



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NEONATAL KONVÜLSİYON NEDENİ İLE İZLENEN HASTALARIMIZIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MAHMUT ÇELEBİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. KÜRŞAD AYDIN

İSTANBUL-2021



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NEONATAL KONVÜLSİYON NEDENİ İLE İZLENEN HASTALARIMIZIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MAHMUT ÇELEBİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. KÜRŞAD AYDIN

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(FORM-U.03)

T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ İNCELEME-DEĞERLENDİRME TUTANAĞI*

ANABİLİM DALI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN T.C. KİMLİK NUMARASI	
UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN ADI SOYADI	Mahmut Çelebi
UZMANLIK TEZ DANIŞMANI	Prof. Dr. Kürşat Aydın
UZMANLIK TEZİNİN BAŞLIĞI/KONUSU	Neonatal Konvülsiyon Nedeni ile İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği' nin 19' uncu maddesi gereğince yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisinin uzmanlık tezinin inceleme ve değerlendirilmesi 21/04/2021 tarihinde saat: 10:00' da yapılmıştır.

Tez inceleme jürisinin değerlendirmesi sonucu uzmanlık tezi hakkında;

- OYBİRLİĞİ ile OY ÇOKLUĞU ile
 KABUL DÜZELTME RED

kararı verilmiştir.

TEZ İNCELEME-DEĞERLENDİRME JÜRİ ÜYELERİ	İMZASI
ASIL ÜYE Prof. Dr. Kürşat Aydın	
ASIL ÜYE Prof. Dr. Ayhan Çarşaklı	
ASIL ÜYE Prof. Dr. H. Fahri OVAZI	

(*) Bu tutanak iki nüsha olarak düzenlenecektir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	i
BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN NÖROFİZYOLOJİSİ	6
2.2 YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN SINIFLAMASI.....	8
2.2.1 Sınıflamanın Tarihçesi.....	8
2.2.2 Volpe Yenidoğan Nöbet Sınıflaması.....	9
2.2.3 ILAE Yenidoğan Nöbet Sınıflaması	10
2.2.4 Nonepileptik Hareketler	12
2.3 YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ.....	14
2.3.1 Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE).....	14
2.3.2 Serebrovasküler Hastalıklar.....	15
2.3.3 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	16
2.3.4 Yapısal Malformasyonlar	16
2.3.5 Geçici Metabolik Bozukluklar	16
2.3.6 Doğumsal Metabolik Bozukluklar	17
2.3.7 Yenidoğan Epilepsi Sendromları.....	18

2.4	YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI	19
2.5	YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TEDAVİ	20
2.5.1	Antiepileptik İlaç Tedavisini Başlatma Kararı ve İlaç Seçimi.....	21
2.5.2	Antiepileptik İlaçlar	24
2.6	YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE PROGNOZ	25
2.6.1	Postneonatal Epilepsi.....	26
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1	İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
4.	BULGULAR	33
4.1	OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	33
4.2	OLGULARIN ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ	34
4.3	OLGULARIN NÖBET ÖZELLİKLERİ.....	39
4.4	OLGULARIN ETİYOLOJİ ÖZELLİKLERİ	44
4.5	OLGULARIN EEG ÖZELLİKLERİ	48
4.6	OLGULARIN NÖROGÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ	49
4.7	OLGULARIN TEDAVİLERİ	52
4.8	OLGULARIN TABURCULUK SIRASINDA NÖROLOJİK DEĞERLENDİRMELERİ	53
5.	TARTIŞMA	56
5.1	DEMOGRAFİK VERİLERİN YORUMLANMASI	56
5.2	NÖBET ÖZELLİKLERİNİN YORUMLANMASI.....	57
5.3	ETİYOLOJİK VERİLERİN YORUMLANMASI.....	58
5.4	EEG VE NÖROGÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN YORUMLANMASI 61	
5.5	TEDAVİ İLE İLGİLİ VERİLERİN YORUMLANMASI	62
5.6	OLGULARIN TABURCULUK SIRASINDA NÖROLOJİK DEĞERLENDİRMELERİNİN YORUMLANMASI	63
6.	SONUÇ	65

7. KAYNAKÇA 67



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mahmut ÇELEBİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana mesleki bilgi ve deneyimlerini aktaran ve yol gösteren, hem mesleki hem insani açıdan iyi birer hekim olarak yetişmemiz için büyük emek harcayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayhan Taştekin olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren, her zaman olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kürşad Aydın'a,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında emek harcayan Doç. Dr. Betül Kılıç'a,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, zorlu ve onlar olduğu için bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzman abi ve ablalarım,

Bu zorlu süreçte manevi desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Saliha Betül Çelebi'ye ve yoğun ve yorucu uzmanlık eğitimimin yükünü minicik omuzlarında taşımak zorunda kalan canım kızım Serra'ya ,

tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Mahmut Çelebi

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACOG.....	American College of Obstetrics and Gynaecology
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
AEİ	Antiepileptik İlaç
ALT	Alanin Transaminaz
AMPA	Amino-3-hidroksi-5-Metil-4-izoksazol Propiyonik Asit
AST.....	Aspartat Transaminaz
ATP.....	Adenozin Trifosfat
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CRP.....	C Reaktif Protein
ÇDDA.....	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
EEG	Elektroensefalogram
EKG.....	Elektrokardiyogram
GABA.....	Gama Amino Bütirik Asit
HİE	Hipoksik İskemik Ensefalopati
ILAE.....	Uluslararası Epilepsi Komitesi (International League Against Epilepsy)
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA.....	N-Metil-D-Aspartat
NST.....	Non Stres Test

PDA.....	Patent Duktus Arteriyozus
PLP	Pridoksal Fosfat
SE	Status Epileptikus
SGA.....	Small Gestasyonel Age
SP.....	Serebral Palsi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TFUS	Transfontanel Ultrason
YDYBÜ.....	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 . Olguların gebelik özellikleri.....	36
Tablo 2. Olguların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri.....	37
Tablo 3. Olgularda nöbete ek olarak görülen problemler.....	38
Tablo 4. Mekanik ventilasyon desteği ve gestasyonel hafta ilişkisi.....	39
Tablo 5. Kardiyopulmoner resüsitasyon ve gestasyonel hafta ilişkisi.....	39
Tablo 6. Gestasyonel hafta ve nöbet sayısı değerlendirmesi.....	40
Tablo 7. Olguların nöbet zamanına göre değerlendirmesi.....	41
Tablo 8. Olguların nöbet zamanı ve gestasyonel hafta değerlendirmesi.....	42
Tablo 9. Olguların Volpe yenidoğan nöbet sınıflamasına göre nöbet tipi dağılımı.....	42
Tablo 10. Nöbet tipi – gestasyonel hafta ilişkisi.....	43
Tablo 11. Olguların etiyolojik değerlendirmesi.....	45
Tablo 12. ILAE yenidoğan nöbet etiyolojisi sınıflamasına göre olguların dağılımı.....	46
Tablo 13. Nöbet etiyolojisi ile gestasyonel hafta arasındaki ilişki.....	47
Tablo 14. Olguların EEG değerlendirmesi.....	48
Tablo 15. Olguların TFUS değerlendirmesi.....	49
Tablo 16. Olguların BBT değerlendirmesi.....	50
Tablo 17. Olguların kranial MRG değerlendirmesi.....	51
Tablo 18. Olguların gestasyonel hafta ve taburculuk dönemi nörolojik muayene bulguları ilişkisi.....	54
Tablo 19. Ölüm nedeni ve gestasyonel hafta değerlendirmesi.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ILAE nöbet tipi sınıflaması	11
Şekil 2. Yenidoğan nöbetlerinin etiyolojik nedenleri ve sıklığı	14
Şekil 3. Yenidoğan nöbetlerinde 1.basamak ve 2.basamak tedavi yaklaşımı	23
Şekil 4. Olguların cinsiyete göre dağılımı	33
Şekil 5. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı.....	34
Şekil 6. Olguların doğum haftasına göre dağılımı.....	34
Şekil 7. Olguların antiepileptik kullanım durumları.....	52
Şekil 8. Olgularda ilk basamakta kullanılan antiepileptik ilaçlar	52
Şekil 9. İkili ilaç kombinasyonları.....	53
Şekil 10. Nöbeti olan olguların taburculuk dönemi nörolojik muayene bulguları	53

ÖZET

NEONATAL KONVÜLSİYON NEDENİ İLE İZLENEN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda yenidoğan döneminde nöbet geçiren bebeklerde etiyolojik nedenlerin, tanı ve tedavi stratejilerinin ve nöbetin nörogelişimsel prognoza etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım ünitesine Temmuz 2012 – Temmuz 2020 tarihleri arasında yatırılan 8134 hasta retrospektif olarak incelendi ve yenidoğan döneminde nöbet geçiren 0-28 gün arasındaki 217 olgu değerlendirildi. Hastanemizin bilgisayar veritabanı ve hasta dosyaları incelenerek olguların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait verileri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmamızda yatan hastalar arasında nöbet geçirme oranı %2,6 olarak saptanmıştır. İleri derece preterm olgularda ise bu oran %6,1 saptandı. Olguların %61,8'i erkek olarak saptandı. Erkek/kız oranı 1,6/1 bulundu. Olguların %49,3'ü preterm, %50,7'si term olarak doğdu. Olgular nöbet zamanına göre değerlendirildiğinde %46,1'inde erken nöbet (<72 saat), %53,9'unda geç nöbet (>72 saat) saptandı. Olgular Volpe yenidoğan nöbet tipi sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise literatürdeki sıklığa benzer şekilde nöbetlerin %34,6'sı belirsiz tip, %29,5'u klonik tip, %14,3'ü tonik tip ve %10,1'i myoklonik tip nöbet olarak belirlendi. Olguların %11,5'inde nöbet tipi belirlenemedi. İntrakranial kanama %30 ile en sık etiyolojik neden olarak saptanırken, hipoksik iskemik ensefalopati %18 ile en sık ikinci etiyolojik neden olarak saptandı. Metabolik nedenler %13,8, genetik etiyoloji %2,3, intrakranyal enfeksiyon %1,8 sıklıkta saptandı ve %24,9 olguda etiyolojik neden belirlenemedi. Yapısal etiyoloji bulunan olguların %62,4'ü preterm iken, HİE olgularının ise %64,1'i term bebeklerden oluşmaktaydı. Etiyolojik nedenler ile gestasyonel hafta arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$). Olguların %92,2'sine antiepileptik tedavi başlandı ve %61,8 olguda tekli antiepileptik ilaç başlanmışken, %30,4'ünde çoklu antiepileptik ilaç gereksinimi olmadı. En çok tercih edilen ilaç fenobarbital olup %86,6 olguda ilk tercih olarak kullanıldı. Taburculuk sırasında %38,7'sinde anormal nörolojik muayene bulgusu mevcuttu ve %35,9'unda normal nörolojik muayene bulgusu saptandı. Olgu serimizde nöbet ve nöbete eşlik eden hastalıklara bağlı mortalite yüzdesi %25,3 olarak saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda preterm olguların diğer çalışmalara görece fazlalığı nedeniyle en sık etiyolojik neden olarak intrakranial kanama'yı ön plana çıkarsa da HİE literatüre uygun şekilde term bebeklerde halen en sık etiyolojik nedendir. Yenidoğan nöbetlerinin tanısında ise klinik şüphe yönlendirici olsa da subklinik nöbetlerin de riskli bebeklerde fazla olduğu akılda tutularak EEG yenidoğan nöbetlerinin değerlendirilmesinde her zaman merkezi rolde yer almalıdır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, nöbet, konvülsiyon, etiyoloji, EEG



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH NEONATAL CONVULSIONS

OBJECTIVE: The purpose of our study is to be aimed to evaluate the etiological causes, diagnosis and treatment strategies, and the effects of seizures on neurodevelopmental prognosis in babies who had seizures in the neonatal period.

METHOD: 8134 patients admitted to the neonatal intensive care unit of Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Paediatrics and Diseases between July 2012 and July 2020 were retrospectively analyzed and 217 cases between 0-28 days who had seizures in the neonatal period were evaluated. The data of the prenatal, natal and postnatal periods of the cases were recorded by examining the computer database and patient files of our hospital.

RESULTS: The rate of seizure among the inpatients in our study was found to be 2.6%. This rate was 6.1% in extremely preterm cases. 61.8% of the cases were male. The male / female ratio was 1.6 / 1. 49.3% of the cases were born preterm and 50.7% were born term. Regarding the time of the seizure, 46.1% early seizures (<72 hours) and 53.9% late seizures (> 72 hours) were found. When the cases were evaluated according to the Volpe neonatal seizure type classification, similar to the frequency in the literature, 34.6% of the seizures were subtle type, 29.5% were clonic type, 14.3% were tonic type and 10.1% were myoclonic type. The seizure type could not be determined in 11.5% of the cases. Intracranial hemorrhages were found to be the most common etiological cause with 30%, while HIE was the second most common etiological cause with 18%. Metabolic causes were found with a frequency of 13.8%, genetic etiology with a frequency of 2.3%, intracranial infection with a frequency of 1.8%, and the etiological cause could not be determined in 24.9% of cases. While 62.4% of cases with structural etiology were preterm, 64.1% of HIE cases consisted of term babies. The relationship between etiological causes and the gestational week was found to be significant ($p < 0.001$). Antiepileptic treatment was commenced on 92.2% of the cases, and single antiepileptic drug was commenced on 61.8% of the cases, while 30.4% required multiple antiepileptic drugs. The most preferred first-line drug is phenobarbital and it was used as the first-line therapy in 86.6% of cases. At the time of discharge, 38.7% had abnormal neurological examination findings and 35.9% had normal neurological examination findings. In our case series, the rate of mortality due to seizures and diseases accompanying seizures was found to be 25.3%.

CONCLUSION: Although intracranial hemorrhages stand out as the most common etiological cause in our study due to the higher number of preterm cases compared to other studies, HIE is still the most common etiological cause in term babies in accordance with the literature. Although clinical suspicion is a leading factor in the diagnosis of neonatal seizures, EEG should always play a central role in the evaluation of neonatal seizures, keeping in mind that subclinical seizures are also high in risky infants.

KEYWORDS: neonatal, seizure, convulsion, aetiology, EEG



1. GİRİŞ

Yenidoğan nöbetleri, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan nörolojik problemdir. Nöbet insidansı gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre değişmektedir ve en sık olarak çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde görülmektedir. Ayrıca, nöbetler hayatın diğer dönemlerine kıyasla en sık yenidoğan döneminde görülür ve insidansı her 1000 canlı doğumda 1-3 arasında bildirilmektedir [1-5].

Yenidoğan nöbetlerinin tanınması zordur ve geç tanı yaygın bir durumdur [6]. Daha sonraki gelişim aşamalarındaki nöbetlerle karşılaştırıldığında yenidoğanda nöbetler, klinik görünüşleri, elektrografik özellikleri, etiyolojileri, yönetimi ve sonuçları bakımından farklılık gösterir. Yenidoğan döneminde nöbetlerin çoğu serebral hasar veya disfonksiyona bağlı akut semptomatik nöbetler olduğundan, klinisyeni altta yatan nörolojik bozukluklara karşı uyarmak için önemli bir belirtidir. Bununla birlikte, klinik belirtilerin olmaması veya nöbetlerin belirsiz olması nedeniyle yenidoğan döneminde nöbetlerin tanınması çok zor olabilir [7].

Erken dönemde etiyolojik nedeni belirlemeye yönelik çalışmaların iki önemli amacı vardır; birincisi nedene yönelik tedaviyi planlamak, ikincisi ise uzun dönem prognozu belirlemektir. Çok sayıda etiyolojik neden tanımlansa da perinatal asfiksi ve intrakranial kanamalar tüm nedenlerin %80-85'ini oluşturur [8, 9].

Yenidoğan döneminde nöbet geçiren bebekler; mental retardasyon, serebral palsi (SP) ve epilepsi gibi uzun dönem morbidite açısından artmış bir risk taşımaktadır ve bu hastalarda komorbiditeler de sık görülmektedir [10-12]. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde son zamanlarda teknolojik ve tıbbi bakım olanaklarındaki yaşanan gelişmelerle birlikte yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastalarda ölüm oranları azalmış, ancak hayatta kalan bebeklerde nörolojik sekel oranında önemli bir azalma görülmemiştir [8, 13]. Bu hastaların erken tanınması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi, prognozları üzerine olumlu etki sağlayabilmektedir.

Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji, merkezlerin özelliklerine göre birtakım farklılıklar gösterebilmektedir. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda, Temmuz 2012-Temmuz 2020 tarihleri arasında, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde yatan ve nöbet geçiren bebeklerin demografik özelliklerinin, etiyolojik nedenlerin tespiti, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN NÖROFİZYOLOJİSİ

Yenidoğanlarda gözlemlenen nöbetler, yetişkinlerde görülenlerden önemli ölçüde farklıdır ve hatta prematüre bebeklerdeki nöbetler de term bebeklerden farklıdır [5, 14-16]. Yenidoğan nöbetlerinin büyük çoğunluğunun elektriksel başlangıcı fokal veya multifokal olup, nöbetin hemisfer içinde yayılması ve karşı hemisfere sekonder yayılımı çok nadirdir. Bu nedenle, yenidoğanlarda iyi organize jeneralize tonik-klonik nöbetler nadiren olur [17, 18].

Nöbet, santral sinir sistemi (SSS) içindeki nöronların senkronize aşırı depolarizasyonundan kaynaklanır. Yenidoğan nöbetlerinin temel mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, mevcut veriler sinirsel uyarımın inhibisyon üzerindeki dengesizliği nedeniyle aşırı depolarizasyonun meydana gelebileceğini göstermektedir [14, 19, 20]. Eksitator ve inhibitör sinaptik aktivitelerin gelişme oranları yenidoğan serebral korteksinde farklılık göstermektedir. N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) eksitator reseptörleri immatür beyinde bulunan baskın nörotransmitter reseptörleridir ve gama amino bütirik asid (GABA) için inhibitör reseptörlerin görece azlığı vardır [14, 19, 21-26]. Ayrıca matür nöronda, elektrokimyasal gradyenti azaltacak şekilde hücre içine klorür akışı vardır. Fakat beyin gelişimindeki matürasyon aşamalarında GABA aktivasyonu, klorürün hücre dışına akışına neden olur ve bu nedenle GABA aktivasyonu eksitatördür. Sonuç olarak yenidoğan beyini eksitasyon lehine bir fizyolojik aktiviteye eğilimlidir [22].

Nöbetlerin en belirgin akut biyokimyasal etkileri enerji metabolizması ile ilgilidir [27, 28]. Nöbetin başlamasından sonraki ilk dakikalarda glikoz kullanım oranında keskin bir artış olur [27, 29]. Nöbet sırasında adenosin trifosfat (ATP) seviyesi hızlıca düşer. Ortaya çıkan adenosin difosfat (ADP) artışı, hız sınırlayıcı fosfofruktokinaz adımıyla glikolizin uyarılmasına yol açar, bu da sonuçta piruvat üretiminin hızlandırılmasına yol açar [30]. Piruvat sitoplazmada laktata dönüştürülür. Laktat artışı lokal vazodilatasyona ve bunun sonucunda lokal kan akımında ve substrat akışında bir artışa neden olur [28, 31-33].

Bu önemli kompensatuar faktörlere rağmen nöbetlerin enerji arzının üzerindeki serebral metabolik talepleri artırabileceği ve dolayısıyla hasara neden olabileceği veya bunu şiddetlendirebileceği gösterilmiştir. Bu gözlemler, nöbetlerin hasar görmüş yenidoğan beyinde ikincil beyin hasarına ve bu nedenle prognoz ve tedavi için önemli etkilere neden olduğuna işaret etmektedir [34-36].

İmmatür beyinde nöbet eşiği matür beyne göre daha düşük olsa da, immatür nöronlar matür nöronlara göre tek ve uzun süreli nöbetlerden kaynaklanan hasara karşı daha dirençlidir. Bunun nedeni, aktif sinaps yoğunluğunun düşük olması, daha düşük enerji tüketimi ve hücre ölümüyle ilişkili biyokimyasal yolların immatür olması olabilir [37].

Tekrarlayan uzun süreli nöbetler, belirgin ventilasyon veya perfüzyon bozuklukları olmasa bile beyin için zararlı olabilir. Hipoventilasyon ve apnenin zararlı etkileri, hızlı ve etkin ventilasyon desteği ile kontrol edilebilir. Bununla birlikte, iyi ventile edilmiş paralizili, özellikle tekrarlayan nöbetlere maruz kalan yetişkin hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nöbet geçiren beyine substrat tedarikinde adaptif telafi edici artışların bir noktadan sonra enerji tüketimini karşılayamadığını göstermiştir. Bu nedenle, beyin ATP'sindeki ve fosfokreatin konsantrasyonlarındaki düşüşler ilerleyici hale gelir ve onarılamaz beyin hasarı ile sonuçlanmaktadır [38-40]. Bununla birlikte, çoğu çalışma, yenidoğan beyininin nöbetin neden olduğu nöronal nekroza yetişkin beyininden daha dirençli olduğunu göstermektedir [41, 42].

