

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NÖBET
NEDENİ İLE İZLENEN OLGULARIN 5 YILLIK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat GÜNDÜZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NÖBET
NEDENİ İLE İZLENEN OLGULARIN 5 YILLIK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat GÜNDÜZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Coşkun YARAR

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Murat GÜNDÜZ’e ait “Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nöbet nedeni ile izlenen olguların 5 yıllık değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20 Şubat 2017

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Coşkun YARAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Serap TIRAŞ TEBER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Tarih

Prof.Dr.AlparslanBirdane
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde önemli katkıları olan, başta Doç.Dr.Kürşat Bora ÇARMAN olmak üzere tüm hocalarıma, bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük sabrını, nezaketini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Coşkun YARAR'a çok teşekkür ederim.



ÖZET

Gündüz, M. Yenidoğan Servisinde Nöbet Nedeni ile İzlenen Olguların 5 Yıllık Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Bu çalışmada; yenidoğan yoğunbakım ünitesi'ne Ocak 2010-Ocak 2015 tarihleri arasında, nöbet nedeniyle başvuran ve yatırılarak takip edilen 0-28 gün aralığındaki vakaların demografik özellikleri ve etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi amaçlandı. Yenidoğan yoğunbakım ünitesi'ne yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 972 vakanın 100'üne (%10.2), yenidoğan nöbeti tanısı konmuştu. Nöbet geçiren vakaların yaş, cinsiyet, ailede epilepsi, akraba evliliği öyküsü, prenatal, natal, postnatal özellikleri, nöromotor gelişimleri, nörolojik muayeneleri, etiyolojilerini aydınlatmak amaçlı kan, idrar, Beyin Omurilik Sıvısı tetkikleri, Elektroensefalogram, ve Beyin Tomografisi, Transfontanel Ultrasonografi ve kraniyal MR gibi görüntüleme çalışmaları vaka dosyalarından derlenip incelendi. Vakaların % 53'ü erkek, %47'si kız, ortalama nöbet geçirme yaşı 6.1 ± 6.7 gün olarak saptandı. Vakalarımızda en sık görülen iki nöbet tipi sırasıyla subtle (%41), miyoklonik (%23) iken, nöbetlerin kontrolü için en sık kullanılan iki antiepileptik ilaç fenobarbital (%77.8) ve fenitoin (%51.5)'di. Nöbet etiyolojilerine bakıldığında Hipoksik-iskemik ensefalopati %41 sıklıkla en sık nöbet nedeni olurken, MSS malformasyonları %16 sıklıkla 2. sırada yer almaktaydı. Epilepsi gelişen vakalarda en sık etiyolojik nedenler sırasıyla Hipoksik iskemik ensefalopati %27, Merkezi Sinir Sistemi malformasyonları %21.6 ve İntrakraniyal kanamalar %18.9 şeklindeydi. Yenidoğan nöbeti nedeniyle takip ettiğimiz vakalarımızda normal nöromotor gelişim %23, sekel %44 ve mortalite %21 olarak gözlendi. Epilepsi sıklığı tüm vakalar arasında %37 olarak bulundu. Vakaların nörokognitif fonksiyonları AGTE ile değerlendirildi ve %28'inde yaşıtlarına göre göre gelişim geriliği saptandı. Sonuç olarak prenatal, natal, postnatal süreçler ve etiyolojik nedenin belirlenmesi prognozün öngörülmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, konvülziyon, epilepsi, nöbet

ABSTRACT

Gündüz.M. Evaluations of hospitalized patients due to the epileptic seizures during the neonatal period. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Disease . Thesis in Medicine , Eskisehir, 2017. The purpose of this study is to determine the demographic features and etiologic causes of neonatal intensive care unit cases between 0-28 days, who were admitted and followed up for convulsions between January 2010 and January 2015. Newborn seizure was diagnosed in 100 of the 972 cases (10.2%) where follow-up and treatment were done in the newborn intensive care unit. Blood, urine, brain spinal fluid tests, electroencephalogram and brain tomography, transfontanel ultrasonography and cranial MR imaging to elucidate the etiology of neuromotor development, neuromotor development, neurological examination, age, gender, family history of epilepsy and cross cousin marriage, perinatal, natal and postnatal characteristics were compiled from the case files. 53% of the cases was male, 47% was female and mean age of seizure was 6.1 ± 6.7 days. Two of the most common seizure types in our cases were subtle (41%) and myoclonic (23%), respectively, while the two most commonly used antiepileptic drugs for seizure control were phenobarbital and phenytoin. Hypoxic-ischemic encephalopathy was the most frequent cause of seizure in 41% of the cases, and SSS malformations were the second most frequent cause of seizure etiology. In epilepsy cases, the most common etiologic causes were hypoxic ischemic encephalopathy in 27%, central nervous system malformations in 21.6% and intracranial hemorrhages in 18.9%. In cases followed up for neonatal seizures, normal neuromotor development was detected as 23%, sequela as 44% and mortality as 21%. The frequency of epilepsy was 37% among all cases. The neurocognitive functions of the cases were assessed with AGTE and 28% had a developmental retardation according to their peers. In conclusion, it was thought that prenatal, natal, postnatal processes and etiologic reasons in neonatal convulsions could contribute to foresee the prognosis.

Key Words: neonatal, convulsion, epilepsy, seizure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Tanım	5
2.2 Yenidoğan nöbetleri	6
2.3 Patofizyoloji	7
2.4 Sınıflandırma	14
2.4.1 Subtle nöbetler	14
2.4.2 Klonik nöbetler	14
2.4.3 Tonik nöbetler	15
2.4.4 Miyoklonik nöbetler	15
2.5 Etiyoloji	16
2.5.1 Hipoksik İskemik Ensefalopati	18
2.5.2 Serebrovasküler bozukluk	18
2.5.3 Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları	19

2.5.4 Kortikal gelişim anomalileri	19
2.5.5 Geçici metabolik nedenleri	20
2.5.6 Doğuştan Metabolik Bozukluklar	21
2.5.7 Epileptik Sendromlar	21
2.6 Yenidoğan Nöbetlerinde Tanı	25
2.7 Yenidoğan Nöbetlerinde Tedavi	26
2.8 Prognoz	30
2.9 Sonuçlar	32
2.9.1 Morbidite	32
2.9.2 Mortalite	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 İstatistiksel analiz	37
4.BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AEİ	Antiepileptik ilaç
ALT	Alanin aminotransferaz
AMPA	A-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazopropiyonik asit
AST	Aspartat aminotransferaz
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BDZ	Benzodiazepin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
CP	Serebral Palsi
CRH	Corticotropin Salınım Hormonu
CRP	C Reaktif Proteinini
CSVT	Serebral Sinus Ven Trombozu
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
DMB	Doğumsal Metabolik bozukluk
DNA	Deoksiribonükleik asit
EEG	Elektroensefalografi
EIEE	Erken infantil epileptik ensefalopati
EME	Erken miyoklonik ensefalopati
DTR	Derin Tendon Refleksleri
FDA	Gıda ve ilaç idaresi
FK	Febril konvülsiyon
GABA	Gama Amino Butirik Asit

GMK	Germinal matriks kanaması
HİE	Hipoksik İskemik Ensefalopati
HSV	Herpes simplex virüs
IV	İntravenöz
IVIG	İntravenöz immunglobulin
İDDA	İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlığı
İKE	İntrakraniyal enfeksiyon
İKK	İntrakraniyal kanama
LGA	Large for Gestational Age
LP	Lomber ponksiyon
MR	Manyetik Rezonans
Na	Sodyum
NMDA	N-Metil-D- Aspartat
PLED	Periyodik Lateralize Epileptiform Deşarj
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RNA	Ribonükleik asit
SAYN	Selim Ailevi Yenidoğan Nöbeti
SİYN	Selim İdiyopatik Yenidoğan Nöbeti
SGA	Small for Gestational Age
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
TRH	Tiroksin Realesing Hormon
VPA	Valproik asit
YDYB	Yenidoğan Yoğunbakım

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Yenidoğan döneminde kortikal sinaptik iletimin dinamikleri	9
2.2 . Neonatal ve matürlerde pre-postsinaptik nöron	11
4.1. Vakaların cinsiyete göre dağılımı	38
4.2. Vakaların doğum şekline dağılımı	41
4.3. Nöbet sayısı ile vaka dağılımı ilişkisi	43
4.4. Vakaların genel prognozu	57
4.5. Vakaların nöbet ve motor gelişim prognozu	58

TABLOLAR

	Sayfa
1.1 Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji ve klinik bulgular	2
2.1 İnfanlarda klinik nöbet tipleri	16
2.2. Nöbet başlangıcı-Etiyoloji ilişkisi	18
2.3. Term ve pretermelerde nöbet etiyolojisi	24
2.4. Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji-prognoz ilişkisi	31
2.5. Term ve pretermelerde etiyoloji-prognoz ilişkisi	31
4.1. Vakaların prenatal özellikleri	39
4.2. Vakaların doğum haftalarına göre dağılımı	40
4.3. Vakaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı	40
4.4 Vakaların postnatal döneme ait özellikleri	41
4.5. Anne- baba akrabalığı	42
4.6. Nöbet tiplerinin dağılımı	42
4.7. Nöbet tipi ile doğum şekli arasındaki ilişki	43
4.8.Yenidoğan nöbetlerine eşlik eden hastalıklar ve bulgular	44
4.9. Tonus muayene bulguları	46
4.10. Kas gücü muayene bulguları	46
4.11. Derin tendon refleksi bulguları	47
4.12. Göz muayene bulguları	47
4.13. Kan biyokimyasal parametreleri	48
4.14. Elektroensefalografi bulguları	49
4.15. Transfontanel ultrasonografi bulguları	50
4.16. Bilgisayarlı beyin tomografi bulguları	51
4.17. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları	52

4.18. Yenidoğan nöbetinde etiyolojik nedenler	53
4.19. Doğum haftasına göre etiyolojik nedenler	54
4.20. Vakaların tedavisinde kullanılan antiepileptik ve antikonvülzan ilaçlar	56
4.21. Nöbet tipi ile antiepileptik ilaç ilişkisi	56
4.22. Antiepileptik sayısı - vaka ilişkisi	57
4.23. Nöbet tipi ile antiepileptik ilaç ilişkisi	57
4.24. Antiepileptik kullanım süresi	58
4.25. Etiyoloji-Prognoz ilişkisi	60
4.26. Etiyoloji ile Sekel gelişim ilişkisi	61
4.27. Antiepileptik ilaç sayısı ile Prognoz ilişkisi	62
4.28. Nöbet sayısı ile Prognoz ilişkisi	62
4.29. Elektroensefalografi ile prognoz ilişkisi	63
4.30. Doğum haftası ile prognoz ilişkisi	64
4.31. Doğum ağırlığı ile prognoz ilişkisi	65

Nöbetler yenidoğan döneminde en sık görülen nörolojik problemdir ve hayatın ilk ayında insidansı en yüksektir (1). Nöbetlerin insidansı her 1000 yenidoğandan 1.8-2.8'dir. Yenidoğan nöbetlerinin sınıflaması Volpe tarafından subtile (gizli), klonik, tonik ve miyoklonik şeklinde yapılmıştır (2).

Yenidoğan nöbetlerinin tanınması güçtür ve geç tanı alma sıklıkla meydana gelen bir durumdur (3). İlk, nöbetlerin titremeden ve benign uyku miyoklonusundan ayrımı yapılmalıdır (4,5,6). İkincil olarak; gizli nöbetlerin, morfin verilmesi sonrası gelişen ve epileptik bir kökeni olmayan apne atakları ile ayrımı yapılmalıdır (2). Bu nedenle açıklanmamış apne krizleri elektroensefalografi (EEG) ile değerlendirilmelidir. Üçüncü olarak da nöbetler hem klinik hem de subklinik olarak ortaya çıkabilir (7,8,9).

Spesifik bir tedavi başlayabilmek ve anlamlı bir prognoz belirleyebilmek açısından, yenidoğan nöbetlerinin nedenini saptamak önemlidir. Etiyoloji; Hipoksik-iskemik ensefalopati (HIE), iskemik enfarktüs, intrakranial kanama (İKK), intrakranial enfeksiyonlar (İKE), elektrolit veya metabolik bozukluklar, Merkezi sinir sisteminin (MSS) konjenital malformasyonları, Doğumsal metabolik bozukluklar (DMB), intoksikasyonlar ve epileptik sendromlar şeklinde sınıflandırılabilir (10). Tablo 1.1 de yenidoğanda etiyoloji ve klinik bulgular görülmektedir (10).

Tablo 1.1.Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji ve klinik bulgular (10)

Etiyoloji	Başlama zamanı	Nöbet tipi	Diğer klinik bulgular
HİE	4-48 saat	Tüm tipler	Siyanoz, huzursuzluk, Dolaşım yetmezliği
İskemi-Tromboz	12-76 saat	Klonik, kontralateral	Aspesifik (hipotoni, letarji) Nadir (fokal defisit)
İKK	Subdural <24 saat Subaraknoidal < 5 Gün	Multifokal, klonik	Fontanel gerginliği letarji, kusma,)
İKE	Menenjit (her zaman) Ensefalit <3 Gün	Tüm tipler	Bilinç durumu değişiklikleri ve non spesifik durumlar
Nörokutanoz malformasyon	Her zaman (sıklıkla < 5 Gün)	Tüm tipler	Tedavi direnci Nörodermatoz
Metabolik veya elektrolit bozukluk	Hipoglisemi 2.Gün Hipernatremi (her zaman) Hiperbilirubinemi (3. Gün)	Tüm tipler	Hipoglisemi Hipokalsemi (tremor, huzursuzluk) Hipernatremi (kusma letarji, huzursuzluk)
DMB	Genelde her zaman	Tüm tipler	
İntoksikasyon	Lokal anestezi zehirlenmesi <6 saat	Tonik, klonik	Lokal anestezi intoksikasyonu
Epileptik sendromlar	SAYN:Selim Ailesel Yenidoğan Nöbeti (2. Veya 3. Gün) SİYN:Selim idiopatik Yenidoğan Nöbeti (5. Gün) EME: Erken Miyoklonik Ensefalopati (her zaman)	SAYN: fokal, tonik/klonik SİYN: multifokal, klonik, apne EME: (miyo)klonik EIEE: tonik	SAYN: pozitif aile öyküsü SİYN: diğer nedenlerin dışlanması EME: tedavi direnci

Nöbetleri olan yenidoğanlar; mental retardasyon, Serebral Palsi(CP) ve epilepsi gibi uzun dönem morbidite açısından artmış bir risk taşımaktadır ve bu hastalarda komorbiditeler sık görülmektedir (11,12,13). Bu komorbidite durumu özellikle epilepsi gelişen vakalarda daha belirgindir (11,14,15). Hakikaten de, yenidoğan nöbetleri olan infantların %87'sinde daha sonradan epilepsi geliştiği ve ayrıca hem mental retardasyon hem de serebral palsi geliştiği kaydedilmiştir (11). Etiyolojiye bakılmaksızın, yenidoğan nöbetlerinin özellikle nörokognitif sonuçlar olmak üzere, gelişen beyin fonksiyonları üzerine istenmeyen sonuçlar doğurup doğurmayacağı hala tartışmalıdır (16,17). Dahası, yenidoğan nöbetleri ile epilepsi gelişimi arasındaki ilişki de hala açık değildir. Yenidoğan nöbetleri olan bir çok çocuğun, tekrarlayan epileptik nöbetleri olmaktadır. Tekrarlayan nöbetlerin neredeyse 4'ünde 3'ü hayatın ilk yılında (18) ortaya çıkarken geriye kalanı genellikle 5 yaşından önce görülmektedir (12). Yenidoğan nöbetlerine bağlı gelişen epilepsi üzerine olan tahminler, seçim kriterleri ve takibin uzunluğuna göre %16'dan %56'ya kadar olan geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir (12).

Yenidoğan nöbetlerine bağlı prognozu öngörmeye en önemli kriter etiyolojidir. Etiyoloji dışında diğer faktörler; nöbetin tipi, status epileptikus, başlangıç süresi, gestasyonel yaş, APGAR skoru, doğum ağırlığı, resüsitasyon ihtiyacı, nöbet öncesi nörolojik değerlendirme, elektroensefalogram (EEG) ve radyolojik bulgulardır. Bu faktörlerin çoğunluğunun güvenilirliği sınırlıdır (19).

Term bebeklerde nöbet insidansı 1-3/1000 canlı doğum iken, preterm/düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, term bebeklerden 10 kat sıklıkta görülmektedir (20). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA) nöbet insidansı %5.6 dır. Neonatal nöbetlerin 1/3'ü ilk günde, 1/3'ü ilk haftada gerçekleşmektedir. Pretermelerde, <1500 gram doğum ağırlığı ve erkek cinsiyet risk faktörü iken, term bebeklerde sezeryan ile doğum şekli, küçük anne yaşı en çok ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (21,22,23). Term bebeklerde annede diyabet olması ve fetal stresin neonatal nöbet için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (24). Ayrıca periventriküler lökomalazi bağımsız olarak neonatal nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (25,26).

Neonatal dönemdeki nöbetler farklılıklar göstermektedir. Preterm bebeklerde sıklıkla subtle tipi nöbet gözleendiği için tanı alması zorlaşmaktadır. Neonatal dönemde elektroensefalografik nöbetler klinik bulgularla örtüşmemektedir. Bu nedenle literatürde tanının EEG (elektroensefalografi) ile değil daha çok klinikle konulduğu bildirilmektedir (27).

Yenidoğan nöbet spektrumu gestasyonel yaş ile değişmektedir. Aşırı preterm infantta intrakraniyal kanama ön planda gözlenirken, term yenidoğanda Hipoksik iskemik ensefalopati ve perinatal arteriyel tromboz daha sık görülmektedir. Bu nedenle araştırma hastanın gestasyonel ve postnatal yaşı göz önüne alınarak irdelenmelidir (2,25,28,29).

Yenidoğan döneminde nöbet etiyolojisi merkezlerin özelliklerine göre bir takım farklılıklar gösterebilmektedir. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yenidoğan Servisi'nde, Ocak 2010-Ocak 2015 tarihleri arasında, yatırılarak takip edilen 0-28 günlük nöbet geçiren yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri ve etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.1. Tanım

Epileptik Nöbet: beyindeki nöronların, genellikle sınırlı sürede aşırı ve/veya hipersenkron aktivitesidir (30).

Konvülziyon: uzun süreli veya kesik kesik olabilen, genelde bilateral, aşırı ve/veya anormal kas kasılmalarının olduğu durumdur (30).

Epilepsi: kronik, tekrarlayıcı epileptik nöbetlerin görüldüğü durumdur (30).

Status Epileptikus: epileptik nöbet aktivitesinin durmadan veya merkezi sinir sisteminin nöbet öncesi fonksiyonuna dönmeden geçirilen tekrarlayıcı nöbetlerdir (30).

Epileptik Sendrom: nöbet tipi, şiddeti, ailede benzer karakterde nöbet varlığı, tedaviye yanıt, nöbet yaşı, prognoz ve EEG bulgularına göre tanımlanan epileptik durumlardır(31).

2.2. Yenidoğan Nöbetleri

Yenidoğan nöbetleri, hemen her zaman önemli bir klinik bulgu olup, serebral disfonksiyonun ilk belirtisi olarak kabul edilmelidir. Yenidoğan nörolojik bozukluklarının en sık nöbetlerle ortaya çıktığı akılda tutulmalıdır (2). Yenidoğan döneminde görülen nöbetler, genellikle ciddi hastalıklarla birlikte olması, solunum dolaşım kliniğini bozması ve dirençli nöbetlerin ciddi serebral hasara yol açarak prognozu olumsuz etkilemesi nedeniyle, özgün acil tedaviyi zorunlu kılar (2,32).

Nöbetlerin sonuçları; uzun süren tek bir nöbetle, kısa süreli tekrarlayıcı nöbetler arasında farklılık arzeder. Uzun süreli tek nöbette temel hasar hücre düzeyindeyken, kısa süreli tekrarlayıcı nöbetlerde organ düzeyindedir. Her ne kadar immatür beyinde, matur beyine kıyasla nöbet eşiği daha düşükse de, gelişmekte olan beyinde uzun süreli tek bir nöbet sonrası hasar riski daha düşüktür. Bu farklılık, immatür beyindeki aktif sinaps oranındaki ve enerji tüketimindeki düşüklük ve hücre ölümüne neden olan biyokimyasal kaskadın immatüritesi ile ilişkilidir (33).

Tekrarlayan nöbetler nedeniyle gelişen solunum durmaları veya hipoventilasyon; hipoksemi ve hiperkapni oluşturur. Kardiyovasküler kollaps nedeniyle serebral kan akımı azalır. Yükselen kan basıncı ise intrakraniyal basıncı artırarak beyin kanamasına neden olabilir (34,35). ATP'nin azalıp ADP'nin artması sonucu glikolize yönelen metabolik aktivite, kan laktat düzeyinde artışa yol açar. Yüksek laktat düzeyleri intrakraniyal basıncı, ADP'nin artması ise eksitatör aminoasitlerin düzeyini artırır. Tüm bu olaylar beyin hasarındaki gidişatı hızlandırır. Maske ile oksijen verilmesi, kan basıncının düzenlenmesi, artan ADP ve eksitatör aminoasitlerin etkisini kırarak medikal tedavi ilk yapılması gerekenlerdir (39)

Preterm bebeklerde periventriküler alanın damardan zengin olması ve kapiller fragilitenin yüksek olmasından dolayı, kan basıncındaki ani yükselmeler periventriküler ve intraventriküler kanamaya neden olabilir. Beyin kan akımındaki azalma ise bu bebeklerde periventriküler lökomalazi ve spastik diparezi riskini artırır (33).

Son yıllarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki; yineleyen yada uzun süren yenidoğan nöbetleri sonrası artan eksitatör aminoasitler, limbik sistem ve

serebelluma kadar uzanan alanlarda hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu alanların başında ise hipokampus ve korpus kallosum gelmektedir. Korpus kallosumun ince olması farklı düzeylerde öğrenme zorluğu ve motor bozukluklara neden olmaktadır (37,38).

2.3. Patofizyoloji

Yenidoğan nöbetleri geleneksel antiepileptik ilaçlara (AEİ'ler) dirençli oldukları ve uzun vadede nörolojik durumda ciddi sonuçlar doğurabilecekleri için, yeni terapötik hedefleri ve biyolojik belirteçleri belirlemek adına, bu bozukluğun yaşa özgü mekanizmalarının tanımlanmasına yönelik önemli çalışmalar oldu. Özellikle nöbet üretimi, antikonvülzanlara cevap verme ve nöbetlerin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkilerini belirleyen, evreye özgü faktörleri etkileyen mekanizmaların patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik önemli gelişmeler yaşandı (39). Buna ek olarak deneysel veriler, barbitüratlar ve benzodiyazepinler (BZD) ile yapılan güncel tedavilerin, beyin gelişimine yönelik potansiyel yan etkileri hakkındaki endişeleri artırdı. Belirli yaşa özgü mekanizmaların daha iyi anlaşılması klinik potansiyeli olan yeni terapötik hedefler ortaya koymalıdır. Bununla birlikte bugüne kadar yenidoğan nöbetlerin tedavisinde, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı almayı başaran, hiçbir yeni bileşik olmadı (40).

Gelişim yaşına özgü mekanizmalar, nöbetlerin fenotipini, nöbetlerin beyin yapısı ve fonksiyonu üzerindeki etkisini ve antikonvülzan tedavinin verimliliğini etkilemektedir. Nöronal uyarılmayı yöneten faktörler, yenidoğan döneminin nöbet eşiğinin düşük olmasından dolayı, nispeten aşırı uyarılabilir bir durum yaratmaktadır (41). Benzer şekilde, kemirgenlerde nöbet hassasiyeti, insanlardaki gibi postnatal ikinci haftada zirve yapmaktadır (39). Buna ek olarak, nörotransmitter sistemlerin eksik gelişimi, geleneksel AEİ'ler için "hedef" reseptör eksikliği oluşturmaktadır. Son olarak, kortikal ve subkortikal miyelinsasyonun nispeten sınırlı derecede olması, çok odaklı doğa ya da bu yaş grubundaki nöbetlerin alışılmadık davranışsal korelasyonunu açıklar (42).

Yenidoğan dönemi, yoğun bir fizyolojik sinaptik uyarılma dönemidir. Sinaptogenez ise tamamen aktiviteye bağımlıdır. İnsanda sinaps ve dendritik omurga

yoğunluğu, doğumda ve hayatın ilk aylarında zirve yapmaktadır (43). Ek olarak, eksitator ve inhibitör sinaptik aktivite arasındaki denge, sinaptik oluşum, plastisite ve yeniden şekillendirmeye bağlı olarak eksitasyon lehine yönelir (39). Glutamat MSS'de en büyük eksitator nörotransmitter iken, gamma-aminobütirik asit (GABA) en büyük inhibitör nörotransmitterdir. Hayvan modellerinden ve insan dokusu çalışmalarından, nörotransmitter reseptörlerinin son derece gelişmiş olarak düzenlendiğine dair önemli ve yüksek sayıda kanıt elde edildi (39). Hücre morfolojisi, miyelinasyon, metabolizma ve daha yakın zamanlarda, nörotransmitter reseptör ekspresyonuna dair çalışmalar, kemirgenlerdeki ilk 1-2 haftalık yaşamın, insan yenidoğan beynine geçiş aşamasının bir benzerini oluşturduğunu ve her iki türün de bu aşamadaki nörotransmitterlerde benzer değişim modelleri ortaya koyduğunu gösterdi (43).

