ortaya çıkan konvülziyon olarak tanımlanmaktadır (1). Febril konvülziyon klinik özelliklerine göre; basit ve komplike olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır. Nöbet süresi 15 dakikadan uzun süren, fokal nöbet şeklinde ortaya çıkan, ilk 24 saatte tekrarlayan, bilinen yaş grubuna uymayan ve postiktal nörolojik defisit görülen nöbetlere komplike febril konvülziyon denmektedir (2).

Çocukluk döneminde görülen nöbetlerin büyük bir kısmını febril konvülziyon oluşturmaktadır ve hastalığın etyopatogenezi günümüze dek yapılagelen birçok çalışmaya karşın, halen tam olarak açıklanamamıştır (1-3).

Ateş patogenezinde IL-1 $\beta$ ' nında dahil olduğu sitokinler sorumlu tutulmaktadır (4). IL-1 $\beta$ ; Santral Sinir Sisteminde (SSS) mikroglialar ve astrositler tarafından sentezlenir (5). SSS'de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle IL-1 $\beta$  üretiminin artmış olduğu gösterilmiştir (6). Yine Febril konvülziyonlu çocukların beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (7).

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. Polimorfizm; bir gen veya kromozomun bir toplumda, iki veya daha fazla sıklıkta rastlanan allelinin varlığıdır. Allel (diploid bir organizmada herhangi iki eş kromozomdan birinde var olan bir gen veya DNA dizisinin alternatif formu) sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm de artar (8).

Febril konvülziyon her ne kadar 6 yaşından sonra görülme de özellikle komplike febril konvülziyonlu olguların prognozunda hipokampal sklerozla birlikte olan temporal lob epilepsisinin beklendiği bilinmektedir (9-17). Hipokampal sklerozla birlikte olan temporal lob epilepsili hastalarda IL-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  geninin -511.pozisyonunda allel 2/2 polimorfizmi) polimorfizmi saptanmıştır (18).

IL-1 $\beta$ 'nin gerek febril konvülziyonda gerekse ateş etyolojisindeki rolü göz önüne alındığında; IL-1 $\beta$  ve onun doğal inhibitörü olan IL-1Ra gen polimorfizmlerinin febril konvülziyon etyopatogenezindeki olası rolünü tanımlamak için bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; febril konvülziyonlu çocuklar ile sağlam bireylerin IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizmlerini saptayarak; febril konvülziyon ile belirli polimorfizmlerin birlikteliğinin anlamlılığını araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### FEBRİL KONVÜLZİYON

**TANIMI:** SSS enfeksiyonu, hipoglisemi veya akut elektrolit imbalansı olmaksızın 1 ay – 6 yaş arası çocuklarda ateşin eşlik ettiği nöbetlere “febril konvülziyon” denmektedir (2). Ateşli hastalık sırasında vücut ısısı 38,4 °C’ den yüksek olmalıdır, ancak bazı olgularda nöbet sonrası ateş bu kadar yüksek olmayabilir (1).

**İNSİDANS VE PREVALANS:** Çocukluk yaş grubundaki epileptik sendromların %50’sini febril konvülziyon oluşturmaktadır. En sık 6 ay- 3 yaş arasında görülmekte; 14- 18 aylarda pik yapmaktadır (1). Erkeklerde kızlardan daha fazla görülürken (16), 7 yaşından sonra görülmemektedir (1).

**EPİDEMİYOLOJİ:** ABD ve Batı Avrupa toplumlarında %2-4 oranında görülürken, bu oran Japonya’da %9- 10’a yükselmektedir (1).

Toplumun genelinde febril konvülziyon için risk faktörlerini açıklamak gerekirse;

- Birinci veya ikinci derece akrabalarında febril konvülziyon geçirme öyküsünün olması.
- Yenidoğan döneminde 30 günden fazla hastanede yatmış olmak.
- Yenidoğan döneminde yoğun bakım desteği almak.
- Gelişme geriliğinin varlığıdır .

Ateşli hastalığı olan bir çocukta ise febril konvülziyon için risk faktörü olarak;

- Birinci veya ikinci derece akrabalarında febril konvülziyon geçirme öyküsünün olması.
- Vücut ısısının yüksekliği (19,20).

Febril konvülziyonun tekrarlama riskini belirleyen faktörler ise;

- Aile öyküsünde febril konvülziyonun olması.
- 18 aylıktan küçük olmak.
- Yüksek ateş.
- Ateşin süresi.
- Ailede epilepsi öyküsünün varlığı (kesin olmamakla birlikte olası risk faktörüdür) .

Febril konvülziyonun tekrarlama riskine etkisi olmayan faktörler ise;

- SSS gelişim anomalisi.
- Kompleks febril konvülziyon.
- Cinsiyet.
- Etnik kökendir (21-32).

### **FEBRİL KONVÜLZİYONUN FİZYOPATOLOJİSİ**

Febril konvülziyonun fizyopatolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın görüldüğü yaş grubuna özgü, ateşli dönemlerde konvülziyon olasılığını arttırıcı faktörler olduğu bilinmekle birlikte; daha önceden esas olarak vücut ısısının artış hızı sorumlu tutulmakta iken, son zamanlarda elde edilen verilerle asıl etkenin; en yüksek vücut ısısı değeri olduğu saptanmıştır (33,34). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda; küçük yaşta olmanın febril konvülziyon oluşumuna yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir; genç ratlarda invitro şartlarda, ateş yükselmesi ile hipokampus ve amigdala kesitlerinde epileptiform aktivitenin oluştuğu görülmüştür (35,36).

Nöronal migrasyon bozukluğu olan genç ratlarda yapılan çalışmalarda; hiperterminin hipokampal bölgede geri dönüşümsüz nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir (37).

Nöbetler infantlarda ve immatür deney hayvanlarında daha sık olarak görülmektedir. Bu gözlem gelişmekte olan beyinlerde nöbetlerin



daha sık olabileceğini düşündürmüştür. Substantia nigranın jeneralize nöbet gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Substantia nigraya yayılan elektrografik nöbet aktivitesi, adult hayvanlarda artmış 2-deoksiglikoz geri alımına neden olurken, immatür hayvanlarda konvülziyon esnasında substantia nigrada çok az veya hiç metabolik aktivite saptanmamıştır. Bu durum, substantia nigranın fonksiyonel immatüritesinin, nöbet oluşumundaki etkisini açıklamaktadır (38).

Konvülziyon gelişmesine neden olarak düşünülen bir başka hipotezde; bu olgularda konvülziyon eşiğinin düşük olduğudur. Santral termoregulasyon ve nöropeptit ilişkileri araştırılmıştır. Hipertermi esnasında kortikal aminoasit konsantrasyon farklılıkları üzerinde durulmuştur. Konvülziyonlu ve konvülziyonsuz çocuklarda ateşin BOS glikoz konsantrasyonuna etkisini araştıran bir çalışmada; ateşli ve ateşsiz, konvülziyonlu ve konvülziyonsuz dört farklı grup arasında kan glikozu ve BOS glikoz değerleri ateş ve konvülziyon durumunda incelenmiş; ateşli çocukların (konvülziyonlu ve konvülziyonsuz) BOS glikoz değerleri, ateşsiz, konvülziyonsuz çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Vücut ısısı ve BOS glikoz konsantrasyonu arasında doğrudan bir ilişki görülmüştür (39).

Febril konvülziyon etyolojisinde bildirilen bir diğer etken ise Human Herpes Virus Tip 6 (HHV-6)'dır. Primer olarak çocukluk döneminde exanteme subitum (roseola infantum) olarak bilinen selim seyirli döküntülü hastalıktan sorumlu olan ajan mikroorganizmadır. HHV-6 enfeksiyonlu çocukların, enfeksiyonu olmayan çocuklara göre ilk febril konvülziyonu geçirme yaşlarının anlamlı olarak daha küçük olduğu ve sıklıkla bir yaş altında konvülziyon geçirdikleri gösterilmiştir (40). Exantema subitumda, %0,6'dan %50'ye kadar değişen oranlarda febril konvülziyon geliştiği bildirilmiştir (41). Exantema subitumun,

tekrarlayan 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 düşünülmektedir (42,43).

Hipotalamik ve hipofizer hormonlar nörotransmitterler gibi davranarak vücutta birçok fonksiyonu kontrol ederler. Hipofizer hormonlardan biri olan prolaktin sekresyonunun, konvülziyon etyolojisinde en önemli nörotransmitterlerden olan gama amino bütirik asit (GABA) tarafından inhibe edildiği saptanmıştır ve bunun fizyolojik önemi bulunmuştur (44). Yapılan çalışmalarda konvülziyonlu çocuklarda geçici bir hiperprolaktinemi olduğu, serum prolaktin düzeylerinin daha sonra normal değerlere döndüğü gösterilmiştir (45,46). Bu sonuçtan yola çıkarak febril ve afebril konvülziyonlu çocuklarda serum prolaktin düzeyleri incelendiğinde; febril konvülziyonlu olguların postiktal prolaktin düzeylerinin, bazal prolaktin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (45-47).

Çinko SSS'de en önemli inhibitör nörotransmittör olan gama amino bütirik asit (GABA)'in sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilazın aktivitesini etkilemektedir (48). Febril konvülziyonlu çocuklarda serum ve BOS'da çinko düzeylerindeki değişiklikleri saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda; serum ve BOS çinko düzeyi ile ateşin süresi ve yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır, ancak ateşli hastalık süresince serum ve BOS çinko düzeyleri azalırken, bu düşüşün febril konvülziyonlu çocuklarda daha belirgin olduğu görülmüştür (49,50).

Ateş oluşumunda düzenleyici rolü olan 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 (51).

Histamin, santral sinir sisteminde termoregülasyon ve konvülziyon kontrolünde rol almaktadır. Yapılan bir çalışmada febril konvülziyonlu ve konvülziyonsuz ateşli çocukların BOS'unda histamin düzeyleri karşılaştırılmış; nöbetsiz ateşli çocuklarda BOS histamin düzeylerinin, 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 (52). Febril konvülziyon için diğer predispozan faktörler; ateşin yükselme hızı, bakteriyel toksinler ve yüksek doz penisilindir (53).

Febril konvülziyonda aile öyküsünün yüksek oranda pozitifliği (%30) nedeniyle genetik geçiş açısından da araştırılmaktadır. Pozitif aile öyküsü olan çocuklarda basit febril konvülziyon ve tekrarlayan febril konvülziyon geçirme sıklığı daha fazladır. Üç farklı genetik geçiş üzerinde durulmaktadır, bunlar; İnkomplet penetrasyon gösteren, otozomal dominant geçiş, multifaktöriyel kalıtım ve poligenik geçiş olarak bildirilmiştir. Febril konvülziyonlu geniş aile serilerinde bazı olgularda, 8q13-21, 19p13.3, ve 5q31.1-q33.1 kromozomlardaki genlerle ilişkisi görülmekle birlikte, febril konvülziyon için kesin bir gen veya lokus tespit edilememiştir (1,38)

**KLİNİK BULGULAR:** Febril konvülziyon, vücut ısısının yükselme hızı ile ilişkilidir ve genellikle 39°C veya üzerindeki ısılara eriştiğinde görülür. Konvülziyon tipik olarak jeneralize tonik-kloniktir, saniyelerle on dakika arasında sürer ve kısa bir postiktal dönem ile uyuşukluk hali görülür. Febril konvülziyonların, 15 dakikadan daha

uzun süren tekrarlarının olması durumunda, organik zeminde gelişmiş toksik ve enfeksiyöz nedenler araştırılmalıdır. Zira çocuklar acile başvurduğunda genellikle konvülziyon bitmiş olmaktadır, bu durumdaki bir hekimin en önemli sorumluluğu menenjit dışlayarak ateş nedenini saptamaktır (38). Olgularda tanı sırasında ateş odağı bulunmaya çalışılır ve öncelikle altta yatan sepsis, menejit gibi önemli bir akut enfeksiyonun olup olmadığı tespit edilmelidir. Febril konvülziyon tanısı almış çocukların %2-5'inde menenjit saptanmıştır (1). Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına bağlı konvülziyon sonrasında hasta tamamen normale dönmez; febril konvülziyonda ise hasta nöbet arası dönemlerde genelde normaldir. Febril konvülziyon sıklıkla vücut ısısı değişikliklerinin ilk saatlerinde ortaya çıkmaktadır, bu nedenle uzun süren ateşin ardından konvülziyon görülmüşse menenjit dışlamak için lomber ponksiyon yapmak gerekmektedir. Ateş odağı saptanamayan 18 aylıktan küçük, ilk kez nöbet geçiren, nöbet öncesi dönemde antibiyoterapi almasına rağmen ateşi devam eden olgularda olası menenjit ön tanısını dışlamak için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Febril konvülziyona neden olan ateş etiolojisinde sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonları, roseola infantum (HHV-6'ya bağlı 6. hastalık) ve akut otitis media saptanmıştır (38). Ayrıca shigellozis de 5 yaş altı çocuklarda febril konvülziyon oluşturabilir (54).