Kanıtların çoğu, tek bir neonatal nöbetin ciddi yapısal veya fonksiyonel bir kusur için belirleyici olmadığını gösterse de, rekürren nöbetlerin, uzamış olmasa bile, uzun vadeli fonksiyonel, morfolojik ve fizyolojik kusurlarla ilişkili olduğunu göstermektedir[37, 42]. En tutarlı fonksiyonel bozukluk kognitif bozukluktur [37, 42, 43].

Tekrarlayan nöbetler ayrıca nöronal uyarılabilirliği ve dolayısıyla epileptogenezi destekleyen fizyolojik ve moleküler değişikliklere ve sonuç olarak nöronal hasarın ortaya çıkmasına neden olur. Nöbet sonrası erken başlanan tedavinin, yenidoğan nöbetlerinin bazı uzun vadeli zararlı sonuçlarını azalttığı, özellikle de daha sonra epilepsi gelişimini önlediği düşünülmektedir [25, 26, 37, 44].

2.2 YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN SINIFLAMASI

2.2.1 Sınıflamanın Tarihçesi

Yenidoğanlarda bazen nöbet esnasında elektroensefalografide (EEG) aktivite saptanmadan klinik olarak nöbet gözlenirken (klinik nöbet), bazen ise EEG’de bulgu olduğu halde klinik olarak nöbet gözlenmez (elektrografik nöbet). Elektroklinik nöbet ise klinik nöbet varlığında EEG bulgusunun mevcut olmasıdır. Yenidoğan nöbetleri genellikle sadece elektrografiktir (subklinik) veya yenidoğanlarda görülen hareketlerden ayırt edilmesi zor olabilen gizli klinik belirtiler gösterebilmektedir [45, 46]. Bu nedenle, yenidoğan nöbetlerinin EEG ile doğrulanma ihtiyacı yaygın olarak kabul edilmektedir [45, 47].

Yenidoğan nöbetlerinin birkaç sınıflaması vardır. Şimdiye kadar en yaygın olarak kullanılan Volpe tarafından önerilen sınıflama, esas olarak motor, davranışsal ve otonomik değişiklikler ile birlikte polimorfik ve atipik klinik sonuçlara dayanmaktadır. Volpe'un sınıflamasında nöbetler; klonik, tonik, miyoklonik ve belirsiz (subtle) nöbetler olarak kategorize edilir [48, 49]. Ancak iktal video-EEG analizi, daha önce nöbet olarak bildirilen bazı klinik olayların nonpileptik olduğunu ve EEG ile doğrulanmış nöbetlerin çoğunun subklinik olduğunu ve hiçbir belirgin klinik belirti göstermediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle Mizrahi ve arkadaşları, elektroklinik perspektife sahip bir sınıflama önermişlerdir [46].

2017'de Uluslararası Epilepsi Komitesi (International League Against Epilepsy - ILAE) nöbet tipleri, epilepsi tipleri ve sendromlarını içeren bir sınıflama sistemi yayınlamıştır. Neonatal nöbetler, bu nöbet sınıflamasına göre ayrı olarak değerlendirilmiştir [50, 51]. Önerilen bu sınıflama, yenidoğan nöbetleri tanısında EEG'nin rolünü vurgulamaktadır. EEG korelasyonu olmayan nöbet benzeri hareketler nöbet olarak tanımlanmamıştır. EEG ile doğrulanan nöbetler, klinik belirtileri olan (motor veya nonmotor) ve olmayan (yalnızca elektrografik) olarak ikiye ayrılmıştır. Önemli bir nokta, nöbet tipinin “dominant” klinik özellik tarafından belirlenmesi gerektiğidir, dominant bir nöbet tipi olmayan nöbetler ardışık nöbetler olarak değerlendirilmiştir [52].

Yenidoğan nöbetlerinin klinik olarak tanınmasındaki sınırlamalara rağmen, nöbetlerin klinik olarak tanınması ve sınıflanması girişimleri, nöbetleri teşhis etmek ve onları iktal olmayan olaylardan ayırmak için kritiktir. Belirsiz (subtle) nöbetler, ILAE yenidoğan nöbet

sınıflamasında net bir konuma sahip değildir [53] ancak yenidoğanlarda çok yaygındır ve bu terim literatürde sıklıkla kullanılmaktadır [54] .

2.2.2 Volpe Yenidoğan Nöbet Sınıflaması

Volpe yenidoğan konvülsiyonlarını temel klinik özelliklere göre 4 sınıfa ayırmaktadır; Belirsiz (subtle), klonik, tonik ve myoklonik nöbetler [54] .

Belirsiz (Subtle) Nöbetler: Yenidoğan döneminde en sık görülen nöbet tipidir. Bu terim nöbetin motor, davranışsal ya da otonom özelliklerine bakılarak klonik, tonik ve myoklonik nöbet tanımlamasının yapılamadığı nöbetler için kullanılır [53]. Göz hareketleri, çiğneme, pedal çevirme hareketleri ve çeşitli otonomik belirtiler görülebilmektedir[55]. Video EEG kaydı veya klinik gözlemler yoluyla elde edilen veriler, belirsiz (subtle) nöbetlerin prematüre bebeklerde termlere göre daha yaygın olduğunu; [55] ve term bebeklerdeki bazı belirsiz (subtle) klinik özelliklerin EEG nöbet aktivitesiyle tutarlı bir şekilde ilişkili olmadığını göstermektedir[46, 56]. Preterm ve term bebeklerde en sık rastlanan ortak belirsiz (subtle) nöbet değişiklikleri oküler bulgulardır. Prematür infantta en sık fikse göz hareketleri şeklinde iken, term infantta daha çok horizontal göz hareketleri şeklindedir [54].

Apnenin epileptik kökenli olup olmadığının dikkatlice ayırt edilmesi gerekir. Epileptik olmayan apnelere ekstremitelerin ajite ve asenkron hareketleri eşlik ederken, epileptik apnelere nistagmus, oral otomatizmalar ve göz deviasyonu eşlik eder. Prematürelere özellikle bradikardinin eşlik etmediği apnelere, nöbet mutlaka akla gelmelidir [57]. Ancak, uzun süren apnelere serebral hipoksiye bağlı olarak bradikardi gözlemlenebilir [58]. Prematüre bebekte çoğu apne epizodunun kaynağı epileptik değildir[55]. Bununla birlikte, term yenidoğanlarda daha sık olarak elektriksel nöbet aktivitesi bulunmuştur [59]. Apneik nöbetler sırasında genellikle diğer belirsiz (subtle) nöbet özellikleri eşlik etmiştir [58]. Bu tür nöbetler, tanımlanması zor olduğu için gözden kaçabilir ve epileptik özellikleri olmayan atipik hareketlerin de nöbet tanısı alma olasılığı yüksektir. Bu nedenle, video EEG özellikle bu tip nöbetleri ayırt etmede faydalıdır [54].

Klonik Nöbetler: Vücudun herhangi bir bölümünü tutabilen yavaş, ritmik kasılmalar şeklinde oluşur. Fokal ya da multifokal olabilirler. Fokal klonik nöbetler yüzün bir yanı ve aynı tarafta kol ve bacakta görülür. Genellikle bilinç korunur. Multifokal nöbetler ise daha çok gezici karakterleriyle vücudun birkaç bölgesinde görülür. Birkaç segment aynı anda dahil olabilir, jeneralize bir nöbeti kabaca taklit edebilmesine rağmen kasılmalar asenkronudur. Klonik

nöbetler yenidoğandaki metabolik bozukluklara bağlı olabilir. Genellikle EEG aktivitesi ile uyumludurlar [46, 60].

Tonik Nöbetler: Fokal veya jeneralize olabilir. Jeneralize nöbetler fokal nöbet türlerinden daha yaygındır. Fokal tonik nöbetler, bir ekstremitenin asimetrik bir postürü ve gövdenin etkilenen tarafa doğru fleksiyonundan oluşur. Jeneralize nöbetler genellikle tüm ekstremitenin tonik ekstansiyonu veya nadiren üst ekstremitelerin fleksiyonu ve alt ekstremitelerin ekstansiyonu şeklinde kendini gösterir. Klonik nöbetlerin aksine, elektriksel nöbet aktivitesi EEG'de sadece % 15 oranında saptanır [61].

Miyoklonik Nöbetler: Tonik nöbetlere benzer şekilde EEG aktivitesinin nadiren saptandığı, nadir görülen, fokal, multifokal ve jeneralize olmak üzere üç alt tipi bulunan yenidoğan nöbet tipidir. Genellikle fleksör kas gruplarını tutmaları ve daha hızlı oluşum karakterleri ile klonik nöbetlerden ayrılır. Fokal nöbetler tipik olarak üst ekstremitte fleksör kaslarını içerir. Multifokal nöbetler, vücudun çeşitli bölümlerinin asenkron atımı ile karakterizedir. Jeneralize miyoklonik nöbetler, üst ve bazen alt ekstremitelerin bilateral fleksör kaslarının atımları ile karakterizedir. Bu nöbetler infantil spazmlara benzer. Fokal ve multifokal nöbetlerde elektrografik ilişki nadir olmakla birlikte, jeneralize miyoklonik nöbetlerin yaklaşık %50'sinde elektrografik ilişki vardır [46].

2.2.3 ILAE Yenidoğan Nöbet Sınıflaması

Bu sınıflamayla EEG ile doğrulanmamış nöbetler artık nöbet olarak değerlendirilmeyen epizodlar olarak sınıflandırılmıştır.

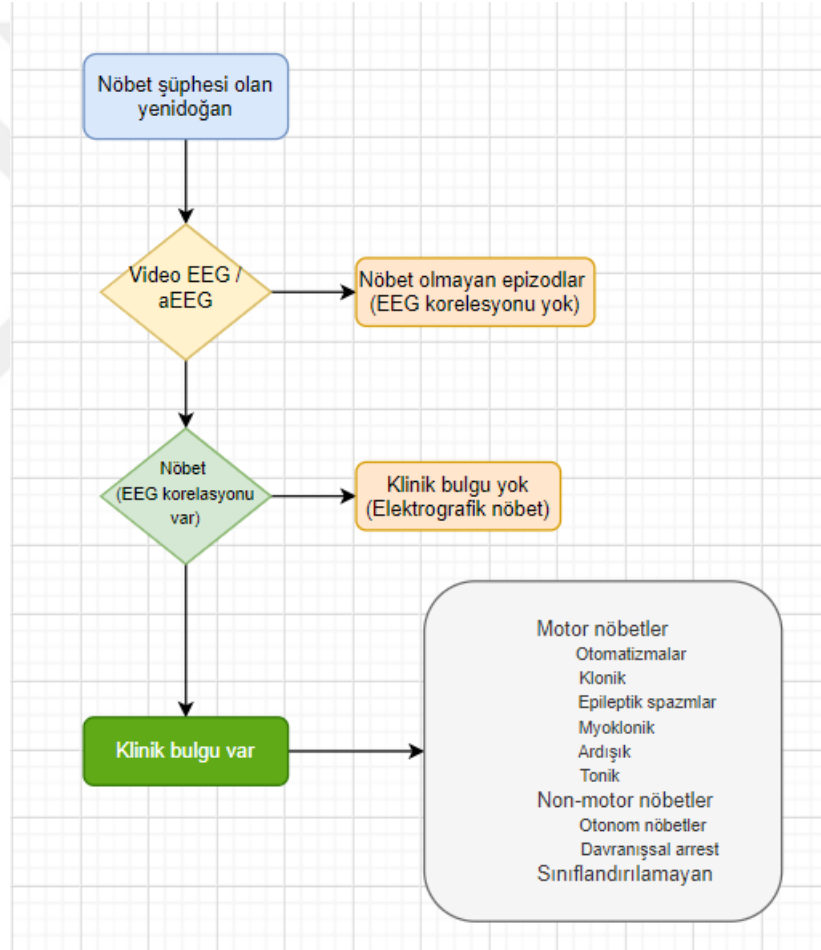
Oküler hareketler, oral-bukkal-lingual hareketler ve ekstremitte hareketleri (pedal çevirme, yüzme, kürek çekme) motor otomatizmalar kategorisinde değerlendirilmiştir [52].

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYBÜ), EEG ile uzun süreli yatak başı elektrografik izlemin sağlanabilmesiyle birlikte, klinik bağıntıları olmayan elektrografik nöbetlerin, özellikle kritik hastalığı olan yenidoğanlarda sık olduğu giderek daha fazla kabul görmüştür [52, 61, 62]. Sonuç olarak, neonatal nöbetlerin tanımı artık klinik belirtiler olsun ya da olmasın, olayların elektrografik temeline odaklanılarak yeniden gözden geçirilmiştir [52].

‘Ardışık nöbetler’ terimi, farklı zamanlarda belirti, semptom ve EEG değişikliği olan, dominant nöbet tipi olmayan nöbetler için kullanılmıştır. Genellikle nöbet esnasında veya sonrasında taraf değişikliği gibi birkaç özellik tipik olarak bir sırayla ortaya çıkar.

Non-motor otonom nöbetler; kardiyovasküler, pupiller, gastrointestinal, vazomotor ve termoregülasyon gibi otonom sinir sistemi fonksiyonlarında belirgin bir değişikliğin meydana geldiği nöbetlerdir. EEG ile doğrulanması gerekmektedir.

Davranışsal arrest tipi nöbetler, bir aktivite sırasında donma, hareketsiz kalma şeklinde oluşmaktadır. Fokal olabilir ve / veya ardından apne, diğer otonomik belirtiler ve motor nöbetler gelebilir [52].



Şekil 1. ILAE nöbet tipi sınıflaması [52]

2.2.4 Nonepileptik Hareketler

Epileptik olmayan neonatal hareketlerin sadece klinik değerlendirmeyele nöbetlerden ayırt edilmesi zor olabilir ve EEG ile değerlendirmesi gerekmektedir. Bazı iktal olmayan hareketler iyi huylu olaylardır, bazıları ise nöbet olarak değerlendirilmese de yine de anormaldir ve altta yatan beyin hasarı veya işlev bozukluğunun göstergesi olabilir [63].

Jitteriness: Jitterinessin en bilinen nedenleri; hipoksik-iskemik ensefalopati, hipokalsemi, hipoglisemi ve ilaç kesilmesidir. Jitteriness ve nöbet ayırımında dikkat edilmesi gereken özellikler; birincisi, jitterinessde oküler hareketler (yani, gözlerde sabit bakış veya deviasyon) eşlik etmez; nöbetler ise genellikle oküler olaylarla ilişkilidir. İkincisi, jitteriness bir uyarana son derece duyarlıdır; nöbetler genellikle uyarana duyarlı değildir. Üçüncüsü, jitterinessde baskın hareket tremordur (yani, değişen hareketler ritmiktir; eşit hız ve genliktedir); nöbet sırasında baskın hareket klonik jerklerdir (yani hızlı ve yavaş bileşenli hareketler). Dördüncüsü, jitterinessde ekstremiteletin ritmik hareketleri genellikle etkilenen uzvun nazikçe pasif fleksiyonu ile durdurulabilir; nöbetler ise bu manevra ile sonlanmaz. Son olarak, jitterinessde otonom değişiklikler (örn., taşikardi, kan basıncında artış, apne, kutanöz vazomotor değişiklikler, pupillerde değişiklik, tükürük veya salya artışı) eşlik etmez; nöbetlere bu otonomik değişikliklerden biri veya daha fazlası eşlik edebilir. Bu bahsedilen ayırt edici klinik özellikler, bir nöbeti taklit edebilen jitteriness dışındaki epizodik hareketlerin klinik ayırımında da yararlıdır [7].

Tremor: Yanlışlıkla klonik nöbetler olarak tanımlanabilir çünkü her ikisi de ritmik salınım hareketleriyle karakterize edilir. Tremorda, hareketin her iki fazı da aynı genlik ve hızdadır; oysa klonik bir nöbette hızlı bir hareket ve ardından daha yavaş bir geri tepme hareketi vardır. Ek olarak, tremorlar genellikle daha yüksek frekans (daha hızlı hareket) ve daha düşük genliğe (daha küçük ve daha ince hareketler) sahipken; klonik nöbetler daha yavaş frekans ve daha yüksek genlikli hareketlerle karakterizedir. Son olarak, nöbetler baskı veya fiziki müdahaleden etkilenmezlerken; tremorlar, etkilenen vücut kısmına hafif bir baskı veya yeniden konumlandırılmayla bastırılabilir. Nöbetler kendiliğinden ortaya çıkarken, tremorlar çoğunlukla kendiliğinden olsa da uyaranlarla ortaya çıkabilir [7].

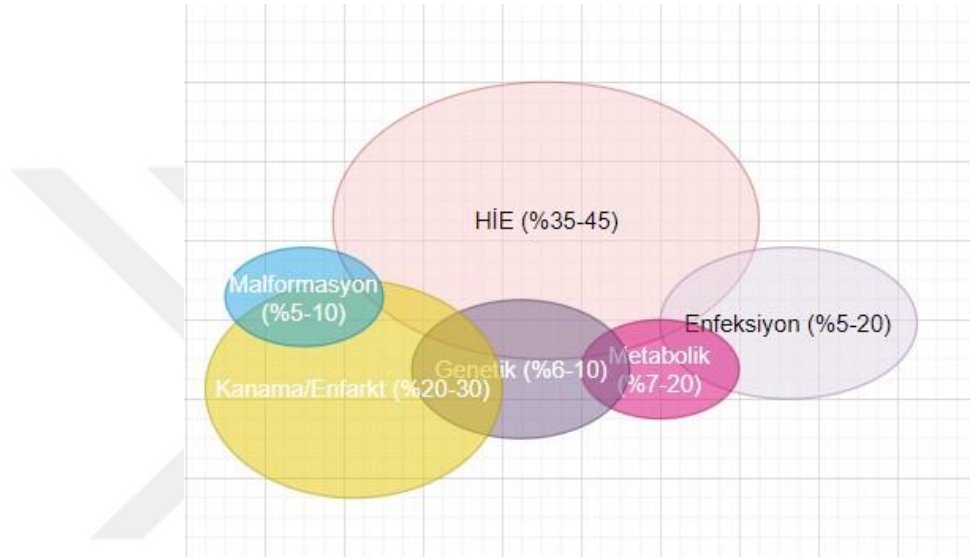
Nonepileptik Myoklonus: Nonepileptik myoklonus, benign veya patolojik olabilir. Sağlıklı prematüre bebeklerde genellikle ara sıra spontan myoklonus görülür. Benign neonatal myoklonus tipik olarak uykuda en belirgindir ve birkaç dakikaya kadar sürebilir. Bebeği

uyandırarak durdurulabildiğinden ve tipik olarak yüzü tutmadığından patolojik myoklonustan ayırt edilebilir. Epizodlar genellikle birkaç dakika veya daha fazla sürer ve sadece uyku sırasında, özellikle non-REM (non- rapid eye movement) uykuda görülür. Beşik yatağın hafifçe sallanmasıyla provoke edilebilir ve uyarılma ile aniden kesilebilir. Epizodlar sırasındaki EEG paterni iktal korelasyon göstermez ve interiktal EEG bulguları normaldir veya küçük, spesifik olmayan anormallikler gösterir. Epizodlar, benzodiazepinlerle tedavi edilerek şiddetlenebilir veya provoke edilebilir. Genellikle 2 ay içinde düzelmektedir. Nörolojik gelişim normaldir [64-66].

Hiperekpleksi: Aynı zamanda startle hastalığı veya konjenital stiffman sendromu olarak da bilinir. Hipertoni ve abartılı irkilme, yaşamın ilk saatlerinden itibaren belirgindir ve ani sarsıntılı hareketler intrauterin bile kaydedilmiştir. Tipik klinik tablo, ani oluşan dış uyaranlar ile (işitsel, görsel veya buruna dokunma, yüze hava üfleme) tekrarlayan irkilmeler, artan katılık, nöbeti taklit eden ritmik hareketler ve ara sıra apne yanıtı şeklindedir. Beslenme güçlükleri ve spazmlar yeterli beslenmeyi engelleyebilir. Gerçekten de tonik spazmlar jeneralize tonik nöbetleri taklit edebilir ve apneye yol açabileceğinden tehlikeli olabilir. EEG’de klinik durum ile ilişkili epileptik deşarjlar görülmez. [67-69].