2.3.1. Yenidoğan Beynindeki Artmış Uyarıcılık

Glutamat reseptörleri plastisite açısından önemlidir. Hayvan modellerinde ve insan doku çalışmalarında, gelişim sırasında aşırı şekilde rol oynar. Kemirgenlerde ve insanlarda belirli glutamat reseptör alt tiplerinin nisbi gelişimi, artmış nöbet duyarlılığına sahip yaş gruplarıyla çakışır (43).

Glutamat reseptörleri, sodyum, potasyum ve bazı durumlarda kalsiyum geçirgen ligand kapılı iyon kanalları ve metabotropik alt tipleri içerir (45). Sinapslara ve nöronların ekstra sinaptik bölümlerine lokalizedirler ve ayrıca glia üzerinde gözlenirler. İyonotropik reseptör alt tipleri, spesifik ligandlarla secici aktivasyona dayalı olarak sınıflandırılırlar:

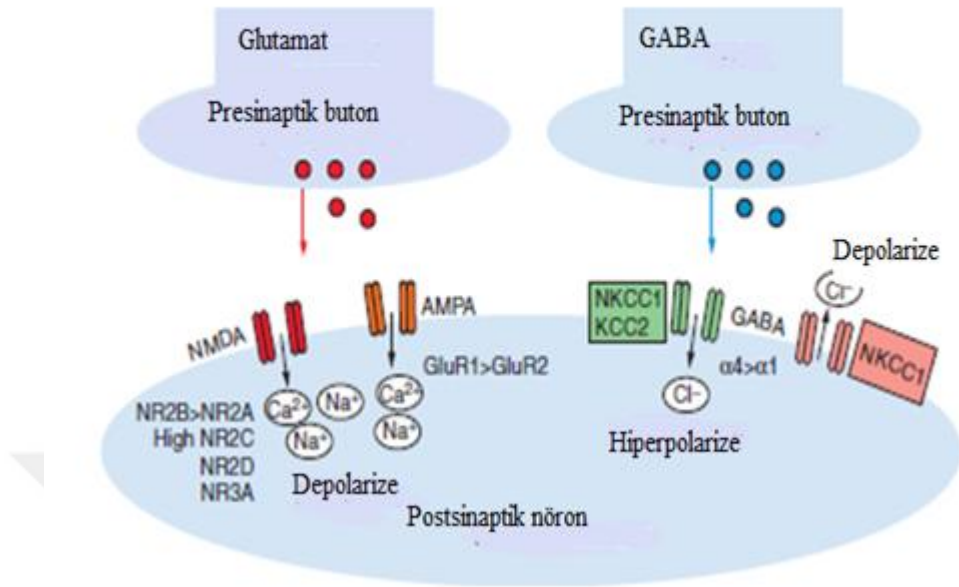
- N-metil-D-aspartat (NMDA)
- α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA)
- Kainat

NMDA reseptörleri heteromeriktir; zorunlu NR1 alt birimi içerir. İmmatür noronda NR2 alt birimi ise olgun nöronun bir kompanenti olan NR2A'dan ziyade NR2B türündedir (46). Ayrıca diğer alt birimler olan NR2C, NR2D ve NR3A alt birimlerini de içermektedir. Kemirgen araştırmaları, bunların hepsinin doğum sonrası ilk iki haftada arttığını ve bunun da artan eksitabilite ile sonuçlandığını ortaya

koymuştur (Şekil 2.1.) (45). Olgunlaşmamış sıçan yavrularına verilen NMDA reseptör antagonistleri, olgunlaşmamış beyinde birçok hipoksik iskemik hasar ve nöbetlere karşı etkilidir (47). Ancak, NMDA antagonistlerinin klinik potansiyeli, ciddi yatıştırıcı etkilerine ve olgunlaşmamış beyinde muhtemel bir apoptotik ölüme eğilim yaratmaları nedeniyle sınırlı olabilir (49,50). Ancak, şu anda Alzheimer hastalığında nöroprotektan olarak kullanılan memantin, daha az yan etkisiyle bir istisna teşkil edebilir (48).

NMDA reseptörü, plastisite ve öğrenme ile ilgili süreçlerde secici olarak aktive edilirken, glutamat reseptörünün AMPA alt tipi, en hızlı eksitator sinaptik iletimi içermektedir. Buna ek olarak, NMDA reseptörünün aksine, AMPA reseptörleri yetişkinlerde kalsiyum geçirgen değildir. AMPA reseptörleri heteromeriktir ve GluR1, GluR2, GluR3 veya GluR4 kombinasyonları da dahil olmak üzere dört alt birim içermektedir (45). Ancak, olgunlaşmamış kemirgen ve insan beyinde, AMPA reseptörleri kalsiyum geçirgendir çünkü bunlar GluR2 alt biriminden yoksundur (51) (bkz.Şekil 2.1.). AMPA reseptör alt birimlerinden olan GluR2, kemirgenlerde postnatal üçüncü haftaya ve insan korteksinde yaşamın ilk yılına kadar düşük seviyelerdedir (42). Kalsiyum geçirgenliği yüksek olan AMPA reseptörleri, olgunlaşmamış beyinde, sadece uyarılmaya değil, aynı zamanda reseptörün sinyal akışına katkıda bulunarak da önemli bir rol oynayabilir. Hem NMDA hem de AMPA reseptörleri, insanın term döneminde ve kemirgenlerde doğum sonrası ilk 2 haftada, nöronal ağların eksitabilitesini arttıran seviyelerde bulunurlar (43).

Şekil 2.1. de Yenidoğan döneminde kortikal sinapslarda sinaptik iletimin dinamikleri görülmektedir.



Sekil 2.1. Yenidoğan Döneminde kortikal sinapslarda sinaptik iletimin dinamikleri (44).

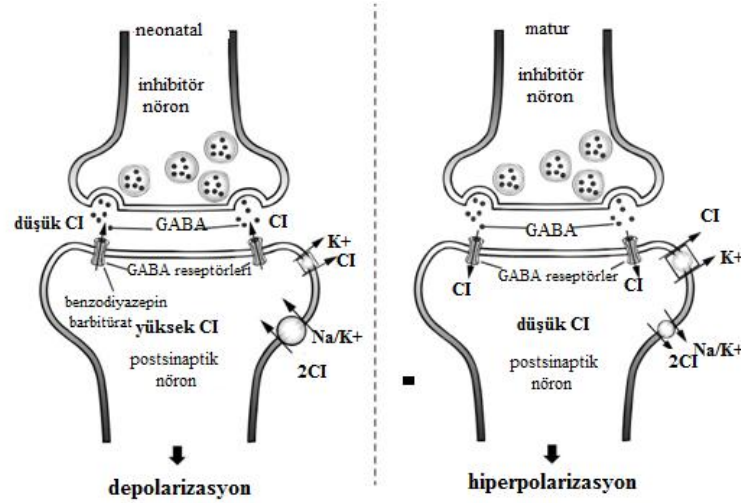
Sol panelde eksitator glutamerjik sinaps ve sağda da GABAerjik inhibitör sinaps tasvir edildi. Glutamatın presinaptik salınımı, NMDA ve AMPA reseptörleri tarafından aktive edilerek, sol panelde post sinaptik nöronun depolarizasyonu (eksitasyon) ile, buna karşılık, GABA salınımı (Sag panel), post sinaptik nöron yeterli miktarda Cl^- taşıyıcısı KCC2 salgıladığında hiperpolarizasyon ile sonuçlanmakta, intraselüler Cl^- importörü NKCC1 sayesinde ise depolarizasyonla sonuçlanmaktadır. Buna ek olarak GABA reseptör aktivasyonu normalde hiperpolarizasyon ile sonuçlanırken, yenidoğan döneminde sonraki dönemlerle karşılaştırıldığında, KCC2'nin rolünün düşük olmasından dolayı, intrasellüler alanda biriken Cl^- paradoksal depolarizasyona yol açar.

Kemirgen araştırmaları, AMPA reseptör antagonistlerinin, NMDA reseptör antagonistleri, geleneksel AEİ'ler ve GABA agonistlerine kıyasla yenidoğan nöbetlerinde daha üstün olduğunu göstermektedir. Çocuk ve yetişkin nöbetlerinin tedavisinde FDA onaylı bir ilaç olan Topiramet, diğer bazı potansiyel antikonvülzan mekanizmalarına ek olarak ayrıca bir AMPA reseptör antagonistidir (52). Topiramet, nöbeti takiben verildiği zaman bile, nöbeti ve uzun vadeli sinirsel davranış bozukluklarını baskılamada etkili olduğu bir yenidoğan kemirgen modelinde gösterildi (53). Son olarak, şu anda çocuklarda ve yetişkinlerde epilepsi ve amiotrofik lateral skleroz için faz II çalışmasında olan spesifik AMPA reseptör

antagonisti olan talampanelin'in, kemirgen yenidoğan nöbetlerine karşı etkili olduğu gösterildi (54).

2.3.2. Olgunlaşmamış Beyinde İnhibitör Sinir İletiminin Zayıf Etkinliği

İnhibitör GABAA reseptörlerinin tanınması ve fonksiyonu aynı zamanda gelişimsel olarak düzenlendi. Kemirgen araştırmaları gösterdi ki, GABA reseptör bağlanması, sentetik enzimler ve toplam reseptör aktivasyonu, hayatın erken dönemlerinde düşük düzeydedir (55). Olgunlaşmamış beyinde GABA reseptör fonksiyonundan sorumlu $\alpha 4$ ve $\alpha 2$ alt birimleri, $\alpha 1$ alt birimine kıyasla daha aktiftirler (bakınız Şekil 2.1.) (56). Özellikle benzodiyazepin duyarlılığı, $\alpha 4$ alt birim aktif reseptörlerde, $\alpha 1$ aktif reseptörlere göre daha düşüktür (57). Olgunlaşmamış beyindeki bu durum, GABA agonistleri gibi davranma eğiliminde olan geleneksel AEI'lere olan kısmi yanıtı açıklayabilir. Bununla birlikte, GABA agonistleri, GABAA reseptörlerinin sinirden net bir klorid akışı meydana getirmeleri ile hiperpolarizasyona yol açar (58). Olgunlaşmamış kemirgen ön beyindeki, GABA reseptör aktivasyonunun hiperpolarizasyon yerine depolarizasyona neden olması, olgunlaşmamış beyindeki Cl^- 'un ters şantından kaynaklanır (59). (bakınız Şekil 2.2.). Klor seviyeleri, olgunlaşmamış beyinde olgun beyinle karşılaştırıldığında, Cl^- taşıyıcı KCC2'nin nispeten düşük olmasından dolayı yüksektir (bakınız Şekil 2.1) (58). İnsan beyinde yapılan son çalışmalar, KCC2'nin, kortikal nöronlarda yaşamın ilk yılının geç dönemine kadar neredeyse olmadığını ve kademeli olarak arttığını, NKCC1'in ise yenidoğan insan beyinde ve sıçanlarda erken dönemde aşırı etkinlik gösterdiğini bildirdi (58). NKCC1 inhibitörü olan bumetanid'in olgunlaşmamış beyinde, kainat alt birim reseptörü üzerinden gelişen nöbetlere karşı etkinliği gösterildi (60). Şekil 2.2'de yenidoğan ve matürlerde pre ve postsinaptik nöron, GABA'nın postsinaptik nöronda Cl^- gradyenti üzerinden etkisi ve antileptik ilaçların genel etki mekanizması görülmektedir.



Şekil 2.2. Neonatal ve matürlerde pre ve postsinaptik nöron. GABA'nın postsinaptik nöronda Cl gradyenti üzerinden etkisi. Antiepileptik ilaçların genel etki mekanizması (69)

2.3.3. İyon Kanalı Yapılanması ve Uyarılabilirlik

İyon kanalları aynı zamanda nöronal uyarılabilirliği de düzenler ve nörotransmitter reseptörleri gibi gelişimsel olarak düzenlenir. K⁺ KCNQ2 ve KCNQ3 kanallarındaki mutasyonlar selim ailevi yenidoğan nöbetleri (SAYN) ile ilişkilidir (61). Bu mutasyonlar, nöronal deşarjın ateşlemesini engelleyen hiperpolarizan potasyum(K⁺) akımını bloke eder (62). Son zamanlarda, HCN kanal seçici blokerlerinin, yenidoğan sıçan hipokampusünde epileptiform aktiviteyi durdurduğunun gösterilmesi (63), gelişimsel olarak düzenlenen bu kanalların yenidoğan nöbetlerinde tedavi için bir hedef oluşturabileceğini düşündürdü. Hem N hem de P/Q tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanalları nörotransmitter salınımını düzenler (64).

2.3.4. Olgunlaşmamış Beyin Hipereksitabilitesinde Nöropeptitler

Nöropeptit sistemleri de perinatal dönemde dinamik olarak dalgalanmaktadır. Buna önemli bir örnek, güçlü nöronal uyarımı ortaya çıkaran kortikotropin salınım hormonudur (CRH). Kortikotropin salınım hormonu ve reseptörleri, perinatal dönemde özellikle sıçanlarda, doğumdan sonraki ilk iki haftada yüksek düzeylerde aktivite göstermektedir (65). Stres sırasında CRH seviyelerinin artması, olgunlaşmamış beyindeki nöbet aktivitesini kötüleştirebilir. Özellikle, infantil spazmlarda etkinlik sergileyen adrenokortikotropik hormon, CRH gen ekspresyonunu baskılar (66). Nöropeptit modülasyonu, yeni doğan nöbet için yeni tedavilerin geliştirilmesinde gelecekte klinik yararlar sağlayabilir.

2.3.5. Olgunlaşmamış Beyindeki Nöbetlere İnflamatuvar Yanıt

Neonatal nöbetler, enfeksiyon ya da hipoksik iskemik hasara sekonder ortaya çıkabilir. Gelişen beyinde hipoksik-iskemi, ya da inflamasyon(66) varlığında, erken mikrogliyal aktivasyon ve inflamatuvar sitokin artışına dair deneysel ve klinik bulgular mevcuttur. Mikrogliya, insan ve kemirgenlerdeki kortikal gelişim sırasında, olgunlaşmamış beyaz cevherde yüksek oranda aktiftir (67). Minosiklin gibi mikrogliyal aktivasyonu inhibe eden antienflamatuvar bileşikler, eksitotoksisite ve hipoksik-iskemiye bağlı nöronal hasarı azaltır (68). Daha da önemlisi, minosiklin ve doksisisiklin gibi mikrogliyal inaktivatörler, nöbet kaynaklı nöron ölümü (69,70) ve bazı yenidoğan inimleri tedavisinde kullanılabilir (71).

2.4. Yenidoğan Nöbetlerinin Sınıflandırılması

Nöbetler yenidoğanda farklılık göstermektedirler. Bazen klinik olarak nöbet gözlemlendiği halde, nöbet esnasında gelişen elektriksel aktivite, EEG elektroduna ulaşamadığından EEG bulgusu saptanamazken (klinik nöbet), bazen ise EEG de bulgu olduğu halde klinik olarak nöbet gözlenmez (elektrografik nöbet). Elektroklinik nöbet, hem EEG de hem de klinik olarak bulgunun olmasıdır. Volpe yenidoğan nöbetlerini temel klinik özelliklerine göre dört sınıfa ayırmaktadır; Subtle, klonik, tonik ve myoklonik nöbetler (32).

2.4.1. Subtle Nöbetler

Nöbetin davranışsal motor ve otonomik bulgularına bakılarak diğer nöbet tipi tanımlamalarının yapılamadığı, en sık görülen nöbet tipidir. Subtle nöbetlerin pretermelerde, termlere nispeten daha sık görüldüğü, EEG kayıtlarına veya direkt gözlemlere dayanarak söylenebilir (2,7,72). Oküler bulgular hem term hem de preterm bebeklerde ortak en sık subtle nöbet değişikliğidir. Ancak termlerde daha sık horizontal göz hareketleri, pretermelerde ise fikse göz hareketleri biçimindedir (2). Apneik nöbetler nadiren tek bulgu olmakla beraber, sıklıkla oküler veya otonomik belirtilerle birlikte gösterir. Fenichel ve ark. (73) prematür bebekteki epileptik olmayan apnelerin özellikle 20 saniyeden uzun olanlarına eşlik eden bradikardinin, epileptik apneik nöbetlere eşlik etmediğini gösterdi (2).

2.4.2. Klonik Nöbetler

Fokal ve multifokal olmak üzere iki alt tipi bulunan, vücudun herhangi bir bölgesinden başlayabilen ritmik kasılmalardır. Fokal klonik nöbetler yüz, üst ve alt ekstremiteler veya aksiyal yapı ile ilişkili iken multifokal nöbetler gezici karakter sergiler. Multifokal nöbet bu doğasıyla generalize nöbete benzemekle beraber, kasılmaların senkronize olmaması ile ayırt edilebilirler. Klonik nöbetler genel itibarıyla EEG aktivitesi ile uyum gösterir (7,74).

2.4.3. Tonik Nöbetler

Fokal ve jeneralize olarak ikiye ayrılan tonik nöbetlerde, jeneralize nöbet fokal nöbet tiplerine göre daha sık görülmektedir. Fokal tonik nöbetler, bir ekstremitenin asimetrik postür alması ve gövdenin etkilenen tarafa doğru fleksiyonundan oluşur. Jeneralize nöbetler sıklıkla tüm ekstremitelerin tonik ekstansiyonu ya da nadiren üst ekstremitelerin fleksiyonu ve alt ekstremitelerin ekstansiyonu şeklinde bulgu verir. Klonik nöbetlerin aksine sadece %15’inde EEG’de elektriksel nöbet aktivitesi saptanır (76).

2.4.4. Miyoklonik Nöbetler

Tonik nöbetlerle benzer şekilde EEG aktivitesinin nadiren saptandığı, nadir görülen, genel olarak fleksör kas gruplarının hızlı kasılması şeklinde bulgu veren, fokal, multifokal ve jeneralize olmak üzere üç alt tipi bulunan yenidoğan nöbet tipidir. Elektroensefalografide elektriksel aktivite jeneralize tipte %50 sıklıktadır. Fokal ve multifokal tiplerde ise çok nadirdir. Her üç tip de yenidoğanın epileptik ve non epileptik sendromlarında gözlenebilmektedir (75). Tablo 2.1 yenidoğanlarda klinik nöbet tiplerini göstermektedir.

Tablo 2.1. Yenidoğanlarda klinik nöbet tipleri (2,75,76)

Nöbet tipi	Rölatif sıklık		Klinik bulgu
	Term	Preterm	
Subtle	%54	%48	Göz kapağı hareketleri,çiğneme,emme, Pedal çevirme,apne
Klonik	%23	%32	Ritmik jerkler,bilinç bulanıklığı
Miyoklonik	%18	%13	Hızlı izole jerkler, fokal,multifokal
Tonik	%5	%7	Jeneralize: Fokal

2.5. Yenidoğan Nöbetlerinde Etiyoloji

Nöbet şüphesi olan bütün yeni doğanlarda, etiyolojiyi ortaya koymak adına, detaylı muayene edilerek nörolojik muayenede; bilinç seviyesi, tonus, bakış, postür, kranial sinirler, derin tendon refleksleri ve yeni doğan refleksleri not edilmelidir. Muayene sık aralıklarla tekrarlanarak değişiklikler kaydedilmelidir (77).

Başlangıç laboratuvar testleri, beyin hasarına sebep olma ihtimali yüksek olan enfeksiyonlar ve metabolik hastalıkları mutlaka kapsamalıdır. Kan şekeri, elektrolit bozukluğu, kan gazı, amonyak dâhil biyokimyasal analizler yapılmalıdır. CMV ve HSV'ye bağlı meningoensefalit hızlıca PCR ile değerlendirilmeli, bu testlerle sonuç alınamazsa yeni doğan döneminde nöbete neden olabilecek nadir nedenler tetkik edilmelidir (78).

Pediyatrik nöroloji ve metabolizma bölümleri ile hızlıca konsulte edilerek gerekli vakalarda kromozom analizi ve oftalmolojik muayene yapılmalı, rutin tetkikler yapıldıktan sonra görüntüleme ve nörofizyolojik testlere geçilmelidir.

Mümkünse 32 kanallı EEG monitörizasyonu yapılmalı (79,80) ve yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde kolay ulaşılabilir ve non invaziv olması nedeniyle TFUS, intrakraniyal patolojileri göstermesi bakımından uygulanmalıdır (81,82).

Bir çok beyin patolojisini (Hipoksik iskemik hasar, arteriyel ve venöz inme, menenjit, ensefalit, metabolik hastalıklar ve malformasyonlar) en iyi gösteren yöntem olması nedeniyle, beyin yapısal değerlendirmesinde altın standart beyin MR'dır. beyin BT kullanımı radyasyon maruziyeti sebebiyle, acil durumlar ve beyin MR'nin erişilemediği durumlarla sınırlandırılmalıdır (83).

Obstetrik ve perinatal bakımın geliştirilmesi, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılması, görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ve nörofizyolojik çalışmaların yaygınlaşması ile hipoksik iskemik hasarda nöroprotektif uygulamaların modernizasyonu, etiyolojiye bağlı prognozu kısmen değiştirdir (84).

Erken dönemde etiyojolojiyi belirlemeye yönelik çalışmaların iki önemli amacı vardır: Birincisi; nedene yönelik tedaviyi planlamak, ikincisi ise uzun dönem prognozu belirlemek. Çok sayıdaki etiyojolojik faktörlere rağmen HİE, İKK, MSS malformasyonları ve intrakraniyal enfeksiyonlar yenidoğan nöbetlerinin %85'inden sorumludur (21).

Yenidoğan nöbetlerinde tanı, klinik özellikler ve laboratuvar bulgularına dayanır. Etiyoloji sıklığı, nöbetlerin başlangıç zamanına ve bebeklerin gestasyonel yaşlarına göre değişiklik gösterir.

Etiyolojik nedenlerin başlangıç zamanına ilişkin veriler tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Nöbet başlangıcı-etiyoloji ilişkisi (2)

Etiyoloji	0-3 gün	3-10 gün
İKK	+	+
HİE	+	
Hipoglisemi	+	
Hipokalsemi	+	+
MSS Enfeksiyonu	+	+
MSS malf.	+	+
Epileptik Sendromları	+	+

2.5.1. Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)

Farklı serilerde, term bebeklerde yenidoğan nöbetlerinin %40-60'ını oluşturan HİE, en sık neden olarak saptandı. Orta ve ağır HİE tanısı almış hastaların %22-64'ü EEG veya aEEG ile tanı alır. Nöbet varlığı HİE'de kötü prognoz göstergesi olarak kabul görmektedir. İlk 6 saatte diyen yayınlar olmasına rağmen, genel anlamda HİE'ye bağlı nöbetler ilk 24 saat içinde görülmektedir (85-89). Hipoksik iskemik ensefalopatide hipoterminin nöbet sıklığını azalttığı bildirildi (90).

2.5.2. Serebrovasküler Bozukluk

Yenidoğan dönemindeki nöbetlerin ikinci en sık nedeni, serebrovasküler hastalıklardır. Yenidoğan döneminde arteriyel inme sıklığı, 20-63/100bin canlı doğumdur. Fokal serebral enfarktın en sık nedenleri; arteriyel in situ tromboz, kalp veya plasentadan kaynaklanan embolilerdir. Serebral venöz sinüs trombozu sıklıkla sagittal, transvers veya her iki sinüsü de tutma eğilimindedir. Sinus ven trombozunda maternal risk faktörleri: oligohidramniyoz, koriyoamnionit, preeklampsi, EMR ve 1. dakika APGAR'ın düşük olmasıdır (91,92). Perinatal arteriyel inmenin en sık semptomu nöbetlerdir. Henüz nöbet oluşmadan veya ensefalopati gelişmeden önce bebeğin alert olması, fokal serebral enfarktın şüphelenmeyi gerektirir ve kraniyal

MR ile doğrulanması gerekir. Fokal enfarkt tanısı kesinleştğinde ise hastada trombofili paneli ve risk faktörleri araştırılmalıdır (90).

İntraventriküler Kanama

Sıklıkla pretermelerde postnatal 3.Günde grade 3-4 kanamalar, yenidoğan nöbetine neden olur. Yayınlarda %16 sıklıkla 30 hafta altında doğan bebeklerde, en yüksek oranda bulundu (93). İntraventriküler kanamaya bağlı nöbetler sıklıkla parankim enfarktı ile beraberdir ve 1. haftanın sonunda görülür (78).

Subaraknoid/Subdural Kanama

Daha çok term bebeklerde gözlenen primer subaraknoid kanamalar belirgin klinik bulgu vermez ve uzun dönem sekele neden olmazlar. Geniş subaraknoid kanamalar, term bebeklerde postnatal 2. Günde nöbete neden olmakla beraber, nöbetler arası klinik stabildir ve bu hasta grubunun prognozları daha iyi seyirlidir (21)

Subdural kanamalar da benzer şekilde, %8 oranında asemptomatik seyreder. Travmatik doğuma bağlı büyük çaplı subdural kanamalar nöbete neden olurlar ancak nadiren cerrahi tedavi gereksinimi olur (94).

