



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

**YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARININ ETİYOLOJİK
NEDENLERİNİN VE PROGNOZUNUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurdeniz KOÇAK KARADURMUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yalçın ÇELİK

MERSİN-2023



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

YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARININ ETİYOLOJİK NEDENLERİNİN VE PROGNOZUNUN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurdeniz KOÇAK KARADURMUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yalçın ÇELİK

MERSİN-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin sonuna geldiğim bu dönemde, asistanları olmaktan gurur duyduğum, başta tez hocam sayın Prof. Dr. Yalçın ÇELİK ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali DELİBAŞ olmak üzere, üzerimde emeği olan bütün öğretim üyelerine teşekkürü borç bilirim. Tez konusunda benden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Çetin OKUYAZ hocama, Dr. Öğr. Üyesi Ayşen ORMAN hocama, Uzm. Dr. Ezgi ÇAĞLAR'a ve Dr. Khatuna Makharoblidze'ye ayrıca teşekkür ederim.

Hem hekimliklerini hem de insanlıklarını kendime örnek aldığım, beraber çalışmaktan onur duyduğum, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan Uzm. Dr. Esra VATANSEVER, Uzm. Dr. Nazan TÖKMECİ ve Uzm. Dr. Burçin GÖNÜLLÜ POLAT ablalarım başta olmak üzere, tüm uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Mersin'de birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan ve intörn meslektaşlarıma, asistanlığım boyunca büyük bir keyifle çalıştığım tüm hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Tanıdıktan sonra hayatımı değiştiren, hayatıma anlam katan, desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Berkan ve kısa bir süre önce ailemize katılan canımdan çok sevdiğim Asya'ma, hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan anne ve babama, her şeyimi paylaştığım kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
1.Yenidoğan Konvülziyonları	8
1.1.Epidemiyoloji	8
1.2.Etiyoloji	8
1.3.Klinik Özellikler	13
1.4.Ayırıcı Tanı	17
1.5.Teşhis	19
1.6.Etiyolojik Değerlendirme	22
1.7.Prognoz	24
1.8.Tedavi	27
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	37
1.Çalışma Grubu ve Özellikleri	37
2.Hasta Özellikleri ve Prognoz İlişkisi	42
2.1.Cinsiyet ve Prognoz İlişkisi	42
2.2.Doğum Ağırlığı ve Prognoz İlişkisi	43
2.3.Gebelik Haftası ve Prognoz İlişkisi	44
2.4.İntrauterin Gelişim ve Prognoz İlişkisi	45
2.5.Beşinci Dakika APGAR Skoru ve Prognoz İlişkisi	46
2.6.Doğum Şekli ve Prognoz İlişkisi	47
2.7.Resusitasyon İhtiyacı ve Prognoz İlişkisi	48
2.8.Akraba Evliliği ve Prognoz İlişkisi	49
3.Etiyolojik Faktörler ve Prognoz İlişkisi	50
3.1.Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi	50
3.2.Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi	52
3.3.Nöromotor Gelişim ve Etiyoloji İlişkisi	54
4.Nöbet Özellikleri, EEG, Görüntüleme Bulguları, İlaç Kullanımı ile Prognoz İlişkisi	55
4.1.Nöbet Tipi ile Prognoz İlişkisi	55
4.2.Nöbet Zamanı ve Prognoz İlişkisi	56
DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi	57
4.3.EEG Bulguları ve Prognoz İlişkisi	58

4.4.Görüntüleme Bulguları ve Prognoz İlişkisi	59
4.5.Taburculukta Kullanılan İlaç Sayısı ve Prognoz İlişkisi	59
5.Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi	60
6.Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi.....	62
7.Etiyoloji ve Prematürite İlişkisi.....	64
TARTIŞMA.....	66
SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR.....	77
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	87
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	88
TABLolar DİZİNİ	89



ÖZET

Yenidoğan konvülziyonları, santral sinir sistemini tutan hastalıklar başta olmak üzere, çok sayıda hastalığın önemli belirtilerinden biridir. Yenidoğan nöbetlerinin getirdiği mortalite riski ve uzun dönemde gelişebilecek nöromotor gelişme geriliği gibi durumlar bu alanda çalışmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı yoğun bakımına 01.01.2008- 16.09.2020 tarihleri arasında yatışı olan ve yatışı sırasında konvülziyon geçirme öyküsü olan hastalar tarandı, etiyolojik faktörler ve prognozları değerlendirildi.

Yenidoğanların, doğum bilgileri (doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, APGAR skoru, resüsitasyon ihtiyacı), yenidoğan yoğun bakımdaki yatış sırasındaki özellikleri (nöbet zamanı ve tipi, serebral görüntüleme, elektroensefalografi (EEG) bulguları, aldıkları tedavileri) ve etiyolojik faktörleri değerlendirildi.

Hastalarımızın %38'inde etiyolojik faktör hipoksik iskemik ensafalopatiydi ve en sık görülen sebep olarak saptandı. %15 hastada sebep intrakranial kanama iken, hastaların %19.2'sinde etiyolojik neden belirlenemedi.

Takiplerde hastaların %13.6'sı ölüm ile sonuçlandı. Epilepsi gelişme oranı %42, Serebral Palsi (SP) gelişme oranı %32.9, görme bozukluğu %27, işitme bozukluğu %13.4 ve mikrosefali %10.5 oranında saptandı. Denver-II Gelişim Testi yapılan hastaların %83.3'ünde anormal gelişim saptandı.

Çalışmamızda etiyolojik nedenlerin oransal dağılımı, risk faktörlerinin etkisi, epilepsi ve SP gelişimi literatür ile uyumlu bulundu. Gelişim testi anormalliği literatürden daha yüksek oranda bulundu. Bu sonuç, gelişim testi yapılabilen hasta sayısının az olması ve normal gelişim gözlenen hastaların takiplerine düzenli devam etmemesi ile ilişkilendirildi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan konvülziyonu, epilepsi, serebral palsy

ABSTRACT

Neonatal convulsions are one of the important symptoms of many diseases, especially diseases involving the central nervous system. Conditions such as the risk of mortality caused by neonatal seizures and neuromotor developmental retardation that may develop in the long term have led to intensification of studies in this field. In this study, patients who were hospitalized in the intensive care unit of Mersin University Faculty of Medicine Hospital, Department of Pediatrics, Neonatal Department between 01.01.2008 and 16.09.2020 and had a history of convulsions during hospitalization were screened, and their etiological factors and prognoses were evaluated.

Birth information (birth weight, gestational week, mode of delivery, APGAR score, need for resuscitation), characteristics (seizure time and type, cerebral imaging, EEG findings, treatments) and etiological factors of newborns during hospitalization in the neonatal intensive care unit were evaluated.

The etiologic factor was hypoxic ischemic encephalopathy in 38% of our patients, and it was found to be the most common cause. While the cause was intracranial bleeding in 15% of the patients, the etiologic cause could not be determined in 19.2% of the patients.

In the follow-ups, 13.6% of the patients resulted in death. Epilepsy development rate was 42%, CP development rate was 32.9%, visual impairment was 27%, hearing impairment was 13.4% and microcephaly was 10.5%. Abnormal development was detected in 83.3% of the patients who underwent Denver-II Developmental Test.

In our study, the proportional distribution of etiological causes, the effect of risk factors, the development of epilepsy and CP were found to be compatible with the literature. Developmental test abnormality was found at a higher rate than the literature. This result was associated with the low number of patients who could undergo developmental testing and the fact that patients with normal development did not follow up regularly.

Keywords: Neonatal convulsions, epilepsy, cerebral palsy

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan konvülziyonları, postnatal ilk 28 günde bebeklerde nörolojik bir problem varlığına işaret eden en önemli klinik bulgudur. Yenidoğan nöbetlerinde elektroensefalografik ve klinik uyumsuzluk önemli bir özelliktir. Bu nedenle, artan teknolojik ve tıbbi gelişmelere rağmen hala tanı koymada, tedavide ve uzun dönem prognozda ciddi problemler devam etmektedir.

Yenidoğan döneminde tıbbi bakımın ve imkanların artması ile yenidoğan konvülziyonları sonrası prognozun iyileşme eğiliminde olduğu kabul edilmektedir. Mortalite oranlarında ciddi azalmalar olmasına rağmen, uzun dönem takiplerde nörolojik sekel oranlarında azalma istenilen seviyelerde değildir.

Prenatal ve neonatal bakımdaki tüm gelişmelere rağmen, asfiksiye bağlı gelişen akut neonatal ensefalopati halen akut ve kronik morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir.

Yenidoğan konvülziyonlarının patofizyolojisi, risk faktörleri, etiyolojik nedenler ve uzun dönem takiplerdeki prognozun nasıl seyredeceği konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı yoğun bakımına 01.01.2008-16.09.2020 tarihleri arasında yatışı olan ve yatışı sırasında konvülziyon geçirme öyküsü olan hastaların nöbetlerinin etiyolojisi, risk faktörleri ve prognozları araştırıldı. Yenidoğan döneminde nöbet geçirme öyküsü olan hastaların nöromotor gelişimlerinin iyileştirilmesi ve düzeltilebilecek ya da nöbeti öngörebilecek değişkenlerin saptanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1.Yenidoğan Konvülziyonları

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler merkezi sinir sistemini ilgilendiren bir hastalığın ilk ve belki de tek bulgusu olabilir. Bu nöbetler, potansiyel olarak tedavi edilebilir bir etiyolojinin varlığını işaret edebilir ve altta yatan etiyolojik nedeni belirleyip, buna yönelik tedaviye başlamak için acil bir değerlendirme yapılması gereklidir. Ayrıca nöbetlerin kendisi de bebeğin homeostazını olumsuz yönde etkileyebileceği ve beyin hasarının artmasına neden olabileceği için acil tedavi edilmelidir.

1.1.Epidemiyoloji

Nöbetler yenidoğan döneminde, yaşamın diğer zamanlarından daha sık görülür. Yenidoğan döneminde de özellikle yaşamın ilk haftasında daha sık ortaya çıkar.^{1,2} Yenidoğan nöbetlerinin insidansının binde 1.5 ila 5.5 arasında olduğu belirtilmektedir.^{1,3} Prematürelerde ise insidansın daha yüksek olabileceği belirtilmiştir.^{4,5} Nöbet insidansı bazı spesifik risk faktörlerine göre değişir. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı azaldıkça ve hastalık şiddeti arttıkça, nöbetlerin görülme sıklığı artmaktadır.^{1,6,7}

1.2.Etiyoloji

Nöbetlerin etiyolojisini belirlemek, yenidoğan konvülziyonlarının yönetiminde birinci klinik amaçtır. Altta yatan nedenin doğru bir şekilde belirlenmesi, etiyolojiye özgü tedaviye imkan tanır ve altta yatan durum tedavi edilmediği takdirde ortaya çıkacak merkezi sinir sistemi (MSS) işlev bozukluğunu sınırlandırabilir.

Nöbetlerin gelişimini tamamlamamış beyin üzerindeki potansiyel olumsuz etkisi hakkında çok fazla tartışma olsa da uzun vadeli sonucu etkileyen en önemli faktörler, nöbetlerin etiyolojisi ve altta yatan bozukluğun neden olduğu beyin hasarının derecesi ve dağılımıdır.

Yenidoğan nöbetlerinin çoğu (yaklaşık %85'i) tanımlanabilir bir etiyoloji nedeniyle meydana gelen akut provake nöbetlerdir. Ancak nadiren farklı epileptik sendromlar da görülmektedir.

1.2.1.Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)

HİE, yenidoğan nöbetlerinin bilinen en yaygın etiyolojik nedenidir.^{8,9} HİE tanısını koymak bazen çok zor olabilir. Büyük terapötik hipotermi çalışmalarından elde edilen tanı kriterleri birçok kurum tarafından benimsenmiştir. Apgar skorları, doğum odasında resüsitasyon ihtiyacı, ensefalopatinin klinik yönlerinin tanınması, uyanıklık durumu, asidoz ve nöbetler gibi belirteçleri içerir.^{10,11}

Yenidoğan nöbetlerinin çoğu klinik olarak tanınmaz. Çok merkezli bir EEG çalışmasında, HİE için terapötik hipotermi alan yenidoğanların yaklaşık %50'sinde EEG ile doğrulanan nöbetler tespit edilmiştir ve nöbetlerin en doğru belirteci olarak kaydın ilk saatlerinde ciddi derecede anormal interiktal EEG bulguları olduğu gösterilmiştir.¹² HİE'li hastalarda nöbetlerin genelde doğumdan sonra ilk 1-2 gün içerisinde ortaya çıktığı ve genellikle birkaç gün sonra da gerilediği görülmüştür.^{9,12,13}

1.2.2.Yapısal Beyin Lezyonları

Yenidoğan konvülziyonları ile ilişkili yapısal beyin lezyonları arasında kanama (intraserebral, subaraknoid, intraventriküler), iskemik inme (arteryel, venöz) ve beynin konjenital anomalileri bulunur. Kanama ve enfarktüs tek başına meydana gelebilir ya da MSS enfeksiyonu gibi diğer etiyolojilerin bir sonucu olarak görülebilir.¹⁴

Konjenital, gelişimsel beyin anomalileri (özellikle nöronal migrasyon ve organizasyon bozuklukları) neonatal nöbetlere neden olabilir.¹⁵ Serebral disgenezi, yüksek çözünürlüklü MR kullanımının artmasıyla daha yaygın bir şekilde tanı almaya başlamıştır. Hem fokal (fokal kortikal displazi veya şizensefali) hem de diffüz (lizensefali) disgenezi görülebilir.

1.2.3.Enfeksiyonlar

Santral sinir sisteminin bakteriyel ve viral enfeksiyonları, konvülziyonların önemli nedenlerinden biridir.¹⁶ Ayrıca doğum öncesi enfeksiyonlar da nöbetler için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Nöbet şüphesi olan bir yenidoğanın, aksi ispat edilene kadar sistemik enfeksiyon ya da MSS enfeksiyonu olabileceği düşünülmeli ve enfeksiyon odağı için acil bir değerlendirme yapılmalıdır. Uygun

testler ve kültür sonuçları belirlenene kadar, ampirik tedavi açısından hastalar değerlendirilmelidir.

1.2.4.Toksik Nedenler

Kronik opioidlere, alkole, selektif seratonin geri alım inhibitörlerine, seratonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerine, benzadiazepinlere ve barbitürlara maruz kalan yenidoğanlarda, yaşamın ilk günlerinde, nöbetleri de içeren bir yoksunluk sendromu görülebilir.

1.2.5.Doğumsal Metabolizma Hastalıkları

Doğumsal metabolizma hastalıklarının çoğu yenidoğan dönemi ve infantil dönemde konvülsiyonlar ile bulgu verebilir.

Normal bir gebelik ve doğumdan sonra, nöbetler ve ensefalopati başladığında, doğum sonrası komplikasyonlar yoksa, metabolik bir hastalıktan şüphelenilmelidir.¹⁷ Ailede akrabalık öyküsü veya erken kardeş ölümü, organomegali, kardiyomiyopati veya hematolojik anormallikler gibi fiziksel belirtiler ve belirli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve EEG bulgularının varlığı metabolik hastalıklar açısından uyarıcı olabilir. Yine seçilmiş bazı laboratuvar tetkikleri de spesifik bir etiyolojiyi belirlemede faydalı olabilir.

Tipik klinik, başlangıçta birkaç günlük semptomsuz dönemden sonra yetersiz beslenme, uyku hali ve solunum sıkıntısını içerirken, bazı bebeklerde ise izole nöbetlerle ortaya çıkar.¹⁷ Aşağıdaki bulgular varlığında da doğumsal metabolizma hastalıklarından şüphelenilmelidir:

- Prepartum fetal nöbetler (Nadir ve belirlenmesi zor bir bulgu)
- Miyoklonik nöbet semiyolojisi
- Konvansiyonel tedaviye dirençli nöbetler
- Bebğin klinik durumunda ilerleyici bozulma ve EEG zemin aktivitesinde kötüleşme ile ilişkili nöbetler
- Belirgin beyin atrofisi, hipoksik-iskemik değişiklik veya yaygın beyin ödemi görüntüleme bulguları¹⁸

Doğumsal metabolizma hastalığı ile ilişkili nöbetlerden çeşitli patojenik mekanizmalar sorumlu olabilir.¹⁷ Metabolit birikimi veya bir vitamin ya da kofaktör eksikliğini içeren tablolar yenidoğan döneminde nispeten daha sık görülür ve spesifik tedavi ile klinik sonuçların önemli ölçüde düzelebileceği durumlar mevcuttur.¹⁷

Enzim eksikliklerinden kaynaklanan bozukluklarda, nöbetlere, biriken toksik maddeler veya alternatif bir metabolik yolun aktivasyonu neden olabilir. Üre siklus defektleri, non-ketotik hiperglisinemi, organik asidüriler, ve aminoasidopatiler örnek olarak verilebilir. Bu bozuklukların bazıları yenidoğan tarama programlarına dahil edilir, ancak tarama programları ülkeden ülkeye değişir.

Bir grup metabolik hastalık da sıklıkla nöbetler ile kendini gösterir ancak başlangıç tipik olarak daha geç bebeklik ya da erken çocukluk dönemindedir. Bunlar arasında enerji eksikliği bozuklukları (örneğin, glikoz taşıyıcı-1 [GLUT1] eksikliği, mitokondriyal bozukluklar) ve nöronal işlev bozukluğuna neden olan yapısal beyin değişiklikleri (örneğin, lizozomal depolama bozuklukları, glikojen metabolizması bozuklukları, peroksizomal bozukluklar, konjenital glikozilasyon bozuklukları) yer alır.¹⁷

1.2.6.Kofaktör ve Vitamin Eksiklikleri

Bir kofaktör veya vitamin eksikliğiyle oluşan nöbetlerinin tanınması önemlidir çünkü bu nöbetler dirençli yenidoğan nöbetlerinin nadir fakat tedavi edilebilir bir nedenidir. Örnekler arasında antikuitin eksikliğine bağlı piridoksin bağımlı epilepsi, piridoksamın 5'-fosfat oksidaz eksikliği ve biyotidinaz eksikliği yer alır. Molibden kofaktör eksikliği, tedavi seçeneği olan diğer nadir bir kofaktör eksikliğidir.¹⁹⁻²¹

1.2.7.Neonatal Epilepsi Sendromları

Kendini sınırlayan (ailesel) neonatal epilepsi, adından da anlaşılacağı gibi kendini sınırlayan ve nispeten iyi prognozlu bir epilepsi türüdür.²² Aksine, erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati, kötü prognozu nedeniyle ciddi bir neonatal epilepsi sendromu olarak kategorize edilir. Bu sendromları olan hastalarda genetik etiyolojiler giderek daha fazla tanınmaktadır.²³

1.2.8. Metabolik Bozukluklar

Bu başlık içerisinde serum glukoz ve elektrolit bozukluklarına ek olarak aminoasit metabolizması bozuklukları, organik asidemiler, mitokondriyal ve peroksizomal hastalıklar, piridoksin ve folinik asit bağımlılığı, glukoz transport bozukluğu sayılabilir.²⁴

1.2.8.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi ile neonatal konvülsiyonlar arasındaki neden sonuç ilişkisi üzerinde net olarak görüş birliği yoktur.²⁵ Yenidoğanlarda konvülsiyonlara en sık neden olan ve bazen de ciddi sekellere yol açabilen metabolik bozukluk hipoglisemidir.²⁶ Düşük doğum ağırlığına sahip, preterm ve diyabetli annelerin bebekleri yüksek riske sahiptir. Hipogliseminin süresi ve tedaviye başlangıç zamanı nörolojik bulguların oluşmasındaki en önemli faktörlerdir.²⁷

Hipoglisemik yenidoğanlarda, erken ve tekrarlayıcı konvülsiyonlar görülür. Ayrıca bu vakalarda konvülsiyonlar dışında jitteriness, apne, hipotoni de sıklıkla görülür. Yapılan çalışmalarda, hipoglisemisi olan preterm yenidoğanların %80'inde nörolojik semptomlar, %50'sinde ise konvülsiyonlar görüldüğü bildirilmiştir.^{28,29}

1.2.8.2. Hipokalsemi

Serum kalsiyum düzeyinin 7.5-8 mg/dl'nin altında olması hipokalsemi olarak tanımlanır. Konvülsiyon riski açısından iyonize kalsiyum düzeyi, total serum kalsiyum düzeyine göre daha önemli bir parametredir.³⁰

Yenidoğanlarda erken ve geç olmak üzere iki tür hipokalsemi tanımlanmıştır.²⁷ Erken hipokalsemi, hayatın ilk iki veya üçüncü günlerinde hipokalsemiyi tanımlar ve sıklıkla, prematüre, düşük doğum ağırlığı, maternal diyabet öyküsü ve neonatal distres ile ilişkilidir.³¹ Bu sebeple erken hipokalsemi, konvülsiyon etiyolojilerinde temel neden olmaktan ziyade, diğer etiyolojik faktörler ile ilişkili görülmektedir. Kalsiyum replasmanının tek başına bu bebeklerde nöbetleri durdurmada yetersiz kalması ve erken hipokalsemili bebeklerin, geç hipokalsemili bebeklere göre daha kötü prognoza sahip olması da bu görüşü desteklemektedir.³² Geç hipokalsemi ise sıklıkla fosfor-kalsiyum-magnezyum oranları uygun olmayan mama ile beslenen term yenidoğanlarda, ikinci haftanın

başlarında meydana gelir. Geç hipokalsemiye bağlı konvülsiyon geçiren yenidoğanlarda sıklıkla prognoz çok iyidir.³³

1.2.8.3. Diğer Metabolik Nedenler

Hipomagnezemi, hiponatremi, hipernatremi ve diğer elektrolit bozuklukları da yenidoğan konvülsiyonları ile ilişkili olabilir. Bu bozukluklar konvülsiyonun primer nedeni olabileceği gibi sıklıkla altta yatan asıl tablonun kliniğe yansımaları olarak görülmektedir.^{34,35}

1.3. Klinik Özellikler

Yenidoğandaki nöbetler, daha büyük bebekler ve çocuklarla karşılaştırıldığında benzersiz klinik özelliklere sahiptir. Henüz tam olarak gelişimini tamamlayamayan beynin, nöbet başlangıcını, nöbet deşarjının sürdürülmesini ve nöbet deşarjının yayılmasını artıran yaşa bağlı özellikleri vardır.³⁶ Yenidoğan nöbetlerine bağlı klinik olaylar fokal klonik, fokal tonik, bazı miyoklonik tipler ve epileptik spazmlarda sık görülür. Nöbet dışı paroksizmal olaylar bu yaş grubunda yaygındır ve bazen nöbetlerden ayırt edilmesi zor olabilir.

