

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA**  
**ETYOLOJİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Edibe PEMBEGÜL YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burak TATLI**

**İSTANBUL 2011**



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Feyza Darendeliler* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine,*

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana yön veren, her zaman olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen *Sayın Doç. Dr. Burak Tatlı*'ya,

Çalışma grubumun gelişimsel değerlendirmesini üstlenen ve tezimin yürütülmesinde güleryüzü ile hep destek olan Çocuk Gelişim Uzmanı *Sayın Emine Eraslan*'a,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, zorlu ve onlar olduğu için bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz *asistan arkadaşlarım* ve *uzmanlarıma*, özellikle bu süreçte desteklerini hep hissettiğim *Uzm. Dr. Barış Ekici*, *Uzm. Dr. Hülya Maraş*, *Uzm. Dr. Ceren Çetin* ve *Uzm. Dr. Diana Yanni*'ye,

Tezim için verilerin toparlanmasında yardımcı olan başta arşiv görevlisi *Ali Bayar*, *Meryem Gökyıldız* ve *Nilay Şahin* olmak üzere tüm Çocuk Nörolojisi BD çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen, zorluklarla karşılaştığım her dönemde yanımda olan *anneme*, *babama* ve *kardeşlerime*,

Hayatımın her aşamasında güvenini ve desteğini esirgemeyen eşim *Fatih Yıldız*'a, yoğun ve yorucu uzmanlık eğitimimin yükünü minicik omuzlarında taşımak zorunda kalan canım kızım *Elif*'ime

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Edibe Pembegül Yıldız

Kasım, 2011

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>VII</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>X</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Yenidoğan Konvülsiyonlarının Patofizyolojisi.....	4
2.1.A. Temel Mekanizma.....	4
2.1.B. Nöroanatomik Özellikler.....	5
2.1.C. Nörofizyolojik Özellikler.....	5
2.1.D. Biyokimyasal Özellikler.....	6
2.1.E. Tekrarlayan Nöbetlerin Beyin Hasarı Mekanizması.....	8
2.2. Yenidoğan Konvülsiyonlarının Kliniği.....	11
2.2.A. Yenidoğan Nöbetlerinin Sınıflandırılması.....	11
2.2.A.1) Subtle Nöbetler.....	12
2.2.A.2) Klonik Nöbetler.....	13
2.2.A.3) Tonik Nöbetler.....	14
2.2.A.4) Myoklonik Nöbetler.....	14
2.2.B. Epileptik-Nonepileptik Fenomeninin Ayırımı.....	14
2.3. Yenidoğan Konvülsiyonlarında Etyoloji.....	15
2.3.A. Hipoksik İskemik Ensefalopati.....	17
2.3.B. İntrakraniyal Hemoraji.....	20
2.3.C. İntrakraniyal Enfeksiyon.....	22
2.3.D. Gelişimsel Serebral Anomali.....	23

2.3.D.1) Disrafik Anomaliler.....	23
2.3.D.2) Korpus Kallosum Agenezisi.....	24
2.3.D.3) Ventrikül Gelişim Bozukluğu.....	24
2.3.D.4) Nöron Migrasyon Bozuklukları.....	25
2.3.D.5) Beyin Dokusunun Gelişim Bozuklukları.....	25
2.3.D.6) Beyinde Harabiyete Yol Açan Lezyonlar.....	26
2.3.E. Metabolik Bozukluklar .....	26
2.3.E.1) Hipoglisemi.....	26
2.3.E.2) Hipokalsemi.....	27
2.3.E.3) Piridoksin Bağımlılığı.....	27
2.3.E.4) Diğer Metabolik Nedenler.....	28
2.3.F. Toksik Nedenler.....	29
2.3.G. Yenidoğan Dönemi Epileptik Sendromlar .....	29
2.3.G.1) Selim Ailevi Neonatal Konvülziyonlar.....	29
2.3.G.2) Selim İdiyopatik Neonatal Konvülziyonlar.....	30
2.3.G.3) Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati.....	30
2.3.G.4) Erken Myoklonik Epilepsi.....	31
2.3.H. Yenidoğan Döneminde Konvülziyon ile Karışabilen Durumlar.....	31
2.4. Yenidoğan Konvülziyonlarında Tanı.....	33
2.5. Yenidoğan Konvülziyonlarında Prognoz.....	34
2.6. Yenidoğan Konvülziyonlarında Tedavi.....	36
2.6.A. Tedavi Basamakları.....	36
2.6.A.1) Glukoz.....	36
2.6.A.2) Fenobarbital.....	36
2.6.A.3) Fenitoin.....	37
2.6.A.4) Benzodiazepinler.....	37
2.6.A.5) Lidokain.....	38
2.6.A.6) Paraldehyd.....	38
2.6.A.7) Valproik asit.....	38

2.6.A.8) Kalsiyum ve Magnezyum.....	39
2.6.A.9) Piridoksin.....	39
2.6.B. Tedavi Süresi .....	39
<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM.....</b>	<b>41</b>
3.1. Tanımlar ve Sınıflandırma.....	42
3.2. Nörolojik Değerlendirme.....	44
3.3. Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği Bayley III.....	45
3.4. İstatiksel Değerlendirme.....	46
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
4.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri.....	47
4.2. Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi.....	53
4.3. Nörogelişimsel Prognozların Değerlendirilmesi.....	57
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>81</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>99</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>101</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>111</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>114</b>

## TABLULAR

**Tablo 2.1** Yenidoğan nöbetlerinin klinik sınıflaması

**Tablo 2.2** Subtle nöbetlerde görülen majör değişiklikler

**Tablo 2.3** Konvülsiyon başlangıcı ile etiyoloji ilişkisi

**Tablo 2.4** Yenidoğan konvülsiyon nedenleri

**Tablo 2.5** Yenidoğan konvülsiyonlarında etiyoloji-prognoz ilişkisi

**Tablo 2.6** Yenidoğan konvülsiyonlarında prognoz

**Tablo 4.1.1** Olguların yaş, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı değerleri

**Tablo 4.1.2** Olguların özellikleri

**Tablo 4.1.3** Olguların 1. ve 5. dk APGAR değerleri

**Tablo 4.1.4** Yenidoğan konvülsiyonlarının etyolojik nedenlerinin dağılımı

**Tablo 4.1.5** Olguların Bayley-III değerleri

**Tablo 4.1.6** Olguların nörogelişimsel prognozları yönünden sınıflandırılması

**Tablo 4.2.1** Etiyolojik nedenlerin; olguların-nöbetlerin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi

**Tablo 4.2.2** Etiyolojik nedenlerin nörogelişimsel prognoz ile ilişkisi

**Tablo 4.2.3** Etiyolojik faktörlerin Bayley puanları ile ilişkisi

**Tablo 4.3.1** Risk faktörlerinin nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi

**Tablo 4.3.2** Risk faktörlerine göre CP varlığı

**Tablo 4.3.3** CP Tanılı olguların Bayley puanları

**Tablo 4.3.4** Risk faktörlerine göre epilepsi varlığı

**Tablo 4.3.5** Epilepsi tanılı olguların Bayley puanları

**Tablo 4.3.6** Risk faktörlerine göre GGG varlığı

**Tablo 4.3.7** GGG Tanılı olguların Bayley puanlarının değerlendirilmesi

**Tablo 4.3.8** Risk faktörlerine göre Bayley III puanları

**Tablo 4.4.1** Bayley III skorları ile yaş, GH, doğum ağırlığı, APGAR skorları ilişkisi

**Tablo 4.5.1** CP üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 4.5.2** GGG üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 4.5.3** Epilepsi üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 4.5.4** Bayley kognitif puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 4.5.5** Bayley dil puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 4.5.6** Bayley motor puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi

**Tablo 5.1** Etiyolojik nedenler ile normal prognoz arasındaki ilişki

**Tablo 5.2** Nörogelişimsel sorunların diğer çalışmalar ile karşılaştırılması



## **ŞEKİLLER**

**Şekil 2.1** Konvülziyonun oluşumu sırasında gerçekleşen biyokimyasal olaylar

**Şekil 2.2** Tekrarlayan konvülziyonlarda beyin hasarı patogenezi

**Şekil 4.2.1** Etiyolojik faktörlerin Bayley puanları ile ilişkisi

**Şekil 4.3.1** Nörogelişimsel prognozun Bayley puanları ile ilişkisi

**Şekil 4.3.2** CP tanılı olguların ortalama Bayley puanları

**Şekil 4.3.3** Epilepsi varlığına göre BAYLEY-III ortalama puanları

**Şekil 4.3.4** GGG tanılı olguların ortalama Bayley puanları

## **KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)**

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin difosfat
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionic asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Cl	: Klor iyonu
CP	: Serebral palsy
CPR	: Kardiyo-pulmoner resüsitasyon
CS	: Sezeryan ile doğum
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DTR	: Derin tendon refleksleri
EEG	: Elektroensefalogram
EİEE	: Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati
EME	: Erken Myoklonik Epilepsi
ETT	: Endotrakeal entübasyon
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
GA	: Güven aralığı
GABA	: Gamma amino bütirik asit
GGG	: Global gelişim geriliği
GH	: Gestasyonel hafta
GM-İVK	: Germinal matriks-intraventriküler kanama
H	: Hidrojen iyonu
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
İKK	: İntrakraniyal kanama

İV	: İntravenöz
İVK	: İntraventriküler kanama
K	: Potasyum iyonu
KCC2	: K-Cl kotransporterı
KK	: Korpus kallosum
MR	: Manyetik rezonans
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na	: Sodyum iyonu
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NNKCC1	: Na-K-Cl kotransporterı
NSD	: Normal spontan doğum
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PVL	: Periventriküler lökomalazi
USG	: Ultrasonografi
YDK	: Yenidoğan konvülziyonu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

## ÖZET

### YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA ETYOLOJİK VE PROGNOTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**AMAÇ:** Yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren bebeklerde etyolojik nedenlerin, olası risk faktörlerinin ve bu faktörlerin uzun dönem nörogelişimsel prognoza etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2009 tarihleri arasında, doğumdan sonraki ilk 28 gün içerisinde nöbet geçirme nedeni ile başvurmuş 112 bebek çalışma grubunu oluşturdu. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait verileri hastanemiz bilgisayar veritabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Kronolojik yaşları 23 ile 44 ay arasında değişen hastalar nörogelişimsel açıdan değerlendirildi. Gelişimsel değerlendirme için Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-III kullanıldı. Nörogelişimsel prognoz ile bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışma grubunun doğum ağırlığı 580-5180 g ( $2633\pm959$  g), gestasyon yaşı 24.3-41 hafta ( $36.3\pm4.2$  hafta), değerlendirilme yaşı 23-44 ay ( $38.4\pm4.7$  ay) aralığındaydı. Çalışma grubumuzdaki olgularda perinatal asfiksi %28.6 oranında görülerek konvülziyonların en yaygın nedeni olarak saptandı. Etiyolojik nedenlerin sıklığı değerlendirildiğinde intrakraniyal kanama %17, metabolik hastalık %10.7, hipoglisemi %8, nedeni bilinmeyen nöbetlerin oranı ise %8.9 olarak belirlendi. İzlemede hastaların %27,6'sında serebral palsi gelişmişti. Epilepsi sıklığı %35.7 olarak belirlendi. Hastaların neredeyse yarısında iki veya daha fazla gelişim alanında gerilik saptandı ve global gelişim geriliği en yaygın (%50.8) nörogelişimsel bozukluk olarak belirlendi. Olguların %40'ı Bayley kognitif ölçekte, %39'u dil ölçüğünde, %44'ü motor ölçekte 70 puanın altında almışlardır.

**YORUM:** Etiyolojik nedenlerin sıklığı, olası risk faktörlerinin etkisi, nörogelişimsel sorunların görülme oranı benzer çalışmalarla uyumlu bulundu. Normal prognoza sahip, etkilenmeyen çocukların oranı ise diğer çalışmalara göre daha düşük saptandı. Bu sonuç Bayley test sonuçlarını öne çıkarmakta ve birden fazla değerlendirmenin yapılacağı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan konvülziyonu, nörogelişimsel prognoz.

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF ETIOLOGICAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN NEONATAL CONVULSIONS**

**OBJECTIVE:** Objective of this study is to evaluate etiological and risk factors of neonatal convulsions and to investigate their relations to long term neurodevelopmental outcome.

**METHODS:** This study was performed at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Paediatrics, Division of Pediatric Neurology. Between 1 January 2007 and 31 December 2009, 112 newborns were referred to our clinic with neonatal seizures. Patients' data related to their prenatal, natal and postnatal periods were collected from their charts and digital database. Patients whose chronological ages were between 23 months and 44 months were assessed neurodevelopmentally using Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID III, Bayley-III). The relation between neurodevelopmental prognosis, etiological factors and risk factors was analyzed statistically.

**RESULTS:** Birth weights and gestational ages of the patients were between 580 g and 5180 g ( $2633\pm 959$ ), and between 24.3 weeks and 41 weeks ( $36.3\pm 4.2$ ). Their ages were between 23 months and 44 months ( $38.4\pm 4.7$ ) when they were studied. In our study, the most common reason of the convulsions was perinatal asphyxia with 28.6%. Intracranial hemorrhage (17%), metabolic diseases (10.7%) and hypoglycemia (8%) were etiological factors of the seizures. In 8.9% of the patients, the reason of the seizures was not found. During the follow up, 27.6% of the patients have diagnosed as cerebral palsy (CP). Global developmental delay (50.8%) was the most common neurodevelopmental disorder. In about half of the patients, at least two or more neurodevelopmental areas were damaged. According to Bayley scales, 39% of the patients in cognitive functions, 39% in lingual functions and 44% in motor functions were below the cut-off score of 70.

**CONCLUSION:** The rates of etiological reasons, risk factors and neurodevelopmental disorders were found to be similar with previous studies. On the other hand, in our study, the rate of unaffected children was found to be lower which shows the importance of results of Bayley III.

**Key words:** neonatal convulsions, neurodevelopmental outcome.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Yenidoğan konvülsiyonu, postnatal 0-28. günler arası bebeklerin nörolojik hastalıklarında en sık karşılaşılan klinik işarettir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde son dönemdeki gelişmiş teknolojik ve tıbbi bakım olanaklarına rağmen tanı, tedavi ve prognoz açısından önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Yenidoğan konvülsiyonlarının klinik tanımlayıcı özelliklerinin belirsizliği nedeni ile gerçek sıklığını belirlemek zordur; klinik gözlemlere göre 2/1000 canlı doğum ile doğum ağırlığı azaldıkça 50/1000 arasında değişmektedir (1).

Kontrol altına alınamayan veya uzun süren nöbetlerin, etyolojik nedenlerle yakından ilişkili yüksek mortalite oranları ve olumsuz nörogelişimsel prognozla ilişkisi tanı ve tedavinin acil yapılmasını zorunlu kılar. Son yıllarda, neonatolojinin gelişmesi, acil önlem olanakları ve gelişmiş inceleme yöntemleri farklı etyolojik faktörlerin göreceli olarak önemini arttırmıştır. Ağır hasta yenidoğanların yaşatılma oranı belirgin olarak artmış, dolayısıyla da nöbet geçirme riski yüksek bebek popülasyonu büyümüştür (1,2). Erken dönemde etyolojik nedeni belirlemeye yönelik çalışmaların iki önemli amacı vardır: birincisi nedene yönelik tedaviyi planlamak, ikincisi ise uzun dönem prognozu belirlemek. Çok sayıda etyolojik neden tanımlansa da perinatal asfiksi ve intrakranial kanamalar tüm nedenlerin %80-85'ini oluşturur (3,4,5).

Perinatal ve neonatal bakımdaki iyileşmeler nedeni ile yenidoğan konvülsiyonlarının prognozunun iyileştiği pek çok yazar tarafından kabul edilmektedir. Volpe 1969 yılı öncesi ve sonrasında yayınlanmış çalışmalardan 2000 vakanın sonuçlarını toplamış ve mortalitenin %40'lardan %15'lere inmiş olduğunu belirlemiştir. Mortalitenin düşmesine karşın sağ kalan bebeklerde nörolojik sekel oranında azalma gözlenmemiştir (1). Yenidoğan konvülsiyonlarında nörolojik sekellerin başında mental gerilik, kognitif bozukluklar, serebral hareket bozuklukları ve devam eden epileptik nöbetler gelir. Bu sekellerin oranı gebelik yaşları ile ilişkisiz olarak %25 ile %35 arasında değişmektedir (3,6).

Yenidoğan konvülsiyonlarının patofizyolojisini, nörogelişimsel sorunlarla ilişkili perinatal ve neonatal risk faktörlerini, bunların ne şekilde beyin hasarına yol açtığını ve prognozu ön görmedeki etkilerini anlamaya çalışmak gündemdeki en önemli konulardır. Nörogelişimsel sorunların erken tanınması ve uygun rehabilitasyon programlarına alınması

sekel oranını ve düzeyini düşürmektedir. Ailelerin de bebeklerde karşılaşılabilecek sorunlar konusunda bilgilendirilmeleri ve izlem konusunda bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı tarafından izlenen, postnatal ilk 28 gün içerisinde geçirilmiş bir nöbet nedeni ile başvuran hastaların etyolojik nedenleri, risk faktörleri ve bu faktörlerin uzun dönem nörogelişimsel prognoza etkilerinin değerlendirilmesinin yanı sıra aileleri çocuk gelişimi konusunda bilinçlendirmek, nörolojik muayene ve Bayley III sonuçlarına göre ihtiyaç duyan çocuklara özel eğitim, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve psikolojik destek olanağını sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzda;

- Konvülsiyona neden olan etyolojik faktörlerin sıklıkları,
- Etyolojik faktörlerin perinatal ve postnatal sorunlarla ve uzun dönem nörogelişimsel prognozla ilişkisi,
- Uygulanan tedavi yöntemleri ve tedavi süreleri ile gelişimsel prognoz arasındaki ilişki ile ilgili sorulara yanıt bulunmaya çalışılmış ve
- Hastaların nörolojik gelişimlerini değerlendirmek, motor, dil ve bilişsel işlevlerdeki sorunları belirlemek; bu amaçla bugün tüm dünyada bebek ve çocukların gelişimini değerlendirmekte en kapsamlı ve en güvenilir araç olarak kabul edilen Bayley Bebek ve Çocuklarda Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğinin (Bayley III) kullanılması sağlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğan konvülziyonları, hemen her zaman önemli bir klinik bulgu olup serebral disfonksiyonun ilk belirtisi olarak kabul edilmelidir. Aynı zamanda yenidoğanın nörolojik bozukluklarının en sık nöbetlerle ortaya çıktığı unutulmamalıdır (1). Yenidoğan döneminde görülen konvülziyonların genellikle ciddi hastalıklarla ilişkili olabilmesi ve spesifik tedavi gerekliliği, solunum-dolaşım bütünlüğünü bozabilmesi, kontrol altına alınamayan nöbetlerin ciddi beyin hasarı yaratarak uzun dönem prognozunu olumsuz etkilemesi tanı ve tedavinin acil olarak yapılmasını zorunlu kılar (1,2).

Yenidoğan konvülziyonları etyoloji, klinik, tedavi ve prognostik faktörler bakımından diğer yaş grubunda görülen konvülziyonlardan farklılık gösterirler (1,3). Bu nöbetlerin klinik olarak tanınması kolay olmamakla birlikte tanı ve tedavide zorluklar yaşanmaktadır (1,3,4). Bu teşhis zorluklarının sonucunda, yenidoğan nöbetlerinin gerçek insidansı farklı serilerde %0.15'den %1.4'e kadar değişmektedir. Yenidoğan genel popülasyonunda bildirilen insidans, Lanska ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları retrospektif kohort çalışmada %0.35 iken (5,6) Ronen ve Peney'in yine 1995 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada %0.25'dir (5,7). Ancak gestasyon yaşının ve tartısının düşmesi ile birlikte bu oran belirgin bir artış göstermektedir. Lanska ve arkadaşları aynı çalışmada verilerin doğum tartısına göre gruplandırılması ile çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (1500 gram ve altı) ortalama 1000 canlı doğumda 57.5 olgu gibi yüksek bir insidans bildirmiştir. Bergman ve arkadaşları 1983 yılında yaptıkları çalışmada prematür bebeklerdeki insidans oranını %24 olarak bildirmiştir (7,8). Scher ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde takip edilen tüm bebeklerin %2.3'ünün nöbet geçirdiğini tahmin etmişlerdir (7,9). Ülkemizde neonatal konvülziyonların sıklığı hakkında tam bir çalışma olmamakla birlikte Özmen ve arkadaşları 1983 ve 1984 yıllarında kliniğimizin acil servisine başvuran hastaların %15'inin yenidoğan olduğunu ve bunların da %50'sinin konvülziyon nedeni ile başvurduğunu belirtmektedir (10).



## 2.1 YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

### A. TEMEL MEKANİZMA

Konvülsiyonlar nöronların eş zamanlı, aşırı deşarjları sonucu oluşan hiperfizyolojik bir durumdur (1,5). Depolarizasyon sodyum iyonunun (Na) hücre içine taşınması, repolarizasyon ise potasyum iyonunun (K) hücre dışına atılması ile oluşur. Hücre membranı boyunca bu potansiyelin devamlılığı enerji (Adenozin trifosfat) bağımlı bir pompa aracılığı ile sağlanmaktadır. Yenidoğan konvülsiyonlarında temel mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte yapılan çalışmalar ile aşırı nöronal depolarizasyona yol açan bozukluklar ve temel nöronal mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

Birincisi enerji üretimindeki bir bozukluğun ATP bağımlı Na-K pompasında yetersizliğe neden olmasıdır. Hipoksi, hipoglisemi ve iskemi enerji üretiminde ani bir azalmaya neden olarak bu mekanizma ile nöbetlere neden olabilir (1,11,12).

İkinci mekanizma ise beyindeki eksitatör nörotransmitterlerin artışı ile aşırı nöronal depolarizasyonun gerçekleşmesidir. Beyindeki ana eksitatör nörotransmitter olan glutamat ve glisin yine hipoksi, hipoglisemi ve iskemi sonucu glia ve presinaptik sinir sonlanmalarında ekstrasellüler miktarının artması konvülsiyon ile sonuçlanır (1,11).

Bir diğer mekanizma inhibitör nörotransmitterlerin eksitatör nörotransmitterlere oranla eksikliğidir. GABA (gamma amino bütirik asit); beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olmakla birlikte sentezinde görevli enzim (glutamik asit dekarboksilaz) aktivitesinin azalması, bu enzim kofaktörünün (piridoksin ve B6 vitamini) eksikliği ya da bağlanmasındaki bir bozukluk GABA aktivitesinde azalmaya yol açacaktır (13,14).

Son olarak nöronların depolarizasyonunu sağlayan Na iyonunun membran boyunca hareketini inhibe eden kalsiyum ve magnezyum iyonlarının eksiliği sonucunda hücre içinde biriktiği ve nöbete neden olduğu düşünülmektedir (2,14).

### B. NÖROANATOMİK ÖZELLİKLER

Yenidoğan konvülsiyonları çocukluk çağının diğer konvülsiyonlarından çok farklı bir semiyolojik yapı gösterir. Öte yandan prematüre bebeklerin nöbetlerinin semiyolojisi de term

bebeklerden oldukça farklıdır. Bu durum yenidoğan bebeğin nöroanatomi ve nörofizyolojik özellikleri ile anlatılmaya çalışılmaktadır (10,11).

Perinatal dönemde nöroanatomik gelişimsel süreç; kortikal nöronların uygun dizilimi ve katmanlaşması, aksonal ve dentritik dallanmaların oluşması, sinaptik bağlantıların gelişmesi ve bunların miyelinizasyonu şeklinde olmaktadır. Henüz yeni doğmuş bir bebekte bunlardan sadece ilki iyi gelişmiştir. Daha sonraki aşamalar yani nöronal apoptozis, sinaptogenezis ve miyelinizasyon generalize konvülziyonların ortaya çıkışı ve devamında kortikal bağlantıların sağlanmasında çok önemlidir. Bu durum yenidoğanda neden generalize konvülziyonların oluşmadığını açıklar (1,15,16).

Nöroanatomik olarak kortikal gelişimin tamamlanmamış olmasının yanında limbik sistemin de diensefalon ile bağlantısının tam olmayışı, yani corpus callosumun yetersiz çalışması belirsiz (subtle) tipte nöbetlerin (oral-buccal-lingual hareketler, yutma-çiğneme hareketleri ve apne nöbetleri) ortaya çıkışını açıklamaktadır (1,10,15).

### C. NÖROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLER

Fokal elektriksel aktivitenin devamlılığının ve yayılımının kapasitesini belirlemede eksitator ve inhibitör sinapslar arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki gelişmekte olan memelilerin korteksinde eksitator ve inhibitör sinaptik aktivitenin oranı erişkin beynine göre farklılık göstermektedir. İmmatür hipokampus ve kortikal nöronlarda primer olarak eksitator aktiviteden sorumlu glutamat reseptörleri [özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionic asit (AMPA)] erişkin nöronlara oranla daha yüksek seviyelerde bulunur ve nöbet aktivitesine erişkin nöronlara göre daha duyarlıdır (15). Bu iki glutamat reseptörünün neonatal periyottaki belirli özellikleri, eksitator fonksiyonların artması ile sonuçlanır. Örneğin NMDA reseptörlerinin, NMDA bağımlı eksitator potansiyelin süresini uzatması, magnezyumun NMDA reseptör aktivitesini bloke etme yeteneğinin az olması, poliamin bağlayıcı bölgelerin (inhibitör) azalması ve NMDA reseptör konsantrasyonunun artması bu özelliklerden bazılarıdır (11,15,16,17). Benzer şekilde AMPA reseptörlerinde kalsiyumun hücre içine girişini önleyen GluR2 subüniği eksiktir ve bu immatür AMPA reseptörlerini kalsiyuma geçirgen hale getirerek eksitasyonu artırır (15).

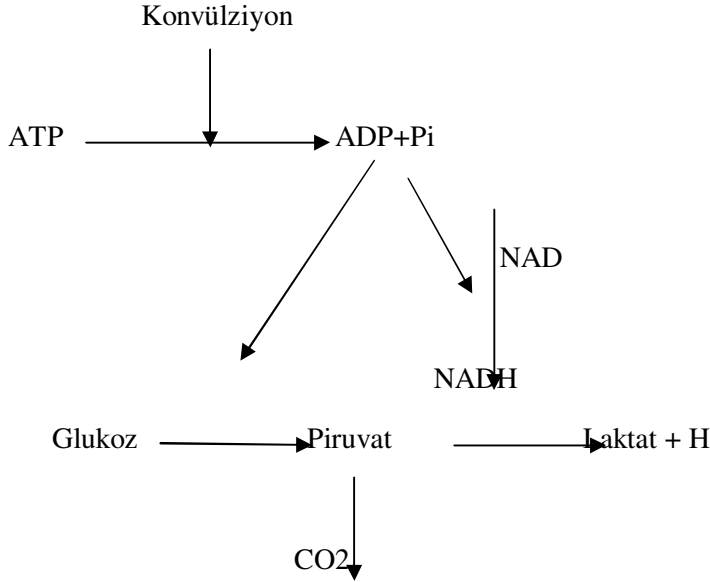
Perinatal dönemdeki nöronal klor (Cl) seviyeleri ve Cl transportu arasındaki kritik gelişimsel ilişki, GABA eksitasyonunu ve yenidoğan konvülziyonlarına klinik ve terapötik

bakış açısını anlamada önemlidir. Majör postsinaptik GABA-A reseptörü GABA aktivasyonunu ve Cl akışını sağlar. Matür nöronlarda Cl'un akışı hücre içine doğrudur ve elektrokimyasal gradient meydana gelir. Ancak immatür nöronlarda GABA aktivasyonu Cl'un hücre dışına akışını sağlayarak eksitasyon oluşturur. Araştırmalar göstermiştir ki bu paradoksal etkinin temeli nöronal Cl seviyelerini belirleyen 2 adet Cl taşıyıcısı arasındaki gelişimsel uyumsuzluk ile ilişkilidir. Perinatal periyotta serebral kortekste Na-K-Cl kotransporterı (NKCC1) pik yapar ki bu Cl'un hücre içine akışından sorumludur. Buna karşılık K-Cl kotransporterı (KCC2) görece daha düşük yoğunluklardadır ve Cl'un hücre dışına akışını sağlar. Sonuç olarak nöronal Cl'un seviyesi artar ve GABA-A reseptörü aktive olduğunda Cl'un hücre dışına akışı sağlanır. Bu sayede depolarizasyon ve eksitasyon gelişir (18) Nörogelişimsel süreç ile NKCC1 kotransporter seviyesi azalırken KCC2 seviyesinin artması nöronal Cl seviyelerinin azalmasına neden olur. Böylece GABA-A reseptör aktivasyonu da Cl'un hücre içine akışı ve inhibisyon ile sonuçlanır. Bu nörogelişimsel değişiklikler yenidoğan konvülziyonlarının, GABA agonist antikonvülzan ilaçlara yanıtlarının iyi olmamasını açıklayabilir (19).

