열성경련 환자에서 혈액 내 interleukin-1 β 와 interleukin-1 receptor antagonist 분석

건양대학교 의과대학 소아과학교실¹, 가천대학교 의과대학 · 의학전문대학원 소아과학교실², 건양대학교 명곡의과학연구소³
오준석¹ · 최준식¹ · 김효정^{2,3}

Interleukin-1 β and Interleukin-1 Receptor Antagonist Levels in Children with Febrile Seizures

Jun Suk Oh, MD¹, Jun Sik Choi, MD¹, Hyo Jeong Kim, MD^{2,3}

Purpose: Febrile seizures are the most common type of seizures in children. However mechanism of febrile seizures is unclear. Cytokines have been suggested to play a role in the pathogenesis of febrile seizures. This study was conducted to determine the role of cytokines especially interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the pathogenesis of febrile seizures.

Methods: Twenty-six febrile seizure patients and twelve afebrile seizure patients who visited the emergency department of Konyang University Hospital from October 2013 to May 2014 were included in this study. Seventeen patients who had fever without seizures were enrolled as a control group.

Results: Serum levels of IL-1 β of febrile disease without seizure group (11.57 pg/mL) were significantly higher than that of febrile seizure group (0.66 pg/mL). Serum levels of IL-1ra were not significantly different in the febrile seizure group (2,354.51 pg/mL), afebrile seizure group (3,116.76 pg/mL) and febrile disease without seizure group (3,116.76 pg/mL). In the febrile seizure group, serum levels of IL-1 β and IL-1ra were not related to seizure recurrence, family history of febrile seizures or duration of seizures. In the afebrile seizure group, serum levels of IL-1 β and IL-1ra were not related to the duration of seizures.

Conclusion: We could not support that increased IL-1 β is involved in the pathogenesis of febrile seizures. IL-1 β is supposed to be involved in other febrile diseases. IL-1ra is not supposed to be involved in the pathogenesis of febrile seizures.

Key Words: Febrile seizures, Interleukin-1 beta, Interleukin-1 receptor antagonist protein

¹Department of Pediatrics, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

²Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

³Konyang University Myunggok Medical Research Institute, Daejeon, Korea

This work was supported by Konyang University Myunggok Research Fund of 2013.

This work was presented at the Korean Child Neurology Society Congress in 2014.

Submitted: 4 July, 2016

Revised: 14 August, 2016

Accepted: 20 August, 2016

Correspondence to Hyo Jeong Kim, MD
Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, 21, Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon, 21565, Korea
Tel: +82-32-460-3224, Fax: +82-32-460-2362
E-mail: greatelena@naver.com

서론

열성경련은 소아의 2-5%에서 발생하는 흔한 형태의 발작으로 6개월에서 5세 사이의 소아에서 열로 인해 발생하는 발작이며 중추 신경계 감염의 증거가 없고 그 외 급성 전해질 불균형 등 급성 증후성 발작을 배제할 수 있을 때로 정의한다^{1,2)}. 열성경련은 단순 열성경련, 복합 열성경련 그리고 열성경련 중첩증으로 분류하는데 단순 열성경련은 발작 지속시간이 짧고 24시간 이내에 재발하지 않으며 전신발작 양상을 보인다¹⁾. 발작이 부분 발작의 양상을 보이거나 10-15분 이상 지속되거나 24시간 이내에 재발하는 경우 복합 열성경련으로 분류하고 발작이 30분 이상 지속되는 경우 열성경련 중첩증이라

고 한다³⁾.

단순 열성경련은 예후가 좋지만 복합 열성경련과 열성경련 중첩증은 신경학적 후유증을 남기거나 이후에 측두엽 뇌전증 등을 발생시킬 수 있다^{4,5)}. 최근 FEBSTAT (Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood) 연구에서도 열성경련 중첩증과 뇌전증 발생의 관련성이 확인되고 있어서 열성경련의 병태생리에 대해서 좀 더 연구가 필요하다⁶⁻⁹⁾.