Yenidoğan konvülsiyonları günümüzde elektroensefalografik bulgularına göre tanımlanırken; daha önceki sınıflandırmaların çoğu nöbetleri motor belirtilerine göre (fokal klonik, multifokal klonik, jeneralize tonik, miyoklonik ve subtle) gruplandırmaktaydı.³⁷⁻³⁹ Subtle, anormal göz hareketleri, dudak şapırdatma, yüzme veya pedal çevirme hareketleri veya apne gibi belirtilerin olduğu nöbetleri ifade eder.⁴⁰

1.3.1. Yalnızca Elektrografik Nöbetler

Yenidoğan nöbetlerinin çoğu yalnızca elektrografiktir ve belirgin klinik belirtileri olmayan elektroensefalografide (EEG) bir elektrografik nöbetin varlığı ile karakterize edilir.⁴¹ Yalnızca elektrografik nöbetler daha önce "subklinik" veya "sessiz" nöbetler olarak adlandırılıyordu.³⁷ Konuşamayan bir bebek, nöbetlerle ilişkili duyuşal fenomenleri (örneğin, oksipital nöbet ile ilişkili bir görsel değişiklik veya bir temporal lob nöbetine bağlı déjà vu duygusu) iletemez ve nöbet motor korteksten kaynaklanmadıkça veya motor kortekse ulaşmadıkça, genellikle net bir anormal hareket olmaz. Ciddi hastalığı olan yenidoğanlarda gerçekleştirilen

tek merkezli bir 400 sürekli video EEG çalışmasının incelemesinde, takip edilen hastaların yüzde 26'sında elektrografik nöbetler kaydedildi ve nöbetlerin yüzde 24'ünde klinik bulgu olmadığı gözlemlendi. (Yani, yalnızca elektrografik nöbet)⁴²

1.3.2.Klinik Nöbetler

Tipik bir elektroklinik yenidoğan nöbeti, aynı nöbet içinde farklı zamanlarda meydana gelebilecek farklı hareketleri veya davranışları içerebilen bir dizi klinik olaydır. Neonatal nöbetler jeneralize olmayıp, fokaldır (unifokal veya multifokal)⁴³ Elektroklinik nöbetleri olan bir yenidoğanda, tedavi ile klinik nöbet tablosunun düzelebileceği, ancak sadece elektrografik nöbetlerin (elektro-klinik ayrılma) devam edebileceği unutulmamalıdır.⁴⁴

1.3.2.1.Fokal Klonik Nöbetler

Fokal klonik nöbetler, ekstremiteler, yüz veya gövdedeki belirli kas gruplarının tekrarlayan, ritmik kasılmalarından oluşur. Klonik hareketler, özellikle daha büyük kas grupları söz konusu olduğunda, tipik olarak yavaş bir tekrar hızına sahiptir. EEG nöbet paterni ile yakın bir ilişkisi vardır ve her kasılmanın EEG nöbet deşarjlarıyla tutarlı, zamana bağlı bir ilişkisi vardır.

Klonus veya tremor gibi nöbet dışı hareketlerle karşılaştırıldığında, fokal klonik nöbetin sarsıntılı hareketleri sürekli olarak daha yavaş ve daha ritmiktir. Fokal klonik nöbetler, hareket kısıtlaması ile tremor veya klonustan ayırt edilebilir. Tremor veya klonus kısıtlama ile durdurulabilir, ancak klonik nöbet aktivitesi durdurulamaz ve tutulan ekstremitelerde kas seğirmesi hissedilebilir.

Klinisyenler tarafından en kolay fark edilen fokal klonik nöbetler olsa da yenidoğan dönemine spesifik bazı özellikleri olabilir. Fokal klonik nöbetler tek odaklı olabilir; proksimal veya distal ekstremiteler, gövde, boyun veya yüzün bölgeleri dahil olmak üzere belirli kas gruplarıyla sınırlı olabilir. Fokal nöbetler, multifokal olabilir ve aynı anda fakat asenkron olarak klonik aktivite sergileyebilir. Dört ekstremitede tutulmuşsa, bu jeneralize bir nöbet görünümü verebilir; ancak daha dikkatli bir gözlem ile ekstremitelerin senkronize hareket etmediğini görülebilir.

Fokal nöbetler bir bölgeden diğerine geçebilir. Göç, geleneksel Jackson özelliklerine göre olabilir (yani, ekstremitelerin, yüzün ve gövdenin kortikal temsili üzerinde bitişik yayılma) veya yayılma açısından daha düzensiz olabilir. Fokal

nöbetler ayrıca hemikonvülsif olabilir. Bu durumda, bir nöbet başlangıçta vücudun bir tarafındaki el ile sınırlı olabilir ve daha sonra, arada bir Jackson geçişi olmaksızın aniden vücudun o tarafının geri kalanını içerebilir.

1.3.2.2.Fokal Tonik Nöbetler

Fokal tonik nöbetler, fokal klonik nöbetlerden daha az görülür. Fokal tonik nöbetler, gövde veya ekstremitelerde sürekli fakat geçici, asimetric duruş veya gözlerde tonik sapma ile karakterizedir. Ekstremiteleri veya gövdeyi tutan nöbetler, gövdenin aşağı ve bir tarafa çekilmesiyle gövdenin tek taraflı fleksiyonu veya bir ekstremitenin sürekli fleksiyonu veya ekstansiyonu olarak görünebilir. Gözler dahil olduğunda, gözlerin bir tarafa sürekli konjuge deviasyonu vardır. Bu olaylardan herhangi biri tipik olarak fokal EEG nöbet aktivitesi ile ilişkilidir.

Tonik nöbetler, bazı neonatal epilepsi sendromlarının (KCNQ2 gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi) ayırt edici özelliğidir.²² Bu nedenle, belirgin fokal tonik nöbet, yenidoğan konvülsiyonlarının etiyolojik olarak araştırılmasını gerektirmektedir.

1.3.2.3.Miyoklonik Nöbetler

Yenidoğanlarda miyoklonik hareketler, nöbet ya da nöbet dışı çok çeşitli nedenleri temsil eder. Miyoklonik nöbetler, belirli bölgelerdeki kas gruplarının kasılmalarıyla karakterizedir. (proksimal veya distal ekstremiteler, tüm ekstremiteler, gövde, diyafram veya yüz) Hareketler, dahil olan kas grubunun boyutuna bağlı olarak değişken hızdadır ve tekrarlayıcı olabilir. Tekrarlayıcı olduğunda, tekrarlama hızı yavaş, düzenli veya değişken olabilir.

Miyoklonik nöbetler, klonik nöbetlerden, klonik olayların düzenli tekrarı ve kalıcılığı ile ayırt edilir. Miyoklonik nöbetler fokal, jeneralize veya fragmenter olarak sınıflandırılabilir. Fokal miyoklonik nöbetler, miyoklonik olayların tekrarlayıcı olmaması ve düzensiz olması dışında, fokal klonik nöbetlere benzer özelliklere sahiptir. Jeneralize miyoklonik nöbetler, tüm ekstremitelerin veya gövde ve boyun kaslarının bilateral, simetrik kasılmasını içerir. Fragmenter miyoklonus, tipik olarak çeşitli distal küçük kas gruplarının hızlı, eş zamanlı fakat asenkron seğirmesi ile karakterizedir. Fragmenter miyoklonus tipik olarak non-epileptik kökenlidir.

Bazı miyoklonik nöbetler, nöbet ile uyumlu EEG bulgusu ile ortaya çıkar. Bu durum, bazı miyoklonik nöbetlerin kortikal seviyede, diğerlerinin ise subkortikal seviyede, (beyin sapı, omurilik veya nöromüsküler kavşak gibi daha kaudal seviyelerde) meydana geldiğini yansıtır. Ayrıca, bazı miyoklonik nöbetler stimülasyonla tetiklenebilir ve ekstremitelerin kısıtlanması ile baskılanabilir.

1.3.2.4.Epileptik Spazmlar

Nadir de olsa yenidoğanlarda epileptik spazmlar görülebilir. Epileptik spazmlar öncelikle gövde kaslarını ve ekstremiteleri tutar. Bunlar fleksör, ekstansör veya mix fleksör-ekstansördür. Olayların klinik görünümü, nöbet anında yenidoğanın vücut pozisyonundan etkilenebilir. Epileptik spazm, geçici bir kas kasılması ile başlar ve bunu kasın gevşemesi takip eder.

Bu nöbetler tipik olarak kümeler halinde ve çoğunlukla bebeğin uykudan uyandırılmasıyla ortaya çıkar. EEG'de nöbetler yaygın, yüksek voltajlı, yavaş dalga geçişli veya jeneralize voltaj kaybı ile ilişkili olabilir.

1.3.2.5.Ardışık Nöbetler

Adından da anlaşılacağı gibi, ardışık nöbetler, kendine has bir dizi klinik belirtiyi sahiptir.⁴⁵ Örneğin, tek bir nöbette önce tonik, sonra klonik hareketler, ardından otomatizmalar ve otonomik belirtiler olabilir; baskın bir özelliği yoktur. Hareketler, nöbetler içinde veya nöbetler arasında lateralizasyonda değişebilen sıralı bir modelde ortaya çıkar. Bu nöbet tipi, neonatal epileptik sendromlar açısından şüphe uyandırmalıdır.

1.3.2.6.Otonom Belirtiler

Otonom sinir sistemi ile ilgili klinik değişikliklerin yenidoğan nöbetlerinin belirtileri olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler kalp hızı, solunum ve kan basıncındaki değişiklikler, kızarıklık, salivasyon artışı ve pupil dilatasyonu gibi belirtilerdir.⁴⁶⁻⁴⁸ Ancak, bu bulgulardan herhangi birinin tek başına gerçek elektroklinik nöbetler olarak ortaya çıkması nadirdir. Ortaya çıktıklarında, bunu genelde nöbetlerin diğer klinik motor belirtileriyle bağlantılı olarak yaparlar.^{49,50}

1.4.Ayırıcı Tanı

Yenidoğan konvülziyonlarını anormal, nöbetsiz paroksizmal olaylardan veya normal yenidoğan davranışlarından ayırt etmek zor olabilir ve bunları ayırt etmek için sıklıkla EEG gerekir.⁵⁰

Hasta başı klinik gözlem, doğru neonatal nöbet teşhisi için yetersizdir. Bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesi hemşireleri ve doktorları, geleneksel EEG kaydı yapılan yüksek riskli yenidoğanlardan oluşan bir örneklem için şüpheli her nöbet olayını kaydetmek üzere eğitildi. EEG ile doğrulanan tüm nöbetlerin sadece yüzde 9'u hasta başı günlüklerinde kaydedilen klinik belirtilere sahipken, klinisyenler tarafından belgelenen anormal paroksizmal olayların yüzde 78'i EEG ile ilişkili değildi. Başka bir çalışmada, 137 hemşire ve doktor elektroklinik nöbetlerin (kesin klinik belirtileri olan EEG ile doğrulanmış nöbetler) ve nöbet dışı olayların (karşılık gelen EEG değişikliği olmayan klinik olarak belirgin olaylar) video kayıtlarını inceledi. Gözlemciler arası uyum zayıftı ve klonik nöbetlerin üçte ikisi doğru teşhis edilmiş olsa da diğer tip nöbetlerin yalnızca üçte biri doğru bir şekilde tanımlanabildi. Daha da önemlisi, nöbet dışı olayların yarısından azı (nöbet dışı klonus, iyi huylu uyku miyoklonusu ve diğer spesifik olmayan hareketler gibi) doğru şekilde sınıflandırılabilmişti.^{51,52}

Yanlış neonatal nöbet teşhisinin önemli sonuçları vardır. Sadece elektrografik nöbetleri olan yenidoğanlar EEG taraması yapılmadan yetersiz tedavi edilirken, nöbet dışı paroksizmal hareketleri olanlar gereksiz ilaçlara maruz kalabilir.

1.4.1.Nöbet Dışı Olaylar

Yenidoğan nöbetleri, hipersenkronize kortikal nöronal deşarjlar sonucu oluşur. EEG modelleriyle tanımlanırlar ve elektroklinik veya yalnızca elektrografik olabilirler. Bebekler, fokal klonik veya fokal tonik nöbetler gibi elektroklinik nöbet geçirirken muayene edildiğinde, etkilenen ekstremitenin tutulması veya yeniden konumlandırılması ile klinik olay baskılanamaz. Ayrıca nöbetler arasında bebeğin uyarılmasıyla klinik olaylar tetiklenemez.

Buna karşılık, nöbet dışı olaylar, EEG'de herhangi bir anormal paroksizmal iktal ritim olmadan meydana gelir.^{2,50} Bazen bebeğin uyarılmasıyla provake edilebilir ve hem provake hem de spontan olaylar tipik olarak bebeğin sabitlenmesi veya olay sırasında bebeğin yeniden konumlandırılmasıyla

bastırılabilir. Ek olarak, klinik olayların yoğunluğu, uyarının tekrarlanma hızındaki veya eşzamanlı uyarım yerlerindeki artışla birlikte artabilir.

Non-epileptik yenidoğan hareketlerinin örnekleri arasında çeşitli motor otomatizmalar ve tonik duruş yer alır. Nöbetler gibi, yenidoğandaki nöbet dışı paroksizmal olaylar da genellikle altta yatan sinir sistemi patolojisini gösterir ve sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Motor otomatizmalar, epizodik çiğneme, yutma, emme veya tekrarlayan dil hareketleri dahil olmak üzere oral-bukkal-dilsel hareketler olarak görülebilir. Oküler hareketler, rastgele veya salınımlı göz hareketleri, tekrarlayan göz açma, epizodik ve sürekli olmayan göz sapması veya diskonjuge bakış olarak ortaya çıkar. İlerleme hareketleri, bacakların pedal çevirme veya bisiklete binme hareketlerine, yüzme benzeri hareketlere, üst ekstremitelerin dönme hareketine veya bu hareketlerin kombinasyonlarına benzer. Geçmişte bu klinik olayları karakterize etmek için "motor otomatizmalar" terimi kullanılıyordu ve bazıları tarafından "subtle nöbetler" olarak adlandırılıyordu. Bu olaylar bazen elektroklinik nöbetlerle ilişkilendirilse de çoğu zaman değildir. Motor otomatizmalar genellikle stimülasyonla tetiklenebilir ve beyin sapı salınım fenomeninin bir yansıması olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ilişkili EEG korelasyonları olmadıkça, bunlar nöbet değildir.

Bilateral, simetrik tonik duruş ağırlıklı olarak fleksör, ekstansör veya hem fleksör hem ekstansör olabilir. Tonik duruş iki taraflı ekstremiteleri ve gövdeyi içerebilir. Kas kasılmaları nispeten uzundur ve spazmlardan daha uzun sürer. Bu tonik olaylar, stimülasyonla tetiklenebilir ve bebeğin kısıtlanması veya yeniden konumlandırılması ile baskılanabilir. Bu olaylar tek başına meydana gelebilir veya aynı zamanda motor otomatizma yaşayan bebeklerde eş zamanlı birlikte görülebilir.

EEG'de nöbet ile ilişkili bir iktal ritim yoksa hem motor otomatizmalar hem de tonik duruş non-epileptik kökenli olarak kabul edilir. Abartılı refleks davranışına benzeyen klinik özelliklere sahiptirler. Bunlar, letarjik ve EEG bulguları deprese ve farklılaşmamış olarak karakterize edilen, ön beyin baskılanmasının varlığını gösteren özellikleri olan bebeklerde ortaya çıkar. Bebeklerin dokunmayla uyarılması motor otomatizmalara neden

olabilir. Bu özellikler refleks fizyolojisine dayanır ve olaylar "beyin sapı salınım fenomeni" olarak adlandırılır.^{2,50}

Yenidoğanda nöbetlerle karıştırılabilecek diğer paroksizmal olaylar arasında hiperekpleksi, jitteriness, titreme ve klonus yer alır. Bu tür olaylar hem normal hem de anormal bebeklerde meydana gelebilir ve diğer klinik olaylardan, özellikle fokal klonik nöbetlerden, bebeğin kısıtlanması ile baskılanmalarıyla ayırt edilebilir.

1.4.2.Normal Yenidoğan Davranışları

Yenidoğan nöbetleri, yenidoğanın normal, non-epileptik davranışlarından ayırt edilmelidir. Prematüre ve zamanında doğmuş bebeklerin bazı normal davranışları nöbet şüphesi uyandırabilir. Normal davranışlar arasında esneme, ani olabilen spesifik olmayan rastgele hareketler (özellikle erken doğmuş bebeklerde), rastgele emme hareketleri, öksürme ve öğürme yer alır.

Ayrıca, yenidoğanlar aktif uyku sırasında (hızlı göz hareketi [REM] uykusunun habercisi) normal fizyolojik miyoklonus yaşayabilirler. Miyoklonus sessiz veya REM dışı uyku sırasında da ortaya çıkabilir ve iyi huylu neonatal miyoklonus olarak adlandırılır. Daha da önemlisi, yenidoğan sağlıklıysa, miyoklonus neredeyse her zaman bebek uyandığında durur ve yalnızca yenidoğan uyurken ortaya çıkar. Bu durum, bu yaygın fenomeni yenidoğan nöbetlerinden ayırmaya yardımcı olabilir.⁵²

1.4.3.Vital Bulgularda Ani Değişimler

Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde kaydedilen kan basıncı, kalp hızı ve solunumdaki ani değişikliklerin çoğu, nöbet belirtileri değildir.⁵³ Bu parametrelerdeki değişiklikler nöbet belirtileri olduğunda, çoğunlukla motor fenomenler veya nöbetlerin diğer klinik belirtileri ile birlikte ortaya çıkar.⁴⁹

1.5.Teşhis

Tarihsel olarak, yenidoğan konvülsiyonlarının tanısı çoğunlukla klinik belirtilere dayanılarak konulmuştur. Bununla birlikte, yeni EEG çalışmaları, klinik olarak şüpheli olayların hepsinin epileptik nöbetler olmadığını ve yenidoğan nöbetlerinin çoğunun yalnızca elektrografik olduğunu göstermiştir.⁵⁴

Bu nedenle yenidoğan nöbetlerinin teşhisi, doğrulayıcı EEG özelliklerine dayanır. Risk altındaki bebeklere EEG izlemi yapıldığında hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif klinik teşhis oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir.^{51,52} Nöbet geçiren bebeklerin tedavi edilmesini ve nöbet geçirmeyen bebeklerin gereksiz ilaçlara maruz kalmasını engellemek için EEG ve klinik değerlendirme koordine bir şekilde yürütülmelidir.

Yenidoğan konvülziyonu, Uluslararası Epilepsiye Karşı Birlik (ILAE) tarafından "bir başlangıcı ve bitişi olan, ani, tekrarlayan, basmakalıp dalga biçimleriyle karakterize edilen bir modele sahip elektrografik olay" olarak tanımlanır. Süre tanımlanmamıştır ancak deşarjların sıklığı ve morfolojisinde ve anormal bir deşarjın başlangıcının, gelişiminin ve çözülmesinin tanınmasına izin verecek kadar uzun olması gerekir.⁴⁵ Bu tanım, önceki 10 saniyelik minimum süre gereksinimini ortadan kaldırır.

Nöbetlerin klinik bir tezahürü olabilir veya olmayabilir.

- Bir "elektroklinik nöbet", klinik olay zaman içinde EEG ile doğrulanmış bir nöbetle örtüştüğünde meydana gelir.
- "Yalnızca elektrografik nöbet", ilişkili klinik belirtiler olmaksızın EEG ile doğrulanmış bir nöbettir.
- EEG korelasyonu olmayan klinik olaylar nöbet değildir.

Daha da önemlisi, yüksek riskli klinik bulguları olan yenidoğanlarda (akut HİE için klinik endişe taşıyan bir yenidoğanda fokal klonik sarsıntı gibi), EEG hemen elde edilemese bile acilen değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

1.5.1.Video EEG Monitörizasyon

Yenidoğan konvülziyonlarının tanısında altın standart, çok kanallı sürekli video EEG izlemidir.⁵⁵ Bu test uzmanlık ve yoğun uğraş gerektirdiğinden, yüksek nöbet riski taşıyan yenidoğanlarda tercih edilmelidir. Yüksek riskli klinik durumların birçok örneği vardır, ancak genel olarak ensefalopatinin eşlik ettiği kanıtlanmış ya da şüpheli beyin hasarı durumunda tercih edilmelidir.⁵⁶

60 dakikalık bir EEG kaydı, yenidoğan nöbetlerini taramak için yeterli görülmemektedir. Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği, yüksek nöbet riski olan yenidoğanlar için video EEG izleminin 24 saat süreyle kaydedilmesini önermektedir.⁵⁵

İnteriktal arka plan stabil ise ve 24 saat sonra nöbet kaydedilmezse izlem kesilebilir. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) için terapötik hipotermi ile tedavi edilen yenidoğanlar için genellikle bir istisna yapılır. Bu hasta popülasyonunda nöbet insidansının yüksek olması nedeniyle bu bebekler soğutma ve yeniden ısıtma sırasında sıklıkla izlenir (yaklaşık yüzde 50'sinde neonatal nöbetler olacaktır)^{55,57}

Farklı, anormal paroksizmal olayların nöbet olup olmadığını değerlendirmek için EEG izlemi başlatılırsa, birkaç olay yakalanana kadar kayıt devam etmelidir. Olayların nöbet olmadığı belirlenirse, EEG izlemi sonlandırılabilir.

