



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DOĞUMSAL HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİYE
BAĞLI OLMAYAN TERM YENİDOĞAN
KONVÜLZİYONLARININ TAKİPTE PSİKOMOTOR
GERİLİK VE EPİLEPSİ GELİŞİM NEDENLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge YILMAZ TOPAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Deniz YÜKSEL**

ANKARA 2016



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DOĞUMSAL HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİYE
BAĞLI OLMAYAN TERM YENİDOĞAN
KONVÜLZİYONLARININ TAKİPTE PSİKOMOTOR
GERİLİK VE EPİLEPSİ GELİŞİM NEDENLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge YILMAZ TOPAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Deniz YÜKSEL**

ANKARA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı başta hastane yöneticisi Sayın Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ olmak üzere tüm hastane yönetimine,

Tezimin hazırlanması sırasında bilimsel bilgi ve deneyimi ile her zaman örnek olan, sabır ve hoşgörüsü ile sürekli beni destekleyen, tez asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Deniz YÜKSEL'e,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşıp, büyük bir özveri ve sabır ile bizleri yetiştiren, değerli hocam Sayın Uzm. Dr. Pelin ZORLU'ya,

Uzmanlık eğitimi boyunca bizleri iyi bir şekilde yetiştiren, hoşgörüsünü bizlerden esirgemeyen, bizlere değerli katkılarda bulunan sevgili hocam Doç. Dr. Saliha ŞENEL'e,

Uzmanlık eğitimim; özellikle de yenidoğan rotasyonlarım esnasında bilgi birikimini bizlerden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU'na,

Bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bizlere örnek olan ve her zorlukta yanımızda olup desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Nilden TUYGUN'a ve Uzm. Dr. Emine POLAT'a,

Tez hastalarımın tanı, takip ve tedavisinde emeği geçen hastanemiz gelişimsel pediatri poliklinik sorumlusu Uzm. Dr. Fatma Neşe ONAT'a, tüm çocuk nöroloji doktorlarına, hemşirelerine ve EEG çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince örnek aldığım, hepsi birbirinden kıymetli, her koşulda yanımda hissettiğim başta Uzm. Dr. Nur ÖZ, Uzm. Dr. Pelin ÇELİK BABALIOĞLU olmak üzere tüm uzman ve kıdemlilerime,

Bu zorlu süreçte iyi-kötü her anı paylaştığım, her zaman yanımda olduklarını bildiğim, hayatımın “Dr.Sami Ulus” dönemini daha da güzelleştiren, pediatri hayatıma güzel dostluklarla devam etmemi sağlayan dostlarım Aslı HASÇELİK, Dilek ÇİÇEK, Duygu DÜZCAN KİLİMCİ, Esra BİLİCİ, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ, Kamercan CEYLAN, Melike OCAK ve Şakire BAŞER'e,

Her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Erkan TOPAL ve canım annem Ayten ÖZDEM'e

desteklerinden ötürü teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yenidoğan nöbetlerinin nörolojik takiplerinde, uzun dönemde mental retardasyon, serebral palsi ve semptomatik epilepsi riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayan, nöbet geçirmiş, term yenidoğanların etyolojileri, klinik özellikleri, takiplerinde postneonatal epilepsi ve psikomotor gelişimleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010–Aralık 2014 tarihleri arasında miadında doğan, doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayıp, yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan, en az 1 yıl takipli hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan dönemi dışında takipte klinik nöbeti görülen veya EEG’de postneonatal epileptik aktivitesi devam etmesi nedeniyle antiepileptik tedavisine devam edilen hastalar epilepsi olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza erkek:kız oranı 2.5:1 olmak üzere 49 hasta alındı. Hastaların en sık olarak (%30.6) 24-48 saatlik zaman diliminde nöbet geçirdiği saptandı. İlk başvuru anında en sık etyolojik faktör (%22.4) olarak hipoglisemilerin yer aldığı saptandı. Hastaların takipte %22.4’ünde postneonatal epilepsi geliştiği ve takip nörolojik muayene bulgularının anormal olması ($p=0.009$); akut tedaviye yanıt alınamaması ($p=0.000$); postneonatal EEG’de anormal bulguların varlığı ($p=0.000$) ile postneonatal epilepsi gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Tartışma: Neonatal konvulziyonun bilinen en sık sebebi perinatal asfiksidir. Bu çalışmada ise hipoksik doğum öyküsü olan hastalar dahil edilmedi ve kalan grupta en sık etyolojik faktörün hipoglisemi olduğunu saptandı. Hastalarda akut antiepileptik tedaviye olumsuz yanıtın, postneonatal anormal EEG sonuçlarının ve takipte orta + ağır nörolojik defisit bulunmasının postneonatal epilepsi gelişiminde etkisi olduğu saptandı. Neonatal konvulziyonların beyin hasarına yol açması; ileri dönemde ölüm, mental retardasyon ve postneonatal epilepsi riskini arttırması sebebiyle hastaların uzun dönem yakın takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan konvulziyonları, hipoksik iskemik olmayan nöbetler, postneonatal epilepsi.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: It is known that, in neurological follow-up, neonatal convulsions increase the risk of long term mental retardation, cerebral palsy and symptomatic epilepsy of the patients. In this study, it is aimed to assess that, the risk factors of etiology, clinical features and the relationship in follow-up postneonatal epilepsy and psychomotor development of term newborns, who had an attack even though they haven't had any medical history about congenital hypoxic ischemic encephalopathy.

Material and Methods: File informations related to patients, who were followed at least 1 year, who were born between January 2010 and December 2014, who haven't had any medical history about congenital hypoxic ischemic encephalopathy, but have a convulsion history in neonatal period, were examined retrospectively. Patients who have a clinic attack out of neonatal period in follow-up or patients whose antiepileptic treatment have still continued due to the reason for ongoing epileptic activity in the postneonatal EEG are considered as epilepsy.

Results: Our study consisted of 49 patients. Male to female ratio is:2.5:1. It is determined that patients have an attack often within a period of 24 - 48 hours (%30.6). In the first application, hypoglycemia was detected as the most etiologic factor (%22.4). In the patient follow-up, %22.4 of them have postneonatal epilepsy and there is a statistical meaningful relationship between the presence of an abnormal follow-up neurological examination findings ($p=0.009$); failure to respond to acute treatment respond ($p=0.000$); presence of abnormal postneonatal EEG findings ($p=0.000$) and postneonatal epilepsy development.

Discussion: The most common known cause of neonatal convulsions is perinatal asphyxia. In this study did not include patients with hypoxic birth story and it was determined that the most common etiologic factor is hypoglycemia in the remaining group. It was found that, the negative response to acute antiepileptic drugs in patients, the abnormal postneonatal EEG findings and in follow-up presence of moderate+severe neurological deficits have an effect on the development of postneonatal epilepsy. Long period-close follow up of the patients is essential because of the fact that neonatal convulsions cause the brain damage, death in long period, mental retardation and increasement of the postneonatal epilepsy risk.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR	vii
GRAFİKLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patofizyoloji	3
2.2.1. Nörofizyolojik Özellikler	4
2.2.2. Biyokimyasal Etkiler	5
2.3. Neonatal Nöbetlerin Tipleri	6
2.3.1. Subtle nöbetler.....	6
2.3.2. Klonik nöbetler.....	7
2.3.3. Tonik nöbetler	8
2.3.4. Myoklonik nöbetler	8
2.4. Etiyoloji.....	9
2.4.1. Hipoksik - iskemik ensefalopati	11
2.4.2. İskemik inmeler ve intrakranial kanamalar	11
2.4.3. Enfeksiyonlar.....	13
2.4.4. Santral sinir sistemi gelişim anomalileri	14
2.4.5. Akut kalıtsal olmayan metabolik nedenler, biyokimyasal ve elektrolit bozuklukları.....	15
2.4.6. Doğuştan kalıtsal nörometabolik hastalıklara bağlı nöbetler	18
2.5. Yenidoğan Dönemi Epileptik Sendromları.....	25
2.5.1. Benign ailevi neonatal konvülziyonlar.....	26
2.5.2. Benign idiyopatik neonatal konvülziyonlar.....	26
2.5.3. Erken myoklonik ensefalopati.....	27

2.5.4. Ohtahara sendromu.....	27
2.6. Tanı	28
2.7. Ayırıcı Tanı	31
2.8. Prognoz	33
2.9. Hastalık Yönetimi	34
2.10. Tedavi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışmanın Tipi, Yeri ve Örneklem Seçimi	38
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	38
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	40
4. BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
AMPA	: Alfa amino- 3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gamma aminobütirik asit
GLUT-1	: Glukoz taşıyıcısı-1/Glukoz transporter-1
K	: Potasyum
Mg	: Magnezyum
MR	: Magnetik rezonans
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NM	: Nörolojik muayene
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
PDH	: Piruvat dehidrogenaz,
PE	: Fenitoin eşdeğeri
PNPO	: Pridoks(am)in-5'-fosfat oksidaz
REM	: Rapid eye movement (Hızlı göz hareketleri)
SSADH	: Süksinik semialdehit dehidrogenaz
USG	: Ultrasonografi
3-PGDH	: 3-fosfoglisarat dehidrogenaz

TABLolar

Tablo 1. Nöbet oluş günlerine göre nöbet etyolojileri	10
Tablo 2. Postnatal yaşa göre neonatal hipokalseminin yaygın sebepleri.....	16
Tablo 3. Yenidoğan döneminde metabolik epileptik ensefalopatiler	19
Tablo 4. Metabolik kökenli nöbetlerin edinsel ve kalıtsal nedenleri	19
Tablo 5. Neonatal konvülziyonların patogenetik mekanizmalarına göre sınıflandırılması	20
Tablo 6. Vitamin bağımlı konvülziyonlarda tedavi şeması	22
Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı	42
Tablo 8. Hastaların nöbet geçirme yaşlarının dağılımı	43
Tablo 9. Hastalarda başvuru anında tespit edilen etyolojik faktör yüzdeleri.....	44
Tablo 10. Nöbet şekillerinin dağılımı	45
Tablo 11. Hastaların nörogörüntüleme sonuçlarının karşılaştırması	46
Tablo 12. Hastaların postneonatal epilepsi oranları.....	47
Tablo 13. Bayley II test sonuçları	48
Tablo 14. En son nörolojik muayene bulguları.....	48
Tablo 15. Hastaların cinsiyet ve epilepsi gelişmesinin karşılaştırılması	49
Tablo 16. Bayley II testi sonuçları ve epilepsi gelişmesi ilişkisi.....	50
Tablo 17. Nöbet geçirme zamanlarının nörolojik muayene bulguları ile ilişkisi	51
Tablo 18. Etiyolojik faktörler ile nörolojik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesi	52
Tablo 19. Etiyolojik faktörler ile epilepsi gelişmesinin birlikte değerlendirilmesi	52
Tablo 20. USG ve MRG bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 21. Neonatal EEG ve nörolojik muayene bulgularının karşılaştırılması değerlendirilmesi	55
Tablo 22. Neonatal EEG bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması	56
Tablo 23. Takip EEG bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması.....	56
Tablo 24. Takip EEG bulguları ve nörolojik muayene bulgularının karşılaştırılması....	56
Tablo 25. Nörolojik muayene bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması.....	57
Tablo 26. Bayley II testi ve nörolojik muayene bulgularının ilişkisi	58
Tablo 27. MRG bulguları ile epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki.....	58

GRAFİKLER

Grafik 1. Akut dönemde antikonvülzan tedavi ve fayda görme oranları.....	45
Grafik 2. Neonatal EEG bulguları dağılımı	46
Grafik 3. Takip EEG bulguları dağılımı	47
Grafik 4. Nöbet tipi ve epilepsi ilişkisinin değerlendirilmesi	49
Grafik 5. Nörolojik muayene (NM) ve epilepsi ilişkisi	50
Grafik 6. Nöbet geçirme yaşları ve epilepsi ilişkisi.....	51
Grafik 7. Tedavi sonuçları ile epilepsi arasındaki ilişki	53
Grafik 8. Neonatal EEG ve takip EEG bulgularının karşılaştırılması	54
Grafik 9. Neonatal EEG - takip EEG ve epilepsi ilişkisi.....	55
Grafik 10. Nörolojik muayene bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan konvülziyonları, yenidoğan döneminde akut nörolojik hastalıkların en yaygın semptomlarından biridir. Bu konudaki veriler hala çelişkili olmasına rağmen beyin hasarının erken bulgularından birisi olabilir ve bundan bağımsız olarak da hastalar için zararlı olabilir (1). Hasta yenidoğanlarda nöbetlerin varlığı, uzun dönemde nörolojik sekel ve ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (2,3). Bu komorbiditeler, hastalarda epilepsi geliştiğinde daha dikkat çekici olmaktadır (4).

Yenidoğan nöbetleri ve sonrasında epilepsi gelişimi arasındaki ilişki henüz tam net değildir. Yenidoğan konvülziyonu geçiren birçok hastada erken spontan rekürren epileptik nöbetler görülmektedir. Rekürren nöbetlerin neredeyse 1/3'ü ilk bir yıl içinde görülmektedir (5) ve kalanı ise 5 yaşından önce görülmektedir (6).

Bu çalışmada doğumsal hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı olmayan nöbet geçirmiş term yenidoğanların etyolojileri, nörogelişimsel durumları ve epilepsi ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Hastalarda epilepsi insidansını ve risk faktörlerini belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğan konvülziyonları, yenidoğan döneminde akut nörolojik hastalıkların en yaygın semptomlarından biridir (2). Diğer yaş gruplarına göre yenidoğan dönemi konvülziyon riskinin en yüksek olduğu dönemdir (7,8). Genellikle yenidoğan nöbetlerinin altında bir beyin lezyonu olduğu ve olumsuz sonuçlarla sonuçlanacağı düşünülür (9).

Yenidoğan nöbetlerinin hastalarda ölüm, mental retardasyon ve postneonatal epilepsi riskini arttırdığı bilinmektedir (10). Bu komorbiditeler, hastalarda epilepsi geliştiğinde daha dikkat çekici olmaktadır. Yenidoğan döneminde nöbet geçirmiş ve sonrasında epilepsi gelişmiş hastaların %87 sinde mental retardasyon ve serebral palsi birlikte görülmüştür (4).

Yenidoğan nöbetlerinde etyolojinin tedavi edilebilir bir nedenin olması, nöbetlerin yaşamsal fonksiyonları engellemesi ve beyin hasarına yol açması nedeniyle nöbeti tanımak ve etyolojiyi belirleyerek tedavi etmek, bu dönemde oldukça önemlidir (2).

Neonatal nöbetlerin beyin gelişimi üzerinde etkisinin olup olmadığı ve nörokognitif fonksiyonları etkileyip etkilemediği konusu, etyoloji ne olursa olsun, tartışmalıdır (11). Dahası yenidoğan nöbetleri ve sonrasında epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Birçok yenidoğan nöbeti geçiren bebekte takipte epileptik nöbetler gözlemlenmiştir. Bu nöbetlerin neredeyse $\frac{3}{4}$ ü yaşamın ilk bir yılında olmaktadır ve kalan kısmı da çoğunlukla 5 yaş öncesi dönemde görülmektedir (4,5).

2.1. Epidemiyoloji

1500 gramın altında doğan bebeklerin 57.5/1000'i ve 2500-3999 gram arasındaki bebeklerin 2.8/1000'i nöbet geçirmektedir (2,12,13). Popülasyon tabanlı çalışmalar göstermiştir ki , yenidoğan nöbetlerinin insidansı 1000 canlı doğum başına 1.8-3.5'tir (14). Ayrıca literatürde yenidoğan nöbetlerinden sonra post-neonatal epilepsi gelişme insidansı %1.8 (15) - %41.3 (16) ; tahmini olarak Avrupa'daki çocuklar ve adolesanlar içinde ise 100.000'de 70 olduğu bildirilmiştir (17). Bazı hastane tabanlı yapılan çalışmalarda klinik tanı ile desteklenen neonatal nöbetlerden sonra epilepsi gelişme oranı %41.3 (16) ve EEG ile onaylanmış olanlarda ise %37.5 (18) olmasına rağmen, epilepsi hastaların %18-25 inde rapor edilmiştir (19,20). Preterm infantlarda bu insidans %17 iken , term infantlarda ise %30 olarak gösterilmiştir (3).

Neonatal nöbetlerden sonra epilepsi gelişmesine dair tahminler oldukça geniş bir aralıkta olup (%16 - %56), bu oranlar çalışmalarda seçilen kriterlere ve izlem süresine göre değişmektedir (6).

2.2. Patofizyoloji

Nöronların anormal deşarjı sonucunda oluşan ve hastalarda bilinç bozukluğu, motor aktivite değişikliği, davranış, duyum ve otonomik işlevlerde bozukluk şeklinde görülen klinik tabloya konvülziyon denilir. Sodyum iyonunun hücre içine girmesiyle depolarizasyon, potasyum iyonunun hücre dışına çıkmasıyla repolarizasyon oluşur. Na-K'un hücre içi ve dışı arasındaki bu değişim işlevini gerçekleştirmesi için adenosin trifosfat (ATP) pompası gerektirir (2).

Aşırı depolarizasyon :

1. Enerji üretimindeki bir bozukluk ATP bağımlı Na^+-K^+ pompasının etkilenmesine neden olabilir. Örneğin hipoksik iskemi ve hipoglisemi enerji üretiminde bozulmalara yol açabilir.

2. Eksitator nörotransmitterlerdeki artış hızlı bir depolarizasyona neden olur. Hipoglisemide ve hipoksi kaynaklı iskemide; glia hücrelerinde ve presinaptik sinir uçlarından enerji bağımlı taşımada azalmış geri alım ve aşırı sinaptik salınım sonucu , korteksteki eksitator nörotransmitter olan glutamat seviyesi yükselir ve eksitasyonla sonuçlanır (2,8,12,13).

3. Başlıca inhibitör nörotransmitter olan Gamma–aminobütirik asit (GABA)’ın sentezinde rol oynayan glutamik asid dekarboksilaz aktivitesi baskılandığı zaman GABA düzeyi düşer. İnhibitör mekanizmanın baskılanması sebebiyle nöbet görülebilir.

4. Kalsiyum ve magnezyum nöron membranında Na^+ hareketini inhibe eder. Hipokalsemi ve hipomagnezemi Na^+ ’un içeri akışında artış sonucunda depolarizasyona neden olabilir (2).

2.2.1. Nörofizyolojik Özellikler

Çeşitli hayvan çalışmalarında, immatür beynin, nöbet sonrası etkilenimlere daha az duyarlı olmasına rağmen; daha büyük yaştaki hayvanlara göre gelişmiş bir beyin lezyonuna sekonder daha kolay uyarılabilir olduğu gösterilmiştir (21,22).