열성경련의 발생 기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만 많은 연구들에서 열 발생시 신경염증 반응이 열성경련을 일으키는 것과 관련이 있다는 증거를 보였으며 특히 사이토카인(cytokine)이 중요한 역할을 하는 것으로 주목하였다¹⁰⁻¹³⁾. 감염이 있으면 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)에 의해 열이 발생하고 pro-inflammatory cytokine이 열성경련을 발생시키는데 역할을 한다. Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)는 대표적인 pro-inflammatory cytokine 이며 특히 IL-1 β 와 열성경련 발생의 관련성이 알려진 바 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 또한 Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra)는 항염증성 사이토카인(anti-inflammatory cytokine)으로 pro-inflammatory cytokine과 함께 자연적으로 발생하며 이는 열 발생을 막는 역할을 한다¹⁷⁾. 열성경련의 발생에 cytokine 관련한 신경염증반응이 관여할 것으로 생각되어 관련성을 규명하려는 연구들이 많이 있었으나 IL-1 β , IL-1ra와 열성경련의 발생이 관련이 있다는 결과를 보인 것도 있고 관련이 없다는 결과를 보인 것도 있다^{18,19)}. 이에 본 연구에서는 cytokine과 관련된 염증 반응이 열성경련의 발생과 관련 있는지를 확인하기 위해 열성경련 환자에서 IL-1 β 와 IL-1ra 수치를 분석하고 IL-1 β 와 IL-1ra 수치에 영향을 미치는 임상적인 요인을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 10월부터 2014년 5월까지 열성 또는 비열성경련을 주소로 건양대학교병원 응급실을 내원한 환자 중 내원 당시 경련이 멈추지 않았거나 경련이 멈추고 1시간 이상 지나지 않은 환자를 대상으로 하여 26명의 열성경련 환자와 12명의 비열성경련 환자를 연구대상으로 포함하였다. 대조군으로는 열성 질환으로 내원하였으나 발작은 보이지 않으며 열성경련의 과거력, 가족력이 없는 같은 연령대의 환자 17명을 포함하였다. 열성질환은 상기도 감염, 하기도 감염, 위장관 감염 및 기타 바이러스 감염에 의한 열성 질환을 포함하였다. 중추신경계 감염, 영양실조, 심부전, 신부전, 간부전, 중양, 당뇨, 갑상선 질환 등 전신질환을 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 채혈은 발작 후 1시간 이내에 시행되었다. 발작 양상, 발작 지속 시간, 열성경련의 가족력과 과거력 및 열이 지속된 시간을 조사하였고, 혈액 검사는 총혈구검사(complete blood count, CBC), 혈액화학검사(blood chemistry), 혈액가스검사, C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 및 IL-1 β , IL-1ra level을 확인하였다. 뇌파 검사는 비열성경련과 복합 열성경련인 경우 시행하였다. 열성경련은 단순 열성경련과 복합 열성경련으로 분류하

였다. 단순 열성경련은 발작 지속시간이 10분 이내이고 전신발작 양상을 보이며 단발성인 경우, 복합 열성경련은 발작이 부분 발작의 양상을 보이거나 10-15분 이상 지속되거나 24시간 이내에 재발하는 경우로 분류하였다.

본 연구는 전향적 연구로 건양대학교병원 임상윤리위원회의 승인을 받아 진행하였고 연구 참여에 대해 환자 또는 보호자의 동의를 받았다.

2. 방법

1) 혈액 내 IL-1 β 와 IL-1ra 수치 분석

IL-1 β 와 IL-1ra 수치는 발작 후 1시간 이내에 채혈을 하고 SST (혈청 분리 용기, serum separate tube)에 0.5 cc 담아서 상온에 30분 정도 두었다가 원심분리 후 영하 70도 냉동고에 보관했다가 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit로 측정하였다. ELISA kit 제조사(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)의 설명에 따라 실험을 진행하였다. 시료는 두 개씩 분석하여 평균치를 구하고 표준 곡선에 비교하여 정하였다.