2.5.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, yenidoğan nöbetlerinin %5-10'undan sorumludur ve en sık neden menenjitir. Viral nedenler arasında en sık neden HSV iken, diğer nedenler grup B streptokoklar, E.coli, virüsler, mantarlar ve intrauterin toksoplazmadır (95). Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonu şüphesinde LP yapılarak, eş zamanlı kan şekeri bakılmalı ve BOS biyokimyasal çalışmaları değerlendirilip, uygun kültürlerle ekim yapılmalıdır.

Antimikrobiyal alandaki gelişmelere bağlı olarak son yıllarda, MSS enfeksiyonlarında belirgin azalma kaydedildi. Maternal ve neonatal antimikrobiyal tedavideki gelişmeler, nöbete neden olan MSS enfeksiyonlarında belirgin azalmaya

sebebe oldu. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olup, nöbeti olan bütün yeni doğanlara LP yapılarak, enfeksiyon ekarte veya konfirme edilmelidir (78).

2.5.4. Kortikal Gelişim Anomalileri

Kortikal malformasyonlar, yenidoğan nöbetlerinin %5-9'undan sorumlu tutulmaktadır (84,93). Son yıllarda gelişen beyin ve medulla spinalis görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile Tuberoskleroz, Hemimegalensefali, Subkortikal Bant Heterotopisi, Fokal Kortikal Displazi, Şizensefali, Lizenfali, Polimikrogiri gibi malformasyonların tanınması ve sıklığı arttı. Barkoviç ve arkadaşları genetik ve gelişimsel sınıflama önermektedirler (190). Bu hastalıkların çoğunda genetik yatkınlık söz konusu olduğundan, ailelere sonraki gebelikler için danışmanlık hizmeti önerilmelidir (78).

2.5.5. Geçici Metabolik Nedenler

Hipoglisemi

Hipoglisemi; maternal diyabeti olanlarda, pretermelerde, gestasyon yaşına göre küçük doğan (SGA), sepsis ve metabolik hastalığı olan bebeklerde görülebilmektedir. Tekgül ve arkadaşlarının serisinde hipoglisemi yenidoğan nöbet etiyolojileri arasında %3 sıklıkta bulundu (83).

Hipokalsemi/hipomagnezemi

Hipokalsemi; yeni doğan döneminde erken (2-3 gün), veya geç (1-2 hafta) olmak üzere iki dönemde görülmektedir. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA) ve diyabetik anne bebeklerinde erken başlangıçlı hipokalsemi görülürken, yüksek fosfor içerikli mama veya inek sütüne bağlı hipokalsemiler geç dönemde görülmektedir. Hipokalsemik bebeklerin %1'inde bu nedenle nöbet olur. Ayrıca maternal hiperparatiroidizm, vitamin D eksikliği, Di George sendromu gibi hastalıklar da geç dönem hipokalsemi nedenleridir (21,23).

2.5.6. Doğuştan Metabolik Bozukluklar

Doğuştan metabolik bozukluklar (DMB); kusma, beslenme bozukluğu, letarji, nöbet gibi klinik bulgular ve hipoglisemi, ketonüri, hiperamonyemi gibi biyokimyasal bozukluklarla giden bir grup hastalıktır. Geri dönüşümsüz nörolojik ve kognitif hasarı önlemek için ayrıntılı anamnez alınmalı ve sebebe yönelik tedavi acilen başlanmalıdır. Van Hove ve arkadaşları yeni doğanlarda görülen nöbete neden olan Doğumsal metabolik bozuklukları 3 kategoriye ayırdı (191):

Nörotransmitter metabolizma bozuklukları

- a) Non Ketotik Hiperglisinemi
- b) Pridoksin bağımlı epilepsi
- c) Folinik asit cevaplı nöbetler

Enerji üretim bozuklukları

- a) Piruvat dehidrogenaz eksikliği
- b) Glukoz transporter eksikliği
- c) Biyotidinaz eksikliği
- d) Solunum zinciri bozuklukları: Leigh hastalığı, Alper hastalığı
- e) Sülfat oksidaz eksikliği

Biyosentetik eksiklikler

- a) Peroksizomal hastalıklar
- b) Konjenital glikolizasyon eksiklikleri
- c) Kolesterol sentez bozuklukları:Smith-Lemli-Opitz sendromu

2.5.7. Epileptik Sendromlar

Yenidoğan döneminde epileptik nöbetlerin yanı sıra, bazı epilepsi sendromları da görülmektedir.

Selim Ailevi Yenidoğan Nöbetleri (SAYN):

Zamanında doğan sağlıklı bebeklerde genellikle ilk hafta içinde görülen, otozomal dominant geçiş gösteren iyi prognozlu nöbetlerdir. Nöbetler esnasında 5-19 saniye süreli bilateral simetrik bir EEG düzleşmesini takiben, bilateral dikenler ve keskin dalga deşarjları; vokalizasyon, çiğneme hareketleri ve eş zamanlı fokal veya jeneralize klonik aktivite görülmektedir. Günde 3-6 kez tekrarlama eğilimi gösteren bu nöbet tipinde, status epileptikus görülmez. Tanı tümüyle aile öyküsüne bağlıdır; fakat aile üyeleri erken hayattaki nöbetlerini bilemeyeceğinden, hikayeyi ortaya koymak her zaman kolay olmayabilir. Genetik çalışmalarda sırasıyla, 20q13.3 ve 8q24 kromozom lokuslarıyla ilgili KCNQ2 ve KCNQ3 adı verilen potasyum kanalı hasarına bağlı ENB1 ve ENB2 gen tipleri tanımlanmıştır. Hastaların %70'inde ilk haftada tam remisyon görülür (37,38).

Selim İdiyopatik Yenidoğan Nöbetleri (SİYN):

Yaşamın ilk haftası içinde gözlenen, fokal klonik veya apneik vasıfta 1-3 dakika süren, 5. Gün nöbetleri de denilen, benzer soygeçmiş öyküsünün bulunmadığı nöbet tipidir. Tonik nöbet görülmez. Bu hastalarda 2 saatten 3 güne kadar uzayabilen status epileptikus tablosu gelişebilmektedir. EEG, parsiyel ya da jeneralize ritmik diken dalga ile yavaş dalgalardan oluşmaktadır (38,39,89). İnteriktal EEG'de 'théta pointu alternant' adı verilen taraf değiştiren, kesintili, non-reaktif, uyanıklık ve uykuda yer alabilen bir teta ritmi bildirilmiştir. Her ne kadar iyi gidişli olarak kabul edilse de, uzun dönem prognozu hakkında kesin bilgi bulunmayan bu sendromun etiyojisi, henüz aydınlatılamadı (40).

Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Genellikle belirgin gelişim geriliği ile birlikteliği olup, nöbetlerin sıklıkla non-ketotik hiperglisinemi gibi metabolik bir hastalığa bağlı geliştiği düşünülen, ilk ay içinde ortaya çıkan epileptik sendromdur. Ön plandaki nöbet tipi, masif

miyoklonus, parsiyel ve nadir görülen tonik nöbetlerdir. Tüm ekstremiteleri tutabileceği gibi; parmaklar, kaş ve yüzle sınırlı olduğu durumlar da mevcuttur. Sık tekrarlama eğilindedir. Tonik nöbetler daha geç dönemde ortaya çıkar. EEG’de sadece uykuda 1-3 saniyelik boşalmalar ve 3-10 saniyelik baskılanma şeklinde izlenen bu tablo, birkaç ay sonra atipik hipsaritmiye dönüşür. Prognoz kötüdür ve etkin tedavisi bulunmamaktadır (37,39,89).

Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati

Özellikle hayatın ilk 10 günü içinde olmak üzere, yaşamın ilk 1-2 ayı içinde ortaya çıkan tek ya da küme halinde tonik spazmlarla karakterize, epileptik sendrom tipidir. Bazı hastalarda, SCN2A gen mutasyonu tanımlanmıştır (74). Bazı tiplerinde parsiyel nöbet ve hemikonvülziyonların da görüldüğü bu hastalıkta, miyoklonik nöbetler nadirdir. Tipik EEG bulgusu uyanıklık ve uykuda görülen, her biri 3-5 saniye süreli baskılanma ve yüksek voltajlı dikenler içeren boşalım paternidir. Gelişim geriliğinin eşlik ettiği bu sendrom tipinde, yaşam kalitesi düşüktür ve ortalama yaşam süresi kısadır. Bazı olgular West Sendromuna dönüşür. Merkezi sinir sistemi gelişim anomalileri eşlik edebilmektedir. Şu an için etkin tedavisi bulunmamaktadır (40).

Tablo 2.3 de term ve pretermelerde nöbet etiyolojisi görülmektedir.

Tablo 2.3. Term ve Pretermelerde Nöbet Etiyolojisi (2,83,94)

Etiyoloji	Sıklık	Term	Preterm
HİE	%40-60	+++	
İKK	%7-18	+	+++
Tromboz-Enfarkt	%6-17	+++	++
MSS malf.	%3-17	++	+
İKE/Sepsis	%2-14	+++	++
DMB	%1-4	++	+
Hipoglisemi	%0-1.5		
Hipokalsemi	%1-4		
Akut metabolik durumlar	%3-5	++	++
Kernikterus	%1	+	++
Maternal ilaç kesimi	%4	++	+
İdiyopatik	%2		
Epilepsi Sendromları	%1	++	

2.6. Yenidoğan Nöbetlerinde Tanı

Yenidoğan nöbetlerinin tanısını koymak zordur. Nöbet kontrol altına alınır alınmaz etiyolojiye yönelik tetkiklerin, vakit kaybetmeden başlatılması gerekmektedir. Öncelikle prenatal, natal, postnatal dönem ve anne baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü, ailede epilepsi veya nöbet öyküsü sorgulanmalıdır. Daha sonra bebek muayene edilmeli; vital bulguları, tartısı, boyu, baş çevresi, fontanel boyutları, bombeliği, üfürüm, deri, göz bulguları, cilt rengi kesinlikle not edilmelidir. Nörolojik muayenede; bilinç durumu, çevre ile ilişkisi, spontan hareketleri ve tonusu, kraniyal sinir muayenesi, tendon refleksleri, ilkel reflekslere bakılmalı ve özellikle taraf farkı açısından kontrol edilmelidir. Kan glukoz düzeyi, kan sayımı, idrar tetkiki, kan ve idrar kültürü, serum elektrolitleri, kraniyal ultrasonografi, EEG her yenidoğanda yapılması gerekirken, etiyolojinin aydınlatılamadığı durumlarda serolojik testler, metabolik tetkikler planlanmalı, nöbet devam ediyor ise kraniyal ultrasonografi normal olsa bile, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile görüntüleme yapılmalıdır (8,75).

Elektroensefalogram(EEG), serebral fonksiyonların değerlendirilmesinde, özellikle atipik stereotip hareketler ile nöbet ayrımının saptanmasında, konvülsif apnenin diğer apne nedenlerinden ayrımında, amorf “subtle” nöbetlerin gösterilmesinde ve prognozun öngörülmesinde çok önemli katkılar sağlar (91). Elektriksel aktivitenin kliniğe eşlik etmediği veya elektriksel deşarjlara klinik bulguların yansımadığı DDA’lı bebeklerde, faydaları sınırlı olmaktadır. İnteriktal EEG, nöbete neden olan muhtemel MSS patolojisinin ciddiyeti ve yaygınlığına ilişkin veriler sağlayabilir. Nöbet geçiren yenidoğanda, EEG’nin sürekli normal kalması veya EEG’de belirgin bir normalleşme olması, prognoz açısından iyi gidişin göstergesi olarak kabul edilebilir (91,97).

2.7. Yenidoğan Nöbetlerinde Tedavi

Yenidoğan nöbetlerinde öncelikler, yeterli ventilasyon ve hava yolu desteğinin sağlanması ve kan glukoz düzeyi kontrolü, nöbetin acil ve etkin tedavi ile durdurulması ve tekrarının önlenmesi sağlandıktan sonra, etiyolojik nedeni tespit ve tedavi etmeye yöneliktir (8). Yenidoğan nöbetlerinde, tedavi seçimi ile ilgili randomize kontrollü deneyler sınırlıdır. Nitekim 2004 yılı Cochrane raporunda, yenidoğan döneminde güvenle kullanılabilecek AEİ ile ilgili kanıtlar yeterli değildir (97,98). Fenitoin ve fenobarbital gibi ilk jenerasyon antiepileptikler, klinik etkilerinin sınırlı olmasına ve muhtemel nörotoksik yan etkilerine rağmen, çok fazla klinik deneyimleri olduğundan birinci seçenek ilaçlardır (99,100,101).

a) Glukoz

Nöbet geçiren bir yenidoğanın vital bulguları stabilize edildikten sonra, ilk olarak damar yolu açılıp, kan glukoz düzeyi bakılır. Hipoglisemi mevcutsa, akut dönemde 2ml/kg'dan %10'luk glukoz IV yolla verilip, 6-8 mg/kg/dk glukoz perfüzyon hızı sağlanmalıdır. Dirençli hipoglisemilere yol açan DMB gibi durumlar düşünüldüğünde, hastanın hipoglisemisi bulunmasa da kan şekerinin normalin üst sınırında tutulması önerilmektedir (98).

b) Fenobarbital

Kesin veya şüpheli tüm yenidoğan nöbetlerinde, hala ilk tercih ilaç Fenobarbital'dir (14,101,102). En sık tercih ediliş nedeni, güvenliği olarak kabul edilse de nöronal apoptozisi artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (101,102). Hipoksik İskemik Ensefalopatinin erken evrelerinde, hipotermiye ek olarak Fenobarbital kullanımının, nöroprotektivite açısından daha yararlı olduğuna dair birtakım yargılara rağmen, Sarkar ve arkadaşları hipotermi öncesi profilaktik veya klinik nöbet nedeni ile kullanılmakta olan Fenobarbital'in, yenidoğan mortalitesini değiştirmedığını ortaya koydu (103).

Nöbet geçiren bir yenidoğanda hipoglisemi saptanmadıysa, fenobarbital 20 mg/kg dozunda, 15-20 dk. içinde uygulanmalıdır. Nöbet devam ediyorsa, 5 mg/kg ek dozlar ile 40 mg/kg toplam doza ulaşılabilir. Fenobarbital hedef serum konsantrasyonu 40-50 mikrogram/mL'dir. Fenobarbital infüzyonu sırasında solunum yakından takip edilmelidir. Klinik çalışmalar, bebeklerin %43-%70'inde, Fenobarbital ile nöbetlerin durdurulduğunu ortaya koydu (101).

c) Fenitoin

Fenobarbitale rağmen devam eden nöbetlerde, fenitoin 10-20 mg/kg yükleme dozunda intravenöz yoldan verilmelidir. Genelde Fenobarbitale yanıt alınamayan vakalarda kombine tedavi olarak kullanılır ve nöbetlerin %85'i kontrol altına alınır. Kardiyovasküler yan etkilerinden kaçınmak için, Fenitoin'in uygulanma hızı 1 mg/kg/dk'yı geçmemelidir. İdame dozu 3-5 mg/kg/gün olarak düzenlendi (99).

d) Benzodiyazepinler

Fenobarbital ve Fenitoin uygulanmasına rağmen, vakaların %15'inde nöbetler devam etmektedir ve bu nöbetlerde 3. Tedavi seçeneği olarak Lorazepam karşımıza çıkmaktadır. Etkisi 2-3 dk. içinde başlar ve 24 saate kadar devam eder. Efektif doz 0.05-0.10 mg/kg'dır. Solunum depresyonu ve hipertansiyon gibi yan etkilerinin olduğu bildirildi (104).

Diyazepam, pek çok Avrupa ülkesinde tercih edilmesine rağmen, beyin klirensinin çok hızlı olması nedeniyle barbitüratlarla kombine edilmesi gerektiğinden, bu türden bir kombinasyonun solunum ve kardiyak kollapsa neden olabileceğinden ve güvenli doz aralığının dar olmasından ötürü, yenidoğan nöbetlerinde kullanımı sınırlıdır. Ayrıca, Diyazepam içeren birçok preparat sodyum benzoat da içerir. Sodyum Benzoat albümine bağlanmada bilirubin ile yarışarak, kernikterus riskini artırır. Diyazepam, perfüzyon olarak yenidoğan nöbetlerinde 0.3 mg/kg/saat dozunda uygulanır (105).

Kısa etkili Benzodiyazepin grubundan olan Midazolam, etkinliği bakımından Lorazepamla benzemekle birlikte, ülkemizde Lorazepam bulunmadığı için, birçok

klินิกte yaygın olarak kullanılmaktadır. Dirençli nöbetlerde, Midozolam yanıtı %67-80 olarak bildirilmiştir (106). Solunum depresyonu riski, Lorazepam ve Diyazepam göre daha düşüktür. Midazolamın uygulanması 0.15 mg/kg bolus dozlar ve 0.10-0.40 mg/kg/saat infüzyon şeklindedir (105).

e) Lidokain

Diyazepam gibi infüzyon şeklinde kullanılması gereken antiepileptiktir. Tedaviye cevap %72-90 arasında değişmektedir (107). Doz aralığı pek çok klinikte farklılık göstermektedir. Başlangıçta 4 mg/ kg/saat ve devam etmek istenirse 2 mg/kg/saat olarak verilmesi en çok kabul gören kullanım şeklidir. Kardiyovasküler ve nöbetleri tetikleyebilme gibi yan etkileri olması bakımından, tedaviye 24 saatten fazla devam edilmesi önerilmemektedir (105). Bu ilaç, Konjenital Kalp Hastalığı olan ve Fenitoin alan hastalarda kullanılmamalıdır (108,109).

f) Levatirasetam

Erişkinler ile büyük çocuklarda etkinliği, güvenliği ve neredeyse ideal farmokokinetik karakteristiği olan bir antiepileptik ilaçtır. İlacın dozu ve doz aralıkları açısından daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, immatür beyinde apoptozu arttırmadığı ve sinaptik iletiyi durdurmadığı gösterildi (110-116). Hipoksik-iskemik neonatal kemirgen beyin modelinde; levatirasetamın, apoptotik hücre ölümünü belirgin olarak azalttığı bulundu (117).

g) Valproik asit

Yenidoğan döneminde oral olarak uygulanabilen valproik asitin, zayıf antikonvülzif etkisi ve yoğun yan etkileri olması, karaciğerden metabolize olması ve hepatotoksisite, kemik iliği depresyonu gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır (105).

h) Kalsiyum ve Magnezyum

Nöbet nedeni olarak hipokalsemi saptanan hastalara, %10 kalsiyum glukonat, intravenöz 2 mL/kg doz uygulanır. Hipomagnezemi varlığında ise, %50'lik magnezyum sülfat 0.2 mL/kg intramüsküler olarak uygulanır. Magnezyum tedavisi sırasında nöromüsküler blok yapıcı etkisi unutulmamalı ve monitörizasyon yapılmalıdır (105)

İ) Pridoksin

Dirençli nöbetlerin varlığında Pridoksin bağımlılığı düşünülerek, 50-100 mg/kg Pridoksin intravenöz olarak verilip, eşzamanlı EEG monitörizasyonu yapılmalıdır. Pridoksin bağımlılığı vakalarında, nöbetlerin dakikalar içinde durduğunun ve EEG paterninin normalleştiğinin gösterilmesi önerilmektedir (105).

j) Bumetanide

Kısa süreli loop diüretik olarak Amerika'da 30 yıldır kullanılmaktadır (118,119). Nöbetlerin yüksek sıklıkta olması ve standart antiepileptiklere az cevap vermesi, yenidoğan döneminde GABA'nın immatür nöronlar üstünde eksitator etki yapması ile açıklanmaktadır. Matür nöronlarda düşük intraselüler klorid konsantrasyonu vardır ve bu da GABA ile indüklenen hiperpolarizasyona neden olur. Gelişim sırasında nöronal klorid gradiyentinin değişmesi ile eksitator etkiden inhibitör etkiye geçer (121-123). Yenidoğan kemirgenlerde yapılan çalışmalar, bumetanid kullanımının intraselüler kloridi düşürüp, GABA'nın depolarizan davranışını azaltarak nöronal ateşlemeyi baskıladığı saptandı. Bu çalışmalar, asfiktik yenidoğanlarda, nöroprotektif tedaviye fenobarbital ve bumetanid eklenmesinin nöbet kontrolünü arttıracakını düşündürdü (62,120).

k) Topiramet

Büyük çocuklarda, 10 yıldır güvenle ve nöbet kontrolünde etkin olarak kullanılmaktadır (123,52). N-metil-D-aspartat aktivitesini etkilemeden, bazı GABA

alt birimlerini etkiler. Kainat/glutamat'ın eksitator etkisini antagonize eder. Ayrıca, Topiramet'in beyin hasarı olan neonatal hayvan modellerinde, nöroprotektif etkili olduğu saptandı (52,131). Topirametin nöroprotektif etkisi, AMPA aracılıklı kainat reseptör inhibisyonu ve ayrıca sodyum ve voltaj kapılı Ca kanal inhibisyonu ile olmaktadır (131-137). Gönüllüler ve epilepsi hastaları üstünde yapılan çalışmalarda, Topirametin konuşma bozukluğuna neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu yüzden konuşmanın test edilemeyeceği ilk yıl kullanımı ile ilgili endişeler vardır (138-141). Başka bir çekince de intrauterin Topiramet maruziyetinin, motor gelişme geriliği, kognisyonda gerilik ve davranış problemlerine neden olmasıdır (142).

2.8. Yenidoğan Nöbetlerinde Prognoz

Perinatal ve yenidoğan bakımındaki iyileşmeler sayesinde yenidoğan nöbet prognozunun iyileştiği, pek çok yazar tarafından kabul edilmektedir. Mortalitenin düşmesine karşın, sağ kalan bebeklerde nörolojik sekel oranında azalma gözlenmedi.

Prognozdan primer sorumlu neden etiyolojidir. Doğum tartısı, gestasyonel yaş, APGAR puanı, nöbetin başlangıç zamanı, tipi, süresi, prognoz üzerine etkili diğer faktörlerdir. Status epileptikus varlığı, nöbetlerin ilk 72 saat içerisinde başlaması ve myoklonik nöbetler, kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilir. Hipoksik iskemik ensefalopati, İKK ve menenjitte mortalite %20-%70, sekel %10-%40, sekelsiz iyileşme olasılığı ancak %10-%35'tir. Hipokalsemi ve selim familyal yenidoğan nöbetlerinde prognoz en iyidir (84).

Tablo 2.4 de yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji prognoz ilişkisi görölmektedir.

Tablo 2.4. Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji-prognoz ilişkisi (85,142)

Etiyoloji	Normal Gelişim %
HİE	50
İntraventriküler Kanama	10
SAK	90
Hipoglisemi	50
Hipokalsemi	
Erken	50
Geç	100
İntrakraniyal Enfeksiyon	50
Gelişimsel Serebral Anomali	0

Tablo 2.5 te term ve preterm bebeklerdeki etiyoloji ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 2.5. Term ve Preterm bebeklerde etiyoloji-prognoz ilişkisi (85)

Etiyoloji	Term	Preterm	Prognoz
HİE	En sık	Sık	Değişken
İntraventriküler Kanama(Grade 3-4)	Ender	Sık	Kötü
SAK	Sık	Ender	iyi
Hipoglisemi	Sık	Sık	Değişken
Hipokalsemi	Ender	Ender	İyi
İntrakraniyal Enfeksiyon	Sık	Sık	Değişken
MSS malf.	Sık	Sık	Kötü

Yenidoğan nöbetlerine bağlı sekeller epilepsi, motor ve nörokognitif kayıplardır. Bu sekellerin oranı gebelik yaşları ile ilişkisiz olarak %25 ile %35 arasında değişmektedir. Mental retardasyon ve motor bozukluklar, epileptik nöbetlerden daha sık gözlenir (84).

2.9. Sonuçlar

2.9.1. Morbidite

Serebral Palsi, gelişimsel gecikme/entelektüel yetersizlik ve epilepsi, nöbet geçiren yenidoğanlarda ortaya çıkabilir. Bu ağır sakatlıklar, sıklıkla kombine olmuş haldedir (144). Entelektüel yetersizlik, motor defisiti olan çocukların %66.7'sinde, motor defisiti olmayan çocukların ise %11.1'inde gösterildi (14). Yenidoğan nöbetlerini takiben epilepsi geliştiği göz önünde bulundurulduğunda, çoğunluğunda hem entelektüel yetersizliğin hem de CP'nin birlikte olduğu görüldü (145-147). Yenidoğan nöbetleri olan hastalardan oluşan bir kohortta, epileptik hastaların %86.6'sına hem CP hem de entelektüel yetersizlik eşlik ettiği bildirildi. Bunların %73.3'ü spastik kuadriplejik tip idi. Herhangi bir majör nörolojik rahatsızlığı olmayan, normal zekaya sahip hastalarda bile minör nöropsikolojik defisitler, genç yaşlarda saptanabilir (15).

Serebral Palsi

Serebral Palsi'nin %13 insidansla nöbetleri olmayan yenidoğanlardan 30 kat sıklıkta gözlendiği bildirildi (16). Yoğun bakım ünitelerinden taburculuklarda ise daha yüksek oranlar ortaya çıktı. Term yenidoğanlarda %41 ve pretermelerde %59 olmak üzere serebral palsi için %31'lik bir oran mevcuttur (15,148). Güncel popülasyon bazlı bir çalışmaya göre, term yenidoğanlarda %17 ve pretermelerde %53 oranında olmak üzere %25 sıklıkta CP geliştiği bildirildi (149).