Hayvan deneylerinde edinilen bilgilere göre Na-K-ATP az maturasyonunda gecikme, NMDA ve AMPA reseptör yoğunluğunda artış olması sebebiyle, olgunlaşmasını tamamlayamamış bir beynin uyarılmasının daha kolay olmasına bağlı olarak, nöbetlerin oluşması daha kolaydır. Diğer bir neden ise inhibitör GABA erjik transmisyonun gelişiminde gecikme olması, immatur beyinde GABA klorür değişiminin matür beyne göre ters olması nedeniyle uyarıcı bir fonksiyona sahiptir. Selüler depolarizasyon olması sebebiyle, nöronal hücreler daha kolay uyarılabilir bir halde bulunmaktadır.

Immatür beyinde, nöbetler sonrasında artmış kalsiyumun hasarını azaltan kalsiyum bağlayan proteinlerin varlığı, anaerobik enerji yollarına başvurup hipoksiyi daha iyi tolere etme özelliği olması, nöbetler için koruyucu özellik olarak bilinmektedir (23).

2.2.2. Biyokimyasal Etkiler

Nöbetler sonucunda ATP konsantrasyonunda azalma, beyinde fosfokreatin düzeyinde artış görülür. ADP düzeyinde oluşan artış glikoliz reaksiyonundaki hız kısıtlayıcı basamak olan fosfofruktokinaz basamağını stimüle eder (24), böylece piruvat üretiminde artış oluşur. Normal zamanlarda oluşan piruvatın büyük çoğunluğu mitokondride karbondioksit'e yıkılır ve ATP sentezlenir. Nöbet sırasında ise piruvatın büyük çoğunluğu sitoplazmada laktata dönüşür ve oluşan laktat vazodilatasyon ile kan akımında artışa neden olur (25).

2.3. Neonatal Nöbetlerin Tipleri

Yenidoğan nöbetleri tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında bir takım güçlükler vardır. Özellikle gözlemsel tanımlamaların yetersiz olması zorlayıcıdır. Subklinik-sessiz nöbetler siktir ve bu nöbetlerin elektrografik karşılığı her zaman olmayabilir (26).

Bu nedenle farklı neonatal nöbet sınıflaması olsa da kullanım kolaylığı açısından genellikle Volpe'nin yaptığı nöbet sınıflaması kullanılmaktadır (2). Aşağıda neonatal dönemde gözlenen nöbet tipleri ve tanımlamaları yer almaktadır.

1.Subtle nöbetler

2.Klonik nöbetler

3.Tonik nöbetler

4.Myoklonik nöbetler

2.3.1. Subtle nöbetler

Subtle nöbetler, yenidoğan nöbetleri içinde en sık görülenidir. Normal hareketlerin taklidi şeklindedir (6). Kolay ayırt edilemeyen nöbetlerdir. Kalp hızında dalgalanma gibi hareketleri de içerebilir (23). Subtle nöbetler prematürelerde, term yenidoğanlara göre daha sık olarak görülür (27).

Subtle nöbetler aşağıdaki şekillerde gözlenebilir:

- ❖ Göz hareketleri, rastgele ve gezici karakterde, tonik deviasyon şeklinde olur. Kaş hareketleri, gözlerde yuvarlanma, göz açma kapama, nistagmus görülebilir.
- ❖ Ağız-yanak ve dil hareketleri, emme, sakız çiğneme, ağız şapırdatma, dil çıkarma olabilir.
- ❖ İlerleyici hareketler, kürek çekme, yüzme, pedal çevirme, bisiklet çevirme, mücadele etme hareketleri gibi hareketler görülebilir.
- ❖ Kompleks anlamsız hareketler, ekstremitenin hiperaktif hareketleri ve ağlama gibi aniden uyarılma hareketleri görülebilir (6).

Apne, prematürelerde bir nöbet belirtisi olmakla birlikte, apneik epizodların çoğu epileptik değildir (27,28). Ayrıca bazı çalışmalarda, term yenidoğanlarda apne ve epileptik nöbet aktivitesi ilişkisinin daha sık olduğu gösterilmiştir (28,29,30).

Patofizyolojide, beyin-sapı fenomeni yatmaktadır. EEG’de elektrografik nöbet olabilir, olmayabilir. Etyolojide: Hipoksik iskemik ensefalopati, enfeksiyon sıklıkla yer almaktadır (26).

2.3.2. Klonik nöbetler

Bu nöbet tipi fokal veya multifokal olarak da görülebilir (23). Fokal klonik nöbetler, vücudun tek tarafında yüzü, alt ve üst ekstremiteleri veya vücudun tek

tarafındaki aksiyal yapılarında (boyun ya da gövde) yavaş ve ritmik hareketlerdir. Yenidoğan döneminde fokal nöbet esnasında veya sonrasında genellikle bilinç kaybı görülmez (2).

Multifokal klonik nöbetler ise gezici özelliktedir. Generalize klonik nöbetler ise bilateral ve senkronizedir. Kısıtlama ile baskılanamaz (23).

Senkronize EEG nöbet aktivitesi ile en uyumlu olan nöbetler klonik nöbetlerdir (31).

2.3.3. Tonik nöbetler

Generalize tonik nöbetler, fokal tonik nöbetlerden daha yaygındır. Generalize tonik nöbetler kasların tonik ekstansiyonu ya da alt ekstemitede tonik ekstansiyon olurken üst gövdede tonik fleksiyon olması şeklinde görülür. Fokal tonik nöbetler, gövdenin ya da bir kasın ya da boynun tekrarlayan horizontal göz hareketiyle birlikte asimetrik bir biçimde persistan posturunu oluşturması ile görülür (23).

Tonik nöbetler, genellikle senkronize epileptik EEG deşarjının eşlik etmediği klinik nöbet şeklidir (29,32). Fokal tonik nöbetler, jeneralize tonik nöbetlerle karşılaştırıldığında, sürekli EEG’de epileptik deşarjlarla ilişkilidir (32).

2.3.4. Myoklonik nöbetler

Klonik nöbetlerden, kasılmaların ritmik olmaması ve kasılmaların sıklığı ile ayırt edilir. Fokal, multifokal ve generalize tiptedir. Fokal tip, karakteristik olarak üst

ekstremitte fleksor kaslarını etkiler. Multifokal tip vücudun birçok kısmının senkronize olmayacak bir şekilde kasılması ile kendini gösterir. Generalize tip ise üst veya alt ekstremitenin bilateral kasılmasıyla görülür (23).

Myoklonik nöbetler, yenidoğan ağır epileptik ve non-epileptik sendromlarının bir özelliği olarak görülebilir. Sıklıkla EEG deşarjları eşlik etmez. Jeneralize myoklonik nöbetlerde, fokal ve multifokal myoklonik nöbetlere göre EEG’ de epileptik deşarjın görülme olasılığı daha fazladır (29,32).

Hızlı jerkler tarzında görülür, nadirdir, etyolojide: hipoksik iskemik ensefalopati, enfeksiyon, metabolik nedenler genelde bulunmaktadır (26).

2.4. Etyoloji

Neonatal nöbetlerin oluş günlerine göre nedenleri farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar tablo 1’de tanımlanmıştır (23) .

Tablo 1. Nöbet oluş günlerine göre nöbet etyolojileri (23).

1-4 gün
Hipoksik iskemik ensefalopati İlaç ani kesilmesi, annenin narkotik veya barbiturat türü ilaç kullanımı İlaç toksisitesi: lidokain, penisilin İntraventriküler kanama Akut metabolik bozukluklar - Hipokalsemi - Sepsis - Maternal hipertiroidizm veya hipoparatiroidizm - Perinatal sorunlar, prematürel, gestasyon yaşına göre küçük doğum ağırlığı - Maternal diyabet - Hiperinsulinemik hipoglisemi - Hipomagnezemi - Hiponatremi veya hipernatremi - İatrojenik veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımı Doğumsal metabolizma hastalıkları - Galaktozemi - Hiperglisinemi - Üre siklus bozuklukları Piridoksin eksikliği ve piridoksal-5-fosfat eksikliği (herhangi bir yaşta düşünülmelidir)
4-14 gün
Enfeksiyonlar - Menenjit (bakteriyel) - Ensefalit (enteroviral, herpes simplex) Metabolik bozukluklar - Hipokalsemi - Diyet, formula süt - İnatçı hipoglisemi - Kalıtsal metabolizma hastalıkları - Galaktozemi - Fruktozemi - Lösin duyarlılığı - Hiperinsulinemik hipoglisemi, hiperinsulinizm, hiperamonyemi sendromu - Ön hipofiz hipoplazisi, pankreas adacık hücre tümörü - Beckwith sendromu İlaç ani kesilmesi, annenin narkotik veya barbiturat türü ilaç kullanımı Selim ailesel ve ailesel olmayan yenidoğan nöbetleri Kernikterus, hiperbilirubinemi Gelişimsel gerilik, epilepsi, neonatal diyabet sendromu
2-8 hafta
Enfeksiyonlar - Herpes simplex veya enteroviral ensefalitler - Bakteriyel menenjit Kafa yaralanması - Subdural hematoma - Çocuk istismarı Kalıtsal metabolizma hastalıkları - Aminoasidürliler - Üre siklus defektleri - Organik asidürliler - Neonatal adrenolökodistrofiler Kortikal gelişimsel malformasyonlar - Lizensefali - Fokal kortikal displazi Tuberoskleroz Sturge-Weber sendromu

Akut beyin hasarında etyolojide görülen, termlerde en sık sebep hipoksik iskemik ensefalopatiler iken preterm infantlarda ise serebral hemorajilerdir ve uzun dönemde serebral palsy, mental retardasyon ve epilepsi gibi nörolojik sekellerle sonuçlanırlar (6).

2.4.1. Hipoksik - iskemik ensefalopati

Hipoksik - iskemik ensefalopatiye bağlı nöbetler, tüm yenidoğan yaş grupları içinde nöbetlerin en sık sebebidir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 12 saatte görülür. Hastaların %50-%60 ında mevcuttur (23). Hipoksi, sıklıkla uteroplental kan akımında azalmaya bağlı fetomaternal gaz değişiminde bozulma sebebiyle oluşur. Adrenerjik sistemin uyarılması ile beyin ve kalbin perfüzyonu, diğer organlara göre arttırılmaya çalışılır. Serebral kan akımında azalma ile anaerobik mekanizmalar çalışmaya başlar ve metabolik asidoz görülür. Hücre içi ATP de azalma, hücre içi kalsiyum birimi, glutamat salınımı, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit toksisitesi ile hücre ölümü meydana gelir.

Preterm bebeklerde ise hipoksik iskemik ensefalopati sebebiyle beyaz cevher harabiyeti ve intravetriküler kanama görülür. Term bebeklerde ise daha çok gri cevher, korteks, subkortikal bölgelerde zedelenme görülür (33).

2.4.2. İskemik infarktlar ve intrakranial kanamalar

İnme; rüptür, serebral arter ve venlerde ani tıkanma gibi sebeplerle oluşan fokal serebral hasara denilir. Yenidoğan döneminde, çocukluk çağının yaklaşık on katı kadar sıklıkta görülür ve 3/1000 sıklıktadır (34). İskemik infarktlar ve intrakranial kanamalar hastaların %10 – %20'sinde görülmektedir (23).

Yenidoğanda dönemde inme;

1. Hemorajik İnme: Subaraknoid, subdural, intraparaknimal veya intraventriküler kanamalar ile meydana gelebilir.

2. Embolik İnme: Kardiyak sebeplerle görülebilir.

3. Trombotik İnme: Primer trombofili, polisitemi, venöz tromboz, primer trombofili ile meydana gelebilir.

Yenidoğan döneminde inmeler sıklıkla nöbet ile kendini gösterir (%45-84) ve nöbetler yaşamın birinci gününde görülür (31).

Neonatal dönemde intrakraniyal kanamalar önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve yaşamın diğer dönemlerine göre daha siktir. Hastalarda subdural, subaraknoid, intraserebellar, intraventriküler ve intraparaknimal kanamalar görülebilir. Term bebeklerde subdural ve intraparaknimal kanamalar preterm bebeklere kıyasla daha siktir.

Subdural hematomların en sık sebebi travmatik doğumlardır. Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme ile tanı konulur.

Subaraknoid kanamaların klinik seyri genellikle ciddi değildir, hiç semptom görülmeyebilir.

Germinal matriks - intraventriküler kanama; 32 haftanın altındaki preterm bebeklerde %20 oranında görülür ve pretermilere özgü olup, neonatal dönemde en çok gözlenen kanama şeklidir.

Intraventriküler kanamalar:

- Evre I kanamalar: kanama matrikste sınırlıdır, sıklıkla semptom yoktur.
- Evre II kanamalar: ventriküllerin içine uzanır, ventriküllerde dilatasyon görülmez.
- Evre III kanamalar: ventriküllerde dilatasyon vardır.
- Evre IV kanamalar: ventrikülleri de içine alarak beyin parankimine kadar uzanır.

Serebellar kanamalar özellikle prematüre bebeklerde görülür ve de prematüre bebeklerde prognoz daha da kötüdür (35,36).

2.4.3. Enfeksiyonlar

Bakteriyel menenjitler, TORCH grubu enfeksiyonlar, herpes simplex ensefaliti gibi enfeksiyonlar yenidoğan nöbetlerinin %5-10' undan sorumludur (23). Yenidoğanın bakteriyel menenjiti oldukça ciddi bir enfeksiyon hastalığı olup, genellikle bakteriyemi ile eş zamanlı ortaya çıkar. Etkenleri sıklıkla Grup B streptokoklar, E.coli veya diğer gram negatif patojenlerdir (37-39).

2.4.4. Santral sinir sistemi gelişim anomalileri

İntrakranial malformasyonlar, yenidoğan nöbetlerinin %5-10 undan sorumludur (23). Kortikal gelişimsel malformasyonlarda klinik bulgular, etkilenen bölgenin yerine bağlı olarak konvülziyon, mental-motor retardasyon, fokal nörolojik bulgular olarak görülebilir ve değişkendir.

Etyoloji, genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Nöronal proliferasyon, hücre göçü (migrasyon) ve organizasyon basamaklarında oluşan aksaklıklar rol oynar.

Anormal nöronal migrasyon sonucu pakigiri, lizensefali, porencefali, şizensefali ve heterotopi görülür. Mikrencefali, makrencefali, hemimegalensefali, nöronların anormal nöronal proliferasyonu sonucu oluşur. Nöronların anormal organizasyonu sonucu polimikrogiri ve şizensefali oluşabilir (40).

Anensefali; embriyonun 24. gün civarında etkilenmesi sonrası oluşan yaşayla bağdaşmayan bir nöral tüp defektidir.

Ansefalosel; embriyonun 26. gün civarında etkilenmesi sonrası oluşan bir nöral tüp defektidir. Korpus kallosum agenezisi veya hidrosefali ile birlikte görülebilir. Dirençli nöbetler, motor defisitler, mental motor retardasyon görülebilir.

Miyelomeningosel; embriyonun 26. gün civarında etkilenmesi sonucu oluşan 0.2-1/1000 sıklıkta canlı doğumda görülür. %75-80'i lumbosakral yerleşimlidir. Olgulara sıklıkla kortikal displazi eşlik eder (41).

2.4.5. Akut kalıtsal olmayan metabolik nedenler, biyokimyasal ve elektrolit bozuklukları

Magnezyum veya kalsiyum gibi elektrolitlerin düşüklükleri ve hipoglisemi sonucunda neonatal nöbetlere rastlanılmaktadır.

Hipokalsemi

Yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın 2-3. gününde görülür. Özellikle preterm hastalarda metabolik kemik hastalığı yaygın bir komplikasyondur. Vitamin D alım eksikliği de diğer sebeplerdendir (42). Ayrıca diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi ile birlikte hipokalsemi de gözlenebilir (43). Hipokalsemi yenidoğan nöbetlerinin tedavi edilebilir bir sebebi olup, etyolojisi postnatal yaşa göre sınıflandırılabilir (tablo 2) (44,45).

Tablo 2. Postnatal yaşa göre neonatal hipokalseminin yaygın sebepleri (46)

Erken (1-3 gün)	Geç (4-10 gün)	Konjenital
Perinatal asfiksi, stres	Vitamin D eksikliği	Paratiroid bez hipoplazisi (Di-George ve diğer velokardiyofasiyal sendromlar)
Prematürite	Artmış fosfat alımı	Metabolik sendromlar
Düşük doğum ağırlığı	Hipomagnezemi	• Kearns-Sayre ve diğer mitokondriyal sendromlar
Maternal diyabet	Hipoparatiroidi	• Kenny-Caffey sendromu
Maternal hiperparatiroidi	Parathormon rezistansı	İatrojenik sebepler
		• Sitratlı kan ürünleri
		• Lipidler
		• Glukokortikoidler
		• Alkol ve diüretikler

Tedavide 1-2 ml/kg %10'luk Ca glukonat, %5 Dextroz solüsyonu ile 1:1 dilue edilerek, 10 dakikada kardiyak monitorizasyon ile intravenoz olarak uygulanır (47).

Hipomagnezemi

Magnezyum seviyesinin <1.5 mg/dl olması hipomagnezemi olarak tariflenir. Klinik bulgular 1.2 mg/dl'nin altına düştüğünde gözlenir. Genelde hipokalsemi ile birlikte görülür. Plasental geçişte eksiklik, bağırsak emiliminde bozukluk, yenidoğanın hipoparatiroidisi, hiperfosfatemi, renal kayıp gibi durumlarda görülür. Acil tedavisi intravenöz Mg sülfat uygulamasıdır. 25-50 mg/kg/doz 3-4 dozda uygulanır. Aynı doz idame tedavisinde oral olarak verilir (42).

Hipoglisemi:

Literatürde hipogliseminin sınırları hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı görüşler, semptomsuz yenidoğanlarda plazma glukoz konsantrasyonunun tekrarlayıcı bir şekilde 36 mg/dl'nin altında olmadıkça veya kısa süreli 20-25 mg/dl'nin altına inmedikçe müdahale edilmesini gereksiz bulmaktadır. Bazı görüşler ise her yaş grubunda 50 mg/dl'yi hipoglisemi sınırı olarak kabul etmektedir (48-50). Birçok yazar kan/plazma glukoz seviyesinin, postnatal ilk birkaç saatten sonra 45 mg/dl'den yüksek olmasını önermiştir. Bu değerin altında her zaman kalıcı hipoglisemik beyin hasarı görüleceğini belirtmek mümkün değildir (51-54).

Yenidoğanlardaki nonspesifik hipoglisemi semptom ve bulguları arasında huzursuzluk, hipotoni, düzensiz solunum, ve nöbetler sayılabilir. Yenidoğan konvülziyonlarında hipoglisemi mutlaka düşünülmeli, varsa hemen tedavi edilmeli ve nedeni araştırılmalıdır. Tedavisiz kalan hipoglisemili hastalarda şaşılık, kortikal körlük, optik atrofi gibi oftalmolojik bulgular, bilişsel etkilenme ve sekonder otistik bulgular, özellikle parieto-okspital bölgede kistik ensefalomazi, kalsifikasyonlar ile karakterize lezyonlar gelişir.