1.5.2.Seri Rutin EEG

Video EEG monitörizasyon imkanı mevcut olmadığında, neonatal nöbetlerin tanınması ve karakterizasyonu konusunda eğitimli klinisyenler veya EEG teknisyenleri tarafından eş zamanlı klinik gözlem ile rutin EEG kaydı kabul edilebilir ve klinik olarak önemli bilgiler sağlayabilir.

1.5.3.Amplitüd Entegreli Uzun İzlem EEG (aEEG)

Diğer bir seçenek de aEEG'yi 1 veya 2 kanallı EEG ile birleştiren sınırlı kanallı dijital yatakbaşı EEG'dir. aEEG, geleneksel çok kanallı video EEG'ye eşdeğer olarak değerlendirilmemelidir, ancak video EEG mevcut olmadığında yararlı bir adjuvan araç olabilir.⁵⁷

Bu teknik hem zamanında doğmuş hem de erken doğmuş bebeklerde giderek daha fazla kullanılırken, önemli sınırlamaları vardır.^{58,59} Kafa derisinin sınırlı kapsamı, düşük amplitüdlere ve tipik nöbetlerin düşük frekansı nedeniyle tüm elektrografik nöbetler bu yöntemle saptanamaz.^{60,61} Ayrıca, eş zamanlı video kaydı olmayan bu gözetimsiz kayıtlardaki artefakt, yanlış pozitif yorumlara neden olabilir. Bildirilen hassasiyet ve özgüllük, kısmen klinisyenin deneyimine bağlı olarak değişir.^{62,63}

Tüm sınırlamalara rağmen, standart EEG veya sürekli standart video EEG kayıtları için imkan olmadığında, aEEG yararlı bir araç olabilir; bir çalışma, aEEG kullanımının klinik karar verme sürecini iyileştirdiğini ve yalnızca klinik bulgulara dayalı olarak nöbet tedavisi gören yenidoğan sayısının azalmasını sağladığını göstermiştir.⁶⁴

1.6.Etiyolojik Değerlendirme

Yenidoğan konvülziyonu teşhisi konulmuşsa, etiyoloji için hızlandırılmış bir değerlendirme yapılmalıdır. Yenidoğan nöbetlerinin çoğu, akut beyin hasarının belirtileridir ve birçoğu acil, spesifik tedavi gerektirir. Bu nedenle, altta yatan bir etiyolojinin değerlendirilmesi, nöbetlerin tanı ve tedavisi ile beraber yapılmalıdır.

1.6.1.Anamnez

Anamnez, nöbetler için risk faktörlerini belirlemeye çalışmalı ve altta yatan etiyolojiye dair ipuçları aramalıdır.

Kapsamlı bir doğum öyküsü, kord travması veya kord trombozu, fetal kalp hızı yavaşlamaları, mekonyum aspirasyonu, düşük Apgar skorları ve plasenta anormallikleri gibi anoksik yaralanma için risk faktörlerini tanımlamalıdır. Operatif vajinal doğumla doğan bebeklerde kafa içi kanama olasılığı daha yüksek olduğundan, doğumun şekli de önemlidir. Doğum yaralanması için diğer risk faktörleri arasında makrozomi, maternal obezite ve anormal fetal prezentasyon yer alır.

Anne öyküsünün önemli olabilecek yönleri arasında, önceki düşükler (doğumsal anomaliler), gestasyonel diyabet (neonatal hipoglisemi), cinsel yolla bulaşan hastalık veya diğer enfeksiyonlar (enfeksiyonun neonatal bulaşması), gebelik sırasında hastalık öyküsü, reçeteli veya yasa dışı madde kullanımı (ilaç zehirlenmesi veya yoksunluğu) ve pıhtılaşma veya kanama eğilimleri (neonatal inme veya kanama) düşünülebilir.

Ayrıntılı bir aile öyküsü, bilinmeyen nedenlerden veya akrabalıktan kaynaklanan erken kardeş ölümü ve ailede epilepsi öyküsü, özellikle neonatal dönem hakkında sorgulamaları içermelidir.

1.6.2.Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları ileri testlere yönlendirebilir ve altta yatan etiyolojiye dair önemli ipuçları sağlayabilir. Genel muayene vital bulguları değerlendirmeli ve makrosefali, doğum lekeleri, somatik anormallikler veya yüz dismorfizmleri ve herhangi bir potansiyel enfeksiyon belirtisini (örneğin, menenjit) düşündürmek için şişkin fontanel veya TORCH enfeksiyonunu düşündürmek için döküntü) değerlendirmelidir.

Nörolojik muayene, yapısal bir beyin lezyonu veya neonatal ensefalopati düşündürebilecek spontan hareketlerdeki asimetri veya anormal tonusu saptamak için motor muayeneyi, baş çevresi ölçümünü, mental durum ve uyanıklık düzeyi değerlendirilmesini, kraniyal sinir muayenesini içermelidir.

Doğuştan gelen bir metabolizma hastalığının tipik kliniği genellikle yetersiz beslenme, uyku hali ve birkaç günlük semptomsuz dönemden sonra solunum sıkıntısı içerir. Bununla birlikte, bazı bebeklerde izole nöbetler görülebilir. Alta yatan bir metabolik bozukluğu akla getirebilecek nöbet özellikleri, miyoklonik nöbet tipini ve geleneksel tedaviye dirençli nöbetleri içerir.

1.6.3.Laboratuvar

Konvülziyon geçiren tüm yenidoğanlarda temel laboratuvar tetkikleri hızlıca çalışılmalıdır. Özellikle kan glukoz seviyesi ölçümü, serum elektrolitleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, amonyak, laktat, kan gazı ve enfeksiyon parametreleri birinci basamakta yapılması gereken testlerdir.

Kan kültürü pozitif olan tüm yenidoğanlarda lomber ponksiyon önerilir ve sepsis için klinik şüphe olduğunda da düşünülmelidir, çünkü yenidoğanlarda MSS enfeksiyonunun klinik belirtileri olmayabilir ve enfeksiyon yenidoğan nöbetlerinin en yaygın nedenleri arasındadır. Enfeksiyondan şüphelenilmiyorsa, lomber ponksiyon tipik olarak, ilk değerlendirmede önerilmez.

1.6.4.Nörogörüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve hipoksik-iskemik yaralanma, kafa içi kanama, iskemik inme veya beyin malformasyonlarını değerlendirmek ve kanıtlamak amacıyla nöbet geçiren tüm yenidoğanlarda yapılmalıdır. Rutin sekanslara ek olarak, arteriyel iskemik inme veya vasküler malformasyondan şüpheleniliyorsa manyetik rezonans (MR) anjiyografi çekilmelidir. MR venografi, sinüs ven trombozunu değerlendirmek için endikedir; bu özellikle term bebeklerde önemlidir. MR spektroskopisi, glisin (ketotik olmayan hiperglisinemi), laktat (mitokondriyal bozukluklar) veya kreatin kaybı (beyin kreatin metabolizması bozukluğu) gibi belirli metabolitleri değerlendirmek için yapılabilir.⁶⁵

Bir bebek MR için klinik olarak stabil değilse veya MR çekilmesinde beklenen bir gecikme varsa, kafa içi kanama veya hidrosefali değerlendirmek için kraniyal ultrason yapılmalıdır. Ultrasonun, noninvaziv olması ve yatak başında

yapılabilmesi önemli avantajlarından. Ultrason, kanamayı tespit etmek ve ventrikül boyutunu belirlemek için yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir.

Bilgisayarlı tomografiden (BT) küçük çocuklarda; özellikle yenidoğanlarda kaçınılmalıdır, çünkü MR daha üstün çözünürlük sağlar ve iyonize radyasyon maruziyetine neden olmaz.⁵⁷

1.6.5.Genetik Test

Nöbet geçiren yenidoğanlarda genetik testlerin rolü, erken epileptik ensefalopatinin monogenetik nedenlerinin sayısı arttıkça ve bazı sendromlar için spesifik tedaviler mevcut hale geldikçe daha da artmaktadır.²³ Ortaya çıkan kanıtlar ayrıca, erken genetik testlerin hastanede kalış süresini azaltabileceğini düşündürmektedir.⁶⁶ Bu nedenle, ilk öykü, fizik muayene ve nörogörüntülemede tanımlanmış bir nedeni olmayan epilepsili yenidoğanlarda genetik testler kuvvetle düşünülmelidir.⁶⁷ Genetik test yapıldığında, tek genlerin seri testi yerine epileptik ensefalopatiler ve beyin malformasyonları için bir gen paneli veya tüm ekzon diziliminin kullanımı önerilmektedir. Çeşitli genetik epilepsilerin fenotipik örtüşmesi göz önüne alındığında, aynı anda birden fazla farklı mutasyon için test yapmak, her seferinde bir mutasyon için test yapmaktan daha pratik ve uygun maliyetlidir.⁶⁸

1.7.Prognoz

Yenidoğanlarda akut semptomatik nöbetlerin uzun dönem prognozunun esas belirleyicisi, nöbetlerin etiyolojisidir.^{69,70} Nöbet sıklığı ve antiepiletik ilaçların kullanımının da bir miktar etkisi olabilir, ancak bu henüz tam olarak ispantlanmamıştır.⁷¹

Neonatal nöbetlerle ilişkili yüksek bir erken ölüm insidansı (%15 ila 20) vardır.^{72,73} Erken ölüm için risk faktörleri arasında hipoksik-iskemik etiyoloji ve yüksek nöbet yükü yer alır. Mortalite, prematüre yenidoğanlar arasında daha da yaygındır ve mortalite oranları yüzde 25 ila 35 arasında değişmektedir.^{74,75} Hayatta kalanlar arasında nörolojik bozukluk, gelişimsel gecikme ve postneonatal epilepsi yaygındır.⁷⁶

Postneonatal epilepsi, neonatal nöbet öyküsü olan hastaların yüzde 13 ila 27'sinde görülür ve merkezi sinir sistemi için nispeten yüksek risk faktörlerine sahip popülasyonlarda yüzde 56'ya kadar çıkan oranlar bildirilmiştir.^{77,78}

Yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olanlarda postneonatal epilepsi sendromları genellikle semptomatik nöbetlerin altta yatan etiyolojisini yansıtır.⁷⁹ Örnek olarak, fokal beyin lezyonu olan bir çocukta fokal epilepsi gelişme olasılığı daha yüksekken, diffüz beyin hasarı olan bir çocuk jeneralize epilepsi sendromu gelişebilir.⁸⁰ Hayatta kalanlar arasında nispeten yüksek oranda West Sendromu (infantil spazmlar, hipsaritmi ve gelişimsel yetersizlik) bildirilmiştir.⁸¹

Postneonatal epilepsi için risk faktörleri şunları içerir:

- Yenidoğan döneminde status epileptikus
- Neonatal nöbetleri kontrol altına almak için birden fazla antiepileptik ilaç gereksinimi
- Fokal klonik veya fokal tonik dışındaki nöbet semiyolojisi
- Anormal nörogörüntüleme
- Düşük doğum ağırlığı
- Multifokal yenidoğan nöbetleri
- Kontralateral hemisfere yayılan nöbet
- Kalıcı olarak anormal interiktal EEG zemini
- Erken çocukluk döneminde serebral palsinin teşhisi

Akut semptomatik nöbetlerden sonra infantil spazmlar için spesifik risk faktörleri şunlardır:

- Ciddi derecede anormal neonatal EEG geçmişi veya ≥ 3 gün EEG ile doğrulanmış neonatal nöbetler⁸²
- Yenidoğan beyin MRG'sinde derin gri cevher veya beyin sapı yaralanması
- Taburculuk esnasında nörolojik muayenesinde anormal tonus

Bugüne kadar, yenidoğan nöbetleri sonrası epilepsiyi önlemek için potansiyel olarak tek koruyucu müdahale, hipoksik-iskemik ensefalopatili (HİE) yenidoğanlar için uygulanan terapötik hipotermidir. Bir çalışma, normotermiye kıyasla terapötik hipotermi ile tedavi edilen yenidoğanlarda postneonatal epilepsi oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. (yüzde 19'a karşı yüzde 40)⁸³

Neonatal nöbet geçirenlerin uzun dönem sonuçlarını belirleyebilecek çeşitli faktörlerin katkısını değerlendirmek zordur.⁸⁴ Katkıda bulunan faktörler arasında, nöbetlerin gelişmekte olan beyin üzerindeki doğrudan etkileri, nöbetlerin dolaylı etkileri, antiepileptik ilaçların doğrudan veya dolaylı etkileri ve nöbetlerin altında yatan nedenin etkileri vardır.⁸⁵

Klinik takiplerde, nöbet süresinin sonucu etkilediği görülebilir, çünkü kısa süreli ve seyrek nöbet geçiren bebekler nispeten iyi uzun vadeli sonuçlara sahip olabilirken, uzun süreli nöbetleri olanlarda daha kötü prognoz saptanabilir. Bununla birlikte, geçici nedenler (örneğin, kalıcı beyin hasarına neden olmayan glikoz veya elektrolit bozuklukları), kolayca kontrol edilen nöbetlere veya kendi kendini sınırlayan nöbetlere neden olabilirken, dirençli yenidoğan nöbetleri daha uzun süreli, daha az tedavi edilebilir veya daha şiddetli nöbetlerin sonucu olabilir.⁶⁰

Bununla birlikte, şiddetli yenidoğan nöbetleri geçiren HİE'li hastaların, yenidoğan döneminde nöbet geçirmemiş olanlarla karşılaştırıldığında, dört yaşında 30 puanlık (2 standart sapma) daha düşük tam ölçekli zeka katsayısına (IQ) sahip oldukları bildirilmiştir.⁸⁶ Nöbet yükü daha hafif olanların da nöbet geçirmemiş çocuklara göre daha düşük IQ'ları vardı.

Prognozu belirlemede en önemli faktör, nöbetlerin varlığı, süresi veya beyin tutulumunun derecesinden ziyade nöbetlerin altında yatan etiyolojik neden gibi görünmektedir.⁸⁷ Klinik çalışmalarda, normal gelişimsel sonuçların, nöbet nedeni HİE, şiddetli enfeksiyon veya kanama olmasına kıyasla hipoglisemi veya hipokalsemi ile ilişkili olduğunda daha sık görüldüğü gösterilmiştir.⁸⁸

Nöbet tipi, de MSS disfonksiyonunun derecesine bağlı olarak prognoz tahmininde faydalı olabilir.⁵⁰ Fokal klonik ve fokal tonik nöbetlerin varlığı, nispeten iyi bir sonuca işaret edebilir, çünkü bunlar tipik olarak bir bölgeyle sınırlı beyin hasarı ile ilişkilidir ve geri kalan beyin bölgelerinde MSS işlevi korunmuştur. Jeneralize tonik duruş, motor otomatizmalar ve miyoklonus, yaygın MSS disfonksiyonu ile ilişkili olduklarından kötü bir sonuç olduğunu düşündürür. Benzer şekilde, çok odaklı nöbetler, tek odaklı nöbetlerden daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.²³

Nöbetlerin etiyolojisi ve karakterine ek olarak bir dizi klinik değişken, sonucun belirleyicisi olabilir; bunlar şunları içerir:⁸⁹

- Nöbet başlangıç bölgelerinin sayısı ve nöbet süresi dahil olmak üzere nöbet yükü
- Status epileptikus
- Nöbet anındaki ve taburculuk sırasındaki nörolojik muayene
- Nöbetleri tedavi etmek için gereken ilaç sayısı
- Nörogörüntüleme ile ilgili bulgular
- Gebelik yaşı (term ve preterm)
- Doğum ağırlığı

Prognozu tahmin etmede tek bir faktör yerine birden çok faktörün etkisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, tüm bu değişkenler nöbet oluşumu sırasındaki beyin hasarının derecesi ve dolayısıyla nöbet etiyolojisi ile ilişkilidir.

İnteriktal zemin EEG'sinin karakteri, nöbet geçirmiş bebeklerin uzun vadeli sonuçlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Genel olarak EEG anormalliği ne kadar ağırsa, prognozun o kadar kötü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken döneminde çekilen EEG birkaç gün sonra tekrar edilebilir. Öte yandan, doğumdan sonraki 24 saat içinde normal bir EEG güvenilir bir şekilde iyi prognoz belirticidir.

HİE için terapötik hipotermi alan yenidoğanlarda, yaşamın ikinci gününde uyku-uyanıklık döngüsünün ortaya çıkmasıyla EEG paternlerinin iyileşmesi gecikebilir. Yine de kalıcı ciddi EEG zemin anormallikleri, olumsuz sonuçlar için yüksek bir risk oluşturur.

İktal EEG'nin kötü prognozu gösteren özellikleri arasında multifokal nöbet başlangıcı ve kontralateral hemisfere yayılma yer alır.⁹⁰

1.8.Tedavi

1.8.1.Etiyolojik Tedavi

Yenidoğan nöbetlerinin etiyolojisine yönelik tedavi, beyin hasarının artmasını önleyebileceği için kritik öneme sahiptir. Bu özellikle bazı metabolik bozukluklarla (örneğin, hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi) ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları veya sistemik enfeksiyonlarla ilişkili nöbetler için geçerlidir. Ayrıca, bazı neonatal nöbetler, altta yatan neden tedavi edilmedikçe antiepileptik ilaçlarla etkili bir şekilde kontrol edilemeyebilir.

1.8.1.1.Yenidoğan Ensefalopatisi

Yenidoğan ensefalopatisi (ve ilişkili hipoksik iskemik ensefalopati), yenidoğan nöbetlerinin en yaygın nedenidir.⁸ Nöroproteksiyon için terapötik hipotermi uygulansa bile, hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların yaklaşık yüzde 50'sinde elektrografik nöbetler görülür.¹²

1.8.1.2.MSS Enfeksiyonu

Nöbet geçiren yenidoğanların, aksi ispatlanana kadar enfeksiyöz bir etiyolojiye sahip olduğu varsayılmalıdır. Bu nedenle sepsis değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, yenidoğan nöbetlerinin nispeten yaygın bir nedenidir ve meningoensefalit tedavisi için yeterli dozlarda geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

1.8.1.3.Metabolik Bozukluklar

Metabolik bozukluklar, yenidoğan nöbetlerinin tedavi edilebilir yaygın bir nedenidir.

1.8.1.3.1.Hipoglisemi

Hipoglisemi, 2 mL/kg dozunda intravenöz olarak verilen yüzde 10'luk bir glukoz solüsyonu ile hemen düzeltilmelidir. İdame glukoz infüzyonu dakikada maksimum 8 mg/kg olacak şekilde devam edilebilir. Hipoglisemi genellikle yenidoğan nöbetlerinin geri döndürülebilir bir nedeni olsa da şiddetli hipoglisemi beyin hasarına ve dirençli yenidoğan nöbetlerine neden olabilir. Ayrıca postneonatal epilepsi gelişim riskini de artırabilir.

1.8.1.3.2.Hipokalsemi

Şiddetli nöromüsküler irritabilite veya nöbetlerle ilişkili hipokalsemi, yüzde 10 kalsiyum glukonat (100 mg/kg veya intravenöz infüzyon yoluyla 1 mL/kg) ile tedavi edilir. Hasta monitörize edilir ve solüsyon 5 ila 10 dakikada infüze edilir. 10 dakikada yanıt alınmazsa doz tekrarlanabilir. Alternatif olarak kalsiyum klorür (20 mg/kg veya 0,2 mL/kg) verilebilir. Akut tedaviden sonra idame kalsiyum glukonat intravenöz solüsyona eklenmelidir.

1.8.1.3.3.Hipomagnezemi

Neonatal hipomagnezemi, tek başına ortaya çıkabilmesine rağmen sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir. Tedavide 0.25 mL/kg veya 125 mg/kg intramusküler yüzde 50'lik magnezyum sülfat uygulanır. Magnezyum seviyesi normal seviyeye gelene kadar aynı doz her 12 saatte bir tekrarlanabilir.

1.8.1.3.4.Piridoksin

Doğuştan metabolizma hastalıklarına bağlı nöbetler nadir görülmekle birlikte, özellikle yenidoğan döneminde karşımıza çıkabilir. Bazı metabolizma hastalıkları için kofaktör, vitamin desteği ve diğer hastalık modifiye edici tedaviler mevcut olduğundan, bu tür bozuklukları erken tanımak önemlidir.

Özellikle antikuitin (ATQ) eksikliğine bağlı piridoksin bağımlı epilepsi (PDE) ve piridoksamin 5'-fosfat oksidaz (PNPO) eksikliği, tıbbi tedaviye dirençli yenidoğan nöbetlerinin nadir fakat tedavi edilebilir genetik nedenleridir. Piridoksin (sürekli EEG izlemi altında maksimum 500 mg'a kadar her 5 ila 15 dakikada bir tekrarlanan 100 mg IV enjeksiyonları veya üçe bölünmüş dozlar halinde oral olarak günde 15 ila 30 mg/kg) ve piridoksal 5' fosfat, konvansiyonel anti-epileptik ilaçlara yanıt vermeyen nöbetleri olan yenidoğanlarda tedavide düşünülmelidir.