Entelektüel Bozukluk

Yenidoğan nöbetlerinden sonra entelektüel bozukluk prevelansı, daha önce sözü geçen iki popülasyon tabanlı çalışma olan 1982 de %19 ve 2007’de %20 oranıyla, büyük ölçüde değişmemiş olarak kaldı (16). Başka bir çalışmada ise öğrenme bozukluğu %27 olarak gösterildi (149). Beklenildiği gibi, yenidoğan yoğunbakım ünitesi (NICU) hasta popülasyonları, daha yüksek bir entelektüel bozulma oranı ortaya çıkarmaktadır. Bu oran preterm yenidoğanlarda %42, term yenidoğanlarda ise %35’dir (148).

Epilepsi

İki hastane tabanlı veride; yenidoğan nöbetleri sonrası, epilepsi sıklığı %18-25 (152,149) aralığında olmak üzere yüksek rapor edildi. Hem term hem de preterm infantları kapsayan güncel yenidoğan yoğun bakım ünitesi tabanlı çalışmalar, önceki sonuçlarla benzer oranda %17.6 olarak saptandı (146). Oysa ki %9.4’lük daha düşük bir oran, amplitüd-entegre EEG’ye dayalı bir çalışmada gösterildi (146). Neonatal nöbetler üzerine yapılmış, 1954-2013 arasında yayınlanmış, aralarından yalnızca 4’ünün popülasyon tabanlı olduğu (16,149,152,10) 44 çalışmanın literatür incelenmesinde %17,9’luk (153) bir genel oran bulundu. Çalışmaların %68.5’inde; ya yenidoğan periyodun başlangıcında ya da kısa bir latent periyottan sonra yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, erken başlangıçlı bir epilepsi onaylandı. Bu gözlem; hayatın ilk 8 ayındaki %50’lik ve benzer şekilde aEEG ile tanımlanan nöbetlerden sonra rapor edilmiş %58.3’lük bir oran ile eski çalışmalardan günümüze değişmeden kaldı (151). İlginç olan ise 1 yaşından sonra epilepsi tanısı alan 3 hastadan 2’sinde epilepsi, febril status epileptikusun bir epizotu ile başladı (16,149,152,10).

2.9.2. Mortalite

Nöbeti olan yenidoğanlardaki ölüm oranlarını değerlendirirken, bir takım karışıklığa neden olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan birincisi; yenidoğan nöbetlerinin klinik yada elektrografik olarak tanımlanması ile ilgili farklılıklardır. Hastane tabanlı kohort çalışmalarında, klinik olarak tanı almış vakaların ölüm oranlarında azalma kaydedildi. Bu oran 1950'li ve 60'lı yıllarda %40 iken, şimdilerde %16'dır (149,154-158). Yeni doğan yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmalarda, daha yüksek rakamlar rapor edildi. 80'li yıllarda, gestasyonel yaştan 32-36 hafta arasında olduğu bir grup %57'lik bir mortalite oranına sahipken, gestasyonel yaştan 31 haftadan az olduğu bir grupta ise bu oran %84'e ulaştı. Bunun aksine term yenidoğanların olduğu bir grupta, mortalite oranı %17 olarak bulundu (14). Yenidoğan yoğun bakım kohort çalışmalarında, klinik olarak nöbet tanısı almış nöbetlerden sonra mortalite oranı, 90'lı yıllarda %30 olarak saptanmışken (159), verilerin 1999-2004 yılları arasında toplandığı yenidoğan yoğun bakım ünitesi bazlı bir çalışmada, genel mortalite oranı %19, preterm yeni doğanlarda ise %33.3 olarak rapor edildi (160).

Epidemiyolojik olarak en güvenilir bilgi, uzun dönem takip bilgisi imkanı sağlayan, 2 popülasyon bazlı çalışmanın karşılaştırılmasıyla elde edilebilir. İlk çalışma 1959-1966 yılları arasında, ikincisi ise 1990-1994 yılları arasında toplanmış verileri rapor etmektedir (16,149). İki çalışmada da, mortalite oranı %34.8'den, %24'e bir düşüş göstermektedir. Bu oran preterm infantlarda %42 iken, term yeni doğanlarda %16'dır. Mortalitedeki bu azalma prenatal bakım, doğumhanedeki resüsitasyon ve özellikle preterm doğuma yöneltilmiş perinatal medikal yönetim alanındaki birincil, ikincil ve üçüncül müdahalelerdeki gelişmelerin bir sonucudur (161).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2010-Ocak 2015 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan servisine nöbet geçirme nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 0-28 gün arası 100 hasta alındı. Çalışma için 06.10.2015 tarih ve 51 sayılı etik kurul onayı alındı.

Yenidoğan nöbetlerinin etiyojisini belirleyebilmek için sırasıyla; ilişkili klinik bilgi, laboratuvar sonuçları, a-EEG/EEG ve görüntüleme çalışmaları, hastane bazlı bilgisayarlı medikal kayıt sistemimizden toplandı. Herhangi bir bilgi eksikliğinin olması durumunda, orijinal medikal kayıtlara danışıldı. Gebelik, doğum, APGAR skorları, nöbet süresi ve başlangıcı, nöbet tipi, kabul esnasında ortaya çıkmış klinik durum, çevredeki hastalıklar, aile öyküsü ve dismorfik özellikler hakkındaki bilgiler toplandı.

Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Beş yıllık sürede yenidoğan yoğunbakım servisine yenidoğan konvülziyonu ICD'si (P90) girilerek yatırılan hastaların, dosyaları arşivden temin edilerek incelendi. Dosya kayıtları için oluşturulan protokolde sırasıyla aşağıdaki bilgilere yer verildi.

- Hastanın adı, soyadı, yaşı , cinsiyeti gibi kimlik bilgileri, nöbet geçirdiği tarih, saati, süresi, ilk nöbetin aynı gün içinde çok sayıda tekrarlamış olup olmaması,
- Yatış ve çıkış tarihleri, hasta kayıt numarası, telefon numarası, yatış süresi gibi kayıt bilgileri,
- Geçirilen nöbetin başlangıç yeri, yayılımı, semiyolojik sınıflandırması (tonik, fokal, klonik,miks), status epileptikus varlığı,
- Daha önce geçirilmiş olan nöbet ile ilişkisi, geçirilmiş nöbet yaşı, karakteri, süresi, sayısı,
- Doğum yeri ve şekli, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve boyu, perinatal sorun olup olmadığı gibi özgeçmiş bilgileri, doğum anında bebekteki bulgular, APGAR skorları, postnatal dönemde karşılaşılan sorunlar,
- Anne-baba akrabalığı, ailede metabolik, kronik ya da önemli hastalık öyküsünün olup olmadığı, gebelik sırasında ilaç, radyasyon, travma, sigara ve alkol kullanımı

gibi etkilerle karşılaşp karşılaşmadığı, enfeksiyon ya da diyabet gibi hastalık geçirip geçirmediği konusundaki soygeçmiş bilgileri,

- Her hastaya uygulanmayan ince tabaka kromatografisi ile idrar ve kan aminoasitleri tetkiki, TORCH grubu enfeksiyonlara ait belirleyicilerin taranması, EEG, kan gazları tetkiki, Direkt Coombs gibi diğer özel testlerin sonuçları,
- Hasta izlemi sırasında uygulanan ilaçlar,
- Gözlenen nöbetin şekli, sıklığı, süresi ve nasıl durdurulduğuna ait bilgiler,
- Belirlenen etiyolojik tanılar ve hastanın çıkış durumu,
- Kardeşlerinde ve ailelerinde febril ve afebril nöbet öyküleri,
- Önceden bilinen ve/veya eşlik eden nöbet etiyolojisi için önemi olabilecek nörolojik muayene bulgularının varlığı, yatış esnasında ilk yapılan muayenede saptanan vital bulgularına ve tüm patolojik bulgulara, göz dibi muayenesine, nöbeti tetikleyebilecek enfeksiyon bulgularına, hastaların bilinç durumuna,
- Kan glukoz düzeyi, hemogram, serum sodyum, kalsiyum, potasyum, klor, üre, kreatinin, AST, ALT, kantitatif CRP düzeylerine
- Tam İdrar Tetkiki
- Lomber ponksiyon uygulanan hastalarda eşzamanlı kan ve beyin omurilik sıvısında glukoz oranı, beyin-omurilik sıvısının mikroskopik, biyokimyasal ve bakteriyolojik incelemelerine,
- Hastaların elektroensefalografik tetkikleri, nöroradyolojik görüntüleme raporlarına,
- Gerekli görölmüş olan hastaların yapılan metabolik taramalarına yer verilmiştir.

Perinatal asfiksi tanısı için, APGAR skoru bilinen olgularda 1. dakika APGAR skorunun 3'ün, 5. dakika APGAR skorunun 5'in altında olması, APGAR skoru bilinmeyen olgularda ise doğum ekibi tarafından hastanemizde doğum yapan her gebeye uygulanan non stres testin nonreaktif olması (NST) ya da fetal distress varlığı, amnion sıvısının mekonyumla boyanması, solunumun geç başladığının ifadesi, bebeğin doğumu izleyen ilk dakikadan sonra ağlamaması, bebeğe canlandırma uygulanması ve uzamış travay sebebiyle sezaryen uygulanması kriter olarak alındı.

Yenidoğan hipokalsemisi için serum kalsiyum değeri 8mg/dl'nin altında olması, yenidoğan hipomagnezemisi için serum mg düzeyinin 1.5mg/dl'nin altında olması kriter alındı.

Yenidoğan döneminde venöz hematokritin % 65' in, kapiller hematokritin % 70' in üzerinde olması polistemi olarak kabul edildi.

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler, Volpe' nin sınıflaması temel alınarak sınıflandırıldı.

Doğum kilosu 2500-4000 gram arası doğan hastalarımızı literatüre uygun olarak normal doğum ağırlığında, 1500-2500 arasında doğanları düşük doğum ağırlığında, 1000-1500 g arası doğanları çok düşük doğum ağırlığında, 1000 g altı doğanları ileri derece düşük doğum ağırlığında olarak kaydettik.

İki veya daha fazla AEİ kullanımını çoklu AEİ kullanımı olarak tanımladık.

Dosya kayıtlarının oldukça ayrıntılı tutulması yönünde belirgin bir özen gösterilmiş olduğunun dikkat çekmesine karşın, olguların hemen tümünde ailenin doğum ve hastalık nedeniyle panik ve telaş içinde olmaları nedeniyle öyküye ait bazı bilgilerin eksik olduğu gözlemlendi. Yine bazı hastalarda durumun aciliyeti, kan örneği alınmasına uygun damar bulunamaması, hastanemizde yapılamayan tetkikler için ailenin ekonomik durumunun yeterli olmayışı, hastanemiz laboratuvarlarında da zaman zaman bazı tetkikler için yeterli ve uygun test kitleri bulunamaması ya da hekim tarafından gerekli görülmemesi gibi gerekçelerle, yukarıda sayılan tetkiklerin hastaların tümüne uygulanmadığı görüldü; bu gibi durumlarda yapılan değerlendirmelerde, yalnızca hakkında bilgi kaydedilmiş olan hastalarla yetinildi. Böyle incelemelerin uygulandığı hasta sayıları ve alınan sonuçlar bulgular bölümünde değerlendirildi.

3.1.İstatiksel Analiz

Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine Ki kare testleri uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 20.0 ve Minitab 16 paket programları ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

Yenidoğan yoğunbakım ünitesi'ne yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 972 vakanın 100'üne (%10.2) yenidoğan nöbeti tanısı konuldu.

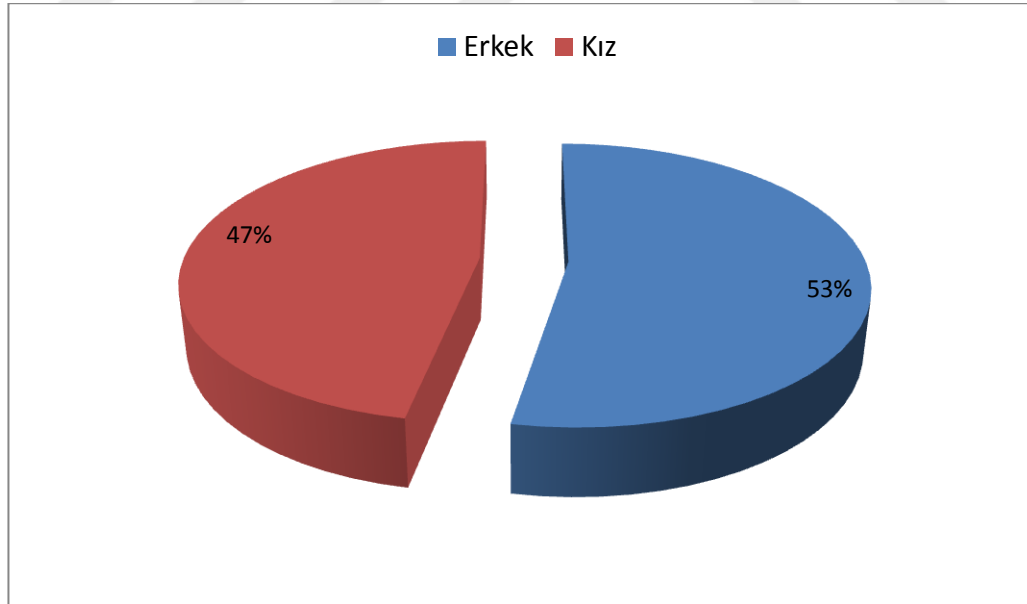
Belirtilen yıllar arası 193 vakaya yenidoğan konvulziyonu (ICD 10'a göre P90) tanı kodu girildi. Yanlış tanı kodu girilen 79 ve dosyalarındaki bilgilere ulaşılamayan 14 vaka çalışmaya dahil edilmedi.

Vakaların ortalama yatış süresi 33.4 ± 31.5 gündü.

4.1. Demografik Bilgiler

Yenidoğan nöbeti nedeni ile gelen 100 vakanın 53'ü (%53) erkek, 47'si (%47) kızdı. Erkek/kız oranı 1.1/1 bulundu. Ortalama başvuru yaşı 7.2 ± 7.8 gün (ortanca: 4 gün), ortalama nöbet geçirme yaşı 6.2 ± 6.8 gün (ortanca: 3 gün) bulundu. Nöbet geçirme yaşı en küçük bir gün, en büyük 26 gündü.

Şekil 4.1'de nöbetlerin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4.1. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Nöbetlerin cinsiyete göre dağılımında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

4.2 Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Vakaların 67'sinde prenatal döneminde özellik saptanmazken, dört vakamızda gestasyonel diabetes mellitus (GDM), altı vakada erken membran rüptürü (EMR) saptandı. Vakaların prenatal döneme ait diğer özellikleri tabloda görülmektedir.

Tablo 4.1. Vakaların prenatal özellikleri

Prenatal özellik	Vaka sayısı (n=100)
Özellik yok	67
Annede GDM*	4
Annede anemi	1
Düşük tehdidi	3
Polihidroamnioz	2
Oligohidroamnioz	1
Annede hipertroidi	1
Annede hıptertansiyon	1
Erken membran rüptürü	6
Fetal distres	3
Fetal kraniyum defekti	1
Fetal hidrosefali	2
Plasenta previa	2
İU** ikiz eşi ölümü	2
Annede antifosfolipit sendromu	1
Fetal araknoid kist	1
Preaklampsı	1
Bilinmeyen	1
Toplam	100

*Geastasyonel diabetes mellitus, ** intrauterin

Nöbet geçiren vakaların prenatal, natal, postnatal özellikleri incelendiğinde; nöbet geçiren vakaların % 45'inin preterm, % 55'inin ise term bebek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2 de vakaların doğum haftalarına göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.2. Vakaların doğum haftalarına göre dağılımı

Doğum haftası	Vaka sayısı (n=100)
30 haftadan erken doğum	20
30-37 hafta arası doğum	25
38-42 hafta arası doğum	55

Tablo 4.3 de vakaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı görülmektedir.

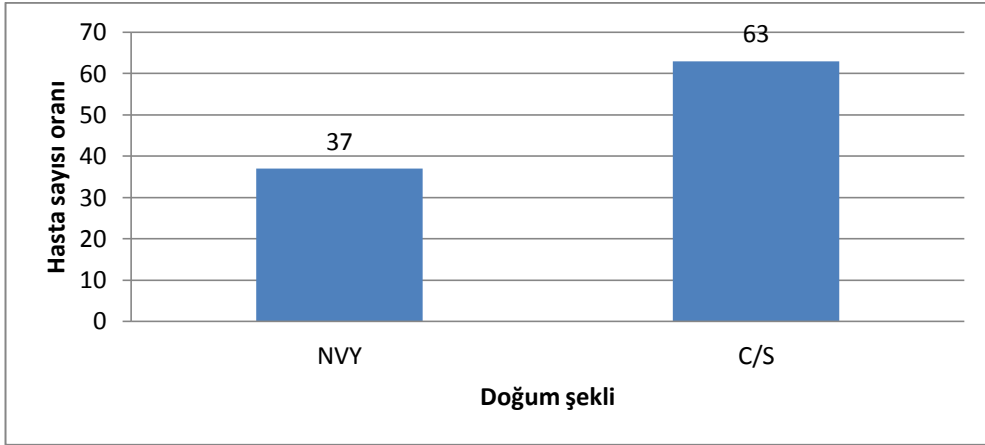
Tablo 4.3. Vakaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı

Doğum ağırlığı	Vaka sayısı (n=100)
<1000 gram	14
1000-1500 gram arasında	9
1500-2500 gram arasında	16
2500-4000	61
Toplam	100

Vakaların 1. dk. Apgar skoru 4.9 ± 2.6 , 5. dk. Apgar skoru 7.3 ± 2.2 , 10. dk Apgar skoru 7.7 ± 1.6 olarak değerlendirildi.

Vakaların ailelerinin ikisinde epilepsi, birinde ise febril nöbet öyküsü vardı. On iki vakada ise (%12) kardeş ölüm öyküsü bulunmaktaydı.

Şekil 4.2. de vakaların doğum şekline göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4.2. Vakaların doğum şekline göre dağılımı

Sarılık nedeniyle hastanede yatış sıklığı %26, solunum yetmezliği %28, İKK nedenli hastanede yatış sıklığı ise %13 olarak bulundu. Postnatal döneme ait diğer özellikler tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.4. Vakaların postnatal döneme ait özellikleri

Postnatal	Sayı/%
Solunum yetmezliği	28
Sarılık	26
İKK*	13
Siyanoz	10
Sepsis	10
İleus	4
Üfürüm	2
Hipoaktivite	2
Emmeme	1
Tiz sesli ağlama	1
Katılma nöbeti	1
Özellik yok	2
Toplam	100

*İntrakraniyal kanama

Anne ile baba akrabalığı tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5. Anne-baba akrabalığı

Akrabalık	Sayı/%
Var	18
Yok	82
Toplam	100

4.3. Nöbet Özellikleri

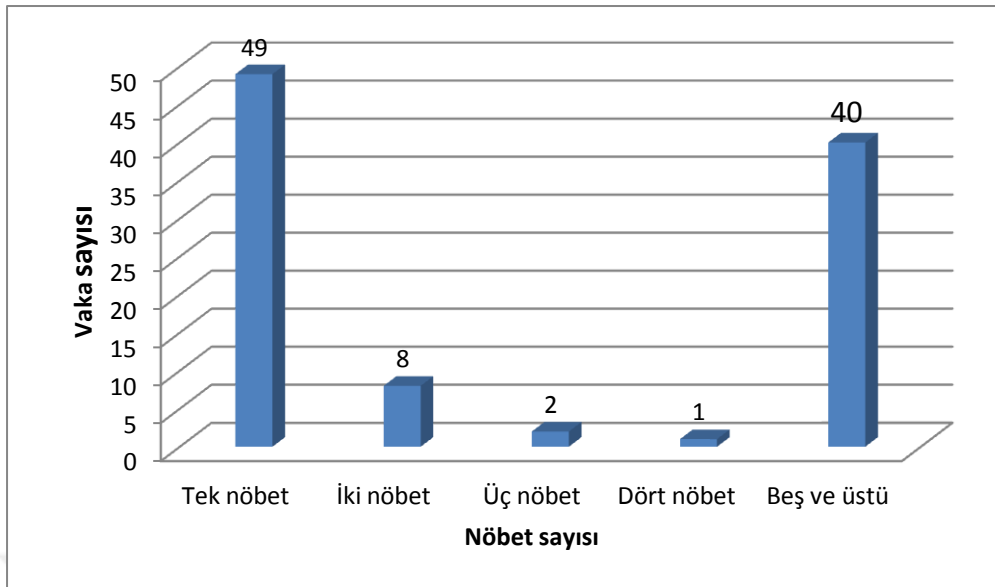
Vakalarımızın en sık geçirdiği nöbet tipi subtile nöbet (%41) olarak saptandı. Diğer nöbet tipleri tablo 4.6 da görülmektedir. Beş vakada ise nöbet tipi tanımlanamadı.

Tablo 4.6. Nöbet tiplerinin dağılımı

Nöbet tipi	Sayı/%
Subtle	41
Miyoklonik	23
Mikst	13
Tonik	13
Klonik	5
Bilinmeyen	5
Toplam	100

Vakaların %49’u tek nöbet geçirirken, beş ve üstünde nöbet geçiren vakalar %40 sıklıktaydı.

Nöbet sayısı ile vaka dağılımı arasındaki ilişki şekil 4.3 de görülmektedir.



Şekil 4.3. Nöbet sayısı-vaka dağılımı

Vakaların nöbet tiplerinin doğum şekline göre dağılımı tablo 4.7’de görülmektedir.

Tablo 4.7. Nöbet tiplerinin doğum şekline göre dağılımı

Nöbet tipi	Doğum şekli		Test değeri χ^2 ;p
	NVY n (%)	C/S n (%)*	
Tonik	3 (23.1)	10 (76.9)	11440;0.021
Klonik	1 (20.0)	4 (80.0)	
Mikst	1 (7.7)	12 (92.3)	
Miyoklonik	8 (34.8)	15 (65.2)	
Subtle	22 (53.7)	19 (46.3)	
Toplam	35	60	

***: Satır yüzdesi alınmıştır.**

Vakalarımızda doğum şekli ile nöbet tipi arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Subtle nöbet tipi olanlarda, olmayanlara göre C/S ile doğum daha düşük bulundu ($p=0.021$).

Vakaların nöbet tipleri ile ailede epilepsi veya febril nöbet öyküsü, cinsiyet, etiyoloji ve EEG bulguları arasında ilişki saptanmadı.

Hipoksik iskemik ensefalopatide %40 sıklıkla subtile tip, %32.5 sıklıkla miyoklonik, %15 sıklıkla tonik nöbetler görüldü. İntrakraniyal kanamalarda en çok %46.2 sıklıkla subtile tipi nöbetler görüldü. Elektrolit bozuklukları ve epileptik sendromlarda da en çok subtile tip nöbetler görüldü.

Nöbet tipleri ile status epileptikus gelişimi arasında anlamlı fark bulunmadı. Nöbet tipine göre en yüksek status epileptikus gelişme oranı tonik nöbette saptanırken, en düşük miks tip nöbetlerde gözlemlendi.

Tablo 4.8’de yenidoğan nöbetlerine eşlik eden hastalık veya bulgular görülmektedir.

Tablo 4.8. Yenidoğan nöbetlerine eşlik eden hastalık ve/veya bulgular

Eşlik eden hastalık ve/veya bulgu	Hasta sayısı (n:100)
Eşlik eden hastalık yok	9
Hipoparatiroidi	1
Özefagus atrezisi	1
Konjenital kalp hastalığı	17
İntrakraniyal kanama	13
Hipotroidi	7
Atnalı böbrek	2
Yenidoğan apnesi	19
Düşük doğum ağırlığı	15
Nekrotizan enterokolit	3
Sepsis	10
Trombositopeni	6
Solunum yetmezliği	64
Asfiksi	5
Hipoglisemi	17
Renal yetmezlik	8
Fallot tetralojisi	1
Anemi	12
Kas iskelet hastalığı	4
Hipokalsemi	13
Serebral enfarkt	3
Hidrocefali	11

Tablo 4.8 ‘‘Devamı’’ Yenidoğan nöbetlerine eşlik eden hastalık veya bulgular

Ensefalosel	1
Üre siklus defekti	2
Perikardiyal efüzyon	1
Dehidratasyon	2
Hiperinsulinemik hipoglisemi	3
Glokom	1
Pnömotoraks	5
Trizomi 18	2
Diyabetes insipidus	1
Konjenital katarakt	1
Neonatal kolestaz	1
Hiperglisemi	3
Adrenal yetmezlik	1
Zelweger sendromu	2
Meningomyelosel	2
İleus	4
Yarık damak	2
Makrozomi	2

4.4. Fizik ve Nörolojik Muayene Bulguları

Vakaların nöbetlerine eşlik eden belirti ve bulgular incelendiğinde; iki vakada (%2) ishal, dört vakada (%4) kusma, 87 vakada (%87) siyanoz, 61 vakada (%61) solunum sıkıntısı, 17 vakada kardiyovasküler sistem hastalığı eşlik ettiği görüldü. Vakalardan 45'ine (%45) herhangi bir aşamada kardiyopulmoer resusitasyon uygulandı. Vakaların 35'inde (%35) status epileptikus tablosu gelişti. Vakaların muayeneleri ortalama 7.21 ± 7.67 günlerde yapıldı. Vital bulgularına bakıldığında; en düşük vücut sıcaklığı ortalama $36.5 \pm 0.55^\circ\text{C}$, en düşük 33°C ve en yüksek 38°C olarak bulundu. Vakaların ortalama nabız atım sayısı 136 ± 13 atım/dk, ortalama sistolik tansiyon arteriyel değeri 72 ± 14 mmHg, ortalama diyastolik tansiyon arteriyel değeri 42 ± 13 mmHg, ortalama solunum sayısı 56 ± 9 /dk olarak saptandı. Vakaların fizik muayene bulgularına bakıldığında; ortalama boy uzunluğu 45 ± 6 cm, ortalama vücut ağırlığı 2534 ± 1042 gram, ortalama baş çevresi 32.2 ± 4.1 cm olarak ölçüldü.