2.3 YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ

Yenidoğanlarda nöbetler için çok sayıda etiyolojik faktör olmasına rağmen, nöbetlerin çoğundan aslında birkaç etiyoloji sorumludur. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrakraniyal kanama, intrakraniyal enfeksiyon ve gelişimsel kusurlar yenidoğan nöbetlerinde tüm nedenlerin % 80-85'inden sorumludur [54]. İLAE yenidoğan nöbet sınıflamasında etiyolojiler; HİE, yapısal nedenler, enfeksiyon, genetik nedenler, metabolik nedenler ve sebebi bilinmeyen olmak üzere altı ana başlıkta raporlanmıştır [51].



Şekil 2. Yenidoğan nöbetlerinin etiyolojik nedenleri ve sıklığı [52]

2.3.1 Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE)

Term bebeklerde nöbetlerin en sık etiyolojik nedenidir [8, 54, 70]. HİE, term bebeklerde nöbetlerin % 40-60'ını oluşturmaktadır [54, 70]. Orta-ağır HİE tanısı alan term bebeklerin % 22-64'ünde EEG ile doğrulanmış nöbetler saptanmıştır [71]. HİE'li bebeklerde meydana gelen nöbetler, nörogelişimsel problemlere katkıda bulunabilir. Nöbetlerin erken tanınması ve tedavisi bu bebeklere bakan klinisyen tarafından genellikle bir öncelik olarak görülür [72, 73]. HİE'ye bağlı nöbetler ağırlıklı olarak ilk 24 saat içinde meydana gelir [8, 54] ve doğum öncesi sorun olmadıkça yaşamın ilk 6 saatinde görülme ihtimali düşüktür [74].

HİE'li bebekler için artık bir standart bakım olan terapötik hipoterminin kullanımı, muhtemelen HİE'nin klinik belirtilerini değiştirecektir. Low ve ark. tarafından orta derecede

HİE nedeniyle hipotermi tedavisi uygulanan bebeklerde elektrografik nöbet yükünde önemli bir azalma olduğu doğrulanmıştır [75].

2.3.2 Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler bozukluklar, neonatal nöbetlerin ikinci en sık nedenidir[8, 54]. İnme insidansının 1600-5000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir [76]. Fokal serebral iskeminin ve ardından gelen enfarktüsün nedeni, arteriyel damarlarda in situ tromboz veya plasenta veya kalpten emboli olabilir. Serebral sinovenöz tromboz genellikle ya üst sagittal sinüsü ya da transvers sinüsü (veya her ikisini) içerir. Perinatal enfarktüs için risk faktörleri oligohidramniyos, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, preeklampsi gibi maternal faktörler ve 1. dakikadaki düşük Apgar skorudur [77-79]. Trombofilik anormalliklerin de inme riskini arttırması muhtemeldir [80]. Plasental anormallikler, bebekte pıhtılaşma bozuklukları (Protein S, Protein C eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu), kalp anormallikleri (PDA, kalp cerrahisi) ve sistemik enfeksiyonlar, inme riskini arttırdığı düşünülen diğer faktörlerdir. Daha güncel çalışmalar ise, maternal sigara içimi, maternal ateş, APGAR skoru (5 dakika) <7, hipoglisemi ve erken başlangıçlı sepsis / menenjitin, inme ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir [81, 82].

3. ve 4. derece intrakranial kanama (İKK), özellikle yaşamın ilk 3 gününde preterm infantlarda nöbetlerin en önemli nedenidir [54]. Sheth ve arkadaşları tarafından bildirilen nöbetleri olan 356 yenidoğandan oluşan bir seride, nöbet geçiren bebeklerin % 16'sında intrakraniyal kanama kaydedilmiş, nöbeti olmayan bebeklerde bu oran % 2.3 olarak saptanmıştır [70]. İntrakranial kanama insidansı gebeliğin 30. haftasından küçük bebeklerde en yüksektir. Nöbetlerin EEG ile doğrulandığı başka bir seride, preterm bebeklerin % 45'inde yüksek dereceli İKK görülmüştür [83].

Primer subaraknoid kanamalar genellikle önemli klinik öneme sahip değildir ve uzun vadeli herhangi bir sekel olmaksızın düzelir. Term bebeklerde, büyük subaraknoid kanamalar bazen nöbetlere neden olabilir ve bu nöbetler yaşamın ikinci gününde ortaya çıkma eğilimindedir[54]. Bu bebekler nöbetler arasında klinik olarak iyi kalma eğilimindedir ve prognoz mükemmeldir. Subdural kanamalar, asemptomatik bebeklerin %8'i kadarında bulunur. Daha büyük subdural kanamalar nöbetlere neden olabilir, travmatik doğumla ilişkili olabilir ve spontan rezolüsyon ihtimali yüksektir. Nöroşirürji müdahalesi nadiren gereklidir [84].

2.3.3 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

SSS enfeksiyonları nöbet geçiren bebeklerin yaklaşık %5-10'unda mevcuttur [54, 70]. Enfeksiyon en sık menenjit şeklindedir, ancak özellikle herpes simpleks virüsüne bağlı viral meningoensefalit de iyi bilinen bir diğer nedendir. Grup B streptokoklar ve E. Coli gibi bakteriler, virüsler (herpes simpleks virüsü ve sitomegalovirüs) ve ayrıca mantar ve intrauterin toksoplazma da neden olabilir [85]. Maternal ve neonatal antimikrobiyal stratejilerdeki gelişmeler, nöbetlere neden olan SSS enfeksiyonlarında belirgin bir azalmaya yol açmıştır. Bununla birlikte, nöbet geçiren tüm yenidoğanlara, bu enfeksiyonların tedavi edilebilir doğası ışığında tanıyı doğrulamak veya dışlamak için lomber ponksiyon uygulanmalıdır [86].

2.3.4 Yapısal Malformasyonlar

Yapısal malformasyonlar, yenidoğan nöbetlerinin %5-9'unu oluşturur [8, 70]. Tuberoskleroz, fokal kortikal displazi, hemimegalensefali, lizensefali, subkortikal bant heterotopi, periventriküler nodüler heterotopi, şizensefali ve polimikrogiri en sık olarak görülen yapısal malformasyonlardır. Bu bozukluklarda genellikle nörolojik gelişimde gerilik daha ağır olarak görülmektedir. Önceki varsayımların aksine, bu bozuklukların çoğunun genetik bir temeli olduğu düşünülmemekle birlikte, intrauterin enfeksiyon veya iskemi gibi çevresel nedenler olasıdır. Bu nedenle, bozukluğu tanımak ve tespit etmek, ebeveynlere sonraki gebeliklerde danışmanlık yapmak için hayati olacaktır [86].

2.3.5 Geçici Metabolik Bozukluklar

Hipoglisemi: Hipoglisemi, genellikle preterm veya SGA bebeklerde görülen önemli bir metabolik problemdir, ancak aynı zamanda hasta term bebeklerde ve diyabetli annelerden doğan bebeklerde de görülür. Nöbetler, hipoglisemide akut bir nörolojik disfonksiyona işaret eder [87]. Tekgül ve ark. tarafından bildirilen seride, nöbeti olan yenidoğanların % 3'ünde hipogliseminin neden olduğu saptanmıştır [8].

Hipokalsemi/ Hipomagnezemi: Hipokalsemi yenidoğan döneminde erken (2-3 gün) veya geç (1-2 hafta) ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı hipokalsemi, DDA bebeklerde ve diyabetik annelerden doğan bebeklerde görülür. Nöbet geçiren tüm bebeklerin yaklaşık%1'inin ana neden olarak hipokalsemiye sahip olduğu düşünülmektedir. Geç başlangıçlı hipokalsemi günümüzde nadirdir, daha önceden bebekleri beslemek için yüksek fosfat içeren sentetik preparatlar veya inek sütü kullanıldığında yaygın olarak karşılaşılabilmektedir.

Endokrinopatiler (maternal hiperparatiroidizm), maternal D vitamini eksikliği veya Di George sendromu geç başlangıçlı hipokalseminin ana nedenleridir. Neonatal nöbetlerin bir nedeni olarak primer hipomagnezemi çok nadirdir ve sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir [54, 86].

Hipernatremi/ Hiponatremi: Sodyumu etkileyen geçici metabolik bozukluklar, aşırı preterm veya ÇDDA bebeklerde yaygındır ve az bir kısmında nöbetlere neden olabilir. Bunlar kolayca tanımlanabilir ve uygun sıvı yönetimi erken çözüm sağlar. Şiddetli ve uzun sürerse, uzun vadeli nörogelişimsel sorunlara yol açabilir. Yetersiz anne sütünden kaynaklanan geçici hipernatremi, term bebeklerde görülebilmektedir ancak nadiren nöbetlere neden olur. Emzirmenin tam olarak yerleşmesinden önce hastaneden erken taburcu olan bebeklerde şiddetli hipernatremi daha yaygın görünmektedir. Hipernatremide meydana gelen nöbetler, genellikle hipotonik solüsyonlar ile dengesizliğin düzeltilmesi sırasında meydana gelir [54].

2.3.6 Doğumsal Metabolik Bozukluklar

Doğumsal metabolik bozukluklar genellikle beslenme güçlüğü, letarji, nöbet gibi bulgular ve artmış anyon açıklıklı metabolik asidoz, hipoglisemi, ketonüri veya hiperamonyemi gibi biyokimyasal anormalliklerle görülebilmektedir. Tedaviyi başlatmak ve irreversibl nörolojik ve bilişsel hasarı önlemek için hızlı bir teşhis zorunludur [86].

Van Hove ve ark., yenidoğanlarda epilepsinin metabolik nedenlerini üç farklı kategoriye ayırmaktadır: [88]

1) Nörotransmitter metabolizmasında bozukluk

- Nonketotik hiperglisinemi
- Pridoksin bağımlı epilepsi
- Folinik asid yanıtı epilepsi

2) Enerji üretimindeki bozukluklar

- Piruvat dehidrogenaz eksikliği
- Glukoz transporter eksikliği
- Biotinidaz eksikliği
- Mitokondriyal oksidatif sistem bozukluğu: Leigh Hastalığı, Alpers Hastalığı
- Sülfid oksidaz eksikliği

3) Biyosentez defektler,

- Peroksizomal hastalıklar
- Konjenital glikozilasyon bozuklukları

- Kolesterol sentez bozuklukları: Smith-Lemli-Opitz sendromu

Sık karşılaşılan doğumsal metabolizma bozukluklarının bazıları aşağıda açıklanmaktadır.

Pridoksin bağımlı epilepsi : Klasik olarak yaşamın ilk birkaç gününde inatçı nöbetlerle ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır [89]. Nöbetler, intravenöz pridoksine dakikalar içinde yanıt verir ve nöbetlerin tekrarını önlemek için piridoksin ile uzun süreli tedavi gerektirir. Pridoksinin kesilmesinden sonraki günler içinde nöbetler tekrarlamaya başladığında teşhis konur. Pridoksin bağımlılığı nadirdir ve geleneksel antikonvülzanlara dirençli nöbetleri ve anormal EEG'si olan bir yenidoğanda ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır.

Glisin Ensefalopatisi (Neonatal nonketotik hiperglisinemi): Bu doğuştan metabolik bozukluk, genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü gününde nöbetlerle ortaya çıkan (dokunmayla ve ağrılı uyaranlarla ortaya çıkan miyoklonus) erken bir miyoklonik ensefalopatidir. EEG, neredeyse normal bir zemin aktivitesine ek olarak olağandışı periyodik deşarjlar gösterir [90].

Glukoz Transporter Tip 1 Eksiliği Sendromu : Yaşamın ilk üç ayında başlayan, değişken nöbet tipi, mikrosefali ve daha sonra yaşamın ilk yılında ensefalopati gelişen, nadir görülen bir yenidoğan nöbet nedenidir [91].

2.3.7 Yenidoğan Epilepsi Sendromları

Benign İdiyopatik Yenidoğan Konvülsiyonları (5.gün nöbetleri): Sağlıklı yenidoğanlarda yaklaşık yaşamın beşinci gününde (1. gün ile 7. gün arasında; sıklıkla (%90) 4. gün ile 6. gün arasında) ortaya çıkar. Etiyoloji bilinmemektedir. Nöbetler kloniktir, çoğunlukla parsiyel ve / veya apneiktir [92]. Tedavi gerekli olmayabilir, ancak teşhis diğer olası nedenlerin dışlanması ile konur. Nöbetler genellikle birkaç gün içinde geçer. Prognoz iyidir, ancak hafif nörolojik gelişim geriliği riskinde artış bildirilmiştir [93, 94].

Benign Familyal Yenidoğan Nöbetleri: Yaşamın ilk haftasında meydana gelen nöbetlerle karakterize, otozomal dominant kalıtmı ailesel bir sendromdur. Voltaj kapılı potasyum kanalı genlerinde (çoğu vakada 20q13.3, daha az sayıda vakada 8q24) mutasyon mevcuttur [54, 95, 96]. Nöbetler çoğunlukla kloniktir, bazen apne nöbetlere eşlik edebilir; tonik nöbetler nadiren tarif edilmiştir. Bozukluk kendi kendini sınırlar ve nöbetlerin çoğu yaşamın

altı ayına kadar geçme eğilimindedir [54, 96]. Doğum ile nöbetlerin başlangıcı arasında nöbetsiz bir dönem mevcut olup normal fizik muayene, biyokimyasal ve nörogörüntüleme anormalliklerinin olmaması ve spesifik EEG bulgularının olmaması ile karakterizedir. Prognozu iyidir, ancak sekonder epilepsi gelişebilir [91]. Daha sonraki yıllarda %10-15 sıklığında antikonvülsan tedaviye ihtiyaç duyan afebril nöbetler görülebilir [54, 97].

Erken Miyoklonik Ensefalopati : Erken miyoklonik ensefalopati, genellikle konjenital metabolik bozukluklar ile ilişkili bir sendromdur, ancak serebral malformasyonlar da bildirilmiştir. Zemin ritmi EEG aktivitesi anormal bir şekilde hem uyanırken hem de uykuda 3-10 saniyelik periyotlarla dönüşümlü olarak 1-5 saniye süren kompleks burst diken ve keskin dalgalardan oluşur. EEG daha sonra atipik hipsaritmiye doğru gelişir. Nöbetler tedaviye dirençlidir, ancak adrenokortikotropik hormonun (ACTH) bazı geçici etkileri olabilir. Tüm bebekler nörolojik olarak ciddi şekilde anormaldir ve yarısı bir yaşından önce ölür.

Erken İnfantil Burst Supresyon Paternli Epileptik Ensefalopati (Ohtahara sendromu) : Genellikle ilk 3 ay içinde, genellikle kümeler halinde sık tonik spazmlarla (günde 100-300) karakterizedir [98]. Parsiyel motor nöbetler de meydana gelebilir. EEG hem uykuda hem de uyanırken burst supresyon paterni ile karakterizedir. Asimetrik olabilir. Nöbetler sırasında asenkronizasyon görülür. Bu sendrom genellikle serebral malformasyonlarla ilişkilidir, örn. Aicardi sendromu veya porenselali. Nöbetler tedaviye dirençlidir, ancak ACTH'nin bazı geçici etkileri olabilir. Prognoz kötüdür, ancak erken miyoklonik ensefalopatiden daha iyi prognoz gösterebilir. İnfantil spazmlara gidiş yaygındır.

2.4 YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI

Yenidoğan nöbetlerinde ilk aşama nöbetin kontrol altına alınmasıdır. Ardından etiyolojiye yönelik incelemeler ve ayırıcı tanıları vakit kaybetmeden yapılmalıdır. Hastanın prenatal, natal, postnatal dönem hikayesi dikkatlice incelenmelidir. Aile öyküsünde akraba evliliği, ailede özellikle yenidoğan döneminde nöbet geçirmiş birey varlığı, kardeş ölüm öyküsü kesinlikle sorgulanmalıdır. Detaylı bir fizik muayene ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Vital bulguları, ağırlığı, boyu, baş çevresi, fontanel boyutları, fontanel bombeliği kesinlikle not edilmelidir. Nörolojik muayenede; bilinç durumu, çevre ile ilişkisi, kraniyal sinir muayenesi, spontan hareketleri ve tonusu, tendon refleksleri ve ilkel refleksleri ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, özellikle taraf farkı açısından kontrol edilmelidir. Kan glukoz düzeyi, tam

kan sayımı, tam idrar tetkiki, serum elektrolitleri, kan ve idrar kültürü, kraniyal ultrasonografi ve EEG her yenidoğanda ilk planda istenecek tetkikler olması gerekmektedir. Etiyolojinin aydınlatılmadığı durumlarda metabolik tetkikler ve serolojik testler planlanmalı; nöbet devam ediyor ise kraniyal ultrasonografi normal olsa bile, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile ileri görüntüleme yapılmalıdır [99, 100].

Yenidoğan nöbetlerinin teşhisi zordur. Klinik olarak nöbetin tespit durumu hem aşırı hem de eksik tanıya yol açabilir [6]. Klasik tonik, klonik ve miyoklonik nöbetler dışında, yenidoğanlar göz deviasyonları, göz kırpma, sabit bakma, çiğneme, emme, pedal çevirme ve bacak hareketleri, apne ve kan basıncı değişiklikleri gibi çok çeşitli belirsiz (subtle) nöbet sergileyebilirler [101].

EEG ile şüpheli klinik nöbetlerin sadece küçük bir kısmı doğrulanırken, elektrografik nöbetlerin %80-90 kadarlık bir kısmına klinik bulgular eşlik etmeyebilir[17, 102] . HİE'li yenidoğanlarda sadece elektrografik nöbeti olanlarla sadece klinik nöbeti olanlara uygulanan tedavinin etkinliği kıyaslandığında (40mg/kg'a fenobarbitalin ardından 20 mg/kg fenitoin ve 3.seçenek olarak bolus ya da infüzyon olarak midazolam uygulanması) elektrografik nöbet aktivitesi nedeniyle tedavi edilen yenidoğanlarda nöbet yükünün önemli ölçüde azaldığı gösterildi [103].

Yenidoğan nöbetlerinin güvenilir teşhisi, tüm neonatal nöbetlerin tanısında ve antikonvülsan etkinliğin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen EEG monitörizasyonu kullanılarak yapılabilir [6]. EEG monitorizasyonun amacı, özellikle HİE, inme, infantil epileptik ensefalopati ve konjenital metabolik hastalıklar için nöbet etiyojisinin ayırıcı tanısına kadar uzanır [104]. Nöbet veya şüpheli klinik nöbet riski bulunan yenidoğanlarda çok kanallı EEG monitörizasyonu, tanıyı doğrulamak ve sonuçları optimize etmek için hızla uygulanmalıdır [105]. Altta yatan nöbet patolojisini belirlemek için laboratuvar testleri ve manyetik rezonans görüntüleme de gerekebilir [106].

2.5 YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TEDAVİ

Yenidoğan nöbetlerinden şüphelenildiğinde hipoglisemi veya elektrolit bozuklukları gibi tedavi edilebilir altta yatan nedenler açısından hızla değerlendirme yapılmalıdır [107]. AEİ (antiepileptik ilaçlar) daha sonra nöbet nedeninden bağımsız olarak klinik tercihlere göre uygulanır. AEİ, nöbet yokluğunda uygulandıklarında herhangi bir olumlu etkisi için yeterli kanıt olmaması nedeniyle, yalnızca nöbet aktivitesi doğrulandıktan sonra başlatılmalıdır [108].

Klinik nöbet durumunda yeterli hava yolu desteğinin sağlanması ve kan glukoz düzeyi kontrolü, nöbetin acil ve etkin bir tedavi ile durdurulması ve tekrarının önlenmesi sağlandıktan sonra, etiyolojik nedenin tespiti ve tedavisi gerekmektedir [99].

Hipoglisemik nöbet anında 2ml/kg'dan %10'luk glukoz IV yolla verilip, 6-8 mg/kg/dk glukoz perfüzyon hızı sağlanmalıdır. Daha sonraki takiplerinde hastanın hipoglisemisi bulunmasa da dirençli hipoglisemilere yol açan metabolik bozukluklar gibi durumlar düşünüldüğünde, kan şekerinin normalin üst sınırında tutulması önerilmektedir [108]

Nöbet etiyolojisinde hipokalsemi saptanan yenidoğanlara %10 kalsiyum glukonat, intravenöz 2 mL/kg doz uygulanır. Hipomagnezemi mevcudiyetinde ise, %50'lik magnezyum sülfat 0.2 mL/kg intramüsküler olarak uygulanır. Magnezyum tedavisi sırasında nöromüsküler blok yapıcı etkisi unutulmamalı ve monitörizasyon yapılmalıdır [105].