2) 통계학적 분석

본 연구에서는 SPSS 18.0 (SPSS, an IBM company, USA)을 이용하여 통계 분석을 하였고 두 집단의 비교는 Mann-Whitney test를 시행하였고 세 집단의 비교는 Kruskal-Wallis test를 시행하여 *P*-value 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

열성경련 26명, 비열성경련 12명과 경련을 동반하지 않은 열성질환 17명 환자의 임상 정보는 Table 1에 정리하였다. 열성경련 환자 나이 중위수는 2.0세(범위, 7개월-6세)였고 남자 15명, 여자 11명이었다. 26명의 열성경련 환자 중 16명(62%)은 열성경련 첫 번째 발생이었고 10명(38%)는 이전에 열성경련 과거력이 있었다. 열성경련의 가족력은 4명(15%)에서 있었다. 열성경련 지속시간은 10분 이상 7명(27%), 10분 미만 19명(73%)이었다.

혈청 내 IL-1 β 수치의 중위수는 열성경련에서 0.66 pg/mL, 경련을 동반하지 않은 비열성경련에서 0.75 pg/mL, 열성질환에서 11.57 pg/mL (*P*=0.062)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 혈청

Table 1. Demographics and Clinical Findings of the Patients

	Febrile seizure (n=26)	Afebrile seizure (n=12)	Febrile disease (n=17)
Age (year)	2.0	5.5	1.0
Male/Female	15/11	7/5	12/5
BT at admission (°C)	38.9	36.8	38.0
Fever duration (hr)	24	0	48
Seizure duration (min)	3.0	2.0	0
WBC (/mm ³)	12,250	9,750	9,500
CRP (mg/dL)	1.1	0.1	0.7

BT, body temperature; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

내 IL-1ra 수치의 중위수는 열성경련에서 2354.51 pg/mL, 비열성경련에서 3116.76 pg/mL, 열성질환에서 6116.73 pg/mL ($P=0.419$)으로 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 혈청 내 IL-1 β 수치를 두 그룹씩 비교했을 때에는 열성경련(0.66 pg/mL)시 열성질환(11.57 pg/mL)에 비해 유의하게 낮았다($P=0.019$) (Table 3). IL-1ra 수치는 두 그룹씩 비교했을 때에도 모두 유의한 차이가 없었다(Table 3).

열성경련의 하위그룹별로 IL-1 β , IL-1ra 수치의 차이를 분석한 결과 열성경련 첫번째와 재발이 있었던 경우(IL-1 β , 0.77 vs. 0.43, $P=0.391$; IL-1ra, 2,881.0 vs. 1,986.7, $P=0.586$) 모두 유의한 차이가 없었고, 열성경련 지속시간이 10분 이상과 10분 미만일 때의 비교도(IL-1 β , 0.68 vs. 0.55, $P=0.692$; IL-1ra, 2,438.9 vs. 1,643.8, $P=0.395$) 유의한 차이가 없었고, 열성경련 가족력이 있는 경우와 없는 경우(IL-1 β , 0.56 vs. 0.66, $P=0.706$; IL-1ra, 1,986.9 vs. 2,787.5, $P=0.560$) 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 4).

비열성경련에서 발작 지속시간에 따라 IL-1 β , IL-1ra 수치의 차이가 있는지 비교해보았는데 10분 이상 지속된 그룹과 10분 미만 지속된 그룹에서 차이가 없었다(Table 5).

Table 2. Serum levels of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-1 Receptor antagonist (IL-1ra)

	Febrile seizure (n=26)	Afebrile seizure (n=12)	Febrile disease (n=17)	P-value
IL-1 β (pg/mL)	0.66 (0.2-427.5)	0.75 (0.1-453.3)	11.57 (1.2-493.1)	0.062
IL-1ra (pg/mL)	2,354.51 (261.2-3,116.8)	3,116.76 (528.5-3,116.8)	3,116.76 (271.8-3,116.8)	0.419

IQR, interquartile range; IL, Interleukin; IL-1ra, Interleukin-1 receptor antagonist.