Dört vakada periferik siyanoz, yedi vakada santral siyanoz, on üç vakada mukozalarda solukluk, yedi vakada ikterik cilt değişikliği, beş vakada kulak anomalisi, iki vakada burun kökü basıklığı, iki vakada yarı damak, iki vakada mikrognat, üç vakada periorbital ödem, iki vakada meningomiyelose, bir vakada ensefalose ve bir vakada lökokeri saptandı. Gastrointestinal sistem muayenesinde birer vakada hepatomegali, splenomegali ve omfalose, genitouriner sistem muayenesinde sekiz vakada inmemeş testis, altı vakada skrotal hiperpigmentasyon, üç vakada hipospadias ve iki vakada klitoral hipertrofi olduğu görüldü. Ekstremiteler muayenesinde üç vakada pes ekinovarus, bir vakada Simian çizgisi, iki vakada pretibial ödem ve bir vakada sindaktili bulunmaktaydı.

Tablo 4.9’da vakaların tonus muayene bulguları görülmektedir.

Tablo 4.9. Tonus muayene bulguları

Tonus	Sayı/%
Normal	83
Hipotoni	15
Hipertoni	1
Bilinmeyen	1
Total	100

Tablo 4.10’da vakaların kas gücü muayene bulguları görülmektedir.

Tablo 4.10. Kas gücü muayene bulguları

Kuvvet	Sayı/ %
Normal	95
Monoparezi	1
Diplejik	1
Bilinmeyen	3
Toplam	100

Tablo 4.11’de vakaların derin tendon refleks bulguları görülmektedir.

Tablo 4.11. Derin tendon refleks bulguları

DTR	Sayı/%
Normoaktif	80
Hipoaktif	18
Hiperaktif	2
Toplam	100

Tablo 4.12’de vakaların göz muayene bulguları görülmektedir.

Tablo 4.12. Göz muayene bulguları

Göz dibi	Sayı/%
Özellik yok	32
Kornea ödemli	1
Bilateral katarakt	1
Cherry red spot	1
Optik atrofi	1
Bilinmeyen	64
Toplam	100

Vakaların 36’sına (%36) göz muayenesi yapıldı, 32 tanesinde (%88) özellik saptanmazken, birer hastada bilateral katarakt ve optik atrofi bulundu.

4.5. Laboratuvar Bulguları

Vakalarımızın laboratuvar tetkikleri incelendiğinde; ortalama hemoglobinin değeri 15.2 ± 2.8 gr/dl, ortalama trombosit değeri $246.000 \pm 120.000/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Ortalama elektrolit değerleri ve diğer biyokimyasal parametreler tabloda gösterilmiştir.

Yenidoğan sepsisi olarak değerlendirilen on vakamızdan üçünde Stafilokok, ikisinde Klebsiella, birinde Serratia, birinde ise Enterobakter üremesi oldu. Klinik bulgular, periferik yayma ve akut faz reaktanları temel alınarak sepsis olarak değerlendirdiğimiz on vakanın üçünün kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kültürlerinde üreme saptanmadı.

Tablo 4.13’de kan laktat düzeyinin nöbet geçiren vakalarımızda belirgin olarak yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 4.13. Kan biyokimyasal parametreleri

Na (mEq/l)	138±5.9 (135-145)
Kan üre azotu (mg/dl)	13.5±6.5 (5-23)
Potasyum (mEq/l)	5.4±0.9 (3.5-5.5)
Klor (mEq/l)	106±6 (98-107)
Ca (mg/dl)	9.0±1.2 (8.6-10.2)
Fosfor (mg/dl)	5.8±1.5 (4.2-8.4)
Glukoz (mg/dl)	73±59 (70-110)
Ürik asit (mg/dl)	4.4±4.1 (2.4-7.0)
Kreatinin (mg/dl)	0.48±0.42 (0.17-0.42)
AST (IU/L)	69±93 (0-45)
ALT (IU/L)	23±3 (0-45)
Laktat (mmol/L)	15.1±5.6 (10-14)

4.5.1. Elektroensefalografi Bulguları

Vakaların 73'üne EEG çekildi. İnteriktal dönemde çekilen EEG'lerden 61 tanesi (%83) normal olarak değerlendirildi. Vakaların altısında hipsaritmi (%8.2) ve beşinde paroksizmal bozukluk (%6.8), birinde (%1.3) epileptiform bozukluk saptandı. Vakalardan 27'sine ise genel durumlarının uygun olmaması nedeniyle EEG çekilemedi.

Tablo 4.14'de vakaların elektroensefalografi bulguları görülmektedir.

Tablo 4.14. Elektroensefalografi bulguları

EEG	Sayı/%
Normal	61
Hipsaritmi	6
Paroksizmal bozukluk	5
Fokal epileptiform aktivite	1

Elektroensefalografi 20 hastaya yenidoğan döneminde, 53 hastaya ise sonrasında uygulandı.

Patolojik EEG bulgusu ile nöbet etiyolojileri arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.5.2. Serebral Görüntüleme Bulguları

Vakalardan 66'sına transfontanel ultrasonografi (TFUS) çekildi. Transfontanel ultrasonografi çekilen vakaların 45'inde (%68) özellik saptanmazken, yedi vakada (%10) hidrosefali, dört vakada İKK (%6) saptandı.

Diğer TFUS bulguları tablo 4.15'de görülmektedir.

Tablo 4.15. Transfontanel ultrasonografi bulguları

Bulgular	Hasta sayısı/ %
Normal	45 (68)
İKK	4 (6)
Hidrosefali	7 (10)
Periventriküler lökomalazi	2 (3)
Germinal matriks kanaması	2 (3)
Kallosal değişiklik	5 (7)
Kistik yapı	5 (7)
Serebellar hipoplazi	1 (1.5)
Chiari malformasyonu	1 (1.5)

*Bazı vakalarda birden fazla bulgu vardı.

Vakalardan 23'üne bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi. En sık saptanan bulgular sırasıyla 9 hastada (%39) intrakraniyal kanama, 9 hastada (%39) Hipoksik İskemik değişiklikler, 5 hastada (%21) kallosal değişiklikler, 5 hastada kortikal atrofi (%21 ve 5 hastada (%21) serebellar hipoplazi idi.

Diğer beyin BT bulguları tablo 4.16'da görülmektedir.

Tablo 4.16. Bilgisayarlı beyin tomografisi bulguları

Bulgular	Hasta sayısı/ % (n:23)
Normal	1 (4.3)
İntrakraniyal kanama	9 (39)
Venöz tromboz	1 (4.3)
Hipoksik iskemik değişiklik	9 (39)
Ventrikülde dilatasyon	3 (13)
Lökomalazik kistik değişiklik	3 (13)
Kortikal displazi	2 (8)
Ventrikülomegali	1 (4)
Kallosal değişiklik	5 (21)
Chiari malformasyonu	1 (4)
Kolposefali	1 (4)
Kortikal atrofi	5 (21)
Serebellar hipoplazi	5 (21)
Ensefalomalazik değişiklik	1 (4)
Araknoid kist	1 (4)
Meningoensefalosistozel	1 (4)
Periventrüler kalsifikasyon	2 (8)

*Bazı vakalarda birden fazla bulgu vardı.

Vakaların 47'sine kraniyal MRG (manyetik rezonans görüntüleme) çekildi.. Vakalardan 10'unun (%21) kraniyal MRG'si normal olarak değerlendirilirken, 14 vakada (%29) intrakraniyal kanama (İKK), 13 vakada (%27) kallosal disgenezi, 9 vakada (%19) hidrocefali, altışar vakada (%12) serebral atrofi ve serebellar atrofi saptandı.

Vakaların diğer kraniyal MRG bulguları tablo 4.17'de görülmektedir.

Tablo 4.17. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Bulgular	Hasta sayısı/% (n:47)
Normal	10 (21)
İntrakraniyal kanama	14 (29)
Kallosal disgenezi	13 (27)
Hidrocefali	9 (19)
Serebellar atrofi	6 (12)
Kistik yapı	5 (7.5)
Tromboz	4 (6)
Chiari malformasyonu	3 (4.5)
Kortikal displazi	3 (4.5)
Pakigiri	2 (3)
Hipoksik iskemik değişiklikler	4 (8)
Dandy Walker malformasyonu	1 (1.5)
Ektazi	1 (1.5)
Bilateral azalmış hipokampus volümü	1 (1.5)
Kolposefali	1 (1.5)
Subaraknoid mesafe silik	1 (1.5)
Kistik lökomalazik değişiklik	2 (3)

*Bazı vakalarda birden fazla bulgu vardı.

Toplamda 85 hastaya nörogörüntüleme yapıldı. Yalnızca beyin BT çekilen hasta sayısı 4 (%4.7), yalnızca kraniyal MR çekilen hasta sayısı 9 (%10.5) ve 23 hastaya (%27) sadece TFUS çekildi. Transfontanel US + beyin BT çekilen hasta sayısı 5 (%5.8), beyin BT + kraniyal MR çekilen hasta sayısı 9 (%10.5), transfontanel US + kraniyal MR çekilen hasta sayısı 28 (%32.9), üç radyolojik tetkikin de uygulandığı hasta sayısı 7 (%8.2) olarak saptandı. Elektroensefalografi 20 hastaya yenidoğan döneminde, 53 hastaya ise sonrasında uygulandı. Yenidoğan döneminde çekilen EEG'lerden yalnızca bir tanesinde fokal epileptiform özellik varken, yenidoğan dönemi sonrası çekilen EEG'lerin bir tanesinde epileptiform aktivite (%1.3), birinde infantil spazm (%1.3), 5 paroksizmal bozukluk (%6.8) ve 5 hipsaritmi (%6.8) olmak üzere 12'sinde patolojik özellik saptandı.

Vakalarımıza ait etiyolojik nedenler tablo 4.18'de görülmektedir.

Tablo 4.18. Yenidoğan nöbetlerinde etiyolojik nedenler

Etiyoloji	Hasta sayısı/%
Hipoksik iskemik ensefalopati	41
MSS malformasyonları	16
İntrakraniyal kanama	13
Elektrolit bozukluğu	12
Sepsis	10
Epilepsi sendromları	8
İskemi-Tromboz	5
Metabolik hastalık	6
İntrakraniyal enfeksiyon	3

Vakaların etiyolojik değerlendirmelerinde 100 hastanın 41'inde (%41) hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), 16'sında (%16) Merkezi sinir sistemi (MSS) malformasyonları, 13'ünde (%13) İntrakraniyal kanama (İKK), 10'unda (%10) sepsis, 8'inde (%8) epileptik sendromlar, 5'inde (%5) ise iskemi-tromboz saptanmıştı.

Elektrolit bozuklukları etiyolojik nedenlerin %12'sinden sorumlu bulunurken, elektrolit bozuklukları arasında hipoglisemi 5 vakada (%5) ile en sık elektrolit bozukluğu olarak yer almaktaydı. Diğer elektrolit bozuklukları sırasıyla; hipokalsemi 4 vakada (%4), hipernatremi 2 vakada (%2) ve hiperbilirubinemi 1 vakada (%1) sıklıkta gözlemlendi.

Vakalarımızın 6'sında doğumsal metabolik bozukluk saptandı. Bu vakalardan ikisi Üre Siklus Defekti, iki Zellweger hastalığı, biri non-ketotik hiperglisinemi, biri izovalerik asidemi tanısı aldı.

Hipoksik iskemik ensefalopati vakalarının prenatal değerlendirmelerinde 24'ünde özellik saptanmazken, dört vakada EMR, iki vakada ikiz eşinin intrauterin eksitus olması, bir vakada annede düşük tehditi, bir vakada ise annede preeklampsi öyküsü vardı. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile nöbet geçiren vakalarımıza eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; sıklık sıralamasına göre, hipotroidi, yenidoğan sarılığı, yenidoğan apnesi, yenidoğanın geçici trombositopenisi, konjenital kalp hastalığı, anemi ve renal yetmezlik yer almaktaydı.

Tablo 4.19’da 30 hafta altında doğan vakalarda etiyolojik nedenler görülmektedir.

Tablo 4.19. Doğum haftasına göre etiyolojik nedenler

Etiyoloji	Doğum Haftası			Test değeri X ² ; p
	<30 n (%) [*]	>30 n (%) [*]	Total n (%) [*]	
HİE				
Var	17 (85.0)	24 (30)	41 (41)	17799; <0.001
Yok	3 (15.0)	56 (70)	59 (59)	
İskemi-tromboz				
Var	0 (0.0)	5 (6.2)	5 (5.0)	0.580, 0.580
Yok	20 (100.0)	75 (93.8)	95 (95.0)	
İKK				
Var	2 (10.0)	2 (2.5)	13 (13.0)	Fisher's; 1.000
Yok	18 (90.0)	78 (97.5)	87 (87.0)	
İK enfeksiyon				
Var	1 (5.0)	73 (5.8)	3 (3.0)	0.344; 0.358
Yok	19 (95.0)	284 (5.7)	97 (97.0)	
Elektrolit bozukluğu				
Var	2 (10.0)	10 (12.5)	12 (12.0)	Fisher's;1.000
Yok	18 (90.0)	70 (87.5)	88 (88.0)	
Metabolik hastalık				
Var	0 (0.0)	6 (7.5)	6 (6.0)	Fisher's;0.597
Yok	20 (100.0)	74 (92.5)	94 (94.0)	
Epileptik sendrom				
Var	0 (0.0)	8 (10.0)	8 (8.0)	Fisher's;0.352
Yok	20 (100.0)	72 (90.0)	92 (92.0)	
MSS malfomasyonu				
Var	0 (0.0)	16 (20.0)	16 (16.0)	Fisher's;0.03
Yok	20 (100)	64 (80.0)	84 (84.0)	
Sepsis				
Var	2 (10.0)	8 (10.0)	10 (10.0)	Fisher's;1.000
Yok	18 (90.0)	72 (90.0)	90 (90.0)	

^{*}Sütun toplamına göre yüzde alınmıştır.

Doğum haftası <30 olan vakalarda olmayanlara göre HİE daha yüksek saptandı (p<0.001).

Doğum haftası <30 olan vakalarda olmayanlara göre MSS malformasyonu daha düşük saptandı (p=0.037).

Hipoksik iskemik ensefalopati tüm vakalar içinde preterm bebeklerde %32, term bebeklerde ise %9 olarak gözlemlendi. Zamanında doğan vakalarımızda en sık saptanan nöbet etiyolojisi %10 sıklıkla MSS malformasyonlarıydı. Hipoksik iskemik ensefalopati term bebekler içerisinde en sık görülen ikinci etiyolojik nedendi.

Etiyolojide Doğumsal Metabolik Bozukluk ve epileptik sendrom saptanan vakaların tamamı term bebeklerdi (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.008$).

Hipoksik iskemik ensefalopati etiyolojisi ile takip ettiğimiz 41 vakanın dosyalarından 18 tanesinin Apgar skorlarına ulaşabildi ve ortalama 1.dk Apgar skoru 4.6, 5. dk Apgar skoru 6.8 olarak saptandı.

Nöbet nedeni MSS trombozu olarak saptanan vakalarımızdan birinde polistemi, birinde hiperinsulinemik hipoglisemi, birinde birden fazla kardeş ölüm ve anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, birinde ise anti-trombin III eksikliği saptandı.

Vakaların 4'ünde (%4) etiyolojik neden bulunamadı.

Etiyolojik nedenlerin cinsiyete göre dağılımında fark yoktu.

Etiyolojik nedenin intrakraniyal iske-mi-tromboz olarak tanımlandığı beş vakanın üçünde (%60) anne-baba arasında akrabalık ilişkisi vardı ($p=0.03$).

4.6. Tedavi

Fenobarbital antiepileptik ilaç başlanan 95 vakanın 74'ünde (%77.8) kullanılarak en çok tercih edilen AEİ olurken, fenitoin 95 hastanın 49'unda (%51.5) kullanıldı. Fenobarbital tüm nöbet tiplerinde neredeyse eşit sıklıkta kullanılırken, Fenitoin miyoklonik nöbet geçiren 23 vakanın 18'inde (%78), mikst tip geçiren 13 vakanın 8'inde (%61.5), subtile nöbet geçiren 41 vakanın 13'ünde (%31.7) kullanıldı ($p=0.008$).

Dirençli nöbetlerde midazolam infüzyonu tüm nöbet tiplerinde birbirine yakın oranda tercih edildi. Valproik asit 8 (%8.4) ve klonazepam altı vakada (%6.3) kullanılırken, pridoksal 5 fosfat (P5P) üç vakada (%3.1) tercih edildi. Ayrıca hipokalsemik nöbetlere kalsiyum glukonat, hipoglisemik nöbetlere 2mg/kg'dan %10 dekstrozu ile müdahale edildi. Hiperinsulinemik hipoglisemisi olan iki vakada kan şekeri düzeylerinin ısrarlı bir şekilde düşük seyretmesi nedeniyle diazoksit tedavisi ile nöbetler kontrol altına alındı. Çoklu AEİ tedavisine dirençli olan bir vakada lidokain infüzyonu uygulandı.

Diğer antiepileptik ilaçlar ve kullanıldıkları nöbet tiplerine ilişkin bilgiler tablo 4.20’de görülmektedir.

Tablo 4.20. Vakaların tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar

Antiepileptik	Hasta sayısı/ %
Fenobarbital	74 (77.8)
Fenitoin	49 (51.5)
Midazolam	20 (21)
Valproik asit	8 (8.4)
Klonazepam	6 (6.3)
Levetirasetam	3 (3.1)
P5P	3 (3.1)
Vigabatrin	2 (2.1)
Klobazam	1 (1)
İlaç kullanılmayan	5 (5.2)

Tablo 4.21’de nöbet tipi ile antiepileptik ilaç ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.21. Nöbet tipi ile antiepileptik ilaç ilişkisi

Antiepileptik ilaç	Nöbet tipi					Test değeri X^2 ;p
	Tonik n (%)*	Klonik n (%)*	Mikst n (%)*	Miyoklonik n (%)*	Subtle n (%)*	
Fenitoin	7 (53.8)	3 (60.0)	8 (61.5)	18 (78.3)	13 (31.7)	13.724;0.008
Fenobarbital	10(76.9)	4 (80.0)	11 (84.6)	17 (73.9)	32 (78.0)	0.573;0.9
Valproik asit	1 (17.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (7.3)	2.776;0.5
midazolam	2 (15.4)	1 (20.0)	2 (15.4)	6 (26.1)	9 (22.0)	0.877;0.9
Klonazepam	1 (7.7)	0(0.0)	1 (7.7)	3 (13.0)	1 (2.4)	3.164;0.5

*sütün toplamına göre yüzde alınmıştır

Miyoklonik nöbeti olanlarda olmayanlara göre fenitoin kullanımı daha yüksek saptandı ($p=0.08$). Nöbet tipi ile fenobarbital, valproik asit, midazolam ve klonazepam kullanımı arasında fark yoktu (her biri için; $p>0.05$).

Tablo 4.22’de antiepileptik sayısının vaka dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.22. Antiepileptik sayısı-vaka ilişkisi

	Hasta sayısı/%
Tek antiepileptik	62
Çoklu antiepileptik	33
İlaç kullanılmadı	5
Toplam	100

Tablo 4.23’de nöbet tipi ile antiepileptik ilaç sayısı arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 4.23. Nöbet tipi ile antiepileptik ilaç ilişkisi

Nöbet tipi	Kullanılan AEİ			Test değeri χ^2 ;p
	İlaç yok n (%)*	Tekli AEİ n (%)*	Çoklu AEİ n (%)*	
Tonik	0 (0.0)	6 (46.2)	7 (53.9)	12.947;0.014
Klonik	0 (0.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	
Mikst	0 (0.0)	6 (53.8)	7 (46.2)	
Miyoklonik	1 (4.3)	10 (52.2)	12 (43.5)	
Subtle	3 (7.3)	32 (78.0)	6 (14.7)	

p=0.114

Nöbet tipine göre antiepileptik ilaç sayısı arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaların %35'ine 0-3 ay AEİ verilirken, %14'üne 3-12 ay AEİ tedavisi verildi. Halen AEİ kullanan vaka sayısı %27 iken %5'ine ilaç başlanmadı. Vakaların antiepileptik ilaç kullanım süresi tablo 4.24'de görülmektedir.

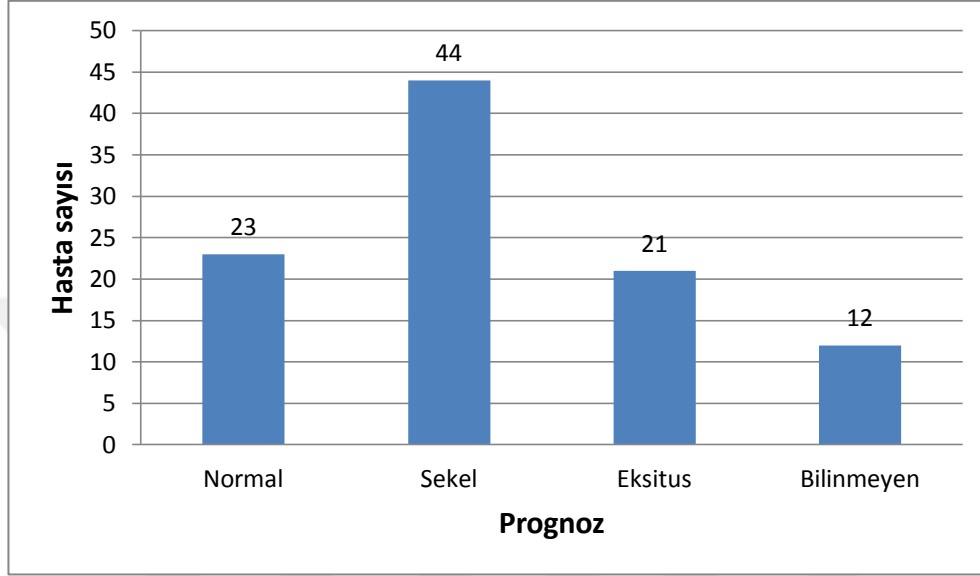
Tablo 4.24. Antiepileptik kullanım süresi

Tedavi süresi	Hasta sayısı/%
Hiç başlanmamış	5
0-3 ay	35
3-12 ay	14
12-24 ay	4
Halen kullanıyor	27
Aile tarafından kesilmiş	1
Bilinmiyor	14
Toplam	100

4.7. İzlem ve Prognoz

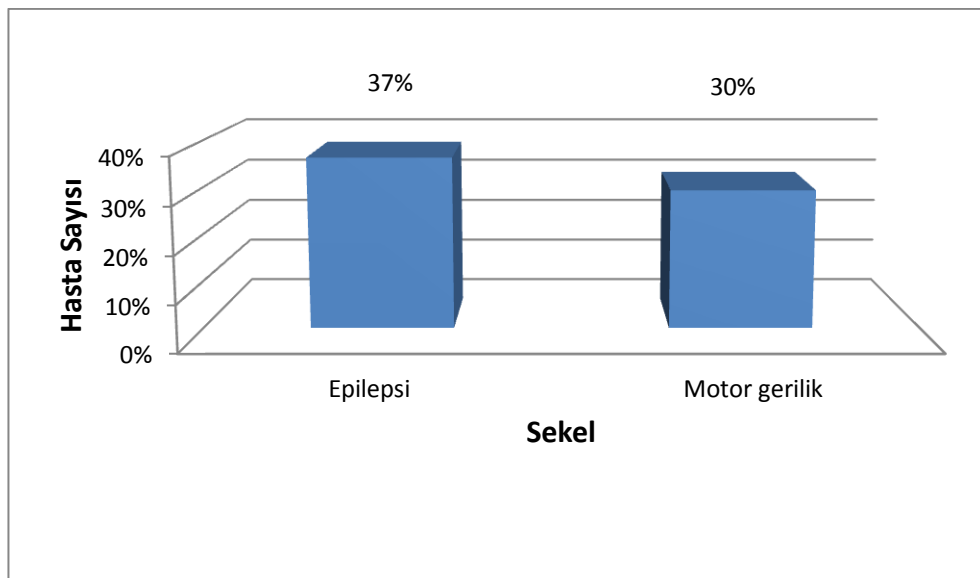
Genel olarak vakalarımızın %23'ünde normal nöromotor gelişim izlenirken, %44'ünde sekel saptandı, %21'i ise eksitus oldu.