Klinik özelliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır:

1. Basit Tip Febril Konvülziyonda:

- 1 ay- 6 yaş arasında olmak.
- Ailede febril konvülziyon öyküsü olması.
- Nöbetin 15 dakikadan kısa sürmesi.
- Aynı gün içinde tekrarlamaması.

- Nörolojik muayenesinin normal olması.
- Postiktal nörolojik defisit olmaması.

2. Komplike febril konvülziyonda:

- Nöbetin 15 dakikadan uzun sürmesi.
- 24 saat içinde birden çok görülmesi.
- Fokal nöbet olması.
- Anormal nörolojik muayene bulgusunun olması.
- Postiktal nörolojik defisit varlığı.
- Yaş grubuna uymaması.

**AYIRICI TANI:** katılma nöbeti, rigor (vücut ısısının yükselişi esnasında bebeğin titremesi), selim paroksizmal vertigo, tetani veya temper tantrumun febril konvülziyonla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (54).

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

Febril konvülziyonlarda EEG'nin takip ve tedavide yeri yoktur (53).

Beyin omurilik sıvısının incelenmesi, infeksiyöz süreç, subaraknoid kanama ve demiyelinizan hastalıkları dışlamada yardımcı olur.

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

İntermitan tedavi, çocuk ateşlendiği sırada, antipiretik ve ateş düşürücü önlemler yanında rektal diazepam verilmesi şeklinde yapılmaktadır. Günde iki kez (en fazla) , ateş 38°C'ye ulaştığında konvülziyon görülmeden uygulanır (54).

## SİTOKİNLER

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

Sitokinler 4 ana grup altında toplanır:

- 1)İnterlökinler (İL-1,İL-2 vb. ),
- 2)İnterferon ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ),
- 3)Tümör nekrosis faktör ( $\alpha$ ,  $\beta$  ), TGF- $\beta$ ,
- 4)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) Hepsi küçük molekül ağırlıklıdır ( $< 80$  kDa ) ve glikolizedir.
- B) Hemen hepsi immunitede rol oynar, inflamasyonu düzenler, oluşan yanıtın şiddet ve süresini belirlerler.
- C) Sitokin sekresyonu kısa ve kendini sınırlandıran bir süreçtir.
- D) Genelde lokal olarak oluşturulurlar ve o bölgede etkili olurlar, hormonlar gibi endokrin etki göstermezler.
- E) Son derece aktif moleküllerdir ve pikomolar yoğunluklarda etkili olurlar.
- F) Yüksek affiniteli hücre reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar ki, bu reseptörler hücre yüzeyinde genelde düşük sayıdadır (hücre başına 10-10000).
- G) İnterlökinlerin hücre yüzeyine bağlanması, o hücrenin RNA, protein sentezi ve davranışını etkiler.

- H) Her bir interlökin'in etkisi; yoğunluğu, etkilediği hücre tipi ve o sırada ortamda bulunan diğer interlökinlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.
- I) Genelde aynı hücre üzerinde birçok farklı etki oluştururlar.
- J) Sitokinler bir etkileşim ağı oluşturup, bir interlökin diğerinin salınmasına, reseptörlerinin oluşmasına veya sayısının artmasına, etkisinin arttırılmasına veya durdurulmasına neden olabilir. Ayrıca salgılandıkları hücreyi de etkileyebilirler (otokrin etki).
- K) Sitokin reseptörlerinin ekspresyonu spesifik sinyallerle düzenlenir.
- L) Birçok hedef hücrede sitokinler hücre bölünmesinin düzenleyicisidirler (4).

İlk kez 1940'lı yıllarda endojen pirojen olarak tanımlanan İL-1'in, 1984 yılında bugün bilinen 2 tipi, İL-1 $\alpha$  fare makrofajlarından, İL-1 $\beta$  ise insan monositlerinden elde edilmiştir. İL-1 $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  genleri 2. Kromozom üzerindedir. İL-1 $\alpha$  271 aminoasit, İL-1 $\beta$  269 aminoasit içerir. İL-1 sentezi yapan pek çok 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 ailesinin üçüncü üyesi İL-1 reseptör antagonisti, dördüncü üyesi ise İL-1 $\gamma$ 'dir. İL-1 $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  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 $\beta$ 'ya daha güçlü bağlanır ve inflamasyon olan alanlarda İL-1 $\beta$ 'nın endojen inhibitörü olarak hareket ettiği ileri sürülmektedir (55).

İnsan periferik kan monositlerinde İL-1 $\beta$  miktarı, İL-1 $\alpha$ '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 ise ekstraselüler alana İL-1 salgılanmasını sağlar. Hücrelerde İL-1 salgılanmasını düzenleyen intrinsek faktörler belirlenememiştir (56).

İL-1'in ve İL-1Ra' nin temel fonksiyonu doğal immünitede konağın inflamatuvar cevabını düzenlemektir.

İL-1, herhangi bir uyarın olmadığı halde bazı dokularda saptanmıştır. Örneğin amniotik sıvı ve idrarda belirli oranda İL-1 vardır. Menstrasyonun luteal fazında ve ağır eksersizlerde insan plazmasında İL-1 düzeyi artmıştır. İL-1 transkripsiyonu diğer sitokinler tarafından da kontrol edilir. TNF, GM-CSF ve M-CSF, İL-1 üretimini artırır. Endotoksin yokluğunda, interferon- $\gamma$  İL-1 sentezini uyarmazken TNF veya endotoksin tarafından uyarılan İL-1 sentezini düzenleyebilir. İL-4, İL-6, İL-10 ve TGF- $\beta$  ise İL-1 transkripsiyonunu baskılar.



Kortikosteroidler, İL-1'i transkripsiyon ve ön sentez aşamasında baskımlarken, transkripsiyonun sonunda etkileri azdır (55).

Deneysel çalışmalarda İL-1'in sistemik enjeksiyonu sonucu hipotansiyon, miyokard hasarı, laktik asidoz, akciğer ödemi, şok ve ölüm gözlenmiştir (56). Erişkinlerde multiple sklerozlu vakalarda İL-1 $\beta$ 'nin demyelinizan plak alanlarında gözlenmiş olması, bu mediatörün lokal üretimi ve birikimini göstermektedir. 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 ise gliozis oluşumuna yol açar (57).

İL-1 reseptörü kendine özgüdür, 60-80 kDa ağırlığında ve glikoprotein yapısındadır (55). İL-1'in  $\alpha$  ve  $\beta$  formları aynı reseptörü uyarmalarına rağmen bağlanma yerlerinde farklılıklar vardır. İL-1 $\beta$ , İL-1 $\alpha$ 'ya göre reseptöre 25-50 kat daha fazla bağlanır (56).

Lipoprotein, lipid ve  $\alpha$ -2 makroglobülin doğal olarak İL-1 aktivitesini baskılar. Bu moleküller, ayrıca İL-2, İL-6 gibi sitokinleri de baskılar (55). Tüm hücrelerde İL-1'in yanıt oluşturabileceği reseptörleri vardır (58). İL-1'in apoptozis esnasında makrofajlardan salındığı ileri sürülmektedir (59).

### **İTERLÖKİN-1'İN BİYOLOJİK ETKİLERİ:**

- 1) İmmunolojik etkileri: İL-1; antijenlere veya enfeksiyona maruz kalan birçok hücrenin etkileşimi ile oluşur ve etkisini de birçok hücre üzerinde gösterir. Doğal öldürücü hücrelerin (NK), aktivitesini artırır. Polimorf nüveli lökositlerin metabolik aktivitesini ve İL-1'in oluştuğu tarafa doğru kemotaksisini artırır. Endotelde adhezyon molekülleri ve prokoagülan aktiviteyi sağlar ve permeabilityyi artırır. Makrofajların, prostaglandin

üretimini ve aktivitesini artırır. Diğer yandan kemotaksisi de uyarır. Yardımcı T hücrelerinin proliferasyonu, İL-2 reseptör gösterimini ve sitokin salınımını artırır. B lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşması ile birlikte antijen tanıyan hücrelerin diğer sitokinlerle etkileşerek uyarılmasını ve düzenlenmesini sağlar (59).

- 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 (56).
- 4) Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Sistemik olarak salgılanan İL-1'in, beyin omurilik sıvısına geçtiği gösterilmiştir(60). Ancak beyinde endojen olarak nöron ve mikroglial hücrelerinden salgılanarak uyku, ateş ve iştahsızlık oluşumunda rol alır (56).
- 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 (56).
- 6) Gastrik mukozada asit sekresyonunun en güçlü inhibitörlerinden biri interlökin-1 beta'dır; kıyaslamak gerekirse; proton pompası inhibitörlerinden 100 kat, H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinden de 6000 kat daha fazla mide asit salgısını inhibe ettiği bildirilmektedir (61-63).

- 7) Böbrek üzerine etkileri: Farelerde sistemik İL-1 enjeksiyonu, sodyum atılımını arttırmaktadır. Bu etki böbrek kan akımına bağlı değildir. Mezangiyal hücrelerde çoğalma, araziidonik asit metabolizması ve süperoksit üretiminde İL-1'in etkisi gösterilmiştir. İmmun kompleks glomerulonefriti ve lupus nefriti oluşmasında rolü olduğu belirlenmiştir (56).
- 8) Vasküler etkileri: Sistemik İL-1 enjeksiyonu ile hayvanlarda hipotansiyon, azalmış vasküler direnç, miyokard hasarı, laktik asidoz, akciğer ödemi, şok ve ölüm gözlenmiştir (56).
- 9) Diğer etkiler: Kollagen sentezini ve osteoblast aktivasyonunu artırır. Kronik hastalıklarda negatif azot bilançosu ve kas erimelerinde rolü belirlenmiştir (56).

Klinik ve deneysel çalışmalar sonunda IL-1'in vücut ısısının yükselmesindeki rolü yanında; şok, artrit, osteoporozis, kolitis, lösemi, diabetes mellitus, arteriosklerozis gibi birçok hastalığın da etyopatogenezinde önemli etkileri olduğu ileri sürülmüştür.

Son yıllarda doğal olarak vücutta oluşan bir IL-1 antagonisti olduğu gösterilmiş, geni klonlanmış ve rekombinan olarak elde edilmiştir. İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olarak tanımlanan bu antagonistin, interlökin-1'in yüksek bulunduğu değişik hastalıklarda interlökin-1'e karşıt etki ile hastalığın şiddetini azaltıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir (64).

## **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.

Proinflatuar sitokinler infeksiyon sırasında aktif 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 $\alpha$ , İL-1 $\beta$  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 $\beta$  eksitotoksositeye bağlı beyin hasarından sorumlu olan mediatör olarak tanımlanmış olup, invitro çalışmalarda İL-1 $\beta$  aracılığı ile oluşan nörodegenerasyonda mikroglia hücrelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (65).

İL-1 $\beta$  santral sinir sisteminin gelişmesinde ve nöroimmun yanıt oluşturmasında rol oynar. Özellikle santral sinir sisteminin iskemisi ve inflamasyonu ile sitokinleri ilişkilendiren çalışmalarda, proİL-1 $\beta$ 'dan, aktif İL-1 $\beta$  oluşumunu sağlayan, bir sistein proteazı olan interlökin-1 dönüştürücü enzim aktivitesinin hipoksik iskemi ile arttığı gösterilmiştir (66). İL-1 $\beta$ , beyin hücrelerinin apoptozisinde kısmen nitrik asit oluşumunu da indükleyerek rol oynamaktadır (67).

Konvülziyon gelişimi ile ilişkilendirildiğinde deneysel olarak konvülziyon sonrasında hipokampustaki sitokin protein miktarı ve İL-1 $\beta$  gen ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bu da İL-1 $\beta$ 'nın glutamat

salınımı üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğunu düşündürmüştür (68). Deneysel olarak rat hipokampuslarına fokal kainat uygulanması ile İL-1 $\beta$  immun reaktivitesi ve mikrogliaların elektrografik olarak konvülziyonu şiddetlendirici etkisi araştırılmış ve hipokampusta, mikroglia benzeri hücrelerde İL-1 $\beta$  üretildiği ve uzun süre sonra da glutaminerjik nörotransmitterler ile yer değiştirerek, hipokampal elektroensefalografi (EEG) değişikliği yaptığı gösterilmiştir (69).