Başlıca hipoglisemi nedenleri; hiperinsulinizm, glikojenoliz defektleri, yağ asidi beta oksidasyon bozuklukları ve glukoneogenez bozukluklarıdır. Ayrıca diyabetik anne bebeklerinde ve küçük doğan yenidoğanlarda hipoglisemi oldukça yaygındır (23). Bu hastalıklara tanı koyabilmek için hipoglisemi sırasında kanda laktat, keton, serbest yağ asitleri, aminoasitler, açıl karnitinler, amonyak, insulin, idrarda keton ve organik asit incelemeleri yapılmalıdır. Hipogliseminin süresi, nörolojik semptomların insidansını saptamada oldukça önemlidir (23).

2.4.6. Doğuştan kalıtsal nörometabolik hastalıklara bağlı nöbetler

Doğuştan metabolik hastalıklar sıklıkla santral sinir sistemini etkiler. Enzim eksiklikleri ile oluşan substrat üretiminde bozukluklar ve ara metabolitlerin birikimiyle metabolik ensefalopati oluşur. Biriken metabolitler santral sinir sistemini direk etkileyebildiği gibi substrat eksikliklerinden kaynaklanan ciddi asidoz, hiperamonyemi ve hipoglisemi meydana gelebilir. Metabolik hastalıkların sıklıkla ilk bulgusu bilinç değişikliği ve nöbettir. Neonatal metabolik ensefalopatinin başlıca nedeni hastanın proteinle beslenmesiyle semptom veren aminoasit metabolizma bozukluklarıdır. Üre siklusu enzim defektleri, yağ asidi oksidasyon defektleri, organik asidemiler, maple syrup hastalığı gibi metabolik hastalıklar semptomu olmayan bir dönemden sonra non-spesifik semptomlarla birlikte konvülziyon ile kendilerini gösterebilir.

Nörometabolik hastalıklarda, kalıcı nörogelişimsel defekt oluşmaması için erken tanı konulup, tedaviye başlanması çok önemlidir. Sebebi bilinmeyen, hastanın klinik durumunda ani bozulma görülen durumlarda ayırıcı tanıda metabolik hastalıklar akla gelmelidir (55,56). Yenidoğan döneminde metabolik epileptik ensefalopatiler Tablo 3'te, metabolik kökenli nöbetlerin edinsel ve kalıtsal nedenleri Tablo 4'te ve neonatal konvülsiyonların patogenetik mekanizmalarına göre sınıflandırılması Tablo 5'te ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Metabolik hastalıklara bağlı olan nöbetlerde asidoz ve / veya hiperamonyemi gözlelenebilir. Asidoz veya hiperamonyemi olsun veya olmasın, sebebi bilinmeyen nöbetlerde laktat, piruvat, amonyak, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit düzeyleri incelenmelidir. Ayrıca BOS protein, glukoz, hücre sayımı, aminoasit, laktat,

piruvat, çok uzun zincirli yağ asitleri ve idrarda sülfite testi incelemeleri diğer testler arasındadır (23).

Tablo 3. Yenidoğan döneminde metabolik epileptik ensefalopatiler (57)

Aminoasit metabolizma bozuklukları,
Organik asidüriler,
Üre döngü bozuklukları,
Nonketotik hiperglisinemi,
GLUT-1 eksikliği,
Molibdenum kofaktör eksikliği,
İzole sülfite oksidaz eksikliği,
Mitokondriyal hastalıklar,
Biyotinidaz eksikliği,
Piridoksin bağımlı,
Piridoksal fosfat bağımlı,
Folinik asit yanıtı nöbetler,
Peroksizomal hastalıklar,
Aromatik L-aminoasit dekarboksilaz eksikliği

Tablo 4. Metabolik kökenli nöbetlerin edinsel ve kalıtsal nedenleri (57)

<i>Edinsel</i>	<i>Kalıtsal</i> (*tedavi edilebilir)	<i>Kalıtsal</i> (*Bugün için tedavisi olmayanlar)
✓ Hipoglisemi ✓ Hipokalsemi ✓ Hipomagnezemi ✓ Hiperonatremi ✓ *Toksik bileşikler - İlaçlar, uçucu bileşikler, kurşun	✓ Hipoglisemi ✓ Piridoksin bağımlı ✓ Folinik asit bağımlı ✓ PNPO eksikliği ✓ Biotinidaz eksikliği ✓ Kreatin eksikliği ✓ Serin eksikliği ✓ Nörotransmitter bozuklukları ✓ Glukoz transporter-1 eksikliği ✓ Üre döngüsü bozuklukları ✓ Yağ asidi oksidasyon bozuklukları ✓ Diğer organik asidemiler ✓ Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği ✓ MTHFR eksikliği ✓ Homosistinüri ✓ Molibden kofaktör eksikliği ✓ Primer hipomagnezemi	✓ Nonketotik hiperglisinemi ✓ Sülfite oksidaz eksikliği ✓ Bazı pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları ✓ Mitokondriyal hastalıklar (Solunum zinciri defektleri, Alper's hastalığı) ✓ PDH eksikliği ✓ Trikarboksilik asit bozuklukları ✓ Peroksizomal bozukluklar ✓ Lizozomal enzim eksiklikleri ✓ Nöronal seroid lipofuksinozis ✓ Konjenital glikozilasyon bozuklukları ✓ Menkes hastalığı

Tablo 5. Neonatal konvülsiyonların patogenetik mekanizmalarına göre sınıflandırılması (57)

Enerji eksikliği
Hipoglisemi
GLUT 1 eksikliği
Mitokondriyal solunum zincir bozuklukları
Endojen intoksikasyon
Aminoasidopatiler
Organik asidüriler
Üre döngüsü bozuklukları
Nörotransmitter metabolizması bozuklukları
Nonketotik hiperglisinemi
SSADH eksikliği
GABA transaminaz eksikliği
Santral sinir sistemi malformasyonlarının eşlik etmesi
Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu)
O-glikozilasyonbozuklukları
Vitamin veya bir kofaktöre bağımlı olma
Biyotinidaz eksikliği
Piridoksin/piridoksal fosfat bağımlı epilepsiler
Folinik aside yanıtı konvülsiyonlar

Neonatal dönemde vitamin bağımlı nöbetler:

Vitamine bağımlı metabolik hastalığı olan bazı bebekler, neonatal ensefalopati ile hastanelerin acil polikliniklerine getirilir ve nöbetleri rutin olarak kullanılan antiepileptik ajanlara dirençlidir. Bu nedenle konvülsiyon ve ensefalopatili yenidoğanı izleyen hekimler erken dönemde vitamine yanıt veren metabolik hastalıkları göz önünde bulundurmalı ve tedavisi bu doğrultuda düzenlenmelidir (Tablo 6).

Piridoksine bağımlı nöbetler

Klasik olarak piridoksine bağımlı nöbetleri olan hastalar antiepileptiklere yanıt vermeyen konvülsiyonlar ile başvururlar, farmakolojik dozda piridoksin verildiğinde ve bu tedavi sürdürüldüğünde konvülsiyonlar kontrol altına alınabilir. Piridoksine bağımlı nöbetlerde pıpekolik asidin ilk tanı koydurucu belirteç olarak bulunmasından sonra

hastalığın lizin katabolizmasında rol oynayan bir enzim olan –aminoadipik α semialdehit dehidrogenaz enzim (antiquitin) eksikliğinden kaynaklandığı, ALDH7A1 (antiquitin) geninde mutasyonlar olduğu ortaya konulmuştur.

Piridoksamin fosfat oksidaz eksikliği

Hastalarda düşük doğum ağırlığı, hipotoni, erken miyoklonik nöbetler ile karakterize bir tablo vardır. Literatürde bildirilen vakaların çoğu prematüre olup ilk bir hafta içerisinde nöbetler görülmektedir. Klinik belirtiler özgül değildir ve yanlışlıkla hipoksik-iskemik ensefalopati tanısı alabilir. Miyoklonik ve ciddi tonik ve klonik nöbetlerle yenidoğan konvülsiyonu ve epileptik ensefalopati ortaya çıkar. Konvülsiyonlar piridoksine dirençli, piridoksal fosfata yanıtıdır. Nedeni açıklanamayan nöbeti olan ve piridoksine yanıt vermeyen yenidoğanlara 30 mg/kg/gün dozunda piridoksal fosfat üç doza bölünerek en az bir gün süreyle verilmelidir. Tedavi sadece konvülsiyonları kontrol etmekle kalmaz, çocuk etrafla daha ilgili hale gelir, gelişiminde ilerleme ve beslenmesinde düzelme olur.

Folinik aside yanıtı konvülsiyonlar

Yaşamın ilk saatlerinde alışlagelmiş antiepileptiklere dirençli nöbetler ortaya çıkar. İrritabilite, uyku bozuklukları ve spastik tetraparezi gözlenir. Zamanla santral sağırılık ve optik atrofi gelişir. Bu hastalarda nöbetler miyoklonik tarzda başlar ve multifokal nöbetlere dönüşür.

Tablo 6. Vitamin bağımlı konvülziyonlarda tedavi şeması (57)

Piridoksin bağımlı konvülziyonlar	Piridoksin (15-30 mg/kg/gün)
Piridoksal fosfat bağımlı konvülziyonlar	Piridoksal fosfat (50-100 mg/kg/gün)
Folinik aside yanıtı konvülziyonlar	Folinik asit (3-5 mg/kg/gün) ± Piridoksin

Non-ketotik hiperglisinemi (glisin ensefalopatisi) :

Glisin yıkımına ilişkin bir metabolizma hastalığıdır. Non-ketotik hiperglisinemi erken miyoklonik ensefalopatinin önde gelen nedenlerinden biridir. Glisinin beyin sapındaki inhibitör etkileri nedeni ile belirgin hipotoni, otonomik bozukluklar, korteksteeki nöronlar üzerindeki eksitator etkisi nedeni ile de erken miyoklonik ensefalopati ortaya çıkar. Non-ketotik hiperglisinemide idrar, kan ve BOS'ta glisin artışı beklenir. BOS glisin/serum glisin oranı 0.08'in üzerindedir (normal: <0.02). EEG'de başlangıçta "burst-supresyon" paternini, hipsaritmi ve daha sonra multifokal epileptiform anomaliler izler. Manyetik rezonans spektroskopik incelemede artmış glisin pik'i saptanır. Hastaların %25'inde T proteinini kodlayan AMT geninde, %75'inde P proteinini kodlayan GLDC geninde mutasyon saptanır.

Hastalığın gidişini etkileyen bir tedavi şekli yoktur. Tedavide glisin düzeylerini azaltıcı ajanlar ve NMDA reseptör antagonistleri kullanılır. Düşük proteinli diyet, sodyum benzoat, desktrometorfan, striknin ve ketamin tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır.

Sülfıt oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği:

İzole sülfıt oksidaz eksikliği ve sülfıt oksidaz eksikliği ile birlikte ksantin oksidaz aktivitesinin de azaldığı molibden kofaktör eksikliğinde, yenidoğan döneminde nöbetler ile birlikte ensefalopati vardır.

Sülfıt oksidaz eksikliği; erken miyoklonik ensefalopati, ciddi epilepsi, hafif stimölasyonla miyokloni, gövdede hipotoni ekstremitelere spastisite, fasial dismorfi, beslenme güçlüğü ve bazen kusma ile karakterizedir. İntrauterin veya neonatal nöbetleri olup da doğum anoksisi bulunmayan, fakat MRG’de hipoksik-iskemik ensefalopati bulguları olan hastalarda sülfıt oksidaz eksikliği olasılığı hatırdı tutulmalıdır.

Molibden kofaktör eksikliğinde de benzer bir tablo görülür. Dirençli nöbetler, hipotoni, beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, lens subluksasyonu, düşük serum ürik asit düzeyleri vardır. Hastalarda yüzde dismorfik bulgular, mikrosefali, aksiyal hipotonisite ve periferik hipertonisite eşlik eden diğer nörolojik bulgulardır. Manyetik rezonans görüntölleme bulguları ağır serebral nekroz ve multikistik ensefalopati varlığında hipoksik-iskemik ensefalopati hastalığını düşündürür.

İdrarda sülfıt testinin pozitif oluşu tanıya yönlendirir. Molibden kofaktör eksikliğinde idrar ve serumda ürik asit azalmıştır (genellikle <1 mg/dl). Moleküler genetik çalışmalar sonucunda, SUOX, MOCS1 (tip A), MOCS2 ve MOCS3 (tip B) ve Gephyrin (tip C) genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır.

Serin biyosentez defekti:

Serin eksikliği bozuklukları L-serin biyosentetik yolağında rolü olan üç enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. En iyi tanımlanmış şekli 3-PGDH eksikliğidir ve konjenital mikrosefali, ciddi psikomotor gerilik ve dirençli nöbetlerle karakterizedir.

Holokarboksilaz sentetaz ve biyotinidaz eksiklikleri:

Biyotinidaz eksikliğinde epilepsi değişmez bulgulardan biridir; üç ay dolayında başlar, antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Tanı koydurucu başlıca semptom ve bulguları seboreik dermatit, alopesi ve hipotonidir. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği, erken yenidoğan döneminde belirti verir. Jeneralize tonik-klonik ya da miyoklonik nöbetler gözlenir. Bazı hastalarda da başlangıçta infantil spazmlar vardır. Holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde laktik asidozla karakterize koma ve vakaların %25-50'sinde miyoklonik nöbetler tanımlanmıştır. Semptomlar yüksek dozlarda 40–80 mg/gün biyotin ile kontrol altına alınabilir. Tanı, serumda biyotinidaz aktivitesi ölçülerek konulur, ciddi vakalarda enzim aktivitesi %10'un altına inmiştir, mutasyon analizi ile de bu tanı doğrulanır. Hastaların çoğu yenidoğan taraması ile presemptomatik evrede tanı alabilmektedir. Böylelikle konvülziyonla başvuru önlenmektedir. Günde 10 mg biyotin kullanmakla iyi sonuçlar alınmaktadır. Tedavi edilebilir özellikleri göz önünde bulundurularak, tedaviye dirençli açıklanamayan nöbetleri olan yenidoğanlarda B6 vitamini, folinik asit ve biyotin denenmelidir.

Glukoz taşıyıcısı 1 eksikliği:

Glukoz taşıyıcısı 1 eksikliği seyrek görülen hastalıklardan biridir. Beyin için temel yakıt olan glukozun kan-beyin engelinden taşınmasında bozukluk vardır. Yenidoğan döneminde ilk belirtisi konvülziyon olabilir. Epilepsi tedaviye dirençli olup, akkiz mikrosefali ve mental gerilik eşlik eder. Nöbetler ve EEG bulguları açlık ile kötüleşir, yemeklerden sonra düzelir. Tedavi edilmediğinde ciddi ensefalopati gelişir. Tanısı için BOS'ta glukoz düzeyinin (<40 mg/dl), BOS glukoz/kan glukoz oranının 0.4'den daha düşük (normal 0.6) olduğu saptanmış olmalıdır. Spesifik genetik çalışmalar ile tanı doğrulanır. EEG'de jeneralize yavaşlama, fokal ve multifokal diken ve dalga deşarjları ve jeneralize yüksek amplitüdlü diken ve dalgalar bulunur. Yemek sonrası bu dalgalarda belirgin düzelme tanımlanmıştır. Beyne alternatif enerji kaynağı olarak keton sunulabilmesi için ketojenik diyet uygulanır (57).

2.5. Yenidoğan Dönemi Epileptik Sendromları

Yenidoğan döneminde epileptik sendromlar nadir görülür. ILAE 2006 raporuna göre sendromlar şu şekilde tariflenmiştir:

Benign ailevi neonatal konvülziyonlar

Benign idiyopatik neonatal konvülziyonlar

Erken myoklonik ensefalopati

Ohtahara sendromu (58)

2.5.1. Benign ailevi neonatal konvülziyonlar

Nadir otozomal dominant kalıtılması ve hayatın ilk günlerinde kendini göstermesi ile karakterizedir. Nöbetler 1-2 dakika sürer ve günde 20-30 kere tekrar eder.

Nöbetler sıklıkla tonik motor aktivite olarak başlar ve ardından ses çıkarma, göz semptomları, otomatizmalar şeklinde devam eder (59,60). Geç fazda asimetrik ve tek taraflı klonik komponentler eklenir.

Nöbetler başlangıcından 1-6 ay içinde, %68'i ise ilk 6 hafta içinde sonlanır. %10-14'ü ise febril veya afebril nöbetlere dönüşür (61).

Tanı sıklıkla aile hikayesine bağlı olduğundan, tanıyı koymak her zaman kolay olmamaktadır. Genetik çalışmalarda sırayla 20q13.3 ve 8q24 kromozom lokuslarıyla ilişkili KCNQ2 ve KCNQ3 isimli potasyum kanallarının defektine bağlı ENB1 ve ENB2 gen tipleri tanımlanmıştır (62).

2.5.2. Benign idiyopatik neonatal konvülziyonlar

Ailesel olmayan, kısa süreli ve kendini sınırlayan epileptik sendromlardır. Tekrarlayıcı, uzun süren nöbetlerdir ve klonik status epilepsiye döner. Tek taraflı klonik nöbetler yüzü ve ekstremiteleri etkiler. Tanı için konvülziyonların diğer sebepleri dışlanmalıdır (63).

İktal dönemde EEG de ritmik diken dalgalar veya yavaş dalgalar görülmektedir (63,64).

Hastalarda normal bir gelişim görülür ve sıklıkla nöbet tekrarı görülmez. Minor psikomotor defisit, nadiren febril ve afebril nöbetler (%0,5) rapor edilmiştir (61).

2.5.3. Erken myoklonik ensefalopati

Erken myoklonik ensefalopati kötü karakterli olup, nadiren görülür ve hayatın ilk birkaç günü ve ilk haftası içinde olur. Bazense doğumdan hemen sonra görülebilir. Başlangıçta düzensiz myoklonik hareketler görülür, bunları basit fokal nöbetler izler ve sonrasında tonik epileptik infantil spazmlar görülür. Düzensiz ve bölük pörçük nöbetler erken myoklonik ensefalopati tipinin tanımlayıcı nöbetleridir.

Psikomotor gelişim nöbetlerin başlangıcından itibaren giderek bozulur (61).

Erken myoklonik ensefalopatide ailesel olguların yüksek insidansı olup etyoloji multifaktoriyeldir (65). Bazı ailelerde otozomal resesif kalıtım paterni gözlenmektedir. Kalıtsal metabolizma defektleri en sık gözlenen nedenlerdir (65,66). Hastaların %50'sinden fazlası nöbetlerin başlangıcından haftalar veya aylar sonra yaşamlarını yitirmektedir. Diğerlerinde ise mental ve nörolojik defisitler görülmektedir (61). İnteriktal EEG de fizyolojik ritimler olmadan, tekrarlayan burst-suppresyon paterni gözlenir (66).