#### D. BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Enerji metabolizması bozukluğu, yenidoğan konvülziyonlarının akut gelişiminde rol oynayan en önemli faktördür. Yenidoğanda erişkine göre hem beyin kan akımı hem de beyin dokusunun oksijen ve glikoz kullanımı daha fazladır. Konvülziyon bir dizi biyokimyasal olayın gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkar. ATP ve beynin enerji maddesi olan fosfokeratinin azalması enerji kaybına bağlı olarak iyon pompalanmasını olumsuz etkiler. Glukoz yapımını da olumsuz etkileyen bu olay yine glikozdan yapılan GABA düzeyinin düşmesine neden olur. Glukoz eksikliği ve GABA düzeyinin düşmesi hem nöbet oluşumuna hem de nöbetlerin tekrarına yol açar. Preterm bebeklerde term bebeklere göre enerji depolarının yetersizliği bu noktada önem taşımaktadır. Diğer taraftan konvülziyonun başlaması ile beraber ATP, Adenozin difosfata (ADP) dönüşür ve bir fosfor açığa çıkar. Aynı anda glikoz yakılarak CO<sub>2</sub> ve piruvata parçalanır. Açığa çıkan fosfor ve piruvat sitoplazma düzeyinde nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ile beraber laktat olarak atılır. Aşırı laktat, özellikle de hidrojen iyonu (H) iyi bir etki olarak lokal vazodilatasyona ve beyin kan akımının artmasına neden olur. Bu durum yenidoğanda iyi işleyen bir oto serebro vasküler mekanizmanın varlığı ile sağlanır. Belirtilen bu olaylarda beyin glukoz düzeyi konvülziyonun

başlaması ile ilk 5 dakika içinde hızla düşer. Düzelmeyen glukoz düzeyi 30 dakika devam ederse beyin laktat düzeyi artar ve hipoksik iskemik beyin hasarının temelini oluşturur (20) (Bkz.Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Konvülsiyonun oluşumu sırasında gerçekleşen biyokimyasal olaylar

## E. TEKRARLAYAN NÖBETLERİN BEYİN HASARI MEKANİZMASI

Konvülsiyonların olumsuz etkileri; uzun süreli tek bir nöbette ve kısa süreli tekrarlayıcı nöbetlerde farklılık göstermektedir. Birincisinin en önemli etkisi hücre kaybı iken ikincisinin en önemli etkisi beyin gelişiminin bozulmasıdır. İmmatür beyinde, matür beyine oranla konvülsiyon eşiği daha düşük olmakla birlikte gelişmekte olan nöronlarda uzun süreli tek bir nöbet sonrası hasar oluşma riski daha azdır. Bu farklılık düşük orandaki aktif sinapslar, düşük enerji tüketimi ve hücre ölümüne neden olan biyokimyasal kaskadın immatüritesi ile ilişkili olabilir (20).

Yenidoğan döneminde izole nöbetler göreceli olarak nadir olup hastaların önemli bir kısmında nöbetler uzun süre tekrar eder (5).

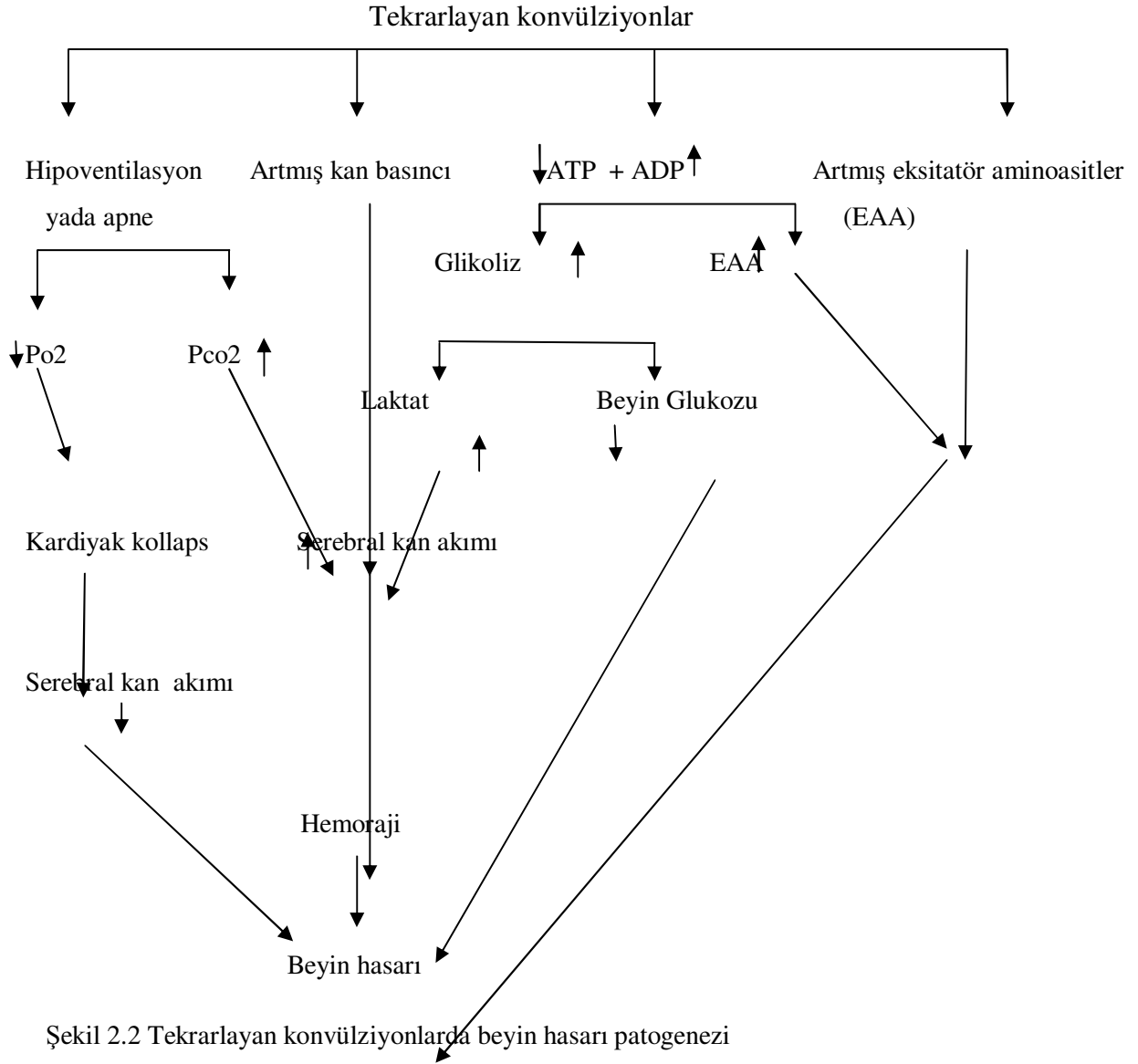
Tekrarlayan nöbetler nedeniyle gelişen hipoventilasyon ve apne hipoksemi ve hiperkapni yaratır. Bu durum kardiyovasküler kollaps nedeni ile beyin kan akımını yavaşlatır. Öte yandan yükselen kan basıncı intrakraniyal basıncı da arttırarak serebral kanamaya yol açabilir (21,22). ATP 'nin azalıp ADP'nin artması ile glikoliz artar ve bu durum kandaki

laktat miktarını arttırır. Laktat intrakraniyal basıncın artmasına katkıda bulunurken ADP'nin artışı zaten konvülziyon nedeni ile artmış olan eksitatör aminoasitlerin miktarını daha da arttırır. Tüm bu olaylar beyin hasarına yol açabilir (Bkz.Şekil2.2). Oksijen verilmesi, kan basıncının düşürülmesi, artan ADP ve eksitatör aminoasitlerin etkisini azaltacak ilaç tedavisi ilk yapılacak girişimdir (10).

Preterm bebekte periventriküler bölgenin damardan zengin ve kapiller frajilitenin yüksek oluşu, kan basıncının yüksek olduğu durumlarda beyin kan akımının artarak periventriküler ve intraventriküler alanda kanama riskini yükseltir. Tam tersi durumlarda, yani beyin kan akımının azalması ise periventriküler lökomalazi ve spastik diparezi oluşma insidansını artırır (20,23).

Tekrarlayan ya da uzun süren yenidoğan konvülziyonlarında beyin hasarına yol açan nedenler arasında artan eksitatör aminoasitlerin limbik sisteme, hatta serebelluma kadar uzanan bölgelerde hücre ölümüne neden olduğu son yıllarda yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Nöronal hücre ölümlerinin gerçekleştiği bölgelerin başında hipokampus ve korpus kallozum gelmektedir. Korpus kallozumun ince kalması farklı motor bozukluklara ve öğrenme güçlüklerine yol açabilir (15,25,26).

Yenidoğan döneminde epileptik status terimi Dreyfus-Brisac ve Monod tarafından 1970'li yıllarda interiktal dönemde sürmekte olan anormal nörolojik tabloya eşlik eden klinik ve elektriksel ya da sadece elektriksel nöbetlerin tekrarlama şeklinde tanımlanmıştır. Dreyfus-Brisac ve arkadaşları bir çalışmada 121 yenidoğandan 79'unun izole nöbetlerden ziyade epileptik status tablosu gösterdiğini ortaya koymuştur (24). Yenidoğanda birkaç saat boyunca devam etmekte olan nöbetler sırasında EEG'de iktal değişikliklerin görülmemesi de mümkündür. EEG bulgusu olmadan tekrarlayan klinik nöbetleri içermediği için bu tanımlama yerine 'seri nöbetler' tercih edilebilir. Bu terim ilaç tedavisi etkisinden ötürü güvenilir olarak değerlendirilmesi imkansız olan anormal interiktal nörolojik tablonun varlığını gerektirmemektedir. Nöbetli dönemin süresi ve nöbetlerin tekrarlama sıklığı ne olursa olsun, aynı hastada birkaç nöbet paterninin ortaya çıkması istisnadan çok kuraldır. Konvülziyon süresinin uzaması nöbetin niteliğinde bozulmaya yol açmaktadır (5).



## 2.2. YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARININ KLİNİĞİ

### A. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Konvülziyonlar yenidoğan döneminde çok değişik şekillerde görülebilir. Uzun süreli EEG monitorizasyonu ile eş zamanlı video ve muayene, beraberinde pek çok teknik imkanların yenidoğan ünitelerine girmesi ile sınıflamada yenilikler de kaçınılmaz olmuştur. Bazı durumlarda konvülziyon sırasında oluşan elektriksel aktivite yüzeysel EEG elektrodlarına ulaşmadığından, klinik olarak konvülziyon gözlenmesine karşın EEG bulgusu saptanamaz (klinik nöbet). Bazı durumlarda ise EEG bulgusu olmasına karşın klinik bulgu yoktur (elektrografik nöbet). Hem klinik hem EEG bulgusu varsa bu durum elektroklinik nöbet olarak isimlendirilir. Volpe yenidoğan konvülziyonlarını temel klinik özelliklere göre 4 sınıfa ayırmaktadır; Subtle, klonik, tonik ve myoklonik nöbetler (Bkz. Tablo 2.1).

Bu yeni sınıflamada nöbetin elektrografik imzasının bulunma özelliği de ilave edilmektedir. Alt grupların ayrımı ise konvülziyonların fokal jeneralize ve multifokal oluşlarına göre yapılır. Multifokal tanımında klinik nöbet aktivitesinin birden fazla alanda asenkron ve genellikle gezici özellikte çıkışı anlatılır. Jeneralize ifadesi ise klinik aktivitenin bilateral, yaygın ve senkronize olup gezici olmayan özelliğini ifade eder (1,12).

Tablo 2.1 Yenidoğan nöbetlerinin klinik sınıflaması (Volpe 2008)

Klinik Nöbet	Elektrografik Nöbetler	
	EEG bulgusu var	EEG bulgusu yok
1.Subtle	+	
2.Klonik		
Fokal	+	
Multifokal	+	
3.Tonik		
Fokal	+	
Jeneralize		+
4.Myoklonik		
Fokal, multifokal		+
Jeneralize	+	

**1) Subtle Nöbetler:** Yenidoğan döneminde en sık görülen nöbet tipidir. Bu terim nöbetin motor, davranışsal ya da otonom özelliklerine bakılarak klonik, tonik ve myoklonik tanımlamasının yapılamadığı nöbetler için kullanılır. EEG kayıtlarına veya direkt gözlemlere dayanarak yapılan çalışmalarla subtle nöbetlerin pretermelerde, termlere göre daha sık görüldüğü, term infantlarda rastlanan bazı klinik fenomenlerin ise EEG aktivitesi ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (1,27,28). Preterm ve term bebeklerde en sık rastlanan ortak subtle nöbet değişiklikleri oküler bulgulardır. Prematür infantta en sık fikse göz hareketleri şeklinde iken term infantta daha çok horizontal göz hareketleri şeklindedir (1). Apneik konvulziyon siktir, nadiren tek bulgudur. Sıklıkla oküler veya otonomik bulgularla birlikte dir. Fenichel ve arkadaşları prematür bebekteki epileptik olmayan apnelerin özellikle 20 saniyeden uzun olanlarına eşlik eden bradikardinin, epileptik apneik nöbetlere eşlik etmediğini göstermiştir (29). Tablo 2.2’de subtle nöbetlerde görülen klinik değişiklikler özetlenmiştir (1).



Tablo 2.2 Subtle nöbetlerde görülen majör değişiklikler

1.Göz hareketleri : (a) tonik horizontal dönme şeklinde olan göz hareketleri (b) fiksasyonun eşlik ettiği bakış
2.Ağız, yanak, dil hareketleri (emme, çiğneme, yalanma)
3.Ekstremite hareketleri (pedal çevirme, kol çevirme,)
4.Otonomik belirtiler
5.Apne

2)Klonik Nöbetler: Vücudun herhangi bir bölgesini içerebilen ritmik kasılmalar şeklinde ortaya çıkar. Fokal ve multifokal olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Fokal klonik nöbetler; yüz, alt ve üst ekstremitte hareketleri ya da aksiyal yapı (boyun ve gövde) bozuklukları şeklinde görülebilmektedir. Multifokal nöbetler ise gezici karakterleri ile daha çok vücudun birkaç bölümünde izlenir. Aynı anda birkaç segment tutulabilir, fakat hızlı yer değiştirme kabaca generalize nöbeti taklit edebilse de kasılmalar senkron değildir. Klonik nöbetler yenidoğanda metabolik bozukluklara bağlı olabilir. Genellikle EEG aktivitesi ile uygunluk gösterirler (28,30).

3)Tonik Nöbetler: Tonik nöbetler fokal ve generalize olarak ikiye ayrılır ve generalize tip fokal tiplere göre daha sık görülür. Fokal tonik nöbetler, bir ekstremitenin asimetric postür alması ve gövdenin etkilenen tarafa doğru fleksiyonundan oluşur. Mizrahi ve Kellaway horizontal göz hareketlerini de fokal tonik nöbetler içerisinde sınıflamaktadır. Jeneralize nöbetlerin aksine fokal tonik nöbetlerde EEG değişikliği görülür. Jeneralize nöbetler sıklıkla tüm ekstremitelerin tonik ekstansiyonu ya da nadiren üst ekstremitelerin fleksiyonu ve alt ekstremitelerin ekstansiyonu ile beraberdir. Ancak %15'inde elektriksel nöbet aktivitesi vardır (28).

4)Miyoklonik Nöbetler: Nadir olarak görülen ve tonik nöbetler gibi EEG aktivitesi izlenmeyen nöbetlerdir. Genellikle fleksör kas gruplarını tutmaları ve daha hızlı oluşum karakterleri ile klonik nöbetlerden ayrılır. Myoklonik nöbetler; fokal, multifokal ve generalize olmak üzere üçe ayrılır. Fokal myoklonik nöbetler tipik olarak üst ekstremitenin fleksör kas grubunda görülür. Mizrahi ve Kellaway yaptıkları bir araştırmada 41 fokal myoklonik nöbetten sadece 3'ünde EEG bulgusu olduğunu göstermişlerdir (28,31). Generalize miyoklonik nöbetler üst ve alt ekstremitenin bilateral fleksör kasılmaları ile karakterizedir. Fokal ve multifokal nöbetlerde elektrografik birliktelik nadir iken generalize myoklonik nöbetlerin yaklaşık %50'sinde elektrografik birliktelik vardır. Mizrahi ve Kellaway'in çalıştığı 58 generalize myoklonik nöbette de EEG değişikliği olmuştur (31). Myoklonik nöbetlerin her üç tipi de neonatal epileptik ve nonepileptik sendromlarda görülebilir.

## B. EPİLEPTİK-NONEPİLEPTİK FENOMENİNİN AYRIMI

Geleneksel olarak nöbet kabul edilen her klinik tabloya EEG'de iktal boşalmalar eşlik etmez. Bu konvülsiyonlar bazı subtile nöbetler, jeneralize tonik konvülsiyonlar, fokal ya da multifokal miyoklonik nöbetlerdir. Bu nöbet tiplerinden miyoklonik atımlar, sinir sisteminin değişik seviyelerinden izole olarak ortaya çıkmış olabilmekle birlikte subtile ve jeneralize tonik nöbetlerin patofizyolojisi net değildir (30).

Kellaway ve Mizrahi, 28-44. gestasyon haftası içindeki 420 yenidoğana ait bir video-EEG çalışmasında, 100 bebekte ya klinik nöbet ya da klinik nöbetin eşlik etmediği elektrografik nöbetlerin gözlendiğini bildirmişlerdir (32). Diğer araştırmacıların deneyimleri de benzer ölçüdedir. Fokal ya da multifokal klonik nöbetleri ve fokal tonik nöbetleri olan tüm hastalarda, jeneralize miyoklonik ve apneik nöbetleri olan bazı hastalarda ve jeneralize tonik ve sinsi nöbetleri olan hastaların sadece birkaçında sebat eden iktal EEG aktivitesi saptanmıştır (5).

Uzun süreli EEG monitorizasyon deneyimlerinin artması ile birlikte yenidoğanlarda fark edilebilir klinik belirtiler olmadan da EEG'de nöbet deşarjlarının olduğu gösterilmiştir. Connell ve arkadaşları 275 term ya da preterm bebeğin 55 tanesinde EEG'de nöbet aktivitesi saptamış ve bu bebeklerin 23 tanesinde hiçbir klinik nöbet bulgusu gözlemlememişlerdir (33).

## 2.3. YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA ETYOLOJİ

Yenidoğan konvülziyonlarında etyolojik tanı, klinik özellikler ve laboratuvar bulgularına dayanır. Etiyolojik nedenlerin sıklığı nöbetlerin başlangıç zamanına ve bebeklerin gestasyonel yaşlarına göre değişiklik gösterir (Bkz. Tablo 2.3). Son yıllarda, neonatolojinin gelişmesi, acil önlem olanakları ve gelişmiş inceleme yöntemleri farklı etyolojik faktörlerin göreceli olarak önemini arttırmıştır. Ağır hasta yenidoğanların yaşatılma oranı belirgin olarak artmış, dolayısıyla da nöbet geçirme riski yüksek bebek popülasyonu büyümüştür (1,5,10).

Mizrahi ve Kellaway, 1962-1995 yılları arasında Texas Çocuk Hastanesi veritabanını kullanarak yaptıkları 4 farklı çalışmada etyolojik faktörlerdeki değişimleri tartışmışlardır. Örneğin hipokalsemi nedeniyle nöbet geçiren bebeklerin oranı 1971'de %31 olarak saptanmışken bu oran 1995'de %4'e, etyolojinin gösterilemediği bebeklerin oranı ise %23'den %9'a düşmüştür. İnfeksiyon hastalıklarının oranı ise bu çalışmalarda %4'den %14'e çıkmıştır (31).

Erken dönemde etyolojik nedeni belirlemeye yönelik çalışmaların iki önemli amacı vardır: birincisi nedene yönelik tedaviyi planlamak, ikincisi ise uzun dönem prognozu belirlemek. Çok sayıda neden tanımlansa da birkaç etyolojik faktör tüm nedenlerin %80-85'ini oluşturmaktadır (Bkz. Tablo 2.4 ) (1,10).

Tablo 2.3 Konvülziyon başlangıcı-etiyoloji ilişkisi (Volpe 2008)

ETİYOLOJİ	0-3. GÜN	3-10. GÜN
İntrakraniyal Kanama	+	+
HİE	+	
Hipoglisemi	+	
Hipokalsemi	+	+
Merkezi sinir sistemi infeksiyonları	+	+
Gelişimsel serebral anomaliler	+	+
Yenidoğanın Epileptik Sendromları	+	+

Tablo 2.4 Yenidoğan konvülziyon nedenleri (Volpe 2001)

ETİYOLOJİ	TERM	PRETERM	PROGNOZ
Hipoksik iskemik ensefalopati	En sık	Sık	Değişken
İntraventriküler kanama (Grade 3-4)	Nadir	Sık	Kötü
Subaraknoid Kanama	Sık	Nadir	İyi
Hipoglisemi	Sık	Sık	Değişken
Hipokalsemi	Nadir	Nadir	İyi
İntrakraniyal İnfeksiyon	Sık	Sık	Değişken
Gelişimsel serebral anomali	Sık	Sık	Kötü

## A. HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ (HİE)

Hipoksik iskemik ensefalopati, neonatal dönemde en sık akut nörolojik bozukluk ve nöbet nedeni olarak bilinen klinik durumdur. Günümüzde antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen, belirgin intrapartum asfiksiyi takiben gelişen akut neonatal ensefalopati bu bebeklerde hala en önemli akut ve kronik morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır.

Hipoksi, çoğunlukla uteroplental kan akımının durmasına veya göbek kordonunun ani tıkanmasına bağlı yetersiz fetomaternal gaz değişimi nedeniyle olmaktadır. Fetus bu duruma uyarılmış adrenerjik sistemi ile beyin ve kalbin perfüzyonunu arttırarak cevap verir. Ancak bu durumun uzaması serebral perfüzyon ve oksijenizasyonun bozulmasına, nörotoksik mediatörlerin salınmasına neden olacak bir dizi biyokimyasal olaylar zincirini başlatır. Hipoksi ve iskemiden sonraki hücre ölümü ya apoptoz ya da nekroz şeklinde olmaktadır. Başlangıçtaki olayın şiddeti fazla ise nekroz, az ise apoptoz görülmektedir.

İster term, ister preterm olsun HİE'nin olumsuz etkisi en çok merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinedir. Hipoksik iskemik ensefalopati ile birlikte olan nöropatolojik lezyonlar term ve preterm bebekte farklılıklar gösterir. Term bebeklerde daha çok gri cevher, kortikal ve

subkortikal bölgelerde zedelenme olurken, prematürelde intraventriküler kanama ve beyaz cevher harabiyeti ve bazı özgül nöronal zedelenme ön plandadır (34).

1.Parasagittal serebral lezyon: Arteriyel kan akımındaki azalmaya ikincil olarak ortaya çıkar. Bilateral ve simetrikidir. Term bebeklerde perinatal asfiksini sık rastlanan şeklidir. Klinik olarak omuz kaslarında zayıflık, spastik kuadriparezi, değişik düzeyde mental retardasyon, konuşma ve görme bozuklukları görülebilir (34,35).

2.Derin gri cevher çekirdeklerinde harabiyet: Daha çok term bebeklerin sorunudur. Talamus, bazal ganglion ve diencephalondaki zedelenme erken dönemde kanama ve hemoraji ile ortaya çıkar, daha sonra kistik değişiklikler gelişir. Bu bebeklerde; erken dönemde beyin sapı disfonksiyonları, daha sonra distoni, rijidite gibi ekstrapiramidal bulgular ve konuşma bozuklukları ile giden serebral palsi gelişir (34).

3.Beyin sapı tutulumu: Bu lezyonlar daha çok izoledir ve akut hipotansiyon sonucunda gelişir. Bu bebeklerde 5, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin tutulumu görülür ve prognozu kötüdür.

4.Serebellar tutulum: Serebellar bölge, özellikle hipoksik iskemik zedelenmeye hassastır. Bu bebeklerde orta- ağır derecede ensefalopati görülür. Akut çift taraflı faysal zayıflık, bakış anormallikleri, dilde fasikülasyonlar tanımlanmıştır (36). Bu tip zedelenmede korteks ve beyaz cevher korunmuştur (34).

5.Fokal beyin zedelenmesi: Fokal kortikal arteriyel tıkanmalara ikincil o bölgede nekroz ile karakterize bir zedelenmedir. Sıklıkla term bebeklerde otopsi serilerinin %5-9'nda görüldüğü bildirilmiştir (34). Eğer birden çok damar etkilenmiş ise multikistik ensefalomalazi gelişebilir ve bu hastalarda fokal nörolojik bulgular, fokal klonik nöbetler görülebilir (35,36).

6.Beyaz cevher zedelenmesi: Prematürelde hipoksik iskemik zedelenmeye bağlı görülen en sık lezyon tipidir. Periventriküler beyaz cevher hasarı çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde beyin hasarının en sık görülen şekli ve geç dönem nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir (37).

Periventriküler lökomalazi (PVL), periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar ve/veya diffuz beyaz cevher hasarı ile karakterizedir. Fokal lezyonlar derin ak madde hasarı ile ilişkilidir. Tüm hücrel elementlerin kaybı sonucunda makroskopik kistler oluşur. Kistik PVL spastik diplejiden sorumludur. PVL patogenezinde tetikleyici faktörler

serebral iskemi, maternal intrauterin (veya neonatal) enfeksiyon ve fetal sistemik enflamasyondur (35,38). PVL olumsuz nörogelişimsel prognoz için bağımsız bir risk faktörüdür (39) ve özellikle de 32. gestasyonel haftasından önce doğan preterm bebeklerde bilişsel, davranışsal, motor ve duyuşsal sorunların esas nedenidir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) pretermilerin yaklaşık %10'unda görülen serebral palsy, %50'sinde izlenen okul çağındaki öğrenme güçlüğü büyük oranda PVL'ye bağlıdır. PVL, alt ekstremitelerle ilgili motor aksonların bulunduğu periventriküler beyaz cevheri etkilediği için, özellikle alt ekstremitelerde anormal kas tonusu (spastisite) ve kas gücünde azalmaya neden olur. Ağır PVL olan pretermelerde epilepsi gelişebilir (40). Parankimal lezyonlar veya ventriküler genişleme 6 yaşında mental retardasyon riskini arttırmaktadır (39).

a) HİE'de Nörolojik Değerlendirme:

Hipoksik iskemik olaya bağlı nörolojik bozukluk, değişen bilinç ve uyarılma düzeyi, tonus değişikliği ve konvülsiyonlar ile karakterizedir. HİE'nin ağırlığını gösteren en iyi derecelendirme Sarnat ve Sarnat tarafından geliştirilmiş olanıdır (41).

I.derece ensefalopati; bebeklerin değişken letarji ve irritabilite periodları vardır, beslenmeleri iyi değildir, uyku-uyanıklık döngüsü bozulmuştur ve kendiliğinden ya da uyarı ile oluşan myoklonusları vardır. Kas tonusu normal veya artmış, derin tendon refleksleri (DTR) hiperaktifdir. Bu tablo 24 saatten kısa sürer.

II.derece ensefalopati; ilk 24 saatten sonra görülebilir. Bebekler letarjiktir, beslenmeleri bozuktur, kas tonusu azalmış, DTR'leri artmıştır. Spontan motor aktivite azalmış olup myoklonus görülebilir. Bu durum 2-14 gün sürebilir. İyileşme döneminde myoklonus kaybolur, bilinç düzeyi düzelir. Eğer anormal nörolojik durum 1 haftadan uzun sürerse bu bebeklerin %20-40'ında nörolojik sekel kalabilir.

III.derece ensefalopati; uyarana cevapsızlık ve ağır hipotoni vardır, beyin sapı etkilenmiştir. DTR ve yenidoğan refleksleri alınamaz, pupillerin ışığa refleksi alınamaz, okülosefalik refleks yoktur ve sıklıkla olaya nöbetler eşlik eder. Yaşayan tüm olgularda nörolojik sekel vardır (41).

b) HİE'de Klinik Değerlendirme:

HİE tanısı, perinatal öykü, seri Apgar skorları (1., 5. ve 10. dakika), kordon kanı kan gazı ve nörolojik muayene bulguları ile konulur. Öykü ve kimi zamanda diğer faktörler tanıyı kesinleştirmede yetersiz kalabilir. Kraniyal görüntüleme yol gösterici olabilir.

Obstetrik Uygulama ve Amerikan Pediatrik Akademi Komitesi; ağır metabolik veya mikst asidemi için, 5 dakikadan uzun süren 0-5 arası APGAR skorunu, neonatal nörolojik belirtileri ve multisistem organ disfonksiyonunun varlığını gerekli kabul etmiştir (11). Çoğu araştırmacı tek başına ele alınan parametrelerin klinik seyri tam olarak yansıtmadığı konusunda hemfikirdir. HİE tanısı için fetal distress, doğumda vital depresyon ve nöbetleri de içine alacak şekilde ensefalopatinin klinik belirtilerinin kesin kanıtlarının olması gerekmektedir. Prenatal veya intrapartum zorluklar HİE teşhisi için yeterli değildir (5,31,34).

HİE'de nöbetler büyük oranda doğumdan sonraki 4-24 saat içinde meydana gelir ve bu tablodaki hastaların %60'ı 12 saate kadar nöbet geçirmiş olur (34). Nöbetler başlangıçta çoğu kez izoledir. Doğumdan sonraki 12-24 saat içinde şiddetlenip tekrarlama eğilimi gösterirler ve status şeklinde gelişebilirler. Bu dönemde görülen konvülsiyonların prognozu da oldukça kötüdür (34).

## B. İNTRAKRANİYAL HEMORAJİ

Yenidoğan konvülsiyonlarının önemli bir nedenini oluşturur. Yapılan pek çok çalışmada intrakraniyal hemorajinin olguların %15-25'inde görüldüğü bildirilmiştir (1,3,10). Sıklıkla doğum travmasına, ender olarak da kanama bozuklukları ve konjenital damarsal anomalilere bağlı olarak meydana gelir. Yenidoğanda intrakraniyal kanama tipleri: subdural, subaraknoid, intraserebellar, intraventriküler ve intraparaknoidaldir. Ortak klinik bulgular; fontanelde kabarıklık, emmede azalma, bradikardi, solunum derinliğinde ve sıklığında değişme, apne, hipotonisite, solukluk ve konvülsiyondur. Ultrasonografi tarama yöntemi olarak, BT ve/veya MRG ise tanıyı doğrulamak için gereklidir (42).

a) Subaraknoid kanama; birçok hastada klinik önemi az olsa da özellikle term bebeklerde nöbetlerle ilişkili olabilir. Konvülsiyonlar çoğunlukla fokal ya da multifokal klonik olmakla birlikte en sık postnatal 2. günde görülmektedir. İnteriktal dönemlerde bebek belirgin olarak iyidir. Az miktardaki primer subaraknoid kanamanın prognozu oldukça iyi iken posthemorajik hidrosefali gelişimi açısından hastaların takibi önerilir (42).

b) Subdural kanama; sıklıkla travmaya bağı olarak görülür. Yerleşimi tentoryuma yakın, özellikle posterior fossada veya interhemisferik fissürde ya da en iyi tanınan şekli ile serebral konveksitelerde olur. Klinik bulgular yerleşim yerlerine göre şekillenir. Serebral konveksitelerde lokalize olan kanamalar nöbetlerle seyreder (42). Lombroso ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada subdural hemorajisi olan yenidoğanların %50'sinde konvlüzif fenomen saptanmış ve bu hastalarda nöbetlerin yaşamın ilk 48 saati içinde ortaya çıktıkları belirtilmiştir (1,42).

c) Germinal matriks-intraventriküler kanama (GM-İVK); prematür bebeklerde en sık görülen ve kendine özgü patolojisi olan intrakraniyal kanama şeklidir. GM-İVK, komplikasyonları (periventriküler hemorajik infarkt, posthemorajik hidrosefali) ve sıklıkla eşlik eden sorunlar (perivenrikler lökomalazi, serebellar kanama) nedeni ile yenidoğan dönemindeki mortalite, morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların önemli belirleyicilerindedir. Preterm doğum sıklığının artması ve özellikle aşırı düşük doğum tartılı preterm bebeklerin yaşama şansının artmış olması nedeniyle GM-İVK, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir (40).