## GEN POLİMORFİZMİ

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. Polimorfizmin tanımı; bir gen veya kromozomun bir toplumda, iki veya daha fazla sıklıkta rastlanan allelinin varlığıdır, bir başka ifadeyle; DNA üzerinde hastalığa neden olmayan, suskun nükleotid değişimleri olarak tanımlanabilir. Allel (diploid bir organizmada herhangi iki eş kromozomdan birinde var olan bir gen veya DNA dizisinin alternatif formu) sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm de artar (8). Bu doğal farklılıklar kuşaktan kuşağa Mendel yasalarına göre aktarılır. İnsan genomunda tek baz değişiklikleri çok sıktır. Bazılarına göre bu sıklık her 100 baz çiftinde bir olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nükleotid değişikliklerinin büyük çoğunluğu zararsızdır. Eğer bu polimorfizmler, bir restriksiyon enzimi kesme bölgesinin yok olmasına ya da yeniden oluşmasına neden olurlarsa; kolaylıkla saptanabilirler. DNA; bu enzimlerle kesildiğinde farklı uzunlukta parçalar oluşur ve analizlerde değişik pozisyonlarda görülürler. Bunlara "Restriction fragment length polymorphism" (RFLP: Restriktion enzimi uzunluk polimorfizmleri) denmektedir.

Eğer bir bireyin herhangi bir biallelik DNA yapısı RFLP'de heterozigot ise, o takdirde birey bakılan biallelik yapı için bilgilendirici (INFORMATIF) olarak tanımlanır. Saptanan değişiklik bir gen

bölgesine yakın (Linked) olduğunda; gendeki hatanın bu polimorfizme paralel gittiği varsayılır. Bu gene **INDIREKT YAKLAŞIM** olarak tanımlanabilir.

Analizin kesinliği kullanılan polimorfik işaretin, hastalık loküsüne yakınlığı ile doğrudan ilişkilidir. Hastalık loküsüne mümkün olduğunca yakın; gen içi işaretlerin kullanımı tanının kesinliğini % 99'a kadar artırır. Kullanılan genetik işaret ve hastalık loküsü birbirine ne kadar yakınsa rekombinasyon olasılığı o kadar küçüktür ki bu da analiz için avantajdır (8).

### **IL-1 $\beta$ ve IL-1Ra GEN POLİMORFİZMLERİNİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ :**

Kronik inflamasyonla seyreden bir çok hastalığın etyopatogenezine yönelik günümüzde yapılagelen araştırmalarda gen polimorfizmi önemli yer tutmaktadır; örneğin Karjalainen J. ve arkadaşlarınca (70) yetişkin astım bronşiale olgularında yapılan bir çalışmada; 245 astım bronşiale tanılı olgu ve 405 kontrol vakasının yapılan IL-1 $\beta$ -511 gen analizinde; yalnızca erkek astımlı olgularda IL-1 $\beta$ -511 heterozigot allel 1/2 varlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür. Bu sonucun astım bronşialenin erkeklerde daha fazla görülmesine bağlı olabileceği belirtilmekle birlikte, kadın hastalar ile kontrol grubundaki kadınlar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yine kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık olan Multipl Skleroz'lu olgularda H. M. Schrijver ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (71); 148 multipl skleroz'lu olgu ile 98 sağlıklı kontrol vakasında yapılan IL-1 $\beta$ -511 ve IL-1Ra genotip analizlerinde; multipl skleroz'lu olgular ile kontrol grubu arasında IL-1 $\beta$ -511 ve IL-1Ra gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte multipl sklerozlu olgularda hastalığın

şiddetiyle doğru orantılı olarak IL-1Ra allel 2<sup>+</sup>/ IL-1β-511 allel 2<sup>-</sup> birlikteliğinin anlamlı olarak fazla bulunduğu bildirilmiştir. İtalyan Multipl Sklerozlu olgularda F. L. Sciacca ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışma (72); 339 multipl sklerozlu olgu ile 339 sağlıklı kontrolün IL-1Ra genotipi incelenmiş ve IL-1Ra homozigot allel 1/1 anlamlı olarak multipl sklerozlu olgularda daha fazla bulunmuştur. Jose Carlos Machado ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada (73); 152 gastrik karsinomlu olgu (76 olgu intestinal tip, 37 olgu diffüz tip ve 39 olgu atipik) ve 220 kontrol vakasının IL-1β-511 ve IL-1Ra genotip analizlerinde; IL-1β-511 heterozigot allel 1/2 ve IL1Ra homozigot allel 2/2 polimorfizmlerinin intestinal tip gastrik karsinomada kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir ki; intestinal tip gastrik karsinomun etiolojisinde H.Pylori'ye bağlı kronik gastrit ve inflamasyonun sorumlu olduğu bildirilmiş ve inflamasyonda etkin rol oynayan interlökin-1 ve onun doğal inhibitörü olan IL-1Ra'nın polimorfizminin anlamlı olarak farklı bulunmasının özel önemi olduğu vurgulanmıştır. Yine benzer nitelikli bir çalışma da El-Omar ve arkadaşlarınca yayınlanmıştır (74); yaptıkları çalışmada interlökin 1 beta'nın etkisiyle hipoklorhidri ve buna bağlı olarak gastrik kanser ile H. Pylori infeksiyonu ilişkisini bildirmişlerdir.

IL-1Ra' nın özellikle allel 2 genotipinin kronik inflamasyonla giden ülseratif kolit, multipl scleroz, diabetik nefropati, graves hastalığı, alopesi areata gibi hastalıklarda yüksek düzeylerde saptandığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (75-78). Cullup H. Ve arkadaşlarınca, kardeşlerden yapılan allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası graft-versus-host gelişmiş hastalarda yapılan IL-1β-511, IL-1β +3953 ve IL-1Ra gen polimorfizmiyle ilgili çalışmada (79); IL-1β-511 ve IL-1β+3953'de graft-versus-host hastalığının

şiddetiyle ilişkili anlamlı bir polimorfizm saptanamazken; IL-1Ra allel 2 varlığının hafif-orta şiddetteki (evre 0-II) olgularda, ağır şiddetteki olgulardan (evre III-IV) anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak da; donör IL-1Ra allel 2 varlığının akut ağır şiddetdeki graft-versus-host hastalığına dair koruyucu bir rolü olabileceği çıkarımında bulunulmuştur.

## **OLGULAR VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına 2000 Temmuz- 2001 Ekim tarihleri arasında ilk kez başvuran ve daha önceden takip edilmekte olan febril konvülsiyon tanılı 73 hasta, kontrol grubuna ise; yaşı göz önüne alınmaksızın, nöromotor gelişimi normal, geçmişinde konvülsiyon öyküsü olmayan ve SSS patolojisi bulunmayan 154 sağlıklı birey alındı. Çalışma için, olgulardan günün herhangi bir saatinde alınan 2 cc venöz kan (EDTA'lı tüpte) kullanıldı. DNA İzolasyonu ; K0512 FERMENTAS DNA Ekstraksiyon Kit (Genomik DNA Purification Kit)'inin öngördüğü prosedür uygulanarak , her iki gruptan da alınan 2 cc EDTA' lı kan örneklerinden yapıldı. İzole edilen DNA'lar çalışma zamanına dek ;100 mikrolitre steril distile su içerisinde -80°C'de saklandı.

### **DNA İZOLASYONU :**

- a- 100 mikrolit kan + 1 ml lizis buffer ( 8 dak. Oda ısısında inkübasyon )
- b- 1 dak . , Oda ısı , 10.000 veya 12.000 r.p.m. şartlarında santrifüj
- c- Süpernatant aspirasyonu
- d- + 0.1 ml lizis buffer



- e- Yüksek devirde 10 dk. Vortex işlemi
- f- 1 dk. , Oda ısısı , 10.000 veya 12.000 r.p.m. şartlarında santrifüj
- g- Süpernatant aspirasyonu
- h- +0.2 ml Insta gene matrix
- i- 8 dk. 70 °C de inkubasyon
- i- Yüksek devirde 10 dk. Vortex işlemi
- j- 4 dk 95°C de inkubasyon
- k- Yüksek devirde 10 dk. Vortex işlemi
- l- 1 dk. , Oda ısısı , 10.000 veya 12.000 r.p.m. şartlarında santrifüj
- m- Süpernatant PCR için kullanıldı.

Uygun şartlarda ayrılan ve miktarları spektrofotometrede tayin edilen DNA'ların aşağıdaki primerler ve PCR şartları kullanılarak amplifikasyonu yapıldı. Bu amplifikasyon şartları ve primerler ile IL-1Ra 2. Ekzon polimorfizmini içeren PCR ürünü elde edildi.

5' – CTCAGCAACACTCCTAT – 3'

5' – TCCTGGTCTGCAGGTAA – 3'

96°C	1 dak. }	1 siklus
94°C	1 dak.	} 35 siklus
60°C	1 dak.	
70°C	1 dak.	
72°C	5 dak. }	1 siklus

## PCR REAKSİYON ŞARTLARI:

dH <sub>2</sub> O	23.8λ
10x Taq Buffer	5λ
MgCl <sub>2</sub>	3λ
dNTP	4λ
Primer I	2λ
Primer II	2λ
Taq Poly.	0,2λ
DNA	10λ

Elde edilen PCR ürününe %2' lik agaroz jel' de EtBr ile UV ışığı altında bakıldı. Görülen allel 1 (4 tekrar ) 410 bp uzunluğunda, allel 2 ( 2 tekrar) 240 bp, allel 3 (3 tekrar) 325 bp , allel 4 (5 tekrar) 500 bp ve allel 5 ( 6 tekrar) 595 bp uzunluğunda idi.

Yine aynı genomik DNA' ların aşağıdaki primerler ve PCR şartları ile IL - 1β geninin - 511. Pozisyonundaki Ava I polimorfik bölgesinin amplifikasyonu yapıldı:

5'- TGGCATTGATCTGGTTCATC - 3'

5' - GTTTAGGAATCTTCCCCTT -3'

95°C	2 dak.	}	1 siklus
55°C	1 dak.		
74°C	1 dak.		
95°C	1 dak.	}	38 siklus
55°C	1 dak.		
74°C	1 dak.		
74°C	4 dak.	}	1 siklus

Bu reaksiyon sonucu elde edilen PCR ürünü Ava I kesim enzimi ile aşağıdaki şartlarda kesim reaksiyonuna tabi tutuldu:

15  $\lambda$  PCR ürünü  
2.3  $\lambda$  dH<sub>2</sub>O  
2  $\lambda$  tapon  
0.5  $\lambda$  BSA  
6 unit Ava I

37°C' de 3 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonucu fragmentler %9 polyakrilamid jel' de EtBr ile PAGE' de analiz edildi. Gözlenen allel 2 (304 bp) ve allel 1 ( 190 bp + 114 bp ) bölgeleriydi.

İL -1 $\beta$  geninin 5. Ekzonunun + 3953. Pozisyonundaki tek baz çiftlik polimorfizmin analizi için önce genomik DNA' lar aşağıdaki primerler ve PCR şartları ile amplifikiye edildi.

5'- GTTGTCATCAGACTTTGACC -3'

5'- TTCAGTTCATATGGACCAGA -3'

97°C	2 dak.	}	3 siklus
55°C	2 dak.		
74°C	1 dak.		
97°C	1 dak.	}	32 siklus
55°C	1 dak.		
74°C	1 dak.		
72°C	10 dak.	}	1 siklus

Bu şartlar sonucu elde edilen PCR ürünü Taq I kesim enzimi ile aşağıdaki şartlarda kesim reaksiyonuna tabi tutuldu:

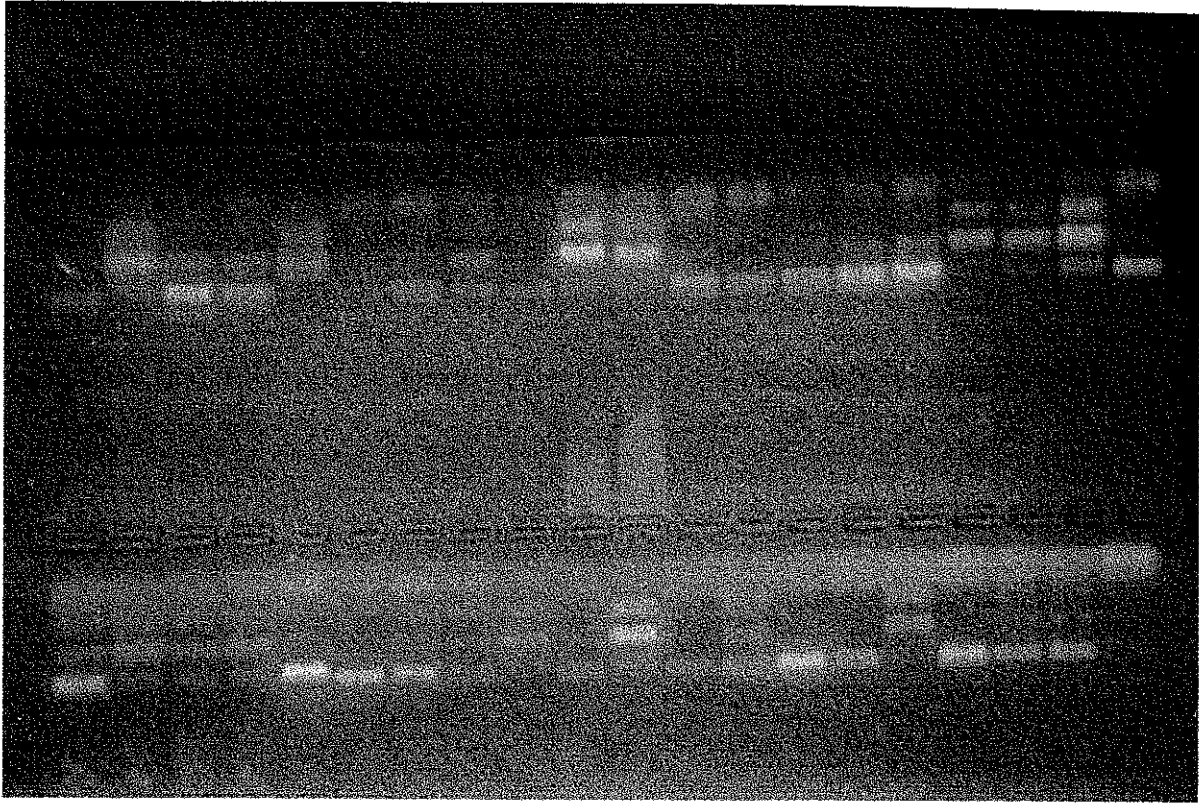
15 $\lambda$	PCR ürünü
2.3 $\lambda$	dH <sub>2</sub> O
2 $\lambda$	tapon
0.5 $\lambda$	BSA
10 unit	Taq I