2.5.4. Ohtahara sendromu

Burst suppresyonu ile birlikte olan erken infantil epileptik ensefalopati ile aynı anlama gelir. Nadir görülür ve çok erken dönemin yıkıcı giden ciddi epileptik ensefalopatilerindendir.

Genellikle nöbetlerin başlangıcı yaşamın ilk 10 günü civarında görülür. Erkek cinsiyet dominantlığı görülür.

Uyku ve uynama esnasında görülen tonik spazmlar ve EEG’de burst suppresyon paterninin eşlik ettiği nöbetlerdir (61). Hastaların bir kısmında SCN2A gen mutasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (67)

Etyolojide en sık görülen, hemimegaloensefali, poreensefali, Aicardi sendromu, mamillar cisimciklerin yokluğu, serebral disgenezi ve fokal kortikal displazi gibi beyin gelişim malformasyonlarıdır (66).

Hastalığın morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir. Hastaların yarısında nöbetlerin başlamasından haftalar veya aylar içinde ölüm görülürken, yaşamını devam ettirenlerde ise mental ve nörolojik defisitler görülür. Araştırmalarda klinik ve EEG paterninin West sendromuna birkaç ay içinde dönüştüğü, 2-3 yaşına kadar yaşayabilen hastalarda Lennox-Gastaut’ a döndüğü görülmüştür (61).

2.6. Tanı

Neonatal nöbetler, yenidoğanın acillerindendir. Anormal tekrarlayıcı ve stereotipik hareketler şüphelidir ve olası nöbet olarak değerlendirilmelidir. Aile öyküsü ve prenatal öykü çok önemlidir (61).

Poligrafik video-EEG kayıtlarının, yenidoğan nöbeti tanısı konulmasında yadsınamaz bir yeri vardır. Yenidoğan nöbeti tanısının onaylanması ile etyolojiye yönelik klinik ve laboratuvar çalışmalar ve etyolojiye yönelik tedaviler başlatılır. Fizik muayene

etyolojiyi aydınlatmada, metabolik hastalıklarda acil ve kapsamlı biyokimyasal testler ile birlikte oldukça önemlidir (61).

Retina muayenesi ile görülen koriyoretinit varlığında konjenital bir TORCH enfeksiyonu düşünülebilir. Korpus kallozum yokluğu, dirençli nöbetlerle seyreden Aicardi sendromunda iris ve retinal lakunanın kolobomu saptanabilir.

Cilt muayenesinde hipopigmente lezyonlar tuberoskleroz düşündürebilir iken, inkontinentia pigmentinin tipik kabuklu veziküler lezyonları görülebilir.

Laboratuvar tetkiklerinde hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemi saptanabilir. Hipokalsemi perinatal dönemde santral sinir sistemi hasarı veya doğum travması ile ilişkili olabilir. Annede diyabet, Di George sendromu ve prematürite sorgulanmalıdır. Hipokalsemi hipomagnezemi ile birlikte olduğunda nöbetler kalsiyum tedavisine dirençlidir ve hastalara magnezyum tedavisi başlamak gerekir.

Lomber ponksiyon hipoglisemi veya hipokalsemi gibi nedeni kesinleşmiş nöbetler dışında tüm yenidoğanlarda endikedir. Bakteriyel menenjit veya aseptik ensefalit tanısı konulabilir. Travma veya subaraknoid kanamalarda kanlı BOS bulguları görülebilir. Artmış plazma ve BOS glisin düzeylerinde, non-ketotik hiperglisinemi düşünülebilir. Dirençli generalize nöbetler komaya kadar ilerleyip ölüme yol açabilir. Ketotik hiperglisinemide ise elektrolit bozuklukları, kusma, sıvı kaybı, metabolik asidoz görülür. Serum ve Bos laktat düzeylerinin artmış olduğu, laktat/piruvat oranının yüksek olduğu Leigh hastalığı da neonatal nöbetlerin ek metabolik nedenlerindendir.

Serum amonyak düzeyi, hipoglisemik hiperamonyemi ve şüphelenilen üre siklus defektleri için tanı koymada değerlidir. Hayatın ilk birkaç gününde komaya kadar ilerleyebilen letarji, kusma, ön fontanel şişliği ve klonik nöbetler görülebilir. Hiperamonyemili metabolik asidozda organik asidemiler; propiyonik asidemi ya da metilmalonik asidemi açısından değerlendirilmelidir.

Piridoksin bağımlılığı nadir bir bozuluktur. Otozomal resesif kalıtılır ve hastalara GABA üretimi sağlamak için yüksek miktarda piridoksin vermek gerekir. Tanıdan şüphe edildiğinde EEG esnasında 100-200 mg piridoksin veya piridoksal fosfat verilmesi ile nöbetlerin durduğu görülür, EEG birkaç saat içinde normale döner (23).

Görüntüleme:

Kranial ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme, kortikal gelişim sırasında oluşan malformasyonlar, intrakranial hemorajiler, hidrosefali, serebral infarkt gibi yapısal anomalileri saptamada oldukça faydalıdır.

Kranial ultrasonografi, özellikle de prematürelde temel görüntüleme yöntemidir. Ancak görülebilen lezyonlar ve rezolüsyonu açısından kısıtlı bir görüntüleme yöntemidir.

Bilgisayarlı tomografi beyin görüntüleme tekniği yüksek rezolüsyon gücü ve saniyeler içinde yapılabilmesi sebebiyle avantajlıdır. Kanamaları, enfarktları, gross malformasyonları, ventriküler ve diğer patolojik bulguları saptamada oldukça iyi bir yöntemdir. Beyin gelişimi malformasyonlarını tanımda sensitivitesi düşüktür.

Magnetik rezonans görüntüleme diğerlerine göre daha üstün bir yöntemdir. Yenidoğanların ve infantların beyninin normal gelişimini, maturasyonunun basamaklarını görüntülemeye çok avantajlı bir yöntemdir. 6 aydan küçük infantlarda, kortikal anomalileri algılamada T2-ağırlıklı görüntülemeler; beyin matürasyonu algılamada ise T1-ağırlıklı görüntülemelere ihtiyaç duyulur (68).

EEG:

Neonatal EEG, birçok yönüyle çocuk ve yetişkin EEG'sinden farklılıklar göstermekte olup; ayrıntılı tamamlayıcı bir inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak değerlendirmede ve yorumlarda Neonatal EEG sınırlarının net olmaması, ontogenezi ve teknik problemleri bilmek ve artefaktları ayırt edebilmek zorluklara neden olmaktadır. Sonuçta dinamik bir tetkik olan yenidoğan EEG'sinin normal/anormal olarak ayrımının yapılabilmesi için, deneyimli teknisyenlerin çekimi sonrasında deneyimli çocuk nöroloji uzmanları tarafından yorumlanması gerekmektedir. Zemin aktivitesinde, matürite, reaktivite, devamlılık (kontinyu veya diskontinyu), simetri, senkroni, ve amplitüd değerlendirilir. Ağır derecede anormallikler >%90 nörolojik sekel ile kötü prognoza sahiptirler (69).

2.7. Ayırıcı Tanı

Neonatal nöbetleri tanımak, normal ve anormal hareketleri birbirinden ayırt etmek hem preterm hem term bebeklerde zordur (70). Bir kural olarak, herhangi bir şüpheli ve stereotipik hareket nöbet olabileceği düşünülerek, video-EEG ile onaylanması gerekmektedir.

Normal hareketler: Yenidoğan bir bebek, gerinebilir, emme hareketi yapabilir, extremiteleriyle rastgele ve non-spesifik hareketler yapabilir. REM uykusu döneminde yoğun fizyolojik myoklonus gözlenebilir. Jitteriness gözlenebilir (61).

Tremor: Klonik nöbetlere göre daha hızlı hareketlerdir, tüm ekstremitelerde görülebilir ve pozisyon değişikliği yapıldığında kendiliğinden durduğu görülür.

Anormal davranışlar: Santral sinir sistemi hasarından kaynaklanan hareketler aralıklı ve ağız-yanak ve dilde tekrarlayıcı hareketlerdir. Genellikle taktil uyarı veya diğer stimülasyonlarla tekrarlar ve kısıtlama ile durdurulabilir. Tam tersi yenidoğan nöbetleri ise kısıtlama ile durdurulamazlar ve uyarılara sensitiviteyi düşüktür.

Non-epileptik paroksizmal bozukluklar: Benign uyku myoklonusu, hiperpleksi ve diğer non-epileptik hareket bozukluklarını yenidoğan nöbetlerinden ayırt etmek oldukça önemlidir.

Vital bulgulara ani bozulma: Periyodik olup, sıklıkla nörolojik olmayan durumlara bağlıdır. Solunum hızında, kalp hızında ve kan basıncında değişiklik nadiren nöbet belirtisidir.

Yenidoğanın metabolik hastalıkları: Subtle nöbetlerle kendini gösterebildiği gibi, anormal hareketler tek başına epileptik bir nöbet belirtisi de olmayabilir. Hastalar da protein intoleransı, asidoz, alkaloz, letarji, stupor, tuhaf bir koku görülebilir. Çoğu vakada gebelikte laboratuvar ve doğum normaldir. Gıda intoleransı en erken işaret olabilir. Tedavi edilmezlerse genellikle letarji, koma ve ölüm görülebilir. Hayatta kalan infantlarda kilo kaybı, büyüme ve gelişme geriliği görülür (61).

2.8. Prognoz

Uzun dönem prognozlarına bakıldığında, yenidoğan döneminde nöbet geçirmiş term bebeklerde pretrem bebeklere kıyasla prognozun daha iyi olduğu görülmüştür (10).

Nöbet geçiren yenidoğanlar, yaşamın ilk birkaç gününde yaşamaya devam ederlerse, bu durum prognoz açısından oldukça iyi sayılmaktadır. Fakat hastanın prognozu en az 1 yıl boyunca, hastanın gelişiminden emin olmak için yakından izlenmelidir (71).

Burke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 hastanın 18'inin (%37.5), yaşamın ilk birkaç günü içinde öldüğünü görmüşlerdir. Bir infantın hidrosefali ve spina bifida ile doğduğu; kalan 27 vakadan da izlemde 5 tanesinin ciddi mental retarde olduğunu, 1 tanesinin spastik kuadriplejili olduğunu, 2 vakada konvülziyonların devam ettiğini görmüşlerdir (71).

Başka bir çalışmada da gösterilmiştir ki, yenidoğan nöbeti geçiren hastaların %16'sı exitus olmuş iken %33'ünde komplikasyonlar gelişmiştir (10).

Neonatal beyin hasarı ve epilepsi gelişmesi arasında bir ilişki gösterilmiş olup, postneonatal epilepsi gelişme riski ve predispozan faktörlerin gösterilmesi seçilen örneklemin küçük alınmasına, bazı yenidoğan nöbetlerinin sadece klinik ile tanı konulmasına ve kısa izlem süresine bağlı olarak değiştiği görülmüştür (10,18,72).

2.9. Hastalık Yönetimi

Hastalığın yönetimi, etyolojik sebebe ve nedene yönelik tedaviye bağlıdır. Genel medikal yönetimin, kardiyovasküler ve solunumsal stabilizasyonun prensibi erken ve uygun yöntemler seçmekten geçer. Kardiyorespiratuar semptomlar, altta yatan hastalığa, nöbetlere ve anti-epileptik tedavilere bağlı olabilir.

Metabolik hastalıklara bağlı nöbetlerde, altta yatan neden tespit edilip doğrulanmaya ihtiyaç vardır ve bu nöbetler de anti-epileptik tedaviye ihtiyaç duyar. Bir örnek olarak piridoksin mazur görülebilir (61).

2.10. Tedavi

Yenidoğan nöbetlerinde ilaç tedavisi, doktorun pratiğindeki çeşitliliğe bağlı olarak ampirik seçilir.

1. Antikonvülzan tedavi:

Antiepileptik ilaçlardan ilk olarak en sık fenobarbital ve fenitoin seçilir (61).

Fenobarbital:

İlacın yükleme dozu 20 mg/kg iken, ilacın etkisi görülene kadar 40 mg/kg' a kadar arttırılabilir. Sonraki 24 saatte, 3-6 mg/kg/gün dozunda 2 dozda verilebilir. Karaciğerde metabolize edildikten sonra böbreklerden atılması sebebiyle, bu organlardaki herhangi

bir bozuklukta ilaç toksisiteye sebep olabilir. Hastalarda kan ilaç düzeyi takip edilerek uygun doz planlanabilir.

Fenitoin ve Fosfofenitoin:

Fenobarbital yüklemesinden fayda görülmezse, fenitoin yüklemesi 15-20 mg/kg'dan yapılabilir. Ciddi kalp hastalığı olan hastalarda kullanımından kaçınmak gerekir. Fenitoin, şekerli solüsyonlarda presipitasyon olması nedeniyle NaCl ile verilmelidir.

Fosfofenitoin bir fosfat ester ön ilacıdır. Fenitoin eşdeğeri (PE) olarak verilebilir. 15-20 PE/kg yükleme dozu; 4-8 PE/kg/gün idame dozudur.

Lorazepam:

Fenobarbital veya fenitoine yanıt vermemiş yenidoğanların ilk veya ikinci tedavisinde kullanılabilir. Lipofilik olmadığından, beyinden çok çabuk temizlenmez. Etkisi 6-24 saat sürer. Dozu her 4-8 saatte 0,05 mg/kg'dır.

Diazepam ve Midazolam:

Yüksek lipofilik etkisi olduğundan beyne hızlı geçer ve hızlıca temizlenir. Hastaların tekrarlayan nöbetler geçirme riski vardır. Dozu maksimum 2 mg'a varana kadar, dozun her 15-30 dakikada bir doz başına 0,1-0,3mg/kg olarak ayarlanmalıdır. 0.15 mg/kg intravenöz bolus sonrası 0.1-0.4 mg/kg/saat hızında infüzyon olarak verilir.

Diğer ilaçlar:

Levetirasetam, karbamazepin, valproat, lamotrijin, topiramat, lidokain ve primidon kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların çoğu potansiyel toksik ilaçlar olup bazılarının yenidoğandaki kinetikleri net değildir. Buna rağmen topiramat ve levetirasetamın bazı çocuk nörologları tarafından ikinci veya üçüncü sırada tercih edildiği bilinmektedir (23). Çalışmalarda topiramatin neonatal nöbetlerde uzun dönem kullanımı ile nöbet sonuçlarının değiştiği ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme yaptığı belirtilmiştir (73).

2. Metabolik düzeltme tedavisi:

Hipokalsemi tedavisinde 1-2 ml/kg %10'luk Ca glukonat, %5 Dextroz solüsyonu ile 1:1 dilue edilerek, 10 dakikada kardiyak monitorizasyon ile intravenöz olarak uygulanır (47).

Hipomagnezemi acil tedavisi intravenöz Mg sülfat uygulamasıdır. 25-50 mg/kg/doz 3-4 dozda uygulanır. Aynı doz idame tedavisinde oral olarak verilir (42).

Hipoglisemi tedavisinde 2 ml/kg %10 dextroz solüsyonu intravenöz puşe yapıldıktan sonra hastanın mayisinde glukoz içeriği 6-8 mg/kg/dak olacak şekilde ayarlanır (74).

Piridoksin bağımlı konvülsiyonlar için tedavide, piridoksin (15-30 mg/kg/gün); piridoksal fosfat bağımlı konvülsiyonlar için tedavide piridoksal fosfat (50-100

mg/kg/gün); folinik aside yanıtı konvülziyonlar için tedavide folinik asit (3-5 mg/kg/gün) ± Piridoksin kullanılır (57).

Nöbetlerin şiddeti tedavi seçiminden sonra, tedavinin başarısını göstermede güçlü bir belirteçtir. Hafif nöbetler, ya da tedaviden önce şiddeti azalan nöbetlerde, tedaviye daha iyi yanıt alındığı bilinmektedir (61).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi, Yeri ve Örneklem Seçimi

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğinde takipli, Ocak 2010 - Aralık 2014 tarihleri arasında miadında doğan, doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayıp, yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan, klinik nöbet durumu EEG ile destekli olan ve olmayan, en az 1 yıl takibimizde kalan hastalar dahil edildi.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Hastaların demografik özellikleri, doğum şekilleri, nöbet geçirme yaşları, nöbetlerinin şekli, etyolojileri, ilk antikonvülzan tedaviye yanıtları, tedavinin süresi, nörogörüntüleme bulguları, tanısal amaçlı yapılan laboratuvar değerleri, metabolik tetkikleri, takip nörolojik muayene bulguları ve nöromotor-bilişsel gelişim düzeyleri (Bayley II), takipte epilepsi gelişimi geriye dönük olarak hastane bilgi kayıt sistemi kullanılarak dosyalarından tarandı.

Nöbet geçirme yaşının (saat-gün) prognostik faktör olup olmadığını değerlendirmek için, nöbet zamanları ilk 24 saat; 24-48 saat; 48 saat-1 hafta; >1 hafta şeklinde gruplar oluşturuldu. Nöbet tiplendirmesi retrospektif kayıtlardan tanımlama zorluğu olması nedeniyle subtle olan ve olmayan nöbetler şeklinde gruplandı.

Yenidoğan döneminde ve bu dönem dışında takipte antiepileptik tedavi alıp almadıkları, eğer tedavi aldılar ise, tedavi süreleri ve fayda görüp görmedikleri değerlendirildi. Hastaların aldıkları antiepileptik tedaviler ve süreleri kaydedildi.

Yenidoğan konvülziyonu geçirip, yenidoğan dönemi dışında nöbetleri devam eden; takip elektroensefalogramlarında epileptik aktivitesi devam eden veya antiepileptik tedavisi 1 yıldan uzun sürdürülen hastalarda postneonatal epilepsi geliştiği düşünüldü.

Elektroensefalografi (EEG), Neonatal Elektrod yerleşim düzeni (Montaj sistemi): Uluslararası 10-20 elektrod yerleşim sistemi bebeklerin küçük kafa yapısı ve frontopolar elektrodlardaki nispeten az EEG aktivitesi nedeniyle değiştirilmiş olup; en fazla kabul gören anterior-posterior ve transver dizilimdeki ve santral verteks (Cz) içeren yenidoğan montaj sistemi kullanılmıştır. EEG'nin matürasyonunu değerlendirirken; konsepsiyonel yaş=gestasyonel yaş+postnatal yaş hesaplanıp, gelişimsel işaretler (matürasyonel işaretler-spesifik dalga formları ve paternler) buna göre farklı çocuk nöroloji uzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Ayrıca, EEG'de uyanıklık/uyku dönemlerine ve davranışa özgü değişiklikler de (dış uyarılara, klinik nöbetlere EEG'nin yanıtları) hastanın konsepsiyonel yaşına göre değerlendirilmiştir. Anormal keskin dalgalar, dakikada 1-2 kez, belirli bir fokal alanda, ısrarlı ve tekrarlayıcı olan (> 75 mikrovolt, > 150 ms, polifazik ve devamında yavaş dalgalar) keskin dalgalar olarak değerlendirilmiştir. Orta derecede zemin anormalliği; düşük voltajlı zemin ritmi aktivitesi, dismatürite (> 2 hafta), asimetri (voltaj/frekans) olarak değerlendirilirken; ağır derecede zemin anormalliği; elektroserebral inaktivite, burst-supresyon paterninin varlığı, düşük voltajlı zemin ritmi aktivitesi olarak değerlendirilmiştir (69). Bu çalışmada neonatal montajlar (9-10 elektrod) kullanıldı. Solunum, göz kapağı hareketleri, uyku-uyanıklık durumu, artefaktlar ve klinik nöbet aktivitesi EEG teknisyeninin aktif katılımı ile not edildi, kayıt süresi 1

saat çalışma ile en az 30-60 dk olarak alındı. EEG bulguları normal - fokal bozukluk - multifokal bozukluk olarak kaydedildi.