Grlme sıklığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Kolay zedelenebilen bir yapıya sahip olan germinal matriksin kanaması çeşitli hemodinamik faktörlerle ilişkilidir. Bunlardan biri, belirli bir serebral perfüzyon basınç aralığında serebral kan akımını sabit tutmayı sağlayan serebral basınç otoregülasyonunun hasta pretermelerde bozulmuş olmasıdır. Serebral otoregülasyonun bozulması, bir yandan serebral hipoperfüzyona ve iskemiye diğer yandan da hiperperfüzyon atakları sırasında hassas GM damarlarının yırtılmasına neden olur. Aynı zamanda kardiyorespiratuar sistemin immatüritesi nedeni ile oluşan hemodinamik dengesizlikler, GM bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunur (40,43).

GM-İVK tanısı %50 oranında ilk gün, %80-90 oranında ilk 3 günde konur. Bu bebeklerin %20-40'ında kanama ilerlemeye devam eder. Spontan hareketlerde değişiklikle seyreden saltatuar sendromla veya akut katastrofik bozulmayla kendini gösterebilir. Klinik konvülziyonlar GM-İVK olgularının %17'sinde bildirilse de (40) elektroensefalografik inceleme ile yapılan çalışmalarda EEG bulgusu olan bebeklerin %45'inde İVK ve periventriküler hemorajik infarkt saptanmıştır (44). Bu bebeklerde görülen en sık nöbet tipi generalize tonik nöbetlerdir.

GM-İVK şiddetini değerlendirmek için Papile (1978) ve Volpe (1995)'nin evreleme sistemi kullanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi bulgularına dayanarak yapılan Papile



evrelemede evre 1 kanama germinal matrikste sınırlıdır. Evre 2 ventrikül içine kanama, evre 3 lateral ventrikülün genişlemesine neden olan kanama, evre 4 ise parankim içine olan kanamadır. Volpe'nin evrelemedine göre evre-2 kanamada kan ventrikül çapının %50'sinden azını, evre 3'te %50'sinden fazlasını doldurur. Bunun dışında Volpe parankimal lezyonların venöz enfarkt sonucu oluştuğunu savunmuş ve evre 4 demek yerine ayrıca belirtmeyi uygun görmüştür. Periventriküler ekojenite artışını da ayrıca vurgulamıştır (40,43).

Prognoz İVK'nın şiddetine, parankimal lezyonların varlığına, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlıdır (40). Evre 1 ve 2 GM-İVK'da nörogelişimsel sekel (serebral palsi ve/veya mental retardasyon) görülme sıklığı normal kraniyal USG bulgusu olanlara göre hafif artmıştır. Evre 3 İVK'da risk belirgin artmış; %35-50 oranında bildirilmiştir. Periventriküler hemorajik infarkt varlığında %75'lere ulaşır (40). Evre 3 GM-İVK ve posthemorajik enfarkt olgularında konvülsiyon sıklığı %60-75 oranında bildirilmiştir (43). Mortalite önceki yıllarda %60 olarak bildirilirken son yayınlarda %40'lara düşmüştür. Posthemorajik hidrosefali ise en kaygı verici komplikasyondur. Yaşayanların ancak %5-30'u sekelsiz kalır. Şant ihtiyacı olanların %50'sinde çok ağır nörolojik sekel (kuadriplejik serebral palsi) saptanmıştır. GM-İVK'ya eşlik edebilen serebellar hemorajik hasar bilişsel ve iletişim alanında gelişimsel sorunlarla ilişkili bulunmuştur. Bu çocuklarda otizmin daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar vardır. Hipotoni, okülomotor ve yürüyüş sorunları da bu grupta artmıştır (40,43).

## C. İNTRAKRANİYAL İNFEKSİYON

Bakteriyel ya da bakteriyel olmayan intrakraniyal infeksiyonlar, yenidoğan döneminde meydana gelen konvülsiyonların %5-%10'undan sorumlu tutulmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlardan grup B streptokok ve E.coli'ye bağlı menenjit olguları en sık grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda konvülsiyonlar sıklıkla yaşamın ilk 3 gününden sonra gözlenir. Bakteriyel olmayan infeksiyonlar; toxoplazma, herpes simplex virüs, rubella ve sitomegalovirüs sonrasında gelişen ensefalitleri içerir. İntrauterin toxoplazma ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarında konvülsiyonlar hayatın ilk 3 günü içinde görülebilir (1).

Yenidoğan konvülsiyonlarının septisemi ile birlikteliğini gösteren yeterli çalışmalar yoktur ancak sepsisin olumsuz nörogelişimsel prognos için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Glass ve arkadaşları kültür pozitif infeksiyonların beyaz cevher hasarını 8 kat arttırdığını saptamışlardır. Enfeksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında salınan proenflamatuar

sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin beyaz cevher hasarına yol açtığı gösterilmiştir (45).

## D. GELİŞİMSEL SEREBRAL ANOMALİ

Kortikal gelişimsel anomalilerin büyük bir bölümünün nedeni tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen gelişmekte olan beynin çevresel ve genetik faktörlere genel bir yanıtı şeklinde değerlendirilmektedir.

Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir. Epilepsi, motor-mental gerilik ve fokal nörolojik sorunlar en önemli klinik bulgulardır. Epilepsi sıklıkla kroniktir ve lezyonun yayılımına bağlı olarak parsiyel ve jeneralize ataklardan oluşur. Durdurulamayan nöbetler nedeni ile epilepsi cerrahi merkezlerine gönderilen hastaların yaklaşık %50'sini gelişimsel anomaliler oluşturmaktadır (46). Nöbetler sıklıkla yaşamın erken döneminde görülür ve yenidoğan döneminde görülen nöbetlerin %5-%10'undan sorumludurlar. Klinik olarak nöbetler sıklıkla myokloniler ya da infantil spazmlar şeklinde gözlenebilir de fokal klonik nöbetler ya da sinsi ataklar da gözlenir (5). Motor bulgular orta derecede hemiplejiden ağır atonik diplejiye; mental bulgular ise normal zeka veya hafif öğrenme güçlüğünden, ağır zeka geriliğine kadar değişken olabilir (46).

Elektroensefalografi (EEG) hastaların %75'inde kortikal displazi nedeniyle oluşan epilepsilerin tanısı için faydalıdır ancak bulgular spesifik değildir. İki farklı EEG paterni tarif edilmiştir. Birincisi spesifik yüksek amplitüdü ritmik hızlı aktivite, ikincisi düşük amplitüdü fokal interiktal keskin veya diken dalga. Klinik nöbet tarif edilmese de EEG'de epileptik bozukluklar kaydedilebilir. Bu nedenle klinik nöbet olmasa da EEG kaydı yapılmalıdır (47).

Merkezi sinir sisteminin (MSS) doğumsal anomalilerini tam olarak sınıflamak mümkün değilse de yapısal gelişime göre bir sınıflama yapılabilir (10);

1. Disrafik Anomaliler: Nöral tüpün kapanma bozukluklarına verilen genel isimdir. Anensefali, sefalosel, hidranensefali ve spina bifida disrafik anomalilerin tipik örnekleridir.

a) Spina bifida okülta; spina bifidanın yalnızca radyolojik bir görüntü olarak ve klinik bulgu vermeyen tipine spina bifida okülta (kapalı spina bifida) denir. Spina bifidanın açık tipinde de dışarı çıkan kısım yalnızca meninks ise meningesel, dışarı çıkan kısım omurilik ya da spinal sinir köklerini de içeren bir kese şeklinde ise meningomiyelosele adı alır.

b) Anensefali; Geniş bir kalvaryum içinde rudimenter beyin olan bir disrafi türüdür. Beyin sapı, bağ dokusu ve damarlar dışında serebrum ve serebellum da yok gibidir. Vakaların hemen tümü doğumdan sonraki ilk haftalarda ya da aylarda kaybedilirler.

c) Ensefalosel: Kranium bifidum olarak da adlandırılan majör bir defektir. Beyin ve zarlarının kraniumdaki kemik defektinden dışarıya çıkmasıdır. Ender rastlanan bir anomali olmakla birlikte en sık başın oksipital bölgesinden kaynaklanır. Ensefalosel ile birlikte hidrosefali varsa prognoz oldukça kötüdür.

**2. Korpus Kallosum Agenezisi:** Nöral tüpün kapanmaya başladığı 4. gestasyon haftasında korpus kallosumun ilk lifleri belirmeye başlar. Doğumdan sonra da gelişmeye devam eden korpus kallosumun tam gelişimi yaklaşık 15 yaşında tamamlanır. İşlevi tam olarak bilinmemekle birlikte hemisferler arasında bağlantıyı sağlar. Tüm motor ve sensoryal bağlantılar korpus kallosumdan (KK) geçer. KK'un tek başına ya da diğer anomalilerle birlikte olan agenezisi en sık rastlanan anomalilerdendir. Çeşitli sendromlar KK agenezisi ile birlikte görülür. Doğumdan kısa bir süre sonra başlayan ve tedaviye yanıt vermeyen konvülsiyon nöbetleri, ağır zeka geriliği ve bazı vakalarda hemivertebral ile belirlenen Aicardi Sendromu tipik olarak KK agenezisi ile birlikte görülür. KK agenezisi asemptomatik olabileceği gibi psikiyatrik sorunlar, algı ve öğrenme bozuklukları, zeka ve konuşma kusurlarına yol açabilir. Bu hastalarda konvülsiyonlar da sıktır.

**3. Ventrikül Gelişim Bozukluğu:** Prozenensefali, holoprozenensefali bu gruptadır. Beynin ön kısmını ilgilendiren ve 4-6. gestasyon haftasında oluşan anomalilerdir. Dört gruba ayrılır. Birinci grupta göz kürecikleri ve traktus olfaktorius yoktur, beyin dokusu genelde normaldir. Bu tipe arinensefali denir. İkinci grupta aynı bulguların yanı sıra önemli beyin hasarı vardır. Ayrıca serebellar hipoplazi görülür. Üçüncü grup tek ventriküllü olan gruptur. Bu vakalar siklops ventrikül denen anomali örnekleridir. Dördüncü grupta rudimenter beyin vardır.

**4. Nöron Migrasyonu Bozuklukları:** Nöronal migrasyonun gestasyonun 5. ayından önce durması sonucu nöron gruplarının normal yerlerine ulaşamaması olayı (heterotipi), periventriküler (subependimal), subkortikal (laminer bant, nodüller) ya da leptomeningeal bölgeleri ilgilendirebilir ve manyetik rezonans görüntüleme ile tanınır. Ağır gelişim geriliğine ve epileptik nöbetlere yol açar. Ak maddede fokal nodüller heterotipiler en sık görülen tiptir.

a) Lissensefali; Serebral kıvrımların yokluğu (agiri) ya da aşırı genişliği (pakiyiri) ile belirlenen ve beynin 3-4 aylık bir fetus beynine benzediği bir anomalidir. Ventriküller

genişlemiştir ve ak maddede heterotipi (gri maddenin yer değiştirerek ak maddede yer alması) görülür. Klinik olarak ağır gelişme geriliği ve dirençli nöbetler görülür.

b) Şizensefali; Beyinde tek ya da iki taraflı yarık şeklinde beliren, çoğu kez Sylvius yarığında görülen bir morfogenez bozukluğudur. Genellikle anormal bir korteks yapısında olan yarık duvarları birbirine yakın ya da uzak olabilir. Hastaların önemli bir bölümünde zeka geriliği, spastisite ve epilepsi gelişir.

## 5. Beyin Dokusunun Gelişim Bozuklukları:

a) Mikrocefali; hemen daima beyin gelişme kusurlarına bağlı olarak baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş standart ölçülerden küçük olmasıdır. Daha nadir olarak mikrocefali kafatası kemikleri arasındaki sütürlerin erken kapanmasına bağlı gelişebilir (kraniyosinostoz).

b) Hidrosefali; BOS salgılanması ve emilimi arasındaki dengenin bozulması sonucu ventrikül sisteminin beyin dokusu aleyhine genişlemesi ile ortaya çıkan bir durumdur. Klinik tablo olaya yol açan etken ve hastanın yaşına göre farklılık gösterebilir. İntrauterin dönemde gelişen hidrosefalide doğumda sorunlar ve nadiren yenidoğan döneminde nöbetler görülebilir. Neonatal menenjit, preterm bebekte intrakraniyal kanamalar, viral ensefalitler, arka çukur malformasyonları obstrüktif hidrosefaliye yol açarak nöbet ile kendini gösterebilir ve prognozları oldukça kötüdür.

## 6. Beyinde Harabiyete Yol Açan Lezyonlar:

a) Porensefali; Beyinde kistik ya da kaviteli lezyonların bulunmasıdır. Genellikle nöronal migrasyon bozukluğuna bağlı doğumsal bir gelişim defekti sonucu görülür. Nadir olarak beyin enfarktı gibi edinsel bir nedenle de ortaya çıkabilir. Doğumsal porensefali zeka geriliği, optik atrofi ve konvülsiyon atakları ile birlikte olabilir (10).

## E. METABOLİK BOZUKLUKLAR

Bu genel kategori içerisinde özellikle glukoz ve serum elektrolit (sodyum, kalsiyum, magnezyum) bozuklukları yanında amino asit metabolizması bozuklukları (özellikle nonketotik hiperglisinemi), organik asidemiler, mitokondriyal (piruvat dehidrogenaz,

sitokrom-c oksidaz) ve peroksizomal (zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi) hastalıklar, piridoksin ve folinik asit bağımlılığı, glukoz transport bozukluğu sayılabilir.

a) Hipoglisemi; yenidoğan döneminde en sık ve zaman zaman ağır sekillere yol açabilen metabolik bozukluk hipoglisemidir. Özellikle doğum kilosunu ve gestasyon haftası düşük bebekler ve diabetik anne bebekleri yüksek risk altındadır. Kovisto ve arkadaşları nörolojik belirtilerin oluşmasında en kritik belirleyicilerin hipogliseminin süresi ve tedaviye başlama zamanı olduğunu belirtmişlerdir (48).

Nedeni ne olursa olsun hipoglisemide erken ve tekrarlayıcı konvülsiyonlar meydana gelir. Konvülsiyonlara ek olarak nörolojik semptomlar içinde jitteriness, apne, hipotoni de sık görülür. Yapılan bir çalışmada hipoglisemisi olan gestasyon yaşı küçük bebeklerin %80'inde nörolojik semptomlar, %50'sinde nöbet görüldüğü bildirilmiştir. Bu bebeklerde hipoglisemi erken dönemde (genelde yaşamın 2. gününde) gelişmiştir (1,5). Hipoglisemi; hipokalsemi, perinatal asfiksi, sepsis ve intrakraniyal hemoraji gibi klinik durumlarla birliktelik gösterebileceğinden bu bebeklerin nöbetlerinde hipogliseminin rolünü belirlemek oldukça güçtür. Volpe, başka herhangi bir metabolik defekt olmaksızın izole hipoglisemi nedeni ile oluşan nöbet sıklığını %9 olarak açıklasa da son yapılan çalışmalarda bu oran %3 olarak belirtilmiştir (1,3).

b) Hipokalsemi; yenidoğan döneminde erken ve geç hipokalsemi olmak üzere iki farklı zaman dilimi içerisinde gerçekleşir. Hayatın ilk 2. ve 3. gününde gözlenen erken hipokalsemi prematüre ve düşük doğum tartılı bebeklerde; diabetik anne bebeklerinde; herhangi bir nedenle özellikle de hipoksik hasar nedeniyle neonatal distres yaşamış bebeklerde sık rastlanan bir bulgudur. Erken hipokalsemi bu nedenle konvülsiyonların oluşmasında temel role sahip diğer potansiyel etyolojik faktörlere bağlıdır ve konvülsiyonların ana nedeni değil, ek bir durum olarak kabul edilmelidir (1). Nitekim tek başına kalsiyum tedavisinin nöbetleri durdurmaktaki başarısızlığı, erken hipokalsemili bebeklerin geç hipokalsemili bebeklere göre daha ağır bir prognoza sahip olması bu görüşü desteklemektedir (1,5). Geç hipokalsemi, optimal olmayan fosfor-kalsiyum ve fosfor-magnezyum oranları içeren mamaların büyük miktarları ile beslenen term bebeklerde 2.haftanın başında ortaya çıkar. Bu mamaların içerdiği aşırı fosfat yükü henüz olgunlaşmamış böbreğin fosfor atma yeteneğinin sınırlı olmasından kaynaklanan fonksiyonel hipoparatiroidizm nedeni olabilir (5).

Klinik olarak huzursuz, hiperaktif ve sıklıkla aşırı iştahlı bir bebekteki tekrarlayıcı, iyi şekillenmiş fokal ve multifokal nöbetlerle karakterizedir. Geç hipokalsemide tedaviye yanıt ve prognoz çok iyidir (1,5). 1970'li yıllarda yenidoğan nöbetlerinde hipokalseminin sıklığı %13 olarak belirtilse de burada hipokalseminin diğer etyolojik faktörlerle birlikteliği vurgulanmıştır. Günümüzde izole hipokalseminin yenidoğan konvülsiyonlarındaki sıklığı %3 olarak bildirilmiştir (3).

Hipomagnezemik konvülsiyonların ender olduğu ve oldukça geç meydana geldiği bilinmektedir. Magnezyum absorpsiyon bozukluğu yanı sıra hipomagnezemi otozomal resesif kalıtım ile de görülebilir (10).

c) Pridoksin bağımlılığı; ender olarak gözlenen nedenler arasındadır. Pridoksal-5-fosfatın, glutamik asit dekarboksilaza anormal bağlanması sonucunda GABA sentezinde azalma ve glutamat miktarında artma, kortikal eksitasyon ve epilepsinin patofizyolojisinde yer almaktadır (49). Pridoksin bağımlılığı klasik olarak erken başlayan ve pridoksin tedavisine dramatik yanıt veren ve tedavi kesilirse birkaç gün içinde tekrarlayabilen dirençli nöbetlerle karakterizedir. Nöbetler genellikle generalize tonik klonik şeklinde gelişir ve saatlerce uzayabilecek kadar etkili olabilir. EEG'de hemen her zaman kesin bulgu vermeyebilir. Şayet EEG bulgusu belirirse hemen her zaman multifokal diken yavaş dalga şeklinde kaotik bir bulgu olup infantil spazmı andırır. EEG bulgusunun hipsartimi olmasına karşın nöbetin fleksiyon ya da ekstansiyon spazmı şeklinde olmayışı ve hemen her zaman generalize klonik oluşu piridoksin bağımlılığının düşündürür (10). İntravenöz 50-100 mg piridoksin dakikalar içinde yanıt alınır. Yenidoğan dönemi dışında ilk 18 aya kadar nöbetle başvuran ve nedeni bilinmeyen tüm dirençli olgularda intravenöz piridoksin mutlaka denenmelidir (5,49).

d) Diğer metabolik nedenler: hiponatremi; menenjit, intrakraniyal kanama veya hipoksi nedeniyle antidiüretik hormonun uygunsuz salınımı sonucunda meydana gelir. Hipernatremi ise aşırı dehidratasyon ve aşırı bikarbonat verilmesine bağlı olarak görülür. Her iki durumun da primer olarak nöbete neden olma olasılığı oldukça düşüktür (5,10).

Bazı aminoasidüriler ve organik asidüriler daha yenidoğan döneminde nöbetlere neden olabilirler, ancak bunlar çok nadir durumlardır. Bu hastalıklar arasında nonketotik hiperglisinemi, sülfat oksidaz eksikliği, multipl karboksilaz eksikliği, glutarik asidüri tip2 ve üre siklus defektleri sayılabilir. Bu vakalarda konvülsiyonlar beslenmenin başlamasından genellikle 5-10 gün sonra görülür. Sıklıkla hiperamonyemi, asidoz, letarji gibi önemli semptomlarla birlikte gelirler. Nonketotik hiperglisinemide nöbetler myoklonik ve hıçkırık

nöbetleri şeklindedir. BOS glisin düzeyinin kan glisin düzeyinden yüksek olması ile tanı konulur ve prognozu oldukça kötüdür.

Yakın zamanda tanımlanmış bir glukoz transport bozukluğu De Vivo's sendromu olarak adlandırılır. Bu sendromdan bahsetmek oldukça önemlidir. Çünkü hızlı tanı ve tedavi hem koçnvülziyonların durdurulmasına hem de nörolojik gelişimin iyileşmesine katkıda bulunacaktır. Vakaların yaklaşık %25'inde nöbetler yaşamın ilk 2 ayında görülür. Kan glukoz düzeyi normal olmasına karşın BOS glukoz düzeyi düşük, laktat düzeyi normal ya da düşüktür. BOS/kan glukoz düzeyi oranı yaklaşık olarak %37'dir. Bozuk glukoz transportu glukozun kan beyin bariyeri ve nöral plazma membranı boyunca uygun biçimde difüzyonundan sorumlu olan GLUT-1'deki defekt ile ilişkilidir. Ketojenik bir diyet beyin enerji metabolizması için uygun bir metabolik yakıt teşkil eder ve GLUT-1 ile taşınmaz. Ketojenik diyet tedavisi bu vakalarda nöbetleri, nörolojik gelişim bozukluğunu ve edinsel mikrosefaliyi önler (50).

## F. TOKSİK NEDENLER

Lokal anestezi madde intoksikasyonuna bağlı nöbet Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilmiştir. Paraservikal, pudental ya da epidural blokaj sırasında lokal anestezinin yanlışlıkla bebeğin saçlı derisine enjekte edilmesi sonucu meydana gelir. Düşük APGAR skoru, hipotoni, bradikardi ve hipoventilasyon oluşur. Nöbetler ilk 6 saat içinde görülür ve uygun tedavi edildiğinde prognozu iyidir (1).

İlaça bağlı konvülsiyonlar; gelişmiş sanayi toplumlarında sıkça görülmesine karşın ülkemizde nadirdir. İntoksikasyon ya da yoksunluk sonucu ortaya çıkabilir. Gebelikte annenin narkotik analjezik bağımlılığı hayatın ilk 24 saatinde irritabilite ve tremora neden olur. Vakaların yalnızca %1.2'si ile %3'ünde nöbetler görülür. Kısa etkili barbitüratlar ve alkol bağımlısı annelerin bebeklerinde de benzer etki yaşanır (5).

## G. YENİDOĞAN DÖNEMİ EPİLEPTİK SENDROMLARI

Uluslararası Epilepsi Derneğinin; Epilepsi ve Epileptik Sendromlarını sınıflandırmasında yenidoğan dönemine ait dört tablo yer alır. Yenidoğan döneminde görülen bu sendromlar şöyle sıralanabilir:

1) Selim Ailevi Neonatal Konvülsiyonlar: Seyrek rastlanan bir konvülsiyon türüdür. Başlangıcı çoğu hastada doğum sonrası 2. ile 15. günler arasında olmakla birlikte en sık 2. ve 3.günlerde gözlenir. Nöbetler bir ya da iki taraflı, çoğu multifokal klonik ve apneik tipte, genellikle uykuda beliren, kısa süreli fakat tekrarlayıcı karakterdedir. İnteriktal tablo ya normaldir ya da hafif bulgular gösterir. İnteriktal EEG'de normaldir. Otozomal dominant kalıtımın söz konusu olduğu bu epilepsi türünde; Leppert ve arkadaşları tarafından 1989'da 20. kromozomun uzun kolunda bulunan potasyum kanalı genlerinden (EBN1) birinin mutasyonu ile gösterilen bağlantı daha sonra yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Takip eden yıllarda Steinlein ve arkadaşları 20. Kromozomla bağlantının dışlandığı, başka aile soyağaçları belirlemiş ve 8. Kromozomda ikinci bir lokus (EBN2) saptamışlardır (5). Tanı diğer konvülsiyon nedenlerinin dışlanması ve ailede yenidoğan döneminde benzer nöbet öyküsünün alınması ile konulur. Prognozu iyidir, ilaç tedavisinin 3-6 ay gibi kısa zamanda kesilmesi önerilir. İleri yaşlarda epilepsi gelişme riski %11-%15 arasındadır (51).

2) Selim İdiyopatik Neonatal Konvülsiyonlar: Hayatın ilk haftasında, çoğunlukla da 4-6.günlerinde ortaya çıkan, bu nedenle de 5. gün nöbetleri olarak isimlendirilen bu sendromun yenidoğan nöbetlerindeki prevalansı %2-7 arasındadır (4). Ataklar genellikle multifokal klonik veya apne nöbetleri şeklinde olmaktadır ve tonik nöbet gözlenmez. Nöbetlerin statusa eğilimli olduğu ve şayet status gelişirse ortalama 20 saat sürdüğü belirtilmiştir. İnteriktal EEG kayıtları fizyolojik aktivitenin korunduğunu ve uyku organizasyonunun bozulmadığını göstermiştir. Sıklıkla 15 gün içinde sonlanır. Etyolojisi bilinmemekle birlikte miadında doğum, normal bir gebelik ve doğum süreci, 8'den yüksek APGAR skoru, 4-6.günlerde başlangıç, interiktal dönemde normal nörolojik durum, normal laboratuvar bulguları tanı için gerekli kriterlerlerdir ve olumlu prognoz göstergeleridir (52).

3) Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (EİEE): Ohtahara ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1976 yılında tanımlanmış, en erken görülen yaşa özgü epileptik sendromdur. Prevalansı %0.04 ile %0.2 arasında değişmektedir. Nöbetler hayatın ilk aylarında (0-3ay) ortaya çıksa da vakaların %75'inde ilk 1 ay içinde görülür. Etyolojisinde çoğunlukla yapısal serebral anomaliler; porenselali, lisensefali, Aicardi sendromu, olivery-dentate displazi, fokal kortikal displazi, hemimegalensefali bulunsa da nadiren sitokrom oksidaz eksikliği, Leigh ensefalopatisi, piridoksal-5-fosfat kusuru gibi metabolik nedenler de bildirilmiştir. Nöbetler 5-15 saniye aralıklarla, 10'lu-40'lı kümeler halinde 10 saniyeden kısa süreli gelen tonik spazmlar şeklindedir. Nöbet sıklığı izole nöbetlerde günde 300'e kadar çıkabiliyorken küme halinde 10-20 kez olabilir. Olguların 1/3'ünde yer değiştiren motor nöbetler, tek taraflı klonik



veya generalize asimetrik tonik nöbetler de gözlenir. EEG'de burst supresyon paterni bu hastalık için tipik olmakla birlikte interiktal EEG'de de periyodik burst supresyon gözlenir. Belirgin aktivite azalması, hatta elektrografik olarak tamamen sessiz dönemler içeren paroksizmal aktivite boşalmaları izlenir. Paroksizmal boşalmalar dikenler, sessiz dalgalar, keskin ve yavaş dalgaların düzensiz olarak iç içe geçmiş karışımından oluşur. EEG paterninde uyku uyanıklık farkının olmaması ile hipsartimiden ayrılır. Pek çok klinisyen Ohtahara sendromunu yaşa özgü ensefalopatilerin (West sendromu, Lennox Gastaut sendromu) erken bir varyantı olarak görür. Ancak bazı olgularda infantil spazmların ortaya çıkmadığı da bilinmektedir (53). Olguların %75'inde 3-6 aylarda West sendromu gelişir. Mortalite özellikle erken dönemde yüksektir ve sağ kalanlarda ağır motor-mental gerilik görülür (51,53).

4) Erken Myoklonik Epilepsi (EME): İlk olarak 1978'de Aicardi ve Goutieres tarafından tanımlanmıştır. Hayatın ilk aylarında başlayan sık miyokloniler, parsiyel nöbetler ile EEG'de stabil burst supresyon paterninin 2. haftadan sonra da sebat etmesiyle karakterize bir sendromdur (54). Bu sendrom belirlenmemiş metabolik defektler ve serebral malformasyonlar sonucunda ortaya çıkar. EME'nin klinik ve EEG özellikleri bir glisin aminoasit metabolizması bozukluğu olan nonketotik hiperglisinemi ile benzerdir. Propiyonik asidemi, Menkes hastalığı, molibden kofaktör eksikliği bazen EME ile ortaya çıkar. Nöbetler ilk 3 ay içinde, en sık da ilk 10 günde ortaya çıkar. Multifokal düzensiz miyokloniler ve yine günde çok kez tekrarlayan parsiyel nöbetler görülür. Multifokal düzensiz miyoklonilerin belirginliği ve tonik spazmların geç ortaya çıkışı ile EİEE'den ayrılır. Miyoklonik ensefalopati 1 yaşından sonra da devam edebilir, 4-5 aylarda West Sendromuna veya multifokal bağımsız diken odaklı ağır epilepsi tablolarına değişebilir. Mortalite çok yüksektir. Hastaların neredeyse yarısı 2 yaşına gelmeden kaybedilir. Yaşayanlarda ağır nöromotor etkilenme mevcuttur (55).