65°C' de 3 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonucu fragmentler %9 polyakrilamid jel' de EtBr ile PAGE' de analiz edildi. Taq I kesimi sonucunda; 249 bp'lik intact DNA fragmenti allel 2 veya kesim ürünü ( ki bu mutasyonun belirteci olacaktır ) olan 135 + 114 bp'lik allel 1 fragmentler gözlemlendi. IL-1 $\beta$ -511 ve IL-1Ra'ya ait gen polimorfizm görüntüleri fotoğraf 1 ve 2'de görülmektedir.

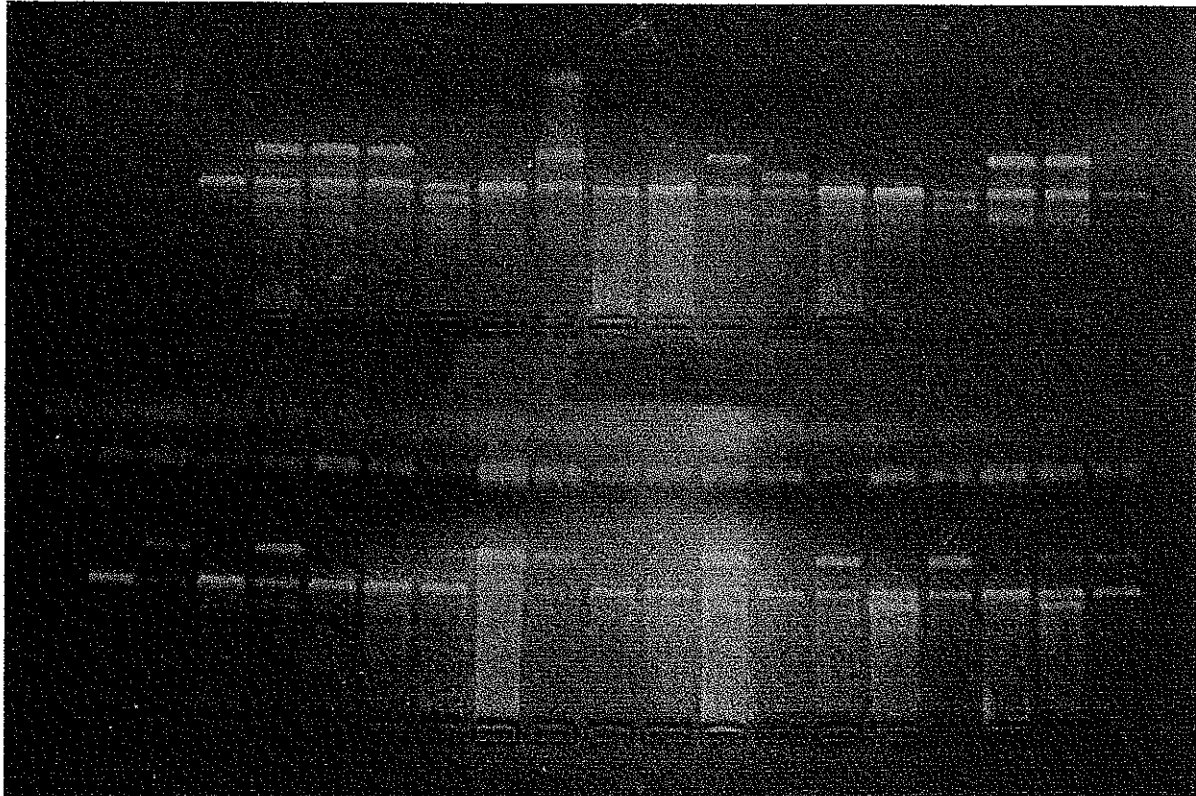
## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Febril konvülziyonlu olguların ve kontrol grubunun gen polimorfizmi verileri "Chi- Square ( Ki kare) testi" ve "Fisher's Exact Test( fisher'in kesin ki kare testi)" kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Fotoğraf 1: İnterlökin 1 beta -511 gen polimorfizmleri.**



**Fotoğraf 2: İnterlökin 1 Reseptör antagonisti gen polimorfizmleri.**



## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları; febril konvülziyonlu grupta 6 ay- 132 ay arasında (ortalama;  $51,6 \pm 34,3$  ay), ilk nöbet geçirme yaşı ise 5 ay- 84 ay (ortalama;  $19,3 \pm 14,4$  ay) arasındaydı, kontrol grubunun yaşı gözönüne alınmadı. Febril konvülziyonlu hastalar; 32'si kız (%44), 41'i erkek (%56) olmak üzere toplam 73 idi ve hastalığın görülme sıklığında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda ise 65 kız (%42) ve 89 erkek (%58) toplam 154 olgu vardı (tablo 1). Hastaların 35'inde basit febril konvülziyon (18 kız (%51), 17 erkek (%49)), 38'inde ise komplike febril konvülziyon saptandı (14 kız (%37), 24 erkek (%63)), konvülziyonun türü ve cinsiyet göz önüne alındığında gruplar arasından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (tablo 2). Febril konvülziyonlu olguların 7'sinde (%10) doğumda perinatal asfiksi (PNA) öyküsü mevcut idi. Ailede febril konvülziyon öyküsü hastaların 45'inde (%62) varken; 28 hastanın (%38) ailesinde febril konvülziyon öyküsü yoktu. Hastaların sadece 1(%1) tanesinin mental motor gelişimi (MMG) geriydi (aynı hastanın doğumda PNA öyküsü mevcut). Tüm vakaların özgeçmiş, mental motor gelişimi, aile öyküleri ile ilgili veriler tablo 3'de gösterilmiştir.

IL-1 $\beta$  ( IL - 1 $\beta$  geninin - 511. Pozisyonundaki Ava I polimorfik bölgesiyle IL -1 $\beta$  geninin 5. Ekzonunun + 3953. Pozisyonundaki tek baz çiftlik polimorfizmin analizi) ve IL-1Ra genlerinin (IL- 1Ra 2. Ekzon polimorfizmi) biallelik analizlerinde; 1/1; allel 1, 1/2; allel 1/2, 2/2 ise allel 2 olarak kabul edildi. Bunların dışında IL-1Ra'nın 1/3, 1/4, 2/3,2/4 allelik polimorfizmleri vaka azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi (sonuçları tablo 9'da gösterilmiştir).

Febril konvülziyonlu hastaların IL-1 $\beta$  (-511 ve +3953) ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları tablo 4'de, kontrol grubunun IL-1 $\beta$  (-511 ve +3953) ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları tablo 5'da gösterilmiştir.

**Tablo 1. Febril konvülziyonlu olguların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı**

	Kız (%)	Erkek (%)	Toplam	p
<b>F. konvülziyonlu</b>	32 (44)	41 (56)	73	> 0,05
<b>Kontrol grubu</b>	65 (42)	89 (58)	154	> 0,05
<b>Toplam</b>	97 (43)	130 (57)	227	

**Tablo 2. Febril konvülziyonun türü ve cinsiyete göre dağılımı**

Febril Konvülziyon Türü	Kız (%)	Erkek (%)	Toplam
<b>Basit</b>	18 (51)	17 (49)	35
<b>Komplike</b>	14 (37)	24 (63)	38
<b>Toplam</b>	32 (44)	41 (56)	73
<b>p</b>	> 0,05	> 0,05	

**Tablo 3. Febril konvülsiyonlu hastalara ait konvülsiyonla ilişkili****özellikler** (PNA: perinatal anasfiksi, AİL.FEB.KONV: ailede febril konvülsiyon, AİL.EPİL: ailede epilepsi. MMG: mental motor gelişimi N: normal)

Vaka no	ADI - SOYADI	YAŞ (AY)	PNA	TÜRÜ	AİL.FEB KONV.	AİL EPİL	MMG	İLK NÖBEİ (AY)	CİNS
1	B E	72	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	7	K
2	R K	20	VAR	BASİT	YOK	YOK	N	20	K
3	Ö F C	60	YOK	BASİT	YOK	VAR	N	36	E
4	D D	16	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	16	E
5	H K Z	12	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	12	E
6	H A	15	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	14	E
7	B T	30	YOK	KOMPLİKE	YOK	VAR	N	24	K
8	İ Y	96	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	8	E
9	M Z Ç	36	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	24	E
10	M S D	40	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	40	E
11	E Y	6	YOK	KOMPLİKE	VAR	VAR	N	5	E
12	O Ö	126	VAR	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	30	E
13	M E A	48	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	36	E
14	E B	20	YOK	KOMPLİKE	YOK	VAR	N	12	E
15	F K	54	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	10	K
16	F Ç	24	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	8	K
17	B Ç	84	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	84	K
18	Ö D G	14	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	14	K
19	F K	132	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	24	E
20	B E	72	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	5	K
21	A Ç	13	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	13	K
22	E G	60	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	10	E
23	M K	36	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	36	E
24	Ş Y	72	YOK	BASİT	VAR	VAR	N	24	K
25	Z A	36	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	12	K
26	A T	66	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	11	E
27	M U	19	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	12	E
28	D G	60	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	60	E
29	S T	72	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	24	E
30	S E	24	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	18	E
31	V K	24	YOK	KOMPLİKE	VAR	VAR	N	10	E
32	A Ö	96	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	48	E
33	S Ö	28	VAR	KOMPLİKE	YOK	YOK	GERİ	13	K
34	K Ç	40	VAR	BASİT	VAR	YOK	N	24	K
35	S K	54	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	36	K
36	U Ö	36	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	36	E
37	H A	132	VAR	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	36	E
38	K Ç	60	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	15	E
39	Y Y	120	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	8	E



**Tablo 3. Febril konvülsiyonlu hastalara ait konvülsiyonla ilişkili özellikler (devamı).** (PNA: perinatal anasfiksi, AİL.FEB.KONV: ailede febril konvülsiyon, AİL.EPİL: ailede epilepsi, MMG: mental motor gelişimi N: normal)

VAKA NO	ADI - SOYADI	YAŞ (AY)	PNA	TÜRÜ	AİL.FEB. KONV.	AİL. EPİL.	MMG	İLK NÖBET (AY)	CİNS
40	M K.	42	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	11	E
41	K U	9	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	9	K
42	B S	60	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	24	E
43	M A	40	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	36	E
44	Z U	108	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	24	K
45	H G	48	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	6	E
46	E D	96	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	24	K
47	S D	36	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	16	K
48	M E	36	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	11	K
49	K D.	36	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	8	K
50	A I H	40	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	7, 5	K
51	V Ö	15	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	15	E
52	F K	40	YOK	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	7	K
53	A Ç	18	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	18	E
54	A E	108	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	9	E
55	M U	18	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	18	K
56	E C A	24	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	24	E
57	Ş Ö	48	YOK	BASİT	VAR	YOK	N	20	K
58	D E	60	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	9	K
59	A T	18	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	17	K
60	A S	42	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	24	E
61	S D	132	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	60	E
62	Z A	48	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	24	K
63	İ Y	99	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	8	E
64	P D	11	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	11	K
65	Z H	8	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	8	K
66	V A	48	YOK	BASİT	VAR	VAR	N	7	E
67	N E Y	9 5	YOK	BASİT	YOK	YOK	N	9 5	E
68	Ş C	96	YOK	KOMPLİKE	YOK	VAR	N	8	E
69	B G	12	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	12	K
70	C Ö	84	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	8	E
71	Y Ö	20	YOK	KOMPLİKE	VAR	YOK	N	20	K
72	K Y	66	VAR	BASİT	VAR	YOK	N	12	E
73	F A	36	VAR	KOMPLİKE	YOK	YOK	N	6	K