Hastaların nörogörüntüleme yöntemleri olarak transfontanel ultrasonografi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve beyin manyetik rezonans görüntülemeleri değerlendirildi. Sonuçlar normal ve anormal olarak sınıflandırıldı. Beyin MRG’lerde beyin gelişimsel anomalisi, hipoglisemi-hipoksiye bağlı değişiklikler, myelinizasyon defektleri ve serebrovasküler olaylara bağlı kanama-trombüs-enfarkt olanlar anormal olarak değerlendirildi.

Hastaların en son yapılan nörolojik muayene bulguları normal-hafif bozukluk ve orta-ağır bozukluk olarak gruplara ayrıldı. Normal-hafif bozuk nörolojik muayene bulgusu olan grup, hafif tonus veya derin tendon refleks değişikliği ve gelişim basamaklarında minimal gecikme olanlar alınırken; orta-ağır olarak sınıflandırmaya dahil edilen hastalarda, serebral palsy tanımlanmış olması veya yaşına göre gelişim basamaklarında belirgin gecikmenin varlığı kabul edildi.

Gelişimsel pediatri polikliniğine en az 1 yaşa kadar takibe gelen hastaların 9 ay ve sonrasındaki “Bayley II bebekler için gelişimsel değerlendirme ölçeği” ile yapılan değerlendirmeleri kaydedildi. -2 Standart deviasyonun altında olan sonuçlar anormal olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum]

değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki kare testi veya Fisher kesin test ile yapıldı. Neonatal EEG ve takip EEG değerleri arasında farklılık olup olmadığı McNemar testi ile gösterildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Hipoksik iskemik ensefalopatisi olmadan term yenidoğan konvülziyonu geçiren toplam 49 hastanın 35 (%71.4)'i erkek, 14 (%28.6)'ü kız idi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n (%)
Kız	14 (%28.6)
Erkek	35 (%71.4)
Toplam	49 (%100)

Hastaların ortalama takipte kalma süreleri 19.8 ay olarak saptandı. Minimum 12 ay, maximum 63 ay olarak tespit edildi.

Hastaların 28 (%58.3)'i normal spontan vaginal yol ile doğum, 20 (% 41.7)'si sezaryan ile doğum şeklindeydi. Sadece 1 hastanın doğum şekli bilgisine ulaşılamadı.

Hastaların %30.6 (n=15)'sının doğumdan sonraki 24-48 saatlik zaman diliminde, %24.5 (n=12)'inin 48 saat-1 hafta arası dönemde, %22.4 (n=11)'ünün 1 haftadan sonraki dönemde, %20.4 (n=11)'ünün 0-24 saatlik zaman diliminde nöbet geçirmiş olduğu saptandı. 1 hastanın ise nöbet geçirme zamanı bilgisine ulaşılamadı. Hastaların nöbet geçirme yaşlarının dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların nöbet geçirme yaşlarının dağılımı

Nöbet saatleri	n (%)
0-24 saat	10 (%20.4)
24-48 saat	15 (%30.6)
48 saat-1 hafta	12 (%24.5)
>1 hafta	11 (%22.4)
Bilinmeyen	1 (%2)
Toplam	49 (%100)

İlk etyolojik incelemelerde, beyin magnetik rezonans görüntüleme tekniği dışındaki diğer laboratuvar tetkikleri ile sadece 27 hastada (%55.1) etyolojik bir neden saptanabildiği, geriye kalan 22 hastada (%44.9) başvuru anında etyolojik neden saptanamadığı tespit edildi. Bu etyolojiler arasında en sık neden 11 hastada (%22.4) hipoglisemi olarak belirlendi. Başvuru anındaki tespit edilen etyolojik faktörler ile ilgili bilgiler tablo 9’te gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda başvuru anında tespit edilen etyolojik faktör yüzdeleri

Başvuru anındaki ilk etyolojik nedenler	n (%)
Nöbet sonrası arreste bağlı hipoksi	1 (%2)
Arrest sonrası hipoksi, kernikterus	1 (%2)
Hipernatremik dehidratasyon	4 (%8.2)
Hipoglisemi	10 (%20.4)
Hipoglisemi, meningoensefalit	1 (%2)
Hipokalsemi	2 (%4.1)
Piridoksin bağımlı	1 (%2)
İntrakranial kanama	1 (%2)
Subaraknoid kanama	1 (%2)
Sinus ven trombozu	1 (%2)
Serebral infarkt +sepsis	1 (%2)
Ensefalit	1 (%2)
Sendromik hasta + holoprozensefali	1 (%2)
West sendromu	1 (%2)
Yok	22 (%44.9)
Toplam	49 (%100)

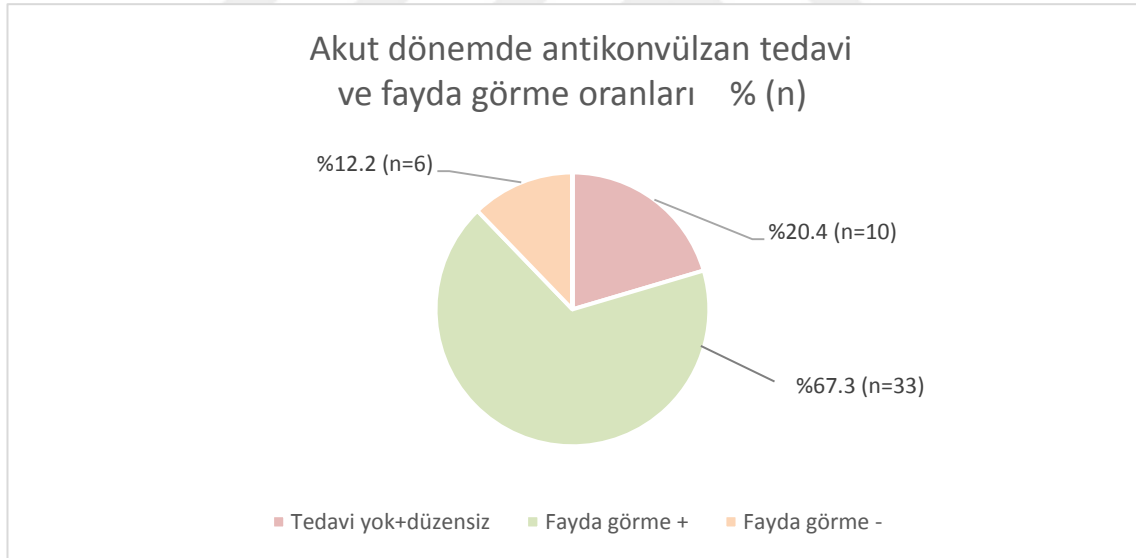
Takiplerinde yapılan magnetik rezonans görüntüleme ile bu başvuru anındaki etyolojik faktörlere ek olarak 4 hastada yeni etyoloji saptandı. MRG bulgusu olarak 1 vakada hipomyelinizasyon, 1 vakada hipoksik iskemik değişiklikler, 2 vakada ise kanama sekeli bulguları tespit edildi. Sonuç olarak hastaların toplam %63.2'sinde (n=31) etyolojik bir faktöre rastlanıldığı tespit edildi.

Hastaların nöbet şekilleri subtile olan nöbetler ve diğer tipler şeklinde gruplandı. Subtile tipinde nöbet geçiren hasta sayısının 19 (%39.6), diğer nöbet tiplerindeki hasta sayısının ise 29 (%60.4) olduğu saptandı. Hastalardan 1 tanesinin ise nöbet şekli bilgisine ulaşılamadı (Tablo 10).

Tablo 10. Nöbet şekillerinin dağılımı

Nöbet Şekli	n (%)
Subtle	19 (%39.6)
Diğer	29 (%60.4)
Toplam	48 (%100)
Bilinmeyen	1

Hastaların 8'ine (%16.3) antiepileptik tedavi başlanmadığı, 2'sine (%4.1) ise tedavi verildiği halde ailelerinin düzenli kullanmadığı öğrenildi. Başlangıçta antiepileptik tedavi başlanan 33 (%67.3) hastanın akut tedaviden fayda gördüğü, 6 hastanın ise (%12.2) fayda görmediği saptandı (Grafik 1).



Grafik 1. Akut dönemde antikonvülzan tedavi ve fayda görme oranları

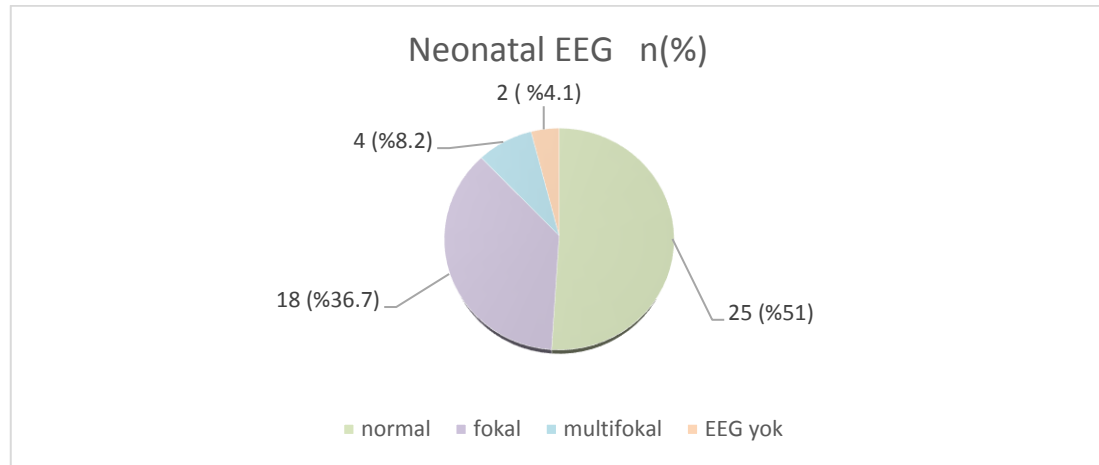
Toplamda 36 hastaya transfontanel USG, 7 hastaya BT ve 30 hastaya takipte beyin MRG yöntemleri uygulanmıştır. Hastaların takipleri esnasında yapılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ve sonuçları tablo 11'te gösterilmiştir. Beyin MRG sonuçları, korpus kallosum atrofisi ve serebellum atrofisi (n=1); bazal gangliyonlarda hiperintensite

(n=1); periventriküler lökomalazi (n=1); oksipital bölgede hipoglisemiye sekonder değişiklikler (n=1); kanama sekeli (n=2); hipoglisemi sekeli (n=1); hipoksik iskemik değişiklikler (n=1); sinüs ven trombozu ve enfarkt alanı (n=1); hipomyelinizasyon (n=1); ensefalomalazi (n=1); holoprozensefali ve korpus kallosum agenezisi (n=1; arteriyel iskemik enfarkt sekeli (n=1) şeklindedir.

Tablo 11. Hastaların nörogörüntüleme sonuçlarının karşılaştırması

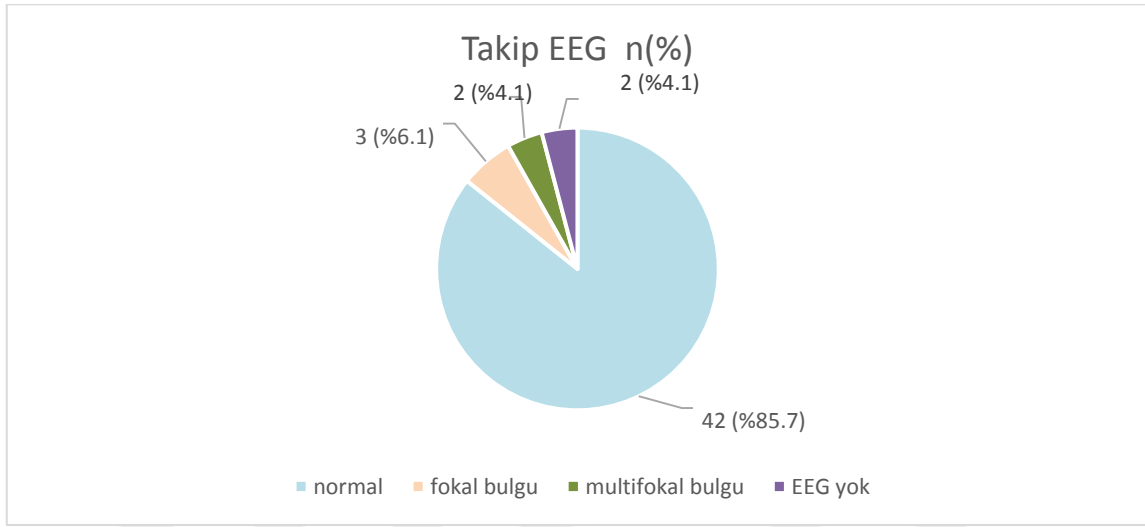
Radyolojik görüntüleme	Normal n (%)	Anormal n (%)	Yok n(%)
USG	30 (%61.2)	6 (%12.2)	13 (%26.5)
BT	3 (%6.1)	4 (%8.2)	42 (%85.7)
MRG	17 (%37.7)	13 (%26.5)	19 (%38.8)

Neonatal dönemde 49 hastanın 2 (%4.1)'sine EEG çekilmediği saptandı. Hastaların EEG bulguları fokal, multifokal, normal bulgular olarak gruplara ayrıldığında; 18 (%36.7)'inde fokal bulgu; 4 (%8.2)'ünde multifokal bulgu olmak üzere 22 (%44.9)'sinde EEG anormalliği saptandı. 25 (%51) hastanın da EEG'lerinin normal olduğu görüldü (Grafik 2).



Grafik 2. Neonatal EEG bulguları dağılımı

Hastaların takip EEG bulguları incelendiğinde; sadece 2 hastaya (%4.1) takipte EEG yapılamadığı görüldü. 3 (%6.1) hastanın EEG'sinde fokal bulgu ve 2 (%4.1) hastanın EEG sinde multifokal bulgu olmak üzere toplam 5 (%10.2) hastada EEG anormalliği olduğu saptandı. 42 (%85.7) hastanın ise EEG bulgularının normal olduğu görüldü (Grafik 3).



Grafik 3. Takip EEG bulguları dağılımı

Takipte hastaların %77.6 (n=38)'sinde epilepsi gelişmediği, %22.4 (n=11)' inde postneonatal epilepsi geliştiği görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların postneonatal epilepsi oranları

Epilepsi gelişmesi	n (%)
Var	11 (%22.4)
Yok	38 (%77.6)
Toplam	49 (%100)

Hastaların %49 (n=24)'ünün Bayley II testlerinin normal olduğu, %14.3 (n=7)'sinin anormal olduğu, %36.7 (n=18)'sinin ise Bayley II testinin olmadığı saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Bayley II test sonuçları

Bayley II	n (%)
Normal	24 (%49)
Anormal	7 (%14.3)
Bilinmeyen	18 (%36.7)
Toplam	49 (%100)

Takip nörolojik muayene bulgularında 32 hastanın (%65.3) normal nörolojik muayene bulgularının olduğu, 9 hastanın (%18.4) hafif; 3 hastanın (%6.1) orta; 5 hastanın (%10.2) ağır nörolojik defisitlerinin olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. En son nörolojik muayene bulguları

En son nörolojik muayene	n (%)
Normal	32 (% 65.3)
Hafif	9 (%18.4)
Orta	3 (%6.1)
Ağır	5 (%10.2)
Toplam	49 (%100)

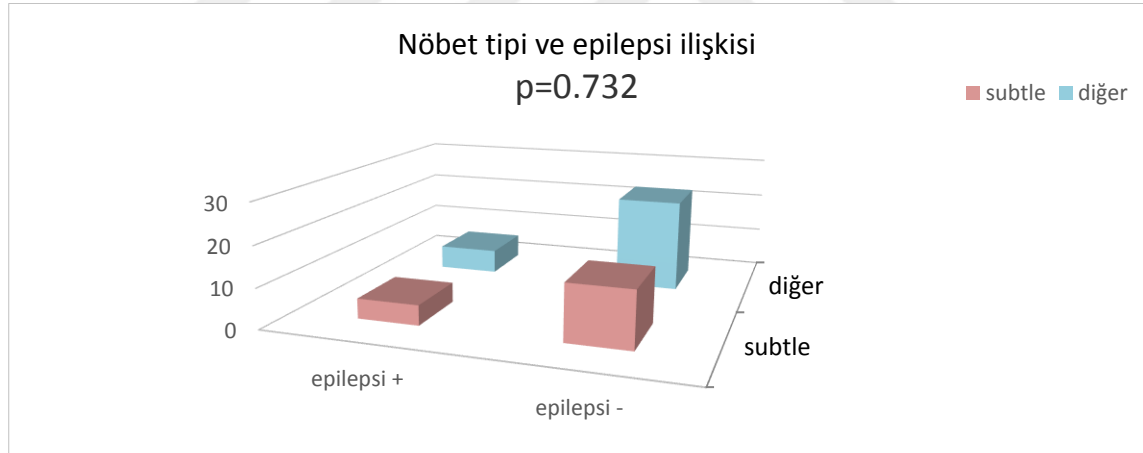
Hastaların cinsiyetleri ve epilepsi gelişmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, 35 erkek hastadan 6 (%17.1)'sında epilepsi geliştiği; 14 kız hastadan 5 (%35.7)'sinde postneonatal epilepsi geliştiği görüldü. Cinsiyet ve epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.254$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların cinsiyet ve epilepsi gelişmesinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Epilepsi + n(%)	Epilepsi - n(%)
Erkek	6 (%17.1)	29 (%82.9)
Kız	5 (%35.7)	9 (%64.3)

p=0,254

Nöbet şekli subtile nöbetler ve diğerleri şeklinde gruplandığında, epilepsi gelişmesi ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Subtle nöbeti olan 19 hastanın 14 (%73.7)'ünde epilepsi gelişmediği, 5 (%26.3)'ünde epilepsi geliştiği; diğer gruptaki 29 hastadan 23 (%79.3)'ünde epilepsi gelişmediği, 6 (%20.7)'sında ise epilepsi geliştiği görüldü (p=0.732) (Grafik 4).