## H. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KONVÜLZİYON İLE KARIŞABİLEN DURUMLAR

Yenidoğanın kendi dönemine ait bazı refleks, titreme, çekilme, sıçrama ve atetoz benzeri hareketleri sıklıkla konvülziyon ile karışabilmektedir. Tremorlar çene, üst ve alt ekstremitelerde görülebilir. Kısa süreli olup amplitüdüleri düşüktür, oysa klonilerde amplitüdüler büyük ve daha yavaştır. Tremorlar istemli uyarılar ile ortaya çıkabilir, yaşamın ilk günlerinde belirir ve 3-4 ay civarında azalarak kaybolur.

“Jitterines” de yenidoğan döneminde sıkça görülebilir, genellikle selim kabul edilmekle birlikte; hipokalsemi, asfiksi ve kimi zaman konvülziyonlara da eşlik edebilir, en büyük özelliği aktif olarak hareketin durdurulabilmesidir (4,56).

Konvülziyon ile karışabilen bir diğer durumda selim yenidoğan uyku miyoklonileridir. Bebeklerde uykunun hızlı göz hareketleri (REM) fazı aktif dönemdir. Bu dönemde göz kapağında seyirmeler, ağız çevresinde çekilmeler ve ekstremitelerde multifokal atımlar görülebilir. Bu durum sıklıkla konvülziyonla karışabilir, bazı zamanlarda uyku miyoklonileri oldukça belirgin olabilir. Beslenme sonrası uykuya dalar iken tekrarlayıcı, yüksek frekansta saniyeler-dakikalar sürebilen, kollarda ve bacaklarda miyoklonik atımlar görülebilir. Eğer çocuk uyanır ise atak sonlanır, uyku dışında görülmezler. Bu ataklar genellikle çocuk 4-6 aylık olunca kendiliğinden kaybolurlar. Bebeğin gelişimi normal olup, uyku EEG’si de normaldir. Tedavi gereksizdir (56).

Özellikle hipoksemiye maruz kalmış yenidoğanlarda görülen asfiktik reaksiyonlar da sıklıkla nöbet olarak yorumlanabilmektedir. Korteksin belirgin olarak baskılandığı hipoksik durumlarda beyin sapından kaynağını alan, epileptik olmayan, gözde kaymalar, dil şapırdatmaları, pedal çevirmeler, düzensiz vücut hareketleri şeklinde paroksizmalar görülebilir. Bunlara nadiren EEG’de deşarjlar eşlik eder ve konvülziyon olarak değerlendirilirler. Özellikle yoğun bakımda uzun süre ventile edilen hastalarda görülebilir. Ayırıcı tanı için EEG monitorizasyonu önerilir. Epileptik olmayan bu hareketlere antiepileptik ilaçların etkisi yoktur (56).

Yenidoğan döneminde dirençli konvülziyon ile karışabilen oldukça nadir bir durum da hiperekpleksiadır. Beyindeki inhibitör glisin reseptörlerinin matürasyonunun tamamlanmaması sonucu, çevresel uyarılara verilen aşırı bir yanıttır. Atak anında çocuk tonik kasılır, bu dönemde nefes alamaz ve siyanoz tabloya eklenebilir. Özellikle beslenme esnasında uyarı ile atak başlarsa aspirasyon olabilir. Ciddi ataklarda kalp durabilir. Çocuk büyüdükçe atakların şiddeti ve sıklığı azalır, spazmlar kaybolur, ancak ani sışramalar devam edebilir. Düşük doz benzodiazepinler ve valproik asid oldukça etkilidir. Otozomal dominant ve resesif kalıtım söz konusu olabilir (57,58).

Yenidoğan döneminde kolaylıkla nöbet ile karışabilen bu durumların her zaman ayırıcı tanıda düşünülmesi, gerekli durumlarda video-EEG ile olayın aydınlatılması gerekebilir (56).

## 2.4. YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA TANI

Yenidoğan konvülziyonlarının tanısı zor olmakla birlikte acil tedaviyi takiben etyolojiye yönelik tetkiklerin vakit kaybetmeden başlatılması gerekmektedir. Öncelikle prenatal dönem ve doğum ile ilgili detaylı bir öykü alınmalıdır. Gebelik ile ilgili; gestasyon yaşı, ilaç kullanımı, annenin enfeksiyonları, kanama ya da travma, preeklampsi, eklampsi, amnion sıvının özellikleri öğrenilir. Doğum ile ilgili; eylemin süresi ve komplikasyon varlığı, amnion mayisinin mekonyumlu olması, aspire etmesi, oksijen gereksinimi olması ya da resüsitasyon varlığı, doğumun uzaması ya da çok hızlı olması, travma olması, Apgar skoru, kordon kan gazı hakkında bilgi toplanır. Aile öyküsünde akraba evliliği, ailede özellikle yenidoğan döneminde konvülziyon geçirmiş birey varlığı, kardeş ölüm öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Daha sonra bebek muayene edilmeli; vital bulguları, tartısı, boyu, baş çevresi, fontanelin boyutları, bombeliği, üfürüm, deri, göz bulguları, cilt rengi mutlaka not edilmelidir. Nörolojik muayenede; bilinç durumu, çevre ile ilişkisi, spontan hareketleri ve tonusu, kranial sinir muayenesi, tendon refleksleri, ilkel reflekslere bakılmalı özellikle taraf farkı açısından kontrol edilmelidir. Yapılacak laboratuvar tetkiklerine hasta bazında karar verilmesi önerilmekle birlikte kan glukoz düzeyi, kan sayımı, idrar tetkiki, kan ve idrar kültürü, serum elektrolitleri, kranial ultrasonografi, EEG her yenidoğan konvülziyonlarında yapılması gereken incelemelerdir. Etiyolojinin belirlenememesi durumunda serolojik testler, metabolik tetkikler planlanmalı, nöbet devam ediyor ise kranial ultrasonografi normal olsa bile bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile görüntüleme yapılmalıdır (4,59).

Elektroensefalogram (EEG), serebral fonksiyonların değerlendirilmesinde uygulanan güvenilir bir yöntemdir. Yenidoğanda özellikle atipik stereotip hareketlerin nöbet olup olmadığının saptanmasında, konvülzif apnenin diğer nedenlere bağlı apneden ayrımında, amorf 'subtle' nöbetlerin gösterilmesinde ve prognozun öngörülmesinde önemli yarar sağlar (60). Ancak klinik nöbetlere her zaman elektriksel deşarjların eşlik etmeyeceği, diğer yandan düşük ağırlıklı pretermelerde olduğu gibi klinik bir belirti olmadan da elektriksel nöbet aktivitesinin olabileceği unutulmamalıdır. İnteriktal zemin aktivitesi, nöbetlerle ilişkili MSS patolojisinin varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığına ilişkin önemli ipuçları verir. Konvülziyon geçiren yenidoğanda EEG sürekli normal kalırsa veya kısa bir zaman içinde EEG'de belirgin bir normalleşme olursa bu prognositik yönden önemli bir gelişme olarak kabul edilir (61,62).

## 2.5. YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA PROGNOZ

Perinatal ve neonatal bakımdaki iyileşmeler nedeni ile yenidoğan konvülsiyonlarının prognozunun iyileştiği pek çok yazar tarafından kabul edilmektedir. Volpe 1969 yılı öncesi ve sonrasında yayınlanmış çalışmalardan 2000 vakanın sonuçlarını toplamış ve mortalitenin %40'lardan %15'lere inmiş olduğunu belirlemiştir. Mortalitenin düşmesine karşın sağ kalan bebeklerde nörolojik sekel oranında azalma gözlenmemiştir. Prognozun kötü olmasını ön planda konvülsiyonun etyolojisi belirler. Doğum tartısı, gestasyonel yaş, APGAR puanı, konvülsiyonun başlangıç zamanı, tipi, süresi prognoz üzerine etkili diğer faktörlerdir. Status varlığı, nöbetlerin ilk 72 saat içerisinde başlaması ve myoklonik konvülsiyonlarda prognoz nispeten daha kötüdür. Hipoksik iskemik ensefalopati, intrakraniyal kanama ve menenjitte mortalite %20-%70, sekel %10-%40, sekelsiz iyileşme olasılığı ancak %10-%35'dir. Hipokalsemi ve selim familial yenidoğan konvülsiyonlarında prognoz en iyidir. Tablo 2.5' de etyolojik faktör ile prognoz arasındaki ilişki özetlenmiştir (9,31,63,64,65,66,67,68,69,70).

Tablo 2.5 Yenidoğan konvülsiyonlarında etyoloji-prognoz ilişkisi

Etyolojik nedenler	Normal gelişim %
Hipoksik iskemik ensefalopati	50
İntraventricüler kanama	10
Primer Subaraknoid Kanama	90
Hipoglisemi	50
Hipokalsemi	
Erken	50
Geç	100
İntrakraniyal İnfeksiyon	50
Gelişimsel serebral anomali	0

Yenidoğan konvülsiyonlarında nörolojik sekellerin başında mental gerilik, kognitif bozukluklar, serebral hareket bozuklukları ve devam eden epileptik konvülsiyonlar gelir. Bu sekellerin oranı gebelik yaşları ile ilişkisiz olarak %25 ile %35 arasında değişmektedir. Mental retardasyon ve motor bozukluklar, epileptik nöbetlerden daha sık gözlenir. 1980'lerden sonra prematür infantlardaki sağ kalım oranlarının artması ile birlikte yenidoğan döneminde konvülsiyon geçiren infantların genel prognozları ve mortaliteleri gestasyon

yaşına göre değişiklik göstermiştir (3,9,65,67,71) (Bkz. Tablo 2.6). Yapılan bir çalışmada miadında doğmuş bebeklerde nöbetlerle ilişkili yenidoğan mortalitesi %17, 32.-36. gestasyonel haftalar arasında doğanlar için %57 ve 31.gestasyonel haftadan önce doğanlar için %84 bulunmuştur (72). 1500 gram altında doğmuş prematür infantlarla ilgili yapılan bir çalışmada klinik nöbeti olan 368 bebeğin %40'ında ciddi intrakraniyal kanama ve yaklaşık %20'sinde kistik periventriküler lökomalazi geliştiği gösterilmiştir (73).

Tablo 2.6 Yenidoğan konvülsiyonlarında prognoz

	Normal	Ölüm	Sekel
Miyad (>2500 g)	%60	%10	%30
Prematür (<2500 g)	%35	%35	%30
Prematür (<1500 g)	%20	%40	%40

EEG, yenidoğan konvülsiyonlarının prognozunu saptamada oldukça güvenilir bilgi vermektedir. Klinik çalışmalarda, EEG'nin iktal ve interiktal anormalliklerinden çok zemin ritmi anormalliklerinin prognozu belirlemede önemli olduğu bildirilmiştir. EEG'nin normal olduğu bebeklerde genellikle prognozun normal olması beklenirken ağır zemin ritmi anormalliklerinde normal nörogelişim olasılığı azdır. En kötü prognoz, yaygın genlik depresyonu ve burst supresyon paterni gösteren yenidoğanlarda beklenir (74,75).

## 2.6 YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARINDA TEDAVİ

Yenidoğan nöbetlerinde, öncelikler yeterli ventilasyon ve kan glukoz düzeyinin sağlanması, konvülsiyonun acil ve etkin tedavi ile durdurulması, tekrarının önlenmesi sağlandıktan sonra altta yatan nedenin saptanması ve mümkünse ortadan kaldırılması tedavinin esasını oluşturur (4).

Tüm yazarlar yenidoğan nöbetleri geçirmiş bebeklerde prognozun en önemli göstergesinin etyoloji olduğu konusunda hemfikirdirler. Bu nedenle etyolojik faktör ya da faktörleri tespit edip hemen tedavi etmek şarttır (1,5).

Epileptik ve non-epileptik fenomenin belirlenmesinde klinik özellikler dikkatlice incelenmeli ve eğer yenidoğan yoğun bakım ünitesi uzun süreli EEG ve video-EEG monitorizasyonu imkanlarına sahip ise maksimum düzeyde faydalanılmalıdır. Ancak her klinik nöbetin elektrografik imzalarının olmayacağı da unutulmamalıdır. Nöbet geçiren yenidoğanın öncelikle hava yolu açık tutulur, oksijen verilir, damar yolu açılarak biyokimyasal testler için kan örnekleri alınır (76).

## 2.6.A TEDAVİ BASAMAKLARI

### 1. GLUKOZ

Konvülsiyon geçiren bir yenidoğanın vital bulguları stabilize edildikten sonra ilk olarak damar yolu açılarak stick ile kan glukoz düzeyi bakılır. Hipoglisemi mevcutsa akut dönemde %10'luk glukoz solusyonu kilogram başına 2 ml olarak IV yolla verilir. Sonrasında 6-8 mg/kg/dk glukoz idamesi sağlanmalıdır. Bu uygulama ile bebeklerin çoğunda hipoglisemi yaklaşık 10 dakika içerisinde düzelir (77). Yineleyen nöbetlerin yol açtığı metabolik olaylar düşünüldüğünde hipoglisemi olmasa da konvülsiyon geçiren bebekte kan şekerinin normalin üst sınırında tutulması yararlı olacaktır (78).

### 2. FENOBARBITAL

Konvülsiyon geçiren bir yenidoğanda şayet hipoglisemi saptanmadı ise fenobarbital 20 mg/kg dozunda, 15-20 dakika içinde uygulanmalıdır. Eğer 20 mg/kg yükleme dozu nöbetin sonlanması için yeterli olmadı ise 5 mg/kg ilave dozlar ile 40 mg/kg toplam doza ulaşılması önerilmektedir. Fenobarbital için hedeflenen serum konsantrasyonu 40-50 mikrogram/ml'dir. Yükleme dozunun verilmesi sırasında solunum eforunun yakın izlemi önemlidir. Fenobarbitalin proteine olan bağının diğer antikonvülzanlara göre düşük olması, yaşamın ilk 1-2 haftasındaki yarı ömrü çok uzun olup (özellikle 5.-7. günlerde yaklaşık 100 saat) ondan sonra hızla kısalması gibi özellikleri doz düzenlemelerinin uygun yapılabilmesi için ilaç serum düzeyinin sık monitörizasyonunu gerektirir. Fenobarbital için 50 mikrogram/ml üzerinde serum düzeyine kardiyovasküler sistem üzerine olan toksik etkileri nedeni ile müsaade edilmemelidir (78). Klinik çalışmalar bebeklerin %43-%70'inde fenobarbital ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceğini göstermiştir (13).

### 3. FENİTOİN

Fenobarbital uygulamasına rağmen nöbetler devam ediyor ise fenitoin 10-20 mg/kg yükleme dozunda intravenöz yoldan verilmelidir. Çoğunlukla fenobarbital uygulamasının

başarısız olduğu durumlarda kullanıldığından fenobarbital ile kombine kullanılır ve nöbetlerin %85'inin kontrol altına alınmasını sağlar. Ancak yapılan çalışmalar fenobarbital ve fenitoinin akut kullanımının nöbet kontrolündeki etkinliklerinin iki ilaç arasında belirgin bir fark göstermediğini ortaya koymuştur (13,79). Kardiyovasküler kollaps ve kardiyak ritm bozukluğu gibi yan etkilerinden kaçınmak için fenitoinin uygulama hızı 1 mg/kg/dk üzerinde olmamalıdır. 10-20 mg/kg yükleme dozu genellikle etkilidir ve 3-5 mg/kg/gün idame dozu ile devam edilmelidir (79).

#### 4. BENZODİAZEPİNLER

Fenobarbital ve fenitoin uygulamasına rağmen olguların %15'inde nöbetler devam etmektedir ve bu durumda seçilecek ilaç lorazepamdır. Ülkemizde bulunmayan lorazepam, hızlı ve uzun etkili olmasının yanı sıra beyin ve yağ dokusunda ikincil salınımının olmaması avantajlarına sahiptir. Etkisi 2-3 dakika içinde başlar ve genellikle 24 saate kadar devam eder. Kullanılan efektif doz 0.05-0.10 mg/kg olarak verilir. Solunum depresyonu ve hipertansiyon gibi yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (79,80).

Diazepam yenidoğan konvülsiyonlarının akut tedavisinde pek çok Avrupa ülkesinde kullanılabilir. Lorazepam gibi etkili bir ilaç olsa da pek çok nedenle tercih edilmez. Bu nedenlerden birincisi; beyin klirensi çok hızlıdır (uygulamadan dakikalar sonra) ve bu durum barbitüratlarla birlikte kullanımını zorunlu kılar. Bu nedenle tedavinin devamlılığı için uygun değildir. İkincisi; barbitüratlarla birlikte kullanımı çok ciddi dolaşım kollapsı ve respiratuar yetmezlik riski taşımaktadır. Üçüncüsü; güvenli doz aralığı çok dardır. Dördüncüsü; IV diazepam içeren birçok preparat sodyum benzoat içerir ki bu albumine bağlanmada bilirubin ile yarışarak kernikterius riskini artırır. Diazepam perfüzyon olarak yenidoğan nöbetlerinde kullanılmakta olup 0.3 mg/kg/saat olarak dozu belirlenir (81).

Kısa etkili olan benzodiazepin grubundan olan midazolam, etkinliği bakımından lorazepama benzemekle birlikte ülkemizde lorazepam bulunmadığı için birçok klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Solunum depresyonu riski lorazepam ve diazepam göre daha düşüktür. Midazolamın uygulanması 0.15 mg/kg bolus dozlar ve 0.10-0.40 mg/kg/saat infüzyon şeklindedir (81).

#### 5. LİDOKAİN

Diazepam gibi infüzyon şeklinde kullanılması gereken antiepileptiktir. Doz aralığı pek çok kliniklerde farklılık gösterebilmekle birlikte başlangıçta 4 mg/kg/saat ve devam etmek istenirse de 2 mg/kg/saat olarak verilmesi en çok kabul gören kullanım şeklidir. Aritmi, hipotansiyon, nöbetleri uyarma gibi yan etkileri bakımından tedaviye 24 saatten fazla devam edilmesi önerilmemektedir (81).

## 6. PARALDEHİD

İntravenöz bolus olarak kullanılabilen bir ilaçtır. Solunum depresyonu etkisinin diazepamı göre daha yoğun olması ve aşırı sekresyon yapması klinik kullanımını kısıtlamaktadır (81).

## 7. VALPROİK ASİT

Yenidoğan döneminde oral olarak uygulanabilen valproik asitin zayıf antikonvülfik etkisi ve oldukça yoğun yan etkileri vardır. Karaciğerden metabolize olur ve hepatotoksisite, kemik iliği depresyonu gelişebilir (81).

## 8. KALSİYUM VE MAGNEZYUM

Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinin başlangıcında rutin olarak kalsiyum ve magnezyum verilmez. Şayet hipokalsemi saptandı ise %10 kalsiyum glukonat intravenöz olarak 2 ml/kg doz olarak uygulanır. Hipomagnezemi varlığında ise %50'lik magnezyum sülfat 0.2 ml/kg intramuskuler olarak uygulanır. Magnezyum tedavisi sırasında nöromuskuler blok yapıcı etkisi unutulmamalı ve monitörizasyon yapılmalıdır (81).

## 9. PİRİDOKSİN

Dirençli nöbetlerin varlığında piridoksin bağımlılığını düşünerek 50-100 mg/kg piridoksin intravenöz olarak verilmelidir. İlacın uygulanması sırasında eş zamanlı EEG monitörizasyonun yapılması piridoksin bağımlılığı vakalarında nöbetlerin dakikalar içinde durduğunu ve EEG paterninin normalleştiğini göstermesi bakımından önerilmektedir (82).

## 2.6.B. TEDAVİ SÜRESİ

Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisi ile ilgili optimum süre belirlenememiş, bu konuda spesifik ilkeler oluşturulamamıştır. Akut tedavi sonrasında bebeğin nörolojik



muayenesi, etyolojik nedenler ve EEG kayıtlarına göre karar verilmesi önerilmektedir. Mesela asfiktik bebeklerde yapılan iki ayrı çalışmada anormal nörolojik muayene varlığında nöbetlerin tekrarlama riskinin %50 olduğu gösterilmiştir (83). Etiyoloji de benzer şekilde tedavinin devamı kararı için önemlidir. Asfiktik bebeklerde beklenen nöbet tekrarı %30 dolaylarında iken serebral disgenezi varlığında bu oran %100'e çıkmaktadır. Geçici metabolik bozukluklardan hipokalsemi varlığında ise nöbetlerin tekrar riski yoktur. Yenidoğan konvülsiyonlarında EEG zemin ritmi normal veya minimal bozuk ise nöbet tekrarlama olasılığı düşük, orta ya da ağır zemin aktivitesi anormalliklerinde bu olasılık daha yüksektir (68,84).

Tedavi süresine yukarıda bahsedilen faktörlerin dikkatlice değerlendirilmesi ile karar verilir. Volpe, tedavideki genel yaklaşımı şu şekilde özetlemiştir: Akut tedavi sonrasında bebeğin nörolojik muayenesi normal, etyoloji geçici metabolik bozukluklardan biri ise antikonvülzan tedavi sonlandırılabilir. Eğer bebeğin nörolojik muayenesi anormal ve/veya EEG'de anormal bulgular mevcut ise antikonvülzan tedavi bebeğin nöbet yoğunluğuna göre sürdürülür. Hastanın taburculuğunun tercihen tek ilaç ile yapılması, 1. ayda nörolojik muayene ve EEG incelemesi ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Genel yaklaşım normal muayene ve EEG bulguları var ise tedavinin 3 ay içinde kademeli olarak kesilmesidir. Konvülsiyonun devam etmesi halinde antikonvülzan tedavi sürdürülür ve gerekli olduğunda eski ve yeni antikonvülzan ilaçlar ile tedavi desteklenir. Kortikal lezyonlara (fokal kortikal displazi, hemimegalensefali, Sturge Weber Sendromu) yönelik cerrahi tedavi seçenekleri süt ve oyun çocukluğu dönemlerinde seçenek olarak önerilmektedir (1).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2009 tarihleri arasında başvurmuş, kronolojik yaşları 23 ile 44 ay arasında değişen, doğumdan sonraki ilk 28 gün içerisinde konvülziyon geçirme öyküsü olan bebekler çalışma grubunu oluşturdu. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Ailesinin İstanbul dışında oturması nedeniyle gelemeyen 9 bebek, ailesi gelmek istemeyen 5 bebek, telefon ve adres kayıtlarından ulaşılamayan 12 bebek çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan 112 bebeğin dosyalarından doğum bilgileri (gestasyon haftası, doğum şekli, doğum tartısı, APGAR skoru ve resüsitasyon gereksinimi), neonatal döneme ait bilgiler (geçirilen konvülziyonun zamanı ve tipi, kraniyal görüntüleme ve EEG bulguları, status varlığı, aldıkları tedavi ve akut dönemde verilen tedaviye yanıt, sepsis varlığı), aldıkları tedavilerin süresi, etyolojik faktörler oluşturulmuş formlara aktarıldı (Bkz. EK-1).

Çalışma grubundaki çocukların çoğu Çocuk Nörolojisi polikliniğinden takip edilen çocuklardı. Takipli olmayanlara telefonla ulaşıldı. Ailelere çocuklarının gelişimsel sorunlar açısından taşıdığı riskler anlatıldı ve nörogelişimsel değerlendirme için randevu verildi. Randevu veya kontrol gününde çocuk ve aile birlikte görüldü; kısaca yenidoğan döneminde nöbet geçiren bu çocukların taşıdıkları riskler ve gelişimle ilgili görülebilecek sorunlar hakkında bilgi verildi. Ailelerden yapılacak tüm değerlendirmeler için onay alındı. Ardından aileden tekrar prenatal dönem, doğum ve postnatal dönemle ilgili detaylı öykü alındı. Genel fizik muayene ve nörolojik muayene yapıldı. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgusu olan çocuklar bir pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi. Aynı gün çocukların yenidoğan dönemi ve sonraki izlem sorunlarını bilmeyen sertifikalı çocuk gelişim uzmanı (Emine Eraslan) tarafından Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-III ayrı, sessiz ve koşulları uygun bir odada uygulandı.

Yapılan değerlendirme sonrasında takipli olmayan tüm çocuklar gerekli durumlarda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göz, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalları'na yönlendirildi.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.12.2010 tarihinde onaylandı (Dosya No: 2010/1076-366).

### 3.1. Tanımlar ve Sınıflandırma

Prenatal, natal ve postnatal veriler şu şekilde tanımlanmış ve gruplandırılmıştır:

**Gestasyon Haftası:** Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen hafta. Hastalar gestasyon haftalarına göre ;  $\leq 37$  GH ve  $>37$  GH olarak gruplandırıldı.

**Doğum Tartısı:** Hastalar doğum kilolarına göre;  $\geq 2500$  g, 1500-2499 g ve  $<1500$  g olarak gruplandırıldı.

**APGAR Skorlaması:** Bebeğin görünümü, nabızı, refleks yanıtı, tonusu ve solunum değerlendirildi. Her parametre için 0, 1 veya 2 puan verildi. 1. APGAR skorları 0-4, 5-7 ve 8-10 arası, 5. dakika APGAR skoru ise  $<7$  ve  $\geq 7$  olarak gruplandırıldı.

**Resusitasyon:** Postnatal dönemde pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), endotrakeal entubasyon (ETT) ve kardiyak masaj/ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.

**Kranial Görüntüleme:** Hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgisayar veritabanından hastaların konvülziyonlarından sonraki ilk hafta içerisinde Neonatoloji öğretim görevlisi, Çocuk Nörolojisi öğretim görevlisi ya da Radyoloji uzmanı tarafından yapılmış olan kranial USG bulguları kaydedildi. Kranial USG bulgularına göre hastalar; normal, Evre-1 ve 2 İVK, Evre-3 ve/veya intraparakimial kanama olmak üzere gruplandırıldı. Ayrıca gerekli görülen vakalara çekilmiş olan kranial BT, kranial MR bulguları ile saptanan ekstraparakimial lezyon/kanama ve fokal/multifokal serebral lezyonlar ayrı gruplarda değerlendirildi.

**Status Epileptikus:** En az 30 dakika olan devamlı konvülziyon aktivitesi veya tam iyileşme olmaksızın 30 dakikadan uzun süren tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmıştır.

**EEG:** EEG çekimleri 30 dakika süre ile kağıt hızı 30 mm / sn, amplitüd  $70\mu v = 10mm$  olacak şekilde yapılmıştır. Saçlı deri yüzeyine elektrodlar uluslararası 10 / 20 sistemine uygun şekilde yerleştirilmiştir. Yenidoğan döneminde baş çevresinin küçük oluşu nedeniyle daha az sayıda elektrodun kullanıldığı bağlantılar tercih edilmiştir. Çekilen tüm EEG'ler Çocuk Nöroloğu tarafından değerlendirilmiştir. EEG kayıtları zemin aktivitesi göz önüne alınarak 4 grupta incelenmiştir (85,86):

1.grup; normal EEG kayıtları

- Uyku evreleri ve geçişlerinin korunması
- Yaş ile uyumlu voltaj, senkroni ve simetri
- Yaşa uygun gelişimsel EEG özellikleri

2.grup; hafif derecede anormal EEG kayıtları

- Artmış keskin dalga aktivitesi

3.grup; orta derecede anormal olanlar

- Asimetri (voltaj/periyod)
- Uzamış sessiz periyod
- Dismatürite
- Düşük voltajlı zemin ritim ativitesi (nrmal gelişimsel özellik gösteren)

4.grup; ağır derecede anormal EEG kayıtları

- Elektroserebral inaktivite
- Burst supresyon paterni
- Düşük voltajlı zemin ritim aktivitesi (normal gelişimsel özellik göstermemesi)

**Neonatal Sepsis:** klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde kültürlerinde üreme olanlar kanıtlanmış, olmayanlar ancak kliniği sepsis ile uyumlu olup ampirik antibiyoterapiden fayda görenler klinik sepsis olarak tanımlandı.

Çocuk Nörolojisi poliklinik izlem dosyalarından hastaların ilk kez nöbetlerini kaçınıcı saatte geçirdiği ile ilgili bilgiler kaydedildi. Bu hastalar doğumdan sonraki ilk 24 saatte nöbet geçiren bebekler, 25-72. saat içinde nöbet geçiren bebekler ve 72. saatten sonra nöbet geçiren bebekler şeklinde gruplandırıldı. Yine dosyalardan geçirilen nöbetin klinik tipi ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Nöbetlerin sınıflandırılmasında Volpe'nin klinik özellikleri esas alarak yaptığı sınıflama kullanıldı; Subtle, klonik, tonik ve myoklonik nöbetler

### 3.2. Nörolojik Değerlendirme

Hastalar nörolojik muayene bulgularına göre normal ve patolojik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Muayenede patolojik bulgusu olanlar pediatrik nörologlar tarafından değerlendirildi, sorunlar kaydedildi. Kranial MR çekilmiş olanların MR bulguları formlara aktarıldı. Daha önce yapılmadı ise kranial MR incelemesi önerildi. Çocuk Nörolojisi poliklinik izlemleri sırasında çekilen tüm EEG bulguları kaydedilerek gerekli görülen olgulara yeni EEG çekimi önerilip bulgular pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi. Çalışma grubundaki olgular, nörolojik muayeneleri, EEG ve kranial görüntüleme bulguları, Bayley puanları göz önünde bulundurularak nörogelişimsel prognoz açısından dört alt gruba ayrıldı. Hastaların nörogelişimsel prognozlarının gruplandırılmasında ve tanımlanmasında literatürdeki benzer çalışmalardan faydalanıldı (3,91,93).

1.Grup: Etkilenmemiş grup, nörolojik muayenede patolojik bulgusu olmayanlar ve Bayley puanı en az iki gelişim alanında 85 ve üzerinde tespit edilen olgular.

2.Grup: Serebral palsy; immatür beyinde meydana gelen defekt ve lezyonların neden olduğu, erken dönemde ortaya çıkan, ilerleyici olmayan motor bozukluk olarak tanımlandı. Kas tonusunda, gerginliğinde, postürde, reflekslerde ve motor davranışlarda objektif değişiklikler ile karakterizedir (87).