**Tablo 4. Febril konvülziyonlu hastaların IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları (1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel 1/3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4 )**

Vaka No	AD-SOYAD	IL-1 $\beta$ -511	IL-1 $\beta$ +3953	IL-1Ra
1	Ö D G	2/2	1/1	1/1
2	F K	1/2	2/2	1/2
3	B E	1/2	1/1	1/2
4	A Ç	2/2	1/1	1/2
5	M K	1/2	1/2	1/2
6	Ş Y	1/1	1/1	1/2
7	Z A	1/2	1/1	1/2
8	B T	1/1	1/1	1/1
9	M U	1/2	2/2	1/2
10	S Ö	1/2	1/1	1/4
11	K Ç	1/2	1/1	1/2
12	S K	1/1	1/2	1/1
13	U Ö	1/2	1/2	1/1
14	H A	1/2	1/1	1/2
15	K Ç	2/2	1/2	1/1
16	Y Y	1/2	2/2	1/2
17	M K	1/1	2/2	1/2
18	M A	1/2	1/1	1/1
19	B S	2/2	2/2	1/2
20	Z U	2/2	1/1	1/2
21	H G	2/2	1/1	1/1
22	K U	2/2	1/1	1/2
23	E D	1/1	1/2	1/1
24	S D	1/2	1/1	1/2
25	M E	2/2	1/1	1/2
26	K D	1/2	1/1	1/1
27	F K	1/2	1/1	1/1
28	A Ç	1/1	2/2	1/2
29	A E	2/2	1/2	1/4
30	M U	1/2	2/2	1/2
31	E C A	1/2	1/2	1/1
32	Ş Ö	1/1	2/2	1/2
33	A S	1/2	1/2	1/1
34	D G	1/2	1/2	1/1
35	F A	1/2	1/1	1/2

**Tablo 4. Febril konvülziyonlu hastaların IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları (devam)**(1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel /3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4 )

Vaka No	AD-SOYAD	IL-1 $\beta$ -511	IL-1 $\beta$ +3953	IL-1Ra
36	V Ö	1/2	1/2	1/2
37	F Ç	1/2	1/2	1/2
38	M S D	1/2	1/1	1/1
39	B Ç	1/2	1/1	1/1
40	D E	2/2	1/2	1/1
41	B E	1/1	1/1	1/1
42	D D	1/1	1/1	1/1
43	V K	2/2	1/2	1/1
44	Ö F C	2/2	2/2	1/3
45	S D	1/1	1/2	1/1
46	Z A	1/1	1/2	1/1
47	R K	1/2	1/2	1/1
48	A Ö	1/1	1/2	1/2
49	İ Y	1/1	2/2	1/1
50	T S	1/1	2/2	1/2
51	O Ö	1/1	2/2	1/1
52	M Z Ç	1/1	2/2	1/1
53	E B	1/1	1/2	1/2
54	P D	1/2	1/2	1/1
55	İ H	1/2	2/2	1/2
56	A T	1/2	2/2	1/4
57	F A	1/1	1/2	1/1
58	F K	1/1	2/2	1/1
59	Z H	1/1	1/2	1/2
60	M E A	1/1	2/2	1/1
61	H A	1/2	1/2	1/1
62	E Y	1/1	1/2	1/2
63	H K Z	2/2	1/1	1/1
64	V A	1/2	1/1	1/1
65	N E Y	1/2	1/2	1/1
66	Ş C	1/2	1/2	1/2
67	Y Ö	1/1	1/2	1/2
68	K Y	1/2	2/2	1/1
69	C Ö	1/2	2/2	1/2
70	B G	1/2	2/2	1/1
71	E G	1/2	2/2	1/2
72	S E	1/2	1/2	1/2
73	A T	1/2	1/1	2/4

**Tablo 5. Kontrol IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları.**

(1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel /3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4)

Vaka no	AD-SOYAD	IL-1B -511	IL-1B +3953	IL-1Ra
1	N Ç	1/2	1/1	1/1
2	M E	1/1	1/1	1/1
3	E T	2/2	1/1	1/4
4	O D	1/1	2/2	1/2
5	M K	1/1	1/2	1/2
6	A Ş	1/1	1/2	1/2
7	A E	1/2	1/2	1/1
8	H Y	1/1	2/2	1/2
9	Z E	1/1	1/1	1/2
10	M T	1/1	1/2	1/2
11	M Ç	1/1	2/2	1/1
12	H B	1/2	1/1	1/2
13	B B	1/1	2/2	2/2
14	A Y	1/2	1/2	1/1
15	H D	1/1	2/2	1/1
16	H K	1/2	2/2	1/2
17	H F	1/1	2/2	2/2
18	S Ç	1/1	1/2	1/1
19	S M	1/1	2/2	1/1
20	H Ö	1/1	2/2	2/2
21	R B	1/2	1/2	1/1
22	H Ç	1/2	1/2	1/2
23	D K	1/2	1/1	1/1
24	H O	1/1	2/2	2/2
25	Ö G	1/2	1/1	2/2
26	V U	1/1	2/2	1/1
27	S B	1/1	1/2	1/2
28	U T	2/2	1/2	1/1
29	U Ü	1/2	2/2	1/1
30	H G	1/2	1/1	1/1
31	M K	1/2	1/1	1/1
32	Ö Ü	1/2	2/2	1/2
33	A Ş	1/1	1/2	1/1
34	M D	1/1	1/2	1/2
35	L T	1/1	1/2	1/2
36	A U	1/1	2/2	1/2
37	E G	1/2	1/1	1/1
38	G K	1/1	1/2	1/1
39	A Ö	1/2	1/1	1/1

**Tablo 5. Kontrol IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları (devamı)**  
(1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel 1/3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4)

Vaka no	AD-SOYAD	IL-1B-511	IL-1B+3953	IL-1Ra
40	S A	1/1	1/2	1/1
41	V K	1/2	1/1	1/1
42	H K	1/1	2/2	1/2
43	E Ş	1/1	1/2	1/2
44	Y E B	1/1	2/2	1/2
45	S E	1/2	1/2	1/2
46	A Y	1/1	1/2	1/2
47	D E	1/2	1/2	1/1
48	A S	1/2	2/2	1/1
49	M D	1/2	1/1	1/4
50	H C	1/1	1/2	1/1
51	D G	1/1	2/2	1/1
52	Z M	1/1	1/1	1/2
53	N S	1/1	2/2	1/2
54	G A	1/1	2/2	1/1
55	M B	1/2	1/1	2/2
56	Ü N	1/2	1/2	1/1
57	Ü S	2/2	1/2	1/1
58	E S	1/1	1/2	1/1
59	M Y	1/1	1/2	2/2
60	N B	1/1	2/2	1/1
61	K A	1/1	2/2	1/2
62	M Ç	1/1	2/2	2/2
63	Y Y	1/1	1/2	1/1
64	M Ş	1/1	1/2	1/2
65	F E	2/2	2/2	1/2
66	K I	2/2	2/2	1/2
67	F Ç	2/2	2/2	1/1
68	E Ö	2/2	2/2	1/1
69	Ş Ş	2/2	2/2	1/2
70	H M	2/2	2/2	1/1
71	P O	1/2	1/2	1/1
72	Y K	1/2	2/2	2/2
73	İ T	1/2	1/2	1/2
74	A Ü	1/1	2/2	1/2
75	Z A	1/1	1/2	1/2
76	N Ö	1/1	2/2	1/2
77	F G	1/1	2/2	1/2
78	S B	1/2	1/2	1/1
79	E Ö	1/1	1/2	1/2
80	C S	1/2	1/2	1/1

**Tablo 5. Kontrol IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları (devamı)**  
(1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel /3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4)

Vaka no	AD-SOYAD	IL-1B-511	IL-1B+3953	IL-1Ra
81	S E	1/1	1/2	1/1
82	A T	1/2	1/2	1/1
83	M K	1/2	1/2	1/2
84	T C	1/1	2/2	1/1
85	M T	1/2	2/2	2/2
86	A U	1/1	1/2	1/2
87	E G	1/2	1/2	1/1
88	M K	1/1	2/2	1/2
89	D A	1/1	1/2	1/1
90	A Z	1/1	1/2	1/1
91	A Ü	2/2	1/1	1/2
92	N T	1/1	1/2	1/1
93	B Ö	2/2	1/1	1/2
94	C A	2/2	2/2	1/1
95	F T	2/2	1/2	1/1
96	S T	1/1	1/2	2/3
97	S E	1/2	1/2	1/2
98	İ K	2/2	2/2	1/1
99	E A	1/1	1/2	1/1
100	A T	1/1	1/2	1/1
101	H A	1/1	1/2	2/4
102	M Ö	1/2	2/2	1/1
103	D G	1/2	1/2	1/2
104	M K	2/2	2/2	1/2
105	E K	2/2	1/2	1/1
106	H B	2/2	1/2	1/1
107	Ö C	1/2	1/1	1/2
108	C Ö	1/1	1/2	1/1
109	M K	1/2	1/1	1/1
110	A E	1/1	2/2	1/2
111	E H	1/1	2/2	1/1
112	E K	1/2	2/2	1/2
113	M Ş	1/1	2/2	1/1
114	G Ö	1/2	1/2	1/2

**Tablo 5. Kontrol IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizm sonuçları (devamı)**

(1/1;allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, 1/3; allel /3, 1/4 ; allel 1/4, 2/3; allel 2/3, 2/4; allel 2/4)

Vaka No	AD-SOYAD	IL-1B -511	IL-1B +3953	IL-1Ra
115	C Ö	2/2	2/2	1/2
116	Ö G	2/2	1/2	1/1
117	F B	2/2	2/2	1/1
118	D Y	2/2	2/2	1/2
119	C B	2/2	2/2	1/1
120	A Ö	1/1	1/2	1/1
121	K Ç	1/2	2/2	1/1
122	A A	2/2	1/2	1/2
123	S N	1/1	1/2	1/1
124	Ö A	2/2	1/1	1/1
125	Z K	2/2	2/2	1/2
126	E Y	1/1	1/1	1/4
127	A K	1/1	1/1	1/1
128	D Ö	2/2	2/2	2/2
129	F Y	2/2	1/1	1/1
130	C K	2/2	1/1	1/2
131	N K	1/2	1/1	1/4
132	H Ü	2/2	1/2	1/2
133	K A	2/2	1/2	1/2
134	D K	2/2	1/1	1/1
135	R A	1/2	1/2	1/2
136	U K	1/2	2/2	1/2
137	S K	2/2	1/2	1/1
138	A Ü	2/2	1/1	1/2
139	S M	2/2	1/1	1/1
140	M K	1/2	1/2	1/1
141	İ H	1/2	2/2	1/1
142	A E	2/2	2/2	1/2
143	A A	1/2	2/2	1/1
144	E E	2/2	2/2	1/1
145	Ş A	1/2	1/2	1/1
146	H K	1/2	1/2	1/1
147	A Ç	2/2	1/2	1/2
148	N A	1/2	1/2	2/2
149	C Ö	1/2	1/2	1/2
150	V B	2/2	1/2	1/2
151	B B	2/2	2/2	1/1
152	N K	1/2	2/2	1/1
153	Ö Y	2/2	1/1	2/3

Febril konvülziyonlu olgularda konvülziyon türü (basit ve komplike) göz önüne alınarak yapılan IL-1 $\beta$ -511(IL-1 $\beta$  geninin -511. pozisyonundaki Ava I polimorfik bölgesi) gen analizinde; basit febril konvülziyonlu hastaların 8'i(%22) allel 1(1/1), 20'si(%59) allel 1/2 ve 7'si(%19) allel 2 (2/2), (toplam 35 hasta) olarak saptanırken, komplike febril konvülziyonlu olguların 13'ü(%34) allel 1 (1/1), 16'sı (%42) allel 1/2 ve 9'u(%24) allel 2 (2/2), (toplam 38 hasta) olarak tespit edildi, kontrol grubundaki olguların ise; 64'ü(%42) allel 1 (1/1), 50'si(%32) allel 1/2 ve 40'ı(%26) allel 2 (2/2) (toplam 154) olarak tespit edildi.

IL-1 $\beta$  +3953 (IL-1 $\beta$  geninin 5. Ekzonunun +3953. pozisyonundaki tek baz çiftlik polimorfizmin analizi) gen analizinde; basit febril konvülziyonlu hastaların 13'ü(%37) allel 1(1/1), 13'ü(%37) allel 1/2 ve 9'u(%26) allel 2 (2/2), (toplam 35 hasta) olarak saptanırken, komplike febril konvülziyonlu olguların 13'ü (%34) allel 1(1/1), 15'i(%40) allel 1/2 ve 10'u(%26) allel 2 (2/2), (toplam 38 hasta) olarak tespit edildi, kontrol grubunda ise 30'u(%19) allel 1 (1/1), 66'sı(%43) allel 1/2 ve 58'i(%38) allel 2 (2/2), (toplam 154) olarak tespit edildi.