Şekil 4.4'de vakalarımızın genel prognozu görülmektedir.



Şekil 4.4. Vakaların genel prognozu

Şekil 4.5'de vakaların nöbet ve motor gelişim prognozu görülmektedir.



Şekil 4.5. Vakaların nöbet ve motor gelişim prognozu

Sekel gelişen vakalarımızın poliklinik muayenelerinde epilepsi gelişim oranının tüm vakalar içinde %37 olduğunu gözlemledik. Sekel gelişen bu hastalarımızın çoğunda epilepsi ve nöromotor gerilik beraberdi. Vakaların nörokognitif fonksiyonları AGTE ile değerlendirildi ve vakaların %28'inde AGTE'de gelişimsel gerilik saptandı.

Yenidoğan nöbet etiyolojik nedenleri ile prognoz arasında fark saptanmadı (her biri için; $p>0.05$).

Tablo 4.25'de etiyoloji ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.25. Etiyoloji ile prognoz ilişkisi

Prognoz	Etiyoloji								
	HIE n (%)*	İskemi- tromboz n (%)*	İKK n (%)*	İKE n (%)*	Elektrolit Bozukluğu n (%)*	DMB n (%)*	Epileptik Sendrom n (%)*	SSS Malf. n (%)*	Sepsis n (%)*
Normal	8 (19.5)	1 (20.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (41.7)	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (12.5)	4 (40.0)
Sekel	14 (34.1)	4 (80.0)	10 (76.9)	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (66.7)	4 (50.0)	11 (68.8)	2 (20.0)
Eksitus	13 (31.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (30.0)
Bilinmeyen	6 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)

*: Satır toplamlarına göre yüzde alınmıştır.

Hipoksik iskemik ensefalopati 41 vakanın 13'ü (%31.7) eksitusla sonuçlanırken, 14'ünde (%34.1) sekel gelişti. Hipoksik iskemik ensefalopati vakalarının yalnız 8 tanesinde (%20) normal nöromotor gelişim saptandı. İntrakraniyal kanama gelişen 13 vakanın ikisi (%15.4) eksitus ile sonuçlanırken, 10'unda (%76.9) sekel geliştiği gözlemlendi. Sekel gelişim sıklığı metabolik hastalık ve SSS malformasyonlarında benzer şekilde sırasıyla %66.7 ve %68 olarak bulundu. Normal nöromotor gelişim en

fazla 12 hastanın 5'inde (%41.7) olmak üzere elektrolit bozukluklarına bağlı gelişen nöbetlerde görüldü. Benzer şekilde sepsis olarak değerlendirilen vakalarımızın 4'ünde (%40) normal nöromotor gelişim izlenirken, 3'ünde (%30) eksitus gelişti ve 2'sinde (%20) sekel gözlemlendi. Epileptik sendrom olarak tanımladığımız vakalarda mortalite gözlenmemekle beraber 4'ünde (%50) sekel, 3'ünde (%37.5) ise normal nöromotor gelişim izlendi.

Merkezi sinir sistemi malformasyonu olan hastalarda sekel gelişimi belirgin olarak yüksek saptandı. Merkezi sinir sistemi malformasyonu olan vakaların 10'unda (%62) motor gerilik olduğu görüldü ($p=0.039$).

Etiyolojik nedenler ile epilepsi gelişim sıklığı açısından fark saptanmadı (her biri için; $p>0.05$).

Epilepsi gelişen vakalarda en sık etiyolojik nedenler sırasıyla hipoksik iskemik ensefalopati (%27), MSS malformasyonları %21.6 ve İKK %18.9 şeklindeydi.

Etiyoloji ile sekel gelişim ilişkisi tablo 4.26'da görülmektedir.

Tablo 4.26. Etiyoloji ile sekel gelişimi ilişkisi

Sekel	Etiyoloji								
	HİE n (%) [*]	İskemi- tromboz n (%) [*]	İKK n (%) [*]	İKE n (%) [*]	Elektrolit Bozukluğu n (%) [*]	DMB n (%) [*]	Epileptik Sendrom n (%) [*]	MSS Malf. n (%) [*]	Sepsis n (%) [*]
Epilepsi	10 (27.0)	4 (10.8)	7 (18.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	4 (10.8)	4 (10.8)	8 (21.6)	2 (5.4)

*: Satır toplamına göre yüzde alınmıştır.

Prognozu normal olan vakalarda tek antiepileptik ilaç kullanımı daha yüksek saptandı ($p=0.012$).

Tablo 4.27'da antiepileptik ilaç sayısı ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.27 Antiepileptik ilaç sayısı ile prognoz ilişkisi

Prognoz	İlaç yok n (%)*	Tekli AEİ n (%)*	Çoklu AEİ n (%)*
Normal	3 (13.0)	17 (73.9)	3 (13.0)
Sekel	0 (0.0)	26 (59.0)	18 (41.0)
Eksitus	1 (4.8)	9 (42.9)	11 (52.4)

*: Satır toplamlarına göre yüzde alınmıştır.

Nöbet sayısı ile prognoz arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 4.28’de nöbet sayısı ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.28. Nöbet sayısı ile prognoz ilişkisi

Prognoz	Nöbet sayısı				
	Tek nöbet n (%)*	İki nöbet n (%)*	Üç nöbet n (%)*	Dört nöbet n (%)*	Beş ve üstü nöbet n (%)*
Normal	12 (52.2)	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (4.3)	5 (21.7)
Sekel	17 (38.6)	2 (4.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	24 (54.5)
Eksitus	11 (52.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (47.6)
Bilinmeyen	9 (75.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

*satır toplamlarına göre yüzde alınmıştır.

Prognozla EEG bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için >0.05). Normal nöromotor gelişim gösteren vakaların tamamında (%100) EEG’de patolojik özellik saptanmazken, sekel gelişen 44 vakanın 6’sında(%13.6) hipsaritmi ve 5’inde (%9.8) paroksizmal bozukluk olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.29’da elektroensefalografi bulguları ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.29. Elektroensefalografi bulguları ile prognoz ilişkisi

Prognoz	EEG Bulguları			
	Özellik yok n (%)*	Hipsaritmi n (%)*	Paroksizmal bozukluk n (%)*	Toplam n (%)*
Normal	19 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (26.8)
Sekel	32 (78.0)	5 (12.2)	4 (9.8)	41 (57.7)
Eksitus	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
Bilinmeyen	9 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (12.7)
Toplam	61 (87.3)	5 (7.0)	4 (5.6)	72 (100)

*sattır toplamlarına göre yüzde alınmıştır.

Yenidoğan nöbetlerimizin %54’ü ilk 3 gün içinde gözlenirken, %26’sı 4-10 gün içinde %20’si 10-28 gün içinde meydana geldi. İlk 72 saat içinde meydana gelen nöbetler arasında en sık neden HIE (%25) olarak saptanırken, elektrolit bozuklukları ve epileptik sendromlar % 5 sıklıkla ikinciliği paylaştı. İlk 72 saat içinde görülen nöbetlerin 13’ünde (%24) normal nöromotor gelişim, 25’inde (%47.1) sekel gelişimi ve 10’unda (%18.8) eksitus gelişti. İlk üç gün içinde meydana gelen nöbetler tüm mortalitenin %47.6’sını, sekel gelişen vakaların ise %56.8’ini oluşturdu.

Doğum haftası <30 olan vakalarda, olmayanlara göre eksitus oranı yüksek bulundu ($p=0.02$).

Doğum haftası<30 olan vakalar; tüm mortalitelerin (21 vakanın 10’u) %47.6’sını oluştururken, normal nöromotor gelişim gösteren vakaların (23 vakanın 4’ü)

%17,4'ünü ve sekel ile taburcu edilen vakaların (44 vakanın 6'sı) %13.6'sını oluşturdu.

Doğum haftası 38-42 olan vakalarda, olmayanlara göre eksitus oranı düşük saptandı ($p=0.02$).

Tablo 4.30'da vakaların doğum haftası ile prognoz ilişkileri görülmektedir.

Tablo 4.30. Doğum haftası ile prognoz ilişkisi

Doğum haftası	Prognoz				P değeri
	Normal n (%)*	Sekel n (%)*	Eksitus n (%)*	Bilinmeyen	
<30 hafta	4 (20,0)	6 (30,0)	10 (50,0)	0 (0,0)	p=0.02
30-37 hafta arası	3 (11,5)	9 (34,6)	7 (26,9)	7 (26,9)	p=0.2
38-42 hafta arası	16 (29,1)	29 (52,7)	4 (7,3)	6 (10,9)	p=0.02

*sattır toplamına göre yüzde alınmıştır.

Taburculuk sonrası kontrol muayenesine gelmeyen 12 vakanın nöromotor gelişimi ve prognozu hakkında bilgi elde edilemedi.

Tüm vakalarda mortalite oranı %21 olarak bulundu. Pretermelerde mortalite %41.4, term bebeklerde ise %7.2 olarak saptandı. Sekel gelişen 44 vakadan 15'i (%34) preterm, 29'u (%65) ise term bebeklerden oluşmaktaydı. Tüm vakalarımız

arasında normal nöromotor gelişim preterm olanlarda %7, term olanlarda ise %16 olarak bulundu.

Doğum ağırlığı 1000 gram altında olan vakalarda diğerlerine göre eksitus oranı yüksek bulundu ($p=0.02$).

Tablo 4.31’de doğum ağırlığı ile prognoz ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.31. Doğum ağırlığı ile prognoz ilişkisi

Doğum ağırlığı	Normal n (%)*	Sekel n (%)*	Eksitus n (%)*	Bilinmeyen n (%)*	p değeri
<1000 g	3 (21.4)	4 (28.6)	7 (50.0)	0 (0.0)	p=0.02
1000-1500 g	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)	0 (0.0)	p=0.2
1500-2500 g	4 (21.1)	9 (47.4)	3 (15.8)	3 (15.8)	p=0.9
2500-4000 g	18 (32.2)	27 (48.2)	7 (12.5)	9 (16.1)	p=0.08

*sütun toplamına göre yüzde alınmıştır.

Doğum ağırlığı 1000 gram altında olan 14 vaka vardı. Bu vakaların 7’si (%50) eksitus olmuştu, 4’ünde (%28.6) sekel gelişirken, 3’ünde (%21.4) ise nöromotor gelişim normal olarak değerlendirildi.

Doğum ağırlığı 1000-1500g arasında 9 vaka vardı. Bu vakaların 4’ü (% 44.4) eksitus oldu, 3’ünde (%33.3) sekel gelişirken, 2’sinde (% 22.2) ise nöromotor gelişim normal olarak değerlendirildi.

Normal doğum ağırlığında 61 vaka vardı. Bu vakaların yalnızca 7’sinde (%12.5) ölüm saptanırken, 27’sinde (%48.2) sekel ve 18’inde (%32.2) normal nöromotor gelişim izlendi.

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve ileri derece düşük doğum ağırlıklı (İDDA) bebeklerde ölüm oranları yüksek saptanırken, sekel; DDA ve normal doğum ağırlıklı bebeklerdekine benzer oranlarda saptandı.

Yenidoğan nöbeti nedeni ile izlenen ve ileri tetkikler sonucunda tanı alan 11 vakamıza ilişkin detaylı bilgi aşağıda gösterilmektedir.

Oligohidroamnioz prenatal öyküsüne sahip, 32+6 hafta C/S ile doğurtulan fizik muayenesinde hipertelorizm, el parmakları arası perde saptanan, TÖF ve özefagus atrezileri gibi konjenital anomalileri olan ve yenidoğan döneminde hipokalsemik nöbetleri gözlenen vakanın, kraniyal MR’ında frontotemporal bölgede periferik BOS alanlarında belirginleşme mevcuttu. Ekokardiyografi normal olarak raporlandı. Moleküler sitogenetik analiz sonucu 46, XY.ish del (22)(q11.2q) saptanan vakaya Di George sendromu tanısı konuldu. Fenobarbital başlanan hastanın 10 ay sonra antiepileptik ilacı kesildi. Takiplerinde nöbeti gözlenmedi.

Prenatal özelliği olmayan 33 hafta C/S ile doğurtulan ve postnatal 19. günde subtile nöbet nedeniyle fenobarbital başlanan, fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, hipertelorizm, omfalosel ve yarı damak, kraniyal MR’da frontotemporal BOS mesafelerinde belirginlik ve ince görünümde korpus kallosum, EKO’da ASD, PDA saptanan hastanın genetik analizinde paternal 11p15.5 uniparental dizomisi (Beckwith Wiedemann sendromu) tanısı konuldu. Nöbetleri levotirasetam ile kontrol altına alınan vakanın 3 yaşında AGTE testi normal olarak değerlendirildi.

Akrabalık ilişkisi bulunmayan polihidroamnioz ve GDM’li anne bebeği olarak 38 hafta C/S ile doğurtulan, fizik muayenesinde hipotoni, gözünde kist, burun kökü basıklığı, geniş filtrum, ellerde kamptodaktili, pes ekinovarus, kriptorşidizm, kraniyal MR’da serebellum normalden küçük, C. Callosum Disjenezisi, frontal bölgede sulkal girintiler silik (pakigiri) ve her iki tarafta oksipital loblarda polimikrogiri, EKO’da Ebstein anomalisi (hafif), Multiple atrial septal defekt (sekundum), Pulmoner stenoz (valvüler) tespit edilen hastada migrasyon anomalisi düşünüldü. İlk nöbeti 5 günlük iken, tonik vasıfta olarak değerlendirilen vakanın EEG’sinde hipsaritmi bulgusu mevcuttu ve nöbetleri çoklu antiepileptik ilaçla kontrol altına alındı. Vaka izleminin 13. Ayında AGTE testinde gelişimsel olarak yaşlılarından oldukça geride saptandı.

Aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlıklı anne babanın 3G2Y (3 günlükken kardeş ölüm öyküsü) olarak 39 hafta olarak doğurtulan ve postnatal 2. Gününde emmeme, takipne, inlemeli solunum ve miks tip nöbeti gözlenen hastanın amonyak düzeyi 424 ug/dl olarak saptandı. Hastaya peritoneal dializ, sodyum

benzoat ve l-arginin tedavileri başlandı. Tandem MS'te sitrülün ve orotik asit düşüklüğü ve idrar organik asit analizinde sitrülün atılımı ve orotik asit atılımında düşüklük saptanan hastanın amonyak düzeyi normal aralığa düşürüldü. Moleküler genetik analiz ile karbomoil fosfat sentetaz 1 eksikliği tanısı konuldu. Elektroensefalografi normal olarak değerlendirilen hastanın kraniyal MR'si santral ve periferik BOS mesafeleri bilateral parietal lob subraventriküler düzeyde belirgin olmak üzere, diffüz serebral atrofiye sekonder geniş olarak değerlendirildi. Vakanın nöbetleri fenobarbital tedavisi ile kontrol altına alındı.

Metabolik hastalık nedenli nöbet geçiren bir diğer üre siklus defektli vakamız ise;aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 23 yaşındaki sağlıklı anne ile 29 yaşındaki babanın 3G3Y olarak miyadında doğurtulan ve postnatal 1. Gününde emmeme, uykuya eğilim, takipne ve miyoklonik nöbetleri olması üzerine çalışılan amonyak düzeyinin 640 ug/dl saptanan vakaya acil peritoneal dializ, sodyum benzoat ve l-arginin tedavileri başlandı. Amonyak düzeyi normal aralığa düşürüldü. Tandem MS'te sitrülün ve arjininosüksinik asit, idrar organik asit analizinde kalevi aminoasitler ve arjininosüksinik asitte belirgin yüksek saptanan hastaya tüm gen dizi analizi ile argininosüksinat liyaz eksikliği tanısı konuldu. Anne ve babada da bu enzim heterozigot mutant saptandı. Nöbeti fenobarbital ile kontrol altına alındı. Kontrol muayenelerde nöromotor gerilik gözlenmedi.

İki hastamıza Zelweger sendromu teşhisi konuldu. Birinci hastamıza; aralarında 2.derece akrabalık ilişkisi bulunan 23 yaşındaki oligohidroamnoz nedenli takipli anne ile 27 yaşındaki sağlıklı babanın, 2G1Y (1 abortus) olarak 38 hafta C/S ile doğurtulan, birkaç saat içerisinde emmeme, miyoklonik nöbet ve hipotoni gözlenen, transfontanel US, hemogram, kan gazı, elektrolit değerlerinde özellik saptanmayan, akut faz reaktanları, amonyak ,laktat ,pirüvat değerleri normal olarak bulundu. Vakanın dismorfik yüz görünümü ve hipotonisi nedeniyle bakılan tandem MS normal olarak saptanırken, idrar organik asit analizinde non spesifik bulgular mevcuttu. Çok uzun zincirli yağ asit analizinde C26>10 saptanması üzerine tüm gen dizi analizinde HSD17B4 geninde p.G16S homozigot mutasyon saptanması üzerine hastaya Zelweger sendromu teşhisi konuldu. Fenobarbital ve levotirasetam'a rağmen nöbetleri devam eden hasta nöromotor olarak yaşitlarından geri seyretti.

Diğer hastamız ise aralarında akrabalık ilişkisi bulunan 23 yaşındaki anne ile 27 yaşındaki babanın 2G1Y (1 abortus öyküsü) olarak 40 haftalık doğurtulan, postnatal 1.Günden itibaren miyoklonik nöbetleri olan hastanın hipotonik olması nedeniyle bakılan tandem MS normal ve idrar organik asit analizi non spesifik olarak değerlendirildi. İdrar ve kan aminoasitlerinde alanin'de hafif artış olan vakanın çok uzun zincirli yağ asit analizinde C26 düzeyinin>1.5 saptanması üzerine tüm gen dizi analizi çalışılan hastada HSD17B4 geninde p.V218L homozigot mutasyon saptandı. Hastaya Zelweger sendromu tanısı konuldu. Dirençli nöbetleri olan hastaya fenobarbital, P5P, klonazepam, vigabatrin tedavileri verildi. Vakanın kraniyal MR'sinde her iki lateral ventrikül frontal hornları gövde kesimde tüm serilerde BOS ile izointens subependimal kist lehine nodüler intensiteler saptandı.

Aralarında ikinci derece akrabalık ilişkisi bulunan 28 yaşındaki anne ile 31 yaşındaki babanın 3G2Y (1 abortus) olarak dış sağlık kuruluşunda doğurtulan, postnatal 7. Günde klonik nöbetlerinin ve kusma yakınmalarının olması üzerine başvurduğu kurumumuzda, kardeşinde izovalerik asidemi olması nedeniyle bakılan idrar organik asit analizinde 3 hidroksi izovalerik asit, izovaleril glutamik asit yüksekliği, tandem MS'te lösin, beta hidroksi beta metil bütirat ve alfa ketoizokaproik asit yüksek saptanması üzerine vakaya izovalerik asidemi tanısı konuldu. Fenobarbital ile nöbetleri kontrol altına alınan vakanın 5 yıllık poliklinik izlemlerinde, kognitif ve motor becerilerde gerilik gözlenmedi.

Aralarında 3. Derece akrabalık ilişkisi bulunan 29 yaşındaki GDM'li anne ile 37 yaşındaki babanın 7G5Y (2 abortus) olarak miyadında doğurtulan, 7 günlükten itibaren hareketlerinde yavaşlık ve uyuşukluk, emmede azalma yakınmalarının görülmesi üzerine tarafımıza başvuran, hipotoni, yüzeysel solunum ve 13 günlükken başlayan miyoklonik nöbetleri olması üzerine bakılan idrar aminoasitlerinde glisin, glutamin ve sitrülünde belirgin artış, tandem MS'te glisin yüksekliği ve idrar organik asit analizinde glisin 1239 mmol/l (106-551) yüksek saptandı. Vakadan BOS/serum glisin düzeyi 0.07 saptanmasına rağmen bakılan GLDC geninde p.T908P homozigot saptanması üzerine, vakaya neonatal non ketotik hiperglisinemi tanısı konuldu. Aynı enzim anne ve babada heterozigot mutant olarak tespit edildi. Dekstrometorfan ve sodyum benzoat tedavileri başlandı. Vakanın kraniyal MR'sinde miyelinizasyonda

gerilik dışında patoloji saptanmazken 4 yıllık izleminde nöromotor gelişimi yaşlıtlarından geri seyretti.

Trizomi 18 tanısı alan iki hastamız vardı. Birincisi aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 40 yaşındaki sağlıklı anne ile babanın 3G3Y olarak 34 hafta C/S ile doğurtulan, postnatal birinci gününde miyoklonik nöbetleri nedeniyle takip edilen, FM'de subkostal ve interkostal çekilmeleri ve solunum sıkıntısı, mikrognati, retrognati ve sindaktilisi, EKO'da geniş VSD ve pulmoner hipertansiyonu olan hastanın kromozom analizi trizomi 18 ile uyumlu saptandı.

İkinci hastamız ise aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 24 yaşındaki sağlıklı anne ile babanın 39+2 hafta olarak C/S ile doğurtulan ve postnatal birinci gününde subtile nöbetleri nedeniyle takibe alınan, dismorfik yüz görünümü olan, EKO'da ASD, kraniyal MR'da korpus kallosum agenezisi saptanan vakamız, antenatal trizomi 18 tanısı aldı. Nöbetlerine yönelik fenobarbital tedavisi başlanan hastanın göz muayenesinde bilateral optik atrofi saptandı.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan nöbetleri etiyolojilerinin ve prognozunun değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, literatürdeki diğer çalışmaların aksine Erkek/Kız oranı 1.1/1 bulundu. Yayınlarda genelde erkek baskınlığı dikkat çekmekle beraber E/K oranının 3.1/2.1 civarında olduğu bildirilmektedir (162). Literatürde cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olmadığı bildirilmektedir. Olgu serimizde de cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olmadığı görüldü ($p < 0.05$).

Vakalarımızın %37'sinin doğum ağırlığı 2500 gram altında, %63'ünün doğum ağırlığı 2500 gram üzerindeydi. Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan pretermelerde mortalite, ve morbidite termlere göre daha fazladır (162). Mizrahi'nin yaptığı çalışmada gestasyon yaşı 28 haftadan düşük bebeklerde nöbet insidansının 20.4/1000, 29-32 gestasyonel hafta ile doğanlarda ise 7.4/1000 olduğu gösterilmiştir (185). Zamanında doğan bebeklerde bu oran 2.6/1000 olarak bildirilmiştir (185). Çalışmamızda nöbet geçiren vakaların %45'inin preterm, %55'inin ise term bebek olduğu görüldü. Doğum ağırlığı fizik muayene ile objektif verilere dayanan ve nöbet insidansı ile güçlü ve ters orantılı bir parametredir (185). Çalışmamızda nöbet geçiren vakaların %14'ü 1000 gram altındayken %61'i normal doğum kilosundaydı. Çalışmalarda 1000 gram altında doğan bebeklerde nöbet insidansının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (163). Özen'in çalışmasında 2000 gram altında doğanlar için mortalite %52.9 olarak bulundu ayrıca 37. gebelik haftası ve öncesinde doğanlar için de mortalite %55.6 bildirilmiştir (170). Bizim olgu serimizde vakaların %39'u 2500 gram altında, %45'i de 37. gebelik haftası öncesinde doğan bebeklerden oluştu. Literatürde 2500 gram altındaki doğumlarda mortalite oranları daha yüksek bulunmuş ve bu faktörün prognoz için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (1,80). Olgu serimizde de doğum ağırlığı 1000 gram altında olan vakalarda diğerlerine göre eksitus oranı yüksek bulundu ($p = 0.02$). Ayrıca doğum ağırlığı 2500 gram altında olan vakalarımızın %35.8'inde mortalite gözlemlendi bu tüm mortalitelerin %66.6'sını oluşturmaktaydı. Bu bulgumuz da literatür ile uyumlu idi.

Aktif distres bulguları yenidoğanlarda kötü prognoz ile ilişkilidir (164). Mekonyum aspirasyonu ve/veya 1.dk APGAR skorunun < 3 olması aktif distresin

önemli bulgularındandır. Ayrıca 1. ve 5. dk APGAR skorunun düşük olması geç dönem nörolojik sekel ile de ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (164). Olgu serimizde vakalarımızın %75'inde 1.dakika, %36'sında 5.dakika APGAR skorları 7'nin altındaydı. Çalışmalarda ise vakaların %55'inin 1 ve 5. Dakika APGAR skorları 9-10 arası bulunmuştur (165). Başka bir çalışmada ise yenidoğan nöbeti ile izlenen olguların %54.6'sının 5. Dakika APGAR skoru 8-10 arasında saptanmıştır (166). Resüsitasyon ihtiyacı olan bebeklerde yenidoğan nöbet insidansı artmaktadır. Olgu serimizde vakaların %55'ine resüsitasyon uygulandı. Benzer şekilde pisani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da doğum odasında endotrakeal entübasyon uygulanan bebeklerde nöbet insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (164).