1.8.1.3.4.Biyotidinaz Eksikliği

Biyotidinaz genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan biyotinidaz eksikliği, oral biyotin takviyesine yanıt veren dirençli yenidoğan nöbetlerine neden olabilir.

1.8.1.3.5.Molibden Kofaktör Eksikliği

Molibden kofaktör eksikliği (MoCD), molibden kofaktörün biyosentetik yolundaki birkaç tek gen kusurundan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır.⁹¹ Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, molibden kofaktör sentez geni 1'deki (MOSC1) patojenik varyantların, yoldaki ilk ara madde olan siklik piranopterin monofosfatın (cPMP) sentezlenememesine ve kan ve idrarda sülfidlerin toksik birikimine neden olduğu MoCD tip A vardır.²¹ Çoğu hasta, yaşamın ilk birkaç gününde abartılı irkilme, uyku hali, inatçı nöbetler ve hipoksik-iskemik ensefalopatiye benzeyebilen bir semptomlar kompleksi olan otonomik disfonksiyon ile başvurur. Hastalık, yüksek sülfid seviyeleri gösteren idrar ölçüm çubuğu ile teşhis edilebilir ve idrar cPMP testi ve mutasyon analizi ile doğrulanabilir.

cPMP'nin günlük intravenöz infüzyonlarla desteklenmesi, erken dönemde başlandığında ve kronik olarak devam ettiğinde MoCD tip A olan hastalarda nörogelişimsel sonuçları büyük ölçüde iyileştirme potansiyeline sahip umut verici bir tedavidir.^{92,93}

1.8.2.Antiepileptik İlaç Tedavisi

Hava yolu açılığı sağlandıktan ve kardiyovasküler desteğin ilk yönetiminden ve etiyolojiye özgü tedavinin tamamlanmasından sonra, antiepileptik ilaç tedavisinin başlatılıp başlatılmayacağına karar verilmelidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında nöbet süresi, şiddeti ve etiyolojisi yer alır. Örneğin, geçici, geri dönüşümlü elektrolit veya glukoz anormalliklerine bağlı kısa nöbetleri olan yenidoğanlarda antiepileptik ilaçlarla acil tedavi gerekmezken, diğer etiyolojilere bağlı nöbetler, özellikle uzamışlarsa, antiepileptik ilaçlarla uygun şekilde tedavi edilir.

Tarihsel yaklaşım, tanı EEG ile doğrulanmış olsun ya da olmasın, klinik nöbetleri tedavi etmektir. Bu yaklaşımın doğru olmadığı görülmüştür çünkü; klinik olayları, EEG ile ilişkili olmayan (yani gerçekten nöbet olmayan) bebekler gereksiz yere potansiyel olarak zararlı ilaçlara maruz kalırken, klinik olarak subtle veya gerçekten subklinik nöbetleri olan yenidoğanlar yetersiz tedavi edilecektir.⁹⁴ EEG bu nedenle neonatal nöbetlerin tanı ve tedavisinde kritik öneme sahiptir.

1.8.2.1.Birinci Basamak Tedavi

Fenobarbital , yenidoğanlarda nöbetler için uzun süredir birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır.^{95,96} Bir sonraki en sık kullanılan birinci basamak ajan fosfenitoindir. Fenitoinin enteral absorpsiyonu yenidoğanlar için sınırlıdır ve fenitoinin uzun süreli idame dozlaması çok zordur. Birinci basamakla kullanılan iki ajanın da birbirine üstünlüğü ispatlanamamıştır ve her iki ilaç da tedavide tamamen etkili değildir.

Levetirasetam intravenöz olarak verilebilmesine rağmen, mevcut kanıtlar yenidoğan nöbetlerinin tedavisinde birinci basamak ajan olarak kullanımını desteklememektedir.

Daha uzun etkili bir ilacın bulunması ve uygulanmasından önce bir gecikme olacaksa kısa etkili bir benzodiazepin ile de akut tedavi başlatılabilir.

1.8.2.2.Dirençli Nöbetler

Fenobarbitale dirençli yenidoğan nöbetleri genellikle ikinci basamak antiepileptik ilaçlara da zayıf yanıt verir. Ayrıca fenobarbitale yanıt vermeyen nöbeti olan yenidoğanların çoğu kötü nöromotor gelişim ile ilişkilendirilmiştir. Birinci basamak tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam eden bebeklerde ikinci basamak ilaç seçimi bireyselleştirilmelidir. Bir ajan seçerken dikkate alınması gereken faktörler arasında nöbet etiyolojisi ve şiddeti, ilacın yan etki profili, hastanın solunum ve kardiyovasküler stabilitesi ve kardiyak, renal veya hepatik disfonksiyonun varlığı yer alır.

Yenidoğan nöbetleri için daha yeni antiepileptik ilaçlar giderek daha fazla reçete edilmektedir.^{96,97} Bu eğilim, klasik ajanların istenilen etkinliği gösterememesi ve potansiyel nörotoksisiteleri hakkındaki endişelerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, yenidoğanlarda bu yeni ajanlarla daha fazla etkinlik ve daha düşük yan etki oranını destekleyen çok az kanıt vardır. Yapılan çalışmalar, ilaç dozlarının standardize olmaması, yeni antiepileptik ilaçların değişken uygulama zamanlaması, tanı ve tedavi yanıtını doğrulamak için sınırlı EEG izlemi ve plasebo kolunun olmaması nedeniyle sınırlıdır.

Özellikle levetirasetam, büyük olasılıkla kolayca ulaşılabilen intravenöz formülasyonu ve daha büyük çocuklar ve yetişkinler için olumlu yan etki profili olması nedeniyle artan sıklıkta kullanılmaktadır. Levetirasetam, kardiyak veya karaciğer disfonksiyonu olan yenidoğanlarda iyi bir seçenek olabilir. Ek olarak, levetirasetam neonatal hipoksik-iskemik beyin hasarı modellerinde nöronal apoptozu azaltabilir ve nöroprotektif etkilere sahip olabilir.^{98,99} Tüm umut verici gözlemlere rağmen, levetirasetamın neonatal nöbet tedavisi için uzun vadeli farmakokinetik ve güvenlik profili tam olarak anlaşılmamıştır ve daha büyük çocuklar ve yetişkinlerden farklılık gösterebilir.¹⁰⁰

Intravenöz lidokain, seçilmiş hastalarda yenidoğan nöbetleri için etkili bir ajandır. Yüksek doz fenobarbital kullanımına rağmen EEG ile doğrulanmış status epileptikusun devam etmesi durumunda, kullanımına ilişkin herhangi bir kontrendikasyon olmaması kaydıyla (konjenital kalp hastalığı gibi) lidokain tercih edilen ikinci basamak ilaç olabilir.

Güvenli bir hava yolu sağlanmışsa, status epileptikuslu yenidoğanlarda sürekli midazolam infüzyonu da bir seçenektir. Ancak midazolamın neonatal

nöbetler için etkili olduğunu doğrulamak için randomize klinik çalışma verilerine ihtiyaç vardır.¹⁰¹

Piridoksin ve piridoksal-5'-fosfat (PLP) denemeleri, özellikle nöbetlerin nedeni bilinmiyorsa, klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen nöbetleri olan yenidoğanlarda düşünülmelidir.

1.8.2.3.Yenidoğan Konvülziyonlarında İlaç Dozları

1.8.2.3.1.Fenobarbital

Fenobarbital, karaciğer ve böbrek tarafından elimine edilir; bu nedenle, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) gibi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebeklerde, standart dozlama ile azalmış bir eliminasyon hızı ve artmış toksisite potansiyeli olacaktır. Terapötik hipotermi tedavisi, fenobarbital klerensini azaltabilse de yükleme veya idame dozunda değişiklik yapılması gerekmez.^{102,103} Fenobarbitalin yarı ömrü, prematürlerde, term yenidoğanlara göre daha fazladır. Bu nedenle, prematürlerde standart fenobarbital dozlaması, daha yüksek serum seviyeleri ve sonuç olarak daha yüksek toksisite potansiyeline sahiptir. Bebek büyüdükçe, idame dozlarının güncellenmemesi, ilacın daha düşük serum seviyelerine düşmesine neden olabilir ve bebeğin klinik durumunda başka hiçbir değişiklik olmaksızın ani nöbet potansiyeli yaratabilir.^{104,105}

Fenobarbitalin başlangıç dozu intravenöz infüzyon yoluyla tipik olarak 20 mg/kg'dır. Ardından ikiye bölünmüş dozlar halinde günde 4 ila 6 mg/kg idame dozu gelir. Nöbetler ilk yükleme dozundan sonra düzelmezse, yaklaşık 50 mikrogram/mL fenobarbital seviyesi veya toplam 24 saatlik doz 50 mg/kg olacak şekilde 10 ila 20 mg/kg'lık tekrarlayan bolus infüzyonlar verilmelidir.^{102,106}

1.8.2.3.2.Fenitoin

Fosfenitoin ön ilacı, infüzyon bölgesinde lokal iritasyon riskinin azalması da dahil olmak üzere daha düşük yan etki profili nedeniyle hızlı intravenöz yükleme için tercih edilen fenitoin formülasyonudur. Bununla birlikte, hipotansiyon ve kardiyak aritmiler için bir risk faktörü olmaya devam etmektedir ve kardiyak izlem gereklidir. Fosfenitoinin tipik dozu, 10-20 mg/kg yükleme dozunu takiben, idame tedavide 3-5 mg/kg/gün ile devam edilmesidir.

Fenitoinin bebeklerde oral biyoyararlanımı zayıftır. Bu nedenle, tedavinin başlangıcından sonra dozun bireyselleştirilmesi gerekir ve yenidoğanlarda idame tedavide çok tercih edilmez.

1.8.2.3.3. Levetirasetam

Levetirasetam, sinaptik vezikül 2a'ya bağlanarak, presinaptik nörotransmitter salınımını azaltıp etki gösteren ve yenidoğanlarda her geçen gün kullanım sıklığı artan bir antikonvülzan ilaçtır.¹⁰⁷ İlacın başlangıç dozu 10 mg/kg/gün olup, günde 2 defa uygulanması ve üç günde bir dozunun 10 mg/kg/gün şeklinde artırılarak toplamda 30 mg/kg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir. Tedaviye dirençli nöbetleri olan vakalarda toplam doz 45-60 mg/kg/gün'e kadar yükseltilebilir. İlaç hem oral hem de intravenöz yol ile uygulanabilir.

Levetirasetamın yenidoğanlarda güvenli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, halen ilacın birinci basamak tedavide kullanılabilmesi için yeterli değildir. Hayvan deneylerinde ilacın nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir.^{99,108} Yapılan bir çalışmada, yenidoğan döneminde nöbet geçiren ve levetirasetam veya fenobarbital uygulanan hastalara yapılan Bayley testinde fenobarbital tedavisi alan hastaların, levetirasetam tedavisi alan hastalara göre kognitif, dil ve motor gelişimlerinde düşüklük olduğu görülmüştür.¹⁰⁹ Aynı çalışma, fenobarbitalin kümülatif dozda serebral palsi gelişme riskini artırdığını ancak bu riskin levetirasetam kullanan yenidoğanlarda artmadığını göstermiştir.

Levetirasetam ve fenobarbitalin etkinliğinin kıyaslandığı çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde, levetirasetamın nöbetleri kontrol altına almada en az fenobarbital kadar etkin olduğu gösterilmiştir ancak levetirasetam ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyinin yetersiz olduğu belirtilmiştir.¹¹⁰

1.8.2.3.4. Lidokain

Lidokain, tipik olarak başlangıç bolus dozu (10 dakikada 2 mg/kg) olarak uygulanır, ardından 4 saat boyunca 7 mg/kg/saat sürekli infüzyon ve sonraki 24 saat boyunca doz her 12 saatte bir yüzde 50 azaltılarak uygulanır.¹¹¹ İyatrojenik aritmi riskini en aza indirmek için, maksimum lidokain infüzyon süresi 48 saat olmalıdır.^{111,112}

İntravenöz lidokain uygulaması aritmojenik olabilir ve elektrokardiyogram (EKG), kalp hızı ve kan basıncının monitörizasyonunu gerektirir. Lidokain ek olarak, konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde ve feniton tedavisi almış olanlarda aritmi riskini artırması nedeniyle kontrendikedir.¹¹³

Hipotermi, lidokain klirensini azalttığı için, terapötik hipotermi ile tedavi edilen yenidoğanlarda infüzyon dozları düzeltilmelidir.¹¹¹

1.8.2.3.5.Midazolam

Midazolam tipik olarak 0,15 mg/kg bolus olarak verilir, ardından dakikada 1 mcg/kg'dan başlayan sürekli infüzyonla devam edilir ve maksimum etki için gereklilik halinde doz artırılarak titre edilir.¹¹⁴ Midazolam, sedasyon yapabilir ve minimal kardiyovasküler etkilerle ilişkilidir.

1.8.2.4.Tedavi Süresi

Tedavi süresi, nöbet etiyolojisine göre belirlenmelidir. Akut provoke nöbetleri olan çoğu yenidoğanın, taburculuk öncesi tüm antiepileptik ilaçları güvenli bir şekilde kesilebilir. Tersine, yenidoğan başlangıçlı epilepsisi olan bebeklerin çoğu uzun süreli tedavi gerektirir.

Akut provoke nöbetleri (yani, hipoksik iskemik ensefalopati, iskemik inme, kafa içi kanama veya diğer akut beyin hasarı) olan yenidoğanlarda, genellikle 72 saat nöbetsiz takip sonrası antiepileptik ilaçları kesilir. 3 gün ve üzerinde EEG ile doğrulanmış nöbeti olan veya hastaneden taburcu olduklarında nörolojik muayeneleri anormal olan bebekler postneonatal epilepsi için yüksek risk altındadır. Bu bebekler, antiepileptik tedavi verilmeden güvenli bir şekilde taburcu edilebilirler ancak yakın takip gerektirirler.^{115,116}

Akut provoke nöbetlerin aksine, neonatal başlangıçlı epilepsi sendromları olan yenidoğanlarda neonatal dönemden sonra tekrarlayan nöbetler için artmış risk olacaktır ve antiepileptik ilaç tedavisine devam edilmelidir. Kronik tedavi her bebeğe göre uygun şekilde düzenlenmelidir. İdame tedavide genellikle fenobarbital tercih edilir (günde 3 ila 6 mg/kg arası) ve serum seviyeleri izlenir. Kanalopatilerden (örneğin, KCNQ2, KCNQ3 veya SCN2a'nın patojenik varyantları) kaynaklı nöbetleri olduğu düşünülen yenidoğanlarda, karbamezepinin de etkili olabileceği düşünülmektedir.^{117,118}

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/10/2020 tarih ve 22/715 sayılı karar ile etik kurul onayı alındıktan sonra, 01.01.2008- 16.09.2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı yoğun bakımına yatırışı olan ve yatırışı sırasında konvülziyon geçiren hastalar tarandı.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 735 hastanın doğum bilgileri (doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, APGAR skoru, resüsitasyon ihtiyacı), yenidoğan yoğun bakımdaki yatış sırasındaki özellikleri (nöbet zamanı ve tipi, serebral görüntüleme, EEG bulguları, aldıkları tedavileri) ve etiyolojik faktörleri değerlendirildi.

Çalışma grubunda olan ve sistemde takipleri olmayan hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Telefonla ulaşılan ailelere çocukların nöromotor gelişim açısından taşıdığı riskler anlatıldı ve gelişim testi yapılması için polikliniğe davet edildi; daveti kabul edenlere randevu verildi. Randevu tarihinde çocuk ve ailesi birlikte görüldü. Aileler bilgilendirildi ve yeniden detaylı öykü alındı. Çocuklara Denver-II Gelişim Testi yapıldı.

EEG Bulgularının Sınıflandırılması

1. Normal

2. Hafif anormallik

- Frekansın azalması ve yokluğu
- Artmış/fokal keskin aktivite
- Aşırı uzamış düşük voltaj periyotları /yaşa göre voltaj periyotlarının azalması

3. Orta derece anormallik

- Santral dikenler
- Voltaj asimetrisi, frekans asimetrisi, fokal baskılı voltaj
- Yaşa göre asenkroni

4. Ağır derecede anormallik

- İzoelektrik
- Düşük voltaj
- Burst supresyon paterni

Denver II Gelişim Testi (DGTT-II)

DGTT II düzeltilmiş yaşı 0-72 ay arasında olan çocukların kişisel sosyal (KS), ince motor (İM), dil ve kaba motor (KM) alanlarda gelişim düzeylerini değerlendiren gelişimsel bir tarama testidir. Çocuklar dört alanda testte her ögeden geçti, kaldı, reddetti şeklinde değerlendirilir. Yaşıtlarının %90'ının geçtiği bir ögede başarısız olursa “gecikmiş” olarak, yaşıtlarının %75-90'ının geçtiği bir ögede başarısız olursa “uyarı” almış olarak kabul edilir. Test sonucu hiç gecikme olmaması durumunda veya en fazla bir uyarı alması durumunda normal, iki veya daha fazla gecikme durumunda anormal, bir gecikme ve/veya iki veya daha fazla uyarı durumunda şüpheli olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda DGTT II sonuçları test sonucunda hiç gecikme olmaması durumunda veya en fazla bir uyarı alması durumunda normal; iki veya daha fazla gecikme ya da bir gecikme ve/veya iki veya daha fazla uyarı durumunda anormal olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama± Standart Sapma şeklinde verilirken kategorik değişkenler için yüzde ve frekansları kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenler için ki-kare testinden yararlanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm analizler SPSS 21.0 deneme sürümü programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

1.Çalışma Grubu ve Özellikleri

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı yoğun bakımına 01.01.2008-16.09.2020 tarihleri arasında yatışı olan ve yatışı sırasında konvülziyon geçirme öyküsü olan hastalar çalışma grubu oluşturdu.

Çalışmamızda belirtilen tarihler arasında yenidoğan yoğun bakımda yatan 5364 hastanın 735'inin yatışı sırasında konvülziyon geçirdiği saptandı ve 735 hastanın verileri tarandı. Hastaların, %39,3'ü (n=289) kız, %60,7'si (n=446) erkekti. Bebeklerin 274'ü (%38,2) normal spontan vajinal doğum (NSVD), 444'ü (%61,8) sezaryen (C/S) ile doğmuştu.

Hastaların 461'inin (%66,8) doğum ağırlığı 2500 gr üzerinde ve 446'sının (%62,8) gebelik haftası 37 haftanın üzerindeydi. Hastaların gebelik haftasına göre doğum ağırlığı değerlendirildiğinde 560'ı(%81) gestasyonel yaşa göre normal (AGA), 113'ü (%16,4) gestasyonel yaşa göre küçük (SGA), 18'i(%2,6) gestasyone yaşına göre büyük (LGA) idi.

Hastaların 107'sinde (%31,6) 5. Dakika Apgar skoru 5 ve altında bir değerd. 232 hastada (%68,4) ise 5'ten büyüktü. 215 hastada (%30) resüsitasyon ihtiyacı olmamıştı, 169 hastaya(%23,6) pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanmıştı, 332 hastaya (%46,4) ise entübasyon ya da kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) yapılmıştı.

Tablo 1:Olguların Genel Özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kız	289	39,3
	Erkek	446	60,7
Doğum Şekli	NSVD	274	38,2
	C/S	444	61,8
Doğum Ağırlığı	>=2500 gr	461	66,8
	1500-2500	91	13,2
	1000-1499	50	7,2
	<1000	88	12,8
Gebelik haftası	>37 hf	446	62,8
	34-37 hf	82	11,5
	32-34 hf	34	4,8
	28-32 hf	62	8,7
	<28 hf	86	12,1
AGA-SGA-LGA	AGA	560	81,0
	SGA	113	16,4
	LGA	18	2,6
Apgar 5. Dk	<=5	107	31,6
	>5	232	68,4
Resusitasyon	Yok	215	30,0
	PBV	169	23,6
	Entübasyon ya da CPR	332	46,4

AGA:Gestasyonel yaşa göre normal, SGA:Gestasyonel yaşa göre küçük, LGA:Gestasyonel yaşa göre büyük

Hastaların 546'sının (%74,9) ebeveynleri arasında akraba evliliği yok iken, 183'ünde(%25,1) akraba evliliği vardı. 678 hastanın (%93) ailesinde epilepsi öyküsü yoktu; hastaların sadece 51'inde(%7) ailede epilepsi öyküsü vardı.

Tablo 2:Ailede akrabalık ve epilepsi öyküsü

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Akraba Evliliği	yok	546	74,9
	var	183	25,1
Ailede Epilepsi	yok	678	93,0
	var	51	7,0

Hastalar etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında, en sık etiyolojik neden 278 hasta (%38) ile HİE idi. 110 hasta (%15) ile intrakraniyal kanama (İKK) ikinci sıradaydı. Diğer etiyolojik nedenler tabloda detaylı olarak belirtilmiştir.

Tablo 3:Konvülziyonların Etiyolojik Nedenleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Etiyoloji	HİE	278	38,0
	İKK	110	15,0
	Enfeksiyon	25	3,4
	Metabolik bozukluklar	33	4,5
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	38	5,2
	Beyinde iskemi/enfarkt	3	0,4
	Beyin Anomalisi	37	5,1
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	28	3,8
	Neonatal epileptik sendromlar	5	0,7
	Diğer	34	4,7
	Bilinmeyen	140	19,2

HİE:Hipoksik iskemik ensefalopati, İKK:İntrakraniyal kanama

Hastalar nöbet tipine göre gruplandırıldığında, en sık subtile nöbet izlendi. (n=351, %48.8) 281 hastada (%39.1) klonik nöbet, 56 hastada (%7,8) tonik nöbet, 31 hastada (%4.3) miyoklonik nöbet görüldü.