IL-1Ra (IL-1Ra 2. Ekzon polimorfizmi) gen analizinde ise; basit febril konvülziyonlu hastaların 16'sı(%46) allel 1(1/1), 14'ü (%40) allel 1/2 ve 5'i(%14) allel 2 (2/2), (toplam 35 hasta) olarak saptanırken, komplike febril konvülziyonlu olguların 18'i (%47) allel 1 (1/1), 20 (%53) olgu da allel 1/2 olarak saptandı ( bu grupta allel 2 (2/2) hasta saptanmadı). Kontrol grubunun ise 77'si(%50) allel 1 (1/1), 58'i(%37) allel 1/2 ve 19'u (%13) allel 2 (2/2), (toplam 154) olarak tespit edildi. (Tablo 6)



**Tablo 6. Basit ve Komplike Febril Konvülziyonlu Olgular ile Kontrol Grubunun Gen Polimorfizm Sonuçları. (1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2, F. K: Febril Konvülziyon )**

Gen Analizi		Febril Konvülziyon Türü		Febril konvülziyon (olguların tümü) (%)	Kontrol Grubu (%)
		Basit (toplam 35 hasta) (%)	Komplike (toplam 38 hasta) (%)		
IL- 1 $\beta$ -511	1/1	8 ( 22 )	13 ( 34 )	21 ( 28 )	64 ( 42 )
	1/2	20 ( 59 )	16 ( 42 )	36 ( 50 )	50 ( 32 )
	2/2	7 ( 19 )	9 ( 24 )	16 ( 22 )	40 ( 26 )
IL- 1 $\beta$ +3953	1/1	13 ( 37 )	13 ( 34 )	26 ( 36 )	30 ( 19 )
	1/2	13 ( 37 )	15 ( 40 )	28 ( 38 )	66 ( 43 )
	2/2	9 ( 26 )	10 ( 26 )	19 ( 26 )	58 ( 38 )
IL- 1Ra	1/1	16 ( 46 )	18 ( 47 )	34 ( 47 )	77 ( 50 )
	1/2	14 ( 40 )	20 ( 53 )	34 ( 46 )	58 ( 37 )
	2/2	5 ( 14 )	0	5 ( 7 )	19 ( 13 )

Febril konvülziyonlu hastaların tümü ile kontrol grubu olgularının IL-1 $\beta$ -511 ve IL-1 $\beta$ +3953'e ait gen polimorfizm analizleri karşılaştırıldığında; febril konvülziyonlu hastalarda allel 2 varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (  $p < 0,05$  ). Hastaların tümü ile kontrol grubunun IL-1Ra gen analizleri karşılaştırıldığında ise; gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). Febril konvülziyonlu olgularda, konvülziyon türü (basit ve komplike) gözönüne alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde ise; her üç gen için de (IL-1 $\beta$  -511, IL-1 $\beta$  +3953 ve IL-1Ra) konvülziyon türleri arasında, gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). Komplike febril konvülziyonlu olgular ile kontrol grubunun gen polimorfizmi açısından, her üç gen içinde (IL-1 $\beta$  -511, IL-1 $\beta$  +3953 ve IL-1Ra) yapılan karşılaştırmalı analizde; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). Aynı şekilde sadece basit febril konvülziyonlu olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; IL-1 $\beta$  -511 ve IL-1 $\beta$  +3953'ün analizlerinde basit febril konvülziyonlu olgularda, kontrol grubuna göre allel 2 gen polimorfizminin daha fazla olduğu saptandı (  $p < 0,05$  ). Ancak basit febril konvülziyonlu olgular ile kontrol grubu arasında IL-1Ra için gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunamadı (  $p > 0,05$  ).

Ailesinde febril konvülziyon öyküsü olan hastalar (45 olgu; %62) ile ailede febril konvülziyon öyküsü olmayan (28 olgu; %38) hastalar gen polimorfizimleri açısından karşılaştırıldığında; her üç gen içinde (IL-1 $\beta$  -511, IL-1 $\beta$  +3953 ve IL-1Ra) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). Hastaların 8'inin ailesinde ( %11) epilepsi öyküsü mevcut iken; 65'inde ( %89) ailede epilepsi öyküsü yoktu. Ailesinde epilepsi öyküsü olanlar ile ailesinde epilepsi öyküsü

bulunmayanlar arasında; her üç gen içinde (IL-1 $\beta$  -511, IL-1 $\beta$  +3953 ve IL-1Ra) gen polimorfizmi açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ), ( tablo 7 ve tablo 8 ).

IL-1 $\beta$ - 511'in gen polimorfizmi; allel 1/2 ve allel 2 (2/2) saptananlar ile IL-1 $\beta$  +3953 geni allel 1 (1/1) olanlar bir grup yapılarak yapılan karşılaştırmada ise; febril konvülziyonlu olguların 22'sinde(%30), kontrol grubunun ise 23'ünde (%15) yukardaki birliktelik saptandı. Yapılan istatistiki analizde; febril konvülziyonlu olgularda IL-1 $\beta$ - 511'in gen polimorfizmi; allel 1/2 ve allel 2 (2/2) saptananlar ile IL-1 $\beta$  +3953 geni allel 1(1/1) olanların birlikte görülmesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (  $p < 0,05$  ).

( Tablo 10)

Yine IL-1 $\beta$ - 511'in gen polimorfizmi; allel 1/2 ve allel 2 (2/2) saptananlar ile IL-1 $\beta$  +3953 geni allel 1 (1/1) ve allel 1/2 olanlar bir grup yapıldı; febril konvülziyonlu olguların 40'ında (%55), kontrol grubunun ise 56'sında (%36) yukardaki birliktelik saptandı. Yapılan istatistiksel analizde; febril konvülziyonlu olgularda; IL-1 $\beta$ - 511'in gen polimorfizmi allel 1/2 ve allel 2 (2/2) saptananlar ile IL-1 $\beta$  +3953 geni allel 1 (1/1) ve allel 1/2 olanların birlikte görülmesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (  $p < 0,05$  ). Sonuçlar tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 7. Gen polimorfizmi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmenin sonuçları**

Gen Polimorfizmi	IL-1 $\beta$ - 511 gen polimorfizmi	IL-1 $\beta$ +3953 gen polimorfizmi	IL-1Ra gen polimorfizmi	Gen Polimorfizmi Karşılaştırılan Gruplar
Febril Konvülziyonlu olguların tümü	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	Kontrol grubu
Basit Febril konvülziyonlu olgular	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	Kontrol grubu
Basit Febril konvülziyonlu olgular	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	Komplike Febril konvülziyonlu olgular
Komplike Febril konvülziyonlu olgular	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	Kontrol grubu
Aile öyküsünde febril konvülziyon olanlar	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	Aile öyküsünde febril konvülziyon olmayanlar
Aile öyküsünde epilepsili hasta bulunanlar	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	Aile öyküsünde epilepsili hasta bulunmayanlar

**Tablo 8. Febril Konvülsiyonlu Olguların ve Kontrol Grubunun Gen Polimorfizm Sonuçları.** (allel 1 (1/1), allel 2(2/2), allel 1/2 (1/2))

VAKA	1L-1β 511 (%)			P
	1/1	1/2	2/2	
Basit Febril Konvülsiyon	8 (22)	20 (58)	7 (20)	> 0,05
Komplike Febril konvülsiyon	13 (34)	16 (42)	9 (24)	
Kontrol grubu	64 (42)	50 (32)	40 (26)	> 0,05
Komplike Febril Konvülsiyon	13 (34)	16 (42)	9 (24)	
Kontrol grubu	64 (42)	50 (32)	40 (26)	< 0,05
Basit Febril Konvülsiyon	8 (22)	20 (58)	7 (20)	
Kontrol grubu	64 (42)	50 (32)	40 (26)	< 0,05
Tüm Febril Konvülsiyonlu olgular	21 (29)	36 (49)	16 (22)	
Ailede Febril Konvülsiyon Var	15 (33)	19 (42)	11 (25)	> 0,05
Ailede Febril Konvülsiyon Yok	6 (21)	17 (61)	5 (18)	
Ailede Epilepsi olanlar	4 (50)	2 (25)	2 (25)	> 0,05
Ailede Epilepsi olmayanlar	17 (26)	34 (52)	14 (22)	
VAKA	1L-1β 3953 (%)			P
	1/1	1/2	2/2	
Basit Febril Konvülsiyon	13 (37)	13 (37)	9 (26)	> 0,05
Komplike Febril Konvülsiyon	13 (34)	15 (40)	10 (26)	
Kontrol Grubu	30 (19)	66 (43)	58 (38)	> 0,05
Komplike Febril Konvülsiyon	13 (34)	15 (40)	10 (26)	
Kontrol Grubu	30 (19)	66 (43)	58 (38)	< 0,05
Basit Febril Konvülsiyon	13 (37)	13 (37)	9 (26)	
Kontrol Grubu	30 (19)	66 (43)	58 (38)	< 0,05
Tüm Febril Konvülsiyonlu Olgular	26 (36)	28 (38)	19 (26)	

**Tablo 8. Febril Konvülziyonlu Olguların ve Kontrol Grubunun Gen Polimorfizm Sonuçları (devamı).** ( allel 1 (1/1), allel 2(2/2), allel 1/2 (1/2).IL-1Ra'ya ait allel (1/4), allel (2/3), allel (2/4) ve allel (1/3) burada belirtilmemiş olup ayrı bir tabloda gösterilmiştir )

VAKA	IL-1 $\beta$ 3953			P
	1/1 (%)	1/2 (%)	2/2 (%)	
Ailede Febril Konvülziyon Var	16 (35)	16 (35)	13 (30)	> 0,05
Ailede Febril Konvülziyon Yok	10 (36)	12 (43)	6 (21)	
Ailede Epilepsi Olanlar	3 (37)	4 (50)	1 (13)	> 0,05
Ailede Epilepsi Olmayanlar	23 (35)	24 (37)	18 (28)	
VAKA	IL- 1Ra			P
	1/1 (%)	1/2 (%)	2/2 (%)	
Basit Febril Konvülziyon	16 (46)	14 (40)	0	> 0,05
Komplike Febril Konvülziyon	18 (47)	20 (53)	0	
Kontrol Grubu	77 (50)	58 (38)	12 (8)	> 0,05
Komplike Febril Konvülziyon	18 (47)	20 (53)	0	
Kontrol Grubu	77 (50)	58 (38)	12 (8)	> 0,05
Basit Febril Konvülziyon	16 (46)	14 (40)	5 (14)	
Kontrol Grubu	77 (50)	58 (38)	12 (8)	> 0,05
Febril Konvülziyonlu Olgular	34 (47)	34 (47)	0	
Ailede Febril Konvülziyon Var	24 (53)	20 (44)	0	> 0,05
Ailede Febril Konvülziyon Yok	10 (36)	14 (50)	0	
Ailede Epilepsi Olanlar	3 (37)	4 (50)	0	> 0,05
Ailede Epilepsi Olmayanlar	31 (48)	30 (46)	0	

**Tablo 9. IL-1Ra'ya ait diğer allellerin sonuçları**

Olgular	Allel 1/4 (%)	Allel 2/3 (%)	Allel 2/4 (%)	Allel 1/3 (%)
Basit Febril Konvüziyon	3 (9)	0	1 (3)	1 (3)
Komplike Febril Konvüziyon	0	0	0	0
Kontrol Grubu	4 (3)	2 (1)	1 (1)	0

**Tablo 10. Gen polimorfizmine göre birleştirilmiş grupların karşılaştırılmasıyla elde edilen veriler ve istatistiksel analiz sonuçları.**

(1/1; allel 1, 1/2 ; allel 1/2, 2/2; allel 2 )

Gruplar	Hasta (%)	Kontrol (%)	p
IL-1 $\beta$ - 511 allel 1/2 ve allel 2/ 2 ile IL-1 $\beta$ +3953 allel 1/1 olanlar	22 (30)	23 (15)	< 0,05
IL-1 $\beta$ - 511 allel 1/2 ve allel 2/2 ile IL-1 $\beta$ +3953 allel 1/1 ve allel 1/2 olanlar	40 (55)	56 (36)	< 0,05

## TARTIŞMA

Ateş patogeneğinde IL-1 $\beta$ 'nında dahil olduğu sitokinler sorumlu tutulmaktadır (4). SSS'de IL-1 $\beta$  mikroglialar ve astrositler tarafından sentezlenir(5). IL-1 $\beta$ 'nin Hipokampustan glutamat salınımında düzenleyici etkisinin olduğu ve GABA'nın etkisini arttırarak major inhibitör ve eksitator nörotransmitter fonksiyonunda modölatör rol aldığı bildirilmiştir (68,80,81). Buna paralel olarak febril konvülziyonlu çocukların beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (7). Ayrıca SSS'de epileptik aktivite gösteren bölgelerde özellikle IL-1 $\beta$  üretiminin arttığı bildirilmektedir (6).