3.Grup: Global gelişim geriliği; Amerika Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Nörolojisi Birliği'nin uygulama kılavuzuna göre iki veya daha fazla gelişim alanında (ince motor, dil, algılama, konuşma, kişisel-sosyal gelişim ve günlük olağan aktiviteler) objektif ve önemli gecikme olarak tanımlanmıştır (88).

4.Grup: Epilepsi; Tekrarlayıcı, provoke edilmemiş nöbetler olarak tanımlandı (89).

### 3.3. Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği Bayley III

Çalışmamızda nörogelişimsel değerlendirme ölçeği olarak Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği III kullanıldı. Bayley Ölçeği, ilk kez 1969 yılında ünlü psikolog Nancy Bayley tarafından geliştirilmiş olup 1 ay ile 42 ay 15 gün arasındaki çocukların, bilişsel, dil ve motor becerilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasını, erken müdahalenin planlanmasını ve bunun sonucunda görülen gelişimsel ilerlemenin izlemine amaçlar. Test 1984'de ve 1993'te güncel bilgileri kapsamı, kalitenin iyileştirilmesi ve kullanımının artırılması amacıyla revize edilmiştir. En son halini 2006 yılında almıştır (Bayley III). Yeni

Bayley'in geliştirilmesindeki amaçlar; normal değerleri güncellemek, ABD'de federal kanun tarafından öngörüldüğü üzere iki yeni, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış ölçeklerini geliştirmek, psikometrik özelliklerini güçlendirmek, tedavide kullanılabilirliğini arttırmak, uygulanmasını basitleştirmektir. Bayley III ölçeğinin bilişsel, motor ve dil ölçekleri bir profesyonel tarafından uygulanırken sosyal-duygusal ve uyumsal davranış anketleri aileler veya bakıcılar tarafından doldurulmaktadır. Böylece eğitilmiş klinisyenlerle, çocukla birebir yaşayanların gözlemleri birleştirilmiş olmakta, çocuklar en iyi şekilde değerlendirilmektedir.

Bayley III bilişsel gelişimi sayı saymak, yapboz tamamlamak, renkleri eşleştirmek ve oyun türleri gibi yaşa uygun aktivitelerle ölçmektedir. Görsel izleme, uzanma, yakalama gibi ince motor becerileri, oturmak, emeklemek, ayakta durmak, zıplamak, merdiven inip çıkmak gibi kaba motor hareketleri değerlendirir. Dil alanında heceleme, vücut dilini kullanma, eşyaları tanımlama, sözcük haznesi, çoğul ekleri ve fiil çekimlerini kullanmayı değerlendirir.

Bayley III Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği araştırmalarda yaygın olarak kullanılmakta ve uluslararası platformlarda 1-43 ay arası çocukların değerlendirilmesinde en kapsamlı araç olarak tanınmaktadır. Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasında diğer değerlendirme yöntemleri arasında altın standart olarak kabul edilmektedir.

Bayley III sonuçları hem birleşik puan ve bu puana göre verilen persentiller hem de puanlara karşılık gelen gelişimsel yaş ile değerlendirilebilir. Örnek olarak bilişsel ölçekte 100 puan alan bir çocuk 50. persentildedir. 85 puanın altı (-1 SD) hafif gelişimsel gecikmeyi, 70 puanın altı (-2 SD) anlamlı gelişimsel gecikmeyi gösterir (90).

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmanın verileri değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik paket programı ve GraphPad InStat demo versiyonu kullanıldı. Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (minimum, maksimum, median gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fischer exact test, iki grup ortalama karşılaştırmalarında Student T test ve Mann Whitney U test, üç grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Dunn's test kullanıldı. Risk faktörlerinin prognoz üzerindeki etkisi için multivariate lojistik regresyon metodu kullanıldı. Analiz 3 tane birbirini izleyen model üzerinde yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2007-31 Aralık 2009 tarihleri arasında başvurmuş, kronolojik yaşları 23 ile 44 ay arasında değişen, doğumdan sonraki ilk 28 gün içerisinde konvülsiyon geçirme öyküsü olan bebekler çalışma grubunu oluşturdu. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Ailesinin İstanbul dışında oturması nedeniyle gelemeyen 9 bebek, ailesi gelmek istemeyen 5 bebek, telefon ve adres kayıtlarından ulaşılamayan 12 bebek çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya %36,6'sı (n=41) kız ve %63,4'ü (n=71) erkek olmak üzere toplam 112 yenidoğan konvulziyonu geçiren hasta dahil edildi. Ex olan 8 hastanın yaş, tedavi süresi, ek tedavi ve Bayley-III puanları değerlendirilmedi.

Yenidoğan döneminde geçirilmiş konvülsiyon nedeni ile takipli bebeklerin oluşturduğu çalışma grubunun doğum ağırlıkları 580-5180g (2633±959g), gestasyon yaşları 24.3-41 hafta (36.3±4.2 hafta), değerlendirilme yaşları 23-44 ay (38.4±4.7 ay) aralığında idi. Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1.1 ve 4.1.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.1 Olguların yaş, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı değerleri**

	<b>Ort</b>	<b>Ss</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
yaş	38,43	4,69	40,00	23	44
gestasyon haftası	36,30	4,27	38,00	24,3	41
doğum ağırlığı	2633,75	959,12	2900,00	580	5180

Çalışma grubumuzdaki 68 bebek (%60.7) sezaryen (CS) ile, 44 bebek (%39.3) normal spontan doğum (NSD) ile doğmuştu. Bebeklerin 67'sinin (%59.8) doğduğunda canlandırma girişimlerine ihtiyacı olmamıştı. 11 bebeğe (%9.8) kardiyak masaj ve ilaç tedavisi uygulanmıştı. 18 bebeğin (%16) 1. dk APGAR skoru <4 ve 24 bebeğin (%21) 5. dk APGAR skoru<7 idi.

Olguların 40'ı (%35.7) ilk 24 saat içinde nöbet geçirmişti ve tüm bebeklerin 26'sında (%23.2) status epileptikus gelişmişti. Hastaların dosyalarından geçirilen nöbet tipine ilişkin verilere dayanılarak 43 hastanın (%38.4) birden fazla tipte nöbet geçirdiği, 7 hastaya nöbetin gözlemlendiği ilk 5 gün içerisinde EEG çekilmediği, 69 hastanın (%61.6) ise normal ya da hafif EEG bulgularına sahip olduğu saptandı. 74 olguda (%66.4) akut tedaviye verilen yanıt olumlu idi. 73 (%65.2) hastanın nöbetleri fenobarbital ile kontrol altına alınmıştı

Kraniyal görüntüleme ile 22 olguda (%19.7) ağır İVK/ parankim içi kanama saptandı. 5 hastada ekstraparankimal kanama (3'ü subdural, 2'si subaraknoid) tespit edildi. 74 hastanın (%66.1) kraniyal USG/BT/MR görüntüleri normal olarak değerlendirildi.

Çocuk Nörolojisi ve Yenidoğan poliklinik takipleri sırasında 53 hasta (%51) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezlerine; fizik tedavi (%31.7), bireysel eğitim (%3.8) ya da her ikisini (%15.4) almak üzere yönlendirilmişti. Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan takip edilen çocukların %23.4'ünde strabismus, %2.2'sinde nistagmus, %9'unda kırma kusuru ve %3.8'inde ise değişik derecelerde görme kaybı vardı. 4 çocuğa (%3.5) işitme kaybı nedeni ile işitme cihazı takılmıştı. Bir çocukta tam sağırılık mevcuttu. Diğer 13 çocukta (%10.7) ise farklı derecelerde işitme kaybı söz konusu idi.



**Tablo 4.1.2 Olguların özellikleri**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b><u>Cinsiyet</u></b>		
erkek	71	63,4
kız	41	36,6
<b><u>Doğum Şekli</u></b>		
CS	68	60,7
NSD	44	39,3
<b><u>Resusitasyon</u></b>		
yok	67	59,8
PBV	17	15,2
ETT	17	15,2
Kardiyak- ilaç	11	9,8
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>		
ilk 24 saat	40	35,7
24-72 saat	40	35,7
72 saatten sonra	32	28,6
<b><u>Status Epileptikus</u></b>		
var	26	23,2
yok	86	76,8
<b><u>Sepsis</u></b>		
var	27	24,1
yok	85	75,9
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>		
subtle	18	16,1
tonik	21	18,8
myoklonik	15	13,4
klonik	15	13,4
birden fazla tip	43	38,4

<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>		
normal	74	66,1
evre 1-2 İVK	11	9,8
evre 3 İVK ve intraparakimal k.	22	19,7
ekstraparakimal kanama	5	4,8

PBV:pozitif basınçlı ventilasyon, ETT:endotrakeal entübasyon, İVK:intraventricüler kanama

**Tablo 4.1.2 Olguların özellikleri (devam)**

<b><u>EEG</u></b>		
normal/hafif	69	61,6
orta	20	17,9
ağır	16	14,3
çekilmemiş	7	6,3
<b><u>Akut tedaviye yanıt</u></b>		
olumlu	74	66,1
olumsuz	38	33,9
<b><u>Tedavi</u></b>		
FB tek	73	65,2
kombine tedavi	30	26,8
başlanmamış	9	8,0
<b><u>Ek Tedavi</u></b>		
almıyor	51	49,0
FT	33	31,7
bireysel	4	3,8
FT+bireysel	16	15,4

<b><u>Tedavi Süresi</u></b>		
0-6 ay	36	34,6
6-12 ay	16	15,4
12-24 ay	21	20,2
24 aydan uzun	31	29,8
<b><u>Görme-İşitme sorunu</u></b>		
normal	58	55,8
görme	28	26,9
işitme	6	5,8
her ikisi	12	11,5
<b><u>Anne Eğitim Düzeyi</u></b>		
okuryazar değil	5	4,5
8 yıl	69	61,6
8 yıl üzeri	38	33,9

\*FB:fenobarbital, FT: fizik tedavi

**Tablo 4.1.3 Olguların 1. ve 5. dk APGAR değerleri**

	ort	S	Median	Min	Max
APGAR 1.dk	6,62	2,54	8	0	10
APGAR 5.dk	8,18	2,05	9	0	10

Çalışma grubumuzdaki olgularda perinatal asfiksi konvülziyonların en yaygın nedeni olarak saptandı (%28.6). 10 hastaya (%8.9) öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, metabolik taramalar neticesinde tanı konulamamıştı. Antenatal dönemde korpus kallosum agenezisi saptanan ve postnatal 10. günde kraniyal MR çekilmesi planlanan bir hastada verilen İV midazolama bağlı nöbet gelişmişti. Serebral gelişim anomalisi düşünülen 5 hastanın kraniyal MR görüntülemeleri ile birinde korpus kallosum agenezisi, ikisinde şizensefali, birinde porencefali (hipoksemi ile uyumlu öyküsü yoktu) ve birinde de konjenital hidrocefali saptanmıştı. Diğer etyolojik nedenlerin sıklığı Tablo 4.1.4’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.4 Yenidoğan konvülziyonlarının etyolojik nedenlerinin dağılımı**

Etyoloji	N	%
<b>perinatal asfiksi</b>	32	28,6
<b>İKK</b>	19	17,0
<b>serebral gelişim anomalisi</b>	5	4,5
<b>hipoglisemi</b>	9	8,0
<b>hipokalsemi</b>	2	1,8
<b>hipoglisemi+hipokalsemi</b>	2	1,8
<b>hiperbilirubinemi</b>	4	3,6
<b>metabolik hastalık</b>	12	10,7
<b>sepsis</b>	4	3,6
<b>menenjit</b>	4	3,6
<b>piridoksin bağımlılığı</b>	2	1,8
<b>ailevi epileptik sendrom</b>	5	4,5
<b>5.gün nöbeti</b>	1	0,9
<b>ilaca bağlı</b>	1	0,9
<b>bilinmiyor</b>	10	8,9

Yapılan nörolojik muayene, Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğine göre çalışma grubundaki çocukların Bayley bilişsel, dil ve motor puanlarının ortalama değerleri Tablo 4.1.5’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.5 Olguların Bayley-III değerleri**

	<b>Ort</b>	<b>Ss</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>max</b>
<b>kognitif puan</b>	78,46	23,21	75	50	145
<b>dil puan</b>	81,5	28,41	76	45	153
<b>motor puan</b>	78,57	30,83	76	40	151

Hastalar nörolojik muayene bulgularına göre normal ve patolojik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Muayenede patolojik bulgusu olanlar pediatrik nörologlar tarafından değerlendirildi. Çalışma grubundaki olgular, nörolojik muayeneleri, EEG ve kranial görüntüleme bulguları, Bayley puanları göz önünde bulundurularak nörogelişimsel prognoz açısından dört alt gruba ayrıldı.

Ex olan 8 olgunun en son poliklinik muayenesinde almış oldukları tanımlar ve yaşayan olguların yapılan nörolojik muayeneleri sonucunda 71 (%63.4) hastada nörogelişimsel sorun saptandı. İzlemede 31 hastada (%27,6) serebral palsi gelişmişti. Serebral palsi (CP) gelişen olguların 19’u (%61) aynı zamanda epilepsi tanısı da almıştı. CP ve global gelişim geriliği birlikteliği ise %68 olarak saptandı. Epilepsi sıklığı %35.7 olarak belirlendi. Hastaların neredeyse yarısında iki veya daha fazla gelişim alanında gerilik saptandı ve global gelişim geriliği en yaygın (%50.8) nörogelişimsel bozukluk olarak belirlendi.

**Tablo 4.1.6 Olguların nörogelişimsel prognozları yönünden sınıflandırılması**

Normal		CP		Epilepsi		Global gelişim geriliği	
n	%	n	%	n	%	n	%
41	36,6	31	27,6	40	35,7	57	50,8

## 4.2. ETYOLOJİK NEDENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Konvulziyon etyolojisine göre olgular; perinatal asfiksi, intrakraniyal kanama (İKK) metabolik bozukluklar (geçici metabolik bozukluklar ve metabolik hastalıklar), diğer (serebral disgenesi, infeksiyon, ailevi epileptik sendromlar, piridoksin bağımlılığı, ilaca bağlı) ve nedeni bilinmeyen nöbetler olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Konvulziyon etyolojisinde; cinsiyet, doğum şekli, status varlığı, sepsis varlığı ve akut tedaviye yanıt bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). *Perinatal asfiksi grubunda*; İKK, metabolik ve diğer etyoloji gruplarına göre ilk 24 saatte konvulziyon görülenlerin oranı anlamlı derecede daha yüksek ( $p<0,01$ ) ve etyolojisi bilinmeyen gruba göre 37 GH'nın altında doğan olguların oranı anlamlı derecede yüksek ( $p<0,05$ ) saptandı

*Diğer etyoloji grubunda*; İKK etyoloji grubuna göre ilk 24 saatte konvulziyon görülenlerin oranı anlamlı derecede yüksek oranda bulundu ( $p<0,05$ ).

*Etyolojisi İKK olan grupta*; metabolik, diğer ve bilinmeyen etyolojilere göre 37 GH'nın altında olan olguların oranı anlamlı derecede yüksek (sırasıyla  $p<0,05$ ;  $p<0,01$  ve  $p<0,01$ ); etyolojisi bilinmeyen gruba göre doğum ağırlığı anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0,01$ ).

Etyolojik faktörlerin, olguların ve nöbetlerin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi Tablo 4.2.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.2.1 Etyolojik nedenlerin; olguların-nöbetlerin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi

	perinatal asfiksi		İKK		Metabolik		diğer		Bilinmeyen		ki-kare	P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b><u>doğum şekli</u></b>												
CS	24	35,3	12	17,6	16	23,5	11	16,2	5	7,4	7,073	0,132
NSD	8	18,2	7	15,9	9	20,5	15	34,1	5	11,4		
<b><u>GH</u></b>												
<37 hafta	12	36,4	11	33,3	5	15,2	5	15,2	0	0,0	14,949	<b>0,005</b> **
≥37 hafta	20	25,3	8	10,1	20	25,3	21	26,6	10	12,7		
<b><u>D.tartısı</u></b>												
<1500 g	7	35,0	10	50,0	2	10,0	1	5,0	0	0,0	-	-
1500-2499 g	5	29,4	2	11,8	2	11,8	7	41,2	1	5,9		
>2500 g	20	26,7	7	9,3	21	28,0	18	24,0	9	12,0		
<b><u>Konv.zamanı</u></b>												
ilk 24 saat	19	47,5	3	7,5	5	12,5	9	22,5	4	10,0	26,333	<b>0,001</b> **
24-72 saat	11	27,5	10	25,0	10	25,0	4	10,0	5	12,5		
>72.saat	2	6,3	6	18,8	10	31,3	13	40,6	1	3,1		
<b><u>Status epilep.</u></b>												
var	11	42,3	2	7,7	6	23,1	6	23,1	1	3,8	4,941	0,293
yok	21	24,4	17	19,8	19	22,1	20	23,3	9	10,5		
<b><u>Sepsis</u></b>												
var	8	29,6	7	25,9	3	11,1	8	29,6	1	3,7	5,420	0,247
yok	24	28,2	12	14,1	22	25,9	18	21,2	9	10,6		
<b><u>USG/BT/MR*</u></b>												
I	13	17,6	0	0,0	25	33,8	26	35,1	10	13,5	-	-
II	4	36,4	7	63,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
III	15	55,6	12	44,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
<b><u>EEG</u></b>												
normal/hafif	19	27,5	7	10,1	18	26,1	16	23,2	9	13,0	-	-
orta	3	15,0	5	25,0	4	20,0	7	35,0	1	5,0		

<b>ağır</b>	6	37,5	4	25,0	3	18,8	3	18,8	0	0,0		
<b><u>Resusitasyon</u></b>												
<b>yok</b>	1	1,5	9	13,4	23	34,3	25	37,3	9	13,4	-	-
<b>PBV</b>	6	35,3	7	41,2	2	11,8	1	5,9	1	5,9		
<b>ETT/PCR/ilaa</b>	25	89,3	3	10,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

\*I: normal, II: evre 1-2 intraventriküler kanama, III: evre-3 intraventriküler/ intraparakimal/ ekstraparakimal kanama

Olumlu prognoz; perinatal asfiksi grubunda etyolojisi metabolik bozukluk ve bilinmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük oranda (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ); etyolojisi diğer olan grupta bilinmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük oranda ( $p<0,05$ ) tespit edildi. Perinatal asfiksiye bağlı nöbet geçirenlerde; İKK, metabolik, diğer ve bilinmeyen etyoloji gruplarına göre CP anlamlı derecede yüksek oranda saptandı (sırasıyla  $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ).

Metabolik bozukluk grubunda; perinatal asfiksi ve diğer etyoloji gruplarına göre epilepsi anlamlı derecede düşük oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,05$ ). Etyolojisi bilinmeyen grupta perinatal asfiksi ve İKK gruplarına göre GGG anlamlı derecede düşük oranda bulundu ( $p<0,01$ ). Nedeni belirlenemeyen nöbet geçiren olguların nörogelişimsel prognozları diğer 3 gruba göre daha iyi saptandı.

Etyolojik nedenlerin nörogelişimsel bozukluk ile ilişkisi Tablo 4.2.2'de verilmiştir.



**Tablo 4.2.2 Etiyolojik nedenlerin nörogelişimsel prognoz ile ilişkisi**

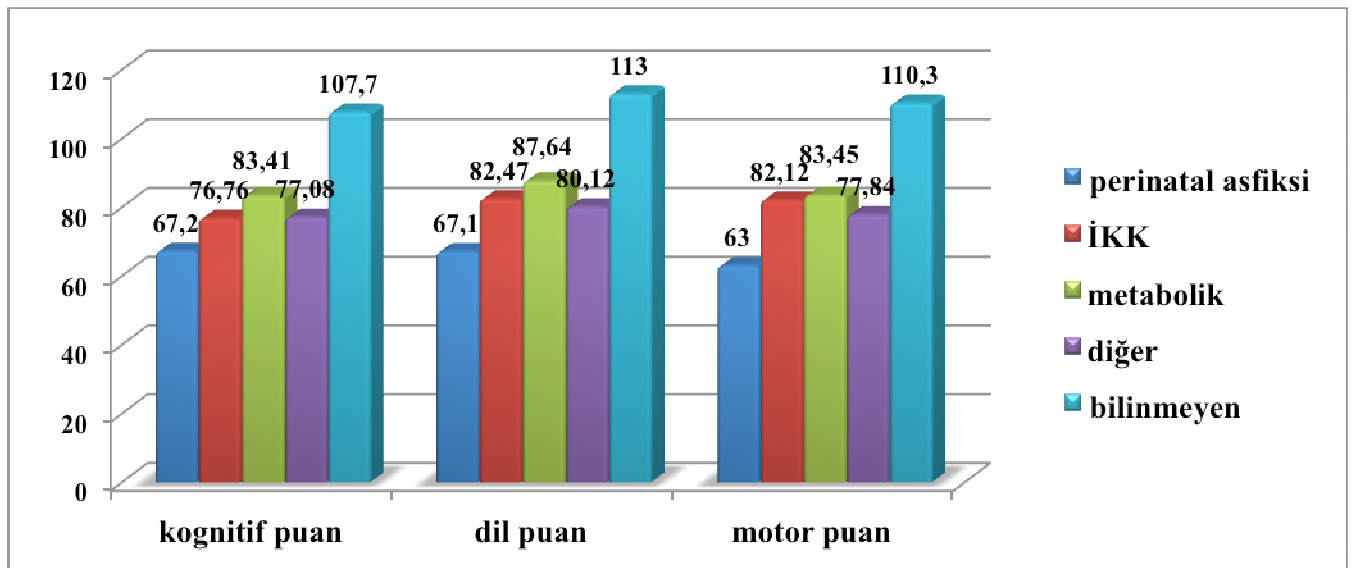
	Perinatal asfiksi		İKK		metabolik		diğer		Bilinmeyen		ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>Prognoz</b>												
olumlu	6	14,6	7	17,1	11	26,8	9	22,0	8	19,5	13,145	<b>0,011</b>
olumsuz	26	36,6	12	16,9	14	19,7	17	23,9	2	2,8		*
<b>CP</b>												
var	20	64,5	5	16,1	4	12,9	2	6,5	0	0,0	30,120	<b>0,0001</b>
yok	12	14,8	14	17,3	21	25,9	24	29,6	10	12,3		***
<b>Epilepsi</b>												
var	17	42,5	6	15,0	4	10,0	11	27,5	2	5,0	10,166	<b>0,038</b>
yok	15	20,8	13	18,1	21	29,2	15	20,8	8	11,1		*
<b>GGG</b>												
var	20	35,1	12	21,1	12	21,1	12	21,1	1	1,8	9,877	<b>0,043</b>
yok	12	21,8	7	12,7	13	23,6	14	25,5	9	16,4		*

Etiyolojisi perinatal asfiksi olan grupta etiolojisi bilinmeyen gruba göre Bayley kognitif puan ve motor puan anlamlı derecede düşük ( $p<0,01$ ), etiolojisi perinatal asfiksi olan grupta etiolojisi metabolik ve bilinmeyen gruba göre dil puanı anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) tespit edildi. Etiyolojik nedenlerin Bayley puanları ile ilişkisi Tablo 4.2.3 ve Şekil 4.2.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.3 Etyolojik faktörlerin Bayley puanları ile ilişkisi**

	perinatal asfiksi		İKK		metabolik		diğer		Bilinmeyen		ki-kare	P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>kognitif puan</b>												
<70	19	45,2	6	14,3	5	11,9	10	23,8	2	4,8	-	-
70-85	6	21,4	7	25,0	8	28,6	7	25,0	0	0,0		
>85	5	14,7	4	11,8	9	26,5	8	23,5	8	23,5		
<b>dil puan</b>												
<70	18	43,9	5	12,2	5	12,2	11	26,8	2	4,9	-	-
70-85	4	22,2	4	22,2	6	33,3	4	22,2	0	0,0		
>85	8	17,8	8	17,8	11	24,4	10	22,2	8	17,8		
<b>motor puan</b>												
<70	21	45,7	6	13,0	5	10,9	12	26,1	2	4,3	-	-
70-85	2	14,3	3	21,4	5	35,7	3	21,4	1	7,1		
>85	7	15,9	8	18,2	12	27,3	10	22,7	7	15,9		

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001



**Şekil 4.2.1 Etyolojik faktörlerin Bayley puanları ile ilişkisi**

### 4.3 OLGULARIN NÖROGELİŞİMSEL PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar nörolojik muayene bulguları ve Bayley-nörogelişimsel test sonuçlarına göre normal ve patolojik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Nörogelişimsel prognoz normal saptandığı olgular çalışma grubumuzun %36.6'sını oluşturdu. Muayenede patolojik bulgusu olanlar nörolojik muayeneleri, EEG ve kranyial görüntüleme bulguları, Bayley puanları göz önünde bulundurularak nörogelişimsel prognoz açısından serebral palsi, epilepsi ve global gelişim geriliği tanıları olarak 3 grupta değerlendirildi.

Cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, konvulziyon zamanı ve sepsis durumuna göre olumlu veya olumsuz prognoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Anne eğitim düzeyi 8 yıl üzeri olanlarda 8 yıl ve altı olanlara göre ( $p<0,01$ ), doğum şekli CS olanlarda NSD olanlara göre ( $p<0,01$ ), statusu olanlarda olmayanlara göre ( $p<0,001$ ), akut tedaviye yanıtı olumlu olanlarda olumsuz olanlara göre ( $p<0,001$ ), APGAR 5.dk değeri 7-10 olanlarda 0-6 olanlara göre ( $p<0,01$ ) olumsuz prognoz istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı.

APGAR 1.dk skoru 7-10 olanlarda 0-3 olanlara göre olumlu prognoz anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p<0,01$ ).

Subtle, klonik ve tonik nöbet geçirenlerde myoklonik ve birden fazla nöbet geçirenlere göre olumlu prognoz anlamlı derecede yüksek oranda bulundu.

Görüntüleme sonucunda evre 3 İVK ve intra/ekstraparankimal kanama saptananlarda, normal olanlara ve evre 1-2 İVK saptananlara göre anlamlı derecede yüksek oranda olumsuz prognoz saptandı ( $p<0,01$ ).

EEG sonucu normal/hafif olanlarda orta ve ağır olanlara göre olumlu prognoz anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ).

ETT/PCR/ilaç uygulananlarda, resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV uygulananlara göre olumsuz prognoz anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ).

Kombine ilaç tedavi almış olanlarda tek başına fenobarbital alan ve tedavi başlanmamış hastalara göre olumsuz prognoz anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ).

Tedavi süresi değerlendirildiğinde; 0-6 ay arası tedavi alanlarda 6-12 ay, 12-24 ay ve 24 aydan fazla tedavi alanlara göre (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ), 6-12 ay ve 12-24 ay tedavi alanlarda 24 aydan fazla tedavi alanlara göre ( $p<0,05$ ) olumlu prognoz anlamlı derecede yüksek saptandı.