Hastaların 346'sında (%47,7) ilk nöbet zamanı 7 günden sonraydı. 202'sinde ise (%27.9) ilk 24 saat içinde nöbet gözlemlendi.

Hastalar EEG bozukluğuna göre gruplandırıldığında, 264 hastanın (%47.3) EEG'si normal, 234 hastanın(%41.9) hafif bozuk, 24 hastanın(%4.3) orta bozuk, 36 hastanın(%6.5) ise ağır bozuktı.

Tablo 4:Nöbetlerin Klinik Tipleri, Geçirilme Zamanları ve EEG Bulguları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Nöbet tipi	Subtle	351	48,8
	Klonik	281	39,1
	Myoklonik	31	4,3
	Tonik	56	7,8
Nöbet Zamanı	0-24 saat	202	27,9
	24-72 saat	112	15,4
	72 saat-7 gün	65	9,0
	>7 gün	346	47,7
EEG	Normal	264	47,3
	Hafif bozuk	234	41,9
	Orta bozuk	24	4,3
	Ağır bozuk	36	6,5

Hastalar serebral görüntüleme bulgularına göre değerlendirildiğinde, hastaların 382'sine MR çekilmişti. MR çekilen hastalarda en sık bulgu hipoksik-iskemik değişiklik iken (n=117, %30.5), 116 hastanın (%30.3) MR bulguları normaldi. 72 hastada (%18,8) kanama-tromboz ile uyumlu MR görüntüsü, 63 hastada (%16.4) ise yapısal anomali ile uyumlu görüntü izlendi.

111 hastaya BT çekilmişti; 426 hastaya transfontanel ultrasonografi (USG) yapılmışti. Serebral BT ve ultrasonografi bulguları normal ve anormal olarak sınıflandırıldığında, BT'si olan grupta 26 hasta (%23.4) normal, 85 hasta (%76.6) anormal; USG'si olan grupta ise 247 hasta (%58) normal, 179 hasta (%42) anormal idi.

Hastalara yapılan tüm görüntülemeler beraber değerlendirildiğinde ve normal-anormal olarak kıyaslandığında, en az bir görüntülemeye anormal bulgu olan hasta sayısı 386 (%60) iken mevcut görüntülemeleri normal olan hasta sayısı 257 (%40) idi.

Tablo 5:Olguların Görüntüleme Bulguları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
MR	Normal	116	30,3
	Anomali	63	16,4
	Hipoksik-iskemik değişiklik	117	30,5
	Kanama-tromboz	72	18,8
	Diğer	14	3,7
BT	Normal	26	23,4
	Anormal	85	76,6
USG	Normal	247	58,0
	Anormal	179	42,0
Görüntüleme	Normal	257	40,0
	Anormal	386	60,0

MR:Manyetik rezonans, BT:Bilgisayarlı tomografi, USG:Ultrasonografi

Nöbet geçiren yenidoğanların 604'üne (%83,8) taburculuk esnasında ilaç tedavisi devam edilirken, 117'si (%16,2) ise tedavisiz taburcu edilmişti. İlaç kullananlar içerisinde 295 hasta (%48.1) tek antiepileptik ile taburcu edilmiş, 214 hasta(%34.9) ikili antiepileptik ile; 81 hasta (%13,2) ise üçlü antiepileptik ilaç ile taburcu edilmişti. 13 hastanın (%2,1) taburculukta devam edeceği antiepileptik ilaç sayısı üçten fazlaydı.

Tablo 6:Olguların Taburculuk Sırasında İlaç Kullanım Durumları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç kullanımı	Var	604	83,8
	Yok	117	16,2
ilaç sayısı	Tek ilaç	295	48,1
	İkili ilaç	214	34,9
	Üçlü ilaç	81	13,2
	>3 ilaç	13	2,1
Levetirasetam	yok	545	77,3
	var	160	22,7

100 hasta (%13,6) takiplerinde mortal seyretti. Hastaların uzun dönem takiplerinde 264'ü (%42) epilepsi, 206'sı SP (%32,9) ile sonuçlandı. 168 hastada (%27) görme bozukluğu, 83 hastada (%13,4) işitme bozukluğu, 65 hastada (%10) mikrosefali gelişti. 203 hastaya ulaşıldı ve Denver II gelişim testleri yapıldı. Bunlar içerisinde 34 hastanın (%16,7) gelişim testi normal iken, 169 hastanın (%83,3) anormaldi.

Tablo 7:Olguların Uzun Dönem Sonuçları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Mortalite	Ölüm	100	13,6
	Sağ	634	86,4
Epilepsi	yok	364	58,0
	var	264	42,0
SP	yok	421	67,1
	var	206	32,9
Görme bozukluğu	yok	455	73,0
	var	168	27,0
İşitme bozukluğu	yok	537	86,5
	var	83	13,4
Mikrosefali	yok	552	89,5
	var	65	10,5
DGTT-II	Normal	34	16,7
	Anormal	169	83,3

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.Hasta Özellikleri ve Prognoz İlişkisi

2.1.Cinsiyet ve Prognoz İlişkisi

Mortalite açısından, cinsiyetler arasında fark yoktu. Epilepsi gelişimi kızlarda daha fazlaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Denver II gelişim testlerinde cinsiyetlere göre anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Serebral palsi gelişim oranı kızlarda daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,033)

Tablo 8:Cinsiyet ve Prognoz İlişkisi

		Cinsiyet		P Değeri
		Kız	Erkek	
Mortalite	Ölüm	1	2	>0,999
		1,3%	1,6%	
	Sağ	77	120	
		98,7%	98,4%	
Epilepsi	yok	42	79	0,107
		53,2%	64,8%	
	var	37	43	
		46,8%	35,2%	
SP	yok	45	88	0,033
		57,0%	72,1%	
	var	34	34	
		43,0%	27,9%	
DGTT-II	Normal	9	25	0,123
		11,4%	20,5%	
	Anormal	70	97	
		88,6%	79,5%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.2.Doğum Ağırlığı ve Prognoz İlişkisi

Doğum ağırlığı 1000 gramdan düşük olan yenidoğanlarda mortalite belirgin olarak daha yüksekti (%35,6) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$)

Doğum ağırlığı azaldıkça, Denver II gelişim testinde bozukluk oranı artmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,025$)

Epilepsi ve SP gelişimi ile doğum ağırlığı arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Tablo 9:Doğum ağırlığı ve Prognoz ilişkisi

		Doğum Ağırlığı				P Değeri
		>=2500 gr	1500-2500	1000-1499	<1000	
Mortalite	Ölüm	42	13	7	31	<0,001
		9,1%	14,3%	14,0%	35,6%	
	Sağ	419	78	43	56	
		90,9%	85,7%	86,0%	64,4%	
Epilepsi	yok	244	40	31	31	0,178
		59,1%	51,3%	70,5%	53,4%	
	var	169	38	13	27	
		40,9%	48,7%	29,5%	46,6%	
SP	yok	281	52	34	36	0,432
		68,2%	66,7%	77,3%	62,1%	
	var	131	26	10	22	
		31,8%	33,3%	22,7%	37,9%	
DGMT-II	Normal	29	5	0	0	0,025
		21,0%	20,8%	0,0%	0,0%	
	Anormal	109	19	12	25	
		79,0%	79,2%	100,0%	100,0%	

2.3.Gebelik Haftası ve Prognoz ilişkisi

Gebelik haftası azaldıkça nöbet geçiren yenidoğanlarda mortalite artmaktaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,01$)

Epilepsi gelişimi açısından en yüksek riskli grup 28 haftadan daha erken doğan gruptu. İkinci sık görüldüğü grup ise term bebeklerdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,033$) SP gelişim riski açısından da epilepsiye benzer şekilde en yüksek riskli grup 28 haftadan erken doğan bebekler iken, ikinci sırada term bebekler geliyordu. ($p=0,016$)

Nöromotor gelişim açısından, anormal bulgular preterm grupta daha sık iken, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 10:Gebelik Haftası ve Prognoz İlişkisi

		Gebelik haftası					P Değeri
		>37 hf	34-37 hf	32-34 hf	28-32 hf	<28 hf	
Mortalite	Ölüm	41	9	5	16	27	<0.001
		9,2%	11,0%	14,7%	26,2%	31,4%	
	Sağ	405	73	29	45	59	
		90,8%	89,0%	85,3%	73,8%	68,6%	
Epilepsi	yok	223	48	17	36	30	0,033
		55,8%	67,6%	58,6%	75,0%	50,8%	
	var	177	23	12	12	29	
		44,3%	32,4%	41,4%	25,0%	49,2%	
SP	yok	264	54	21	40	33	0,016
		66,2%	76,1%	72,4%	83,3%	55,9%	
	var	135	17	8	8	26	
		33,8%	23,9%	27,6%	16,7%	44,1%	
DGTT-II	Normal	26	5	2	1	0	0,092
		21,5%	17,2%	20,0%	9,1%	0,0%	
	Anormal	95	24	8	10	28	
		78,5%	82,8%	80,0%	90,9%	100,0%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.4.İntrauterin Gelişim ve Prognoz İlişkisi

SGA'lı bebeklerde mortalite oranı daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,022$) Yine SGA'lı bebeklerde nöromotor gelişim anormalliği daha yüksek oranda gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,048$)

İntrauterin gelişim ile, uzun dönem SP ve epilepsi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Tablo 11:İntrauterin Gelişim ve Prognoz İlişkisi

		AGA-SGA-LGA			P
		AGA	SGA	LGA	Değeri
Mortalite	Ölüm	69	24	1	0,022
		12,3%	21,4%	5,6%	
	Sağ	491	88	17	
		87,7%	78,6%	94,4%	
Epilepsi	yok	292	50	7	0,405
		59,7%	56,8%	43,8%	
	var	197	38	9	
		40,3%	43,2%	56,3%	
SP	yok	342	58	9	0,391
		70,1%	65,9%	56,3%	
	var	146	30	7	
		29,9%	34,1%	43,8%	
DGTT-II	Normal	28	2	3	0,048
		16,7%	8,3%	50,0%	
	Anormal	140	22	3	
		83,3%	91,7%	50,0%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.5.Beşinci Dakika APGAR Skoru ve Prognoz İlişkisi

5. Dakika APGAR skoru beşten büyük olan hastalarda postneonatal epilepsi gelişimi daha azdı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,008) Benzer şekilde SP gelişimi de bu grupta oransal olarak daha azdı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,001)

Nöromotor gelişim ve mortalite ile, beşinci dakika APGAR skoru arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Tablo 12:5. Dakika APGAR skoru ve Prognoz İlişkisi

		Apgar 5		P Değeri
		<=5	>5	
Mortalite	Ölüm	16	30	0,612
		15,0%	12,9%	
	Sağ	91	202	
		85,0%	87,1%	
Epilepsi	yok	48	142	0,008
		53,3%	70,3%	
	var	42	60	
		46,7%	29,7%	
SP	yok	47	145	0,001
		52,2%	71,8%	
	var	43	57	
		47,8%	28,2%	
DGTT-II	Normal	5	14	0,307
		11,9%	20,3%	
	Anormal	37	55	
		88,1%	79,7%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.6.Doğum Şekli ve Prognoz İlişkisi

Nöbet geçiren yenidoğanlar içerisinde, C/S ile doğanlarda, NSVD ile doğanlara göre mortalite oranı daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$)

Doğum şekli ile, epilepsi gelişimi, SP gelişimi ve nöromotor gelişme geriliği açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Tablo 13: Doğum Şekli ve Prognoz İlişkisi

		Doğum Şekli		P Değeri
		NSVD	C/S	
Mortalite	Ölüm	22	77	<0,001
		8,0%	17,4%	
	Sağ	252	366	
		92,0%	82,6%	
Epilepsi	yok	135	222	0,081
		53,8%	61,0%	
	var	116	142	
		46,2%	39,0%	
SP	yok	162	252	0,256
		64,8%	69,2%	
	var	88	112	
		35,2%	30,8%	
DGTT-II	Normal	13	18	0,301
		20,0%	13,8%	
	Anormal	52	112	
		80,0%	86,2%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.7.Resusitasyon İhtiyacı ve Prognoz İlişkisi

Resusitasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$) Entübe edilen veya CPR yapılan hastalarda uzun dönem epilepsi ve SP gelişim sıklığı daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Her iki durum için de $p<0,001$)

Tablo 14:Resusitasyon İhtiyacı ve Prognoz İlişkisi

		Resusitasyon			P Değeri
		Yok	PBV	Entübasyon ya da CPR	
Mortalite	Ölüm	16	21	59	0,002
		7,4%	12,5%	17,8%	
	Sağ	199	147	273	
		92,6%	87,5%	82,2%	
Epilepsi	yok	124	101	132	<0.001
		62,6%	68,7%	48,9%	
	var	74	46	138	
		37,4%	31,3%	51,1%	
SP	yok	160	111	143	<0.001
		80,8%	75,5%	53,2%	
	var	38	36	126	
		19,2%	24,5%	46,8%	
DGTT-II	Normal	11	9	14	0,179
		22,9%	22,5%	12,7%	
	Anormal	37	31	96	
		77,1%	77,5%	87,3%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

2.8.Akraba Evliliği ve Prognoz İlişkisi

Ebeveynleri akraba olan hastalarda, postneonatal epilepsi gelişimi daha sıkı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,006)

Akraba evliliği ile mortalite, SP gelişimi ve nöromotor gelişme geriliği arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Tablo 15:Akraba Evliliği ve Prognoz İlişkisi

		Akraba Evliliği		P Değeri
		yok	var	
Mortalite	Ölüm	72	28	0,457
		13,2%	15,4%	
	Sağ	474	154	
		86,8%	84,6%	
Epilepsi	yok	289	75	0,006
		61,4%	48,7%	
	var	182	79	
		38,6%	51,3%	
SP	yok	326	95	0,092
		69,4%	61,7%	
	var	144	59	
		30,6%	38,3%	
DGTT-II	Normal	30	4	0,462
		17,9%	11,8%	
	Anormal	138	30	
		82,1%	88,2%	

SP:Serebral Palsi, DGTT-II:Denver II Gelişim Testi

3.Etiyolojik Faktörler ve Prognoz İlişkisi

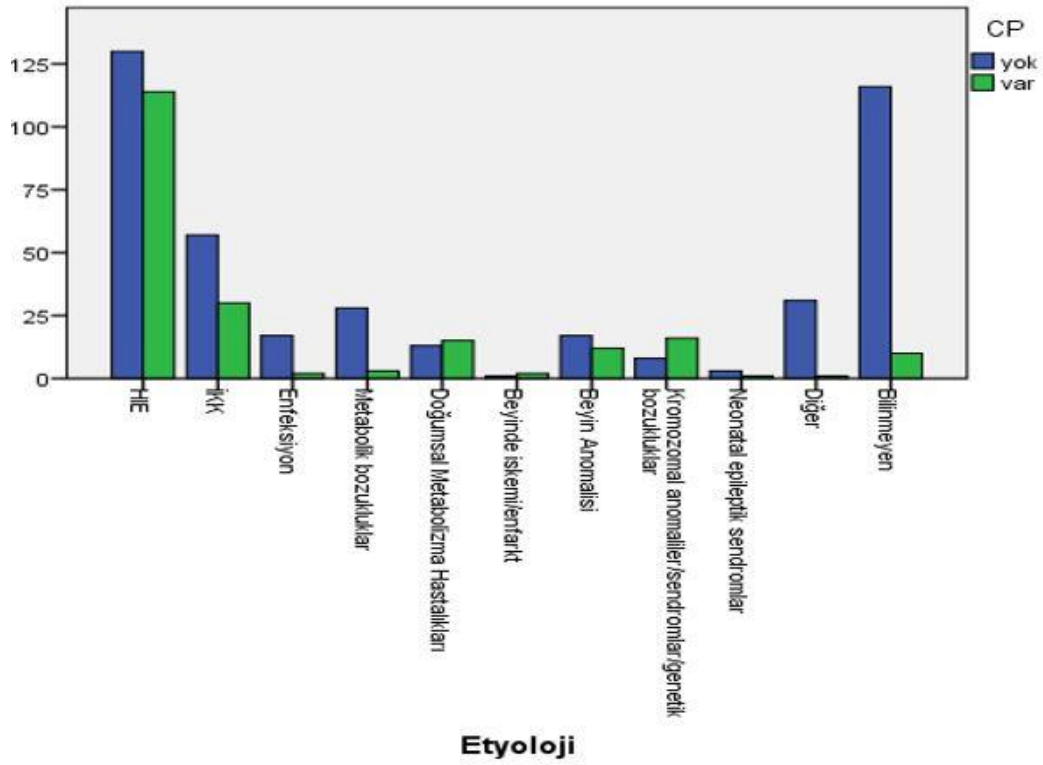
3.1.Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

SP gelişimi açısından en yüksek riskli gruplar ilk sırada kromozomal hastalıklar/sendromlar/genetik bozukluklar, ikinci sırada ise doğumsal metabolizma hastalığı olan gruptu. Bununla birlikte SP'li hastaların büyük çoğunluğunda etiyolojide HİE vardı. Bu durum yatan hastaların çoğunda etiyolojik faktörün HİE olması ile ilişkilendirildi. Etiyoloji ve SP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,001$) Detaylar tabloda ve şekilde belirtilmiştir.

Tablo 16:Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

		SP		P Değeri
		yok	var	
Etiyoloji	HİE	130	114	<0.001
		53,3%	46,7%	
	İKK	57	30	
		65,5%	34,5%	
	Enfeksiyon	17	2	
		89,5%	10,5%	
	Metabolik bozukluklar	28	3	
		90,3%	9,7%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	13	15	
		46,4%	53,6%	
	Beyinde iskemi/enfarkt	1	2	
		33,3%	66,7%	
	Beyin Anomalisi	17	12	
		58,6%	41,4%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	8	16	
		33,3%	66,7%	
	Neonatal epileptik sendromlar	3	1	
		75,0%	25,0%	
	Diğer	31	1	
		96,9%	3,1%	
	Bilinmeyen	116	10	
		92,1%	7,9%	

SP:Serebral Palsi, HİE:Hipoksik İskemik Ensefalopati, İKK:İntrakraniyal kanama



Şekil 1:Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

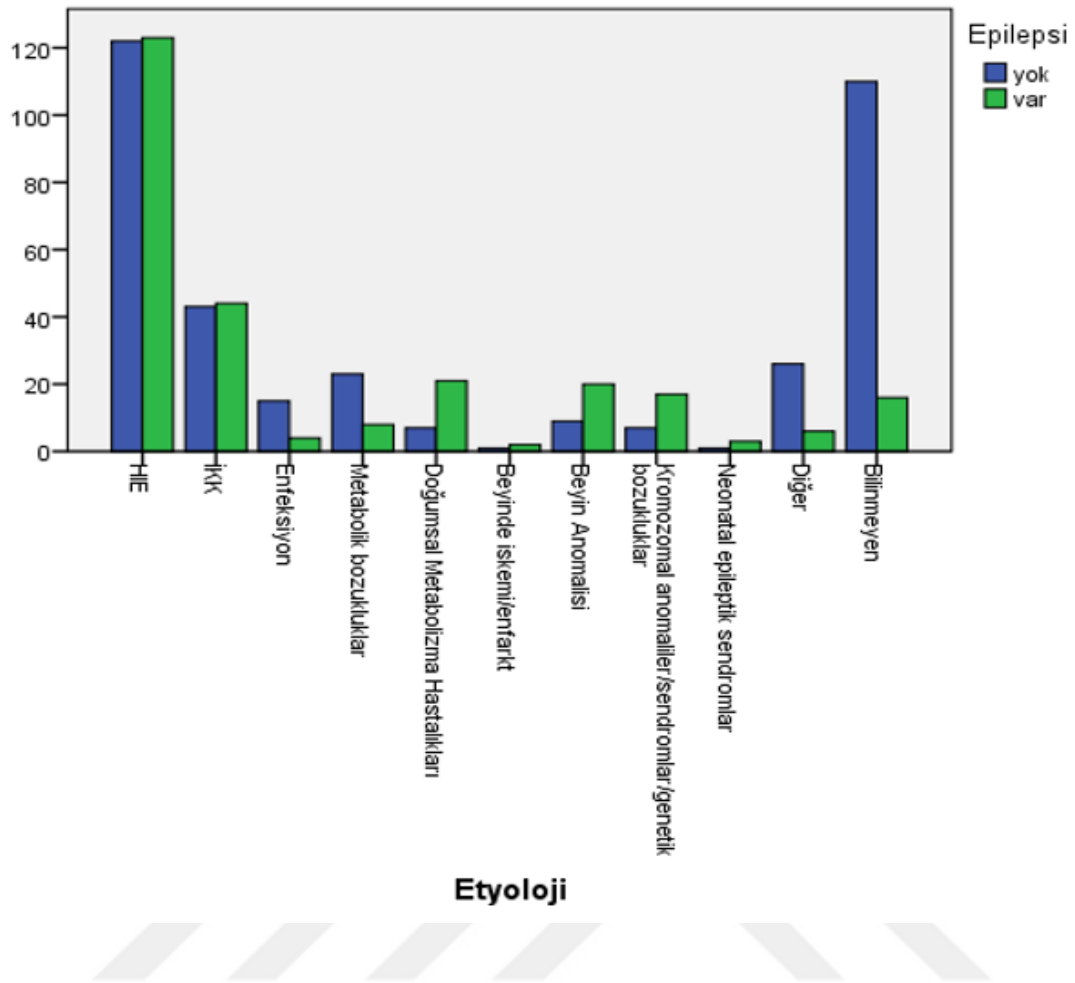
3.2.Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

Epilepsi gelişimi açısından en yüksek riske sahip grup doğumsal metabolik hastalık ve neonatal epileptik sendromları olanlardı. Bu grupları sırasıyla kromozomal hastalıklar/sendromlar/genetik bozuklukları olanlar ve beyin anomalisi olan hastalar takip ediyordu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$)

Tablo 17:Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

		Epilepsi		P Değeri
		yok	var	
Etiyoloji	HİE	122	123	<0.001
		49,8%	50,2%	
	İKK	43	44	
		49,4%	50,6%	
	Enfeksiyon	15	4	
		78,9%	21,1%	
	Metabolik bozukluklar	23	8	
		74,2%	25,8%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	7	21	
		25,0%	75,0%	
	Beyinde iskemi/enfarkt	1	2	
		33,3%	66,7%	
	Beyin Anomalisi	9	20	
		31,0%	69,0%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	7	17	
		29,2%	70,8%	
	Neonatal epileptik sendromlar	1	3	
		25,0%	75,0%	
	Diğer	26	6	
		81,3%	18,8%	
	Bilinmeyen	110	16	
		87,3%	12,7%	

HİE:Hipoksik İskemik Ensefalopati, İKK:İntrakraniyal kanama



Şekil 2:Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi

3.3.Nöromotor Gelişim ve Etiyoloji İlişkisi

Hastaların Denver II gelişim testi skorları ile etiyolojik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ancak tüm etiyolojik nedenlerde Denver II gelişim testi yüksek oranda anormaldi.