Gen polimorfizmleri, ürünleri olan proteinlerde fonksiyon kaybı, azlığı veya fazlalığına yol açabilmektedir.

Sitokin gen polimorfizmlerinin çalışılması;

- Hastalıkların etyoloji ve patogeneğine ışık tutmak,
- Hastalıklara yatkınlık, şiddeti ve prognozunu belirlemek,
- Tedaviye yanıt farklılıklarınının değerlendirilmesi,
- Korunma yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (82).

IL-1 $\beta$  genine ait değişen iki tane biallelik baz polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar; -511 pozisyondaki promotor bölge ile +3953 pozisyondaki beşinci ekzondur (83,84). IL-1Ra ise iki intronlu pentaallelik bir yapıya sahiptir; bunun dört tanesi allel 1 içerisinde (en sık bunlar görülür, sıklığı %74'dür), diğeri ise allel 2'ye aittir (sıklığı %21'dir). Günümüzde polimorfizmlerin tanımlanması yanında, hastalıklarla ilişkilendirilmeleri de önem kazanmıştır (Bu konudaki literatür bilgileri; genel bilgilerin gen polimorfizmi bölümünde anlatılmıştır).



Ailede febril konvülziyon öyküsü bulunması, febril konvülziyon geçirme riskini ve sıklığını anlamlı olarak arttırdığı için hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bugüne dek açıklanan üç farklı genetik geçiş şekli vardır. Bunlar; İnkomplet penetrasyon gösteren otozomal dominant geçiş, multifaktöriyel kalıtım ve poligenik geçiş olarak bildirilmiştir. Febril konvülziyonlu geniş aile serilerinde bazı olgularda, 8q13-21, 19p13.3, ve 5q31.1-q33.1 kromozomlardaki genlerle ilişkisi görülmekle birlikte febril konvülziyon için kesin bir gen veya lokus tespit edilememiştir (1,38). Yukarıda da bahsettiğimiz gibi febril konvülziyonlu çocukların beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (7). Buradan yola çıkarak; febril konvülziyonlu hastalarda IL-1 $\beta$  üretiminde patolojik artışa neden olan bir gen polimorfizminin bulunması olasılığı çalışmamızın esasını oluşturmaktadır.

Febril konvülziyon her ne kadar 6 yaşından sonra beklenmese de özellikle komplike febril konvülziyonlu olguların prognozunda hipokampal sklerozla birlikte olan temporal lob epilepsisinin beklendiği bilinmektedir (9-17).

K. Kanemoto ve arkadaşlarının (18) yetişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada; hipokampal sklerozla birlikte olan temporal lob epilepsili (TLE-HS<sup>+</sup>) 50 hasta, hipokampal sklerozu bulunmayan temporal lob epilepsili (TLE- HS<sup>-</sup>) 53 hasta ve 112 sağlam kontrol vakasının IL-1 $\beta$ -511, IL-1 $\beta$ +3953, IL- 1 $\alpha$  ve IL- 1Ra gen polimorfizimleri incelenmiş. TLE-HS<sup>+</sup> li hastalarda IL-1 $\beta$ -511'nin allel 2/2 varlığının kontrol grubu ve TLE- HS<sup>-</sup> 'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. TLE-HS<sup>+</sup> li vakalarda komplike febril konvülziyon öyküsünün belirgin olarak fazla bulunması nedeniyle, araştırmacılar

febril konvülziyonda da IL-1 $\beta$  gen polimorfizminin önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir.

K. Kanemoto ve arkadaşlarının (18) yukarda sözü edilen çalışmalarına karşın Russell J. Buono ve arkadaşlarınca yapılan çalışmanın (85) bulgularında ise tam tersi sonuçlar bildirilmiştir; thipokampal sklerozlu temporal lob epilepsisi bulunan 61 Avrupa kökenli yetişkin hasta ile nörolojik olarak sorunu olmayan 119 olgudan oluşan kontrol grubunda IL-1 $\beta$ -511 genotip analizi yapılmış ve iki grup arasında IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmacılar bu durumun ortaya çıkmasında birkaç faktörün rol oynadığını belirtmişlerdir; IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizminin bakılan halk topluluğuna göre değiştiği,örneğin Japon kökenli insanlarda IL-1 $\beta$ -511 allel 2 sıklığı 0,46 iken Avrupa kökenli grupta 0,34 olduğu bildirilmiş, dolayısıyla K. Kanemoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki (18) hasta ve kontrol grubu Japon kökenli olması nedeniyle zaten onlarda IL-1 $\beta$ -511 allel 2 sıklığının fazla olması beklenmektedir denilmektedir, ayrıca çalışmadaki hasta sayısının azlığının böyle bir sonuca yol açabileceği bildirilmekle birlikte, bizce K. Kanemoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki (18) hasta ve kontrol grubunun her ikisinin de Japon kökenli olması itibariyle IL-1 $\beta$ -511 allel 2 sıklığının her iki grup içinde (hasta ve kontrol grubu) eşit koşullar yaratması itibariyle çalışmanın kabul edilebilirliğine bir gölge düşürmemektedir.

Bizim çalışmamızda; IL-1 $\beta$ -511 polimorfizmleri yönünden hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Bu farklılığın özellikle allel 1/2 (heterozigot) genotipini taşıyan febril konvülziyonlu olgulardan kaynaklandığı görüldü. (diğer allellerde yani; allel 1/1 ve allel 2/2'de anlamlı bir fark saptanamadı). Ayrıca tüm febril konvülziyonlularda

görüldüğü gibi hastalar basit ve komplike olarak gruplandırıldığında da basit febril konvülziyonlu olgularda aynı farklılığın devam ettiğini (IL- $\beta$ -511'nin allel 1/2 genotipinin basit febril konvülziyonlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu) gördük. Bu da bize tüm febril konvülziyonlularda saptadığımız farklılığın, basit febril konvülziyonlu olguların sonuçlarından kaynaklandığını düşündürmüştür. Bu sonuç bize; basit febril konvülziyonlu olgularda konvülziyon oluşumunu tetikleyecek derecede şiddetli ve patolojik anlamda interlökin-1 $\beta$  üretiminden, IL-1 $\beta$ -511 allel 2 genotipinin (homozigot veya heterozigot olarak bulunmasının) sorumlu olabileceğini düşündürmekle birlikte, literatürde febril konvülziyonlu olgularda benzer bir çalışma yapılmaması nedeniyle karşılaştırma olanağımız bulunmamaktadır. Çalışmamızda bir diğer dikkati çeken nokta ise IL-1 $\beta$ -511'nin allel 1/1 genotipinin kontrol grubunda basit febril konvülziyonlu olgulara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmasıydı ki bu durum; IL-1 $\beta$ -511 allel 1/1'in diğer allellere (1/2,2/2) göre interlökin-1 beta üretiminde daha az etkili olması olasılığıyla açıklanabilir.

Sağlıklı Türk popülasyonunda IL-1 $\beta$ -511'nin gen polimorfizmiyle ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Kontrol grubumuzu oluşturan bireylerin IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizmini bu açıdan değerlendirmek gerekirse; toplam 154 olgunun 64'ü (%42) allel 1/1, 50'si (%32) allel 1/2, 40'ında ise (%26) allel 2/2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Avrupa ve Japon kökenli sağlıklı bireylerin IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizmi dağılımıyla örtüşmemekle birlikte Avrupa kökenlilere daha yakın bir dağılım olduğu görülmüştür; Avrupa kökenlilerde J.Hukkonen ve arkadaşlarının 400 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada (86); IL-1 $\beta$ -511 allel 1/1 146 olguda (%37), allel 1/2 182 olguda (% 46), 72 olguda ise allel 2/2 (% 18) olarak bulunmuşken, K. Kanemoto ve arkadaşlarınca

Japon popülasyonda yapılan çalışmada ise; 112 sağlıklı olguda IL-1 $\beta$ -511 allel 1/1 31 olguda (%27.7), allel 1/2 58 olguda (% 51.8), 23 olguda ise allel 2/2 (% 20.5) olarak bulunmuştur (18).

Çalışmamızda IL-1 $\beta$ +3953'ün allel 1/1 genotipini basit febril konvülziyonlu olgularda ve tüm febril konvülziyonlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulduk (diğer allellerde yani; allel 1/2 ve allel 2/2'de anlamlı bir fark saptanamadı). IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizminde olduğu gibi, literatürde febril konvülziyonlu olgularda IL-1 $\beta$ +3953 gen polimorfizmi ile ilgili de çalışma olmadığından, bunu da karşılaştırma olanağımız bulunmamaktadır ve bunu destekleyecek türde literatürde başka yayınlar bulunmamakla birlikte belki de IL-1 $\beta$ +3953'ün allel 1/1 genotipi interlökin-1 sentezinde patolojik bir etki göstermektedir. Bunu destekler nitelikteki bir başka verimiz ise IL-1 $\beta$ -511 allel 1/2 ve allel 2/2 genotipleri ile IL-1 $\beta$ +3953'ün allel 1/1 genotipini birlikte taşıyan febril konvülziyonlu olgular ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; febril konvülziyonlu olgularda anlamlı derecede daha fazla görülmesiydi.

Yukarıda belirttiğimiz şekilde sağlıklı Türk popülasyonda IL-1 $\beta$ +3953 gen polimorfizmi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Kontrol grubumuzu oluşturan bireylerin IL-1 $\beta$ +3953 gen polimorfizmini bu açıdan değerlendirmek gerekirse; toplam 154 olgunun 30'u (%19) allel 1/1, 66'sı (%43) allel 1/2, 58'i ise (%38) allel 2/2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Avrupa kökenli sağlıklı bireylerin IL-1 $\beta$ -3953 gen polimorfizmi dağılımıyla örtüşmemektedir Avrupa kökenlilerde M. Hurme ve S. Santtila'nın 200 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada (87); IL-1 $\beta$ +3953 allel 1/1 108 olguda (%54), allel 1/2 76 olguda (% 38), 16 olguda ise allel 2/2 (%8) olarak bulunmuşken, K. Kanemoto ve arkadaşlarınca Japon popülasyonda yapılan çalışmada ise; 112 sağlıklı

olgudan IL-1 $\beta$ +3953 allel 1/1 105 olguda (%93.8), 7 olguda allel 1/2 (% 6.3) olarak bulunmuşken hiçbir olguda allel 2/2 genotipi görülmemiştir (18).

IL-1Ra gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubumuz arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Kontrol grubumuzun IL-1Ra gen polimorfizm bulgularını da sağlıklı Türk popülasyonu verileri olarak değerlendirmemiz gerekirse; 154 olgunun 77'si (%50) allel 1/1, 58'i (%37) allel 1/2, 19'u ise (%13) allel 2/2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Avrupa kökenli sağlıklı bireylerin IL-Ra gen polimorfizmi dağılımıyla uyusmaktadır; Avrupa kökenlilerde J.Hukkonen ve arkadaşlarının 400 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada (86); IL-1Ra allel 1/1 199 olguda (%50), allel 1/2 156 olguda (% 39), 37 olguda ise allel 2/2 (%9) olarak bulunmuşken, K. Kanemoto ve arkadaşlarınca Japon popülasyonda yapılan çalışmada (18) ise; 112 sağlıklı olgudan IL-1Ra allel 1/1 102 olguda (%91.9), 6 olguda allel 1/2 (% 5.4), 1 olguda ise allel 2/2 (% 0.9) olarak bulunmuştur.

Literatürde IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizmlerinin hastalıklarla ilişkisi çokca araştırılmasına karşın, bunların etki mekanizmalarını araştıran çok fazla çalışma yoktur. Mevcut çalışmalar ise birbiriyle uyum göstermemektedir. IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizmlerinin hastalarda IL-1 $\beta$  sentezini arttırarak etki ettiği öne sürülmüşse de bu gösterilememiştir.