**Tablo 4.3.1 Risk faktörlerinin nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi**

	olumlu prognoz		olumsuz prognoz		ki-kare	P	
	n	%	n	%			
<b><u>Cinsiyet</u></b>							
erkek	25	35,2	46	64,8	0,163	0,687	
kız	16	39,0	25	61,0			
<b><u>Doğum Şekli</u></b>							
CS	32	47,1	36	52,9	8,148	<b>0,004</b>	
NSD	9	20,5	35	79,5			**
<b><u>Gestasyonel Hafta</u></b>							
<37 hafta	14	42,4	19	57,6	0,682	0,409	
≥37 hafta	27	34,2	52	65,8			
<b><u>Doğum Tartısı</u></b>							
<1500 g	8	40,0	12	60,0	1,246	0,536	
1500-2499	8	47,1	9	52,9			
>2500 g	25	33,3	50	66,7			
<b><u>APGAR 1.dk</u></b>							
0-3	2	11,1	16	88,9	8,875	<b>0,012</b>	
4-6	8	28,6	20	71,4			*
7-10	31	47,0	35	53,0			
<b><u>APGAR 5.dk</u></b>							
0-6	2	8,3	22	91,7	10,522	<b>0,001</b>	

<b>7-10</b>	39	44,3	49	55,7		<b>**</b>
<b><u>Resusitasyon</u></b>						
<b>yok</b>	30	44,8	37	55,2	10,816	<b>0,004</b>
<b>PBV</b>	8	47,1	9	52,9		<b>**</b>
<b>ETT/PCR/ilac</b>	3	10,7	25	89,3		
<b><u>Sepsis</u></b>						
<b>var</b>	10	37,0	17	63,0	0,003	0,958
<b>yok</b>	31	36,5	54	63,5		
<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>						
<b>normal</b>	33	44,6	41	55,4	13,480	<b>0,001</b>
<b>1-2 İVK</b>	6	54,5	5	45,5		<b>**</b>
<b>3-4 İVK</b>	2	7,4	25	92,6		
<b><u>EEG</u></b>						
<b>normal/hafif</b>	36	52,2	33	47,8	20,332	<b>0,0001</b>
<b>orta</b>	3	15,0	17	85,0		<b>***</b>
<b>ağır</b>	0	0,0	16	100,0		

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.3.1 Risk faktörlerinin nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi (devamı)**

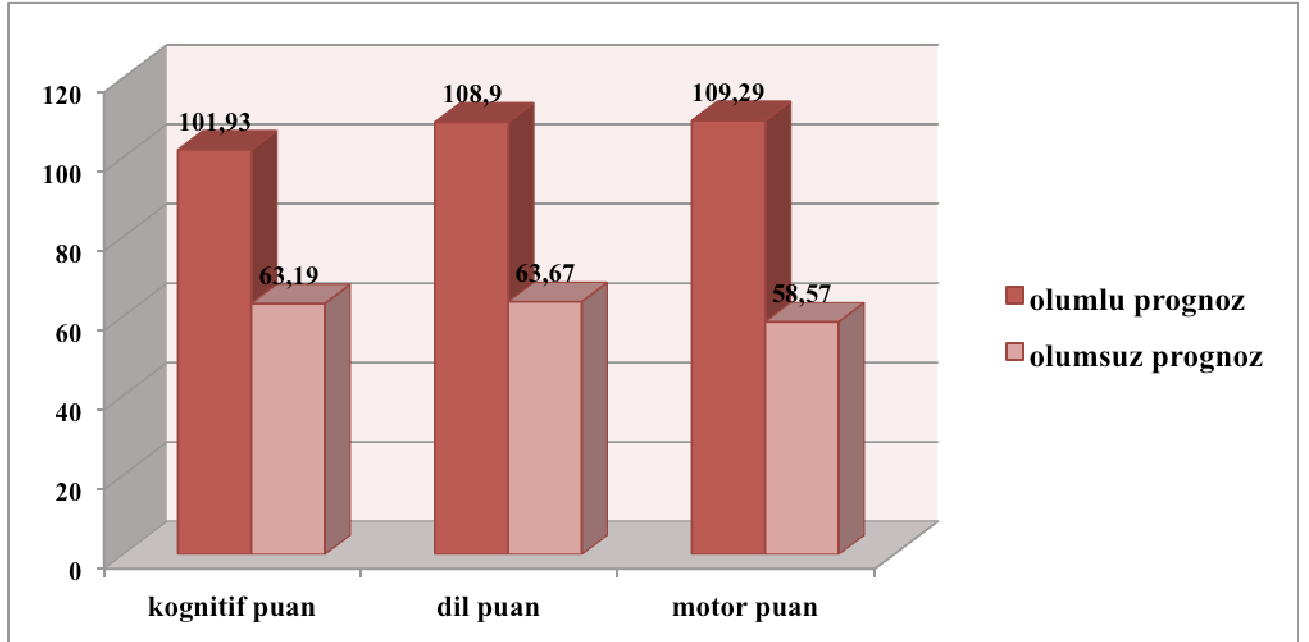
	olumlu prognoz		olumsuz prognoz		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>						
ilk 24 saat	12	30,0	28	70,0	1,470	0,480
24-72 saat	15	37,5	25	62,5		
72 saatten sonra	14	43,8	18	56,3		
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>						
subtle	13	72,2	5	27,8	33,234	<b>0,0001</b>
tonik	11	52,4	10	47,6		***
myoklonik	1	6,7	14	93,3		
klonik	10	66,7	5	33,3		
birden fazla	6	14,0	37	86,0		
<b><u>Status</u></b>						
var	2	7,7	24	92,3	12,199	<b>0,0001</b>
yok	39	45,3	47	54,7		***
<b><u>Akut Tedaviye Yanıt</u></b>						
olumlu	37	50,0	37	50,0	16,858	<b>0,0001</b>
olumsuz	4	10,5	34	89,5		***
<b><u>Tedavi</u></b>						
FB tek	31	42,5	42	57,5	16,805	<b>0,0001</b>
kombine tedavi	3	10,0	27	90,0		***
başlanmamış	7	77,8	2	22,2		
<b><u>Tedavi Süresi</u></b>						
0-6 ay	24	66,7	12	33,3	22,714	<b>0,0001</b>
6-12 ay	6	37,5	10	62,5		***
12-24 ay	8	38,1	13	61,9		
24 aydan uzun	3	9,7	28	90,3		

<b>Anne Eğitim Düzeyi</b>						
<b>8 yıl ve altı</b>	20	27,0	54	73,0	8,626	<b>0,003</b>
<b>8 yıl üzeri</b>	21	55,3	17	44,7		<b>**</b>

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Çalışma grubumuzda normal nörogelişimsel prognoza sahip olan olgular ile patolojik nörogelişimsel prognoza sahip hastaların ortalama Bayley-3 puanları Şekil 4.3.1’de gösterilmiştir.

**Şekil 4.3.1 Nörogelişimsel prognozun Bayley puanları ile ilişkisi**



#### 4.3.1 SEREBRAL PALSİ (CP) TANILI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grubumuzda izlemde 31 hastada (%27,6) serebral palsi gelişmişti. Serebral palsi (CP) gelişen olguların 19'u (%61) aynı zamanda epilepsi tanısı da almıştı. CP ve global gelişim geriliği birlikteliği ise %68 olarak saptandı.

Cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığına göre CP varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Klinik ya da laboratuvar olarak sepsis tanısı alan olgularda ( $p<0,05$ ), akut tedaviye yanıtın olumsuz olduğu hastalarda ( $p<0,001$ ), 5.dk APGAR skoru 0-6 olanlarda ( $p<0,001$ ) CP varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı.

Kraniyal görüntüleme ile evre 3 İVK ve intra/ekstraparankimal kanama saptananlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK saptananlara göre CP anlamlı derecede yüksek oranda saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). EEG sonucu ağır olanlarda normal/hafif ve orta olanlara göre CP anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). ETT/PCR/ilaç uygulananlarda resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV uygulananlara göre CP anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ). 24 aydan uzun tedavi alanlarda 0-6 ay ve 6-12 ay tedavi alanlara göre CP anlamlı derecede yüksek oranda saptandı (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,05$ ).

Subtle nöbet geçirenlerde myoklonik ve birden fazla nöbet geçirenlere göre CP anlamlı derecede düşük oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ). APGAR 1.dk skoru 7-10 olanlarda 0-3 olanlara ve 4-6 olanlara göre CP anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ), APGAR 1.dk skoru 4-6 olanlarda 0-3 olanlara göre CP anlamlı derecede düşük ( $p<0,01$ ) tespit edildi.

**Tablo 4.3.2 Risk faktörlerine göre CP varlığı**

	CP var		CP yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Doğum Şekli</u></b>						
CS	17	25,0	51	75,0	0,620	0,431
NSD	14	31,8	30	68,2		



<b><u>Gestasyonel Hafta</u></b>						
<37 hafta	11	33,3	22	66,7	0,747	0,387
≥37 hafta	20	25,3	59	74,7		
<b><u>Doğum Ağırlığı</u></b>						
<1500 g	8	40,0	12	60,0	2,410	0,300
1500-2499	3	17,6	14	82,4		
>2500 g	20	26,7	55	73,3		
<b><u>APGAR 1.dk</u></b>						
0-3	14	77,8	4	22,2	33,083	<b>0,0001</b>
4-6	10	35,7	18	64,3		***
7-10	7	10,6	59	89,4		
<b><u>APGAR 5.dk</u></b>						
0-6	19	79,2	5	20,8	40,453	<b>0,0001</b>
7-10	12	13,6	76	86,4		***
<b><u>Resusitasyon</u></b>						
yok	7	10,4	60	89,6	36,857	<b>0,0001</b>
PBV	4	23,5	13	76,5		***
ETT/PCR ilaç	20	71,4	8	28,6		
<b><u>Sepsis</u></b>						
var	12	44,4	15	55,6	4,996	<b>0,025</b>
yok	19	22,4	66	77,6		*
<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>						
normal	12	16,2	62	83,8	22,145	<b>0,0001</b>
1-2 İVK	2	18,2	9	81,8		***
3-4 İVK	17	63,0	10	37,0		
<b><u>EEG</u></b>						
normal/hafif	10	14,5	59	85,5	24,457	<b>0,0001</b>
orta	6	30,0	14	70,0		***
ağır	12	75,0	4	25,0		

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.3.2 (Devamı) Risk faktörlerine göre CP varlığı**

	CP var		CP yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>						
ilk 24 saat	17	42,5	23	57,5	7,248	<b>0,027</b> *
24-72 saat	9	22,5	31	77,5		
72 saatten sonra	5	15,6	27	84,4		
<b><u>Akut Tedaviye Yanıt</u></b>						
olumlu	11	14,9	63	85,1	17,890	<b>0,0001</b> ***
olumsuz	20	52,6	18	47,4		
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>						
subtle	1	5,6	17	94,4	-	-
tonik	4	19,0	17	81,0		
myoklonik	7	46,7	8	53,3		
klonik	2	13,3	13	86,7		
birden fazla	17	39,5	26	60,5		
<b><u>Status</u></b>						
var	18	69,2	8	30,8	29,206	<b>0,0001</b> ***
yok	13	15,1	73	84,9		
<b><u>Tedavi</u></b>						
FB tek	13	17,8	60	82,2	17,381	<b>0,0001</b> ***
kombine tedavi	17	56,7	13	43,3		
başlanmamış	1	11,1	8	88,9		
<b><u>Tedavi Süresi</u></b>						
0-6 ay	5	13,9	31	86,1	11,014	<b>0,012</b> *
6-12 ay	3	18,8	13	81,3		
12-24 ay	5	23,8	16	76,2		
24 aydan uzun	15	48,4	16	51,6		

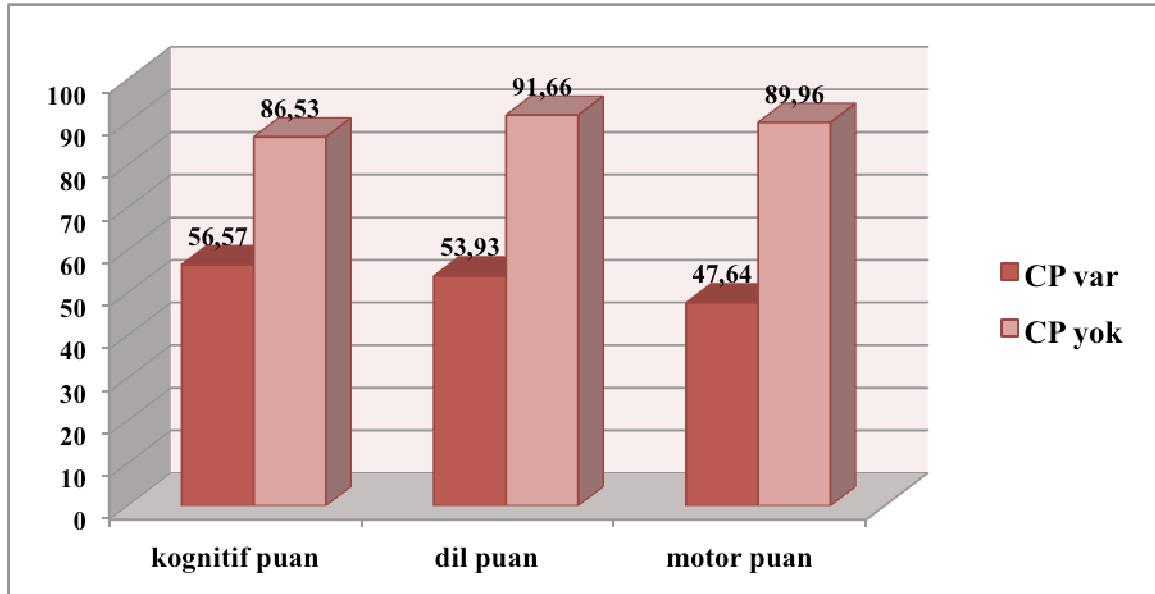
\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.3.3 CP Tanılı olguların Bayley puanları**

	CP var		CP yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b>Kognitif puan</b>						
<70	27	64,3	15	35,7	50,087	<b>0,0001</b> ***
70-85	1	3,6	27	96,4		
>85	0	0,0	34	100,0		
<b>Dil puan</b>						
<70	25	61,0	16	39,0	39,899	<b>0,0001</b> ***
70-85	1	5,6	17	94,4		
>85	2	4,4	43	95,6		
<b>Motor puan</b>						
<70	28	60,9	18	39,1	48,311	<b>0,0001</b> ***
70-85	0	0,0	14	100,0		
>85	0	0,0	44	100,0		

\*\*\*p<0,001

**Şekil 4.3.2 CP tanılı olguların ortalama Bayley puanları**



#### 4.3.2 EPİLEPSİ TANILI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grubumuzda epilepsi sıklığı %35.7 olarak belirlendi. Cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, konvulziyon zamanı, sepsis varlığına göre epilepsi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Normal spontan doğum ile dünyaya gelme ( $p<0,05$ ), status epileptikus gelişmesi ( $p<0,001$ ), akut tedaviye yanıtın olumsuz olması ( $p<0,001$ ) ve APGAR 5.dk skorunun 0-6 olması ( $p<0,01$ ) epilepsi tanısı için istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı.

Kraniyal görüntülemelerde evre 3 İVK ve intra/ekstraparankimal kanama saptananlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK saptananlara göre epilepsi anlamlı derecede yüksek oranda saptandı ( $p<0,01$ ).

EEG sonucu ağır olanlarda normal/hafif ve orta olanlara göre epilepsi anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ).

ETT/PCR/ilaç uygulananlarda resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV uygulananlara göre epilepsi anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,01$ ).

Kombine ilaç tedavisi almış olanlarda tek başına FB alan ve tedavi başlanmamış hastalara göre epilepsi anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ).

Subtle, klonik ve tonik nöbet geçirenlerde myoklonik ve birden fazla nöbet geçirenlere göre epilepsi anlamlı derecede düşük oranda bulundu. 0-6 ay arası tedavi alanlarda 12-24 ay ve 24 aydan fazla tedavi alanlara göre ( $p<0,001$ ), 6-12 ay ve 12-24 ay tedavi alanlarda 24 aydan uzun tedavi alanlara göre (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ) epilepsi anlamlı derecede düşük saptandı. APGAR 1.dk skoru 7-10 olanlarda 0-3 olanlara ve 4-6 olanlara göre epilepsi anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,05$ ) tespit edildi.

**Tablo 4.3.4 Risk faktörlerine göre epilepsi varlığı**

	epilepsi var		epilepsi yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Cinsiyet</u></b>						
erkek	28	39,4	43	60,6	1,170	0,279
kız	12	29,3	29	70,7		
<b><u>Doğum Şekli</u></b>						
CS	19	27,9	49	72,1	4,555	<b>0,033</b> *
NSD	21	47,7	23	52,3		
<b><u>Gestasyonel Hafta</u></b>						
<37 hafta	10	30,3	23	69,7	0,597	0,440
≥37 hafta	30	38,0	49	62,0		
<b><u>Doğum Ağırlığı</u></b>						
<1500 g	4	20,0	16	80,0	3,190	0,203
1500-2499	8	47,1	9	52,9		
>2500 g	28	37,3	47	62,7		
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>						
ilk 24 saat	16	40,0	24	60,0	0,933	0,627
24-72 saat	12	30,0	28	70,0		
72 saatten sonra	12	37,5	20	62,5		
<b><u>APGAR 1.dk</u></b>						
0-3	12	66,7	6	33,3	9,560	<b>0,008</b> **
4-6	10	35,7	18	64,3		
7-10	18	27,3	48	72,7		
<b><u>APGAR 5.dk</u></b>						
0-6	15	62,5	9	37,5	9,545	<b>0,002</b> **
7-10	25	28,4	63	71,6		
<b><u>Resusitasyon</u></b>						
yok	18	26,9	49	73,1	13,340	<b>0,001</b> **
PBV	4	23,5	13	76,5		

ETT/PCR ilaç	18	64,3	10	35,7		
--------------	----	------	----	------	--	--

**Tablo 4.3.4 (Devamı) Risk faktörlerine göre epilepsi varlığı**

	epilepsi var		epilepsi yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>						
normal	22	29,7	52	70,3	13,282	<b>0,001</b>
1-2 İVK	1	9,1	10	90,9		**
3-4 İVK	17	63,0	10	37,0		
<b><u>EEG</u></b>						
normal/hafif	17	24,6	52	75,4	18,181	<b>0,0001</b>
orta	8	40,0	12	60,0		***
ağır	13	81,3	3	18,8		
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>						
subtle	1	5,6	17	94,4	21,470	<b>0,0001</b>
tonik	5	23,8	16	76,2		***
myoklonik	9	60,0	6	40,0		
klonik	2	13,3	13	86,7		
birden fazla	23	53,5	20	46,5		
<b><u>Status Epileptikus</u></b>						
var	18	69,2	8	30,8	16,567	<b>0,0001</b>
yok	22	25,6	64	74,4		***
<b><u>Sepsis</u></b>						

var	9	33,3	18	66,7	0,088	0,767
yok	31	36,5	54	63,5		
<b><u>Akut Tedaviye Yanıt</u></b>						
olumlu	15	20,3	59	79,7	22,658	<b>0,0001</b>
olumsuz	25	65,8	13	34,2		***
<b><u>Tedavi</u></b>						
FB tek	17	23,3	56	76,7	25,775	<b>0,0001</b>
kombine tedavi	22	73,3	8	26,7		***
başlanmamış	1	11,1	8	88,9		
<b><u>Tedavi Süresi</u></b>						
0-6 ay	0	0,0	36	100,0	58,840	<b>0,0001</b>
6-12 ay	1	6,3	15	93,8		***
12-24 ay	8	38,1	13	61,9		
24 aydan uzun	26	83,9	5	16,1		

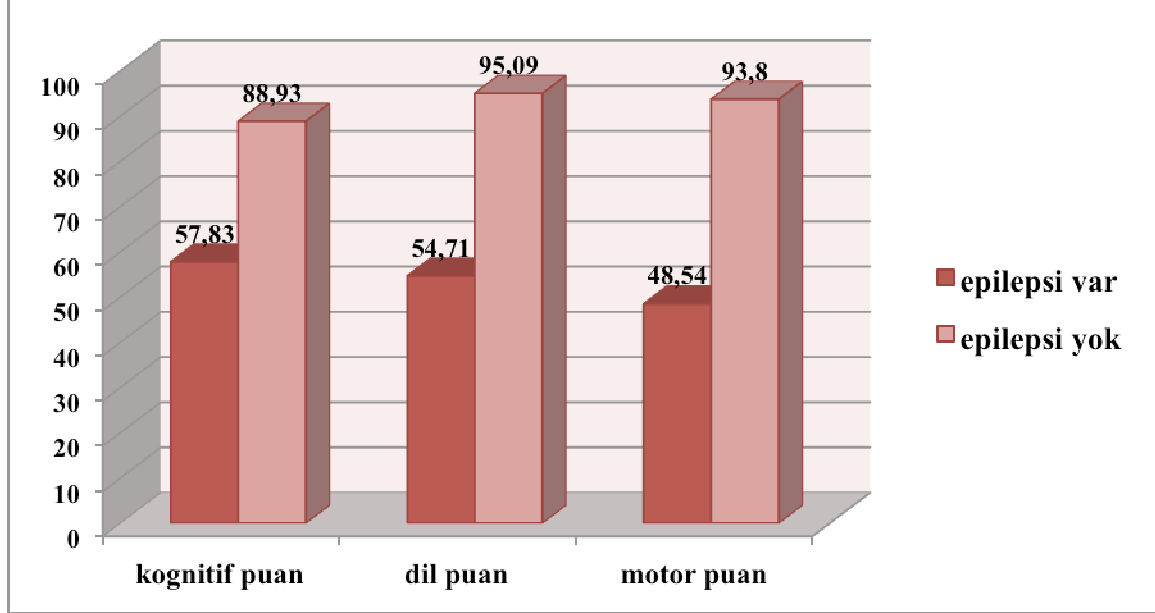
\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Epilepsi tanılı olguların Bayley puanları Tablo 4.3.5 ve Şekil 4.3.3’de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.5 Epilepsi tanılı olguların Bayley puanları**

	epilepsi var		epilepsi yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Kognitif puan</u></b>						
<70	31	73,8	11	26,2	51,294	<b>0,0001</b> ***
70-85	3	10,7	25	89,3		
>85	1	2,9	33	97,1		
<b><u>Dil puan</u></b>						
<70	31	75,6	10	24,4	53,367	<b>0,0001</b> ***
70-85	1	5,6	17	94,4		
>85	3	6,7	42	93,3		
<b><u>Motor puan</u></b>						
<70	34	73,9	12	26,1	60,117	<b>0,0001</b> ***
70-85	1	7,1	13	92,9		
>85	0	0,0	44	100,0		

**Şekil 4.3.3 Epilepsi varlığına göre BAYLEY-III ortalama puanları**



#### 4.3.3 GLOBAL GELİŞİM GERİLİĞİ (GGG) TANILI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların neredeyse yarısında iki veya daha fazla gelişim alanında gerilik saptandı ve global gelişim geriliği en yaygın (%50.8) nörogelişimsel bozukluk olarak belirlendi.

Cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, konvulziyon zamanı, status durumu, sepsis varlığı, akut tedaviye yanıt ve APGAR 1.dk skoruna göre GGG varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

NSD ile doğma ( $p<0,05$ ), APGAR 5.dk skorunun 0-6 olması ( $p<0,01$ ) GGG varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı.

Kraniyal görüntülemelerde evre 3 İVK ve/veya intraparakimal/ekstraparakimal kanama saptananlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK saptananlara göre GGG anlamlı derecede yüksek oranda saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ).

ETT/PCR/ilaç uygulananlarda, resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV uygulananlara göre GGG anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,01$ ).



Subtle, klonik ve tonik nöbet geçirenlerde myoklonik ve birden fazla nöbet geçirenlere göre GGG anlamlı derecede düşük oranda tespit edildi.

EEG sonucu normal/hafif olanlarda orta ve ağır olanlara göre GGG anlamlı derecede düşük oranda bulundu (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ).

Tedavi başlanmamış hastalarda tek başına FB alan ve kombine ilaç tedavisi almış olanlara göre GGG anlamlı derecede düşük oranda bulundu ( $p<0,05$ ). 0-6 ay ,6-12 ay ve 12-24 ay tedavi alanlarda 24 aydan uzun tedavi alanlara göre (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ) GGG anlamlı derecede düşük saptandı.

**Tablo 4.3.6 Risk faktörlerine göre GGG varlığı**

	GGG var		GGG yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b><u>Cinsiyet</u></b>						
erkek	36	50,7	35	49,3	0,003	0,958
kız	21	51,2	20	48,8		
<b><u>Doğum Şekli</u></b>						
CS	28	41,2	40	58,8	6,539	<b>0,011</b>
NSD	29	65,9	15	34,1		*
<b><u>Gestasyonel Hafta</u></b>						
<37 hafta	14	42,4	19	57,6	1,343	0,247
≥37 hafta	43	54,4	36	45,6		
<b><u>Doğum tartısı</u></b>						
<1500 g	9	45,0	11	55,0	2,716	0,257
1500-2499 g	6	35,3	11	64,7		
>2500 g	42	56,0	33	44,0		
<b><u>APGAR 1.dk</u></b>						
0-3	13	72,2	5	27,8	4,634	0,099
4-6	15	53,6	13	46,4		
7-10	29	43,9	37	56,1		

<u>APGAR 5.dk</u>						
<b>0-6</b>	18	75,0	6	25,0	7,103	<b>0,008</b>
<b>7-10</b>	39	44,3	49	55,7		<b>**</b>

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.3.6 (Devamı) Risk faktörlerine göre GGG varlığı**

	<b>GGG var</b>		<b>GGG yok</b>		<b>ki-kare</b>	<b>P</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b><u>Resusitasyon</u></b>						
<b>yok</b>	30	44,8	37	55,2	9,169	<b>0,010</b>
<b>PBV</b>	6	35,3	11	64,7		<b>*</b>
<b>ETT/PCR ilaç</b>	21	75,0	7	25,0		
<b><u>Status Epileptikus</u></b>						
<b>var</b>	15	57,7	11	42,3	0,626	0,429
<b>yok</b>	42	48,8	44	51,2		
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>						
<b>subtle</b>	5	27,8	13	72,2	20,749	<b>0,0001</b>
<b>tonik</b>	8	38,1	13	61,9		<b>***</b>
<b>myoklonik</b>	12	80,0	3	20,0		
<b>klonik</b>	3	20,0	12	80,0		
<b>birden fazla</b>	29	67,4	14	32,6		
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>						
<b>ilk 24 saat</b>	22	55,0	18	45,0	0,489	0,783
<b>24-72 saat</b>	20	50,0	20	50,0		
<b>72 saatten sonra</b>	15	46,9	17	53,1		
<b><u>Sepsis</u></b>						
<b>var</b>	14	51,9	13	48,1	0,013	0,909
<b>yok</b>	43	50,6	42	49,4		
<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>						
<b>normal</b>	31	41,9	43	58,1	17,559	<b>0,0001</b>

<b>1-2 İVK</b>	3	27,3	8	72,7		***
<b>3-4 İVK</b>	23	85,2	4	14,8		
<b><u>EEG</u></b>						
normal/hafif	27	39,1	42	60,9	11,302	<b>0,004</b>
orta	13	65,0	7	35,0		**
ağır	13	81,3	3	18,8		
<b><u>Akut Tedaviye Yanıt</u></b>						
olumlu	34	45,9	40	54,1	2,136	0,144
olumsuz	23	60,5	15	39,5		
<b><u>Tedavi</u></b>						
FB tek	38	52,1	35	47,9	-	-
kombine tedavi	18	60,0	12	40,0		
başlanmamış	1	11,1	8	88,9		
<b><u>Tedavi Süresi</u></b>						
0-6 ay	11	30,6	25	69,4	13,247	<b>0,004</b>
6-12 ay	7	43,8	9	56,3		**
12-24 ay	9	42,9	12	57,1		
24 aydan uzun	23	74,2	8	25,8		

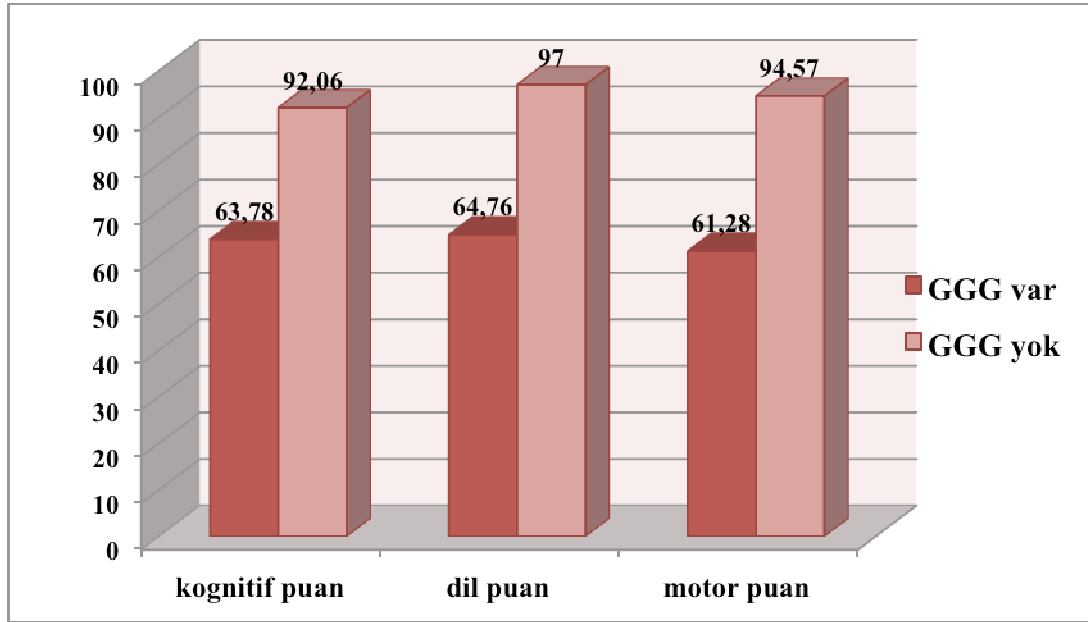
\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Tablo 4.3.7 GGG Tamlı olguların Bayley puanlarının değerlendirilmesi

	GGG var		GGG yok		ki-kare	P
	n	%	n	%		
<b>kognitif puan</b>						
<70	32	76,2	10	23,8	42,837	<b>0,0001</b>
70-85	17	60,7	11	39,3		***
>85	1	2,9	33	97,1		
<b>dil puan</b>						
<70	30	73,2	11	26,8	38,463	<b>0,0001</b>
70-85	14	77,8	4	22,2		***

>85	6	13,3	39	86,7		
<b>motor puan</b>						
<70	33	71,7	13	28,3	36,440	<b>0,0001</b> ***
70-85	11	78,6	3	21,4		
>85	6	13,6	38	86,4		

**Şekil 4.3.4 GGG tanılı olguların ortalama Bayley puanları**



#### 4.3.4 BAYLEY PUANLARININ, RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, konvulziyon zamanı ve sepsis varlığına göre kognitif, dil ve motor puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ).

Anne eğitim düzeyi 8 yıl ve altı olanlarda, NSD ile doğanlarda ve status epileptikus saptananlarda her 3 puan da anlamlı olarak düşük saptandı.

Subtle nöbet geçirenlerde kognitif puan myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet geçirenlere göre daha yüksek (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ), benzer şekilde klonik nöbet geçirenlerde kognitif puan myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet geçirenlere göre daha yüksek (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ) bulundu.

Subtle nöbet geçirenlerde dil puanı myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet geçirenlere göre daha yüksek (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ) tespit edildi.

Subtle nöbet geçirenlerde motor puan myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet geçirenlere göre daha yüksek (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ), klonik nöbet geçirenlerde birden fazla nöbet geçirenlere göre daha yüksek ( $p<0,05$ ) saptandı.

Kraniyal görüntüleme ile evre 3-İVK/intra-ekstra parankimal kanaması olanlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK olanlara göre kognitif puan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ). Evre 3-İVK/intra-ekstra parankimal kanaması olanlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK olanlara göre dil puanı anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Evre 3-İVK/intra-ekstra parankimal kanaması olanlarda normal olanlara ve evre 1-2 İVK olanlara göre motor puan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,001$ ).

EEG sonucu ağır çıkanlarda normal/hafif ve orta olanlara göre kognitif puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ), EEG sonucu ağır çıkanlarda normal/hafif ve orta olanlara göre dil puanı anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ), EEG sonucu ağır çıkanlarda normal/hafif ve orta olanlara göre motor puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ) tespit edildi.

ETT/PCR/ilaç uygulananlarda resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV olanlara göre kognitif puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ), ETT/PCR ilaç uygulananlarda resusitasyon uygulanmayanlara ve PBV olanlara göre dil puanı anlamlı derecede düşük ( $p<0,001$ ), ETT/PCR ilaç uygulananlarda resusitasyon uygulanmayanlara ve

PBV olanlara göre motor puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ) bulundu.

Kombine ilaç tedavisi alanlarda kognitif puan tek başına FB alanlara ve tedavi başlanmamış olanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Kombine ilaç tedavisi alanlarda dil puanı tek başına FB alanlara ve tedavi başlanmamış olanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,01$ ). Kombine ilaç tedavisi alanlarda motor puan tek başına FB alanlara ve tedavi başlanmamış olanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ).