Grafik 4. Nöbet tipi ve epilepsi ilişkisinin değerlendirilmesi

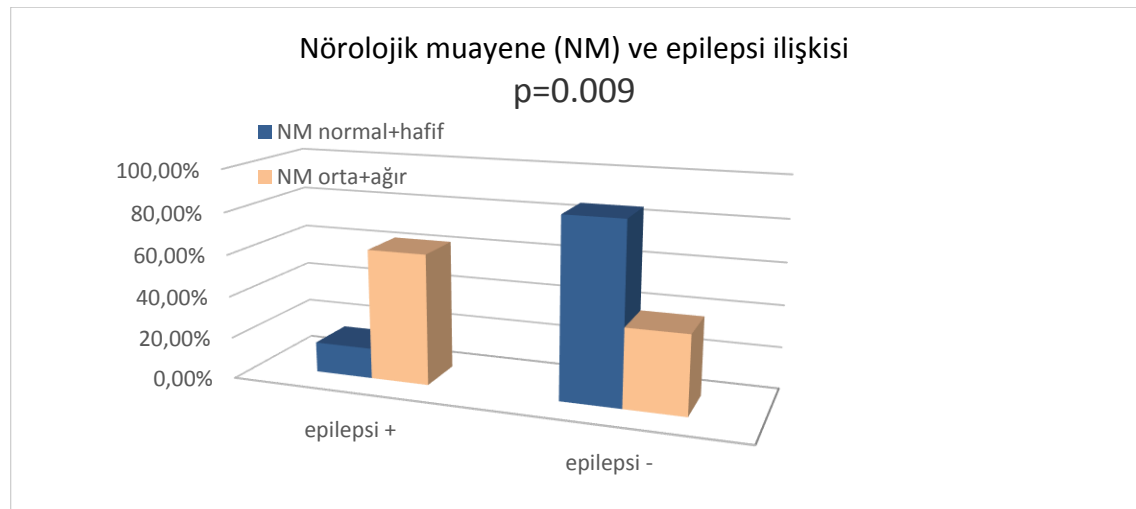
Bayley II testi yapılmış olan hastaların sonuçları ile epilepsi gelişmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.17$) (Tablo 16).

Tablo 16. Bayley II testi sonuçları ve epilepsi gelişmesi ilişkisi

Bayley II	Epilepsi + n(%)	Epilepsi - n(%)
Normal	6 (%25.0)	18 (%75.0)
Anormal	4 (%57.1)	3 (%42.9)

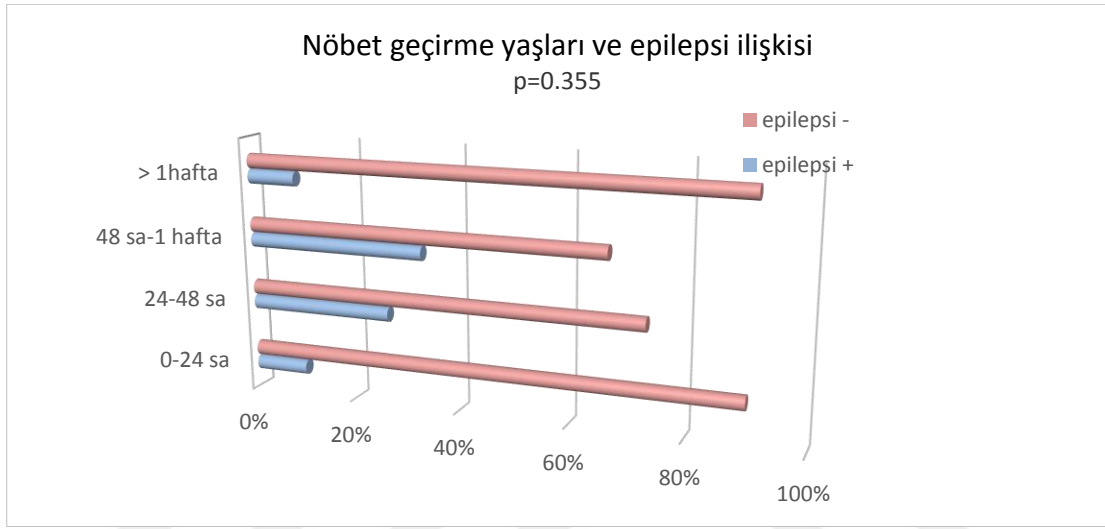
$p=0.17$

Hastaların poliklinik son takiplerinde yapılan nörolojik muayeneleri normal+hafif bozukluk / orta+ağır bozukluk şeklinde gruplandığında, epilepsi gelişmesi ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nörolojik muayenesi normal+hafif bozukluk olan 41 hastanın %85.4 ($n=35$)'ünde epilepsi gelişmediği, orta+ağır bozukluk olarak değerlendiren 8 hastanın ise %62.5 ($n=5$)'inde epilepsi geliştiği görüldü ($p=0.009$) (Grafik 5).



Grafik 5. Nörolojik muayene (NM) ve epilepsi ilişkisi

Nöbet geçirme yaşları ile epilepsi gelişmesi arasında bir ilişkiye istatistiksel olarak rastlanmadı. 0-24 saat aralığında nöbet geçiren grubun %90'ında, 24-48 saat aralığında nöbet geçiren grubun %73.3'ünde, 48 saat-1 hafta aralığında nöbet geçiren grubun %66.7'sinde, 1 haftadan sonra nöbet geçiren grubun %90.9'unda epilepsi gelişmediği görüldü ($p=0.355$) (Grafik 6).



Grafik 6. Nöbet geçirme yaşları ve epilepsi ilişkisi

En son nörolojik muayene ile nöbet zamanları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.256$) (Tablo 17).

Tablo 17. Nöbet geçirme zamanlarının nörolojik muayene bulguları ile ilişkisi

Nöbet zamanı	NM normal+hafif n(%)	NM orta+ağır n(%)
0-24 sa	9 (%90.9)	1 (%10.0)
24-48 sa	14 (%93.3)	1 (%6.7)
48 sa-1 hafta	8 (%66.7)	4 (%33.3)
>1 hafta	10 (%90.9)	1 (%9.1)

NM: nörolojik muayene ($p=0.256$)

Hastaların saptanmış etyolojisi olması ve en son nörolojik muayenesi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,020$). Nörolojik muayenesi orta+ağır bozukluk olan 8 hastanın tamamında etyolojik bir faktörün tespit edildiği, nörolojik muayenesi normal+hafif bozukluk olan 41 hastanın ise 18 (%43.9)'inde etyolojik bir faktörün tespit edilemediği görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Etyolojik faktörler ile nörolojik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesi

NM	Etyoloji var n(%)	Etyoloji yok n(%)
Normal+hafif	23 (%56.1)	18 (%43.9)
Orta+ağır	8 (%100)	0 (%0)

NM : nörolojik muayene ($p=0.020$)

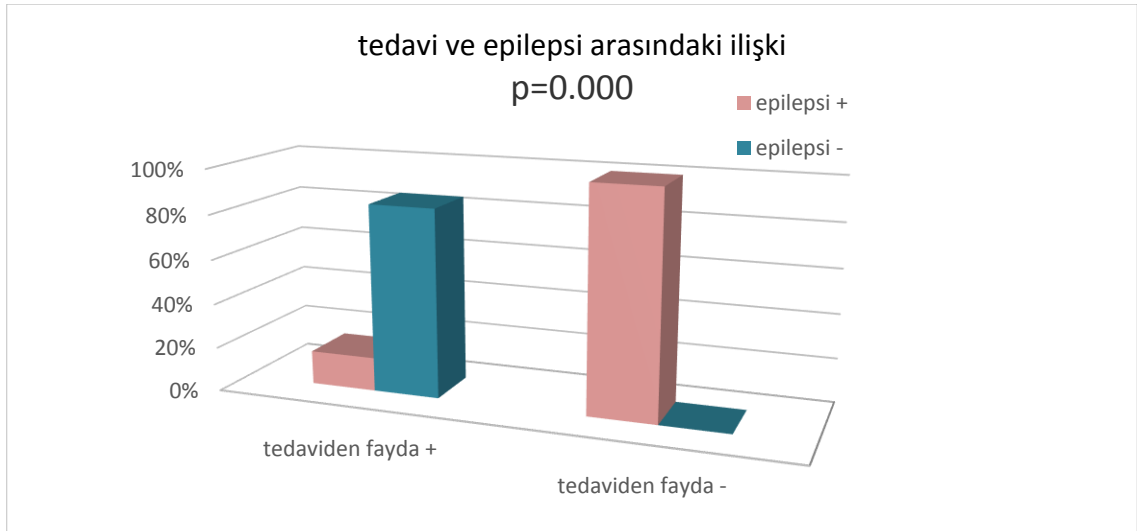
Hastaların bakılan etyolojik tetkiklerinde saptanan bir sonuç olması veya olmaması ile epilepsi gelişmesi arasında bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı ($p=0.070$) (Tablo 19).

Tablo 19. Etyolojik faktörler ile epilepsi gelişmesinin birlikte değerlendirilmesi

Epilepsi	Etyoloji var n(%)	Etyoloji yok n(%)
Var	9 (%90)	1 (%10)
Yok	22 (%56.4)	17 (%43.6)

($p=0.070$)

Hastaların aldıkları akut tedaviden fayda görmeleri ve epilepsi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başlanan ilk antiepileptik tedaviden fayda görmeyen 6 hastanın tamamında epilepsi geliştiği, fayda gören 33 hastanın ise 28 (%84.8)'inde epilepsi gelişmediği saptandı ($p=0.000$) (Grafik 7).



Grafik 7. Tedavi sonuçları ile epilepsi arasındaki ilişki

Hastaların ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntülemeleri karşılaştırıldığında bulgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ultrasonografi bulgusu anormal olan 3 hastanın 2(%66.7)'sinin magnetik rezonans görüntüleme bulgusu normal olarak tespit edildi. Bulguların karşılaştırılması ile ilgili veriler Tablo 20'te verilmiştir (p=1.000).

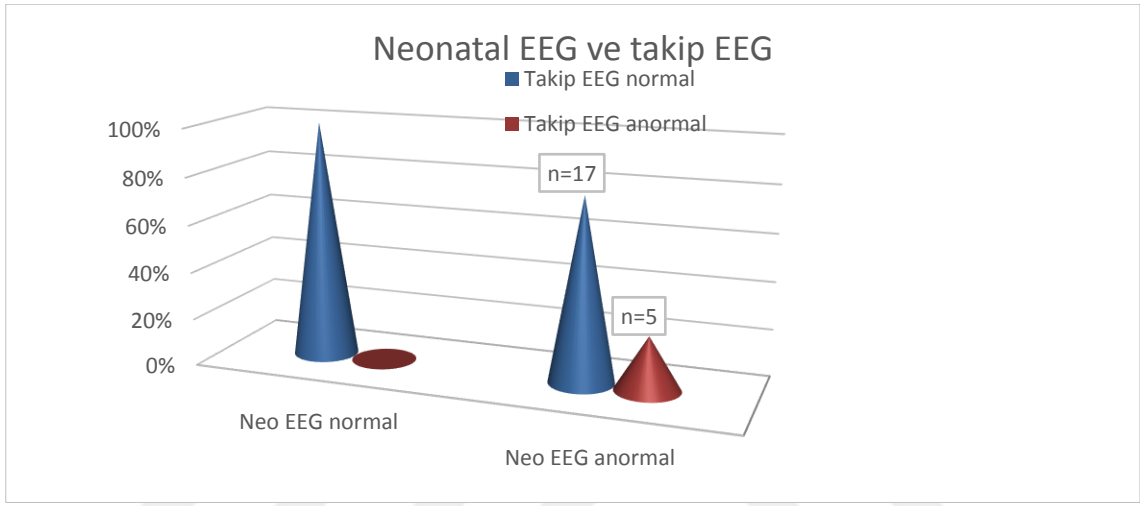
Tablo 20. USG ve MRG bulgularının karşılaştırılması

USG bulguları	MRG bulguları normal	MRG bulguları anormal
normal	12 (%80)	3 (%20)
anormal	2 (%66.7)	1 (%33.3)

(p=1.000)

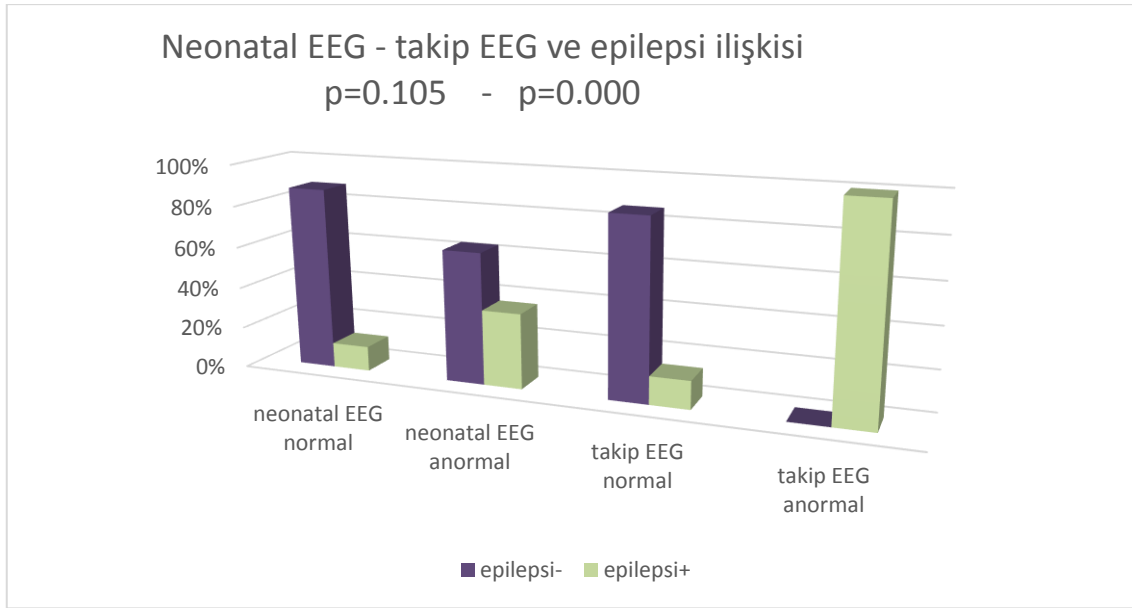
Hastaların ultrasonografi bulguları ile epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. USG bulguları normal olan 30 hastanın 4 (%13.3)'ünde epilepsi geliştiği; 26 (%86.7)'sında epilepsi gelişmediği görüldü. USG bulguları anormal olan 6 hastanın ise 2 (%33.3)'sinde epilepsi geliştiği; 4 (%66.7)'ünde epilepsi gelişmediği görüldü (p=0.256).

Neonatal dönemde yapılan ve takipte son dönemde yapılan EEG bulguları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.000$). Neonatal EEG'leri normal olan hastaların %100'ünün takip EEG'lerinin de normal olduğu, fokal-multifokal bulgu saptanan grubun ise % 77.3 ($n=17$)'ünün takip EEG'lerinin normal olduğu saptandı (Grafik 8).



Grafik 8. Neonatal EEG ve takip EEG bulgularının karşılaştırılması

Neonatal EEG bulguları ve epilepsi görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaz iken ($p=0.105$); takip EEG bulguları ile epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takip EEG sonuçlarının anormal olduğu 5 hastanın tamamında epilepsi görüldüğü, normal olan 44 hastanın ise 38 (%86.4)'inde epilepsi görülmediği tespit edildi ($p=0.000$) (Grafik 9).



Grafik 9. Neonatal EEG - takip EEG ve epilepsi ilişkisi

Neonatal EEG ve son nörolojik muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. EEG'si normal olan 25 hastadan 24 (%96)'ünün nörolojik muayenesi normal+hafif bozukluk olarak tespit edilmişti. Neonatal EEG ve son nörolojik muayene bulguları ile ilgili veriler tablo 21'te gösterilmiştir (p=0,040).

Tablo 21. Neonatal EEG ve nörolojik muayene bulgularının karşılaştırılmalı değerlendirilmesi

Neonatal EEG	NM normal+hafif	NM orta+ağır
normal	24 (%96)	1 (%4)
anormal	16 (%72.7)	6 (%27.3)

NM : nörolojik muayene (p=0.040)

Neonatal EEG bulguları ile hastaların MRG bulguları kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Neonatal EEG'si normal olarak yorumlanan 10 hastadan 6 (%60)'sının MRG bulgusu normal tespit edildi. Neonatal EEG'si anormal olarak saptanan 18 hastanın 10 (%55.6)'unun ise MRG bulgusu normal tespit edildi (p=1,000) (Tablo 22).

Tablo 22. Neonatal EEG bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması

Neonatal EEG	MRG normal	MRG anormal
normal	6 (%60.0)	4 (%40.0)
anormal	10 (%55.6)	8 (%44.4)

(p=1.000)

Hastaların takip EEG bulguları ile MRG karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Takip EEG'si normal olan 25 hastanın 15 (%60)'inde MRG bulgusu normal iken, takip EEG'si anormal saptanan 5 hastanın 2 (%40)'sinde MRG bulgusu normal olarak saptandı (p=0.628) (Tablo 23).

Tablo 23. Takip EEG bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması

Takip EEG	MRG normal	MRG anormal
Normal	15 (%60.0)	10 (%40.0)
Anormal	2 (%40.0)	3 (%60.0)

(p=0.628)

Hastaların takip EEG bulguları ve son nörolojik muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Takip EEG bulguları normal olan ve anormal olan grubun her ikisinde de nörolojik muayeneleri normal+hafif bozukluk olan hasta sayısı çoğunlukta saptandı (p=0.182). Ayrıntılı veriler tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. Takip EEG bulguları ve nörolojik muayene bulgularının karşılaştırılması

Takip EEG	NM normal+hafif	NM orta+ağır
Normal	38 (%86.4)	6 (%13.6)
Anormal	3 (%60.0)	2 (%40.0)

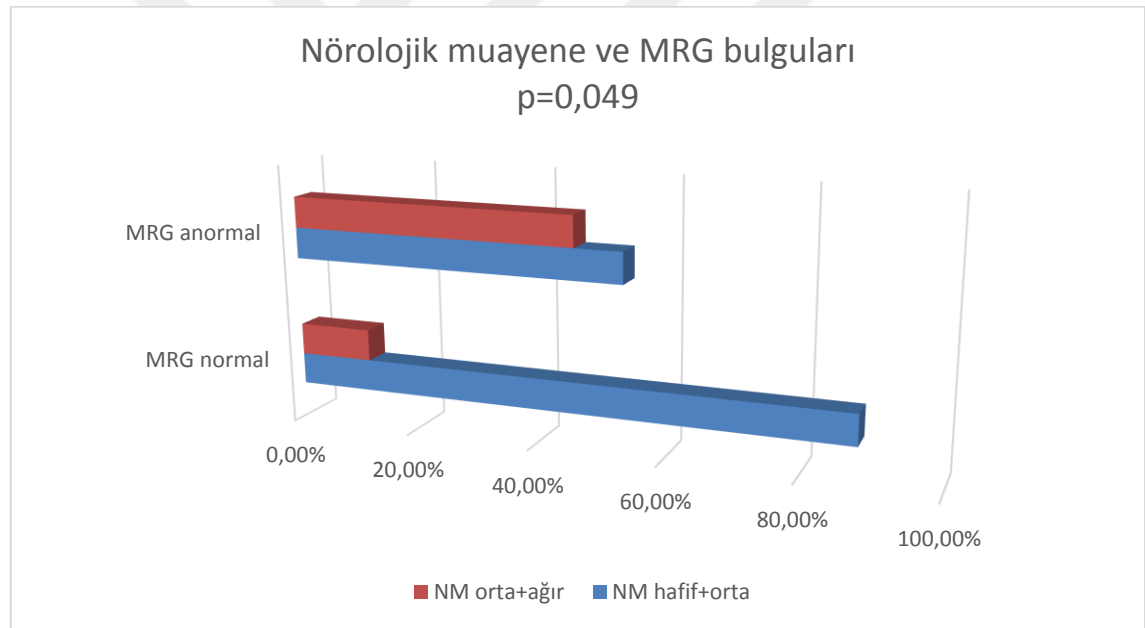
NM: nörolojik muayene (p=0.182)

Hastaların en son nörolojik muayene bulguları ile MRG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. MRG bulguları normal olan hastaların %88.2'sinde nörolojik muayeneleri normal+hafif bozukluk şeklinde olduğu görüldü ($p=0.049$). Ayrıntılı veriler tablo 25'de ve grafik 10'da verilmiştir.