Literatüre bakıldığında ilk 48 saatte en yüksek sıklıkta olmak üzere nöbet riskinin giderek azaldığı bildirilmiştir (85). Bir başka çalışmada ise en yüksek nöbet riskinin ilk 24 saatte olduğu ve bunun kötü prognoz göstergesi olduğu ortaya konulmuştur (166). Bizim çalışmamızda yenidoğan nöbetlerinin %54'ü ilk 3 gün içinde gerçekleşti ve bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu. Volpe ilk 24 saat içinde gerçekleşen nöbetlerde HİE'nin en sık neden olduğunu bildirmiştir (166). Bizim olgu serimizde de ilk 72 saat içinde meydana gelen nöbetlerde HİE sıklığı %25 olarak ilk sırada yer aldı. Benzer şekilde Üçsel ve arkadaşlarının olgu serisinde de ilk 72 saat içinde gerçekleşen nöbetlerde HİE %50 sıklıkta bulunmuştur (167). Yenidoğan nöbetlerinde prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biri nöbetin görülme zamanıdır (1,13). Bir çalışmada mortalitenin %81'i ilk üç gün içinde nöbet geçiren vakalardan oluştuğu bildirilmiştir (76). Bizim vaka serimizde İlk 72 saat içinde görülen nöbetlerin 13'ünde (%24) normal nöromotor gelişim, 25'inde (%47.1) sekel gelişimi ve 10'unda (%18.8) eksitus gelişti. İlk üç gün içinde meydana gelen nöbetler tüm mortalitenin %47.6'sını, sekel gelişen vakaların ise %56.8'ini oluşturdu. Bu bulgular da literatürle uyumlu bulundu.

Yenidoğan nöbet tipi sıklığı arasında görüş farklılıkları mevcuttur. Literatürde en sık nöbet tipi subtile, ikinci sıklıkla ise klonik tip olarak bildirilmiştir (169). Volpe en sık subtile nöbet tipinin (166), Connell ise tonik-klonik nöbetlerin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (169). Bizim çalışmamızda subtile nöbet tipi %41 sıklıkla ilk, miyoklonik nöbet ise %23 sıklıkla ikinci sırayı aldı. Literatürde multifokal klonik, miyoklonik ve subtile nöbetlerin kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (164).

Bizim çalışmamızda tüm nöbet tiplerinde benzer klinik gidiş olduğu görüldü. Özen'in çalışmasında subtile nöbetlerin en sık enfeksiyonlarda, daha az sıklıkla ise HİE'ye sekonder görüldüğü raporlanmıştır (170). Volpe ise HİE'de en sık subtile nöbet tipinin görüldüğünü ortaya koymuştur (166). Bizim çalışmamızda Hipoksik iskemik ensefalopatide %40 sıklıkla subtile tip, %32.5 sıklıkla miyoklonik, %15 sıklıkla tonik nöbetler görüldü. Ancak nöbet tipi ile etiyoloji arasında ilişki saptanmadı($p>0.05$). Yenidoğan yoğunbakım alanındaki tüm gelişmelere rağmen hala intrapartum asfiksi yenidoğan nöbetlerinin en sık etiyolojik nedenidir ve kötü klinik gidişle ilişkilidir (164). Olgu serimizde de en sık etiyolojik neden %41 sıklıkla HİE olarak saptandı. Literatürde HİE'nin %52-74 sıklıkla matur yenidoğanlarda görüldüğü bildirilmiştir (170).

Andre ve arkadaşlarının 71 yenidoğandan oluşan serisinde, yenidoğan nöbet etiyolojisinde HİE'nin %49.3, enfeksiyonların %24, İKK'ların %14.1 ve metabolik bozuklukların %5.6 oranında görüldüğü kaydedilmiştir (172). Ülkemizde 1991 yılında yapılan çalışmada yenidoğan nöbet etiyolojileri arasında HİE sıklığı %68 olarak raporlanmıştır (172). Benzer şekilde 1994 yılında yayınlanan 142 olguluk bir çalışmada, ilk 72 saatte nöbet geçiren yenidoğanların %50'sinden HİE sorumlu tutulmuştur (168). Bizim olgu serimizde bu oran %41 olarak daha düşük bulundu..

Literatürde Scher(173) ve Volpe(174), perinatal asfiksiye eşlik eden intrakraniyal kanama vurgusunda bulunmuştur. Subdural kanamalar doğum travması ve matur yenidoğanlarda daha sıktır (172). Bizim olgu serimizde sadece 3 vakada (%7.3) intrakraniyal kanama HİE'ye eşlik etti. Bu vakaların ikisi preterm ve zor doğum öyküsü olan trombositopenik vakalar iken, biri ise antenatal trizomi 18 tanılıydı. Tütüncüoğlu'nun çalışmasında HİE'ye %10.5 sıklıkta intrakraniyal kanama eşlik etmekte olduğu bildirilmiştir (172). Bizim serimizde %7.3'lük oranla literatür verilerine göre olan bu düşüklük yenidoğan yoğunbakım ve perinatal bakım koşullarının zaman içindeki iyileşmelerinin bir sonucu olabilir.

Bizim olgu serimizde intrakraniyal kanama etiyolojinin %13'ünden sorumlu tutuldu. Tekgül ve arkadaşlarının bildirdiği bir seride İKK etiyolojinin %14'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (157). Kanada'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise İKK %17 sıklıkta bulunmuştur (165). Ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada İKK %6 sıklıkta ve bir olguda K vitamini eksikliğine bağlı geç hemorojik

hastalık saptanmıştır (176). Hastanemizde doğurtulan her bebeğe profilaktik 1 mg K vitamini uygulanmaktadır ve hiçbir olguda K vitamini eksikliğine bağlı kanama gözlenmedi.

Ülkemizde yayınlanan bir çalışmada yenidoğan nöbet etiyolojisinde sepsis ilk 72 saatte %30, 72 saat sonrasında %32 oranıyla HİE'den sonra en sık neden olarak bildirilmiştir (167). Bu çalışmada İKK oranı %1 ve MSS gelişim anomalisi oranı %0.7 olarak bildirilmiştir (167). Bizim vaka serimizde ise MSS malformasyonları %16, İKK %13, sepsis %10 oranındaydı. Merkezi sinir sistemi malformasyonu ve İKK sıklığındaki artışın nedeni nörogörüntülemenin eskiye nispeten daha etkin ve ulaşılabilir olmasının getirdiği bu tür hastalıkların tanınmasındaki kolaylıklar olarak düşünülebilir.

Elli yenidoğan ile yapılan bir çalışma serisinde hipokalsemik nöbet sıklığı %42 (176), başka bir araştırma serisinde ise bu oran %2.6 olarak bulunmuştur (177). Bizim çalışmamızda geçici elektrolit bozuklukları etiyolojik nedenlerin %12'sinden sorumlu bulunurken, elektrolit bozuklukları arasında hipoglisemi 5 vakada (%5), hipokalsemi 4 vakada (%4), hipernatremi 2 vakada (%2) ve hiperbilirubinemi 1 vakada (%1) gözlemlendi. Olgularımızda geçici elektrolit bozukluklarının %2 sıklıkla sepsis ve MSS malformasyonlarına, %1 sıklıkla ise HİE'ye eşlik ettiği görüldü. Eriksson (177) ve Scher (173) de geçici elektrolit bozukluklarına eşlik eden MSS malformasyonu ve sepsis'i vurgulamıştır.

Yenidoğan döneminde nöbet geçirip anne baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü, şüpheli fizik bakışı, dirençli hipoglisemisi, açıklanamayan metabolik asidozu veya tedaviye dirençli nöbeti olan tüm olgularımızdan ince tabaka kromatografisi ile kan ve idrar aminoasitleri çalışıldı. Vakalarımızın 6'sında(%6) doğumsal metabolik bozukluk saptandı. Bu vakalardan ikisi; Üre siklus defekti, ikisi Zelweger hastalığı, biri non-ketotik hiperglisinemi ve biri izovalerik asidemi tanısı aldı.

Literatürde %2.4-27 arasında etiyolojik nedenin aydınlatılamadığı bildirilmektedir (177). Bizim çalışmamızda ise 4 vakada(%4) etiyolojik neden ortaya konulamadı.

Olgularımızın yenidoğan döneminden sonra da periyodik nörolojik muayeneleri yapıldı, nöromotor gelişimleri değerlendirildi, EEG'leri çekildi. Yenidoğan nöbet prognozunu değerlendirmek amaçlı 1991 yılında yapılan bir

çalışmada psikomotor gelişim geriliği %37 sıklıkta olarak bildirilmiştir (172). Eriksson ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %24.6 olarak bulunmuştur (177). Bizim çalışmamızda nörokognitif bozukluk AGTE testi ile değerlendirildi ve vakaların %28'inde yaşıtlarından geri olduğu, %3'ünde normal olduğu görüldü. Bir çalışmada entelektüel yetersizlik, motor defisiti olan çocukların %66.7'sinde, motor defisiti olmayan çocukların ise %11.1'inde gösterilmiştir (14). Bizim vaka serimizde entelektüel yetersizlik motor defisiti olan vakaların %85'ine, motor defisiti olmayan vakaların %6.1'ne eşlik etti.

Yenidoğan yoğun bakım kohort çalışmalarında, klinik olarak nöbet tanısı almış nöbetlerden sonra mortalite oranı, 90'lı yıllarda %30 olarak saptanmışken(159), verilerin 1999-2004 yılları arasında toplandığı yenidoğan yoğunbakım ünitesi bazlı bir çalışmada, genel mortalite oranı %19, preterm yeni doğanlarda ise %33.3 olarak rapor edilmiştir (160). Epidemiyolojik olarak en güvenilir bilgi, uzun dönem takipli vakalardan oluşan 2 popülasyon bazlı çalışmanın karşılaştırılmasıyla elde edilmiştir. İlk çalışma 1959-1966 yılları arasında, ikincisi ise 1990-1994 yılları arasında toplanmış verileri rapor etmektedir (16,149). İki çalışmada da, mortalite oranı %34.8'den, %24'e bir düşüş göstermektedir. Bu oran preterm infantlarda %42 iken, term yeni doğanlarda %16'dır. Bizim çalışmamız da genel mortalite oranı %21 olarak saptandı. Pretermelerde mortalite %41.4, term bebeklerde ise %7.2 olarak bulundu. Bizim vaka serimizde de literatür ile uyumlu olarak genel mortalite oranındaki düşüklük göze çarpmaktadır. Mortalitedeki bu azalma prenatal bakım, resüsitasyon ve özellikle preterm doğuma yöneltilmiş perinatal medikal yönetim alanındaki müdahalelerdeki gelişmelerin bir sonucudur. Ancak mortalitenin düşmesi uzun dönem sekel sıklığındaki artışı beraberinde getirmektedir (179). Mental retardasyon, serebral palsy ve epilepsi gibi nörolojik sekellerin sıklığı farklı çalışmalarda %30-65 arasında bildirilmiştir (178). İki hastane tabanlı veride; yenidoğan nöbetleri sonrası, epilepsi sıklığı %18-25 (16,149) aralığında olmak üzere yüksek rapor edilmiştir. Hem term hem de preterm infantları kapsayan güncel yenidoğan yoğun bakım ünitesi tabanlı çalışmalar, önceki sonuçlarla benzer oranda %17.6 olarak saptanmıştır (146). Neonatal nöbetler üzerine yapılan, 1954-2013 arasında yayınlanan, aralarından yalnızca 4'ünün popülasyon tabanlı olduğu (16) 44 çalışmanın literatür incelenmesinde %17,9'luk (153) bir genel

oran bulunmuştur (151). Bizim vaka serimizde epilepsi gelişim oranının tüm vakalar içindeki oranının %37 olduğunu gözlemledik. Da Silva ve arkadaşları term ve preterm vakalar arasında epilepsi gelişim sıklığında fark olmadığını bildirmiştir (162). Bizim olgu serimizde term vakalarda epilepsi gelişim sıklığı %50.9 iken, pretermelerde %20 olarak sonuçlandı. Yenidoğan nöbetleri olan hastalardan oluşan bir kohortta, epileptik hastaların %86.6'sına, hem CP hem entelektüel yetersizlik eşlik ettiği bildirilmiştir (15). Bizim çalışma grubumuzda, epilepsi tanısı alan hastaların %68.5'ine motor defisit ve entelektüel yetersizlik eşlik ettiği görüldü.

Yenidoğan nöbet prognozunu belirleyen en önemli kriter etiyolojidir (150,182). Etiyoloji ile sekel gelişimi arasında da yakın bir ilişki bulunmaktadır (183). Çeşitli araştırmalar etiyolojik faktörlerin prognozu belirlemede önem taşıdığını, ağır asfiksi, intraventriküler kanama, MSS malformasyonlarının kötü prognozla, hipokalsemik ve primer subaraknoid kanama ile ilişkili nöbetlerin ise iyi prognozla beraber olduğunu vurgulamaktadır (177,181). Bizim olgu serimizde de MSS malformasyonu olan hastalarda sekel gelişimi belirgin olarak yüksek bulundu. Merkezi Sinir Sistemi malformasyonu olan 16 vakanın 10'unda (%62) motor gerilik saptandı ($p=0.039$). Ayrıca literatürle uyumlu olarak normal nöromotor gelişim en fazla 12 hastanın 5'inde (%41.7) olmak üzere elektrolit bozukluklarına bağlı gelişen nöbetlerde görüldü. Epilepsi gelişen vakalarda en sık etiyolojik nedenler sırasıyla hipoksik iskemik ensefalopati (%27), MSS malformasyonları (%21.6) ve İKK (%18.9) şeklindeydi. Epilepsi gelişen vakalar arasında nadir etiyolojik nedenler ise %2.7 sıklıkla elektrolit bozuklukları ve intrakraniyal enfeksiyonlardı.

Çeşitli araştırmacılar nöbet tipi ile prognoz arasında ilişki bulunduğunu ve özellikle miyoklonik ve tonik nöbetlerin kötü klinik gidişli olduğunu bildirmiştir (174,184). Tudehope ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, en yüksek mortalite ve morbidite tonik nöbetlerle ilişkilendirilmiştir (173). Upadhyay ve arkadaşlarının çalışmasında ise fokal klonik nöbetlerin miyoklonik nöbetlere göre daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (184). Çalışmamızda istatistiksel olarak grupların az sayıda olgu içermesi nedeniyle fark yaratamamış olmakla beraber, klonik nöbet geçirenlerin %60, tonik ve miks nöbet geçirenlerin %46.2'sinde psikomotor retardasyon geliştiği gözlemlendi. Ayrıca miyoklonik nöbetler %30.4 sıklıkla en yüksek mortalite oranında saptandı ve bu bulgu literatür ile uyumlu bulundu.

Orta-ağır derecedeki EEG anormalliklerinin kötü klinik gidişle ilişkili olduğu bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda vakaların 73 tanesine (%73) EEG çekildi, EEG çekilen vakaların %27'sine yenidoğan döneminde, %72'sine yenidoğan dönemi sonrasında EEG çekildi. Yenidoğan döneminde EEG çekilen vakaların %95'inde anormallik saptanmazken, yalnızca 1 tanesinde (%5) fokal epileptiform aktivite tespit edildi. Çalışmamızda yenidoğan döneminde normal EEG bulguları olan hastaların %40'ında normal nöromotor gelişim, %60'ında kötü klinik gidiş olduğu tespit edildi. Yapılan bir çalışmada normal ve hafif anormal EEG bulgusu olan hastaların %89'unda iyi klinik gidiş, orta anormal EEG bulgusu olan hastaların %36'sında ve ağır anormal EEG bulgusu olanların %82'sinde kötü klinik seyir izlendiği bildirilmiştir (162). Pisani ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise normal-hafif anormal EEG bulgusu olan vakaların %40'ında iyi prognoz, orta-ağır anormal EEG bulguları olan vakaların %85'inde kötü prognoz olduğu rapor edilmiştir (164). Bizim vaka serimizde normal nöromotor gelişim gösteren vakaların tamamında (%100) EEG'de anormal özellik saptanmazken, yenidoğan dönemi sonrası çekilen EEG'lerde sekel gelişen 44 vakanın 6'sında (%13.6) hipsaritmi ve 5'inde (%11.3) paroksizmal bozukluk olduğu gözlemlendi.

Pisani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada normal TFUS bulguları olan vakaların %67'sinde iyi prognoz saptanırken, 3. ve 4. dereve İVK, parankim içi kanama ve PVL saptanan hastaların %98'inde kötü klinik seyir izlenmiştir (164). Bizim olgu serimizde vakaların 66'sına (%66) transfontanel ultrasonografi (TFUS) çekildi. Transfontanel ultrasonografi çekilen vakaların 45'inde (%68) özellik saptanmazken, yedi vakada (%10) hidrosefali, dört vakada İKK (%6), 2 vakada (%3) PVL, 2 vakada (%3) germinal matriks kanaması izlendi. Bizim olgu serimizde de literatürle uyumlu olarak TFUS'de GMK, PVL yada intrakraniyal kanama bulunan olguların %100'ünde kötü klinik gidiş olduğu görüldü.

Yenidoğan nöbetlerinin takibinde kraniyal MR yaygın olarak önerilmektedir, bazal gangliyon veya talamik lezyon varlığı kötü prognoz göstergesidir (166). Perinatal asfiksi, bazal nükleus ve watershed alanındaki kanama sonrası gelişebilecek parankim hasarının ciddiyetini değerlendirmede bilinen en iyi görüntüleme yöntemidir (162). Bizim çalışma serimizde vakaların 47'sine (%47) kraniyal MR çekildi. Vakalardan 10'unun (%21) kraniyal MR'si normal olarak değerlendirilirken,

14 vakada (%29) intrakraniyal kanama (İKK), 13 vakada (%27) kallosal disgenezi, 9 vakada (%19) hidrocefali, altışar vakada (%12) serebral atrofi ve serebellar atrofi saptandı. Tekgül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kraniyal MR bulguları normal veya fokal kortikal hasar olarak raporlanan olguların tamamında iyi klinik seyir izlendiği bildirilmiştir (157). Bizim çalışma grubumuzda da kraniyal MR'ı normal olan 10 olgunun yalnızca 1'inde (%10) epilepsi geliştiği görüldü. Ayrıca multifokal kortikal veya derin gri cevher hasarı bildirilen olguların %63'ünde kötü prognoz izlendiği kaydedilmiştir (162). Bizim olgu serimizde serebral atrofi, İKK yada hidrocefali saptanan 29 vakanın 25'inde (%86.2) kötü klinik gidiş olduğu görüldü.

Yenidoğan epileptik nöbetlerinin tedavi edilmesi beyin hasarını önlemek açısından zorunludur. Ancak, jeneralize tonik postür veya otonomik bileşeni ve EEG bulgusu olmayan nonepileptik olayların antikonvülsif ajanlarla tedavisi gerekmemektedir (166). Çünkü non-epileptik olayların nadiren solunum ve dolaşım ritmini etkilediği ve ayrıca yenidoğan beyinde hasar oluşturmadığına inanılmaktadır (166). Yenidoğan nöbetlerine bağlı beyin hasarı uzamış nöbet aktivitesi sırasında enerji yedeklerinin azalması ve toksik aminoasitlerin salınımına bağlıdır (185). Öte yandan geleneksel AEİ'ler de zararlı olabilmektedir. Deney hayvanlarında fenobarbital kullanımı sonrası beyin ağırlığı, RNA ve DNA gibi proteinlerde azalma olduğu kaydedilmiştir (186). Literatürde yenidoğan nöbetlerinin %77-85'ine tekli fenobarbital tedavisi ile olumlu yanıt bildirilmektedir (187). Bizim olgu serimizde de nöbetlerin kontrolünde %77.8 oranında fenobarbital kullanımı olduğu görüldü.

Olgularımızda AEİ tedavisinin kesilmesi için, nörolojik muayene, nöromotor gelişim ve EEG özellikleri baz alındı. Bu özellikleri normal olan vakalarda AEİ tedavisi postnatal üçüncü ayda kesildi. Bu olgularımızın izlemlerinde nöbet tekrarı gözlenmedi. Scher (148) ve Volpe (188), nörolojik muayenesi ve EEG raporları normal olan vakalarda AEİ'nin YDYB ünitesinden taburcu edilirken kesilmesini önerirken, Rose ve arkadaşları (190) AEİ tedavisinin postnatal üçüncü ayın sonunda kesilmesini önermektedir. Rose ve arkadaşları, dirençli nöbetleri, ağır kortikal lezyonu ve anormal EEG bulguları olan vakalarda AEİ tedavisinin 12.ayın sonuna kadar devam edilmesini, hastanın kontrol muayenesinde nöbet tekrarı veya EEG anormalliği olmaması halinde AEİ tedavisinin azaltılarak kesilmesini önermektedir (190). Vaka serimizde olgularımızın %35'i tedaviye hızlı yanıt verdi ve AEİ

kullanımı 3 aydan önce kesildi. Pisani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hastaların %53.7'sinin tedaviye hızlı yanıt verdiği bildirilmiştir (164). Olgularımızın %14'üne 3-12 ay AEİ tedavisi verildi. Halen AEİ tedavisi alan vaka oranı %27 iken, olguların %5'ine ilaç başlanmadı.

Sonuç olarak perinatal bakım ve yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki iyileştirmeler yenidoğan nöbetlerinin takip, tedavi ve uzun dönemde gelişebilecek morbiditeleri önlemek açısından oldukça önemlidir. Sağlık alanındaki bu gelişmeler mortaliteleri önemli ölçüde azaltırken, düşük doğum ağırlıklı yada preterm vakaların yaşatılmasından kaynaklanan morbidite, hala önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Altta yatan etiyolojinin hızlı bir şekilde aydınlatılması, prognozun öngörülebilmesi ve yakın gelecekte yeni AEİ'lerin yenidoğan nöbet tedavisinde kullanılması ile daha iyi sonuçların alınması umut edilmektedir. Günümüzde hala HİE'nin en sık neden olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak, perinatal bakım, doğum odası resüsitasyonu, sağlık personeli eğitimlerinin artırılması ve hipotermi uygulamalarının yaygınlaşması ile HİE sıklığının azaltılması düşünülmektedir.

Yenidoğan döneminde nöbet geçiren 100 hastanın demografik bilgileri, nöbet tipleri, etiyoloji ve prognozunun değerlendirildiği bu çalışmanın, ülkemizde bu alanda az sayıda olan yayınlara ek bilgiler ve öneriler sunabileceğini düşünüyoruz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yenidoğan nöbeti nedeni ile gelen 100 vakanın 53'ü (%53) erkek, 47'si (%47) kızdı. Erkek/kız oranı 1.1/1 bulundu.
2. Ortalama başvuru yaşı 7.2 ± 7.8 gün (ortanca: 4 gün), ortalama nöbet geçirme yaşı 6.2 ± 6.8 gün (ortanca: 3 gün) bulundu.
3. Nöbet geçiren vakaların % 45'inin preterm, % 55'inin ise term bebek olduğu görülmüştür
4. Vakaların 1. dk. Apgar skoru 4.9 ± 2.6 , 5. dk. Apgar skoru 7.3 ± 2.2 , 10. dk Apgar skoru 7.7 ± 1.6 olarak değerlendirilmiştir.
5. Natal öyküden vakaların %37'sinin vajinal yolla, %63'ünün ise sezaryen/seksiyo (C/S) ile doğduğu saptandı.
6. Nöbet geçiren vakaların %18'inin anneleri ile babaları arasında akrabalık öyküsü vardı.
7. Vakaların %49'u tek nöbet geçirirken, beş ve üstünde nöbet geçiren vakalar %40 sıklıktaydı.
8. Vakalarımızda doğum şekli ile nöbet tipi arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Subtle nöbet tipi olanlarda, olmayanlara göre C/S ile doğum daha düşük saptandı ($p=0.021$).
9. Hipoksik İskemik Ensefalopatide %40 sıklıkla subtle tip, %32.5 sıklıkla miyoklonik, %15 sıklıkla tonik nöbetler görüldü. İntrakraniyal kanamalarda en çok %46.2 sıklıkla subtle tipi nöbetler görüldü. Elektrolit bozuklukları ve epileptik sendromlarda da en çok subtle tip nöbetler görüldü.
10. Nöbet tipine göre en yüksek status epileptikus gelişme oranı tonik nöbette saptanırken, en düşük miks tip nöbetlerde gözlemlendi.
11. Vakaların 35'inde (%35) status epileptikus tablosu gelişmişti
12. Vakaların 83'ünün (%83) tonus muayenesi normal iken, 15 vakada (%15) hipotoni ve bir vakada hipertoni saptanmıştı.
13. Vakaların kas gücü muayenesi 95 hastada normal bulunmuştu. Bir vakada monoparezi, birinde dipleji saptandı.
14. Vakaların %80'inde DTR normal, % 18'inde hipoaktif ve %2'sinde hiperaktif saptandı.