24 aydan uzun tedavi alanlarda 0-6 ay, 6-12 ve 12-24 ay tedavi alanlara göre kognitif puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ); 24 aydan uzun tedavi alanlarda 0-6 ay ve 6-12 tedavi alanlara göre dil puan anlamlı derecede düşük ( $p<0,001$ ); 24 aydan uzun tedavi alanlarda 0-6 ay ve 6-12 tedavi alanlara göre motor puan anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ) bulundu.

APGAR 1.dk skoru 0-3 arasında olanlarda 7-10 olanlara göre kognitif puan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,01$ ). APGAR 1.dk skoru 0-3 arasında olanlarda 7-10 olanlara göre dil puan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ). APGAR 1.dk skoru 0-3 arasında olanlarda 7-10 olanlara göre motor puan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,001$ ).

Akut tedaviye yanıtın olumsuz olduğu hastalarda olumlu olan hastalara göre, CP olanlarda CP olmayanlara göre, epilepsi olanlarda epilepsi olmayanlara göre, GGG olanlarda GGG olmayanlara göre her 3 puan da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi.

Perinatal asfiksisi olanlarda etyolojisi bilinmeyenlere göre kognitif ve motor puan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,01$ ). Perinatal asfiksisi olanlarda İKK olanlara ve etyolojisi bilinmeyenlere göre dil puan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ). Olguların Bayley puanları ile risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 4.3.8'de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.8 Risk faktörlerine göre Bayley III puanları**

	Bayley Kognitif			Bayley Dil			Bayley Motor		
	ort	ss	p	ort	ss	p	ort	ss	p
<b><u>Cinsiyet</u></b>									
erkek	75,86	21,69	0,207	79,77	28,34	0,387	75,52	30,91	0,194
kız	82,79	25,24		84,38	28,66		83,64	30,41	
<b><u>Anne Eğitim Düzeyi</u></b>									
8 yıl ve altı	73,49	20,86	<b>0,002</b>	74,12	26,14	<b>0,0001</b>	72,46	29,60	<b>0,003</b>
8 yıl üzeri	87,86	24,76	**	95,44	27,59	***	90,11	30,17	**
<b><u>Doğum Şekli</u></b>									
CS	82,83	23,66	<b>0,016</b>	87,38	29,16	<b>0,010</b>	83,95	31,78	<b>0,038</b>
NSD	71,47	20,91	*	72,10	24,73	*	69,95	27,47	*
<b><u>Gestasyonel Hafta</u></b>									
<37 hafta	79,55	22,36	0,525	84,12	26,81	0,391	81,15	31,46	0,472
≥37 hafta	77,96	23,73		80,28	29,23		77,37	30,68	
<b><u>Doğum Ağırlığı</u></b>									
<1500 g	77,60	20,86	0,836	81,25	25,26	0,315	79,20	31,04	0,721
1500-2499 g	81,12	23,92		90,41	29,41		84,59	35,83	
>2500 g	78,04	23,97		79,31	29,00		76,85	29,70	
<b><u>APGAR 1.dk</u></b>									
0-3	63,06	14,70	<b>0,005</b>	57,31	16,88	<b>0,0001</b>	59,31	23,87	<b>0,001</b>
4-6	76,37	22,83	**	81,96	27,38	***	72,11	27,53	**
7-10	83,43	23,55		87,64	28,20		86,48	31,30	
<b><u>APGAR 5.dk</u></b>									
0-6	61,55	11,68	<b>0,0001</b>	57,73	16,08	<b>0,0001</b>	55,95	20,20	<b>0,0001</b>
7-10	83,00	23,47	***	87,88	27,65	***	84,63	30,44	***
<b><u>Resusitasyon</u></b>									
yok	83,37	23,60	<b>0,0001</b>	87,45	27,40	<b>0,0001</b>	85,39	31,27	<b>0,0001</b>
PBV	85,13	24,74	***	94,63	27,32	***	86,25	28,56	***

ETT/PCR/ ilaç	62,65	12,02		59,23	18,21		57,58	20,70	
<b><u>Konvulziyon Zamanı</u></b>									
ilk 24 saat	76,86	25,61	0,638	76,08	31,63	0,199	76,19	32,86	0,696
24-72 saat	78,10	22,08		85,23	27,74		80,03	31,39	
72 saatten sonra	80,93	22,14		83,21	24,78		79,55	28,24	
<b><u>Status Epileptikus</u></b>									
var	62,75	14,17	<b>0,0001</b>	58,92	20,44	<b>0,0001</b>	55,25	19,41	<b>0,001</b>
yok	83,18	23,37	***	88,28	27,01	***	85,56	30,24	***

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.3.8 (Devamı) Risk faktörlerine göre Bayley III puanları**

	Bayley Kognitif			Bayley Dil			Bayley Motor		
	ort	ss	p	ort	ss	p	ort	ss	p
<b><u>Nöbet Tipi</u></b>									
subtle	97,33	25,31	<b>0,0001</b>	105,50	24,09	<b>0,0001</b>	101,94	31,59	<b>0,0001</b>
tonik	84,10	24,03	***	89,33	30,83	***	83,19	30,14	***
myoklonik	65,18	16,17		65,45	28,31		61,55	23,54	
klonik	89,07	21,76		86,67	26,58		92,60	30,05	
birden fazla	66,38	13,96		68,74	19,96		64,69	23,31	
<b><u>Sepsis</u></b>									
var	75,81	22,45	0,626	78,52	26,72	0,592	75,74	31,50	0,679
yok	79,39	23,54		82,55	29,08		79,56	30,74	
<b><u>Kraniyal Görüntüleme</u></b>									
normal	83,35	24,14	<b>0,0001</b>	87,78	28,71	<b>0,0001</b>	83,57	31,28	<b>0,0001</b>
1-2 İVK	83,64	14,68	***	87,82	20,95	***	93,45	25,05	***
3-4 İVK	62,04	15,17		60,54	19,80		57,38	21,02	



<b><u>EEG</u></b>									
normal/hafif	84,50	23,05	<b>0,0001</b>	89,72	27,18	<b>0,0001</b>	85,88	30,07	<b>0,0001</b>
orta	73,13	22,57	***	75,13	24,85	***	73,38	30,43	***
ağır	56,46	7,93		49,92	9,04		49,00	13,95	
<b><u>Akut Tedaviye Yanıt</u></b>									
olumlu	84,17	22,76	<b>0,0001</b>	89,96	25,81	<b>0,0001</b>	86,94	29,43	<b>0,0001</b>
olumsuz	66,18	19,32	***	63,30	25,31	***	60,55	25,95	***
<b><u>Tedavi</u></b>									
FB tek	82,58	23,30	<b>0,0001</b>	87,46	26,99	<b>0,0001</b>	84,52	30,17	<b>0,0001</b>
kombine tedavi	64,35	17,14	***	61,65	22,84	***	58,27	22,47	***
başlanmamış	87,67	22,67		93,11	28,88		91,56	32,96	
<b><u>Tedavi Süresi</u></b>									
0-6 ay	89,78	20,54	<b>0,0001</b>	95,78	23,59	<b>0,0001</b>	96,06	27,88	<b>0,0001</b>
6-12 ay	81,38	21,67	***	92,38	20,58	***	80,44	24,40	***
12-24 ay	78,90	24,06		78,33	29,98		76,67	31,03	
24 aydan uzun	63,52	18,64		61,45	24,11		58,58	25,15	
<b><u>Etvoloji</u></b>									
perinatal asfiksi	67,20	16,97	<b>0,002</b>	67,10	25,63	<b>0,001</b>	63,00	25,15	<b>0,002</b>
İKK	76,76	20,46	**	82,47	24,76	**	82,12	28,40	**
metabolik	83,41	20,15		87,64	24,07		83,45	25,85	
diğer	77,08	20,60		80,12	24,42		77,84	29,43	
bilinmeyen	107,70	31,15		113,00	34,61		110,30	39,06	

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

#### 4.4. KORELASYONLAR

Gestasyon haftası (GH) ile doğum ağırlığı arasında ( $r = .887, p=0.0001$ ), APGAR 1.dk skoru ile APGAR 5.dk skoru arasında ( $r = .943, p=0.0001$ ), kognitif puan ile dil puan arasında ( $r = .893, p=0.0001$ ), kognitif puan ile motor puan arasında ( $r = .896, p=0.0001$ ), dil puan ile motor puan arasında ( $r = .853, p=0.0001$ ) pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon elde edilmiştir. GH ile APGAR 1.dk ( $r = .325, p=0.0001$ ) ve APGAR 5.dk skoru arasında ( $r = .353, p=0.0001$ ), doğum ağırlığı ile APGAR 1.dk ( $r = .328, p=0.0001$ ) ve APGAR 5.dk skoru arasında ( $r = .350, p=0.0001$ ), APGAR 1.dk skoru ile kognitif puan ( $r = .319, p=0.001$ ), dil puan ( $r = .318, p=0.001$ ) ve motor puan arasında ( $r = .329, p=0.001$ ), APGAR 5.dk skoru ile kognitif puan ( $r = .346, p=0.0001$ ), dil puan ( $r = .383, p=0.0001$ ) ve motor puan ( $r = .374, p=0.0001$ ) arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1 Bayley III skorları ile yaş, GH, doğum ağırlığı, APGAR skorları ilişkisi

	Yaş		GH		doğum ağırlığı		APGAR 1.dk		APGAR 5.dk		kognitif puan		dil puan	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-	-												
GH	,329	0,001 **	-	-										
doğum ağırlığı	,300	0,002 **	,887	0,0001 ***	-	-								
APGAR 1.dk	,311	0,001 **	,325	0,0001 ***	,328	0,0001 ***	-	-						
APGAR 5.dk	,385	0,0001 ***	,353	0,0001 ***	,350	0,0001 ***	,943	0,0001 ***	-	-				
kognitif puan	,154	0,118	-,010	0,921	,004	0,970	,319	0,001 **	,346	0,0001 ***	-	-		
dil puanı	,153	0,121	-,016	0,872	-,046	0,642	,318	0,001 **	,383	0,0001 ***	,893	0,0001 ***	-	-
motor puan	,121	0,221	-,032	0,749	-,025	0,801	,329	0,001 **	,374	0,0001 ***	,896	0,0001 ***	,853	0,0001 ***

\*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

#### **4.5. NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK ÜZERİNE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ**

Multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre perinatal asfiksi olanlarda etyolojisi bilinmeyenlere göre CP 16,67 kat fazla saptandı (Tablo 4.5.1, Model 1). Perinatal asfiksi ile CP arasındaki anlamlı ilişki Model 2’de status durumu kontrol edildikten sonra bile istatistiksel olarak anlamlı kaldı; Model 2’de statusu olanda statusu olmayana göre CP 63,97 kat fazla bulundu. Model 3’te ek olarak EEG, resusitasyon, tedavi faktörleri kontrol edildiğinde perinatal asfiksi ile CP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ağır EEG bulguları olanlarda, PBV, ETT/PCR/ ilaç uygulaması durumunda CP riski anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre her 3 modelde de İKK varlığında GGG riski etyolojisi bilinmeyene göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Model 2’de myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet tipi geçirenler subtile nöbet geçirenlere göre GGG ile anlamlı olarak ilişkili saptandı; ancak Model 3’te nöbet tipinin anlamlı etkisi kalmadı. Model 3’te tedavi süresinin 24 aydan uzun olması GGG ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (Tablo 4.5.2).

Epilepsi için multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre sadece Model 2’de myoklonik nöbet ve birden fazla nöbet tipi geçirenler subtile nöbet geçirenlere göre ve status varlığı epilepsi ile anlamlı olarak ilişkili saptandı (Tablo 4.5.3).

Risk faktörlerinin etkisi aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

**Tablo 4.5.1 CP üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi**

	Odd's oranı		(%95 Cİ)
	Model 1	Model 2	Model 3
<b>Etyoloji</b>			
bilinmeyen ↑	1,00	1,00	1,00
diğer	0,42 (0,02-7,34)	0,29 (0,01-7,92)	0,03 (0,00-2,32)
metabolik	1,91 (0,19-19,33)	1,84 (0,10-33,58)	0,92 (0,03-25,96)
İKK	3,57 (0,36-35,45)	18,04 (0,70-463,87)	1,80 (0,04-91,88)
perinatal asfiksi	<b>16,67 (1,89-146,95)*</b>	<b>56,27 (2,45-1293,03)*</b>	1,24 (0,02-92,09)
<b>status</b>			
yok ↑		1,00	1,00
var		<b>63,97 (7,51-545,11)***</b>	8,44 (0,44-162,12)
<b>EEG</b>			
normal/hafif ↑			1,00
orta			4,52 (0,51-40,19)
ağır			<b>83,87 (2,81-2507,38)*</b>
<b>resusitasyon</b>			
yok ↑			1,00
PBV			<b>38,67 (1,16-1284,97)*</b>
ETT/PCR ilaç			<b>109,55 (1,72-6990,51)*</b>
<b>tedavi</b>			
başlanmamış ↑			1,00
fb tek			0,53 (0,03-8,20)
kombine			5,26 (0,14-196,41)

↑:referans grup \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

**Tablo 4.5.2 GGG üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi**

	Odd's oram (%95 Cİ)		
	Model 1	Model 2	Model 3
<b>Etyoloji</b>			
bilinmeyen ↑	1,00	1,00	1,00
diğer	7,71 (0,85-69,98)	7,04 (0,70-70,55)	6,71 (0,54-83,52)
metabolik	8,31 (0,91-75,73)	8,75 (0,89-86,38)	<b>22,12 (1,67-293,21)*</b>
İKK	<b>15,43 (1,60-148,82)*</b>	<b>14,76 (1,36-160,14)*</b>	<b>23,64 (1,56-357,86)*</b>
perinatal asfiksi	<b>15,00 (1,69-133,55)*</b>	<b>11,70 (1,21-112,73)*</b>	<b>14,32 (1,20-171,50)*</b>
<b>nöbet tipi</b>			
subtle ↑		1,00	1,00
tonik		1,47 (0,34-6,44)	1,23 (0,23-6,54)
myoklonik		<b>7,69 (1,41-42,05)*</b>	4,32 (0,47-39,43)
klonik		0,48 (0,09-2,60)	0,41 (0,06-2,78)
birden fazla		<b>4,56 (1,23-16,88)*</b>	2,74 (0,54-13,87)
<b>EEG</b>			
normal/hafif ↑			1,00
orta			2,47 (0,53-11,53)
ağır			1,03 (0,19-5,69)
<b>tedavi süresi</b>			
0-6 ay ↑			1,00
6-12 ay			2,21 (0,49-9,87)
12-24 ay			2,26 (0,47-10,99)
>24 ay			<b>10,12 (2,17-47,19)**</b>

**Tablo 4.5.3 Epilepsi üzerine etki eden risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi**

	Odd's oran (%95 Cİ)		
	Model 1	Model 2	Model 3
<b>Etyoloji</b>			
bilinmeyen ↑	1,00	1,00	1,00
diğer	2,93 (0,52-16,61)	2,25 (0,29-17,47)	1,23 (0,14-11,19)
metabolik	0,76 (0,12-5,01)	0,39 (0,04-3,51)	0,26 (0,02-2,82)
İKK	1,85 (0,30-11,47)	1,48 (0,17-12,59)	1,15 (0,11-12,05)
perinatal asfiksi	4,53 (0,83-24,76)	2,16 (0,30-15,59)	2,14 (0,27-17,25)
<b>nöbet tipi</b>			
subtle ↑		1,00	1,00
tonik		4,11 (0,40-42,43)	2,02 (0,16-25,68)
myoklonik		<b>11,77 (1,09-127,35)*</b>	4,36 (0,28-68,97)
klonik		1,39 (0,10-19,14)	0,58 (0,03-12,08)
birden fazla		<b>9,88 (1,10-88,64)*</b>	8,16 (0,69-96,08)
<b>status</b>			
yok ↑		1,00	1,00
var		<b>5,13 (1,59-16,54)**</b>	0,61 (0,11-3,26)
<b>EEG</b>			
normal/hafif ↑			1,00
orta			1,76 (0,45-6,83)
ağır			5,79 (0,87-38,57)
<b>tedavi</b>			
başlanmamış ↑			1,00
FB tek			0,68 (0,05-8,98)
kombine			6,28 (0,32-124,97)

↑:referans grup \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre anne eğitimi Model 1'de Bayley kognitif puan üzerine anlamlı derecede etkili bir faktör iken Model 2,3 ve 4'te anlamlılığını yitirdi. Model 4'te ağır EEG bulgularının olmasının ve tedavi süresinin 24 aydan uzun olmasının kognitif puan üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptandı (Tablo 4.5.4).

Benzer şekilde anne eğitimi Model 1'de Bayley dil puan ve motor puan üzerine anlamlı derecede etkili bir faktör iken Model 2,3 ve 4'te anlamlılığını yitirdi. Model 3'te ağır EEG bulguları düşük dil puanı üzerinde anlamlı derecede etkili iken Model 4'te anlamlılığını yitirdi. Dil puan için Model 4'te anlamlı derecede etkili tek faktör tedavi süresinin 24 aydan uzun olması idi (Tablo 4.5.5).

Bayley motor puan için ise Model 4'te anlamlı derecede etkili olan faktörler etyolojide perinatal asfiksi olması ve tedavi süresinin 24 aydan uzun olması olarak saptandı (Tablo 4.5.6).

**Tablo 4.5.4 Bayley kognitif puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi**

	Odd's oran (%95 Cİ)			
	Model 1	Model 2	Model 3	model 4
<b>anne eğitimi</b>				
8 yıl üzeri ↑	1,00	1,00	1,00	1,00
8 yıl ve altı	<b>2,83 (1,16-6,90)*</b>	2,40 (0,80-7,21)	1,83 (0,54-6,17)	1,66 (0,41-6,76)
<b>etyoloji</b>				
bilinmeyen ↑		1,00	1,00	1,00
diğer		1,77 (0,25-12,70)	1,35 (0,19-9,84)	1,30 (0,14-12,22)
metabolik		0,81 (0,11-6,26)	0,47 (0,05-4,18)	0,95 (0,08-11,07)
İKK		2,06 (0,25-16,66)	1,61 (0,18-14,48)	3,09 (0,25-37,96)
perinatal asfiksi		3,69 (0,55-24,83)	3,10 (0,45-21,24)	6,73 (0,69-65,43)
<b>nöbet tipi</b>				
subtle ↑		1,00	1,00	1,00
tonik		2,79 (0,45-17,56)	2,07 (0,31-14,06)	1,59 (0,19-13,21)
myoklonik		<b>9,67 (1,32-70,68)*</b>	3,17 (0,34-29,97)	0,88 (0,05-17,20)
klonik		1,46 (0,19-11,16)	0,73 (0,08-6,47)	0,47 (0,03-6,66)
birden fazla		<b>7,85 (1,47-41,82)*</b>	3,67 (0,61-22,10)	2,02 (0,25-16,29)
<b>status</b>				
yok ↑			1,00	1,00
var			2,00 (0,46-8,73)	0,72 (0,09-5,70)
<b>EEG</b>				
normal/hafif ↑			1,00	1,00
orta			3,30 (0,81-13,47)	4,51 (0,94-21,67)
ağır			<b>17,25 (1,55-191,55)*</b>	<b>23,54 (1,15-483,14)*</b>
<b>tedavi</b>				
başlanmamış ↑				1,00
fb tek				0,55 (0,05-6,68)
kombine				2,84 (0,10-80,15)
<b>tedavi süresi</b>				
0-6 ay ↑				1,00
6-12 ay				1,36 (0,19-9,46)
12-24 ay				2,57 (0,39-16,90)
>24 ay				<b>11,04 (1,90-64,12)**</b>

↑:referans grup \*p<0,05 \*\*p<0,01



**Tablo 4.5.5 Bayley dil puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik egresyon analizi**

	Odd's oran (%95 Ci)			
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
<b>anne eğitimi</b>				
8 yıl üzeri ↑	1,00	1,00	1,00	1,00
8 yıl ve altı	<b>3,30 (1,32-8,27)*</b>	2,68 (0,87-8,31)	1,83 (0,54-6,19)	1,85 (0,40-8,62)
<b>etyoloji</b>				
bilinmeyen ↑		1,00	1,00	1,00
diğer		1,63 (0,22-12,11)	1,33 (0,17-10,19)	1,53 (0,14-16,36)
metabolik		0,68 (0,09-5,45)	0,39 (0,04-3,55)	0,85 (0,07-10,23)
İKK		1,25 (0,14-11,19)	0,81 (0,07-8,94)	1,51 (0,08-28,62)
perinatal asfiksi		2,59 (0,38-17,77)	1,88 (0,27-13,20)	3,99 (0,36-44,49)
<b>nöbet tipi</b>				
subtle ↑		1,00	1,00	1,00
tonik		6,08 (0,62-59,91)	4,61 (0,45-47,28)	4,36 (0,31-61,30)
myoklonik		<b>33,65 (2,83-399,99)**</b>	11,71 (0,83-165,83)	3,52 (0,11-111,98)
klonik		4,83 (0,44-53,07)	2,70 (0,23-32,35)	2,32 (0,12-45,41)
birden fazla		<b>13,95 (1,60-121,76)*</b>	5,52 (0,57-53,68)	2,97 (0,20-44,07)
<b>status</b>				
yok ↑			1,00	1,00
var			3,32 (0,78-14,18)	2,35 (0,27-20,22)
<b>EEG</b>				
normal/hafif ↑			1,00	1,00
orta			2,31 (0,55-9,69)	3,83 (0,66-22,07)
ağır			<b>13,40 (1,24-145,35)*</b>	10,30 (0,44-239,63)
<b>tedavi</b>				
başlanmamış ↑				1,00
fb tek				0,48 (0,04-6,75)
kombine				1,97 (0,06-62,68)
<b>tedavi süresi</b>				
0-6 ay ↑				1,00
6-12 ay				0,31 (0,03-3,53)
12-24 ay				1,50 (0,22-10,17)
>24 ay				<b>12,99 (2,16-78,04)**</b>

↑:referans grup \*p<0,05 \*\*p<0,01

**Tablo 4.5.6 Bayley motor puan üzerine etkili risk faktörlerinin multivarite lojistik regresyon analizi**

	Odd's oran (%95 Cİ)			
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
<b>anne eğitimi</b>				
8 yıl üzeri ↑	1,00	1,00	1,00	1,00
8 yıl ve altı	<b>2,93 (1,22-6,99)*</b>	2,29 (0,76-6,86)	1,79 (0,54-5,93)	1,50 (0,37-6,10)
<b>etyoloji</b>				
bilinmeyen ↑		1,00	1,00	1,00
diğer		2,40 (0,34-17,07)	2,22 (0,30-16,50)	2,01 (0,21-19,53)
metabolik		0,78 (0,10-6,03)	0,45 (0,05-4,13)	0,95 (0,08-11,69)
İKK		1,88 (0,23-15,34)	1,86 (0,20-17,44)	3,29 (0,25-43,89)
perinatal asfiksi		4,93 (0,73-33,49)	4,61 (0,65-32,61)	<b>12,37 (1,11-138,39)*</b>
<b>nöbet tipi</b>				
subtle ↑		1,00	1,00	1,00
tonik		3,23 (0,52-20,30)	2,45 (0,37-16,24)	2,14 (0,27-17,25)
myoklonik		<b>14,20 (1,81-111,16)*</b>	4,12 (0,44-38,98)	1,72 (0,09-33,67)
klonik		2,02 (0,28-14,52)	0,98 (0,12-7,98)	0,87 (0,07-11,05)
birden fazla		<b>8,52 (1,58-45,98)*</b>	3,69 (0,61-22,52)	2,36 (0,29-19,27)
<b>status</b>				
yok ↑			1,00	1,00
var			4,32 (0,89-21,02)	1,83 (0,21-15,72)
<b>EEG</b>				
normal/hafif ↑			1,00	1,00
orta			2,11 (0,50-8,92)	2,28 (0,47-11,09)
ağır			9,62 (0,84-109,80)	12,83 (0,49-334,85)
<b>tedavi</b>				
başlanmamış ↑				1,00
fb tek				0,46 (0,03-7,21)
kombine				1,95 (0,06-66,85)
<b>tedavi süresi</b>				
0-6 ay ↑				1,00
6-12 ay				3,32 (0,50-22,21)
12-24 ay				3,38 (0,51-22,56)
>24 ay				<b>16,78 (2,56-110,02)**</b>

↑:referans grup \*p<0,05 \*\*p<0,01

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde görülen konvülziyonlar, sinir sistemini tutan hastalıkların en önemli belirtilerinden birisidir. Nöbet geçiren yenidoğanın taşıdığı ölüm riski ve yaşadığı takdirde gelişebilecek olumsuz nörogelişimsel süreç bu alanda pek çok çalışmayı da beraberinde getirmiştir. YDK'nın erken tanınması ve acil müdahale girişimlerinin yapılması, prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin tespit edilerek uzun dönemdeki izlemde değerli prognostik faktörlerin belirlenmesi, tedavi yöntemlerinin ve süresinin değerlendirilmesi yapılan çalışmaların temel amacını oluşturmaktadır (3,7,28,67).

Literatürde YDK tanısı alan bebeklerde mortalite, morbidite ve nörolojik prognoz üzerine birçok çalışma vardır. Neonatal bakımdaki iyileşmeler ile birlikte prematür yenidoğanlardaki sağ kalım oranlarının artması, yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren bebeklerin genel prognozlarının ve mortalitelerinin gestasyon yaşına göre değişiklik göstermesi ile sonuçlanmıştır (3,9,65,67,71). 1990'lı yıllardan önce yapılan çalışmalarda preterm bebekler için yüksek mortalite oranları verilmekte idi. Bergman ve arkadaşlarının 131 yenidoğan konvülziyonu tanılı bebekte yaptıkları çalışmada; miadında doğmuş bebeklerde nöbetlerle ilişkili yenidoğan mortalitesi %17, 32.-36. gestasyonel haftalar arasında doğanlar için %57 ve 31. gestasyonel haftadan önce doğanlar için %84 bulunmuştur (72). Son dönemde yapılan iki büyük çalışmada da gestasyon haftasının küçülmesi ile nörolojik sekel oranlarının arttığı gösterilmiştir. Pisani ve ark. term ve preterm bebekler arasında etyolojik faktörler, nöbet tipi, morbidite açısından önemli farklılıklar bildirmişlerdir. 106 bebeğin değerlendirildiği çalışmada 27 bebek <29. gestasyon haftası (GH) altı, 19 bebek 29-33. GH arasında, 22 bebek 34-36. GH arasında ve 55 bebek ise 37 hafta üzerinde doğmuştu. 29. GH'nın altında doğan bebeklerde YDKna bağlı olumsuz nörogelişimsel prognoz %86, 29-36.GH'da doğanlarda %34, 37.GH üzerinde doğanlarda ise %53 olarak saptanmıştır (67).

Ronen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada YDK tanısı alan 62'si term, 26'sı preterm bebeklerden oluşan 88 bebek değerlendirilmiş ve term bebeklerin 28'inde (%45), preterm bebeklerin ise sadece 3'ünde (%12) normal nörolojik prognoz saptanmıştır (91). Mortalite ve morbidite oranlarının gestasyonel yaş küçüldükçe bu denli artması prematüriteliğin getirmiş olduğu olumsuz risk faktörlerinin (RDS, BPD, NEK, sepsis, İVK) de nörogelişimsel süreç üzerine olumsuz etkisi ile ilişkili olabilir. Biz çalışmamızda çeşitli merkezlerde YDK tanısı alarak birimize yönlendirilen, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı tarafından nörolojik izlemleri yapılan olguları değerlendirdik. Dolayısıyla hastanemiz

Yenidoğan YBÜ'nde izlenen ve bu süreçte konvülziyon geçiren olguların insidansı ve mortaliteleri ile ilgili sonuç elde edemedik. Ancak preterm doğan bebeklerin nörogelişimsel süreçleri ve risk faktörleri değerlendirildiğinde nörolojik sekel oranlarının term bebeklerden çok da farklı olmadığını gördük. Bu durum obstetrik ve perinatal alandaki gelişmelere bağlı olabileceği gibi farklı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden yönlendirilen hastaların değerlendirilmesi, heterojen bir çalışma grubumuzun oluşması ile ilgili olabilir. Preterm bebeklerden ağır etkilenenlerin ve bunun sonucunda akut evrede kaybedilenlerin değerlendirilememesine bağlı olarak bu bebeklerin nörolojik prognozları term bebeklerden çok da farklı görülmemiştir. Yine çalışma grubumuzdaki 33 preterm bebekten 30'u (%90) hayatlarının bir döneminde fizik tedavi ve/veya bireysel eğitim almışlardı. Bu bebeklerin neonatal bakımdaki iyileşmeler ile birlikte özellikle ağır etkilenmeyen olgularda ilk andan itibaren düzenli takibin ve erken dönemde uygun rehabilitasyon merkezlerine yönlendirilmelerinin olumlu nörogelişimsel süreç ile sonuçlanmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca bu gruptaki bebeklerde epileptik olmayan otomatizmaların sıklığı ve buna bağlı olarak yanlış tanı almaları pek çok literatürde özellikle vurgulanmıştır (1,5,11). Konvülziyon etyolojisi İKK olan gruptaki olguların çoğunluğunun 37.GH'nin altında doğan bebeklerden oluşması literatürle uyumlu saptanmıştır.