Tablo 25. Nörolojik muayene bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması

MRG	NM normal+hafif	NM orta+ağır
normal	15 (%88.2)	2 (%11.8)
anormal	7 (%53.8)	6 (%46.2)

NM: nörolojik muayene ($p=0.049$)



Grafik 10. Nörolojik muayene bulguları ve MRG bulgularının karşılaştırılması

Bayley II testi yapılan hastalar ile bu hastaların en son nörolojik muayeneleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bayley II testi normal ve anormal olan grubun her ikisinde de nörolojik muayenesi normal+hafif bozukluk olan hasta sayısı çoğunlukta yer almaktaydı ($p=0.212$). Ayrıntılı veriler tablo 26'de gösterilmiştir.

Tablo 26. Bayley II testi ve nörolojik muayene bulgularının ilişkisi

Bayley II	NM normal+hafif	NM orta+ağır
Normal	22 (%91.7)	2 (%8.3)
Anormal	5 (%71.4)	2 (%28.6)

NM: nörolojik muayene (p=0.212)

Hastaların MRG bulguları ile epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı. MRG bulguları normal olan grubun %70.6'sında epilepsi görülmemişken, anormal olan grubun %61.5'inde epilepsi görülmediği tespit edildi (p=0.705) (Tablo 27).

Tablo 27. MRG bulguları ile epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki

MRG	Epilepsi +	Epilepsi -
Normal	5 (%29.4)	12 (%70.6)
anormal	5 (%38.5)	8 (%61.5)

(p=0.705)

5.TARTIŞMA

Yenidoğan konvülziyonları, yenidoğan döneminde akut nörolojik hastalıkların en yaygın semptomlarından biridir (2). Diğer yaş gruplarına göre yenidoğan dönemi konvülziyon riskinin en yüksek olduğu dönemdir (7,8).

Yenidoğan konvülziyonları ve takibi ile ilgili 1954-2013 yılları arasında 4'ü popülasyon, 40'ı hastane bazlı toplam 44 çalışma mevcut olup bu çalışmaların meta analizi sonucunda 4538 yenidoğan konvülziyonlu bebeğin sonrasında %17.9'unda postneonatal epilepsi geliştirdiği saptanmıştır (75). Literatürde yenidoğan nöbetlerinin epilepsi ve nörogelişimsel prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koyabilmek için skorlama sistemi geliştirmeye çalışan yayınlar bulunmaktadır. İlk olarak 35 yıl önce klinik olarak yenidoğan nöbeti tariflenmiş hastalarda Ellison's skorlama sistemi düzenlenmiştir (76). İkinci olarak Pisani'nin skorlama sisteminde ise sadece preterm infantlarda tekrarlayan EEG çekimleri ile konfirme edilmiş yenidoğan konvülziyonlu hastaların, nöbetleri başladıktan sonraki ilk günlük olumsuz sonuç risklerini tariflemek için geliştirilmiştir (77). Garfinkle'ın skorlama sistemi ise term hastalarda klinik veya EEG onaylı yenidoğan nöbetlerini kapsamaktadır (78). Biz çalışmamızda term yenidoğanlarda EEG onaylı olan veya olmayan, klinik bazlı yenidoğan nöbetlerini dahil ettik. Retrospektif olarak yaptığımız Ocak 2010 - Aralık 2014 tarihleri arasında miadında doğan, doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayıp, yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan, en az 1 yıl takibimizde kalan hastalar dahil edildi. Preterm doğum öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Bizim çalışmamızda esas olarak postneonatal epilepsi gelişimi üzerindeki risk faktörleri üzerinde duruldu. Bu çalışmada interiktal EEG kayıtları olan ancak esas olarak

klirik olarak nöbeti gözlenen yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Yani neonatal EEG’de anormal bulgusu olan ve olmayan; ancak klinik nöbeti olan 49 term yenidoğanın takipte postneonatal epilepsi geliştirme oranının %22.4 olduğu saptandı. Bazı hastane tabanlı yapılan çalışmalarda klinik tanı ile desteklenen neonatal nöbetlerden sonra epilepsi gelişme oranı %41.3 (16) ve EEG ile onaylanmış olanlarda ise %37.5 (18) olmasına rağmen, epilepsi hastaların %18-25 inde rapor edilmiştir (19) (20). Preterm infantlarda bu insidans %17 iken , term infantlarda ise %30 olarak gösterilmiştir (3). Clancy ve Legido ocukluk ağı epilepsilerini incelediği bir çalışmada, normal popülasyonda epilepsi oranı %0.05 iken; yenidoğan nöbeti geçirenlerde bu oranın %50 olduğunu söylemişlerdir (18). Neonatal nöbetlerden sonra epilepsi gelişmesine dair tahminler oldukça geniş bir aralıktaki olup (%16 - %56), bu oranlar çalışmalarda seçilen kriterlere ve izlem suresine göre değişmektedir (6). Buna kıyasla Avrupa’daki adölesan ve çocuklara bakıldığında genel popülasyonda bu insidans 100000’de 70 olarak saptanmıştır (17).

Yenidoğan nöbeti geçiren hastaların büyük çoğunda (%70.8) ilk bir yılda spontan tekrarlayıcı nöbetler grldğu çalışmalarda gösterilmiştir (4). Buna rağmen çalışmaların çoğunda hasta izlem suresinin kısıtlı olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda takip sureleri bir yıldan daha kısadır (79). Çalışmamızda hastaların ortalama takip suresi 19.8 ay olarak saptandı. Epilepsi gelişimini gözlemlemek, yenidoğan konvülziyonlarının çocukluk ve adölesan dönemdeki etkilerini incelemek için bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardaki gözlem surelerinin kısıtlılığı (4,80) birçok çalışmada kısıtlanmaya yol açmıştır. Özellikle postneonatal epilepsi tanımı değişmekle birlikte kimi çalışmalarda, düzeltilmiş yaşı 3 aydan uzun sureli yenidoğan döneminde başlamış ve devam eden tekrarlayan nöbetleri olanlar, antiepileptik tedavisi kesilemeyen yenidoğanlar, yenidoğan dönemi sonrasında nöbetleri yeniden başlayanlar, takip Rutin EEG’de epileptik diken/keskin dalgaları olup

kronik antikonvülzan tedaviye ihtiyaç duyanlar bu grup içerisinde tanımlanmıştır. Özellikle postneonatal epilepsi gelişim riski (%68.5) (yaklaşık 3/4'ü) ilk 1 yıl içerisinde yüksek bulunmuştur. Geri kalan 1 / 4'inin ilk 5 yılda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. İleri yaşlarda ve adölesan dönemi sonrasındaki epilepsi gelişimi ile ilişkilendirilememiştir (75).

Takibimizde olan hastalar 35 (%71.4)'i erkek, 14 (%28.6)'ü kız olmak üzere 49 hastaydı. erkek:kız oranı:2.5:1 olarak saptandı. Pisani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların cinsiyetleri hemen hemen benzer sayıda olduğu görülmüştür (36 erkek, 40 kız hasta) (81). Kutı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 41 (%74.5) erkek ve 14 (%25.4) kız cinsiyetli hastaya yer vermiş olup; kız:erkek oranı ise 2.9:1 olarak saptanmıştır (82). Malik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak neonatal konvülziyonların erkeklerde (%61.4) kızlardan (%38.6) daha fazla olduğunu bulmuştur (83). Fakat çalışmaların birçoğunda preterm ve term infantlar birlikte çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamız gibi sadece term infantları inceleyen bir çalışmada 232 infanttın 139'u erkek, 93'ü kız olarak saptanmıştır (84). Çalışmamızda hastaların cinsiyetleri ve epilepsi gelişmesi arasındaki ilişkiye baktığımızda, 35 erkek hastadan 6 (%17.1)'sında epilepsi geliştiği; 14 kız hastadan 5 (%35.7)'sinde epilepsi geliştiği; ancak cinsiyet ve epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptandı.

Pisani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yenidoğan nöbetlerinin preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara oranla daha sık görüldüğünü, prematürite ile birlikte düşük doğum ağırlığının yenidoğan nöbetleri için predispozan bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (81). Ayrıca Scher MS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preterm hastalarda (%17), termilere oranla (%30) daha az oranda epilepsi geliştiği gösterilmiştir

(3). Diğer birçok çalışmada da term yenidoğanların pretermilere göre daha iyi prognozlu olduğu belirtilmiştir (20,72,76). Çalışmamızın dizaynında term ve doğumsal hipoksik iskemik olmayan yenidoğanların konvülziyonları dahil olduğundan preterm yenidoğan konvülziyonları ile karşılaştırma olanağımız olamamıştır.

Takip ettiğimiz hastaların %20.4 (n=11)'ü 0-24 saatlik zaman diliminde, %30.6(n=15)'sı doğumdan sonraki 24-48 saatlik zaman diliminde, %24.5 (n=12)'i 48 saat-1 hafta arası dönemde, %22.4 (n=11)'ü 1 haftadan sonraki dönemde, nöbet geçirmiş olduğu saptandı. Hastaların nöbet geçirme yaşları ile epilepsi gelişmesi ve son nörolojik muayeneleri arasında anlamlı bir ilişkiye istatistiksel olarak rastlanmadı. Garfinkle ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise yaşamın ilk gününde ve 3. Gününden sonra nöbet geçiren hastaların, 2. ve 3. Gün nöbet geçiren hastalara göre daha kötü sonuçları olduğunu bulmuşlardır. İlk gün geçirilen nöbetlerin hemorajisi olan yenidoğanlardansa intrapartum asfiksisi olan hastalarda daha çok olduğunu görmüşlerdir (78).

Başlangıçta semiyoloji ve prognoz arasındaki ilişki, yenidoğan nöbetlerinin kliniği bağlamında raporlanmıştı ve tonik nöbetlerin zayıf prognoz ile ilişkisi bildirilmişti (85,86). Daha sonraları yoğun bakım serileri bazlı bir çalışmada subtle ve generalize tonik nöbetlerin kötü prognoza işaret ettiği (87), pretermelerde generalize myoklonik nöbetlerin yüksek mortalite taşıdığı raporlandı (10). Tam tersi olarak da termlerde yüz tutulumu olmayan klonik nöbetlerin olumlu prognozlu olduğu bulundu (10). Retrospektif çalışmamızda hasta dosyalarında nöbet tiplerini içeren veriler yeterli olmadığından, gruplamamızı sadece subtle nöbetler ve diğerleri olarak gruplandırmak zorunda kaldık. Subtle tipinde nöbet geçiren hasta sayısının 19 (%39.6), diğer nöbet tiplerindeki hasta sayısının ise 29 (%60.4) olduğu saptadık. Çalışmamızda nöbet tipi ve epilepsi arasında anlamlı ilişki saptanmaması, literatürde de hastaların nöbet tipi ve buna bağlı prognoz

arasında ilişki saptanamamasına benzer olarak tespit edildi (72,81). Ancak Garfinkle ve Shevell'in yapmış olduğu çalışmada nöbet tipi ve nörolojik seyir arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuşlardır. Subtle, multifokal klonik, tonik veya myoklonik nöbet geçiren hastaların %71'inde, fokal klonik nöbetlerin ise sadece %23'ünde kötü prognoz görmüşlerdir (78).

Birçok çalışmada nöbet etyolojisinin prognoz üzerinde en önemli etken olduğu gösterilmiştir (20,72,88-90). Sıklıkla asfiksi ve serebral hemorajinin daha zayıf bir prognoza yol açtığı düşünülmektedir. Serebral disgenezi, global hipoksik iskemik ensefalopati ve santral sinir sistemi enfeksiyonları zayıf prognoza yol açan diğer etyolojik nedenlerdendir (72,91). Literatürde yenidoğan konvülziyonu etyolojisinde en sık sebep olarak perinatal asfiksi tariflenmiş olup oranlar %30-53 aralığında verilmiştir (10). Tekgül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etyolojide en sık (%40) olarak global hipoksi-iskemi yer almaktadır. Diğer etyolojik faktörler ise sırasıyla fokal hipoksi-iskemi (%18); intrakranial kanama (%17); serebral disgenezi (%5); geçici metabolik bozukluk (%3); enfeksiyonlar (%3); kalıtsal metabolik hastalıklar (%1); bilinmeyen nedenler (%12) olarak belirtilmiştir (72). Hastanemiz yenidoğan kliniği, hipoksi ile doğan hastalara hipotermi tedavisi uygulayan referans böyle hastanelerinden biri olduğundan, çok sayıda hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğan takip edilmektedir. Diğer etyolojik nedenlere göre sayıca çok fazla hipoksik iskemik ensefalopati hastası olabileceğinden, bu çalışmaya doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati tanısı olmayan yenidoğan konvülziyonları dahil edilmiştir. Lai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da etyoloji ve nöbet arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (84). Benzer olarak çalışmamızda nöbet etyolojisi saptanması ve takipte epilepsi geliştirme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Etolojide rol oynayan geçici metabolik hastalıkların iyi prognozlu

olduğu belirtilmiştir. Metabolik hastalıklar arasında sadece uzamış semptomatik hipoglisemi ağır bozukluklarının gelişmesi ile ilgilidir (92). Başvuru anındaki etyolojik sebeplere baktığımızda ise en sık hipoglisemiye bağlı nöbet geçiren hastaların yer aldığını gördük. 11 hipoglisemi hastasının 4'ünde(%36) ileri dönemde epilepsi geliştiği görüldü. Hipoglisemili hastalarımızdan takipte 2 tanesine hiperinsulinemik hipoglisemi tanısı konuldu. Piridoksin eksikliği geç dönemde gelişme ve kognitif gerilikle ilişkilidir, fakat erken tanı ve tedavi uygun bir oynamaktadır (93). Menenjit ve ensefalit olumsuz nörogelişimsel prognozla gidebilir. Primer subaraknoid kanama neredeyse genellikle olumlu prognoza sahiptir (94). Yaptığımız çalışmada 1 meningoensefalit ve 1 ensefalitli hastanın takibinde nörolojik muayenelerinin normal olduğu ve epilepsi gelişmediği görüldü. Ayrıca subaraknoid kanaması olan 1 hastanın takibinde epilepsi geliştiği ve nörolojik muayenesinde anormallik olduğu görüldü. Çalışmamızda etyolojide bir faktör olup olmaması ile hastaların takipteki nörolojik muayene bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptandığını gördük. Nörolojik muayene bulgusu orta-ağır bozukluk şeklinde olan hastaların tamamında etyolojide bir faktörün rol oynadığını saptadık. Ayrıca kontrollerde nörolojik muayenesi normal veya hafif bozukluk olan hastaların %85.4'ünde epilepsi gelişmediğini, orta ve ağır bozukluk olanların ise %62.5'lik kısmında epilepsi geliştiğini tespit ettik. Nörolojik muayeneleri ve epilepsi gelişmesi arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde ettik.

Literatüre baktığımızda EEG bulguları ve MR/BT görüntüleri yenidoğan nöbetlerinde prediktif faktör olarak gösterilmiştir (1,8,72,78). Çalışmalarda USG bulgularının maliyet-etkin olduğu, non-invaziv bir yöntem olduğu belirtilmiş olup, ayrıca oldukça sensitif ve nörolojik prognozu belirlemede yararlı olduğu söylenmiştir (95-97). Normal görüntüleme sonuçları olan hastaların, ağır görüntüleme sonuçları olan hastalara

göre daha iyi prognozlarının olduğu belirtilmiştir (98). Literatürde MR ve BT görüntülemelerinde diffüz anormallikleri, olumsuz prognoz ile %100 ilişkili ve bunların %66'sında epilepsi geliştiğini gösteren çalışma mevcuttur (99). Retrospektif olarak baktığımız bizim hasta dosyalarımızda %26.5 oranında hastaların USG'lerinin %38.8'inde ise MR görüntülemelerinin çeşitli sebeplerle yapılmadığı görüldü. Bu sebeplerle çalışmamızda USG bulguları ile takipte yapılan MRG bulguları ve epilepsi gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca neonatal ve takip EEG'leri ile MR görüntülemeleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı.