Tablo 18:Olguların Etiyolojik Nedenlerine Göre Nöromotor Gelişim Durumları

		DGT-II		P Değeri
		Normal	Anormal	
Etiyoloji	HİE	18	72	0,568
		20,0%	80,0%	
	İKK	5	35	
		12,5%	87,5%	
	Enfeksiyon	0	3	
		0,0%	100,0%	
	Metabolik bozukluklar	0	4	
		0,0%	100,0%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	1	9	
		10,0%	90,0%	
	Beyin Anomalisi	0	7	
		0,0%	100,0%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	0	5	
		0,0%	100,0%	
	Neonatal epileptik sendromlar	0	1	
		0,0%	100,0%	
	Diğer	0	2	
		0,0%	100,0%	
	Bilinmeyen	10	31	
		24,4%	75,6%	

HİE:Hipoksik İskemik Ensefalopati, İKK:İntrakraniyal kanama, DGT-II:Denver II Gelişim Testi

4.Nöbet Özellikleri, EEG, Görüntüleme Bulguları, İlaç Kullanımı ile Prognoz İlişkisi

4.1.Nöbet Tipi ile Prognoz İlişkisi

Hastalarda en mortal seyreden nöbet tipi klonik nöbetlerdi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$) Postneonatal epilepsinin en sık görüldüğü grup da klonik nöbet geçirenlerken, en az geliştiği grup ise subtile nöbet geçirenlerdi ve arada istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. ($p<0.001$) SP gelişimi için de benzer şekilde en yüksek riskli grup klonik nöbet geçirenlerken, en düşük riske sahip grup subtile nöbet geçirenlerdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,02$)

Nöromotor gelişim tüm gruplarda daha sık anormaldi ancak normal oranının en yüksek olduğu grup subtle nöbet geçirenlerdi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 19: Nöbet Tipi ile Prognoz İlişkisi

		Nöbet tipi				P Değeri
		Subtle	Klonik	Myoklonik	Tonik	
Mortalite	Ölüm	36	56	3	4	0.002
		10,3%	19,9%	9,7%	7,1%	
	Sağ	314	225	28	52	
		89,7%	80,1%	90,3%	92,9%	
Epilepsi	yok	212	105	16	26	<0.001
		67,7%	46,7%	57,1%	50,0%	
	var	101	120	12	26	
		32,3%	53,3%	42,9%	50,0%	
SP	yok	226	135	18	32	0,020
		72,4%	60,0%	64,3%	61,5%	
	var	86	90	10	20	
		27,6%	40,0%	35,7%	38,5%	
DGTT-II	Normal	22	9	1	2	0,133
		23,4%	11,1%	12,5%	10,0%	
	Anormal	72 _a	72 _a	7 _a	18 _a	
		76,6%	88,9%	87,5%	90,0%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi

4.2.Nöbet Zamanı ve Prognoz İlişkisi

İlk nöbet zamanı ilerledikçe mortalite oranı artmaktaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,044$) Postneonatal epilepsi gelişimi ile ilk nöbet zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. SP gelişimi, ilk 24

saatte nöbet geçirenlerde daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,035)

Nöromotor gelişme geriliği, 72 saatten sonra nöbet geçirenlerde oransal olarak daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,025)

Tablo 20:Nöbet Zamanı ve Prognoz ilişkisi

		Nöbet Zamanı				P Değeri
		0-24 saat	24-72 saat	72 saat-7 gün	>7 gün	
Mortalite	Ölüm	19	12	8	60	0,044
		9,4%	10,7%	12,3%	17,4%	
	Sağ	183	100	57	285	
		90,6%	89,3%	87,7%	82,6%	
Epilepsi	yok	96	60	29	174	0,211
		52,2%	61,2%	52,7%	60,8%	
	var	88	38	26	112	
		47,8%	38,8%	47,3%	39,2%	
SP	yok	108	66	37	205	0,035
		58,7%	68,0%	67,3%	71,7%	
	var	76	31	18	81	
		41,3%	32,0%	32,7%	28,3%	
DGTT-II	Normal	18	6	1	9	0,025
		26,9%	20,0%	5,3%	10,5%	
	Anormal	49	24	18	77	
		73,1%	80,0%	94,7%	89,5%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi

4.3.EEG Bulguları ve Prognoz İlişkisi

Mortalite ve nöromotor gelişim ile EEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Postneonatal epilepsi gelişimi en sık EEG’de ağır bozukluğu olan grupta, en az ise EEG bulguları normal olan grupta idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$)

Uzun dönem takipte, SP gelişiminin en az görüldüğü grup EEG’si normal olan gruptu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$)

Tablo 21:EEG Bulguları ve Prognoz İlişkisi

		EEG				P Değeri
		Normal	Hafif bozuk	Orta bozuk	Ağır bozuk	
Mortalite	Ölüm	10	16	1	3	0,400
		3,8%	6,8%	4,2%	8,3%	
	Sağ	253	218	23	33	
		96,2%	93,2%	95,8%	91,7%	
Epilepsi	yok	184	104	11	9	<0.001
		72,4%	47,7%	47,8%	28,1%	
	var	70	114	12	23	
		27,6%	52,3%	52,2%	71,9%	
SP	yok	197	132	11	17	<0.001
		77,9%	60,6%	47,8%	53,1%	
	var	56	86	12	15	
		22,1%	39,4%	52,2%	46,9%	
DGTT-II	Normal	17	12	0	3	0,622
		19,8%	17,4%	0,0%	20,0%	
	Anormal	69	57	7	12	
		80,2%	82,6%	100,0%	80,0%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi, EEG:Elektroensefalografi

4.4.Görüntüleme Bulguları ve Prognoz İlişkisi

Mortalite ile görüntüleme bulguları arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

Görüntüleme bulgularında anormallik olan hastalarda, postneonatal epilepsi, SP ve nöromotor gelişim geriliği görülme oranları daha yüksekti ve her üç durum için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$)

Tablo 22:Görüntüleme Bulguları ve Prognoz İlişkisi

		Görüntüleme		P Değeri
		Normal	Anormal	
Mortalite	Ölüm	24	54	0,085
		9,3%	14,0%	
	Sağ	233	331	
		90,7%	86,0%	
Epilepsi	yok	184	131	<0.001
		78,6%	39,7%	
	var	50	199	
		21,4%	60,3%	
SP	yok	207	162	<0.001
		88,5%	49,1%	
	var	27	168	
		11,5%	50,9%	
DGTT-II	Normal	21	8	<0.001
		31,3%	6,6%	
	Anormal	46	113	
		68,7%	93,4%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi

4.5.Taburculukta Kullanılan İlaç Sayısı ve Prognoz İlişkisi

Mortalite ile taburculukta kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. DGTT-II'de kullanılan ilaç sayısı arttıkça anormal sonuç görülme oranı artmıştı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Postneonatal epilepsi ve SP gelişimi tek ilaç kullanan grupta daha az görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Her iki durum için de $p<0,001$)

Tablo 23:Taburculukta Kullanılan İlaç Sayısı ve Prognoz İlişkisi

		İlaç Sayısı				P Değeri
		Tek ilaç	İkili ilaç	Üçlü ilaç	>3 ilaç	
Mortalite	Ölüm	1	2	0	0	0,662
		1,2%	2,9%	0,0%	0,0%	
	Sağ	85	68	27	1	
		98,8%	97,1%	100,0%	100,0%	
Epilepsi	yok	61	36	8	0	<0,001
		70,9%	50,7%	29,6%	0,0%	
	var	25	35	19	1	
		29,1%	49,3%	70,4%	100,0%	
SP	yok	65	42	9	1	<0,001
		75,6%	59,2%	33,3%	100,0%	
	var	21	29	18	0	
		24,4%	40,8%	66,7%	0,0%	
DGTT-II	Normal	19	8	2	0	0,133
		22,1%	11,3%	7,4%	0,0%	
	Anormal	67	63	25	1	
		77,9%	88,7%	92,6%	100,0%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi

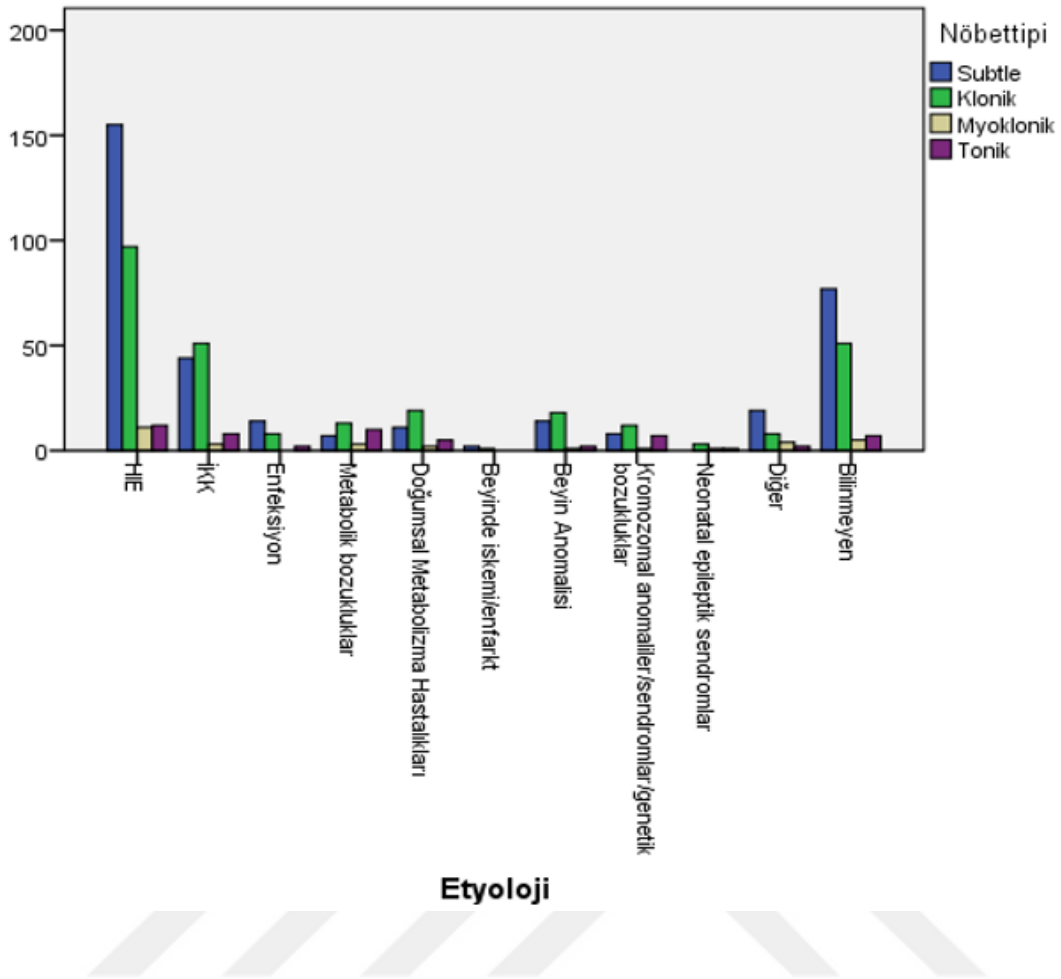
5.Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi

HİE, Enfeksiyon, İskemi/Enfarkt, diğer ve bilinmeyen gruplarında en sık nöbet şekli subtle tip idi. İKK, metabolik bozukluklar, doğumsal metabolizma hastalıkları, beyin anomalisi, kromozomal anomaliler ve neonatal epileptik sendromlarda ise en sık klonik tipte nöbetler gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$)

Tablo 24:Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi

		Nöbet tipi				P Değeri
		Subtle	Klonik	Myoklonik	Tonik	
Etiyoloji	HİE	155	97	11	12	<0.001
		56,4%	35,3%	4,0%	4,4%	
	İKK	44	51	3	8	
		41,5%	48,1%	2,8%	7,5%	
	Enfeksiyon	14	8	0	2	
		58,3%	33,3%	0,0%	8,3%	
	Metabolik bozukluklar	7	13	3	10	
		21,2%	39,4%	9,1%	30,3%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	11	19	2	5	
		29,7%	51,4%	5,4%	13,5%	
	Beyinde iskemi/enfarkt	2	1	0	0	
		66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	
	Beyin Anomalisi	14	18	1	2	
		40,0%	51,4%	2,9%	5,7%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	8	12	1	7	
		28,6%	42,9%	3,6%	25,0%	
	Neonatal epileptik sendromlar	0	3	1	1	
		0,0%	60,0%	20,0%	20,0%	
	Diğer	19	8	4	2	
		57,6%	24,2%	12,1%	6,1%	
	Bilinmeyen	77	51	5	7	
		55,0%	36,4%	3,6%	5,0%	

DGTT-II:Denver II Gelişim Testi, SP:Serebral Palsi, HİE:Hipoksik İskemik Ensefalopati



Şekil 3:Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi

6.Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi

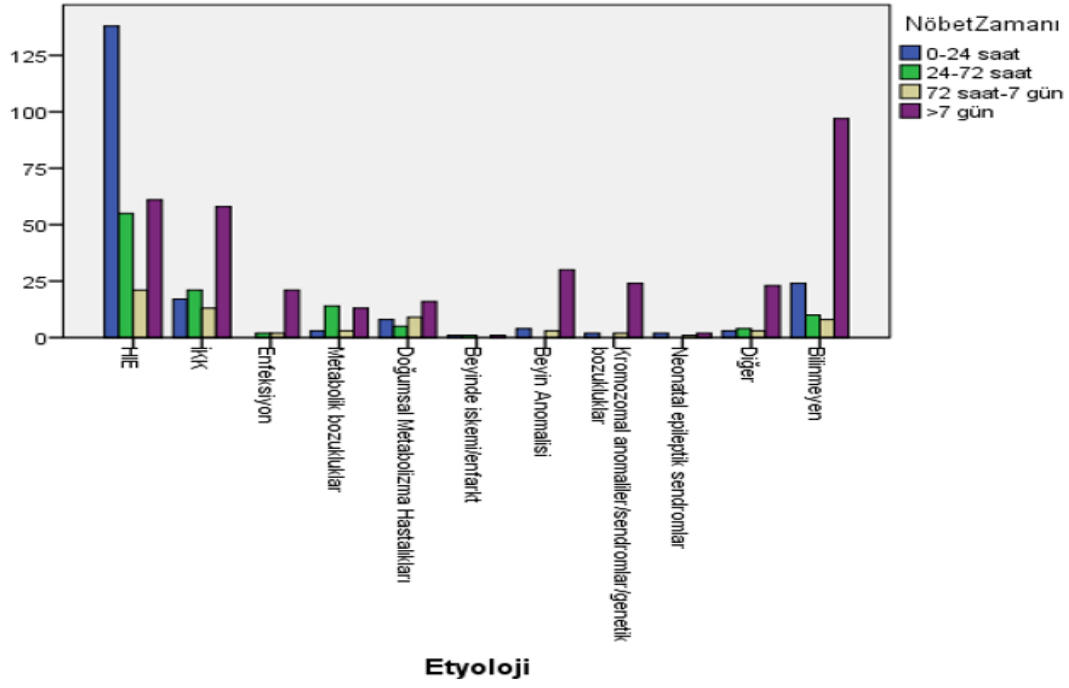
HİE ile takipli hastaların çoğunda ilk 24 saatte nöbet gözlemlendi. İKK, enfeksiyon, doğumsal metabolizma hastalıkları, beyin anomalisi, kromozomal anomali gruplarında ise ilk nöbet çoğunlukla 7. Günden sonra izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$)

Tablo 25: Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi

		Nöbet Zamanı				P Değeri
		0-24 saat	24-72 saat	72 saat-7 gün	>7 gün	
Etiyoloji	HIE	138	55	21	61	<0.001
		50,2%	20,0%	7,6%	22,2%	
	İKK	17	21	13	58	
		15,6%	19,3%	11,9%	53,2%	
	Enfeksiyon	0	2	2	21	
		0,0%	8,0%	8,0%	84,0%	
	Metabolik bozukluklar	3	14	3	13	
		9,1%	42,4%	9,1%	39,4%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	8	5	9	16	
		21,1%	13,2%	23,7%	42,1%	
	Beyinde iskemi/enfarkt	1	1	0	1	
		33,3%	33,3%	0,0%	33,3%	
	Beyin Anomalisi	4	0	3	30	
		10,8%	0,0%	8,1%	81,1%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	2	0	2	24	
		7,1%	0,0%	7,1%	85,7%	
	Neonatal epileptik sendromlar	2	0	1	2	
		40,0%	0,0%	20,0%	40,0%	
	Diğer	3	4	3	23	
		9,1%	12,1%	9,1%	69,7%	
	Bilinmeyen	24	10	8	97	
		17,3%	7,2%	5,8%	69,8%	

DGTT-II: Denver II Gelişim Testi, SP: Serebral Palsi, HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati,

İKK: İntrakraniyal kanama



Şekil 4: Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi

7. Etiyoloji ve Prematürite İlişkisi

37 hafta ve üzerinde doğan term bebeklerde en sık etiyolojik neden HİE iken, etiyolojisi bilinen pretermelerde en sık neden İKK idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 26:Olguların Nöbet Etiyolojisi ile Prematürite İlişkisi

		Gebelik Haftası		P Değeri
		Term	Preterm	
Etiyoloji	HIE	212	55	<0.001
		47,6%	20,9%	
	İKK	40	67	
		9,0%	25,5%	
	Enfeksiyon	14	10	
		3,1%	3,8%	
	Metabolik bozukluklar	28	5	
		6,3%	1,9%	
	Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	29	8	
		6,5%	3,0%	
	Beyinde iskemi/enfarkt	2	1	
		,4%	,4%	
	Beyin Anomalisi	22	12	
		4,9%	4,6%	
	Kromozomal anomaliler/sendromlar/genetik bozukluklar	13	15	
		2,9%	5,7%	
	Neonatal epileptik sendromlar	3	2	
		,7%	,8%	
	Diğer	17	17	
		3,8%	6,5%	
	Bilinmeyen	65	71	
		14,6%	27,0%	

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler merkezi sinir sistemini ilgilendiren bir hastalığın ilk ve belki de tek bulgusu olabilir. Bu nöbetler, potansiyel olarak tedavi edilebilir bir etiyolojinin varlığını işaret edebilir ve altta yatan etiyolojik nedeni belirleyip, buna yönelik tedaviye başlamak için acil bir değerlendirme yapılması gereklidir. Ayrıca nöbetlerin kendisi de bebeğin homeostazını olumsuz yönde etkileyebileceği ve beyin hasarının artmasına neden olabileceği için acil tedavi edilmelidir. Yenidoğan konvülziyonlarının tanınması, tedavisi, risk faktörlerinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi, tedavi yöntemlerinin ve tedaviye ne kadar süre devam edileceğinin planlanması nedeniyle bu konuda çalışmalar devam etmektedir.¹¹⁹⁻¹²²

Yenidoğan bakımındaki iyileşmeler ve buna bağlı prematür yenidoğanlarda sağkalım oranlarının artması nedeniyle bu hastalarda prognoz ve mortalite sonuçlarında değişiklikler gözlenmektedir.^{6,119,122-124}

Bu çalışmada yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren ve hastanemiz yenidoğan yoğun bakımında yatış öyküsü olan 735 hastanın ulaşılabilen verileri değerlendirildi.