2.5.1 Antiepileptik İlaç Tedavisini Başlatma Kararı ve İlaç Seçimi

Hava yolu ve kardiyovasküler desteğin ilk yönetiminden sonra etiyolojiye göre de karar verilmesi gereken durum AEİ tedavisinin başlatılıp başlatılmayacağıdır. Göz önünde bulundurulması gereken faktörler nöbet süresi ve ciddiyeti ile nöbet etiyolojisidir. Örneğin, geçici elektrolit veya glikoz anormallikleri nedeniyle kısa süreli nöbet geçiren yenidoğanlar, AEİ ile acil tedavi gerektirmezken, diğer etiyolojilere bağlı nöbetler, özellikle uzun sürdülse, AEİ ile uygun şekilde tedavi edilir [109].

EEG ile doğrulaması olsun ya da olmasın klinik olarak belirgin nöbetleri tedavi etmek yaygın bir yaklaşım olmuştur. Bu yaklaşım gerçek nöbetleri doğru veya yeterli şekilde tedavi etmez; klinik olarak nöbet benzeri hareketleri EEG değişiklikleri ile ilişkili olmayan (yani, gerçekten nöbet olmayan) bebekler potansiyel olarak yan etkisi olabilecek ilaçlara gereksiz yere maruz kalırken, klinik olarak gizli veya gerçekten subklinik nöbetleri olan yenidoğanlar ise yetersiz bir şekilde tedavi edilmektedir [103]. Bu nedenle EEG, neonatal nöbetlerin tanı ve tedavisinde kritiktir.

Nöbet sıklığına ve hastanın özelliklerine göre birinci basamak ve ikinci basamak AEİ seçimi ve dozajına yönelik bir yaklaşım Şekil 3'te özetlenmiştir. Geleneksel strateji, daha sonra idame tedavide de kullanılabilen bir ilaçla nöbetleri hızlı bir şekilde tedavi etmektir [109].

Pridoksin ve pridoksal-5'-fosfat (PLP) alışmaları, özellikle nöbetlerin nedeni bilinmiyorsa, konvansiyonel AEİ'ye dirençli nöbetleri olan yenidoğanlarda düşünülmelidir [109] .

şekil 3'te yenidoğan nöbetlerinde 1.basamak ve 2.basamak tedavi yaklaşımı görülmektedir.





Şekil 3. Yenidoğan nöbetlerinde 1.basamak ve 2.basamak tedavi yaklaşımı [109]

2.5.2 Antiepileptik İlaçlar

Fenobarbital : Çoğunlukla başlangıç olarak en çok tercih edilen ilaçtır [110, 111]. Nöbet geçiren bir yenidoğanda hipoglisemi mevcut değil ise, fenobarbital 20-30 mg/kg dozunda, intravenöz infüzyon ile hastanın solunumu yakından takip edilerek 15-20 dk. süresinde uygulanmalıdır. Nöbetin devamı durumunda 5 – 10 mg/kg ek dozlar ile toplam 40 mg/kg doza ulaşılabilir. Fenobarbitalin hedef serum konsantrasyonu 40-50mikrogram/mL'dir. Klinik çalışmalarda bebeklerde nöbetlerin fenobarbital ile %43 - 70 oranında durdurulduğunu ortaya koymuştur [112].

Fenobarbital, karaciğer ve böbrek tarafından elimine edilir; bu nedenle, hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) gibi, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş bebeklerde, azalmış bir eliminasyon kapasitesi olabileceğinden standart dozlama ile toksisite gelişebilir. Hipotermi tedavisi, fenobarbital klirensini azaltabilse de, yükleme veya başlangıç idame dozlamasında herhangi bir değişiklik gerekli değildir [113, 114].

Fenitoin: Ön ilaç fosfenitoinin daha az yan etki riskine sahip, hızlı intravenöz yükleme için tercih edilen formülasyonudur. Bununla birlikte hipotansiyon ve kardiyak aritmiler bir risk olmaya devam etmektedir ve kardiyak monitorizasyon gereklidir. Bu gibi yan etkilerinden kaçınmak için fenitoinin uygulama hızı 1 mg/kg/dk üzerinde olmamalıdır. 10-20 mg / kg yükleme dozu genellikle etkilidir ve 5-8 mg/kg/gün idame dozu ile devam edilebilir [109, 115].

Levetirasetam: Yenidoğan nöbet tedavisi için levetirasetamın farmakokinetik ve güvenlik profili tam olarak anlaşılmamıştır ve daha büyük çocuklar ve yetişkinlerden farklı olabilir [116-119]. Literatürde bildirilen levetirasetam dozlarının aralığı çok geniştir (10 ila 60 mg / kg / gün) [116, 117, 120]. Refrakter neonatal nöbet durumunda kullanıldığında, 40-60 mg/kg intravenöz levetirasetam yüklemesinin ardından üç bölünmüş dozda 40 ila 60 mg/kg/gün intravenöz idame dozu önerilmektedir [118, 119].

Lidokain: Lidokain tipik olarak ilk bolus dozu 2 mg/kg olarak 10 dakikada uygulanır, ardından 4 saat boyunca 7 mg/kg/saat sürekli infüzyon ve sonraki 24 saat boyunca her 12 saatte bir doz %50 azaltılır (yani ikinci 12 saatte 3,5 mg/kg/saat, ardından üçüncü 12 saatte 1.75 mg/kg/saat). İatrojenik aritmi riskini en aza indirmek için maksimum lidokain infüzyon süresi 48 saattir, ancak en son yayınlar 30 saatten daha az süreli tercih edildiğini göstermektedir [121, 122].

İntravenöz lidokain uygulaması aritmojenik olabilir ve elektrokardiyogram (EKG), nabız sayısı ve kan basıncının sürekli noninvazif izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca lidokain, doğuştan kalp hastalığı olan bebeklerde ve aritmi riskinin artması nedeniyle halihazırda fenitoin / fosfenitoin almış olanlarda kontrendikedir [123].

Midazolam: Midazolam tipik olarak 0,15 mg/kg bolus olarak verilir ve ardından 1 mcg/kg/dk doz ile başlayarak ve nöbet durumuna göre titre edilerek uygulanır [124].

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 kullanımını sınırlıdır [105].

2.6 YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE PROGNOZ

Yenidoğanlarda akut semptomatik nöbetlerin prognozu esas olarak nöbetlerin etiyojisine göre belirlenir [125]. Yenidoğan nöbetleriyle ilişkili yüksek bir erken ölüm insidansı (%15 ila 20) vardır [47]. Erken ölüm için risk faktörleri HİE ve yoğun nöbet yüküdür. Mortalite, preterm yenidoğanlar arasında daha da yaygındır, ölüm oranları %25 ile 35 arasında değişmektedir [126-128]. Hayatta kalanlar arasında bile, özellikle serebral palsy ve yaygın gelişimsel gerilik geliştirenler için, çocukluk boyunca yüksek bir ölüm riski vardır.

Nörolojik bozukluk, gelişimsel gecikme ve postneonatal epilepsi sağ kalanlar arasında yaygındır [129-134]. 17 ay ile 10 yaş arasında değişen takip çalışmalarında aşağıdaki uzun vadeli sonuçlar bildirilmiştir: [129-132],

- Nörolojik muayenede anormallik (%42-59)
- Yaygın gelişme geriliği (%55) [130]
- Mental retardasyon (%20 ila 40) [131, 132]
- Serebral palsy (%25 ila 43) [131, 132, 135]
- Öğrenme güçlüğü (%27) [132]
- Normal nörolojik muayene (%22-35) [129]
- Epilepsi (%20 ila 30)

2.6.1 Postneonatal Epilepsi

Postneonatal epilepsi, neonatal nöbetler sonrası yaşayanların %20-30'unda görülür [129-132, 136] ve sık nöbet geçirme veya status epileptikus gibi SSS disfonksiyonu için nispeten yüksek risk faktörlerine sahip popülasyonlar arasında %56'ya varan oranlar bildirilmiştir [110, 137]. Nöbetler postneonatal dönemde ortaya çıktığında, genellikle yaşamın ilk 6-9 ayı içinde ortaya çıkar [132, 136]. Ancak risk erken çocukluk dönemine kadar devam eder [138].

Neonatal nöbetlerden sağ kalanlarda postneonatal epilepsi sendromları genellikle semptomatik nöbetlerin altında yatan etiyolojiyi yansıtır. Örnek olarak, fokal beyin lezyonu olan bir çocuk büyük olasılıkla fokal epilepsi geliştirirken, yaygın beyin hasarı olan bir çocuk jeneralize epilepsi geliştirebilir [139]. Hayatta kalanlar arasında nispeten yüksek oranda West Sendromu (infantil spazmlar, hipsaritmi ve gelişimsel gecikme) bildirilmiştir [132, 135, 140].

Postneonatal epilepsi için risk faktörleri:

- Neonatal status epileptikus
- Yenidoğan nöbetlerini kontrol etmek için birden fazla AEİ gereksinimi
- Fokal klonik veya fokal tonik dışındaki nöbet tipi
- Anormal nörogörüntüleme
- Düşük doğum ağırlığı
- Multifokal (fokala kıyasla) neonatal nöbetler
- Kontralateral hemisfere yayılmış nöbet
- EEG'de tekrar eden anormal interiktal zemin ritmi
- Erken çocukluk döneminde serebral palsi teşhisi

Bugüne kadar post-neonatal epilepsiyi önlemeye yönelik potansiyel olarak tek koruyucu müdahale, HİE'li yenidoğanlar için terapötik hipotermidir. Bir çalışmada, normotermi ile

karşılaştırıldığında terapötik hipotermi ile tedavi edilen yenidoğanlar arasında postneonatal epilepsi oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir (% 19 'a 40 oranında) [141].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Temmuz 2012-Temmuz 2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tetkik ve tedavi edilen ve 0-28 gün arası dönemde nöbet geçiren 217 olgu alındı. Çalışma için 20/08/2020 tarih ve 649 sayılı etik kurul onayı alındı.

Dahil etme kriterleri: Nöbetlerin tanısı klinik gözlem ile konuldu. EEG ile doğrulanmış olma şartı aranmadı. Nöbetler Volpe yenidoğan nöbet sınıflaması temel alınarak nöbet etiyojisi ve nöbet tipi açısından sınıflandırıldı.

Dışlama kriterleri: Dışarıdan uyarı ile oluşan klonus, kaba tremor gibi hareketler, EEG ile desteklenmediği takdirde çalışmaya alınmadı.

Yenidoğan nöbetlerinin etiyojisini belirleyebilmek için çalışma protokolünde sırasıyla aşağıdaki bilgilere yer verildi:

- Olguların kimlik bilgileri,
- Yatış ve çıkış tarihleri, hasta kayıt numarası, telefon numarası, yatış süresi, yatış nedeni, taburculuk şekli gibi kayıt bilgileri,
- Anne-baba akrabalığı, ailede metabolik, kronik ya da önemli hastalık öyküsünün olup olmadığı, kardeşlerinde veya ailelerinde febril veya afebril nöbet öyküleri, gebelik şekli, gebelik sırasında ilaç (folik asit, demir gibi anneye verilen vitamin ilaçları dışında analjezik, antibiyotik, antikonvülzanlar, antikoagülanlar, antihipertansif ilaçlar gibi benzer ilaçlar), radyasyon, sigara ve alkol kullanımı, enfeksiyon, diyabet veya hipertansiyon gibi hastalık geçirip geçirmediği konusunda antenatal özellikleri,
- 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,
- Geçirilen nöbetin semiyolojik sınıflaması (Volpe nöbet sınıflaması), nöbet yaşı, nöbetin yayılımı, sayısı, status epileptikus varlığı, sıklığı, süresi ve nasıl durdurulduğuna ait bilgiler,

- Belirlenen etiyolojik tanılar ve hastanın çıkış durumu, taburculuk öncesi nörolojik muayene bulguları ve takiplerindeki nörolojik muayene kayıtları,
- Önceden bilinen ve/veya eşlik eden nöbet etiyolojisi için önemi olabilecek nörolojik muayene bulgularının varlığı, yatış esnasında ilk yapılan muayenede saptanan vital bulguları ve tüm patolojik bulgular, göz dibi muayenesi, nöbeti tetikleyebilecek enfeksiyon bulguları, olguların bilinç durumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kardiyopulmoner resusitasyon ihtiyacı,
- Kan glukoz düzeyi, hemogram, serum sodyum, kalsiyum, potasyum, klor, üre, kreatinin, AST, ALT, kantitatif CRP düzeyleri,
- Her olguya uygulanmayan ince tabaka kromatografisi ile idrar ve kan aminoasitleri tetkiki, TORCH grubu enfeksiyonlara ait belirleyicilerin taranması, EEG, kan gazları tetkiki, tam idrar tetkiki, Direkt Coombs, TümGen İncelemesi gibi diğer özel testlerin sonuçları,
- Lomber ponksiyon uygulanan olgularda eşzamanlı kan ve beyin omurilik sıvısında glukoz oranı, beyin-omurilik sıvısının mikroskopik, biyokimyasal ve bakteriyolojik incelemeleri,
- Olgulara uygulanan AEİ sayısı, sırası, içeriği, taburculuk sırasında reçete edilmesi,
- Olguların nöroradyolojik görüntüleme raporları,
- Metabolik bir hastalık düşünülen olgularda gönderilen tandem MS, idrar – kan aminoasitleri, kan gazı, amonyak gibi tetkikler,

Bilgiler hastane bazlı bilgisayarlı medikal kayıt sistemimizden toplandı. Herhangi bir bilgi eksikliğinin olması durumunda, orijinal medikal kayıtlar incelendi.

Olgular gestasyonel haftasına (GH) göre ileri derecede preterm (<32.GH), orta derecede preterm (32-35.GH arası doğan bebekler), sınırdaki preterm (36-37.GH arası doğan bebekler) ve term (>37.GH) olarak kaydedildi.

Doğum ağırlığı 4000 gram üstü doğal olgularımız literatüre uygun olarak fazla doğum ağırlığında, 2500-4000 gram arası doğan olgularımız normal doğum ağırlığında, 1500-2500 arasında doğanlar düşük doğum ağırlığında, 1000-1500 g arası doğanlar çok düşük doğum ağırlığında, 1000 g altı doğanlar ileri derece düşük doğum ağırlığında olarak kaydedildi.

Nörolojik muayenede bebeğin göz teması ve takibi, kas tonusu, motor aktivitesi ve yenidoğan refleksleri değerlendirildi. Muayene sonuçları normal ve anormal nörolojik muayene şeklinde gruplandırıldı.

Perinatal asfiksi tanısı ACOG (American College of Obstetrics and Gynaecology) kriterlerine göre aşağıdaki kriterlere göre konuldu: [142]

- Umbilikal arter kan örneğinde belirgin metabolik ya da mikst asidemi (pH<7.0 ve Baz açığı> -12 mmol/L)
- 5.dakika APGAR skorunun 0-3 arasında olması
- Neonatal nörolojik sekel varlığı (nöbet, koma, hipotonisite vb.)
- Çoklu organ tutulumu (böbrek, akciğer, karaciğer, kalp vb.)

Perinatal asfiksi tanısı konulan olgular Sarnat-Sarnat sınıflamasına göre aşağıdaki şekilde derecelendirildi: [143]

- Evre 1: Alert, artmış derin tendon refleksi, iritabilite, midriazis
- Evre 2: Letarji, hipotonisite, miyozis, bradikardi, nöbet
- Evre 3: Belirgin derecede hipotonisite, azalmış derin tendon refleksi, oldukça anormal EEG

İntraventriküler kanama Papile ve ark. tarafından oluşturulan sınıflamaya göre aşağıdaki kriterle göre sınıflandırıldı: [144]

- Evre 1: Germinal matrikse sınırlı subependimal kanama
- Evre 2: Ventrikül dilatasyonu olmayan ve ventrikülde %50'den daha az oranda yayılan intraventriküler kanama
- Evre 3: Ventriküler dilatasyon yapan intraventriküler kanama
- Evre 4: Çevre beyaz cevheri içine alan intraventriküler kanama

Olgular yenidoğan hipoglisemisi için APA'nın (Amerikan Pediatri Akademisi) aşağıdaki belirlediği kriterlere göre değerlendirildi:[145, 146]

- Semptomatik hastada (jitteriness, tremor, hipotonisite, apne, bradikardi, emme güçlüğü, hipotermi, nöbet) yaşamın ilk 48 saatinde <50mg/dL, 48 saatden sonra <60mg/dL

- Asemptomatik hastada yaşamın ilk 4 saatinde <25mg/dL, 4-24. saatleri arasında <35 mg/dL, 24-48. Saatleri arasında <50 mg/dL ve 48.saatden sonra <60 mg/dL olması

Yenidoğan hipokalsemisi için serum kalsiyum değeri term infantlarda ve >1500 gram preterm infantlarda 8mg/dL'nin altında olması, <1500 gram infantlarda 7 mg/dL'nin altında olması ile tanı konuldu [147].

Yenidoğan hipomagnezemisi için serum magnezyum düzeyinin 1.6 mg/dl'nin altında olması [148], yenidoğan hiponatremisi için serum sodyum değerinin 135 mEq/L'nin altında, yenidoğan hipernatremisi için serum sodyum değerinin 150 mEq/L'nin üstünde olması kriter olarak alındı [149].

Etiyolojik sınıflama yapılırken ILAE yenidoğan nöbet sınıflaması kullanıldı. İntrakranial kanama, inme, yapısal malformasyonlar ve intrakranial kitle sınıflamaya uygun olarak yapısal nedenler başlığında toplandı. Akut metabolik bozukluklar ve metabolik hastalıklar ise metabolik nedenler başlığında toplandı [52].

Olguların EEG bulguları normal ve anormal olarak gruplandırıldı.

Olguların kraniyal ultrason, kraniyal MRG ve BBT bulguları her biri için normal ve anormal olarak gruplandırıldı.

İki veya daha fazla AEİ kullanımını çoklu AEİ kullanımını olarak tanımlandı.

Dosya kayıtlarının oldukça ayrıntılı tutulması yönünde belirgin bir özen gösterilmiş olduğu dikkat çekilmekle beraber olguların hemen tümünde ailenin doğum ve hastalık nedeniyle panik ve telaş içinde olmaları nedeniyle öyküye ait bazı bilgilerin eksik olduğu gözlemlendi. Yine bazı olgularda durumun aciliyeti, kan örneği alınmasına uygun damar yolu 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 olguların tümüne uygulanmadığı görüldü; bu gibi durumlarda yapılan değerlendirmelerde, yalnızca hakkında bilgi kaydedilmiş olan olgularla yetinildi. Böyle incelemelerin uygulandığı olguların sayıları ve alınan sonuçlar bulgular bölümünde değerlendirildi.

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ

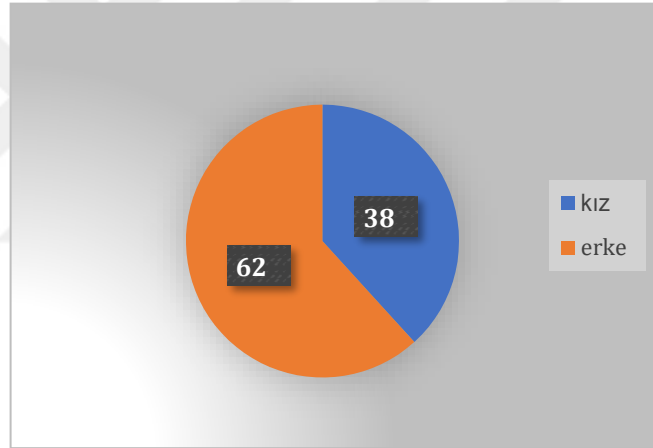
Verilerin analizinde SPSS 16 programı (Statistical Package for the Social Science) kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için frekans (%), ortalama ve standart sapma (SD) olarak sunuldu; normal dağılmayan değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum (min-maks) kullanıldı. Kategorik yapıdaki veri setlerine Ki-kare testleri uygulandı.



4. BULGULAR

4.1 OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

1. Çalışmaya 2012 ile 2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 8134 hasta arasından 0-28 gün arasında nöbet geçiren 217 olgu alınmıştır. Bu dönem içerisinde yatan hastaların 1165'nin ileri derece preterm, 3810'unun orta veya sınırdaki preterm, 3159'unun term bebekler olduğu saptandı. Yatan hastalar arasında nöbet geçirme oranı %2,6 olarak saptandı. İleri derece preterm olgularda ise bu oran %6,1 saptandı. Olguların 134'ü (%61,8) erkek olarak saptandı. Erkek/kız oranı 1,6/1 bulundu.