Table 3. Group Comparison of Serum Levels of Interleukin-1 β (IL-1 β)

	IL-1 β (pg/mL) median	P-value
Febrile seizure vs. febrile disease	0.66 vs. 11.57	0.019*
Afebrile seizure vs. febrile disease	0.75 vs. 11.57	0.166
Febrile seizure vs. afebrile seizure	0.66 vs. 0.75	0.609
	IL-1ra (pg/mL) median	P-value
Febrile seizure vs. febrile disease	2,354.51 vs. 3,116.76	0.373
Afebrile seizure vs. febrile disease	3,116.76 vs. 3,116.76	0.811
Febrile seizure vs. afebrile seizure	2,354.51 vs. 3,116.76	0.256

IL, Interleukin; IL-1ra, Interleukin-1 receptor antagonist.

Table 4. Clinical Findings and Serum Levels of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra) in Febrile Seizure Subgroups

	No of patients	Age	Fever duration (hr)	BT (°C)	Seizure duration (min)	WBC	CRP	IL-1 β	IL-1ra
First FS	16	2.0	24.0	38.9	5.0	12,350	1.0	0.77	2881.0
Recurrent FS	10	3.0	24.0	39.2	1.0	11,850	0.4	0.43	1,986.7
P-value		0.201	0.135	0.517	0.009*	0.391	0.363	0.391	0.586
Seizure duration ≥ 10 min	7	2.0	24.0	38.8	10.0	12,300	0.1	0.68	2,438.9
Seizure duration < 10 min	19	2.0	24.0	39.3	2.0	12,200	1.2	0.55	1,643.8
P-value		0.073	0.651	0.364	0.000*	0.611	0.073	0.692	0.395
With FHx	4	2.0	24.0	38.8	1.5	7,950	1.65	0.56	1,986.9
Without FHx	22	2.0	24.0	28.9	4.0	12,500	1.10	0.66	2,787.5
P-value		0.918	0.223	0.758	0.130	0.026*	0.389	0.706	0.560

BT, body temperature; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; IL, Interleukin; IL-1ra, Interleukin-1 receptor antagonist; FS, febrile seizure; FHx, family history.

고찰

열성경련은 발생률이 높고 발작 시간이 오래 지속되는 경우 많은 후유증, 합병증을 야기함에도 불구하고 발생기전이 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 그러나 많은 임상 또는 실험연구들에서 cytokine과 열성경련의 발생의 관련성을 입증하였다. Heida 등¹⁶⁾은 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)를 이용하여 열성경련 동물모델을 개발하여 열성경련에서 쥐의 해마와 시상하부에 IL-1 β 가 증가하는 것을 확인하였고 IL-1ra는 IL-1 β 에 대해 자연적으로 발생하는 길항제이고 항경련 효과를 가지고 있지만 열성경련 시 수치가 대조군과 차이가 없음을 확인하였다. Choi 등¹⁴⁾의 연구는 열성경련 환자의 혈액에서 cytokine을 분석하여 열성경련에서 IL-1 β 가 증가하고 IL-1 β 수치는 high mobility group box-1 (HMGB1), IL-6, TNF- α 등 다른 cytokine과 상관관계가 있다고 하였다. IL-1 β 증가가 어떻게 열성경련을 일으키는지는 잘 밝혀지지 않았지만 동물실험에서 IL-1 β 가 발작을 유발하는 특성이 있다고 확인한 연구가 있었고²⁰⁾, IL-1 β 가 성상세포(astrocyte)에 작용하여 glutamate 분비를 증가시켜서 과흥분 상태가 되어 발작을 유발한다고 설명하기도 하였다²¹⁾.

그러나 본 연구에서는 열성경련에서 열성질환 대조군에 비해 IL-1 β 수치가 오히려 감소되었고 IL-1ra는 차이가 없었다. 비열성경련의 경우 IL-1 β , IL-1ra는 열성경련 군이나 열성질환 군과 차이가 없었다. 본 연구뿐만 아니라 다른 여러 연구에서도 IL-1 β 와 열성경련의 관련성에 대해 서로 상반되는 결과를 보인 것이 많다. 혈액 내 IL-1 β 검사에서 열성경련 시 대조군과 차이가 없는 경우나¹³⁾ 본 연구와 같이 오히려 감소한 경우도 있었다²²⁾. 혈액과 뇌척수액 검사를 같이 시행한 경우 혈액에서는 IL-1 β 가 증가하였으나 뇌척수액에서는 증가하지 않거나²³⁾ 뇌척수액에서만 증가하거나²⁴⁾ 혈액과 뇌척수액 모두에서 증가하지 않은 경우들도²⁵⁾ 있었다.