Hastaların EEG çekimleri sıklıkla interiktal EEG kaydı şeklindedir. EEG anormalliklerinin kötü prognoz ile ilişkili güçlü bir prediktor etken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (77,99-102). Bazıları multifokal EEG anormallikleri ve prognoz arasında bir ilişki olduğunu tespitlemişlerdir (103,104). Pisani ve arkadaşları ilk iki haftada tekrarlayıcı EEG görüntülerinin tanıda destekleyici olduğunu belirtmişlerdir. Hastalarında EEG'de ağır ya da orta anormallik olanların büyük çoğunluğunda (%75) mortalite ve diğer kötü prognozların görüldüğü tespit edilmiştir (81). Tekgül ve arkadaşları EEG'sinde orta ve ağır bozukluğu olan hastaların %82'sinin kötü prognozu olduğunu (72), Garfinkle ve Shevell ise orta ve ağır EEG bozukluklarının serebral palsi, epilepsi ve gelişme geriliği ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (78). Yıldız ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise EEG'de ağır bozukluk ile kötü prognoz arasında %100 ilişki olduğunu, orta bozuklukta %85, normal veya hafif bozuklukta ise %47 oranında kötü prognoz görüldüğünü belirtmişlerdir. Orta ve ağır EEG bozukluklarının epilepsi, gelişimsel gerilik ve serebral palsi için önemli bir prognostik faktör olduğunu söylemişlerdir (105). Çalışmamızda yenidoğan döneminde yapılmış EEG bulguları ile takipte yapılmış EEG bulguları karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Yenidoğan EEG'si normal yorumlanmış hastaların tamamının kontrol EEG'lerinin de normal olarak tespit edildiği görüldü. Neonatal EEG'sinde fokal veya multifokal bozukluk saptanan hastaların kontrol EEG'lerinde %22.7'sinde bozukluğu devam ettiği gözlemlendi. Ayrıca neonatal EEG'sinde normal olarak raporlanan hastaların %96'sının nörolojik muayenesinin normal veya hafif bozuk olduğu saptandı. Takip EEG bulgusu normal olarak yorumlanan hastaların %86.4'ünün nörolojik muayenesinde normal ve hafif bozukluk saptandı. Neonatal EEG bulguları ve epilepsi görülmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaz iken; takip EEG bulguları ile epilepsi gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takip EEG'si normal olarak tespit edilen hastaların %86.4'ünde epilepsi gelişmediği gözlemlendi. Benzer olarak Monod ve arkadaşlarının yaptığı 270 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada ise (135 term yenidoğan), normal EEG bulgularının iyi prognoz ile, anormal EEG bulgularının ise olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (106). Devamlı monitorizasyon ile yenidoğanlarda nöbet yükünün çoğunluğu gösteren elektriksel nöbetlerin gösterilmesi, ileriki çalışmalarda daha anlamlı olacaktır (107).

Hastalarımızın gelişimsel pediatri polikliniği takiplerinde yapılan Bayley II test sonuçlarında %49 (n=24)'ünün Bayley II testlerinin normal olduğu, %36.7 (n=18)'sinin ise Bayley II testinin olmadığı saptandı. Ayrıca Bayley II test sonuçları ile epilepsi gelişimi ve nörolojik muayene arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Uzamış ve tekrarlayan nöbetlerin birçok çalışmada zayıf prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (89,107-109). Yenidoğan konvülsiyonu geçiren hastalarda nörolojik gelişimin bozulması, sinaptik yeniden organizasyonun başlatılması, değişmiş plastisite, reseptörlerin ve kanalların moleküler yeniden organizasyonu, artmış beyin hasarı ile epilepsi gelişmesi gibi ağır nörolojik defektler olabilmektedir (84).

Hastalarda epilepsi gelişmesi, mental retardasyon ve serebral palsi (4) ile ilişkilidir ve bu ilişki serebral palsili hastalarda rapor edilmiştir ve altta yatan beyin hasarının şiddetinin veya altta yatan etyolojinin göstergesi olabilir. Örneğin hipoksik iskemik ensefalopati ve serebral kanama yenidoğan konvülziyonları ile yakından ilişkilidir ve geçmiş çalışmalarda semptomatik epilepsi, mental retardasyon ve serebral palsi için önemli bir risk faktörü olarak tariflenmiştir (110-112).

Garfinkle ve Shevell, gelişimsel gerilik ile doğum şekli, ilk nöbetin zamanı, EEG bulguları ve nöbet etyolojileri arasında bir ilişki olduğunu raporlamışlardır (78). Tekgül ve arkadaşları çalışmalarında hastaların prognozlarının %72'sinin iyi, % 28'inin ise kötü olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların nörolojik muayene bulgularını hafif-orta-ağır şeklinde sınıflamışlar ve %26 hafif, %6 orta; %22 ağır nörolojik defisit olarak raporlamışlardır (72). Çalışmamızda yenidoğan konvülziyonu ile izlenen hastalarda nörolojik muayenesinde orta ve ağır bozukluk saptananların toplamı %16.3 olarak saptadık. Garfinkle ve Shevell'in çalışmasında gelişimsel gerilik oranı %50.8 (78); Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %52 (105) olarak saptanmıştır.

Hastaların akut dönemde tedaviye yanıtları prognozda etkili bir gösterge olarak öngörülmekle birlikte, nöbetlerin inatçı oluşu ile ilgili değerlendirmelerin önemi, çalışmalar arasında tutarlı bulunmamaktadır. Örneğin bazı yazarlar nöbetleri tedavi etmek için multipl ilaç ihtiyacının olmasını zayıf prognozla ilişkili bulmaktadır (10,85). Bazı çalışmalarda ise yenidoğan nöbetleri doğumdan 48 saat içinde durdurulabiliyorsa ve iki antiepileptikten başka ilaç ihtiyacı olmuyorsa, epilepsi gelişmediğini söylenmiştir (113). Bir kohort çalışmasında, yenidoğanlarda en az iki antiepileptik ihtiyacının olması, ilaç sayısından daha doğru olarak nöbet kontrolünde başarısızlık olması prognoz ile ilişkili olarak tariflenmiştir (114). Akut dönemde antiepileptiklere zayıf yanıt olması olumsuz

prognoz için belirleyici olarak raporlanmıştır (10,11,115). Heide ve arkadaşları da yaptığı bir çalışmada tedaviye rağmen nöbetleri devam eden hastaların zayıf prognozlu olduğunu göstermişlerdir (114). Klinik çalışmalarda geç dönemde bu hastalarda epilepsi geliştiği belirtilmiştir (4,75). Çalışmalarda fenobarbitale yanıtın yokluğu, EEG anormallikleri ile ilişkilendirilmiş olup (116,117), istatistiksel analiz gerçekleştirilmemiş olmasına rağmen yanıt alınan hastaların EEG'leri normal ya da hafif bozukluk şeklinde raporlanmıştır (118). Başlangıçta antiepileptik tedavi başlanan 33 (%67.3) hastanın tedaviden fayda gördüğü, 6 hastanın ise (%12.2) fayda görmediği saptandı. Hastalarımızda sıklıkla ilk başlanan tedavi fenobarbital olmuştur. Piridoksin eksikliği olan hastada ise fenobarbitale ek olarak piridoksin tedavisi başlanmıştır. Literatürdeki sonuçlara benzer olarak, başlanan fenobarbital tedavisine dirençli olan 4 hastada multipl antiepileptik ilaç kullanılmış, 4'ünde de klinik veya EEG ile kanıtlanmış epilepsi gelişimi görülmüştür. Çalışmamızda tedavi başlanan hastalara tedaviden fayda gören grupta epilepsi gelişme oranının (%15.2) düşük olduğunu, tedaviden fayda göremeyen grubun ise tamamının epilepsi geliştirdiğini tespit ettik. Tedavi başlanmaya gerek duyulmayan, nöbetleri tekrar etmeyen hastaların ise tamamında epilepsi gelişmediğini saptadık.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmaya doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayıp, yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan, nöbet durumu EEG ile destekli olan ve olmayan, en az 1 yıl takibimizde kalan 49 hasta alındı (E:K=2.5:1).
- Çocuk nöroloji polikliniğinde hastaların ortalama takip süresi 19.8 ay (12 ay-63 ay) idi.
- En çok hasta sayısı (%30.6) 24-48 saatlik zaman diliminde nöbet geçiren hastalarda yer almaktaydı.
- Nöbet etyolojilerine bakıldığında ilk başvuru anında hastaların %55.1'inde etyolojinin saptanabildiği ve bunların içinde en sık (%22.4) olarak hipoglisemilerin yer aldığı saptandı.
- İleri incelemelerde yapılan MR görüntülemelerle 4 hastaya daha etyolojik aydınlatmada bulunabildiği ve sonuç olarak hastaların toplam %63.2'sinde (n=31) etyolojik bir faktöre rastlanıldığı tespit edildi.
- Hastaların nöbet tipleri subtile ve diğer grup olarak nitelendirildiğinde; subtile grubu 19 (%39.6) hasta, diğer nöbet tipleri 29 (%60.4) hasta içermektedir.
- Hastalara ilk başlanan antiepileptik tedavinin fenobarbital olduğu ve tedavi başlanan grubun %67.3'ünün tedaviden fayda gördüğü saptandı.
- Hastaların cinsiyetleri, nöbet tipleri, nöbet geçirme yaşları, nöbet etyolojisinin varlığı, nörogörüntüleme sonuçları, neonatal EEG bulguları, Bayley II test sonuçları ile postneonatal epilepsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- Neonatal konvülziyonlu, doğumsal hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olmayan term hastaların takipte %22.4'ünde postneonatal epilepsi geliştiği saptanmış olup, epilepsi gelişimi açısından anlamlı kabul edilen parametreler:
 - ❖ Takip nörolojik muayene bulgularının anormal olması ($p=0.009$)
 - ❖ Akut nöbet tedavisine yanıtızsızlık ($p=0.000$)
 - ❖ Postneonatal EEG bulgularının anormal olması ($p=0.000$).



7. KAYNAKLAR

1. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000;55:506-13.
2. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: Saunders, 2008:178–214.
3. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993;91:128-34.
4. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A, Tassinari CA, Seri S. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatr Res*. 2012;72:186-93.
5. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol*. 1984;15:127-34.
6. Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2005. p. 17-38.
7. Frances E. Jensen, Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management *Clin Perinatol*. 2009;36:881. .
8. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112–20. .
9. Lilienfeld AM, Pasamanick B. The association of maternal and fetal factors with the development of cerebral palsy and epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70:93–101.
10. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69:1816–22.
11. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr*. 2009;155:318-23.

12. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ: A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky, *Neurology* 1995;45:724-732. .
13. Ronen GM, Penney S, Andrews W: The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. *J. Pediatr* 1999;134:71-75.
14. Chapman KE, Raol YH, Brooks-Kayal A. Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. *Eur J Neurosci.* 2012;35:1857-65.
15. Connell J, Oozeer R, De Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child.* 1989;64:452–458.
16. Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol.* 2008;23:144-50.
17. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12:245-53.
18. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia.* 1991;32:69-76.
19. Dennis J. Neonatal convulsions: aetiology, late neonatal status and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1978;20:143-8.
20. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics.* 1982;70:165-76.
21. Jensen FE. Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:628–33.
22. Williams PA, Dou P, Dudek FE. Epilepsy and synaptic reorganization in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *Epilepsia* 2004;45:1210–8.

23. Mikati MA, Hani AJ. Neonatal seizures. In Kliegman MR, Stanton FB, Geme III JW, Schor NF editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Elsevier;2015:2849-54. .
24. Lowry OH; Passonneau JV: Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase. J Biol Chem 1966;241:2268-2279. .
25. Clozel M, Daval JL, Monin P, Dubruc C, et al: Regional cerebral blood flow during bicuculine-induced seizures in the newborn piglet: Effect of phenobarbital. Dev Pharmacol Ther 1985;8:189-199 .
26. Mizrahi EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. Neurologic Clinics. 2001;19:427-463.
27. Radvanyi–Bouvet MF, Vallecalle MH, Morel-Kahn F, Relier JP, et al: Seizures and electrical discharges in premature infants. Neuropediatrics 1985;16:143-148.
28. Watanebe K, Hara K, Miyazaki S, Hakamada S, et al. Apneic seizures in the newborn. Am J Dis Child 1982;136:980-984. .
29. Lombrosso CT: Neonatal seizures:A clinician’s overview. Brain Dev 1996;18:1-28.
30. Fenichel GM, Olson BJ, Fitzpatrick JE: Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. Ann Neurol 1980;7:577-582. .
31. Mizrahi EM, Kellaway P: Diagnosis and Management of Neonatal Seizures, Philadelphia: 1998, Lippincott-Raven .
32. Mizrahi EM, Kellaway P: Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology 1987;37:1837-1844. .
33. Volpe JJ. Hypoxic ischemic encephalopathy, in Volpe JJ (ed): Neurology of the Newborn Philadelphia, PA, WB Saunders Company. 2000:331-393.
34. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. Stroke. 2009;40:3415.
35. Roland EH, Hill A. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the premature newborn management and outcome. Neurol Clin 2003;21:48-56.

36. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular and miscellaneous. *Neurology of the Newborn* 5th ed. Philadelphia, Penn: WB Saunders Company. 2008:483-516. .
37. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, Boileau P. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:212-7.
38. Trijbels-Smeulders MA, Kimpen JL, Kollée LA, Bakkers J, Melchers W, Spanjaard L, Wannet WJ, Hoogkamp-Korstanje MA. Serotypes, genotypes, and antibiotic susceptibility profiles of group B streptococci causing neonatal sepsis and meningitis before and after introduction of antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:945-8.
39. May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D; Australasian Study Group for Neonatal Infections. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F324-7.
40. Güngör S, Yalnızoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi* 2007;50:210-225. .
41. Ashwal S. Congenital structural defects. In:Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric Neurology*, 3th edition. St. Louis:Mosby Inc. 1999;234-300. .
42. Carlo WA, Ambalavanan N. Metabolik disturbances. In Kliegman MR, Stanton FB, Geme III JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 th ed. Elsevier;2015:891-895.
43. Carlo WA, Ambalavanan N. The endocrine system. In Kliegman MR, Stanton FB, Geme III JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 th ed. Elsevier;2015:896-98.
44. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Ind J Pediatr* 2008;75:165-9.
45. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: Presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012;129:e1461-7.

46. Borkenhagen JF, Connor EL, Stafstrom CE. Neonatal hypocalcemic seizures due to excessive maternal calcium ingestion. *Pediatr Neurol*. 2013 Jun;48:469-71.
47. Levy-Shraga Y, Dallalzadeh K, Stern K, Paret G, Pinhas-Hamiel O. The many etiologies of neonatal hypocalcemic seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31:197-201.
48. De Leon DD, Stanely CA, Sperling MA. Hypoglycemia in Neonates and Infants. In: Sperling MA (ed) .*Pediatric Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co; 2008. p. 166-93.
49. Sperling MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 505-18.
50. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, Coe AM, Rodeck CH. Maternal-fetal glucose gradient in normal pregnancies and in pregnancies complicated by alloimmunization and fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:924-7.
51. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
52. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:385-9.
53. Rozance PJ, Hay WW Jr. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold? *Early Hum Dev* 2010;86:275-80.
54. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8.
55. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000;356:583-587.
56. Goodman SI, Greene CL. Metabolic disorders of the newborn. *Pediatr Rev* 1994;15:359-365.

57. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55:141-188.
58. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
59. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993;43:1355-60.
60. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*. 1993;34:835-41.
61. Panayiotopoulos CP. Neonatal epileptic seizures and neonatal epileptic syndromes. In: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2nd ed. Springer;2007: 185-206.
62. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*. 2013;54:1282-7.
63. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Fourth edition, pp 3-15.
64. Plouin P. Benign neonatal convulsions (familial and non-familial). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, pp 2-11.
65. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Fourth edition, pp 39-50.
66. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Early epileptic encephalopathies. In: Wallace SJ, Farrell K, ed. *epilepsy in children*, pp 133-41.

67. Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;81:992-8.
68. Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epileptology. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, eds. *Pediatric epilepsy*. Second edition, pp 133-43.
69. Perumpillichira J, Cherian, Renate M, Swarte and Gerhard H. Visser. Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12: 58–70.
70. Vigevano F. Non-epileptic paroxysmal disorders in the first year of life. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Volume 1: A practical guide to childhood epilepsies*. pp 107-114.
71. Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. *Arch Dis Child*. 1954;29:342-5.
72. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270–80.
73. Zhao Q, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate on cognitive function and activity level following neonatal seizures. *Epilepsy Behav* 2005;6:529–536.
74. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr*. 1980;97:295–298.
75. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:6–14.
76. Ellison PH, Largent JA, Bahr JP. A scoring system to predict outcome following neonatal seizures. *J Pediatr*. 1981;99:455-9.
77. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics*. 2009;124:e580-e587.

78. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 May; 10., 15(3):222-9.
79. Iype M, Prasad M, Nair PM, Geetha S, Kailas L. The newborn with seizures -- a follow-up study. *Indian Pediatr*. 2008;45:749-52.
80. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: out come at 30 months of age. *Brain Dev* 2008;30:20-30.
81. Pisani F, Facini C, Pelosi A, Mazzotta S, Spagnoli C, Pavlidis E. Neonatal seizures in preterm newborns: A predictive model for outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:243-51.
82. Kutu BP1, Oseni SB1, Owa JA1. Pattern, etiological factors and determinants of mortality among sick newborns with seizures in Ilesa, Nigeria. *J Pediatr Neurosci*. 2015; 10:227-34.
83. Malik AR, Quddusi AI, Naila. Neonatal seizures, experience at Children Hospital and Institute of Child Health Multan. *Pak J Med Sci* 2013;29:1128-1131.
84. Lai YH, Ho CS, Chiu NC, Tseng CF, Huang YL. Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. *Pediatr Neonatol*. 2013;54:166-72.
85. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, Crumrine PK, David R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983;14:642–647 .
86. Martinez-Biarge M, Madero R, González A, Quero J, García-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:148.e1–148.e7.
87. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002;140:707–712.
88. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, p. 203-4.

89. Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982;70:177-85.
90. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003;29:381-90.
91. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998;132:345-8.
92. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:603–614.
93. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:416–420.
94. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18: 224–232.
95. Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144474"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144474) \o "Early human development." *Early Hum Dev.* 2009;85:101-9.
96. Leijser LM, Steggerda SJ, de Bruïne FT, van der Grond J, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part II. Relation with perinatal clinical data. *Early Hum Dev.* 2009;85:111.
97. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev.* 2006;82:827-35.
98. Painter MJ, Sun Q, Scher MS, Janosky J, Alvin J. Neonates with seizures: what predict development? *J Child Neurol.* 2012;27:1022-1026.
99. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:175-85.

100. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:323-52.
101. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, Baboval D, Robinson S, Philipps A, Rosenkrantz T, Raye J. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;60:183-96.
102. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia.* 1998;39:545-51.
103. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics* 1970;45:404-25.
104. Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol.* 1985;2:105-55.
105. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, Eraslan E, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol.* 2012;47:186-92.
106. Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:529-44.
107. Bye AM, Cunningham CA, Chee KY, Flanagan D. Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures. *Pediatr Neurol* 1997;16:225-31.
108. Pisani F, Copioli C, Di Gioia C, Turco E, Sisti L. Neonatal seizures: relation of ictal video-electroencephalography (EEG) findings with neurodevelopmental outcome. *J Child Neurol* 2008;23:394-8.
109. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology* 2007;69:2177-85.
110. Miberg A, Broch H. Etiology of cerebral palsy. *J Perinat Med* 2004;32:434-9.

111. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003;112:1108-14.
112. Amess PN, Baudin J. Epilepsy in very preterm infants: neonatal cranial ultrasound reveals a high-risk subcategory. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:724-30.
113. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2005;32:241–247.
114. van der Heide MJ, Roze E, van der Veere CN, Ter Horst HJ, Brouwer OF, Bos AF. Long-term neurological outcome of term-born children treated with two or more anti-epileptic drugs during the neonatal period. *Early Hum Dev* 2012;88:33-8.
115. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485–489.
116. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F165–F170.
117. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62:486–488.
118. Connell J, Oozeer R, De Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Clinical and EEG response to anticonvulsants in neonatal seizures. *Arch Dis Child*. 1989;64:459–464.