M. Hurme ve S. Santtila tarafından yapılan bir çalışmada (87); 200 sağlıklı bireyde IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizmleriyle IL-1Ra düzeylerine bakılmış. IL-1Ra allel 2 varlığının IL-1Ra plazma düzeylerini esas olarak etkilediği ve IL-1 $\beta$ -511 allel 2 ile IL-1Ra allel 2'nin birlikteliğinin anlamlı olarak fazla görüldüğü bildirilmiştir. IL-1Ra düzeyleri IL-1 $\beta$  düzeyleri ile ilişkilidir. Bu nedenle allel 2 IL-1Ra ve

IL-1 $\beta$  taşıyıcılarında yüksek IL-1 $\beta$  düzeyleri olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bizim hastalarımızda IL-1Ra gen polimorfizmleri açısından bir farklılık gözlenmemiştir. J.Hulkkonen ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (86); 400 sağlıklı yetişkin bireyde IL-1 $\beta$ -511, IL-1Ra düzeyleri ile genotipi arasında korelasyon araştırılmış ve sonuçta serum IL-1 $\beta$  yüksekliği üzerine sadece IL-1 $\alpha$  homozigot allel 2/2'nin etkili olduğu sonucuna varılmıştır, ayrıca IL-1 $\alpha$  homozigot allel 2/2'nin bu etkisinin özellikle IL-1 $\beta$ -511 allel 2 taşıyıcılarında daha belirgin olduğu görülmüştür. Pociot F. ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada (84) ise sağlıklı ve IDDM'lu hastalarda monositlerin IL-1 $\beta$  sekresyonlarındaki korelasyon ve buna IL-1 $\beta$  taqI polimorfizminin (+3953) etkisi araştırılmış. Sağlıklı bireyler ile IDDM'lu olgular arasında IL-1 $\beta$  polimorfizmi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak polimorfik olan hastaların lipopolisakkarit ile uyarılan mononükleer hücrelerinde IL-1 $\beta$  sentezinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Yukardaki verilerde görüldüğü gibi IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra gen polimorfizmlerinin IL-1 $\beta$  sentezine etkisi yönünden bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle bizim bulduğumuz polimorfizm farklılığının etyopatogenezdeki rolü henüz açık değildir. Bunun için febril konvülziyonlu hastalarda polimorfizmlerle IL-1 $\beta$  sekresyonu ilişkisine bakılması gerekmektedir.

Sonuç olarak biz febril konvülziyonlu hastalarda, özellikle de basit febril konvülziyonlu olgularda IL-1 $\beta$ -511 allel 2'nin (homozigot veya heterozigot olarak) sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğunu gösterdik. Ancak bunun fizyopatolojik etkisini açıklamak için bu polimorfizmin IL-1 $\beta$  sentezinde rol oynadığının gösterilmesi gerekmektedir.

## ÖZET

Febril konvülziyon çocukluk çağının en sık karşılaşılan nörolojik problemidir ve ateş patogenezinde IL-1 $\beta$  ile onun doğal antagonisti IL-1Ra' nında dahil olduğu sitokinler doğrudan sorumlu tutulmaktadır. Febril konvülziyon için bugüne dek açıklanan üç farklı genetik geçiş şekli vardır, bunlar; İnkomplet penetrasyon gösteren, otozomal dominant geçiş, multifaktöriyel kalıtım ve poligenik geçiş olarak bildirilmiştir. Febril konvülziyonlu geniş aile serilerinde bazı olgularda; 8q13-21, 5q31.1-q33.1 ve 19p 13.3 kromozomlarındaki genlerle ilişkisi görülmekle birlikte kesin bir gen veya lokus tespit edilememiştir.

Febril konvülziyonlu çocukların beyin omurilik sıvılarında (BOS) IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ve bu olgularda IL-1 $\beta$  üretiminde patolojik artışa neden olan bir gen polimorfizminin bulunması olasılığı çalışmamızın esasını oluşturmaktadır.

Gen polimorfizmi; DNA üzerinde hastalığa neden olmayan, suskun nükleotid değişimleri olarak tanımlanabilir. IL-1 $\beta$  genine ait değişen iki tane biallelik baz polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar; -511. pozisyondaki promotor bölge ile +3953 pozisyondaki beşinci ekzondur, IL-1Ra'nın ise pentaallelik polimorfizmi mevcuttur.

Bu çalışmada; febril konvülziyon tanısıyla izlenmekte olan veya yeni tanı alan 73 hasta ile 154 sağlıklı (SSS problemi olmayan ve geçmişinde konvülziyon öyküsü bulunmayan) olgunun IL-1 $\beta$  (-511 ve +3953) ve IL-1Ra gen polimorfizmleri incelendi.

Çalışmanın sonucunda; IL-1 $\beta$ -511 allel 1/2 ve allel 2/2 polimorfizmi ile IL-1 $\beta$  +3953 allel 1/1 ve allel 1/2 polimorfizmleri febril konvülziyonlu olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak bu anlamlılığın klinik ile korelasyonunu saptamak için ileri araştırmalara gerek vardır. Ayrıca febril konvülziyonlu hastalarda polimorfizmlerle IL-1 $\beta$  sekresyonu ilişkisine de bakılması gerekmektedir.

## 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. Guidelines 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. Yeğın O. Temel immunoloji ve immun sistem eksiklik hastalıkları. Akdeniz Üniversitesi Yayınları, Antalya 1992; 87-96.
5. Rothwell NJ. Functions and mechanism of IL-1 in the brain. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 430-435.
6. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, et al. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Sep 14; 171(2): 832-7.
7. Febril Konvülziyonlu Hastalarda İnterlökin -1, Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  ve Nitrit Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Dr. E. Mihçı, 2000, Antalya.
8. Bilkent Üniversitesi Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi; Terimler Sözlüğü.
9. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303
10. Shinnar S, Babb TL. Long term sequelae of status epilepticus, In: Engel Jr, Pedley TA.eds. *Epilepsy: a comprehensive text*. Philadelphia; Lippincott-Raven Press, 1997.



11. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, et al. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsion: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* ; 1993; 34: 878-883
12. French JA, Williamson PD, Thadani M, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy : I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774.
13. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987; 22:334
14. Taylor DC, Ounsted C. Biological mechanisms influencing the outcome of seizures in response to fever. *Epilepsia* 1971; 12: 33.
15. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy ? *Brain* 1995; 118; 1521.
16. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303
17. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, et al. MRI evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*. 1998 Apr; 43(4):413-26
18. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47:571- 574
19. Bethune P, Gordon KG, Dooley JM, et al. Which child will have a febrile seizure ? *Am J Dis Child* 1993;147: 35-39.
20. Berg AT, Shinnar S, Shapino ED, et al. Risk factors for a first febrile seizure: A matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-341.

21. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;66:1009-1012.
22. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-378.
23. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective study of the circumstances surrounding the initial febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-1127.
24. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM: Predictors of recurrent febrile seizures: A metaanalytic review. *J Pediatr* 1990;116:329-337.
25. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis of children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61:720-727.
26. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-1033.
27. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee on Quality Improvement: Practice parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996;97:769-775.
28. Knudsen FU: Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short-term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985;60:1045-1049.
29. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-578.
30. Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: A multivariate approach. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:15-24.
31. Van den Berg BJ. Studies on convulsive disorders in young children. III. Recurrence of febrile convulsions. *Epilepsia* 1974;15:177-190.

32. Berg AT, Shinnar S. Complex febril seizures. *Epilepsia* 1996; 37:126-133
33. 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.
34. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febril seizure. *Acta Paediatr* 1995; 84: 907.
35. Baram TZ, Gerth A, Schultz L. Febril seizures: An appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res Dev* 1997; 98: 265.
36. 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.
37. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, et al. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996; 37: 902.
38. Robert H. A. Haslam In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. *The Nervous System*. W. B. Saunders Company. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16 th Edition 2000; 602-3: 1818-1827.
39. 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.
40. 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.
41. Moller KL. Exanthem subitum and febrile convulsions. *Acta Paediatr* 1956; 45: 534-40.
42. Burstine RC, Kingston N, Paine RS. Residual encephalopathy following roseola infantum. *Am J Dis Child* 1959; 98: 144-52.

43. Posson D. Exanthem subitum(roseola infantum) complicated by prolonged convulsions and hemiplegia. *J Pediatr* 1949; 35: 235-6.
44. Molitch ME. Pathologic Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology I. Endoc Metab Clin North Am* 1992; 21: 877-92.
45. Dirik E, Sen A, Anal O, Çevik NT. Serum cortisol and prolactin levels in childhood paroxysmal disorders. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 118-20.
46. Sifianou P, Mengeli C, Makaronis G, Pantelakis S. Prolactin levels in febrile and afebril seizures. *Eu J Pediatr* 1995; 154: 925-7.
47. Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP. Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. *Ann Neuro* 1991; 29: 187-90.
48. 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.
49. Gündüz Z, Yavuz I, Koparal M, Kumandas S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in children with febril convulsions. *Acta Paediatr Jpn* 1996 Jun; 38(3): 237-41.
50. Tütüncüoğlu S, Küçükçüler N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgül H; Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001 Jun; 43 (3) : 235- 9
51. 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.
52. Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinem EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1995 Mar; 36(3): 276-80.
53. Topçu M. Febril konvülsiyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994(6); 458-463

54. Brett E.M. Epilepsy and convulsions. In: Pediatric neurology. Brett EM(ed). Second Edition, Churchill Livingstone 1997: 345-352.
55. Stites DP: Basic and Clinical immunology. 8th ed., Appleton and Lange. Connecticut.1994:105-123
56. Dinarello CA, Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77: 1627-1652.
57. 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
58. Feldmann M. Cell Cooperation In The Antibody Response. In: Immunology Roitt I, Fourth ed. 1996: 8.1-8.8
59. Male D, Cooke A, Owen M. Cytokines and Chemokines. In: Advanced Immunology Third Edition 1996; 10-10.12
60. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of Cytokines across the blood-brain barrier. Neuroimmunomodulation 1995 Jul-Aug; 2(4): 241-248.
61. Wallace, J. L., Cucala, M., Mugridge, K. & Parente, L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion. Am. J. Physiol. 261, G559-564 (1991).
62. Beales I. L. & Calam, J. interleukin-1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. Gut 42, 227-234 (1998).
63. Wolfe, M.M. & Nompleggi, D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion- a little goes a long way. Gastroenterology 102, 2177-2178 (1992).
64. Dinarello CA., Biologic basis for interleukin -1 in disease. Blood 1996. 87: 2095-2147.

65. Pearson VC, Rothwell NJ. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1 $\beta$  protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death. *Glia* 1999; Feb; 25(4): 311-23.
66. 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.
67. Ehrlich LC, Peterson PK. Interleukin(IL)-1 beta mediated apoptosis of human astrocytes. *Neuroreport* 1999 Jun 23; 10(9): 1849-52.
68. Donnelly S, Loscher C. Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1 beta and glutamate. *Neuroreport* 1999 Jun 23; 10(9): 1821-
69. Vezzani A, Conti M, De Luigi A et al. IL-1 beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the not hippocampus by focal kainate application; functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999 Jun 15; 19(12): 5054-65.
70. Karjalainen J, Nieminen MM, Aroma A, Klaukka T, Hurme M. The IL-1beta genotype carries asthma susceptibility only in men. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar; 109 (3): 514-6
71. H. M. Schrijver. MD; J.B.A. Crusius, et al. Association of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS. *Neurology* 1999;52:595-599.
72. Sciacca FL, Ferri C, Vandenbroeck K, Veglia F, Gobbi C, et al. Relevance of interleukin-1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS Patients. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1896-1898
73. Machado et Al. Interleukin 1B and Interleukin 1RN Polymorphisms are Associated With Increased Risk of Gastric Carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-829

74. Emad M. El-Omar. Et all. Interleukin-1 Polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Letters to nature. Nature Vol 404;398-402. 23 march 2000.
75. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, Holsworth CD and Duff GW, Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. Gastroenterology 1994. 106: 637-642.
76. Crusius JBA, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, Garcia A, Dijkstra CD and Polman CH, Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. Lancet 1995. 346: 979-980.
77. Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AIF, McDonagh AJG, Messenger AG And Duff GW, Severity of alopecia areata is associated with polymorphism in the Interleukin-1 receptor antagonist gene. J. Invest. Dermatol. 1994. 103: 387-390
78. Blakemore AIF, Cox A, Gonzales AM, Maskill JK, Hughes ME, Wilson RM, Ward JD and Duff GW, Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN\*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. Hum. Genet. 1996. 97: 369-374.
79. Cullup H, Dickinson AM, Jackson GH, Taylor PR, Cavet J, Middleton PG. Donor Interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. Br J Haematol. 2001 jun; 113 (3) : 807-13.
80. 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.

81. Miller LG, Fahey JM. Interleukin-1 modulates GABAergic and glutamatergic function in brain. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Oct 31; 739: 292-8.
82. Bidwell, L Keen, G Gallagher et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes and Immunity* 1999;1: 3-19
83. di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW, Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 $\beta$  gene. *Hum. Mol. Genet.* 1992;1: 450.
84. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22:396.
85. Russell J. Buono, Thomas N. Ferraro, Michael J. O'Connor, Michael R. Sperling, Stephen G. Ryan, Theresa Scattergood, Nicole Mulholland, Joan Gilmore et al. Lack of Association Between an Interleukin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) Gene Variation and Refractory Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 2001;42(6):782-784
86. Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw* 2000 Jun; 11(2) : 251-5
87. M. Hurme and S. Santtila. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 $\beta$  genes. *Eur. J. Immunol.* 1998 Aug; 28(8): 2598-2602