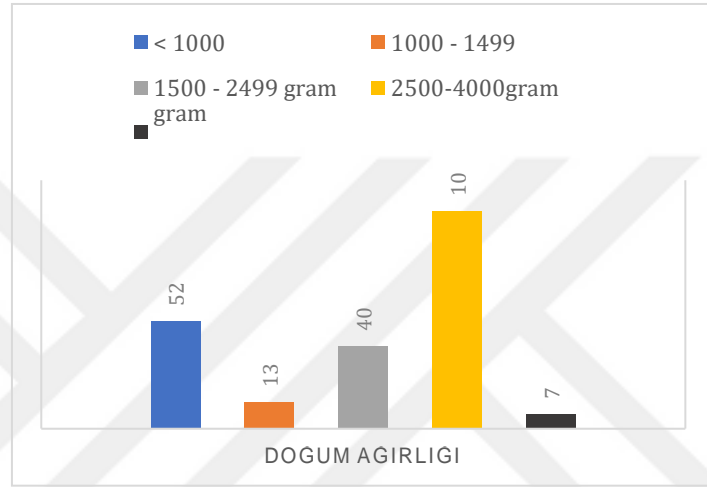


Şekil 4. Olguların cinsiyete göre dağılımı

2. Preterm olguların %90'ı postnatal 1. gün içerisinde ünitemize yatışı gerçekleşirken, term olguların ise %75'i postnatal ilk 2 gün, %90'ı ise ilk hafta içerisinde ünitemize kabul edildi.

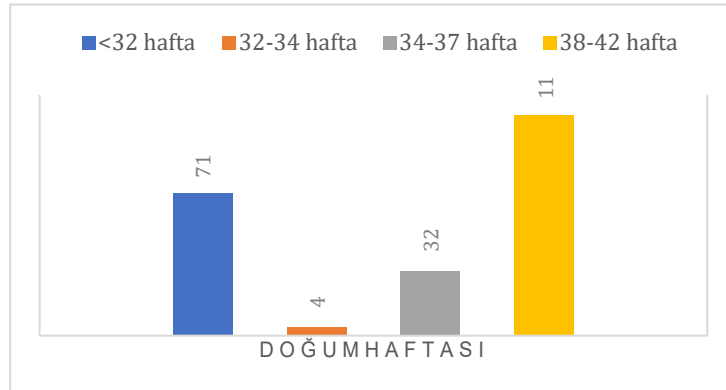
4.2 OLGULARIN ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ

3. Doğum ağırlığına göre olguların 52'si (%24) ileri derecede düşük doğum ağırlığına (<1000g), 13 'ü (%6) çok düşük doğum ağırlığına (1000-1499g), 40'ı (%18,4) düşük doğum ağırlığına (1500-2499g), 105'i (%48,4) normal doğum ağırlığına ve 7'si (%3,2) fazla doğum ağırlığına sahipti. Şekil 5'te olguların doğum ağırlığına göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 5. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı

4. Olguların 107'si (%49,3) preterm doğumdu. En düşük gestasyonel yaş 22 hafta, en büyük gestasyonel yaş 41 hafta, ortalama gestasyonel yaş preterm olgular için $28,9 \pm 4,6$ hafta, term olgular için $38,7 \pm 1$ olarak saptandı. Şekil 6'da olguların doğum haftasına göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 6. Olguların doğum haftasına göre dağılımı

5. HİE tanısı konulan 39 olgunun 26'sında 1. dk. Apgar ve 5. dk. Apgar skoru bilgilerine ulaşıldı. Olguların 1. dk. Apgar skoru ortalaması $3,5 \pm 1,7$ ve 5. dk. Apgar skoru $5,8 \pm 1,3$ olarak değerlendirildi.
6. Olguların 59'u (%27,2) normal spontan vajinal yolla (NSVY) doğarken, 158'i (%72,8) sezaryen (C/S) ile doğdu.
7. Olguların 42'sinde (%19,4) akraba evliliği öyküsü vardı.
8. Olguların 10'unda (%4,6) kardeş ölüm öyküsü bulunmaktaydı. Kardeş ölüm öyküsü nedenleri arasında 5'inde preterm doğum, 2'sinde konjenital kalp hastalığı, 2'sinde solunum problemi ve 1 olgu genetik hastalık bulunmaktaydı. 67 olguda ise (%30,9) annede abortus öyküsü mevcuttu.
9. 8 olguda ailede epilepsi öyküsü ve 4 olguda ise ailede febril konvulziyon öyküsü saptandı.
10. Olguların 35'inde (%16,1) IVF gebelik mevcutken, 39'unda (%18) çoğul gebelik mevcuttu.
11. 59 (%27,2) olguda annenin gebelikte ilaç kullanım öyküsü ve 3 olguda annenin gebelikte sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

12. Olguların 98'inde (%45,3) bilinen gebelik komplikasyonu bulunmaktaydı. Gebelikte saptanan komplikasyonlara göre olguların dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1 . Olguların gebelik özellikleri

Gebelik Komplikasyonu	n (%)
Fetal Distress	23(10,6)
Erken Membran Ruptürü / Koryoamnionit	15 (6,9)
DM / GDM	14 (6,5)
HT/Preklampsi/Eklampsi	10 (4,7)
Plasental patoloji	9 (4,1)
Servikal Yetmezlik	5 (2,3)
Oligohidramniyos / Polihidramniyos	5 (2,3)
Gebelik kolestazi	2 (0,9)
In utero ikiz abortus	1 (0,5)
Birden fazla komplikasyon mevcut	14 (6,5)
Gebelik komplikasyonu yok	95 (43,6)
Bilinmeyen	24 (11,1)
TOPLAM	217(100)

13. Olguların 44'ü (%20,3) nöbet nedeni ile yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Preterm bebeklerin en sık yatış nedeni prematürite iken, term olguların en sık yatış nedeni nöbet olarak saptandı. Yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Olguların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri

Yatış Nedeni	n (%)	Preterm	Term
Prematürite	77 (35,5)	77 (100)	0 (100)
Nöbet	44 (20,3)	7 (15,9)	37 (84,1)
Solunum problemi	34 (15,7)	14 (41,2)	20 (58,8)
Postnatal hipoksi	19 (8,8)	3 (15,8)	16 (84,2)
Konjenital kalp problemi	18 (8,3)	2 (11,1)	16 (88,9)
Akut metabolik problem	8 (3,7)	1 (12,5)	7 (87,5)
Sepsis	7 (3,2)	0 (0)	7 (100)
Nöbet dışı nörolojik problem	7 (3,2)	2 (28,6)	5 (71,4)
Sendromik bebek	3 (1,4)	1 (33,3)	2 (66,7)
TOPLAM	217 (100)	107 (49,3)	110 (50,7)

14. Olguların yatışları sırasında en sık karşılaşılan nöbet dışı ek problem prematürite ve prematüriteye bağlı komplikasyonlar olarak saptandı. 35 olguda (%16,1) ise nöbet dışı ek patoloji bulunmadı. Tablo 3'te olguların yatışlarında eşlik eden diğer problemler görülmektedir.

Tablo 3. Olgularda nöbete ek olarak görülen problemler

Nöbete eşlik eden diğer problemler	n (%)
Prematurite ve prematuriteye bağlı komplikasyonlar	61 (28,1)
Sepsis	29 (13,3)
Solunum problemi	25 (11,5)
Konjenital kalp problemi	24 (11,1)
Akut metabolik problem	11 (5,1)
Sendromik bebek	9 (4,1)
Diğer nörolojik sistem problemleri	5 (2,3)
Endokrinolojik problem	3 (1,4)
Gastrointestinal sistem problemi	1 (0,5)
Hematolojik problem	1 (0,5)
Birden fazla sistem problemi	13 (6)
Ek problem yok	35 (16,1)
TOPLAM	217 (100)

4.3 OLGULARIN NÖBET ÖZELLİKLERİ

15. Olguların yatış süreleri boyunca nöbet sonrası yapılan nörolojik muayenelerinde 144'ünde (%66,4) nörolojik muayenede anormallik saptandı.

16. Olguların 133'ü (%61,3) yatışlarının bir döneminde mekanik ventilasyon desteği aldı ve bu olguların %65,4'ü preterm bebeklerdi.

Tablo 4. Mekanik ventilasyon desteği ve gestasyonel hafta ilişkisi

Mekanik Ventilasyon Desteği	Yok n (%)	Var n (%)	Toplam n (%)
Preterm	20 (18,7)	87 (81,3)	107 (100)
Term	64 (58,2)	46 (41,8)	110 (100)
TOPLAM	84 (38,7)	133 (61,3)	217 (100)

17. Olguların 62'sine (%32,8) postnatal herhangi bir dönemde kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandığı saptandı ve bu olguların %75'i preterm bebeklerdi.

Tablo 5. Kardiyopulmoner resüsitasyon ve gestasyonel hafta ilişkisi

Kardiyopulmoner Resüsitasyon	Yok n (%)	Var n (%)	Toplam n (%)
Preterm	53 (49,5)	54 (50,5)	107 (100)
Term	93 (84,5)	17 (15,5)	110 (100)
TOPLAM	146 (67,2)	71 (32,8)	217 (100)

18. Olguların 63'ünde (%29) sadece tek bir nöbet görülürken, 34'ünde (%15,7) iki nöbet, 14'ünde (6,5) üç nöbet ve 83'ünde (38,2) üçten fazla nöbet geçirdi. Olguların 23'ünde ise (%10,6) nöbet sayısı belirtilmediği saptandı. Olguların 42'sinde (%19,4) status epileptikus görüldü.

Tablo 6. Gestasyonel hafta ve nöbet sayısı değerlendirilmesi

Nöbet Sayısı	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)	p
1	63 (29)	29 (46)	34 (54)	> 0,05
2	34 (15,7)	18 (52,9)	16 (47,1)	
3	14 (6,5)	6 (42,9)	8 (57,1)	
>3	83 (38,2)	42 (50,6)	41 (49,4)	
Bilinmeyen	23 (10,6)	12 (52,1)	11 (47,9)	
TOPLAM	217 (100)	107 (49,3)	110 (50,7)	

19. Olguların 58'i (%26,7) doğumu izleyen ilk 24 saat içerisinde, 21 'i (%9,7) 24-48. saatler arasında, 21'i (%9,7) 48-72. saatler arasında ve 117'si (%53,9) 72. saatten sonra nöbet geçirdi. Tablo 7'de olguların nöbet zamanına göre değerlendirilmesi görülmektedir.

Tablo 7. Olguların nöbet zamanına göre değerlendirilmesi

İlk nöbet zamanı	n (%)	Preterm	Term
0-24.saat	58 (26,7)	16 (27,6)	42 (72,4)
24-48.saat	21 (9,7)	7 (33,3)	14 (66,7)
48-72.saat	21 (9,7)	11 (52,3)	10 (47,7)
4-7.gün	27 (12,4)	19 (70,3)	8 (29,7)
8-14.gün	32 (14,7)	17 (53,1)	15 (46,9)
>14.gün	58 (26,7)	37 (63,8)	21 (36,2)
TOPLAM	217 (100)	107 (49,3)	110 (50,7)

20. Olguların nöbet zamanına göre ilk 72 saatteki nöbetler erken nöbet; 72 saatten sonra görülen nöbetler geç nöbet olarak değerlendirildi. 100'ünde (%46,1) erken nöbet (<72 saat), 117'sinde (%53,9) geç nöbet (>72 saat) görüldü. Olguların nöbet zamanı ve gestasyonel hafta değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (<0,001). Preterm olguların %68,2'sinde geç nöbetler görülürken, term olguların %60'ında erken nöbetler görüldü. Ayrıca HİE nedenli nöbetlerin %62'sinin ve yapısal nedenli nöbetlerin %44'ünün erken dönemde meydana geldiği saptandı.

Tablo 8. Olguların nöbet zamanı ve gestasyonel hafta değerlendirmesi

İlk nöbet zamanı	Erken nöbet n (%)	Geç Nöbet n (%)	Toplam (%)	p
Preterm	34 (31,8)	73 (68,2)	100 (100)	<0,001
Term	66 (60)	44 (40)	117 (100)	
TOPLAM	100 (46,1)	117 (53,9)	217 (100)	

21. Volpe yenidoğan nöbet sınıflamasına göre nöbet tiplerinin sıklığı Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Olguların Volpe yenidoğan nöbet sınıflamasına göre nöbet tipi dağılımı

Nöbet Tipi	n	%
Belirsiz (Subtle)	75	34,6
Klonik	64	29,5
Tonik	31	14,3
Myoklonik	22	10,1
Bilinmiyor	25	11,5
TOPLAM	217	100

22. Nöbet tipi ve gestasyonel hafta arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Nöbet tipi – gestasyonel hafta ilişkisi

Volpe Nöbet Tipi	Preterm n(%)	Term n(%)	Toplam n(%)	p
Belirsiz (Subtle)	43 (57,3)	32 (42,7)	75 (100)	>0,005
Klonik	31 (48,4)	33 (51,6)	64 (100)	
Tonik	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)	
Myoklonik	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100)	
TOPLAM	95 (49,5)	97 (50,5)	192 (100)	

4.4 OLGULARIN ETİYOLOJİ ÖZELLİKLERİ

23. İntrakranial kanama en sık, HİE ikinci sıklıkta etiyolojik neden olarak saptandı. İntrakranial kanamalı olgularımızın 52'si (%80) preterm bebeklerden oluşmaktaydı ve 5'si evre 1 germinal matriks kanaması, 9'u evre 2 kanama , 13'ü evre 3 kanama ve 24'ü evre 4 kanamayıdı. Bir preterm olgumuzda ise pariyetal fraktür ve epidural hematoma mevcuttu. Term intrakranial kanamalı 13 olgumuzun (%20) 9'unda ise intraventriküler kanama, 3'ünde subdural hematoma ve 1'inde intraparakimial kanama mevcuttu.

HİE saptanan hastalar Sarnat-Sarnat sınıflamasına göre evrelendirildi. Bu sınıflamaya göre hastaların 4'ü evre 1, 21'i evre 2 ve 14 tanesi evre 3 HİE olarak tespit edildi. Yenidoğan döneminde nöbet geçiren term olgularımızda %22,7 oran ile HİE en sık etiyolojik neden olarak saptandı.

Olguların 20'sinde (%9,2) akut metabolik bozukluk nöbet nedeni olarak belirlendi ve bu olguların 13'ünde hipoglisemi, 7'sinde ise hipokalseminin nöbete neden olduğu bulundu. Hipoglisemik nöbet görülen olgularımızın 3'ünde maternal diyabet, 3'ünde beslenme güçlüğü, 4'ünde sistemik hastalık ve diğer 3'ünde ise prematürite saptandı. Olgularımızın 2'sinde hipoglisemiye hipernatremi eşlik ettiği de görüldü. Olgularımızın 7'sinde hipokalsemi nöbet etiyolojisinde belirlenmiş olup, bu olguların 2'sinde D vitamini düşüklüğü de saptandı. 2 olguda ise hipokalsemiye hipomagnezeminin de eşlik ettiği not edildi.

Olguların 10'unda nörogörüntüleme ile beyinde yapısal malformasyon, 1 olguda ise anaplastik ependimom saptandı.

Metabolik hastalık tanısı konulan 10 olgunun 3'ünde peroksizomal hastalık, 2'sinde konjenital glikolizasyon defekti, 1'inde MERFF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres) sendromu saptandı ve 4 olgunun ise metabolik incelemelerinin detayına ulaşamadı.

İskemik stroke olgularının tamamı (%100) term bebeklerden oluşmaktaydı.

Yenidoğan epilepsi sendromu saptanan olguların 2'sinde ALDH7A1 mutasyonu, 2'sinde SLC13A5 mutasyonu ve 1'inde SCN2A mutasyonu saptandı. Olguların etiyolojik değerlendirmesi Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Olguların etiyolojik değerlendirmesi

Nöbet Nedeni	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)
İntrakranial kanama	65 (30)	52 (80)	13 (20)
HİE	39 (18)	14 (35,9)	25 (64,1)
Akut metabolik bozukluk	20 (9,2)	6 (30)	14 (70)
Malformasyon / kitle	11 (5,1)	1 (9,1)	10 (90,9)
Metabolik hastalık	10 (4,6)	2 (20)	8 (80)
İskemik stroke	9 (4,1)	0 (0)	9 (100)
Yenidoğan epilepsi sendromları	5 (2,3)	0 (0)	5 (100)
SSS enfeksiyonu	4 (1,8)	1 (25)	3 (75)
Bilinmeyen	54 (24,9)	31 (57,4)	23 (42,6)
TOPLAM	217 (100)	107 (100)	110 (100)

24. Olguların ILAE yenidoğan nöbet etiyolojisi sınıflamasına göre dağılımı tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12. ILAE yenidoğan nöbet etiyolojisi sınıflamasına göre olguların dağılımı

ILAE Yenidoğan Nöbet Etiyolojisi	n	%
Yapısal nedenler	85	39,2
HİE	39	18
Metabolik nedenler	30	13,8
Genetik	5	2,3
Enfeksiyon	4	1,8
Bilinmeyen	54	24,9
TOPLAM	217	100

25. Etiyolojik nedenler ile gestasyonel hafta arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tablo 13’de nöbet etiyojisi ve gestasyonel hafta arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 13. Nöbet etiyojisi ile gestasyonel hafta arasındaki ilişki

ILAE Nöbet Etiyojisi	Preterm n (%)	Term n (%)	Toplam n (%)	p
Yapısal nedenler	53 (62,4)	32 (37,6)	85 (100)	< 0,001
HİE	14 (35,9)	25 (64,1)	39 (100)	>0,05
Metabolik nedenler	8 (26,7)	22 (73,3)	30 (100)	>0,05
Genetik	0 (0)	5 (100)	5 (100)	>0,05
Enfeksiyon	1 (25)	3 (75)	4 (100)	>0,05
Bilinmeyen	31 (57,5)	23 (42,5)	54 (100)	>0,05
TOPLAM	107 (49,3)	110 (50,7)	217 (100)	>0,05

Buna göre yapısal etiyojisi bulunan olguların 53’ünde (%62,4) preterm doğum öyküsü vardı.

HİE olgularının ise 25’inde (%64,1); metabolik nedenlerin ise 22’sinde (%73,3) term doğum öyküsü vardı.

Genetik etiyojisi saptanan 5 olgunun tamamında ise (%100) term doğum öyküsü vardı.

SSS enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 4 olgunun 3’ü (%75) term bebek olarak saptandı.

4.5 OLGULARIN EEG ÖZELLİKLERİ

26. Olgulardan 103 'ünün (%47,5) EEG kayıtlarına ulaşıldı ve bu olguların 42 'sinde (%40,8) epileptik aktivite saptandı.

Tablo 14. Olguların EEG değerlendirmesi

EEG'de epileptik aktivite	Yok	Var	Toplam
	n (%)	n (%)	n %
Preterm	21 (61,8)	13 (38,2)	34 (100)
Term	40 (58)	29 (42)	69 (100)
TOPLAM	61 (59,2)	42 (40,8)	103 (100)

27. Olguların EEG kayıtları sırasında 8 olguda (%7,7) elektrografik nöbet, 8 olguda (%7,7) klinik nöbet ve 2 olguda (%1,9) elektroklinik nöbet saptandı.

28. EEG'sinde epileptik aktivite saptanan olguların 30'unda (%71,4) EEG'deki bozukluk fokal iken, 6 olguda (%14,3) bozukluk jeneralize ve 6 olguda (%14,3) burst supresyon paterni izlendi.

29. EEG'de 22 olguda (%21,3) fokal, 8 olguda (%7,7) jeneralize zemin aktivite bozukluğu görüldü. 73 olguda (%70,8) ise zemin aktivitesinin normal olduğu gözlemlendi.

4.6 OLGULARIN NÖROGÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

30. 199 olgunun transfontanel ultrasonografi (TFUS) kayıtlarına ulaşıldı. 68 olguda (%34,2) kanama, 11 olguda (%5,5) periventriküler ekojenite artışı, 8 olguda (%4) hidrosefali, 8 olguda (%4) kitle/malformasyon saptandı. 104 olgunun (%52,3) TFUS incelemesi normal bulundu ve bu olguların %61,5'i term olgulardı.

Tablo 15. Olguların TFUS değerlendirmesi

TFUS Bulgusu	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)
Kanama	68 (34,2)	54 (79,4)	14 (20,6)
Periventriküler ekojenite artışı	11 (5,5)	4 (36,4)	7 (63,6)
Hidrosefali	8 (4)	5 (62,5)	3 (37,5)
Malformasyon/Kitle	8 (4)	2 (25)	6 (75)
Normal	104 (52,3)	40 (38,5)	64 (61,5)
TOPLAM	199 (100)	105 (52,8)	94 (47,2)

31. Olguların 37'sinde (%17) BBT görüntüleme yapıldı. Bu olguların 19'unda (%51,4) kanama, 7'sinde (%18,9) enfarkt, 4'ünde (%10,8) malformasyon/kitle saptandı. Yedi olgunun (% 18,9) BBT görüntülemesi ise normal olarak saptandı.