Literatürde, konvülziyon geçiren yenidoğanlarda cinsiyet ile prognoz ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Pek çok çalışmada anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir.^{125,126} Çalışmamızda hastaların çoğunluğu erkekti. (%60,7) Cinsiyet ile mortalite, postneonatal epilepsi ve nöromotor gelişme geriliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. SP gelişimi kızlarda erkeklere göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Düşük doğum ağırlığı hem yenidoğan konvülziyonu gelişim riski hem de uzun dönem takiplerde morbidite açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Literatürde doğum ağırlığının azalması ile mortalite artışı ve nöromotor gelişme geriliği görülme sıklığı arasında ilişki mevcuttur.^{1,122,127} Bu çalışmada, doğum ağırlığı ile epilepsi ve SP gelişimi arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde mortalite belirgin olarak artmıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca doğum ağırlığı azaldıkça hastalarda nöromotor gelişme geriliği görülme sıklığı literatüre benzer şekilde artış göstermişti ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde, özellikle de doksanlı yıllardan önce yapılan çalışmalarda gebelik haftası küçüldükçe mortalite ve nöromotor gelişme geriliğinde ciddi artış olmuştur.¹²⁸ Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda da benzer şekilde gebelik haftası küçüldükçe nörogelişimsel prognoz olumsuz etkilendiği gösterilmiştir.^{122,129} Çalışmamızda gebelik haftası azaldıkça bebeklerde mortalite riski artmaktaydı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Postneonatal epilepsi ve SP gelişimi açısından en yüksek riske sahip grup da 28 haftadan önce sonuçlanan gebeliklerdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Nöromotor gelişme geriliği de preterm grupta sık görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız gebelik haftası ve prognoz ilişkisi açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, SGA'lı bebeklerde mortalite oranı daha yüksekti ve bu grupta nöromotor gelişme geriliği görülme oranı daha yüksekti. Hem mortalite hem de nöromotor gelişim açısından arada istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. İntrauterin gelişim ile postneonatal epilepsi ve SP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde 1. ve 5. Dakika APGAR skoru ve prognoz ilişkisi açısından yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada 5. dakika APGAR puanının 7'nin altında olması olumsuz nöromotor gelişim ile ilişkili bulunmuştur.¹³⁰ Bir diğer çalışmada 1. Dakika APGAR skorunun 5'in altında ve 5. Dakika APGAR skorunun 7'ni altında olması ile mortalite, epilepsi gelişim riski ve nöromotor gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir.¹³¹ Başka bir çalışmada ise, 5. Dakika APGAR skoru 3 ve altında olan hastaların %80'inde, 4-6 arasında olan hastaların %64'ünde ve 7'nin üzerinde olan hastaların %45'inde olumsuz nöromotor gelişim gözlenmiştir.¹³² Literatürde olumsuz prognoz genelde 5. Dakika APGAR skoru ile ilişkilendirilmiştir ancak 1. Dakika APGAR skorunun prognoz için daha önemli olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.¹²² Çalışmamızda, beşinci dakika APGAR skoru 5 ve altında bir değer olan hastalarda epilepsi ve SP gelişim riskinin arttığı gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Nöromotor gelişim ve mortalite ile 5. dakika APGAR skoru arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmamız 5. dakika APGAR skoru ile epilepsi ve SP gelişimi arasındaki ilişki açısından literatür ile benzerdi.

Literatürde doğum şekli ile prognoz ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma mevcuttur.^{122,131} 120 bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada C/S ile doğan bebeklerin %73'ünde nöromotor gelişme geriliği tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada doğumların 41'i C/S ile yapılmış ve bunların da 39'u acil nedenler ile C/S'ye alınmıştı.¹³² Literatürde, C/S daha çok NSVD'nin mümkün olmadığı ya da fetal distress gibi acil durumlarda yapılmaktaydı. Bu sebeple C/S ile perinatal morbidite ilişkisi daha belirgindi. Çalışmamızda C/S ile doğum oranı daha yüksekti. (%61,8) Doğum şekli C/S olan grupta mortalite NSVD ile doğanlara göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Doğum şekli ile epilepsi, SP ve nöromotor gelişme geriliği gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ülkemizde C/S ile doğumların sıklıkla elektif şartlarda uygulanması nedeniyle nöromotor gelişme ile ilişkili sonuç elde edemediğimiz düşünüldü.

Literatürde, hemen hemen tüm çalışmalarda resüsitasyon ihtiyacı olumsuz mortalite ve nöromotor gelişim ile ilişkilendirilmiştir.¹³² Çalışmamızda hastaların yüzde 70'i resüsite edilmişti. (%23,6 PBV, %46,4 entübasyon ya da CPR) Resüsite edilen grupta literatürdeki gibi mortalite daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Entübe edilen ya da CPR uygulanan grupta uzun dönem takiplerde literatür ile benzer şekilde epilepsi ve SP görülme sıklığı artmış bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde de çalışmamızda olduğu gibi akraba evliliği olumsuz bir prognostik faktör olarak görülmektedir.^{133,134} Ebeveynlerin %25,1'i arasında akrabalık ilişkisi vardı. Akraba evliliği sonucunda doğan bebeklerde postneonatal epilepsi gelişimi daha sıktı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Akraba evliliği ile mortalite, SP gelişimi ve nöromotor gelişme geriliği oranları da daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde HİE, en sık akut nörolojik bozukluk ve konvülziyon nedeni olarak geçmektedir. Yapılan çalışmalarda HİE sıklığı yıllar içerisinde değişmekle birlikte %30 ile %60 arasında görülmektedir.^{135,136} Yakın tarihli çalışmalara göre HİE günümüzde %40 ile %50 arasında değişen sıklıkta izlenmektedir.¹²⁸ HİE sıklığında literatürdeki farklılıkların nedeni olarak, her kliniğin perinatal asfiksi kriterlerini farklı kullanması ve kesin tanı için literatürde görüş birliği olmaması düşünülmektedir.^{29,135,137} Çalışmamızda, konvülziyon nedeniyle yatan hastaların

%38'inin etiyolojisinde HİE vardı ve HİE grubunun olumsuz prognoz açısından en önemli risk faktörü olduğu görülmüştü. En sık etiyolojik neden olmasının yanı sıra, literatüre benzer şekilde SP ve epilepsi gelişimi açısından da riski artırdığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Nöromotor gelişme geriliği açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Yenidoğan konvülziyonlarının etiyolojisinde perinatal asfiksini tarihsel süreçte %70-80'lerden %30-40'lara azaldığı ancak hala etiyolojide en önemli neden olduğu ve olumsuz nörogelişimsel sorunları da beraberinde getirdiği görülmektedir. Klinikler arasında tanı kriterlerinin farklı kullanılması nedeniyle sıklığının, olduğundan fazla tanı alması ve tedavi edilebilir nedenlerin gözden kaçmasına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Volpe ve ark.¹³⁸ yaptığı bir çalışmada, HİE'ye sekonder nöbetlerin büyük kısmının ilk 24 saat içinde görüldüğü, hatta %60'ının ilk 12 saatte nöbet geçirdiği görülmüştür. Bir başka çalışmada ise HİE'ye sekonder nöbetlerin 8-36 saat içerisinde sık görüldüğü belirtilmiştir.¹³⁹ Çalışmamızda HİE'ye bağlı konvülziyon geçiren hastaların %50,2'si ilk 24 saatte nöbet geçirmişti ve ilk 24 saatte nöbet geçiren hastalar değerlendirildiğinde %68,3'ünün etiyolojisinde HİE olduğu görülmüştü; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamız nöbet zamanı bakımından literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda HİE grubunda en sık gözlenen nöbet tipi subtile nöbetlerdi (%56,4) ve subtile nöbet geçiren hastaların da %44,2'sinde etiyoloji HİE idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Kumar ve ark.¹³⁹ yaptığı bir çalışmada en sık nöbet tipi olarak klonik nöbetler gözlenmiştir. Çalışmamızda HİE grubunda klonik nöbet görülme oranı %35,3'tü ve ikinci sıklıkta gözlenmekteydi. Yenidoğan döneminde nöbetlerin tanınması ve nöbet tipi hakkında klinisyenin gözlemi önemli olduğu için konu hakkında genelleme yapabilmenin zor olduğu düşünüldü. Çalışmamız nöbet tipi ve etiyoloji arasındaki nadir çalışmalardan biri olup, geniş hasta serileri ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yenidoğan konvülziyonlarının bir diğer önemli nedenini de İKK oluşturmaktadır. Literatürde İKK sıklığı %15 ile %25 arasında bildirilmiştir.^{28,119,120,140} Çalışmamızda hastaların %15'inde etiyolojik faktör İKK idi ve çalışmamız literatür ile uyumluydu. İKK literatürde sıklıkla doğum travmaları,

nadiren de koagülasyon bozuklukları ve konjenital vasküler anomaliler ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca prematürite de İKK için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda İKK, preterm hastalarda en sık etiyolojik faktör olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İKK ile takipli hastaların %34.5' inde SP gelişimi, %50.6'sında postneonatal epilepsi gelişimi ile sonuçlanmış ve olumsuz nöromotor gelişim açısından literatür ile benzer oranlar bulunmuştur.^{28,119,120,140}

Enfeksiyona bağlı nöbet sıklığı çalışmamızda %3,4 oranında bulunmuştur. Daha eski çalışmalarda enfeksiyona bağlı nöbet oranının %12 ile %20 arasında değiştiği çalışmalar mevcuttur.^{141,142} Son yıllarda yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde enfeksiyona bağlı nöbetlerin %3 oranında gözlemlendiği bulunmuştur.¹¹⁹ Yine son zamanlarda yapılan iki büyük çalışmada sıklığı %7 ile %15 arasında olduğu belirtilmiştir.^{132,143} Çalışmamızda enfeksiyona bağlı nöbet geçiren olgularda SP ve epilepsi gelişiminin diğer etiyolojik faktörlere göre daha düşük oranda olduğu bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. DGTT-II yapılabilen etiyolojisinde enfeksiyon olan 3 hastada da test anormal bulunmuştur ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Literatürde, yapılan çalışma sayısı genelleme yapmak için yetersiz olmakla birlikte MSS enfeksiyonu veya sepsise bağlı nöbet geçiren hastalarda olumsuz nöromotor gelişim açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir.^{124,132}

Nonketotik hiperglisinemi, sülfat oksidaz eksikliği, üre siklus defektleri gibi doğumsal metabolizma hastalıkları da yenidoğan konvülziyonlarına neden olabilir. Literatürde doğumsal metabolizma hastalığına bağlı nöbet sıklığı %2-3 gibi düşük oranlarda bildirilse de uzun süreli takiplerde kötü nöromotor gelişim ile birlikteliği gösterilmiştir.^{119,122,131} Çalışmamızda literatüre benzer şekilde doğumsal metabolizma hastalığının sıklığı %5.2 olarak hesaplanmıştır ve doğumsal metabolizma hastalığı olanlarda SP gelişim sıklığı %53,6; epilepsi gelişim sıklığı %75 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda DGTT-II testinde %90 oranında anormal bulgular saptanmıştır.

Yenidoğan döneminde konvülziyon nedenlerinden bir tanesi de hipoglisemi, hipokalsemi vs. gibi metabolik bozukluklardır. 30-40 yıl önceki

çalışmalarda özellikle hipoglisemiye bağlı nöbetler %26.6 gibi görülse de, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %3 seviyelerinde olduğu gözlenmiştir.^{28,119,144,145} Çalışmamızda metabolik bozukluklar tek bir başlık altında değerlendirilmiş ve literatür ile benzer şekilde sıklığı %4.5 bulunmuştur. Altta yatan neden metabolik bozukluk olan hastalarda uzun dönem takiplerde SP görülme sıklığı %9,7 iken, postneonatal epilepsi görülme sıklığı ise %25.7 idi ve diğer etiyolojik faktörlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sıklıkta görülmekteydi. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde metabolik bozukluklar, diğer etiyolojik nedenlere göre daha iyi nörogelişimsel prognoz göstermektedir.^{28,119,122}

Etiyolojisi belirlenemeyen yenidoğan konvülsiyonlarının görülme sıklığı %5-%25 arasında değişmektedir.^{119,132,146,147} Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde hastaların %19,2'sinde etiyoloji belirlenememiştir. Tekgül ve ark.^{119,132} çalışmasında etiyoloji belirlenemeyen grupta %100 normal nöromotor gelişim, Garfinkle ve ark.¹³² çalışmasında ise %67 normal nöromotor gelişim görülmüştür. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde etiyolojisi bilinmeyen grupta epilepsi ve SP gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Literatürde ağır bozuk EEG bulgularına sahip hastaların, nöromotor gelişim açısından daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Çalışmamızda hastaların %47,3'ünün EEG bulguları normal, %41,9'unun hafif bozuk, %4,3'ünün orta bozuk, %6,5'inin ise ağır bozuk olduğu görüldü. EEG'si ağır bozuk olan yenidoğanlarda mortalite daha yüksekti ancak ölüm ile sonuçlanan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postneonatal epilepsi gelişimi, EEG'sinde ağır bozukluk olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla görüldü. SP gelişimi ise, EEG'si normal olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Postneonatal epilepsi ve SP gelişimi ile EEG bulguları arasındaki ilişki literatür ile benzerdi.

Eski çalışmalar erken dönemde başlayan nöbetleri olumsuz prognoz ile ilişkilendirmiştir.^{151,152} Ancak 2000'lerden sonraki çalışmalarda ilk nöbet zamanı ve prognoz arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır.^{119,122,153} Çalışmamızda hastaların %27,9'u ilk 24 saatte, %47,7'si ise 7. günden sonra ilk nöbetini geçirmişti. İlk nöbetini 7. günden sonra geçiren grupta, mortalite oranları

daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İlk nöbet zamanı ile epilepsi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. SP gelişimi ilk 24 saatte nöbet geçiren grupta daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. DGTT-II anormalliği ise ilk nöbetini 72 saatten sonra geçiren grupta daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastalarımız nöbet tiplerine göre gruplandırıldığında %48,8'inde subtile nöbet gözlemlendi. Bunu %39,1 ile klonik, %7,8 ile tonik, %4,3 ile miyoklonik nöbetler takip etti. Literatürde nöbet tiplerinin sıklığı hakkında farklı sonuçlar gösteren çalışmalar olmakla birlikte, genelde çalışmamızda olduğu gibi subtile nöbet daha sık izlenmiştir.^{6,121} Literatürde farklı sonuçların olmasının nedeni olarak epileptik olmayan hareketlerin nöbet olarak tanımlanması ve neredeyse tüm yoğun bakım ünitelerinde nöbet tanısının ve tipinin klinisyen gözlemine bağlı olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda klonik nöbet geçiren grupta mortalite oranları daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Epilepsi ve SP gelişiminin en az olduğu grup ise subtile nöbet geçirenlerdi ve arada istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Literatürde nöbet tipinin prognoz üzerine bağımsız etkisinin olup olmadığı konusunda net görüş birliği yoktur. Bergman ve ark.¹²⁸ çalışmasında tonik nöbetlerin kötü nöromotor gelişim için risk faktörü olduğu savunulurken, çalışmamızda anlamlı risk artışı bulunmamıştır. Brunquell ve ark.¹⁵³ ise subtile nöbetlerin epilepsi gelişiminde rolü olduğunu savunurken, bizim çalışmamızda tam tersine subtile nöbetler epilepsi ve SP gelişimi açısından en az riskli grup bulunmuştur.

Bu çalışmada hastaların %83,8'inde taburculukta ilaç kullanımına devam edilmişti. Bu hastaların %48,1'i tek ilaç, %34,9'u ikili ilaç tedavisi, %13,2'si üçlü ilaç tedavisi ve %2,1 daha fazla sayıda ilaç tedavisi ile taburcu edilmişti. Taburculukta ilaç tedavisine devam edilen grup beklendiği gibi daha kötü nöromotor gelişim gösterdi. Yenidoğan konvülziyonlarında tedavi süresi ve kullanılacak ajanlar hakkında görüş birliği yoktur.¹⁵⁴ Tedavide kullanılan ajanlar ile yeterli sayıda kontrollü çalışmanın olmaması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.^{155,156}

Toet ve ark.¹⁵⁷ konvülziyon geçiren yenidoğanlarda, nöbetleri kontrol altına almak için gereken ilaç sayısı arttıkça, nöromotor gelişim bozukluğu riskinin de

arttığını bildirmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da, nöbetleri kontrol altına almak için gerekli ilaç sayısının artması, postneonatal epilepsi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{132,158} Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde postneonatal epilepsi ve SP gelişimi tek ilaç kullanan grupta daha az görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. DGTT-II'de de tekli ilaç kullanımı olan grupta anormal sonuç daha az görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde görüntüleme bulguları ve prognoz arasında ilişkinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur ve hemen hepsi, anormal görüntüleme ile olumsuz nöromotor gelişme arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Çalışmamızda hastaların 382'sinin MR'ı, 111'inin BT'si ve 426'sının da transfontanel USG'si mevcuttu. En az bir görüntülemesinde anormallik olan ve yapılan tüm görüntülemeleri normal olan şeklinde iki gruba ayrıldığında 257 hastanın (%40) görüntüleme bulguları normal; 386 hastanın (%60) ise anormaldi. Görüntüleme bulguları anormal olan grupta literatürdeki gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde SP, epilepsi ve gelişme geriliği yüksek oranda bulunmuştu.

Gelişimsel gerilikler, normal popülasyonda yaklaşık %10 oranında görülmektedir.^{162,163} Yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren hastalarda ise bir çalışmada %38 oranında gelişme geriliği gözlenmiştir.¹³² Çalışmamızda hastaların %83,3'ünde DGTT-II'ye göre gelişme geriliği saptanmıştır. Çalışmamızda gelişme geriliği olan hastaların bu kadar yüksek oranda olmasında, normal gelişme bulguları gözlenen hastaların takiplere gelmemesi ve yapılan DGTT-II test sayısının yeterli olmamasının etkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda DGTT-II anormal olması ile; doğum ağırlığının düşük olması, SGA, ilk nöbet zamanının 72 saatten geç olması ve görüntüleme bulgularında anormallik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu.

Literatürde, yenidoğan konvülziyonları sonrasında epilepsi gelişme sıklığının %10 ile %50 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{157,164} Geniş hasta serilerinin tarandığı bir başka çalışmada epilepsi gelişme oranı %37 bulunmuştur.¹⁴³ Çalışmamızda, yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren hastalarda, takiplerde epilepsi sıklığı %42 olarak hesaplanmış olup, literatürdeki çalışmalar ile uyumlu idi. Çalışmamızda postneonatal epilepsi gelişimi ile; gebelik

haftası, 5. Dakika APGAR skorunun 5 ve altında bir değer olması, entübe edilmesi ya da CPR uygulanması, ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi bulunması, etiyolojik faktörün HİE, doğumsal metabolizma hastalığı, beyin anomalisi ya da kromozomal anomali olması, nöbet tipinin klonik olması, EEG’de ağır bozukluk olması, anormal görüntüleme bulguları olması ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu.

Literatürde yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren hastalarda SP gelişim sıklığının değerlendirildiği çalışmalarda %28, %34, %27.6 gibi oranlar bulunmuştur.^{132,137,143} Çalışmamızda, uzun dönem takiplerde SP gelişim sıklığı %32,9 olup literatür ile benzerdi. Çalışmamızda SP gelişimi için; kız cinsiyet, 28. gebelik haftasından önce doğmuş olmak, 5. dakika APGAR skorunun 5 ve altında bir değer olması, entübasyon veya CPR öyküsü, etiyolojik nedenin HİE, doğumsal metabolizma hastalığı ya da kromozomal anomali olması, klonik nöbet geçirmek, ilk nöbetin doğumdan sonraki 24 saat içerisinde görünmesi, EEG’de bozukluk olması, anormal görüntüleme bulguları ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur. Garfinkle ve ark.¹³² çalışmasında da SP gelişimi ile APGAR skoru, ilk nöbet zamanı, nöbet tipi, EEG bulguları ve nöbet tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmiş olup, sonuçlar çalışmamız ile benzerdi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı yoğun bakımına 01.01.2008-16.09.2020 tarihleri arasında yatışı olan ve yatışı sırasında konvülsiyon geçirme öyküsü olan hastaların nöbetlerinin etiyolojisi, risk faktörleri ve prognozları araştırıldı. Yenidoğan konvülsiyonlarının etiyolojisinin araştırıldığı yurt içi ve yurt dışındaki bir çok yayında obstetri ve perinatoloji alanlarındaki gelişmelerle beraber hipoksik iskemik ensefalopati sıklığının giderek azaldığı; ancak hala yenidoğan konvülsiyonlarının en önemli etiyolojik nedeni olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da %38 ile, en önemli etiyolojik faktör HİE bulunmuştur. İntrakraniyal kanama ise literatürde olduğu gibi çalışmamızda da ikinci sıklıkta bulunmuş ve özellikle pretermelerde yaygın bir etiyolojik neden olarak gösterilmiştir.

Etiyolojik nedenlerin yenidoğan konvülsiyonlarında en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda da HİE, doğumsal metabolizma hastalıkları, beyin anomalisi ve kromozomal anomalisi olan gruplar uzun dönem takipte kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ve sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda, hastaların %83.3'ünde DGTT-II'ye göre anormal sonuç saptanmış ve anormal sonuç saptanan grup ile doğum ağırlığının düşük olması, SGA, ilk nöbet zamanının 72 saatten geç olması ve görüntüleme bulgularında anormallik olması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Postneonatal epilepsi sıklığı %42 oranında bulunmuştur ve literatür ile benzerdir. Çalışmamızda postneonatal epilepsi gelişimi ile; gebelik haftası, 5. Dakika APGAR skorunun 5 ve daha küçük bir değer olması, entübe edilmek ya da CPR uygulanmak, ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi bulunması, etiyolojik faktörün HİE, doğumsal metabolizma hastalığı, beyin anomalisi ya da kromozomal anomali olması, nöbet tipinin klonik olması, EEG'de ağır bozukluk olması, anormal görüntüleme bulguları olması ve çoklu antiepileptik kullanımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Takiplerine ulaşılabilen hastalarda SP gelişim sıklığı %32.9 olup literatürdeki sınırlar içerisinde bulunmuştur. Çalışmamızda SP gelişimi için; kız cinsiyet, 28. gebelik haftasından önce doğmuş olmak, 5. dakika APGAR

skorunun 5 ve altında bir değer olması, entübyasyon veya CPR öyküsü, etiyolojik nedenin HİE, doğumsal metabolizma hastalığı ya da kromozomal anomali olması, klonik nöbet geçirmek, ilk nöbetin doğumdan sonraki 24 saat içerisinde görünmesi, EEG'de bozukluk olması, anormal görüntüleme bulguları ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı yönler ise, çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yılı aralığının geniş olması, hastane bilgi yönetim sisteminde bazı verilere ulaşamaması, yoğun bakımdan taburcu olduktan sonra hastaların takiplerine devam etmemesi, hastaların iletişim bilgilerinin değişmiş olması ve ulaşılabilen bazı hastaların da gelişim testi için tekrar hastaneye gelmeyi reddetmesi olarak düşünülmüştür. Uzun süreli izlem çalışmalarında sonuçların daha güvenilir olması için olgu sayısı artırılmalı ve çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. Tıpkı gelişmiş ülkelerdeki gibi ortak veri tabanı kullanımı bu konudaki sıkıntıların çözümünde faydalı olacaktır.