15. Vakaların 36'sına (%36) göz muayenesi yapıldı, 32 tanesinde (%88) özellik saptanmazken, birer hastada bilateral katarakt ve optik atrofi bulundu.
16. Yenidoğan sepsisi olarak değerlendirilen on vakamızdan üçünde Stafilokok, ikisinde Klebsiella, birinde Serratia, birinde ise Enterobakter üremesi oldu. Klinik bulgular, periferik yayma ve akut faz reaktanları temel alınarak sepsis olarak değerlendirdiğimiz on vakanın üçünün kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kültürlerinde üreme saptanmadı.
17. Vakaların 73'üne EEG çekildi. İnteriktal dönemde çekilen EEG'lerden 61 tanesi (%83) normal olarak değerlendirildi. Vakaların altısında hipsaritmi (%8.2) ve beşinde paroksizmal bozukluk (%6.8), birinde (%1.3) epileptiform bozukluk saptandı.
18. Vakalardan 66'sına (%66) transfontanel ultrasonografi (TFUS) çekildi. Transfontanel ultrasonografi çekilen vakaların 45'inde(%68) özellik saptanmazken, yedi vakada (%10) hidrocefali, dört vakada İKK (%6) saptandı. Diğer TFUS bulguları tabloda görülmektedir.
19. Vakalardan 23'üne (%23) bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi. En sık saptanan bulgular sırasıyla 9 hastada (%39) intrakraniyal kanama, 9 hastada (%39) Hipoksik İskemik değişiklikler, 5 hastada (%21) kallosal değişiklikler, 5 hastada kortikal atrofi (%21) ve 5 hastada (%21) serebellar hipoplazi idi.
20. Vakaların 47'sine (%47) kraniyal MRG (manyetik rezonans görüntüleme) çekildi.. Vakalardan 10'unun (%21) kraniyal MRG'si normal olarak değerlendirilirken, 14 vakada (%29) intrakraniyal kanama (İKK), 13 vakada (%27) kallosal disgenezi, 9 vakada (%19) hidrocefali, altışar vakada (%12) serebral atrofi ve serebellar atrofi saptandı.
21. Toplamda 85 hastaya (%85) nörogörüntüleme yapıldı. Yalnızca beyin BT çekilen hasta sayısı 4 (%4.7), yalnızca kraniyal MR çekilen hasta sayısı 9 (%10.5) ve 23 hastaya (%27) sadece TFUS çekildi. Transfontanel US + beyin BT çekilen hasta sayısı 5 (%5.8), beyin BT + kraniyal MR çekilen hasta sayısı 9 (%10.5), transfontanel US + kraniyal MR çekilen hasta sayısı 28 (%32.9), üç radyolojik tetkikin de uygulandığı hasta sayısı 7 (%8.2) olarak saptandı.
22. Vakaların etiyolojik değerlendirmelerinde 100 hastanın 41'inde (%41) hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), 16'sında (%16) Merkezi Sinir Sistemi (MSS)

malformasyonları, 13'ünde (%13) İntrakraniyal Kanama (İKK), 10'unda (%10) sepsis, 8'inde (%8) epileptik sendromlar, 5'inde (%5) ise iskemi-tromboz saptanmıştı.

23. Elektrolit bozuklukları etiyolojik nedenlerin %12'sinden sorumlu bulunurken, elektrolit bozuklukları arasında hipoglisemi 5 vakada (%5) ile en sık elektrolit bozukluğu olarak yer almaktaydı. Diğer elektrolit bozuklukları sırasıyla; hipokalsemi 4 vakada (%4), hipernatremi 2 vakada (%2) ve hiperbilirubinemi 1 vakada (% 1) sıklıkta gözlemlendi.
24. Vakalarımızın 6'sında doğumsal metabolik bozukluk saptandı. Bu vakalardan ikisi Üre Siklus Defekti, iki Zellweger hastalığı, biri non ketotik hiperglisinemi, biri izovalerik asidemi tanısı aldı.
25. Vakaların 4'ünde (%4) etiyolojik neden bulunamamıştı.
26. Etiyolojik nedenin intrakraniyal iskemi-tromboz olarak tanımlandığı beş vakanın üçünde (%60) anne-baba arasında akrabalık ilişkisi vardı ($p=0.03$).
27. Fenobarbital antiepileptik ilaç başlanan 95 vakanın 74'ünde (%77.8) kullanılarak en çok tercih edilen AEİ olurken, fenitoin 95 hastanın 49'unda (%51.5) kullanılmıştı.
28. Miyoklonik nöbeti olanlarda olmayanlara göre fenitoin kullanımı daha yüksek saptandı ($p=0.08$).
29. Nöbet tipi ile fenobarbital, valproik asit, midazolam ve klonazepam kullanımı arasında fark yoktu (her biri için; $p>0.05$).
30. Vakaların 62'sinde nöbetler tek antiepileptik ilaç (AEİ) , 33'ünde çoklu AEİ tedavisi ile kontrol altına alındı. Beş vakada ilk nöbet sonrası nöbetler tekrarlamadığı için AEİ başlanmadı.
31. Çoklu AEİ kullanım gereksinimi tonik nöbetlerden sonra en sık miks nöbetlerde doğmuştur. Tonik nöbetlerde çoklu AEİ kullanımı %53.9 olarak saptandı. Miyoklonik tipte nöbeti olan 23 hastanın 12 (%43.5) tanesinde nöbetler çoklu AEİ ilaçla kontrol altına alındı.
32. Vakaların %35'ine 0-3 ay AEİ verilirken, %14'üne 3-12 ay AEİ tedavisi verildi. Halen AEİ kullanan vaka sayısı %27 iken %5'ine ilaç başlanmamıştı.
33. Genel olarak vakalarımızın %23'ünde normal nöromotor gelişim izlenirken, %44'ünde sekel saptanmış, %21'i ise eksitus olmuştu.

34. Sekel gelişen vakalarımızın poliklinik muayenelerinde epilepsi gelişim oranının tüm vakalar içinde %37 olduğunu gözlemledik. Sekel gelişen bu hastalarımızın çoğunda epilepsi ve nöromotor gerilik beraberdi. Vakaların nörokognitif fonksiyonları AGTE ile değerlendirildi ve %28'inde AGTE yaşlıtlarına göre geri olarak sonuçlandı.
35. Yenidoğan nöbet etiyolojik nedenleri ile prognoz arasında fark saptanmadı (her biri için; $p>0.05$).
36. Merkezi Sinir Sistemi malformasyonu olan hastalarda sekel gelişimi belirgin olarak yüksek saptanmıştı. Merkezi Sinir Sistemi malformasyonu olan vakaların 10'unda (%62) motor gerilik saptanmıştı ($p=0.039$).
37. Epilepsi gelişen vakalarda en sık etiyolojik nedenler sırasıyla Hipoksik iskemik ensefalopati (%27), MSS malformasyonları (%21.6) ve İKK (%18.9) şeklindeydi. Epilepsi gelişen vakalar arasında nadir etiyolojik nedenler ise %2.7 sıklıkla elektrolit bozuklukları ve intrakraniyal enfeksiyonlardı.
38. Yenidoğan nöbetlerimizin %54'ü ilk 3 gün içinde gözlenirken, %26'sı 4-10 gün içinde %20'si 10-28 gün içinde meydana geldi.
39. İlk üç gün içinde meydana gelen nöbetler tüm mortalitenin %47.6'sını, sekel gelişen vakaların ise %56.8'ini oluşturdu.
40. Doğum haftası <30 olan vakalarda, olmayanlara göre eksitus oranı yüksek saptandı ($p=0.02$).
41. Tüm vakalarda mortalite oranı %21 olarak saptanmıştı, pretermelerde mortalite %41.4, term bebeklerde ise %7.2 olarak saptandı. Sekel gelişen 44 vakadan 15'i (%34) preterm, 29'u (%65) ise term bebeklerden oluşmaktaydı. Tüm vakalarımız arasında normal nöromotor gelişim preterm olanlarda %7, term olanlarda ise %16 olarak bulundu.
42. Doğum haftası <30 olan vakalarda olmayanlara göre HİE daha yüksek saptandı ($p<0.001$).
43. Etiyolojide Doğumsal Metabolik Bozukluk ve epileptik sendrom saptanan vakaların tamamı term bebeklerdi (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.008$).
44. Doğum ağırlığı 1000 gram altında olan vakalarda diğerlerine göre eksitus oranı yüksek bulundu ($p=0.02$).

KAYNAKLAR

1. Yılmaz A, Aksoy HT, Vuralı D. Yenidoğan konvülziyonları. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015;12:39-47.
2. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.pp. 203-44.
3. 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.
4. Arzimanoglou A, Aicardi J. Epilepsy and other seizure disorders. In: Aicardi J, editor. Diseases of the nervous system in childhood. London: Mac Keith Press; 2009. pp. 620-4.
5. Resnick TJ, Moshe' SL, Perotta L, Chambers HJ. Benign neonatal sleep myoclonus. Relationship to sleep states. Arch Neurol 1986;43:266-8.
6. Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Vigeveno F. Benign neonatal sleep myoclonus: clinical features and video-polygraphic recording. Mov Disord 1993;8:191-4
7. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology 1987;37:1837-44.
8. Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. J Clin Neurophysiol 1990;7:315-68.
9. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. Pediatr Neurol 2005;32:241-7.15.
10. Annemiek M.W. Loman , Henk J. ter Horst , Florise A.C.P. Lambrechtsen , Roelineke J. Lunsing. Neonatal seizures: aetiology by means of a standardized work up. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18(3):360-7.
11. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G. et al. epilepsy: a 7-y follow-up study. Pediatr Res 2012;72:186-93

12. Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2005. p. 17-38.
13. Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982;70:177-85.
14. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991;32:69-76.
15. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88:583-96.
16. Dlugos D, Sirven JJ. Prognosis of neonatal seizures: *Neurology* 2007;69:1812
17. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009;155:318-23.
18. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol* 1984;15:127-34.
19. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009;124:-580
20. Rennie JM, Boylan GB. Seizure disorders of the neonate. In: Levene MI, Chervenak FA, editors. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2009;698-710.
21. Saliba R, Annegars FJ, Waller DK, et al. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763-9.
22. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizure in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999;134:71-5.
23. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *J Pediatr* 2009;154:24-28.

24. Hall DA, Wadwa RP, Goldenberg NA, Norris JM. Maternal risk factors for term neonatal seizures: population-based study in Colorado, 1989-2003. *J Child Neurol* 2006;21:795;154:24-28.
25. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for neonatal seizures in very low birth weight infants: population-based survey. *J Child Neurol* 2004;19:123-8.
26. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol* 2006;21:965-70.
27. Malone A, Boylan GB, Ryan A, Connolly S. Ability of medical personnel to accurately differentiate neonatal seizures from non-seizure movements. *Clin Neurophysiol* 2006;117: 1-3
28. Glass HC, Sullivan JE. Neonatal seizures. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:405-13.
29. Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, Hellstrom-Westas L, Hirtz D, Ferriero DM. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop report. *J Pediatr* 2008;153:12-5
30. ILAE Komisyon Raporu:İktal Semiyoloji için Betimleyici Terminoloji Sözlüğü(ILAE 2001).
31. Yakut A. Epilepsi. *Pediatric Nöroloji Ders Notları* 2008
32. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurology* 2003;29(5):381-90.
33. Holmes GL. Effects of seizures of brain development : Lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1-11.
34. Wirrwill EC, Armstrong EA, Osman LD, et al. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 50: 445-454.
35. Yager JY, Armstrong EA, Jaharus C, et al. Preventing hyperthermia decreases brain damage following neonatal hypoxic-ischemic seizures. *Brain Research* 2004;1011:48-57
36. Apak S. Yenidoğan konvülziyonları. *Neonatoloji* 1. baskı 2000; 15: 557-571.

37. Wasterlain CG, Shirasaka Y. Seizures brain damage and brain development. *Brain Dev* 1994;16:279-95
38. Wasterlain CG. Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia* 1997;38:728-34
39. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: Emerging mechanism. *Neurol* 2009;380-91
40. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures: after all these years we still love what doesn't work. *Neurology*. 2005;64(5):776-7.
41. Barry E, Hauser WA. Status epilepticus: the interaction of epilepsy and acute brain disease. *Neurology*. 1993;1473-8
42. Talos DM, Fishman RE, Park H, et al. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 2006;497(1):42-60
43. Huttenlocher PR, De Courten C, Garey LJ. Synaptic development in human cerebral cortex. *Int J Neurol*. 1982-1983;16-17:144-54.
44. Swaiman's Pediatric Neurology, 5th Edition; Perinatal Acquired and Congenital Neurologic Disorders 2012;282-285
45. Hollmann M, Boulter J, Maron C, Heinemann S. Molecular biology of glutamate receptors. Potentiation of N-methyl-D-aspartate receptor splice variants by zinc. *Rev Physiol Biochem*. 1994;17(3-4):182-3.
46. Jiang Q, Wang J, Wu X, Jiang Y. Alterations of NR2B and PSD-95 expression after early-life epileptiform discharges in developing neurons. *Int J Dev Neurosci*. 2007;25(3):165-70.
47. Stafstrom CE, Tandon P, Hori A, Liu Z, Mikati MA, Holmes GL. Acute effects of MK801 on kainic acid-induced seizures in neonatal rats. *Epilepsy Res*. 1997;335-44.

48. Mares P, Mikulecká A. Different effects of two N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on seizures, spontaneous behavior, and motor performance in immature rats. *Epilepsy Behav.* 2009 ;14(1):32-9.
49. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science.* 1999;283:70-4.
50. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 ;993:103-14;discussion 123-4.
51. Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci.* 2002;22(8):3005-15.
52. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1:S3-9
53. Koh S, Tibayan FD, Simpson JN, Jensen FE. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia.* 2004;45(6):569-75.
54. Aujla PK, Fetell MR, Jensen FE. Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model. *Epilepsia.* 2009;50(4):694-701
55. Sanchez RM, Jensen FE. Maturational aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia.* 2001;42(5):577-85
56. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Coulter DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med.* 1998;4(10):1166-72.
57. Kapur J, Macdonald RL. Postnatal development of hippocampal dentate granule cell gamma-aminobutyric acidA receptor pharmacological properties. *Mol Pharmacol.* 1999;55(3):444-52.

58. Dzhala VI, Staley KJ. Excitatory actions of endogenously released GABA contribute to initiation of ictal epileptiform activity in the developing hippocampus. *J Neurosci.* 2003;23(5):1840-6
59. Khazipov R, Khalilov I, Tyzio R, Morozova E, Ben-Ari Y, Holmes GL. Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2004;19(3):590-600.
60. Dzhala VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol.* 2008;63(2):222-35
61. Cooper EC, Jan LY. M-channels: neurological diseases, neuromodulation, and drug development. *Arch Neurol.* 2003;60(4):496-500.
62. Yue C, Yaari Y. KCNQ/M channels control spike afterdepolarization and burst generation in hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2004 ;24(19):4614-24.
63. Bender RA, Galindo R, Mameli M, Gonzalez-Vega R, Valenzuela CF, Baram TZ. Synchronized network activity in developing rat hippocampus involves regional hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel function. *Eur J Neurosci.* 2005;22(10):2669-74
64. Iwasaki S, Momiyama A, Uchitel OD, Takahashi T. Developmental changes in calcium channel types mediating central synaptic transmission. *J Neurosci.* 2000;20(1):59-65
65. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ. Neurobiology of the stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotropin releasing hormone. *Mol Psychiatry.* 2001;6(6):647-56.
66. Debillon T, Gras-Leguen C, Leroy S, Caillon J, Rozé JC, Gressens P. Patterns of cerebral inflammatory response in a rabbit model of intrauterine infection-mediated brain lesion. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003;145(1):39-48
67. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol.* 2006;497(2):199-208.

68. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol*. 2001;166(12):7527-33.
69. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(2):76-89
70. Heo K, Cho YJ, Cho KJ, et al. Minocycline inhibits caspase-dependent and -independent cell death pathways and is neuroprotective against hippocampal damage after treatment with kainic acid in mice. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):195-200.
71. Lechpammer M, Manning SM, Samonte F, et al. Minocycline treatment following hypoxic/ischaemic injury attenuates white matter injury in a rodent model of periventricular leucomalacia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(4):379-93
72. Holmes GL, Ben-Ari Y. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Ann Neurol* 2007;61:379-81
73. Fenichel GM, Olson BJ, Fitzpatrick JE. Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. *Ann Neurol* 1980;7:577-82.
74. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, et al. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 1991;7:363-8.
75. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:70-5
76. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia* 1988;29:256-61.
77. Yılmaz A, Vurallı D, newborn convulsions, jinekoloji-obstetrik ve neonatoloji tıp dergisi 2015; volüm: 12, sayı:1, sayfa: 39-47
78. Hellström-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews* 2006;7:76-87.

79. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosen I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. London: Informa Healthcare; 2008.
80. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82:827-35.
81. Govaert P, Smith L, Dudink J. Diagnostic management of neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:323-8
82. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound injury in preterm infants with seizures. *J Child Neurol* 2009;24:1105-11
83. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neuro developmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
84. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001;172-207
85. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizure therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, encephalopathy. *J Child Neurol* 2011;26:724-8.
86. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferreira DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009;155:318-23
87. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119:912-21.
88. Filan P, Boylan G, Chorley G, et al. The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:504-7
89. Low E, Boylan GB, Mathieson SR, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:267-72.

90. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;76:-88-93.
91. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723-9
92. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset and aetiology by gestational age. *J Perinatol* 1999;19:40-3.
93. Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al. Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2003;362:846-51.
94. LeveneMI, Trounce JQ. Cause of neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1986;61:78-9.
95. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico Etiological and EEG Profile of Neonatal Seizures. *Indian Journal of Pediatrics* 2007;74:33-7.
96. Almubarak S, Wong P. Long term clinical outcome of neonatal EEG findings. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(2):185-9
97. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *CochraneDatabase Syst Rev* 2004;4:4218.
98. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:1240.
99. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1508994.
100. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-9.
101. Barth A, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures

- by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005;41:313-6
102. Sarkar S, Barks JD, Bapuraj JR, et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Perinatol* 2012;32:15-20
 103. Morton LD, Rizkallah E, Pellock JM. New drug therapy for acute seizure management. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4:51
 104. Riviello JJ. Drug therapy for neonatal seizures. *Pharmacol Rev* 2004;5:262-8.
 105. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62:486-8.
 106. Shany E, Benzaquen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22:255-9.
 107. Van den Broek MP, Huitema AD, van Hasselt JG, et al. Lidocaine (lignocaine) dosing regimen based upon a population pharmacokinetic model for preterm and term neonates with seizures. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:461-9.
 108. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58:542-8.
 109. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ., Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68: 402-8
 110. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1276-83.
 111. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schieffmann-Delgado J., N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the

treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008;70:607-16.

112. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U., Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69:175160.
113. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al., N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66:1654-60.
114. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9861-6.
115. Margineanu DG, Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* 2000;42:281-5.
116. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998;353:191-206
117. Aranda JV, Turmen T, Sasyniuk BI. Pharmacokinetics of diuretics and methylxanthines in the baby. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:55-63.
118. Ward A, Heel RC. Bumetanide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:426-64.
119. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11:1205-13.
120. Ben Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63.
121. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov RGABA. a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007;87:1215-84.

122. Glykys J, Dzhala VI, Kuchibhotla KV, et al. Differences in cortical versus subcortical GABAergic signaling: a candidate mechanism of electroclinical uncoupling of neonatal seizures. *Neuron* 2009;63:657-72.
123. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *J Neurosci* 2008;28:7979-90
124. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol* 2001;50:366-72.
125. Cha BH, Silveira DC, Liu X, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res* 2002;51:217-32
126. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2004 ;46(8):1097-104
127. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1478-87.
128. Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004;35:1460-5.
129. Schubert S, Brandl U, Brodhun M, Ulrich C, Spaltmann J, Fiedler N, Ba-uer R. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia eischemia in newborn piglets. *Brain Res* 2005;1058:129-36.
130. Zhao Q, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate on cognitive function and activity level following neonatal seizures. *Epilepsy Behav* 2005;6:529-36.
131. Lee SR, Kim SP, Kim JE. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett* 2000;281: 183-6.

132. Edmonds Jr HL, Jiang YD, Zhang PY, Shank R. Topiramate as a neuroprotectant in a rat model of global ischemia-induced neurodegeneration. *Life Sci* 2001;69:2265-77.
133. Follett PL, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004;24:4412-20.
134. Angehagen M, Ronnback L, Hansson E, Ben-Menachem E. Topiramate reduces AMPA-induced Ca (2+) transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem* 2005;94:1124-30.
135. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997;231:123-6
136. Costa C, Martella G, Picconi B, et al. Multiple mechanisms underlying the neuroprotective effects of antiepileptic drugs against in vitro ischemia. *Stroke* 2006;37:1319-26.
137. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:339-47.
138. Szaflarski JP, Allendorfer JB. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;24:74-80.
139. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. *Eur J Neurol* 2013;20:130-7.
140. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res* 2013 Jan 17.
141. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol* 2012;34:308-11.
142. Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures, Philadelphia 1998, Lippincott-Raven.

143. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55(4):506–513
144. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, et al. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatr Res* 2012; 72(2):186193
145. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, Crumrine PK, David R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983;14(6):642–647
146. Temple CM, Dennis J, Carney R, Sharich J. Neonatal seizures: long-term outcome and cognitive development among ‘normal’ survivors. *Dev Med Child Neurol* 1995;37(2):109–118
147. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics* 1982;70(2):165–176
148. 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
149. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69(19):1816–1822
150. Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol* 2008;23(2):144 –150
151. Minchom P, Niswander K, Chalmers I, et al. Antecedents and outcome of very early neonatal seizures in infants born at or after term. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(5):431–439
152. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr* 2010;157(5):720–725

153. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, et al. Prolonged EEG depression in term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy and later development of West syndrome. *Epilepsia* 2010; 51(12):2392–2396
154. Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1954;29(146):342–345
155. Craig WS. Convulsive movements occurring in the first 10 days of life. *Arch Dis Child* 1960;35:336–344
156. McInerny TK, Schubert WK. Prognosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child* 1969;117(3):261–264
157. 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
158. Scher MS. Seizures in the newborn infant. Diagnosis, treatment, and outcome. *Clin Perinatol* 1997;24(4):735–772
159. Gal P, Sharpless MK, Boer HR. Outcome in neonates with seizures: are chronic anticonvulsants necessary? *Ann Neurol* 1984;15(6): 610–611
160. Scher MS, Painter MJ. Controversies concerning neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(2):281–310
161. Rima M. Saliba, J. Fred Annegers, and Eli M. Mizrahi. Incidence of Neonatal Seizures in Harris County, Texas, 1992- 1994 *American Journal of Epidemiology*
162. Da Silva GFL, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2004; 30: 271-277
163. Jarred Garfinkle and Michael I. Shevell Predictors of Outcome in Term Infants With Neonatal Seizures Subsequent to Intrapartum Asphyxia *J Child Neurol* 2011 26: 45374
164. Francesco Pisani A Scoring System for Early Prognostic Assessment After Neonatal Seizures. *Pediatrics* 2009;124-580

165. 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 15 (2011) 222-229.
166. Volpe JJ: Neonatal seizures: current concepts and revised classification. Pediatrics 84: 422-28, 1989
167. Üçsel R, Çoban A, Metin F, Karabıyık N, Rodopman R. Yenidoğan konvülsiyonlu olgularımız. İst. Çocuk Klin. Dergisi. 1994; 29: 155-61
168. Calciori G, Perlamon JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive careunit of the 1980s: types, etiologies, timing. Clinical pediater (phila) 1988; 27(3): 119-23.
169. Connell J, Oozeer R, Vries LD, Dubowitz LMS, Dubowitz V: Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. Arch Dis Child. 1989; 64: 452-458.
170. Özen YK. Yenidoğan konvülsiyonlarında etiyoloji. SB Ankara Hastanesi, uzmanlık tezi. Ankara 1995
171. Andre M, Matisse N, Vert P, Debruillec C. Neonatal seizures recent aspects. Neuropediatrics. 1988; 19: 201-7
172. Tütüncüoğlu S. Yenidoğan konvülsiyonlu olguların prospektif değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, uzmanlık tezi. 1991
173. Scher MS, Painter MJ, Bergman L, et al. Recognition and classification of neonatal seizures: Clinical correlation and outcome. Pediatr Neurol 1989; 5:17-24.
174. Volpe JJ: Neonatal seizures: current concepts and revised classification. Pediatrics 84: 422- 28, 1989
175. Yıldırım S. Yenidoğan konvülsiyonlarında etyoloji ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. Bakırköy doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, uzmanlık tezi,2006

176. Dennis J: Neonatal convulsions: aetiology, late neonatal status and long term outcome: *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 143-158
177. Eriksson M, Zetterström R: Neonatal convulsions. *Acta Ped. Scand.* 1979; 68: 807-811
178. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurological outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88: 583-96
179. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:323-352
180. Ballweg DD. Neonatal seizures: an overview. *Neonatal Netw.* 1991; 10(1): 15-21
181. Zupanc ML. Neonatal seizures. *Pediatr Clin N Am.* 2004; 51: 961-78.
182. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Fetal Gelişim. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 2: 29- 30.
183. Tudehope D, Harris A, Hawes D, Hayes M. Clinical spectrum and outcome of neonatal convulsions. *Aus Paediatr J* 1988;24(4): 249-53.
184. Upadhyay A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Seizures in Newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(10): 967-72.
185. Mizrahi EM. Consensus and controversy in the clinical management of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 1989; 16:485-500.
186. Bergey GK, Swaiman KF, Schrier BK, et al. Adverse effects of phenobarbital on morphological and biochemical development of fetal Mouse spinal cord neurons in culture. *Ann Neurol* 1981; 1:584-8.
187. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, et al. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989; 83: 674-8.
188. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 4 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 331-94.

189. Rose AI, Crocco JB: Seizures In The Newborn. Current Therapy In Neurologic Disease (2. ed): Johnson R, BC Decker Inc. Toronto, Philadelphia. 1987; 22-24.
190. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain 2012;135(Pt 5):1348-69.
191. Van Hove JLK, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. Mol Genet Metab 2011;104:214-30.