Tablo 16. Olguların BBT değerlendirmesi

BBT Bulgusu	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)
Kanama	19 (51,4)	12 (63,2)	7 (36,8)
Enfarkt	7 (18,9)	2 (28,6)	5 (71,4)
Malformasyon/Kitle	4 (10,8)	0 (0)	4 (100)
Normal	7 (18,9)	0 (0)	7 (100)
TOPLAM	37 (100)	14 (37,8)	23 (62,2)

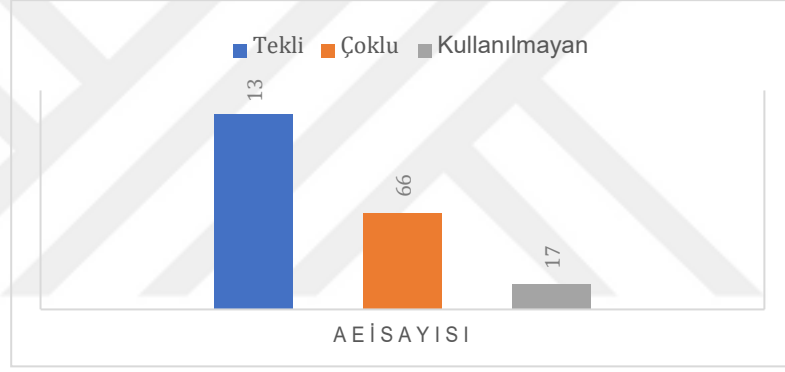
32. Olguların 87'sine (%40,1) kranial MRG yapıldı. Bu olguların 42'sinde (%48,4) kanama, 12'sinde (%13,8) malformasyon/kitle, 9'unda (%10,3) tromboz/difüzyon kısıtlılığı ve 3'ünde hidrosefali (%6,9) saptandı. 6 olguda metabolik hastalığı ve 1 olguda ise ensefaliti destekleyen bulgular bulundu.

Tablo 17. Olguların kranial MRG değerlendirmesi

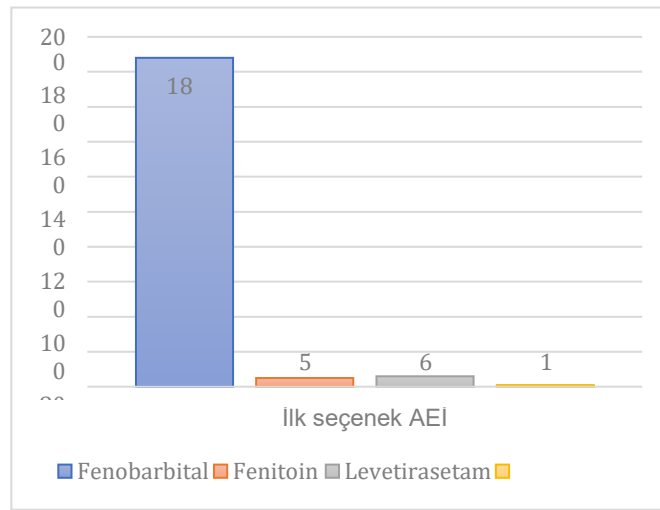
MRG Bulgusu	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)
Kanama	42 (48,4)	23 (54,8)	19 (45,2)
Malformasyon/Kitle	12 (13,8)	0 (0)	12 (100)
Difüzyon kısıtlılığı	9 (10,3)	0 (0)	9 (100)
Metabolik hastalık	6 (6,9)	1 (16,7)	5 (83,3)
Hidrosefali	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)
SSS Enfeksiyonu	1 (1,1)	0 (0)	1 (100)
Normal	14 (16,1)	2 (14,3)	12 (85,7)
TOPLAM	87 (100)	27 (31)	60 (69)

4.7 OLGULARIN TEDAVİLERİ

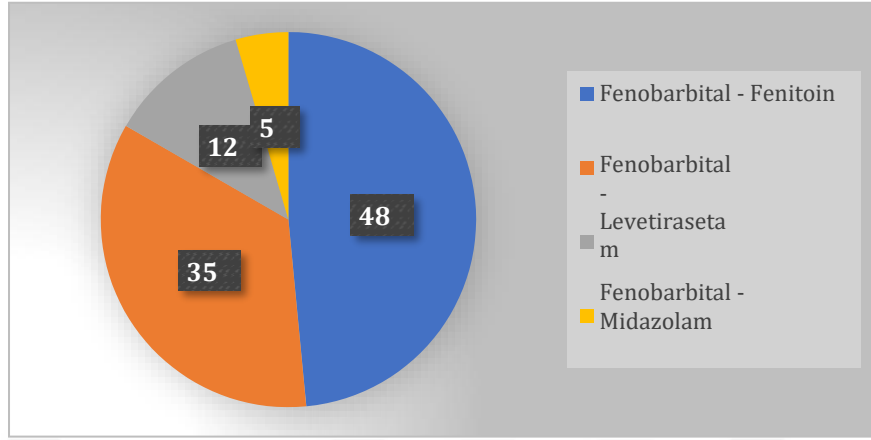
33. Olguların 200'üne (%92,2) antiepileptik tedavi başlandı. 134 olguya (%61,8) tekli AEİ başlanırken, 66 olguda (%30,4) çoklu AEİ gereksinimi oldu. İlk seçenек ilaç fenobarbital olup 188 olguda (%86,6) tercih edildi. En çok tercih edilen ikili antiepileptik ilaç fenobarbital – fenitoin kombinasyonu olup 32 olguda (% 14,7) tercih edildi. 25 olguda ise üçlü AEİ kullanıldı ve en çok 3.basamak ilaç olarak 19 olguda (%8,8) midazolam tercih edildi. Dirençli nöbetleri olan 24 olguda (% 11,1) ise pridoksin de tedavide kullanıldı.



Şekil 7. Olguların antiepileptik kullanım durumları



Şekil 8. Olgularda ilk basamakta kullanılan antiepileptik ilaçlar

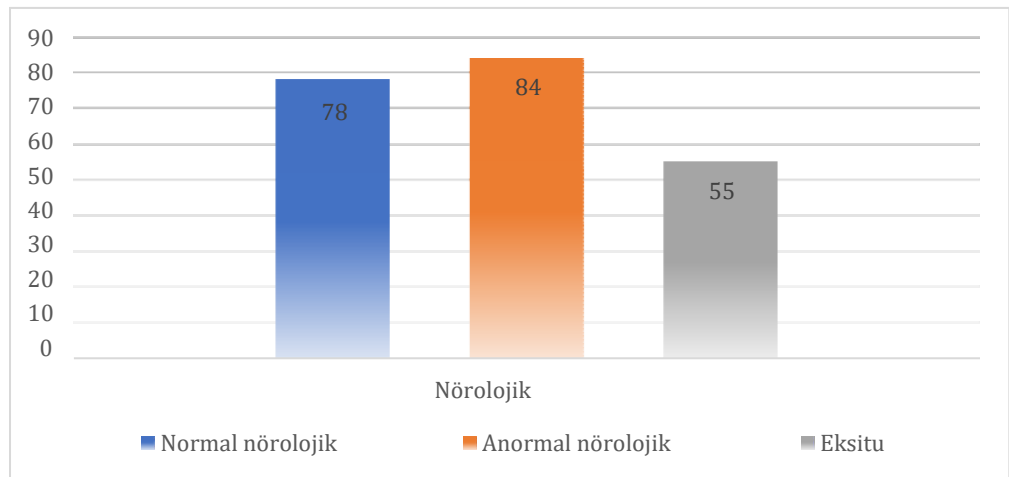


Şekil 9. İkili ilaç kombinasyonları

34. Olguların 99'u (%45,6) YDYBÜ'nden bir AEİ ile; 58'i ise (%26,7) antiepileptik ilaç kesildikten sonra taburcu edildi

4.8 OLGULARIN TABURCULUK SIRASINDA NÖROLOJİK DEĞERLENDİRMELERİ

35. Olguların yenidoğan yoğun bakım takibi sonrası taburculuk dönemindeki nörolojik muayene özellikleri şekil 10'da gösterilmektedir.



36. Olguların mortalite oranı gestasyonel hafta ilişkisi anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Tablo 18. Olguların gestasyonel hafta ve taburculuk dönemi nörolojik muayene bulguları ilişkisi

Taburculuk Durumu	Normal Nörolojik Muayene n(%)	Anormal Nörolojik Muayene n (%)	Eksitus n (%)	Toplam n(%)	p
Preterm	31 (29)	34 (31,8)	42 (39,3)	107 (100)	0,001
Term	47 (42,7)	50 (45,5)	13 (11,8)	110 (100)	
TOPLAM	78 (35,9)	84 (38,7)	55 (25,4)	217 (100)	

Preterm bebeklerin 31'inin (%29), term bebeklerin ise 47'sinin (%42,7) taburculuk sırasında yapılan nörolojik değerlendirmelerinin normal olduğu gözlemlendi.

Preterm bebeklerin 34'ünün (%31,8), term bebeklerin ise 50'sinin (%45,5) taburculuk sırasında yapılan nörolojik değerlendirmelerinin anormal olduğu saptandı.

Olgularımızın nöbet ve diğer eşlik eden hastalıklarına bağlı mortalite oranı preterm bebeklerde %39,3, term bebeklerde ise %11,8 olarak bulundu.

37. Olguların ölüm nedenleri tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19. Ölüm nedeni ve gestasyonel hafta değerlendirmesi

Ölüm nedeni	Toplam n (%)	Preterm n (%)	Term n (%)
Prematürite ve bağlı sorunlar	22 (40,1)	22 (100)	0 (0)
Enfeksiyon	16 (29,1)	13 (81,2)	3 (18,8)
Solunum Sistemi Problemi	8 (14,5)	5 (62,5)	3 (37,5)
Konjenital Kalp Hastalığı	4 (7,2)	0 (0)	4 (100)
Çoklu organ hasarı	3 (5,5)	2 (66,7)	1 (33,3)
Epileptik ensefalopati	1 (1,8)	0 (0)	1 (100)
Akut Böbrek Yetmezliği	1 (1,8)	0 (0)	1 (100)
TOPLAM	55 (100)	42 (76,4)	13 (23,6)

5. TARTIŞMA

Yenidoğan nöbetleri yenidoğan döneminde sık olarak görülebilen ve nörolojik açıdan alarm verici bir bulgudur. Spesifik bir tedaviye başlamak, prognoz açısından fikir sahibi olabilmek, gelişmekte olan beyinde kalıcı hasar riskini ve mortaliteyi en aza indirebilmek için yenidoğan nöbetlerinin nedenini bulmak oldukça önemlidir. Özellikle etiyoloji tayini, nöbet tipini tarifleyebilme, tedaviye başlama ve prognoz bu süreçte en önemli kilit taşları olmuştur ve bu durumları net olarak ortaya koyabilmek adına pek çok çalışma da beraberinde gelmiştir.

5.1 DEMOGRAFİK VERİLERİN YORUMLANMASI

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yenidoğan nöbeti nedeniyle takip edilen hastalarımızın etiyoloji ve prognozlarının değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde erkek/kız oranı 1.6/1 bulundu. Literatürde de 1/1 – 1,8/1 arasında değişen benzer bir erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu [10, 150, 151].

Ünitemize yatan hastalar arasında nöbet oranı %2,6 olarak saptandı. Doğum ağırlığı ve nöbet insidansı arasında ters orantı bulunmaktadır ve yenidoğan nöbetleri için doğum ağırlığı önemli bir risk faktörüdür. Literatürde Ronen ve ark. popülasyon bazlı prospektif olarak yaptığı çalışmada nöbet insidansını 2,6/1000; 2500 gram altı bebeklerde ise bu oranı 13,5/1000 olarak saptamışlardır [2]. Lanska ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nöbet insidansını 57,5/1000 olarak bulmuşlardır [1]. Çalışmamızda olgularımızın %48,4'ü 2500 gramın altında %51,6'sının ise doğum ağırlığı 2500 gram üzerindeydi. Olgularımızın 65'i (%30) ise çok düşük doğum ağırlığına sahipti.

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan pretermelerde mortalite veya sekel oranı termlere göre daha fazladır [8]. Bu aslında beklenen bir durumdur çünkü doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş birbiriyle güçlü bir korelasyon göstermektedir. Glass ve ark. ise 36. GH üstü doğan 2 milyondan fazla bebek ile yaptığı popülasyon bazlı çalışmada nöbet insidansını 0,95/1000 olarak raporlamışlardır [152]. Sheth ve ark. ise hastane bazlı olarak YDYBÜ'nde yatan 4165 bebek üzerinden yaptığı çalışmada klinik nöbet insidansını %8,6 olarak saptamıştır. 30. GH altından doğan bebeklerde ise bu oranı %11,9 olarak saptamıştır [70]. Olgularımızda 32. GH altında doğan bebeklerde nöbet geçirme oranı %6,1 olarak saptandı. Olgularımızın ise %49,3'ü

preterm, %50,7'si term olarak doğdu. %32,7'si 32.GH altında doğdu. Literatürdeki yenidoğan nöbetlerini kapsayan çalışmalarla kıyasladığımızda preterm bebek yüzdesinin çalışmamızda daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Literatürdeki benzer yenidoğan nöbetleri çalışmalarında preterm bebek yüzdesi %39 civarında olduğu görülmüştür [153, 154].

5.2 NÖBET ÖZELLİKLERİNİN YORUMLANMASI

Yenidoğan nöbetlerinin 1/3 'ü ilk gün içerisinde oluşurken, 1/3'ü 1-7. günler arasında meydana gelmektedir [155]. Literatürde genel olarak nöbetlerin %80'inin ilk hafta içerisinde meydana geldiği bildirilmiştir [1]. Epileptik sendromlarda nöbet nadiren yenidoğan döneminde ortaya çıkarken, HİE'de ise nöbet genellikle ilk 24 saat içerisinde görülmektedir. Preterm infantlarda ise intrakranyal kanamaya bağlı nöbetler en sık olarak görülmekle birlikte genel olarak ilk haftanın sonlarına doğru nöbetler ortaya çıkmaktadır [83, 156]. Çalışmamızda nöbetlerin 100'ünde (%46,1) erken nöbet (<72 saat), 117'sinde (%53,9) geç nöbet (>72 saat) görüldü. Olguların nöbet zamanı ve gestasyonel hafta değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (<0,001). Preterm olguların %68,2'sinde geç nöbetler görülürken, term olguların %60'ında erken nöbetler görüldü. HİE nedenli nöbetlerin %62'sinin ve yapısal nedenli nöbetlerin %44'ünün erken dönemde meydana geldiği gözlemlendi. 127 olgunun (%58,5) ilk hafta içerisinde nöbet geçirdiği görüldü. Genel olarak nöbetlerin ilk haftanın sonuna doğru yoğunlaştığı görülmektedir, bu durum ünitemize ağırlıklı olarak preterm ve ek hastalığı fazla olan bebeklerin yatışına bağlandı. Etiyolojide en sık olarak intrakranyal kanama görülmesi de bu durumu desteklemektedir.

Yenidoğan nöbetlerinin diğer yaştaki nöbetlerden en büyük farklarından biri nöbetlerin karakteristiğidir. Nöbetler çok değişken klinik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Bu da nöbetlerin tarifini oldukça güçleştirmektedir. Ayrıca nöbet olmayan hareketlerin nöbetlerden ayırımını yapmak da son derece önemli ve zordur. Bu nedenle farklı nöbet sınıflamaları geliştirilmiştir ve en sık gözlenen nöbet tipi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bu sınıflama sistemleri içerisinde eskiden beri en sık kullanılanı Volpe tarafından geliştirilen sınıflamadır. Volpe sınıflamasına göre en sık gözlenen nöbet tipi belirsiz (subtle) tip olup, klonik tip nöbetler ikinci sıklıkla gözlenen nöbet tipi olduğu bildirilmiştir [54, 157]. Yenidoğan nöbetlerinde EEG'nin öneminin artması ve kullanımının yaygınlaşması ile birlikte yeni bir nöbet sınıflamasına ihtiyaç duyulmuştur. 2017 yılında ILAE nöbet sınıflaması ile EEG merkezli sınıflama sistemi geliştirilmiş ve yenidoğan nöbetleri EEG ile doğrulanarak klinik olarak sınıflanmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan ve her hastada EEG

olmadığından dolayı olgular Volpe yenidoğan sınıflamasına göre nöbet tipi açısından sınıflandırıldı. Olgularımızda literatürdeki sıklığa benzer şekilde nöbetlerin %34,6'sı belirsiz tip, %29,5'u klonik tip, %14,3'ü tonik tip ve %10,1'i myoklonik tip nöbet olarak belirlendi. Olguların %11,5'inde nöbet tipi belirlenemedi.

5.3 ETİYOLOJİK VERİLERİN YORUMLANMASI

Etiyolojik değerlendirme yapıldığında olgu serimizde yenidoğan nöbetlerinin en sık nedeni İKK olarak saptandı. Olguların 65'inde (%30) nöbete İKK'nın neden olduğu saptandı. Kanama etiolojisinde %7,9 parankimal, %22,1 intraventriküler kanama mevcuttur. HİE ise 39 olguda (%18) etiyolojik neden olarak saptandı. Yenidoğan döneminde nöbet geçiren term olgularımızda ise %22,7 oran ile HİE en sık etiyolojik neden olarak saptandı. Preterm HİE tanılı olgularımızın ise tamamının sınırda preterm olduğu ve 35 GH. ve üstü olduğu saptandı. Literatürde de HİE tanısının 36. GH ve üstü bebeklerde ileri ve orta preterm bebeklere göre daha kolay konulabildiği, ileri preterm olgularda farklı kriterlere göre konması gerektiği belirtilmektedir. Sınır preterm HİE olgularımız ACOG kriterlerine göre tanı konularak tedavi edildiği saptandı. Özellikle bu bebeklerde klinik tanımlama yapılırken nörolojik muayene ile tanıya katkı sağlamak oldukça zor olabileceği de belirtilmektedir[158]. Literatürde farklı sıklıklarla etiyolojik nedenler belirtilmişse de HİE, İKK, SSS enfeksiyonları ve yapısal malformasyonların yenidoğan nöbetlerinin %80-85'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir [54]. 1990 öncesi literatürde HİE oranları %80'lere varan yüksek oranlarda iken obstetrik alanında ilerlemeler sayesinde HİE oranlarının nöbet etiyojisinde rolü günümüzde azalmıştır. Çalışmamızdaki oranın düşük olması bu bilgiyi desteklemekle birlikte hala diğer etiyolojik nedenlerle kıyaslandığında en sık etiyolojik nedenler arasında olduğu görülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda HİE oranları %25-55 arasında değişmektedir [153] Orta ve ağır HİE'li bebeklerde %22-64 arasında nöbet görülebildiği belirtilmiştir [8, 71]. Ayrıca terapötik hipoterminin HİE'li bebeklerde nöbet yükünü azalttığı da gösterilmiştir [159]. Terapötik hipoterminin ünitemizde efektif kullanımı da bu bebeklerde nöbet olasılığını azalttığını düşündürmektedir. Diğer yandan preterm bebeklerin bakımındaki yeniliklerle birlikte bu bebeklerde sağ kalımda artışın olması nöbet etiyojisinde İKK'nın rolünü arttırmıştır. Ronen ve ark. 1990'lı yıllarda yaptığı çalışmada İKK'nın nöbet etiyojisinin %7'sinde sorumlu olduğunu saptamıştır [2]. Benzer şekilde Mastrangelo ve ark. İKK'yı %7 sıklıkla etiyolojik neden olarak saptamıştır [160]. Daha yakın yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu oran %18 olarak

saptanmıştır [47]. Literatürde oranlar %4-23 arasında değişmektedir [2, 47, 106, 153, 160, 161]. 30 haftanın altındaki preterm bebeklerde belirgin olarak en sık etiyolojik neden İKK'dır [70]. Başka bir çalışmada EEG ile nöbetleri doğrulanan preterm bebeklerin %45'inde ciddi İKK olduğu saptanmıştır [83]. Ünitemizdeki İKK oranında artışın bir diğer nedeni ise gelişmiş ülkelerde olduğu gibi artık ülkemizde de görüntüleme olanaklarının daha ileri ve daha kolay ulaşılabilir olması düşünülebilir. İKK riskini azaltmak için önemli uygulamalardan biri K vitamini profilaksisidir. Hastanemizde doğan tüm term bebeklere doğumu takiben 1 mg, preterm bebeklere 0,5 mg K vitamini intramuskuler olarak yapılmaktadır. Hastanemizde doğan olgularımız içinde K vitamini eksikliğine bağlı yenidoğan hemorajik hastalığı gelişen yoktur. Gelişmiş ülkelerde K vitamini eksikliği ve buna bağlı İKK, yenidoğan dönemi İKK'ların etiyolojisinde nadir bir sebep olsa da, ülkemiz şartlarında halen evde doğan bebekler için üzerinde önemle durulması gereken bir sorundur. Ayrıca aşı reddiyle beraber ailelerde K vitamini uygulanmasına yönelik bir direnç son yıllarda giderek artmaktadır. K vitamini eksikliğine bağlı İKK ve yenidoğan nöbeti özellikle ilk 72 saat nöbetlerinde mutlaka düşünülmelidir.