많은 연구들에서 상반된 결과를 보인 이유는 연구 방법에 차이가

Table 5. Serum Levels of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra) in Afebrile Seizure Subgroups

	Afebrile seizure ≥ 10 min (n=3)	Afebrile seizure < 10 min (n=9)	P-value
IL-1 β (pg/mL)	0.75	0.80	1.000
IL-1ra (pg/mL)	3,116.76	3,116.76	1.000

IL, Interleukin; IL-1ra, Interleukin-1 receptor antagonist

있고 여러가지 요인들이 결과에 영향을 미쳤기 때문으로 생각된다. 채혈 시간, 열의 정도, 열이 난 기간, 감염의 종류, cytokine 측정 방법, 실험대상의 수 등이 연구마다 차이가 있고 발작 자체보다 상기의 여러가지 요인들이 cytokine 수치에 영향을 줄 수 있다. IL-1 β 는 반감기가 매우 짧아서 감염 등의 상황에서 비교적 초기에 급격히 증가했다가 다시 정상으로 돌아온다²⁶⁾. De Simoni 등의 연구에서는 경련 후 쥐의 해마에서 IL-1 β 는 2시간 후 증가하기 시작하여 6시간 후 최고에 도달하며 IL-1 α 는 24시간에 최고로 관찰된다고 하였다²⁷⁾. 감염 또는 발작의 상황에 따라 시간에 따른 혈액 내 cytokine의 변화도 다양한 것이다. 본 연구에서는 채혈시간 차이로 인한 영향을 줄이기 위해 열성경련 환자의 채혈을 발작 후 1시간 이내로 규정하였으나 1시간 이내에서는 환자마다 차이가 있고 발작이 없는 대조군의 경우 채혈 시간은 정확히 규정할 수 없었다. 열의 정도, 열이 난 기간, 백혈구(white blood cell, WBC), CRP 등은 열성경련 군과 대조군에서 유의한 차이가 없었으나 본 연구에서는 대상 환자수가 많지 않다는 점도 고려를 해야 할 것이다. 세균의 LPS가 IL-1 β 등의 cytokine을 유도하는 가장 강력한 자극이기 때문에 세균 감염의 경우에는 바이러스 감염에 비해서 IL-1 β 수치가 많이 증가한다²⁸⁾. 따라서 감염 상황 자체가 cytokine 수치에 미치는 영향이 클 것이다. 또한 IL-1 β 는 보체 등 큰 단백질에 잘 결합하여 잘 검출되지 않기도 한다²⁹⁾. 여러 연구들마다 cytokine 측정에 차이가 있을 수 있겠다.

본 연구에서는 cytokine에 영향을 줄 수 있는 많은 임상 상황들을 고려하여 분석하였음에도 몇 가지 한계가 있었다. Cytokine의 시간에 따른 농도 분석 및 혈액, 뇌척수액, 뇌조직에서의 분석 등 시간, 공간적으로 분석 범위를 확대한다면 cytokine과 열성경련의 관계를 보다 명확히 알 수 있을 것이다.

본 연구 결과 혈액 내 IL-1 β 수치는 열성경련에서 보다 열성질환에서 더 높게 측정되었다. 따라서 IL-1 β 가 열성경련의 발생에 관여한다고 할 수 없으며 오히려 단순한 열성 질환의 발생에 관여할 가능성이 높은 것으로 결론을 내릴 수 있겠다. IL-1 α 는 열성경련, 비열성경련, 열성질환에서 유의한 차이가 없었으므로 열성경련 발생에 특별한 역할을 한다고 설명할 수 없겠다.