Yenidoğan konvülziyonları hakkında literatürdeki çalışmalarda da insidans ve prevelans oranlarının çalışmalar arasında ciddi değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Bunun nedeni olarak yenidoğan nöbetlerinin tanınmasının zor olması ve nöbet tiplerinin takip eden hekimler tarafından farklı yorumlanabilme ihtimali olduğu düşünülmüştür. Yenidoğanlarda non-epileptik otomatizmaların sıklığı da göz önüne alındığında, uzun süreli EEG monitörizasyonunun daha doğru verilere ulaşmak için önemli olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology* 1995;45(4):724-732.
2. Kellaway P. Status epilepticus in newborns: a prospective on neonatal seizures. *Advances in neurology* 1983:93-99.
3. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *American Journal of epidemiology* 1999;150(7):763-769.
4. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine: Elsevier*; 2013:185-191.
5. Buraniqi E, Sansevere AJ, Kapur K, Bergin AM, Pearl PL, Loddenkemper T. Electrographic seizures in preterm neonates in the neonatal intensive care unit. *Journal of child neurology* 2017;32(10):880-885.
6. 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(1):128-134.
7. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018;59(9):1764-1773.
8. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *The Journal of pediatrics* 2016;174:98-103. e1.
9. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, Murphy BP, Rennie JM, Boylan GB. The temporal evolution of electrographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2012;53(3):549-557.
10. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2005;353(15):1574-1584.
11. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2005;365(9460):663-670.
12. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multicenter cohort study. *Neurology* 2014;82(14):1239-1244.
13. Benedetti GM, Vartanian RJ, McCaffery H, Shellhaas RA. Early electroencephalogram background could guide tailored duration of monitoring for neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *The Journal of Pediatrics* 2020;221:81-87. e1.
14. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011;128(6):e1402-e1410.
15. Simmons R, Martinez AB, Barkovich J, et al. Disorders of Neuronal Migration/Organization Convey the Highest Risk of Neonatal Onset Epilepsy Compared With Other Congenital Brain Malformations. *Pediatric neurology* 2022;127:20-27.

16. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2008;64(3):266-273.
17. Dhamija R, Patterson MC, Wirrell EC. Epilepsy in children—when should we think neurometabolic disease? *Journal of child neurology* 2012;27(5):663-671.
18. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatric neurology* 2011;45(5):283-291.
19. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: an expanding clinical spectrum. *Pediatric Neurology* 2016;59:6-12.
20. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, et al. Folinic acid–responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2009;65(5):550-556.
21. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Human mutation* 2011;32(1):10-18.
22. Wilfong A. *Epilepsy syndromes in children*. Churchill Livingstone: Edinburgh; 2009.
23. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort. *Neurology* 2017;89(9):893-899. (In eng). DOI: 10.1212/wnl.00000000000004284.
24. Glass HC. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clinics in perinatology* 2014;41(1):177-190.
25. Sood A, Grover N, Sharma R. Biochemical abnormalities in neonatal seizures. *The Indian Journal of Pediatrics* 2003;70(3):221-224.
26. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handbook of clinical neurology*: Elsevier; 2013:467-476.
27. Kanhere S. Recent advances in neonatal seizures. *The Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(9):917-925.
28. Volpe J. *Neurology of the Newborn*. ed. Philadelphia, pa London: Saunders 2008.
29. Arzimanoglou A, Guerrini R. Neonatal seizures: Aicardi's epilepsy in children. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2004.
30. Visudhiphan P, Visudtibhan A, Chiemchanya S, Khongkhatithum C. Neonatal seizures and familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Pediatric neurology* 2005;33(3):202-205.
31. Painter MJ, GAUS LM. Neonatal seizures. *Neurologic emergencies in infancy and childhood* 1993:24-41.
32. Hahn JS, Olson DM. Etiology of neonatal seizures. *NeoReviews* 2004;5(8):e327-e335.
33. Stafstrom CE. Neonatal seizures. *Pediatrics in Review* 1995;16(7):248-255.
34. Valerio E, Fantinato M, Giovannini IAB, Baraldi E, Chiandetti L. Severe asymptomatic maternal antepartum hyponatremia leading to neonatal seizures: prevention is better than cure. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* 2015;1(1):1-5.
35. Park W, KIM D-Y, JUNG C-Z, KIM S-D. Clinical study of neonatal seizure. *Journal of the Korean Child Neurology Society* 1998:71-82.

36. Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997;38(1):12-30.
37. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021;62(3):615-628.
38. Dreyfus-Brisac C. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy 1964.
39. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Wiley Online Library; 2010.
40. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-530.
41. Lloyd RO, O'Toole JM, Pavlidis E, Filan PM, Boylan GB. Electrographic seizures during the early postnatal period in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 2017;187:18-25. e2.
42. Wietstock S, Bonifacio S, Sullivan J, Nash K, Glass H. Continuous video electroencephalographic (EEG) monitoring for electrographic seizure diagnosis in neonates: a single-center study. *Journal of child neurology* 2016;31(3):328-332.
43. Korff C, Nordli DR. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology* 2005;65(11):1750-1753.
44. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatric neurology* 2003;28(4):277-280.
45. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021;62(3):615-628. (In eng). DOI: 10.1111/epi.16815.
46. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, et al. Electroclinical studies of seizures in the newborn. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1977;31(3):383-92. (In eng). DOI: 10.1111/j.1440-1819.1977.tb02625.x.
47. Goldberg RN, Goldman SL, Ramsay RE, Feller R. Detection of seizure activity in the paralyzed neonate using continuous monitoring. *Pediatrics* 1982;69(5):583-6. (In eng).
48. Lou HC, Friis-Hansen B. Arterial blood pressure elevations during motor activity and epileptic seizures in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1979;68(6):803-6. (In eng). DOI: 10.1111/j.1651-2227.1979.tb08215.x.
49. Dang LT, Shellhaas RA. Diagnostic yield of continuous video electroencephalography for paroxysmal vital sign changes in pediatric patients. *Epilepsia* 2016;57(2):272-8. (In eng). DOI: 10.1111/epi.13276.
50. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37(12):1837-44. (In eng). DOI: 10.1212/wnl.37.12.1837.
51. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and

- staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(3):F187-91. (In eng). DOI: 10.1136/adc.2005.086314.
52. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50(9):2097-101. (In eng). DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02132.x.
 53. Clancy RR, Sharif U, Ichord R, et al. Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery. *Epilepsia* 2005;46(1):84-90. (In eng). DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.22504.x.
 54. Glass HC, Shellhaas RA. Acute Symptomatic Seizures in Neonates. *Semin Pediatr Neurol* 2019;32:100768. (In eng). DOI: 10.1016/j.spen.2019.08.004.
 55. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(6):611-7. (In eng). DOI: 10.1097/WNP.0b013e31823e96d7.
 56. Wusthoff CJ, Sundaram V, Abend NS, et al. Seizure Control in Neonates Undergoing Screening vs Confirmatory EEG Monitoring. *Neurology* 2021;97(6):e587-e596. (In eng). DOI: 10.1212/wnl.00000000000012293.
 57. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA. Amplitude-integrated electroencephalography: the child neurologist's perspective. *J Child Neurol* 2013;28(10):1342-50. (In eng). DOI: 10.1177/0883073813488663.
 58. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46(2):111-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006.
 59. Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(1):F65-9. (In eng). DOI: 10.1136/adc.2009.169508.
 60. Glass HC, Wirrell E. Controversies in neonatal seizure management. *J Child Neurol* 2009;24(5):591-9. (In eng). DOI: 10.1177/0883073808327832.
 61. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007;120(4):770-7. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2007-0514.
 62. Shah DK, Mackay MT, Lavery S, et al. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics* 2008;121(6):1146-54. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2007-1839.
 63. Ray S. Question 1. Is cerebral function monitoring as accurate as conventional EEG in the detection of neonatal seizures? *Arch Dis Child* 2011;96(3):314-6. (In eng). DOI: 10.1136/adc.2010.210054.
 64. Shellhaas RA, Barks AK. Impact of amplitude-integrated electroencephalograms on clinical care for neonates with seizures. *Pediatr Neurol* 2012;46(1):32-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.004.
 65. Osmond E, Billetp A, Jary S, Likeman M, Thoresen M, Luyt K. Neonatal seizures: magnetic resonance imaging adds value in the diagnosis and prediction of neurodisability. *Acta Paediatr* 2014;103(8):820-6. (In eng). DOI: 10.1111/apa.12583.

66. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr* 2011;11(4):107-11. (In eng). DOI: 10.5698/1535-7511-11.4.107.
67. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010;51(4):655-70. (In eng). DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x.
68. Akbari H, Sunderraj A, Sanchez-Pinto N, Berg AT, George AL, Jr., Pardo AC. Genetic Testing and Hospital Length of Stay in Neonates With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2022;133:30-33. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.011.
69. Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):229-41. (In eng). DOI: 10.1002/1098-2779(2000)6:4<229::Aid-mrdd2>3.0.Co;2-y.
70. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1270-80. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2005-1178.
71. Maartens IA, Wassenberg T, Buijs J, et al. Neurodevelopmental outcome in full-term newborns with refractory neonatal seizures. *Acta Paediatr* 2012;101(4):e173-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02528.x.
72. Lemmon ME, Bonifacio SL, Shellhaas RA, et al. Characterization of Death in Infants With Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol* 2020;113:21-25. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.002.
73. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016;174:98-103.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.035.
74. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, et al. Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol* 2017;72:19-24. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.016.
75. Lloyd RO, O'Toole JM, Pavlidis E, Filan PM, Boylan GB. Electrographic Seizures during the Early Postnatal Period in Preterm Infants. *J Pediatr* 2017;187:18-25.e2. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.004.
76. Buraniqi E, Sansevere AJ, Kapur K, Bergin AM, Pearl PL, Loddenkemper T. Electrographic Seizures in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Child Neurol* 2017;32(10):880-885. (In eng). DOI: 10.1177/0883073817713918.
77. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98(3):175-85. (In eng). DOI: 10.1016/0013-4694(95)00245-6.
78. 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(1):128-34. (In eng).
79. Watanabe K, Miura K, Natsume J, Hayakawa F, Furune S, Okumura A. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(5):318-22. (In eng). DOI: 10.1017/s0012162299000705.
80. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa JC. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary

- university hospital. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2a):168-74. (In eng). DOI: 10.1590/s0004-282x2008000200005.
81. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):88-96. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.09.001.
 82. Glass HC, Grinspan ZM, Li Y, et al. Risk for infantile spasms after acute symptomatic neonatal seizures. *Epilepsia* 2020;61(12):2774-2784. (In eng). DOI: 10.1111/epi.16749.
 83. Inoue T, Shimizu M, Hamano S, Murakami N, Nagai T, Sakuta R. Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int* 2014;56(3):369-72. (In eng). DOI: 10.1111/ped.12257.
 84. Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol* 2009;40(3):175-80. (In eng). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
 85. Katsarou AM, Galanopoulou AS, Moshé SL. Epileptogenesis in neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23(3):159-167. (In eng). DOI: 10.1016/j.siny.2017.12.004.
 86. 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(3):318-23. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.040.
 87. McInerney TK, Schubert WK. Prognosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child* 1969;117(3):261-4. (In eng). DOI: 10.1001/archpedi.1969.02100030263001.
 88. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(1):F70-5. (In eng). DOI: 10.1136/fn.78.1.f70.
 89. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia* 1998;39(5):545-51. (In eng). DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01418.x.
 90. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126(1):e131-9. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2009-2938.
 91. Schwarz G. Molybdenum cofactor biosynthesis and deficiency. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2005;62:2792-2810.
 92. Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA, et al. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. *The Lancet* 2015;386(10007):1955-1963.
 93. Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, et al. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. *Pediatrics* 2012;130(4):e1005-e1010.
 94. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;136(5):e1302-e1309.
 95. Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta paediatrica* 2015;104(2):123-129.
 96. Keene JC, Morgan LA, Abend NS, et al. Treatment of neonatal seizures: comparison of treatment pathways from 11 neonatal intensive care units. *Pediatric neurology* 2022;128:67-74.

97. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatric neurology* 2008;39(2):77-79.
98. Kilicdag H, Daglioglu K, Erdogan S, et al. The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury. *Early Human Development* 2013;89(5):355-360.
99. Komur M, Okuyaz C, Celik Y, et al. Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Child's Nervous System* 2014;30:1001-1009.
100. Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *The Journal of pediatrics* 2011;159(1):152-154. e3.
101. Boylan G, Rennie J, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62(3):486-488.
102. Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JD, Bhatt-Mehta V. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14(2):194.
103. Van Den Broek M, Groenendaal F, Toet M, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clinical pharmacokinetics* 2012;51:671-679.
104. Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *The Journal of pediatrics* 1978;92(2):315-319.
105. Donn SM, Grasela TH, Goldstein GW. Safety of a higher loading dose of phenobarbital in the term newborn. *Pediatrics* 1985;75(6):1061-1064.
106. Levy R, Mattson R, Meldrum B, Bashir K, Perucca E, Monit TD. COGNITIVE AND BEHAVIORAL EFFECTS OF AEDs. *Ther Drug Monit*;1:3-9.
107. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, Farrell MJ, Soldin SJ, Haas RH. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatric research* 2012;72(1):43-49.
108. Griesmaier E, Stock K, Medek K, et al. Levetiracetam increases neonatal hypoxic-ischemic brain injury under normothermic, but not hypothermic conditions. *Brain research* 2014;1556:10-18.
109. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *Journal of Perinatology* 2013;33(11):841-846.
110. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2015;20(2):76-89.
111. Weeke LC, Toet MC, Van Rooij LG, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2016;57(2):233-242.

112. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *European journal of pediatrics* 2006;165:598-604.
113. Van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, De Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *European journal of pediatrics* 2004;163:637-641.
114. Conde JC, Borges AH, Martínez ED, Campo CG, Soler RP. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64(5):876-879.
115. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Numis AL, et al. Early-life epilepsy after acute symptomatic neonatal seizures: A prospective multicenter study. *Epilepsia* 2021;62(8):1871-1882.
116. Glass HC, Grinspan ZM, Li Y, et al. Risk for infantile spasms after acute symptomatic neonatal seizures. *Epilepsia* 2020;61(12):2774-2784.
117. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ 2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015;56(5):685-691.
118. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UB, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 2017;140(5):1316-1336.
119. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1270-1280.
120. Ronen G. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland Canada: a five-year cohort. *Ann Neurol* 1995;38:518-519.
121. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37(12):1837-1837.
122. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009;124(4):e580-e587.
123. Miller S, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58(4):542-548.
124. Da Silva LFG, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric neurology* 2004;30(4):271-277.
125. Hundozi-Hysenaj H, Boshnjaku-Dallku I. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Neurology* 2008;6(1):43-46.
126. Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010;14(1):67-72.
127. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *Journal of child neurology* 2004;19(2):123-128.
128. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, Crumrine PK, David R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1983;14(6):642-647.
129. Hamed AMY, Suliman HA, Abdulsamea SE, et al. Risk Factors of Intractable Epilepsy in Children with Cerebral Palsy. *Iranian Journal of Child Neurology* 2021;15(4).
130. Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982;70(2):177-185.

131. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa JCd. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2008;66:168-174.
132. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *European journal of paediatric neurology* 2011;15(3):222-229.
133. Samanci S, Celik M, Akdeniz O, et al. The role of metabolic diseases in neonatal convulsions. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2023;27(4):1384-1390.
134. Badran EF, Masri AT, Hamamy H, Al-Qudah AA. Etiological and clinical profile of neonatal seizures in a highly consanguineous population. *Journal of pediatric neurology* 2007;5(04):305-309.
135. Mizrahi EM, Kellaway P. *Diagnosis and management of neonatal seizures*: Lippincott-Raven Philadelphia, 1998.
136. Rose AL, Lombroso CT. Neonatal seizure states: A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics* 1970;45(3):404-425.
137. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatric neurology* 2012;47(3):186-192.
138. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72(2):156-66. (In eng). DOI: 10.1002/ana.23647.
139. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico-etiological and EEG profile of neonatal seizures. *The Indian Journal of Pediatrics* 2007;74:33-37.
140. Edibe PY, Burak T, Nur A, Meliha Ç, Meral Ö. Neonatal Seizures. *Journal of Child* 2013;13(3):89-94.
141. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *The Journal of pediatrics* 1999;134(1):71-75.
142. Hill A, Volpe JJ. Seizures, hypoxic-ischemic brain injury, and intraventricular hemorrhage in the newborn. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1981;10(2):109-121.
143. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69(19):1816-22. (In eng). DOI: 10.1212/01.wnl.0000279335.85797.2c.
144. Griffiths AD. Association of hypoglycaemia with symptoms in the newborn. *Archives of Disease in Childhood* 1968;43(232):688.
145. Goldberg H. Neonatal convulsions--a 10 year review. *Archives of disease in childhood* 1983;58(12):976-978.
146. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology* 2007;69(23):2177-2185.
147. Lombroso CT, Holmes GL. Value of the EEG in neonatal seizures. *Journal of Epilepsy* 1993;6(1):39-70.
148. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1985;60(3):183-196.

149. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1993;10(3):323-352.
150. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia* 1998;39(5):545-551.
151. Classification Co, Epilepsy Task Force. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
152. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2009;124(1):112-121.
153. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario Jr FJ, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *The Journal of pediatrics* 2002;140(6):707-712.
154. Mizrahi EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurologic clinics* 2001;19(2):427-463.
155. Boylan G, Rennie J, Pressler R, Wilson G, Morton M, Binnie C. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2002;86(3):F165-F170.
156. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(3).
157. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatric neurology* 2005;32(4):241-247.
158. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New England Journal of Medicine* 1999;341(7):485-489.
159. Miller S, Ferriero D, Barkovich AJ, Silverstein F. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59(10):1663-1664.
160. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early human development* 2006;82(12):827-835.
161. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114(4):992-998.
162. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *The Journal of pediatrics* 1995;127(2):193-199.
163. Shevell M. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatric Clinics of North America* 2008;55(5):1071-1084.
164. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(2).

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BT	: Bilgisayarlı tomografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
SP	: Serebral palsy
CPR	: Kardiyo-pulmoner resüsitasyon
C/S	: Sezeryan ile doğum
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DTR	: Derin tendon refleksi
EEG	: Elektroensefalogram
ETT	: Endotrakeal entübasyon
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
GH	: Gestasyonel hafta
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
İKK	: İntrakraniyal kanama
İVK	: İntraventriküler kanama
MR	: Manyetik rezonans
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NSVD	: Normal spontan vajinal doğum
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
USG	: Ultrasonografi
YDK	: Yenidoğan konvülsiyonu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi	52
Şekil 2:Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi.....	54
Şekil 3:Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi	62
Şekil 4:Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi	64



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:Olguların Genel Özellikleri.....	38
Tablo 2:Ailede akrabalık ve epilepsi öyküsü	38
Tablo 3:Konvülsiyonların Etiyolojik Nedenleri	39
Tablo 4:Nöbetlerin Klinik Tipleri, Geçirilme Zamanları ve EEG Bulguları	40
Tablo 5:Olguların Görüntüleme Bulguları	41
Tablo 6:Olguların Taburculuk Sırasında İlaç Kullanım Durumları.....	41
Tablo 7:Olguların Uzun Dönem Sonuçları.....	42
Tablo 8:Cinsiyet ve Prognoz İlişkisi.....	43
Tablo 9:Doğum ağırlığı ve Prognoz İlişkisi	44
Tablo 10:Gebelik Haftası ve Prognoz İlişkisi	45
Tablo 11:İntrauterin Gelişim ve Prognoz İlişkisi	46
Tablo 12:5. Dakika APGAR skoru ve Prognoz İlişkisi	47
Tablo 13: Doğum Şekli ve Prognoz İlişkisi	48
Tablo 14:Resusitasyon İhtiyacı ve Prognoz İlişkisi	49
Tablo 15:Akraba Evliliği ve Prognoz İlişkisi	50
Tablo 16:Serebral Palsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi.....	51
Tablo 17:Epilepsi Gelişimi ve Etiyolojik Faktör İlişkisi	53
Tablo 18:Olguların Etiyolojik Nedenlerine Göre Nöromotor Gelişim Durumları	55
Tablo 19: Nöbet Tipi ile Prognoz İlişkisi	56
Tablo 20:Nöbet Zamanı ve Prognoz İlişkisi	57
Tablo 21:EEG Bulguları ve Prognoz İlişkisi.....	58
Tablo 22:Görüntüleme Bulguları ve Prognoz İlişkisi.....	59
Tablo 23:Taburculukta Kullanılan İlaç Sayısı ve Prognoz İlişkisi.....	60
Tablo 24:Etiyoloji ve Nöbet Tipi İlişkisi	61
Tablo 25:Etiyoloji ve Nöbet Zamanı İlişkisi.....	63
Tablo 26:Olguların Nöbet Etiyolojisi ile Prematürite İlişkisi.....	65