Akut metabolik bozukluklar literatürde %4-19 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Bu grupta en sık hipoglisemi görülmekle birlikte hipokalsemi ikinci sıklıkta izlenmektedir. Diğer geçici metabolik nedenler nadir görülmektedir. Hipoglisemik nöbetlerin büyük oranda erken dönemde görüldüğü dikkat çekmiştir [2, 8, 47, 106, 137, 160, 161]. Olgu serimizde en sık üçüncü etiyolojik neden olarak akut metabolik bozukluklar saptandı. 20 olguda (%9,2) akut metabolik bozukluk saptandı. Bu olguların 13'ünde (%6) hipogliseminin nöbete neden olduğu not edildi. Bu olguların 10'unun erken dönemde nöbet geçirdiği saptandı. Hipoglisemi için risk faktörleri maternal diyabet, SGA veya prematürite, sepsis gibi sistemik hastalıklar ve beslenme güçlüğü olarak belirtilmiştir [162]. Hipoglisemik nöbet görülen olgularımızın 3'ünde maternal diyabet, 3'ünde beslenme güçlüğü, 4'ünde sistemik hastalık ve diğer 3'ünde ise prematürite saptandı. Olgularımızın 2'sinde hipoglisemiye hipernatreminin eşlik ettiği de görüldü. Olgularımızın 7'sinde hipokalsemi nöbet etiyolojisinde saptanmış olup, bu olguların 2'sinde D vitamini düşüklüğü de saptandı. 2 olguda ise hipokalsemiye hipomagnezeminin de eşlik ettiği saptandı.

SSS malformasyonlarına bağlı nöbetlerin sıklığı %2,9-5 arasında değişmekle birlikte Mastrangelo ve ark.'nın yaptığı çalışmada %7, Ronen ve ark.'nın yaptığı çalışmada %10 saptanmıştır [2, 160]. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sıklığı %5,1 olarak saptandı.

Çalışmamızda doğumsal metabolik hastalıklar %4,6 sıklığında saptandı. Metabolik hastalık tanısı konulan 10 olgunun 3'ünde peroksizomal hastalık, 2'sinde konjenital glikolizasyon defekti, 1'inde MERFF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres) sendromu saptandı ve 4 olgunun ise metabolik incelemelerinin detayına ulaşamadı. Literatürde sıklığı %1-7,4 arasında değişmektedir [2, 8, 47, 106, 137, 160, 161]. Ülkemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeniyle doğumsal metabolik hastalıkların da sıkça görülmesi beklenen bir bulgudur.

Literatürde inme insidansı %7,4 ile 18 arasında değişmektedir [2, 8, 47, 106, 137, 160, 161]. Çalışmamızda %4,1 sıklıkla saptanmış olup inme vakalarının az olması diğer etiyolojik nedenlerin özellikle prematürüteye bağlı intrakranial kanamaların görece fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Yenidoğan epilepsi sendromları ise literatürde sıklığı %2,1 ile 9 arasında değişmektedir [2, 47, 106, 160, 161]. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sıklığı %2,3 olarak saptandı. Yenidoğan epilepsi sendromu saptanan olguların 2'sinde ALDH7A1 mutasyonu, 2'sinde SLC13A5 mutasyonu ve 1'inde SCN2A mutasyonu gösterildi. Olgu serimizde nadir izlenen etiyolojik nedenlerden SSS enfeksiyonu yaklaşık %1,8 civarında saptandı. Literatürde insidansı %3-10 gibi geniş bir yelpazede görülmektedir [8, 47, 137, 160]. Ronen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise santral sinir sistemi enfeksiyonu ve sepsisli olgular birlikte değerlendirilerek yenidoğan enfeksiyonlarına bağlı nöbet sıklığı %20 saptanmıştır [2]. Çalışmamızda etiyolojisi tanımlanamayan olgu oranı %24,9 olup, literatürde %0,5-14 arasında değişmektedir [2, 8, 47, 106, 137, 160, 161]. Etiyolojisi bilinmeyen olguların literatüre nazaran daha yüksek oranda olması genetik etiyoloji taranmasının ülkemizde sosyoekonomik açıdan gelişmiş ülkelere kıyasla daha az olmasından kaynaklanabilir.

ILAE'nin 2017'de belirlediği nöbet etiyolojisi sınıflamasına göre %39,2'sini yapısal nedenler oluştururken, %18'sini HİE oluşturdu. Metabolik nedenler %13,8, genetik nedenler %2,3 ve intrakranial enfeksiyonlar %1,5 olarak saptandı. Preterm bebeklerde en sık etiyoloji %62,4 sıklıkla yapısal nedenler olurken, term bebeklerde en sık etiyoloji %64,1 ile HİE saptandı. Doğum haftası ve etiyoloji arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

5.4 EEG VE NÖROGÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN YORUMLANMASI

Yenidoğan nöbetlerinin altın standart tanı yöntemi video EEG'dir [163]. Olgularımızın 103'ünün EEG kayıtlarına ulaşılmış olup, 114'ünün EEG kayıtlarına ulaşamadı veya uygulanmadı. Hastanemizde EEG çekiminin maliyeti ve etiolojide akut metabolik bozukluk düşünülmesi gibi klinik tercihler EEG çekilmemesinin nedenleri arasında en yaygın nedenler olduğu düşünülmektedir. EEG çekimi yapılan 103 hastanın 42'sinde (%40,8) EEG'de anormallik saptandı. EEG'sinde epileptik aktivite saptanan olguların 30'unda (%71,4) EEG'deki bozukluk fokal iken, 6 olguda (%14,3) bozukluk jeneralize ve 6 olguda (%14,3) burst supresyon paterni izlendi. EEG'sinde anormallik saptanan tüm hastaların AEİ tedavisi aldığı belirlendi. EEG'de anormallik saptanamayan 61 olgunun ise %86'sında klinik nöbet varlığı ya da nöbetin tekrar etmesi gibi nedenlerle AEİ tedavisi başlandığı saptandı. Riskli yenidoğanlar üzerine yapılan bir çalışmada EEG monitorizasyonu ile %27 yanlış pozitiflik ve %81 yanlış negatiflik saptanmıştır. Bu yüzden EEG monitorizasyonu ve tedavi başlama aşamalarında bu hususa özellikle dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir [6, 164]. Başka bir çalışmada ise 36 GH. ve üstü, klinik nöbet şüphesi nedeniyle konvansiyonel EEG uygulanan 214 yenidoğanda %35'inde EEG'de epileptik aktivite saptanmış ve hastaların %52'sine AEİ tedavisi başlanmış. EEG monitorizasyonu devam ederken 27 olguda elektrografik nöbetler olmaksızın AEİ aldığı saptanırken, 14 olguda ise elektrografik nöbet mevcutken AEİ tedavisi almadığı raporlanmıştır. EEG monitorizasyonu ile dahi yenidoğan nöbetlerinin tanısı ve tedavi başlama kararının zorluğu özellikle belirtilmiştir [165].

Olgularımızın 199'unun TFUS kayıtlarına ulaşılmış olup %47,7'sinde anormallik saptandı. En sık anormallik nöbet etiolojisine uygun olarak %31,3 olguda İKK olarak not edildi. 104 olgunun (%52,3) TFUS incelemesi normal bulundu ve bu olguların %61,5'u term olgulardı. Nöbet etiolojisinin tam olarak aydınlatılamadığı, TFUS ile net anormallik saptanamayan ya da nöbetlerin kontrol altına alınamadığı olgularda ileri nörogörüntüleme uygulandı. Otuz yedi hastaya (%17) BBT uygulanmış olup 19'unda İKK saptandı. 7 olguda ise anormallik saptanmadı. Literatürde radyasyonun gelişen beyine zararlı etkilerden dolayı BBT genel olarak önerilmemektedir [163, 166]. BBT çekilen olgular incelendiğinde görüntüleme yapılma nedenleri arasında çekildiği dönemde kranial MRG ulaşımında kısıtlılık olabileceği ve/veya hastanın kliniğinde hızlı kötüleşme olduğu ve acil görüntüleme ihtiyacı olduğu

düşünüldü. Özellikle BBT görüntüleme yapılan vakaların büyük bir çoğunluğu 2017 yılından önceki vakalara ait olduğu ve kranial BT görüntülemenin yapıldığı günlerin akabinde muhtemel uygun şartlar oluştuğunda kranial MRG görüntüleme yapıldığı dikkati çekti. Seksen yedi (%40,1) olguya kranial MRG uygulandı. Yetmiş üç olgunun (%87) kranial MRG'si anormal olarak saptandı. Yenidoğan nöbeti nedeniyle kranial MRG uygulanan 70 olguluk bir seride %64 sıklıkla anormallik saptanmış olup %12,8'sinde diğer testler normalken kranial MRG ile tanı konulmuştur [167].

5.5 TEDAVİ İLE İLGİLİ VERİLERİN YORUMLANMASI

Yüksek nöbet riski taşıyan yenidoğanlara klinik nöbet şüphesi olduğunda tedavinin hızlıca başlanması gerektiği belirtilmektedir. Klinik nöbet şüphesinden emin olunamayan durumlarda ve stabil olan bebeklerde tanı EEG ile doğrulanana kadar tedavi kararının bekletilebileceği belirtilmektedir. Bu gibi durumlarda ek incelemelere ve diğer riskli durumların tedavisine başlanmalıdır [162]. Fenobarbital literatürde hala en sık kullanılan ilk seçenek AEİ'dir. Amerika'da 3.düzye çocuk hastanelerini kapsayan çok merkezli 600'den fazla yenidoğan nöbeti olgusu ile yapılan çalışmada %89 sıklıkla fenobarbital tedavisi başlandığı saptanmıştır [168]. Olgularımızın 200'üne %92,2'sine AEİ tedavisi başlandı. Tedavi başlanmayan 17 olgunun 12'sinde etiolojide akut metabolik bozukluk mevcuttu ve 5 olgu ise etiyojik nedeni bilinmeyen olgulardı ve devam eden nöbetleri olmadığı görüldü. Olgularımızda literatüre benzer şekilde %86,6'sında fenobarbital ilk seçenek olarak başlandı. Altı olguda ilk tercih olarak levetirasetam kullanıldı. Levetirasetamın minimum oranla proteinlere bağlanması, karaciğer yetmezliğinde güvenlik, minimal yan etki profili ve neredeyse hiç ilaç etkileşimi olmaması nedeniyle yenidoğan döneminde de güvenle kullanılabilirliği düşünülmektedir. Son yıllarda yenidoğan döneminde tercih edilme oranı artmaktadır. Literatürde bir çalışmada levetirasetam ve fenobarbitalin etkinliği kıyaslanarak levetirasetamın en az fenobarbital kadar etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir [169]. AEİ tedavisi başlanan 200 olgumuzun 134'ü tekli AEİ, 66'sı ise birden fazla AEİ tedavisi aldı. Bu durumda tekli AEİ ile hastaların yarısından fazlasında nöbetlerin kontrol altına alındığını göstermektedir. Literatürde nöbetlerin devamı için önerilen bazı algoritmalar olsa da, nöbetlerin etiyojik dağılımına göre hastane bazlı tedavi algoritmasının neonatolog ve pediatrik nörolog tarafından belirlenmesi önerilmektedir [162]. İkinci AEİ için en sık tercih edilen kombinasyonlar

fenobarbital-fenitoin %52 ve fenobarbital-levetirasetam %35 olarak belirlendi. İkinci AEİ tedavisinin kalan hastaların yaklaşık %63'ünde nöbetleri durdurduğu belirlendi. Yirmi beş hastada ise ek üçüncü AEİ gereksinimi duyuldu ve bu hastalarda en sık (20 olguda) midazolam titre edilerek nöbetler kontrol altına alınmaya çalışıldı. On bir hastada ise nöbetlerin çok dirençli seyrettiği ve bu hastalarda SCL13A5 ve SCN2A gibi genetik kökenli epilepsi, kortikal displazi ve holoprozensefali gibi yapısal bozuklukların olduğu saptandı. İki ağır HİE olgusu ve bir ağır İKK tanılı olgunun da nöbetlerinin dirençli seyrettiği saptandı. Yirmi üç hastaya pridoksin de tedavide uygulandı ve bu olguların 2'sinin pridoksine bağımlı nöbetleri olduğu belirlendi ve sonrasında ALDH7A1 mutasyonu saptandı. Tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği ya da ne zaman kesileceği ile ilgili literatürde net bir bilgi bulunmamaktadır. Genellikle akut semptomatik nöbetlerin 2-3 gün içinde durması ve sıklıkla tekrar etmemesi nedeniyle klinik pratikte hastaneden taburcu olmadan hemen önce ya da taburculuk sonrası kontrol muayenesinde kesilme eğilimi yaygınlaşmıştır. Fakat yine de literatürde uzun dönem ve kısa dönem kullanımlarının etki ve sonuçlarını karşılaştıran yeterli çalışma yoktur [170, 171].

5.6 OLGULARIN TABURCULUK SIRASINDA NÖROLOJİK DEĞERLENDİRMELERİNİN YORUMLANMASI

Yenidoğan nöbetlerinde prognoz etioloji, nöbet tipi ve EEG bulgusuna bağlı olarak değişmektedir [132]. Etiyolojik neden prognoz açısından en belirleyici kriterdir [8]. En iyi prognoz geç hipokalsemik nöbetler ve subaraknoid kanamalarda görülürken, en kötü prognoz serebral agenezide görülmüştür. HİE, hipoglisemi, erken dönem hipokalsemi ve menenjitte bağlı nöbetlerde normal nörolojik gelişim %30-60 sıklıkta görülmektedir [54]. Yenidoğan nöbetlerinde mortalite son yıllarda %40'lardan %20 seviyelerine düşmüştür. Fakat nörolojik sekel gelişimi %30 civarında sabit olarak kalmıştır [54, 172]. Özellikle preterm bebeklerin bakımındaki yeniliklerle birlikte bu bebeklerde sağ kalımda artışın olması nörolojik sekel gelişim sıklığının sabit olarak kalmasına neden olmuştur. Preterm bebeklerde postneonatal epilepsi, serebral palsi ve nörolojik gelişimde gerilik insidansı daha yüksektir [132, 153]. Literatürde yenidoğan nöbeti olgularında taburculuk sırasında veya sonrasında saptanan anormal nörolojik muayene sıklığı %42-59 ve normal nörolojik muayene sıklığı %22-38 arasında değişmektedir [129]. Olgularımızın %66,4'ünde nöbet sonrasında nörolojik muayenede anormallik saptandı. Taburculuk sırasında %38,7'sinde anormal nörolojik muayene

bulgusu mevcuttu. Taburculuk sırasında olgularımızın ise %35,9'unda normal nörolojik muayene bulgusu saptandı. Olgu serimizde nöbet ve nöbete eşlik eden hastalıklara bağlı mortalite yüzdesi %25,3 olarak saptandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan her hastanın taburculuk sonrası düzenli nörolojik muayene değerlendirmesi kayıtlarda bulunamadı. Buna bağlı olarak hastaların uzun süreli prognoz durumu ve epilepsi gelişim değerlendirmesi yapılamadı.

Olgularımızın mortalite oranı gestasyonel hafta ilişkisi anlamlı saptandı ($p<0,001$). Olgularımızda nöbet ve eşlik eden hastalıklara bağlı mortalite preterm bebeklerde %39,3 iken, term bebeklerde bu oran %11,8 olarak saptandı. Özellikle preterm bebeklerdeki mortalite oranı, prematüriteye bağlı özel problemler eşlik ettiğinden dolayı literatüre uygun olarak yüksek saptandı.

6. SONUÇ

- Yenidoğan döneminde nöbetler sık görülebilmektedir ve altta yatan nörolojik bir patolojinin en önemli belirtilerinden biridir. Literatürde yatan hastalarda nöbet görülme oranı değişmekle birlikte bizim çalışmamızda %2,6 olarak saptandı. İleri preterm olgularda bu oran %6,1 olarak saptandı.
- Çalışmamızda yenidoğan döneminde nöbet geçiren ve ünitemizde takibi yapılan 217 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %49,7'si preterm bebeklerden oluşmaktaydı. 1,6/1 oranında erkek baskınlığı mevcuttu.
- Olguların %20,3'ü nöbet nedeni ile ünitemize kabul edildi ve en sık ünitemize yatış nedeni olarak prematürite olarak belirlendi.
- Olguların %29'u sadece tek bir nöbet geçirirken %38'i üçten fazla nöbet geçirdi. %19,4'ünde status epileptikus gözlemlendi.
- Olguların %46,1'inde erken nöbet (<72 saat), %53,9'unda geç nöbet (>72 saat) görüldü. HİE nedenli nöbetlerin %62'si ve yapısal nedenli nöbetlerin %44'ü erken dönemde meydana geldiği saptandı.
- Olgular nöbet tipi açısından Volpe yenidoğan nöbet sınıflamasına göre değerlendirildi. Olgularımızda literatürdeki sıklığa benzer şekilde nöbetlerin %34,6'sı belirsiz tip, %29,5'u klonik tip, %14,3'ü tonik tip ve %10,1'i myoklonik tip nöbet olarak belirlendi. Olguların %11,5'inde nöbet tipi belirlenemedi.
- Olgular ILAE nöbet sınıflamasına göre etiyolojik olarak sınıflandırıldığında; %39,2 yapısal nedenler, %18 HİE, %13,8 metabolik nedenler, %2,3 genetik etiyoloji ve %1,8 enfeksiyonlar nöbet nedeni olarak saptandı. Olguların %24,9'unda ise nöbet nedeni saptanamadı ve bu olgular ağırlıklı olarak term

bebeklerden oluşmaktaydı. Term bebeklerde en sık nöbet nedeni HİE (%22,7), preterm bebeklerde İKK (%48,6) olarak saptandı.

- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, yaşamın özellikle ilk 3 gününde oluşan nöbetlerde etiyoloji olarak öncelikle HİE, İKK ve hipoglisemi gibi akut metabolik bozukluklar; ilk haftadan daha geç dönemde oluşan nöbetlerde ise SSS malformasyonları ve SSS enfeksiyonları öncelikle düşünülmesi gerekmektedir. Dirençli nöbetlerde mutlaka pridoksine bağımlı nöbetler akılda tutulmalıdır.
- Çalışmamızda 103 (%47,5) olgunun EEG verilerine ulaşılmış olup bu hastaların 42'sinde (%40,8) EEG'de anormallik saptandı. Hastanemizde EEG çekiminin maliyeti ve etiyolojide akut metabolik bozukluk düşünülmesi gibi klinik tercihler EEG çekilememesinin nedenleri olduğu düşünülmektedir.
- Çalışmamızda literatüre benzer şekilde fenobarbital en sık ilk basamak ilaç olarak kullanıldığı saptandı. Levetiresetamin ise yenidoğanda kullanımı her geçen gün artmaktadır ve son yayınlar en az fenobarbital kadar etkinliğinin olduğunu göstermektedir.
- Olgu serimizde mortalite yüzdesi %25,3 olarak saptandı. Olgularımızın nöbet ve diğer eşlik eden hastalıklarına bağlı mortalite oranı preterm bebeklerde %39,3, term bebeklerde ise %11,8 olarak bulundu.