요약

목적: 본 연구는 열성경련의 발생에서 염증 반응의 역할을 규명하고자 시행되었다. Cytokine 중 IL-1 β 및 IL-1 α 와 열성경련의 관계를 알아보고자 하였고 관련된 임상 요인에 대해서도 분석하였다.

방법: 2013년 10월부터 2014년 5월까지 발작을 주소로 건양대병원 응급실을 내원한 환자 중 26명의 열성경련 환자와 12명의 비열성경련 환자를 대상으로 하였고 발작이 없었던 열성질환 환자 17명을 대조군으로 하였다. 모든 환자는 발작이 있은 후 1시간 이내에 채혈을 시행하였다.

결과: IL-1 β 는 열성질환(11.57 pg/mL)에서 열성경련(0.66 pg/mL)에서 보다 유의하게 높았으며 IL-1 α 는 열성경련(2,354.51pg/mL), 비열성경련(3,116.76 pg/mL), 열성질환(3,116.76pg/mL)에서 유의한 차

이가 없었다. 열성경련 집단에서 열성경련의 재발유무, 열성경련의 가족력, 발작 지속 시간 등은 IL-1 β , IL-1 α 수치에 영향을 주지 않았다. 비열성경련에서도 발작 지속시간에 따른 IL-1 β , IL-1 α 수치의 차이는 없었다.

결론: 본 연구 결과 IL-1 β 가 열성경련의 발생에 관여한다고 할 수 없으며 오히려 단순한 열성 질환의 발생에 관여할 가능성이 높은 것으로 결론을 내릴 수 있겠다. IL-1 α 는 열성경련 발생에 특별한 역할을 한다고 설명할 수 없겠다.

References

- 1) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592-6.
- 2) Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2:S1-6.
- 3) Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
- 4) Shinnar S. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Curr* 2003;3:115-8.
- 5) Falconer MA, Taylor DC. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. *Arch Neurol* 1968;19:353-61.
- 6) Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Moshé SL, Nordli DR Jr, Pellock JM. et al. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1471-80.
- 7) Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014;75:178-85.
- 8) Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Nordli DR Jr, Pellock JM, Moshé SL. et al. Risk factors for febrile status epilepticus: a case-control study. *J Pediatr* 2013;163:1147-51.
- 9) Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, Pellock JM, Nordli DR Jr, Seinfeld S. et al. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2016. doi:10.1111/epi.13418.
- 10) 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.
- 11) Haspolat S, Mihci E, Coskun M, Gumuslu S, Ozben T, Yegin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:749-51.
- 12) Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001;43:235-9.
- 13) Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol* 2007;22:689-92.
- 14) Choi J, Min HJ, Shin JS. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *J Neuro-*

- inflammation 2011;8:135.
- 15) Feng B, Tang Y, Chen B, Xu C, Wang Y, Dai Y, et al. Transient increase of interleukin-1 β after prolonged febrile seizures promotes adult epileptogenesis through long-lasting upregulating endocannabinoid signaling. *Sci Rep* 2016;6:21931.
 - 16) Heida JG, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev* 2009;31:388-93.
 - 17) Cartmell T, Luheshi GN, Rothwell NJ. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol* 1999;518:585-94.
 - 18) Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001;43:235-9.
 - 19) Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol* 2007;22:689-92.
 - 20) Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, Ravizza T, Frasca A, Bartfai T, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain* 2008;131:3256-65.
 - 21) Bezzi P, Volterra A. A neuron-glia signalling network in the active brain. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:387-94.
 - 22) Mahyar A, Ayazi P, Orangpour R, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani MR, Javadi A, et al. Serum interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in febrile seizures: is there a link? *Korean J Pediatr* 2014;57:440-4.
 - 23) Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001;43:235-9.
 - 24) Haspolat S, Mihci E, Coskun M, Gumuslu S, Ozben T, Yegin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:749-51.
 - 25) Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997;17:34-6.
 - 26) Rooker S, Jander S, Van Reempts J, Stoll G, Jorens PG, Borgers M, et al. Spatiotemporal pattern of neuroinflammation after impact-acceleration closed head injury in the rat. *Mediators Inflamm* 2006;90123.
 - 27) De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000;12:2623-33.
 - 28) Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.