7. KAYNAKÇA

1. Lanska, M.J., et al., A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*, 1995. 45(4): p. 724-732.
2. Ronen, G.M., S. Penney, and W. Andrews, The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*, 1999. 134(1): p. 71-5.
3. Glass, H.C., et al., Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatric neurology*, 2012. 46(2): p. 111-115.
4. Lawrence, R. and T. Inder, Neonatal status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*, 2010. 17(3): p. 163-8.
5. Rakhade, S.N. and F.E. Jensen, Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 2009. 5(7): p. 380-91.
6. Murray, D.M., et al., Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2008. 93(3): p. F187-F191.
7. Abend, N.S., et al., Chapter 12 - Neonatal Seizures, in *Volpe's Neurology of the Newborn (Sixth Edition)*, J.J. Volpe, et al., Editors. 2018, Elsevier. p. 275-321.e14.
8. Tekgul, H., et al., The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*, 2006. 117(4): p. 1270-1280.
9. M, Ö., Yenidoğan konvülsiyonları. *Pediatrici*, ed. N. O and E. T. 2010, Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
10. Pisani, F., et al., Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatric Research*, 2012. 72(2): p. 186-193.
11. Mizrahi, E.M. and K. Watanabe, Symptomatic neonatal seizures, in *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2005, John Libbey Eurotext, Montrouge, France. p. 17-38.
12. Mellits, E.D., K.R. Holden, and J.M. Freeman, Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics*, 1982. 70(2): p. 177-85.
13. Keen, J.H. and D. Lee, Sequelae of neonatal convulsions. Study of 112 infants. *Archives of disease in childhood*, 1973. 48(7): p. 542-546.
14. Moshé, S.L., Epileptogenesis and the Immature Brain. *Epilepsia*, 1987. 28(s1): p. S3-S15.
15. Volpe, J.J., Neonatal seizures. *Clin Perinatol*, 1977. 4(1): p. 43-63.
16. Nagarajan, L., L. Palumbo, and S. Ghosh, Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012. 16(2): p. 118-25.
17. Bye, A.M.E. and D. Flanagan, Spatial and Temporal Characteristics of Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 1995. 36(10): p. 1009-1016.
18. Clancy, R.R., The Contribution of EEG to the Understanding of Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 1996. 37(s1): p. S52-S59.
19. Johnston, M.V., Developmental Aspects of Epileptogenesis. *Epilepsia*, 1996. 37(s1): p. S2-S9.
20. Freeman, J.M. and P.S. Lietman, A basic approach to the understanding of seizures and the mechanism of action and metabolism of anticonvulsants. *Adv Pediatr*, 1973. 20(0): p. 291-321.
21. MV, J. and M. JW, Metabolic and pharmacologic consequences of seizures, in *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*, D. WE and P. JM, Editors. 1993, Demos Publications: New York. p. 27-35.
22. Dzhalala, V.I., et al., NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nature Medicine*, 2005. 11(11): p. 1205-1213.
23. Holmes, G.L. and Y. Ben-Ari, The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res*, 2001. 49(3): p. 320-5.
24. Sanchez, R.M. and F.E. Jensen, Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, 2001. 42(5): p. 577-85.

25. Sanchez, R.M., et al., Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *J Neurosci*, 2001. 21(20): p. 8154-63.
26. Sanchez, R.M., et al., AMPA/Kainate Receptor-Mediated Downregulation of GABAergic Synaptic Transmission by Calcineurin after Seizures in the Developing Rat Brain. *The Journal of Neuroscience*, 2005. 25(13): p. 3442-3451.
27. Fujikawa, D.G., et al., Local cerebral glucose utilization during status epilepticus in newborn primates. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1989. 256(6): p. C1160-C1167.
28. Young, R.S., et al., In vivo ³¹P and in vitro ¹H nuclear magnetic resonance study of hypoglycemia during neonatal seizure. *Ann Neurol*, 1987. 22(5): p. 622-8.
29. Borgström, L., A.G. Chapman, and B.K. Siesjö, Glucose consumption in the cerebral cortex of rat during bicuculline-induced status epilepticus. *Journal of Neurochemistry*, 1976. 27(4): p. 971-973.
30. Lowry, O.H. and J.V. Passonneau, Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase. *J Biol Chem*, 1966. 241(10): p. 2268-79.
31. Lassen, N.A., Brain extracellular pH: the main factor controlling cerebral blood flow. *Scand J Clin Lab Invest*, 1968. 22(4): p. 247-51.
32. Fujikawa, D.G., B.E. Dwyer, and C.G. Wasterlain, Preferential blood flow to brainstem during generalized seizures in the newborn marmoset monkey. *Brain Res*, 1986. 397(1): p. 61-72.
33. Clozel, M., et al., Regional cerebral blood flow during bicuculline-induced seizures in the newborn piglet: effect of phenobarbital. *Dev Pharmacol Ther*, 1985. 8(3): p. 189-99.
34. Young, R.S., et al., Brain energy state and lactate metabolism during status epilepticus in the neonatal dog: in vivo ³¹P and ¹H nuclear magnetic resonance study. *Pediatr Res*, 1991. 29(2): p. 191-5.
35. Thoresen, M., et al., Lactate and Pyruvate Changes in the Cerebral Gray and White Matter during Posthypoxic Seizures in Newborn Pigs. *Pediatric Research*, 1998. 44(5): p. 746-754.
36. Younkin, D., et al., 1721 THE EFFECT OF SEIZURES ON CEREBRAL METABOLITES IN CHILDREN. *Pediatric Research*, 1985. 19(4): p. 397-397.
37. Holmes, G.L., Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*, 2005. 33(1): p. 1-11.
38. Meldrum, B., Physiological changes during prolonged seizures and epileptic brain damage. *Neuropadiatrie*, 1978. 9(3): p. 203-12.
39. Nevander, G., et al., Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol*, 1985. 18(3): p. 281-90.
40. Sankar, R., et al., Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci*, 1998. 18(20): p. 8382-93.
41. Sperber, E.F., et al., Developmental differences in the neurobiology of epileptic brain damage. *Epilepsy Res Suppl*, 1992. 9: p. 67-80; discussion 80-1.
42. Baram, T.Z., Long-term neuroplasticity and functional consequences of single versus recurrent early-life seizures. *Annals of neurology*, 2003. 54(6): p. 701-705.
43. Sogawa, Y., et al., Timing of cognitive deficits following neonatal seizures: relationship to histological changes in the hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*, 2001. 131(1-2): p. 73-83.
44. Holmes, G.L. and Y. Ben-Ari, A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Ann Neurol*, 2007. 61(5): p. 379-81.
45. Boylan, G.B., N.J. Stevenson, and S. Vanhatalo, Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013. 18(4): p. 202-8.
46. *Neurology*, 1987. 37(12): p. 1837-44.
47. Glass, H.C., et al., Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*, 2016. 174: p. 98-103.e1.
48. Volpe, J., Neonatal Seizures. *New England Journal of Medicine*, 1973. 289(8): p. 413-416.
49. Volpe, J.J., Neonatal seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatrics*, 1989. 84(3): p. 422-428.
50. Fisher, R.S., et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 522-530.

51. Scheffer, I.E., et al., ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 512-521.
52. ; Available from: <https://www.ilae.org/files/dmfile/NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf>.
53. Berg, A.T., et al., Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010. 51(4): p. 676-85.
54. Volpe, J.J., *Neurology of the newborn* E-book. 2008, Elsevier Health Sciences. p. 203-244.
55. Radvanyi-Bouvet, M.F., et al., Seizures and electrical discharges in premature infants. *Neuropediatrics*, 1985. 16(3): p. 143-8.
56. Mizrahi, E.M., Neonatal seizures: problems in diagnosis and classification. *Epilepsia*, 1987. 28 Suppl 1: p. S46-55.
57. Fenichel, G.M., B.J. Olson, and J.E. Fitzpatrick, Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. *Ann Neurol*, 1980. 7(6): p. 577-82.
58. Watanabe, K., et al., Apneic seizures in the newborn. *Am J Dis Child*, 1982. 136(11): p.980-4.
59. Coulter, D.L., Partial seizures with apnea and bradycardia. *Arch Neurol*, 1984. 41(2): p. 173-4.
60. Weiner, S.P., et al., Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol*, 1991. 7(5): p. 363-8.
61. Clancy, R.R., A. Legido, and D. Lewis, Occult neonatal seizures. *Epilepsia*, 1988. 29(3): p. 256-61.
62. Scher, M.S., et al., Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*, 2003. 28(4): p. 277-80.
63. Hart, A.R., E.L. Pilling, and J.J. Alix, Neonatal seizures-part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015. 100(4): p. 170-5.
64. Cohen, R., A. Shuper, and R. Straussberg, Familial benign neonatal sleep myoclonus. *Pediatr Neurol*, 2007. 36(5): p. 334-7.
65. Daoust-Roy, J. and S.S. Seshia, Benign neonatal sleep myoclonus. A differential diagnosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child*, 1992. 146(10): p. 1236-41.
66. Reggin, J. and M. Johnson. Exacerbation of benign neonatal sleep myoclonus by benzodiazepines. in *ANNALS OF NEUROLOGY*. 1989. LITTLE BROWN CO 34 BEACON STREET, BOSTON, MA 02108-1493.
67. Gordon, N., Startle Disease of Hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1993. 35(11): p. 1015-1018.
68. Vergouwe, M.N., et al., Hyperekplexia phenotype due to compound heterozygosity for GLRA1 gene mutations. *Ann Neurol*, 1999. 46(4): p. 634-8.
69. Rivera, S., et al., Congenital hyperekplexia: five sporadic cases. *Eur J Pediatr*, 2006. 165(2): p. 104-7.
70. Sheth, R.D., G.R. Hobbs, and M. Mullett, Neonatal Seizures. *Journal of Perinatology*, 1999. 19(1): p. 40-43.
71. Wusthoff, C.J., et al., Electrographic Seizures During Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, 2011. 26(6): p. 724-728.
72. Glass, H.C., et al., Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *The Journal of Pediatrics*, 2009. 155(3): p. 318-323.
73. Wyatt, J.S., et al., Determinants of Outcomes After Head Cooling for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics*, 2007. 119(5): p. 912-921.
74. Filan, P., et al., The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005. 112(4): p. 504-507.
75. Low, E., et al., Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2012. 97(4): p. F267-F272.
76. Lynch, J.K., Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2009. 14(5): p. 245-249.
77. Estan, J. and P. Hope, Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 1997. 76(2): p. F88-F93.

78. Lee, J., et al., Maternal and Infant Characteristics Associated With Perinatal Arterial Stroke in the Infant. *JAMA*, 2005. 293(6): p. 723-729.
79. Cheong, J.L.Y. and F.M. Cowan, Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2009. 14(5): p. 267-271.
80. Kenet, G., et al., Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 2010. 121(16): p. 1838-47.
81. Harteman, J.C., et al., Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2012. 97(6): p. F411-F416.
82. Darmency-Stamboul, V., et al., Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke*, 2012. 43(9): p. 2307-12.
83. Scher, M.S., et al., Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*, 1993. 91(1): p. 128-34.
84. Whitby, E., et al., Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *The Lancet*, 2004. 363(9412): p. 846-851.
85. Jensen, F.E., Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clinics in Perinatology*, 2009. 36(4): p. 881-900.
86. Vasudevan, C. and M. Levene, Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013. 18(4): p. 185-91.
87. Rozance, P.J. and W.W. Hay, Hypoglycemia in Newborn Infants: Features Associated with Adverse Outcomes. *Neonatology*, 2006. 90(2): p. 74-86.
88. Van Hove, J.L.K. and N.J. Lohr, Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011. 104(3): p. 214-230.
89. Baxter, P., Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol*, 2001. 43(6): p. 416-20.
90. Scher, M.S., et al., Neurophysiological and Anatomical Correlations in Neonatal Nonketotic Hyperglycinemia. *Neuropediatrics*, 1986. 17(03): p. 137-143.
91. Wolf, N.I., T. Bast, and R. Surtees, Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord*, 2005. 7(2): p. 67-81.
92. Plouin, P., Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and nonfamilial). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 1992: p. 3-11.
93. Dehan, M., et al., Fifth day fits. *Archives of Disease in Childhood*, 1982. 57(5): p. 400-401.
94. NORTH, K.N., G.N.B. STOREY, and D.J. HENDERSON-SMART, Fifth day fits in the newborn. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 1989. 25(5): p. 284-287.
95. Bellini, G., et al., Benign familial neonatal seizures. 2010 Apr 27 [Updated 2011 Aug 4]. *GeneReviews_* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, 1993: p. 1993-2010.
96. Yamamoto, H., A. Okumura, and M. Fukuda, Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain and Development*, 2011. 33(3): p. 213-220.
97. Tharp, B.R., Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2002. 43 Suppl 3: p. 2-10.
98. Yamatogi, Y. and S. Ohtahara, Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain and Development*, 2002. 24(1): p. 13-23.
99. Shewmon, D.A., What Is a Neonatal Seizure? Problems in Definition and Quantification for Investigative and Clinical Purposes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1990. 7(3).
100. Evans, D. and M. Levene, Neonatal seizures. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 1998. 78(1): p. F70-F75.
101. Hallberg, B. and M. Blennow, Investigations for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013. 18(4): p. 196-201.
102. Abend, N.S., et al., Electrographic seizures and status epilepticus in critically ill children and neonates with encephalopathy. *Lancet Neurol*, 2013. 12(12): p. 1170-9.
103. Srinivasakumar, P., et al., Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 2015. 136(5): p. e1302-9.
104. Low, E., et al., Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. *PloS one*, 2014. 9(7): p. e100973-e100973.

105. Boylan, G.B., et al., Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*, 2004. 62(3): p. 486-8.
106. Weeke, L.C., et al., The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Developmental medicine and child neurology*, 2015. 57(3): p. 248-256.
107. Glass, H.C. and J.E. Sullivan, Neonatal seizures. *Curr Treat Options Neurol*, 2009. 11(6): p. 405-13.
108. Evans, D.J., M.I. Levene, and M. Tsakmakis, Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. Cd001240.
109. Shellhaas, R., Treatment of neonatal seizures, in *UpToDate*, J. Dashe, Editor.: UpToDate, Waltham, MA (Accessed on November 25, 2020).
110. Clancy, R.R. and A. Legido, Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*, 1991. 32(1): p. 69-76.
111. Sarkar, S., et al., Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *Journal of Perinatology*, 2012. 32(1): p. 15-20.
112. Ben-Menachem, E. and U. Falter, 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(10): p. 1276-83.
113. Shellhaas, R.A., et al., Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. 14(2): p. 194-202.
114. van den Broek, M.P., et al., Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet*, 2012. 51(10): p. 671-9.
115. Morton, L.D., E. Rizkallah, and J.M. Pellock, New drug therapy for acute seizure management. *Semin Pediatr Neurol*, 1997. 4(1): p. 51-63.
116. Khan, O., et al., Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol*, 2011. 44(4): p. 265-9.
117. Abend, N.S., et al., Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*, 2011. 26(4): p. 465-70.
118. Sharpe, C.M., et al., A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res*, 2012. 72(1): p. 43-9.
119. Merhar, S.L., et al., Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr*, 2011. 159(1): p. 152-154.e3.
120. Venkatesan, C., et al., Levetiracetam for the Treatment of Seizures in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol*, 2017. 32(2): p. 210-214.
121. Weeke, L.C., et al., Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia*, 2016. 57(2): p. 233-42.
122. Malingré, M.M., et al., Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr*, 2006. 165(9): p. 598-604.
123. van Rooij, L.G., et al., Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr*, 2004. 163(11): p. 637-41.
124. Castro Conde, J.R., et al., Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*, 2005. 64(5): p. 876-9.
125. Mizrahi, E.M. and R.R. Clancy, Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2000. 6(4): p. 229-41.
126. Glass, H.C., et al., Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol*, 2017. 72: p. 19-24.
127. Buraniqi, E., et al., Electrographic Seizures in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Child Neurol*, 2017. 32(10): p. 880-885.
128. Lloyd, R.O., et al., Electrographic Seizures during the Early Postnatal Period in Preterm Infants. *J Pediatr*, 2017. 187: p. 18-25.e2.

129. Ortibus, E.L., J.M. Sum, and J.S. Hahn, Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. 98(3): p. 175-85.
130. Blume, W.T., et al., Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001. 42(9): p. 1212-8.
131. Brunquell, P.J., et al., Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr*, 2002. 140(6): p. 707-12.
132. Ronen, G.M., et al., Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*, 2007. 69(19): p. 1816-22.
133. Davis, A.S., et al., Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*, 2010. 157(5): p. 720-5.e1-2.
134. Uria-Avellanal, C., N. Marlow, and J.M. Rennie, Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013. 18(4): p. 224-32.
135. Garfinkle, J. and M.I. Shevell, Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol*, 2011. 44(2): p. 88-96.
136. Ellenberg, J.H., D.G. Hirtz, and K.B. Nelson, Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol*, 1984. 15(2): p. 127-34.
137. Pisani, F., et al., Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology*, 2007. 69(23): p. 2177-85.
138. Glass, H.C., et al., Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*, 2011. 70(5): p. 535-40.
139. Watanabe, K., et al., Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol*, 1999. 41(5): p. 318-22.
140. Nunes, M.L., et al., Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008. 66(2a): p. 168-74.
141. Inoue, T., et al., Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int*, 2014. 56(3): p. 369-72.
142. Hankins, G.D. and M. Speer, Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*, 2003. 102(3): p. 628-36.
143. Mia, A.H., et al., Grading of perinatal asphyxia by clinical parameters and agreement between this grading and Sarnat & Sarnat stages without measures. *Mymensingh Med J*, 2013. 22(4): p. 807-13.
144. Papile, L.A., et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 1978. 92(4): p. 529-34.
145. Stanley, C.A., et al., Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr*, 2015. 166(6): p. 1520-5.e1.
146. Adamkin, D.H., Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*, 2011. 127(3): p. 575-9.
147. Oden, J. and M. Bourgeois, Neonatal endocrinology. *Indian J Pediatr*, 2000. 67(3): p. 217-23.
148. Maggioni, A., M. Orzalesi, and F.B. Mimouni, Intravenous correction of neonatal hypomagnesemia: effect on ionized magnesium. *J Pediatr*, 1998. 132(4): p. 652-5.
149. Marcialis, M.A., et al., Hyponatremia and hypernatremia in the newborn: in medio stat virtus. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012. 4: p. 132-40.
150. Garcias Da Silva, L.F., M.L. Nunes, and J.C. Da Costa, Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol*, 2004. 30(4): p. 271-7.
151. Tadic, B.V., et al., Long-term outcome in children with neonatal seizures: A tertiary center experience in cohort of 168 patients. *Epilepsy Behav*, 2018. 84: p. 107-113.
152. Glass, H.C., et al., Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Seizures in Term Newborns: A Population-Based Study, California 1998-2002. *The Journal of Pediatrics*, 2009. 154(1): p. 24-28.e1.
153. Yıldız, E.P., et al., Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol*, 2012. 47(3): p. 186-92.
154. gokdogan, g. Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji ve prognostik faktörler. 2013; Available from: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=-vEXXxDn2Qr_Dvu7MGTZ5g&no=XRBC4br_dSBIUtCghvgNQA.

155. Saliba, R.M., et al., Incidence of Neonatal Seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *American Journal of Epidemiology*, 1999. 150(7): p. 763-769.
156. Pressler, R., Neonatal seizures, in *Introduction to Epilepsy*, A. Valentín and G. Alarcón, Editors. 2012, Cambridge University Press: Cambridge. p. 142-149.
157. Calciolari, G., J.M. Perlman, and J.J. Volpe, Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s. Types, Etiologies, Timing. *Clin Pediatr (Phila)*, 1988. 27(3): p. 119-23.
158. Laptook, A.R., Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin Perinatol*, 2016. 43(3): p. 529-45.
159. Low, E., et al., Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. 97(4): p. F267-72.
160. Mastrangelo, M., et al., Epileptic seizures, epilepsy and epileptic syndromes in newborns: A nosological approach to 94 new cases by the 2001 proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. *Seizure*, 2005. 14(5): p. 304-311.
161. Loman, A.M., et al., Neonatal seizures: aetiology by means of a standardized work-up. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014. 18(3): p. 360-7.
162. Shellhaas, R.A., Chapter 17 - Seizure classification, etiology, and management, in *Handbook of Clinical Neurology*, L.S. de Vries and H.C. Glass, Editors. 2019, Elsevier. p. 347-361.
163. Shellhaas, R.A., et al., The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*, 2011. 28(6): p. 611-7.
164. Malone, A., et al., Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*, 2009. 50(9): p. 2097-101.
165. Rennie, J.M., et al., Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: a multicentre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019. 104(5): p. F493-f501.
166. Glass, H.C., C.J. Wusthoff, and R.A. Shellhaas, Amplitude-integrated electro-encephalography: the child neurologist's perspective. *J Child Neurol*, 2013. 28(10): p. 1342-50.
167. Osmond, E., et al., Neonatal seizures: magnetic resonance imaging adds value in the diagnosis and prediction of neurodisability. *Acta Paediatr*, 2014. 103(8): p. 820-6.
168. Shellhaas, R.A., et al., Treatment Duration After Acute Symptomatic Seizures in Neonates: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr*, 2017. 181: p. 298-301.e1.
169. McHugh, D.C., S. Lancaster, and L.N. Manganas, A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics*, 2018. 49(1): p. 12-17.
170. Guillet, R. and J. Kwon, Seizure recurrence and developmental disabilities after neonatal seizures: outcomes are unrelated to use of phenobarbital prophylaxis. *J Child Neurol*, 2007. 22(4): p. 389-95.
171. Fitzgerald, M.P., S.K. Kessler, and N.S. Abend, Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia*, 2017. 58(6): p. 1047-1053.
172. Silverstein, F.S. and F.E. Jensen, Neonatal seizures. *Ann Neurol*, 2007. 62(2): p. 112-20.