Düşük doğum ağırlığı YDKnın ortaya çıkışında, mortalite ve nörolojik sekel oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak pek çok literatürde bildirilmiştir. Lanska ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları toplum tabanlı retrospektif kohort çalışmada YDKnın insidansı 1000 canlı doğumda 3.5 olarak verilmiş, verilerin doğum tartısına göre sınıflandırılması ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (DDA) (1500 gr altında) ortalama 1000 canlı doğumda 57.5 olgu gibi çok yüksek bir insidans ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada DDA bebeklerde nörolojik sekel oranının diğer bebeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Kohelet ve ark.nın 1500 gram altında doğmuş prematür infantlarla ilgili yaptıkları bir çalışmada klinik nöbeti olan 368 bebeğin %40'ında ciddi intrakraniyal kanama ve yaklaşık %20'sinde kistik periventriküler lökomalazi geliştiği gösterilmiş ve DDA'nın mortalite ve morbidite açısından önemli prognositik faktör olduğu vurgulanmıştır (73). Pisani ve arkadaşlarının YDK tanısı alan bebeklerde doğru prognositik göstergeleri saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada bir skorlama sistemi oluşturmuş ve doğum ağırlığının önemli bir faktör olduğu savunulmuştur. 106 bebeğin değerlendirildiği çalışmada 1500 gr altında doğan 32 (%27.5) bebekten 27'sinde (%84), 1500-2499 gr arasında doğan 20 (%18.8) bebekten 17'sinde (%85) ve 2500 gr üzerinde doğan 54 bebekten 26'sında (%48) olumsuz prognoz

tespit etmişlerdir. Doğum ağırlığının, gestasyonel yaşa göre daha objektif ve istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu savunup skorlama sisteminde doğum tartısı kullanılmıştır (67).

Çalışmamızda 1500 gr altında doğan 20 (%18) bebekten 12'sinde (%60), 1500-2499 gr arasında doğan 17 (%15) bebekten 9'unda (%52.9) ve 2500 gr üzerinde doğan 75 (%67) bebekten 50'sinde (%66) anormal nörogelişim saptandı. Nörolojik muayene ve Bayley puanlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu durumun ağır morbiditeleri olan olguların kaybedilmesi ve çalışmamızdaki düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin normal tartılı bebeklere göre az sayıda olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Ancak çalışmamızda düşük doğum ağırlığına sahip olgularda intrakraniyal kanamanın yaygın görülen etyolojik neden olması literatürle uyumlu bulundu (3,42,67,73).

Doğum şeklinin prognoz üzerine etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (67,92,93). Garfinkle ve ark.nın Kanada'da YDK tanılı 120 bebeği değerlendirdikleri çalışmalarında sezaryen ile dünyaya gelen 41 (%34) bebekten 30'unda (%73) olumsuz nörogelişim tespit etmişlerdir ( $p=0.005$ ). Çalışmadaki 41 sezeryan doğumun 39 tanesinin acil nedenlerle, 2'sinin ise elektif şartlarda yapıldığı bildirilmiş ve 39 olgunun asfiksi ile birlikteliği vurgulanmıştır (93). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise sezaryen ile doğanlarda, normal spontan doğum ile doğanlara göre daha sık nörogelişimsel gerilik tespit edilmiş ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (94). Pisani ve ark. çalışmalarında sezaryen ile doğan 62 bebekten 44 tanesinde (%71) olumsuz prognoz tespit etmiş ancak bu faktör çoklu lojistik regresyon testleri sonucuna göre skorlama sistemine dahil edilmemiştir (67).

Çalışmamızda sezaryen (CS) ile doğum oranı normal spontan doğuma (NSD) göre yüksek (%60) oranda saptandı. Doğum şekli CS olanlarda NSD olanlara göre olumsuz prognoz istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ayrıca nöbet etyolojisi ile doğum şekli arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yukarıda bahsedilen çalışmaların gerçekleştirildiği ülkelerde CS ile doğum, daha çok NSD'un mümkün olamadığı ve fetal distres gibi acil durumların geliştiği olgulara yapılmaktadır. Dolayısıyla bu anormal durumlar bebek için perinatal morbiditeyi de beraberinde getirmektedir. Çalışma grubumuzda NSD ile doğan hasta sayısının az olmasının ve bu hastalarda konvülsiyona yol açan etyolojik nedenler incelendiğinde neredeyse yarısında asfiksi, serebral disgenezi, menenjit, ailevi epileptik sendromlar ve metabolik hastalıklar gibi kötü prognoza yol açan (3) faktörlerin ön planda

olmasının; ülkemizde CS ile doğumların elektif şartlarda ve sorunsuz gebelere yaygın olarak yapılmasının bu sonuç üzerine etkili olabileceği düşünüldü.

Eski literatürlerde erken dönemde başlayan nöbetlerin ağır bir prognozla birlikteliği (89,90) savunulmuş olsa da son dönemde nöbet tipinin ve nöbet başlama zamanının prognozla ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır (3,67,97). Brown ve ark. nöbeti ilk 24 saat içinde başlayan bebeklerin 1/3'ünün kaybedildiğini ve yaşayanların %60'ında 1. yılda nörogelişimsel gerilik saptadıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada nöbetleri 2. günde başlayan bebeklerin yarısı, 3. günde başlayanların %70'i ve 4. günde başlayanların %90'ı takiplerinde normal bulunmuştur (95). Çalışmamızda doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde nöbet geçiren 40 hastadan %70'inde, 24-72. saatler arasında nöbeti olan 40 hastanın %62'sinde ve 72. saatten sonra nöbeti olan 32 hastanın %56.3'ünde olumsuz nörogelişimsel prognoz saptadık. Nörogelişimsel sorunlar ve Bayley puanları ile nöbetin başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Tekgül ve ark. yenidoğan döneminde nöbet geçiren 89 term bebeği değerlendirdikleri çalışmalarında bebeklerin %64'ünde ilk gün, %20'sinde 24-72 saat arasında, %16'sında ise 72. saat sonrasında nöbet saptamışlar ve mortalite ya da nörogelişimsel sekinin nöbetlerin başlama saati ile anlamlı ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (3). Benzer şekilde Pisani ve ark. postnatal ilk 48 saatten önce nöbeti gözlenen 41 bebekten 24'ünde (%59), 48.saatten sonra nöbeti gözlenen 65 bebekten ise 46'sında (%71) olumsuz prognoz bildirmiş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (67).

Son dönemde Garfinkle ve ark. tarafından yapılan çalışmada ilk 24 saat içinde ve 72. saatten sonra nöbet geçiren bebeklerin prognozlarının 24-72 saat arasında nöbet geçiren bebeklere göre daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (p=0.014). İlk 24 saatte nöbeti olan 79 yenidoğandan 47 tanesinin (%59), 72. saatten sonra nöbeti olan 11 bebekten de 8'inin (%73) kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Bu olumsuz nörogelişimsel süreç 24-72 saat arasında nöbeti gözlenen 24 bebekte %29 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada ilk gün nöbeti olan bebeklerde perinatal asfiksini varlığı gösterilmiştir (p=0.045) (93). Çalışmamızda perinatal asfiksiye bağlı konvülsiyon geçiren olgularda ilk 24 saat içinde nöbet görülme oranının diğer etyolojik nedenli olgulardan anlamlı şekilde yüksek saptanması literatürle uyumlu bulundu (1,60,93). Bu sonuçlar muhtemelen nöbet başlama saatinin doğrudan klinik gidiş ile bağlantılı olmayıp hipoksik ensefalopatinin sonucunda ortaya çıkması ile ilgilidir.

Nöbet tiplerinin sıklığı konusunda literatürlerde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Mizrahi ve Kellaway, subtile nöbetlerin diğer nöbet tiplerine göre daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (28). Benzer şekilde Scher ve ark. çalışmalarında 62 term, 30 preterm bebeği değerlendirmiş ve her iki grupta da en sık subtile nöbetlerin görüldüğünü; klonik, miyoklonik ve tonik nöbetlerin dağılımının neredeyse birbirine eşit olduğunu bildirmişlerdir (44). Tekgül ve ark. çalışmalarında en sık klonik (%64), sonrasında tonik (%19), subtile (%13) ve miyoklonik (%7) nöbetlerin gözlemlendiği bildirilmişler, birden fazla nöbet geçiren olgularda ilk geçirilen nöbet tipini değerlendirmişlerdir (3). Pisani ve ark. olguları tek tip nöbet geçirenler ve birden fazla tipte nöbet geçirenler olarak gruplandırmış ve 2. gruptaki hasta sayısının 1. gruptaki hasta sayısının iki katı olduğunu bildirmişlerdir (67). Benzer şekilde Ronen ve ark. da olgularda en sık birden fazla sayıda nöbetlerin gözlemlendiğini saptamışlardır (91). Bizim çalışmamızda da olguların %38.4'ünün birden fazla tipte nöbet geçirdiği saptandı. Diğer nöbetlerin dağılımı neredeyse birbirine eşit bulundu. Bu sonuç bir kısım literatürle uyumlu olmakla birlikte preterm ya da ensefalopatik bebeklerde epileptik olmayan davranışların, motor otomatizmaların varlığı, hemen hemen tüm yenidoğan YBÜ'de tanının klinik gözlemlenmesi, klinik nöbet tiplerinin hastaları takip eden hekimler tarafından farklı yorumlanabilme ihtimali; uzun süreli video-EEG monitörizasyonun yapılması ile daha sağlıklı verilerin elde edilebileceğini düşündürdü.

Geçirilen nöbet tipinin etyolojik nedenlerle ve diğer faktörlerle ilişkisi, prognoz üzerine bağımsız bir etkisi olup olmadığı konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bazı çalışmalar nöbet tipinin olumsuz prognoz üzerine etkili olduğunu göstermiştir (28,72,97,98). Bergman ve ark. tonik nöbetlerin kötü prognoz ile birlikteliğini savunmuştur (72). Brunquell ve ark. da tonik ve subtile nöbetlerin epilepsi gelişiminde önemli bir faktör olduğunu savunmuştur (97). Çalışmamızda bu iki literatürün de aksine tonik nöbet geçirenlerin yarısında subtile nöbet geçiren olguların ise büyük kısmında (%72.4) normal nörogelişimsel prognoz saptadık. Subtile nöbet geçiren olguların Bayley puanları her üç kategoride de özellikle birden fazla tipte ve miyoklonik tipte nöbet geçiren olgulardan anlamlı şekilde yüksek saptandı. Miyoklonik nöbet geçirdiği saptanan 15 olgunun 12'sinde ( $p=0.0001$ ) global gelişim geriliği, 9 hastada ise epilepsi ( $p=0.0001$ ) geliştiği saptandı. Sankar ve ark. miyoklonik nöbetlerin ağır nörolojik sekel ile birlikteliğini göstermiştir (107). Benzer şekilde Ronen ve ark. da miyoklonik nöbetlerin özellikle preterm bebekte kötü nörogelişimsel süreç ve mortalite ile ilişkisini göstermiş ve çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Yine çalışmamızda klonik nöbetlerin %67 oranında normal nörogelişimsel seyir göstermesi literatürlerle uyumlu

saptanmıştır (91,93). Tekgül ve ark. tonik nöbet geçiren 17 hastadan 8'inin (%47), klonik nöbet geçiren 54 hastadan 15'inin (%28), subtile nöbet geçiren 12 hastadan ise 2'sinin (%17) kötü prognoza sahip olduğunu, ancak nöbet tipi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (3).

Çalışmamızda kraniyal görüntüleme bulgularının prognoz ile ilişkisi araştırılmış ve kraniyal USG bulguları esas alınmıştır. Çalışma grubumuzda gerekli görülen olgulara çekilmiş olan BT ya da MR görüntüleri ile 5 hastada ekstraparankimal kanama tespit edilmişti. USG'nin kolay ulaşılabilirliği, yatak başında uygulama kolaylığı ve noninvaziv olması gibi avantajlarının yanı sıra nörolojik sekel için prognositik değeri pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (99,100,101). Leijyer ve ark. 32 hastanın altında doğan bebeklerin neonatal periyotta yapılan kraniyal USG bulguları ile 40. gestasyonel haftalarından sonra çekilen MR görüntülerini karşılaştırmış ve özellikle periventriküler, intraventriküler, intraparankimal lezyonların tanınmasında USG bulgularının MR ile eşit sonuçları yansıttığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada anormal USG bulgularının prognositik önem taşıdığı ve nörolojik gelişimsel sekeli yansıttığı vurgulanmıştır (100).

Dreyfus ve ark. nöbeti olan 29 prematür bebekten 15'inde, 13 term bebekten 2'sinde ağır İVK tespit etmişlerdir. Özellikle pretermelerde ağır İVK ve intraparankimal lezyon varlığının mortalite ve ağır olumsuz prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (102). Pisani ve ark. normal USG bulgusu olan hastaların %33'ünde, evre 1-2 İVK olanların %45'inde, evre 3 İVK ve intraparankimal kanaması olanların ise %98'inde olumsuz nörolojik prognoz saptamış ve USG bulgularının prognoz üzerine etkili olduğunu vurgulamışlardır (67). Volpe, prognozun İVK'nın şiddetine, parankimal lezyonların varlığına, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlı olduğunu, Evre-3 GM-İVK ve posthemorajik enfarkt olgularında konvülsiyon sıklığının %60-75 oranında görüldüğünü bildirmiştir (40). Biz evre 3 ve intra/ekstra-parankimal kanaması olan hastalarımızın %92'sinde ağır nörolojik sekel ve anlamlı düşük Bayley puanları saptadık (p=0.001). Özellikle preterm bebeklerde intraventriküler ve parankimal kanamanın varlığı ve ağır nörolojik sekel ile birlikteliği literatürlerle uyumlu bulundu.

Bir çok çalışmada nöbetlerin sık tekrarlaması ya da her atağın uzun sürmesi kötü klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (92,92,98,103). Holden ve ark. yenidoğan döneminde nöbeti olan 277 bebekten oluşan serilerinde mortalite oranını %34.8 saptamışlar. Yaşayan 181 bebek 7 yaşına geldiğinde değerlendirilmiş ve %70'i normal bulunmuştur. Epilepsi ve



serebral palsy gelişen gruptaki en önemli risk faktörleri düşük APGAR skoru, yenidoğan dönemindeki resüsitasyon gereksinimi ve tekrarlayan nöbetlerin varlığı olarak belirlenmiştir (98). Tekrarlayan neonatal nöbetlerin ya da neonatal status epileptikus varlığının prognoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada bu durumun gestasyonal yaşa bağlı olarak term bebeklerde nörogelişimsel gerilik ( $p=0.006$ ), hem term hem de preterm bebeklerde epilepsi gelişimi ( $p=0.021$ ) için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (67).

Biz çalışmamızda 30 dakikadan uzun süren ya da tekrarlayan nöbetleri olan 26 bebekten 24'ünde ( $p=0.0001$ ) ağır nörogelişimsel gerilik tespit ettik. Status epileptikus saptananlarda her 3 alanda da Bayley puanları anlamlı olarak düşük saptandı. Tekrarlayan ya da uzun süren konvülsiyonların yarattığı beyin hasarının nörolojik sekel riskini de beraberinde getirmesi status varlığını güçlü bir prognostik faktör kılmıştır.

Mellits ve ark. 5.dakika APGAR puanının 7'nin altında olmasını olumsuz nörogelişimsel süreç için anlamlı bulmuştur (103). Nunes ve ark. da 1.dakikada 5'in, 5. dakikada 7'nin altındaki APGAR puanının perinatal mortalite, epilepsi ve nörogelişimsel gerilik için risk olduğunu göstermiştir (94). Çalışmamızda 1.dk APGAR skorunun  $<4$  ve 5.dk APGAR skorunun  $<7$  olması, nörogelişimsel sorunlar ve Bayley puanlarının her üç alanda da 70'in altında olması ile ilişkili saptandı. Garfinkle ve ark. 5.dakika APGARı 3 ve altında saptanan 15 hastadan 12'sinde (%80), 4-6 arasında olan 39 hastadan 25'inde (%64) ve 7'nin üzerinde saptanan 65 hastanın 29'unda (%45) olumsuz prognoz geliştiğini belirtmişlerdir. Olumsuz prognoz, 5.dakika APGARı ile ilişkili ( $p=0.004$ ) bulunmuştur (93). Pisani ve ark. olumsuz prognozun 1. dakika APGAR puanı düşüklüğü ile ilişkili olduğunu savunmuştur (67).

Perinatal asfiksi, neonatal dönemde en sık akut nörolojik bozukluk ve nöbet nedeni olarak bilinen klinik durumdur. Mizrahi ve Kellaway, 1962-1995 yılları arasında Texas Çocuk Hastanesi veritabanını kullanarak yaptıkları 4 farklı çalışmada neonatal konvülsiyonların sıklığını, etyolojik faktörlerin değişimlerini tartışmışlardır (31). Perinatal asfiksi insidansının önceki çalışmalardaki %60'dan (104), 1960'ların sonlarında %30'lara düştüğünü (105), daha sonra ise bugünkü oranları olan %40-50'lere yükseldiğini (72) saptamışlardır. Calciori ve arkadaşları, 1982 ve 1987 yılları arasında YDK tanısıyla izledikleri 150 yenidoğan hakkındaki kayıtlara dayanarak yaptıkları retrospektif çalışmalarında etyolojik nedenler içinde perinatal asfiksi ağırlığını % 65 olarak bildirmişlerdir (106). Obstetrik Uygulama ve Amerikan Pediatrik Akademi Komitesi yenidoğan asfiksisi tanısı için bebeğin kord kanı ve/veya ilk

alınan kan gazında metabolik asidoz ( $pH < 7.0$ ), 5.dakika APGAR skorunun 6 ve altında olması, fetal distres varlığı, nörolojik belirtilerin ilk 24 saat içinde ortaya çıkması gibi yeni kriterler belirlemiştir. Çoğu yazar, tek başına ele alınan parametrelerin kliniği tam olarak yansıtmadığı konusunda hemfikirdir (5,31,34). Tutarsız kullanılan tanı kriterlerinin bir sonucu olarak en yaygın etyolojik neden olmasına karşın görülme sıklığının çeşitli çalışmalarda %15 ile %53 arasında değiştiği bildiriliyor (1,3,60,67,91,93). Kumar ve ark. 90 YDK tanımlı bebeği değerlendirmiş perinatal asfiksi sıklığını %44,4 olarak bildirmişlerdir (60). Tekgül ve ark. (3) sıklığı %40, Ronen ve ark. %42 olarak saptamışlardır (91). Her üç çalışmada da asfiksinin olumsuz nörogelişim için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır.

Perinatal asfiksi çalışmamızda en yaygın neden olarak saptanmakla birlikte görülme oranı %28.6 olarak literatürlerde belirtilen aralıklarda ancak alt sınırdadır. Olumlu prognoz; perinatal asfiksi grubunda etyolojisi metabolik bozukluk olan ve sebebi belirlenemeyen gruba göre anlamlı derecede düşük oranda (sırasıyla  $p < 0,05$  ve  $p < 0,01$ ) tespit edildi. Perinatal asfiksiye bağlı nöbet geçirenlerde; İKK, metabolik, diğer nedenler (serebral disgenesi, sepsis, ailevi epileptik sendromlar) ve sebebi belirlenemeyen etyoloji gruplarına göre CP anlamlı derecede yüksek oranda saptandı (sırasıyla  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  ve  $p < 0,01$ ). Perinatal asfiksisi olanlarda etyolojisi saptanamayan olgulara göre Bayley kognitif ve motor puan anlamlı derecede düşük bulundu. Yine bu grupta, İKK olanlara ve etyolojisi saptanamayanlara göre Bayley dil puan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla  $p < 0,05$  ve  $p < 0,001$ ). Etiyolojik nedenler konusunda ülkemizde yapılan çalışmalar ve uluslararası yayınlardan elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, obstetrik alanındaki ilerlemeler sayesinde doğum travmaları ve perinatal asfiksi olaylarının azalması sonucunda, YDK'nın etyolojisinde perinatal asfiksinin payının azaldığı ve oran olarak %70-80'lerden %30-40'lara indiği, buna karşılık halen YDK'nın en önemli nedeni olmaya devam ettiği ve nörogelişimsel sorunları beraberinde getirdiği görülmektedir. Ancak dikkat edilmelidir ki; tanı kriterlerinin tutarsız kullanılması ile asfiksinin gerçekte olduğundan daha fazla tanı alması ve tedavi edilebilir sebeplerin (piridoksin bağımlılığı, menenjit gibi) veya ailevi epileptik sendromların tanınmasına engel olarak ciddi sonuçlar doğmasına yol açabilmesi mümkün olabilir.

Volpe, perinatal asfiksiye bağlı nöbetlerin büyük oranda doğumdan sonraki 4-24 saat içinde meydana geldiğini ve bu tablodaki hastaların %60'ının 12 saate kadar nöbet geçirmiş olduğunu yazmıştır (34). Kumar ve ark. konvülsiyonların ilk 8-36 saat içinde başladığını ifade etmiş ve en sık multifokal klonik nöbetlerle görüldüğünü bildirmişlerdir

(60). Bizim çalışmamızda perinatal asfiksiye bağlı nöbet geçiren olgularda ilk 24 saatte nöbeti olanların oranı anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Yenidoğan döneminde en sık ve zaman zaman ağır sekillere yol açabilen metabolik bozukluk hipoglisemidir. Özellikle doğum kilosu ve gestasyon haftası düşük bebekler ve diabetik anne bebekleri yüksek risk altındadır. Kovisto ve arkadaşları nörolojik belirtilerin oluşmasında en kritik belirleyicilerin hipogliseminin süresi ve tedaviye başlama zamanı olduğunu belirtmişlerdir (48). Çalışmamızda hipoglisemiye bağlı nöbet geçiren olgularda saptanan %55 normal nörogelişim literatürle uyumlu olarak bulunmuştur (1,3,67).

Cornblath ve ark. hipoglisemisi olan gestasyon yaşı küçük bebeklerin %80'inde nörolojik semptomlar, %50'sinde nöbet görüldüğü bildirilmiştir. Bu bebeklerde hipoglisemi erken dönemde (genelde yaşamın 2. gününde) gelişmiştir (108). Hipoglisemi; hipokalsemi, perinatal asfiksi, sepsis ve intrakraniyal hemoraji gibi klinik durumlarla birliktelik gösterebileceğinden bu bebeklerin nöbetlerinde hipogliseminin rolünü belirlemek oldukça güçtür. Volpe, başka herhangi bir metabolik defekt olmaksızın izole hipoglisemi nedeni ile oluşan nöbet sıklığını %9 olarak açıklasa da yaklaşık 30 yıl önce yayınlanan literatürlerde %26,6 gibi yüksek oranlar da bildirilmiştir (109,110). Son yapılan çalışmalarda Tekgül ve ark. bu oranı %3 olarak belirtilmiştir (1,3). Kumar ve ark.nın çalışmalarında sıklık %11.11 olarak saptanmış ve nöbetlerin görülme saati median değeri 63.5 saat olarak verilmiştir (60). Volpe hipoglisemiye bağlı nöbetlerin en sık 2. günde geliştiğini yazar (1). Bizim çalışmamızda hipoglisemiye bağlı nöbetlerin sıklığı %8 bulunmakla birlikte bunun dışında 2 olguda (%1.8) hipoglisemi ile birlikte hipokalsemi de saptanmıştır. Olgularımızın %81'inde nöbetler 24-72. saatler arasında gelişmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürlerde hipoglisemik nöbetlerde EEG bulgularını gösteren sistematik bir çalışma bulunamadı. Bununla birlikte YDK ile ilgili çalışmalarda hipoglisemik nöbetlere anormal EEG varlığının eşlik etme oranı çok geniş bir aralıkta verilmişti. Rose ve Lombrosonun yaptığı çalışmada (105) bu oran %42.9 iken Mizrahi ve Kellaway %4.9 olarak bildirmiştir (28). Kumar ve ark. etyolojisini hipoglisemi olarak saptadıkları 9 hastadan 3 tanesinde (%33.3) anormal EEG varlığı tespit etmişlerdir (60). Bizim hipoglisemik nöbet geçiren 9 olgumuzdan sadece 1'inde (%11) anormal EEG varlığı mevcuttu.

Çalışmamızda iki olguda (%1.8) hipokalsemi, iki olguda ise hipoglisemi ile birlikte hipokalsemi (%1.8) birlikte bulunmakta idi. 1970'li yıllarda yenidoğan nöbetlerinde hipokalseminin sıklığı %13 olarak belirtilse de burada hipokalseminin diğer etyolojik

faktörlerle birlikteliği vurgulanmıştır (111). Günümüzde izole hipokalseminin yenidoğan konvülsiyonlarındaki sıklığı %3-10 olarak bildirilmiştir (3,60). Erken dönemde başlayan hipokalseminin özellikle asfiksi gibi başka etyolojik nedenlerle birlikteliği, prognozun temel role sahip diğer potansiyel etyolojilere bağlı kalmasına neden olur. Geç dönemde başlayan hipokalsemide ise prognoz tekrarlayan nöbetlerin varlığında bile mükemmeldir (3,111,112). Olgularımızın birinde nöbet postnatal 2. günde, diğerinde ise 4. günde gelişmişti. Hipoglisemi ile birliktelik gösteren olgularda ise nöbetler 24-72.saat arasında ortaya çıkmıştı. Her 4 olgunun da nörogelişimsel değerlendirmesinde olumsuz bir sonuca rastlanmaması literatürlerle uyumlu idi.

Intrakraniyal kanamalar (İKK) YDK'nın önemli bir nedenini oluştururlar. Yapılan pek çok çalışmada İKK'nın olguların %15-25'inin etyolojisinde rol aldığı bildirilmiştir (1,3,7,10). İKK sıklıkla doğum travmasına, ender olarak da kanama bozuklukları ve konjenital damarsal anomalilere bağlı olarak meydana gelebileceği gibi prematürelilik özellikle GM-İVK için önemli bir risk faktörüdür.

Sheth ve ark. Amerika Birleşik Devletleri- Wisconsin Üniversite'sinde 1986-1995 yılları arasında yenidoğan ünitesinde izlenen 4165 hastayı değerlendirmiş ve 356 hastada YDK tanısı koymuşlardır. Bu çalışmada İKK'nın 30. GH'nın altında doğan bebeklerde en sık neden olduğu bildirilmiştir (113). Tekgül ve ark. 89 hastadan 15'inde (%17) İKK ve bunların sadece 2 (%13) sinde olumsuz klinik gidiş tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Garfinkle ve ark. da 120 hastadan 17 (%14) sinde İKK ve bunlardan 3'ünde (%18) olumsuz prognoz saptamıştır (93). Ancak her iki çalışmada da term bebekler değerlendirilmiş ve etyolojide perinatal asfiksinin sıklığı ve olumsuz prognositik etkileri ön plana çıkmıştır. Buna karşılık Pisani ve ark.nın. Parma Üniversitesi'nde 51 pretem, 55 term olmak üzere YDK tanısı almış 106 bebeğin değerlendirdiği çalışmada etyolojik faktörler ciddi perinatal asfiksi, evre-3 İVK ve parankim kanaması ile birlikte gruplandırılmış, 79 hastada ağır intrakraniyal hemoraji tespit edilmiş, bunların %77'sinin olumsuz prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (67). Ronen ve ark.nın 62 term ve 26 pretem bebeği birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında İKK sıklığını %17 (15 olgu) saptamışlardır. Bu hastaların sadece 1'inin (%6) normal prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (91).

Biz çalışmamızda İKKya bağlı konvülsiyon sıklığını %17 (19 olgu) olarak saptadık. Bu oran literatürlerle uyumlu idi. Ayrıca İKK'nın özellikle <1500 g ağırlığındaki bebeklerde en yaygın, preterm bebeklerde de termlere göre daha sık karşılan etyolojik neden olarak

ortaya çıkması ve hastaların %63'ünde saptanan olumsuz nörogelişimsel sonuç term ve pretem bebeklerin birlikte değerlendirildiği çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Volpe, enfeksiyona bağlı nöbet sıklığını %12 civarında bildirmiştir. 1990'lı yılların sonunda yapılan bir çalışmada Penney ve ark. sıklığı %20 olarak saptamışlardır (114). 2000'lerden sonraki çalışmalarda enfeksiyona bağlı nöbetlerin %3 oranında görüldüğü yayınlar (3) olsa da iki büyük çalışmada bu oran %7-15 arasında belirtilmiştir (91,93). Çalışmalar özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarının ağır nörolojik sekel ile birlikteliğini vurgulamıştır (3,91,93). Garfinkle ve ark.nın çalışmasında enfeksiyona (menenjit-sepsis) bağlı nöbet geçiren 8 hastadan biri kaybedilmiş (%13), 5'inde (%63) ise olumsuz nörogelişim bildirilmiştir (93). Da Silva ve ark. epilepsi gelişimi ile MSS enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu ( $p=0.02$ ) göstermişlerdir (71). Çalışmamızda enfeksiyona bağlı nöbet sıklığını %7.2 (8 olgu) olarak saptadık. Olguların 3'ünde (%37) normal prognoz saptanmış olup enfeksiyonun epilepsi ve global gelişim geriliği için olumsuz bir risk olduğu gösterilmiş, ancak hasta sayısının azlığı nedeni ile anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir.

Bazı aminoasidüriler ve organik asidüriler yenidoğan döneminde nöbetlere neden olabilirler. Bu hastalıklar arasında nonketotik hiperglisinemi, sülfid oksidaz eksikliği, multipl karboksilaz eksikliği, glutarik asidüri tip 2 ve üre siklus defektleri sayılabilir. Nonketotik hiperglisinemide nöbetler myoklonik ve hıçkırık nöbetleri şeklindedir. Literatürde metabolik hastalığa bağlı YDK oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Sıklık %2-3 olarak bildirilse de uzun dönem prognozunun ağır nörolojik sekel ile birlikteliği vurgulanmıştır (3,67,94). Biz çalışmamızda 12 (%10) olgunun metabolik hastalığa bağlı YDK geçirdiğini saptadık. 2 hasta biyotinidaz eksikliği, 2 hasta akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD), 2 hasta laktik asidemi, 1 hasta uzun zincirli yağ asiti metabolizma bozukluğu, 1 hasta metil malonik asidüri ve 1 hastada üre siklus defekti tanısı konulmuştu. Non-ketotik hiperglisinemi, glutarik asidüri tip-2 ve dopamin metabolizma bozukluğu tanısı alan 3 hasta izlemleri sırasında kaybedildi. Bu hastaların %66'sında nöbetlerin 72. saatten sonra ortaya çıkması ve sadece 3 (%25) olguda normal nörogelişimsel prognoz izlenmesi literatürle uyumlu idi (3,93). Hastanemizin Türkiye'de doğumsal metabolik hastalıkların tanı ve tedavisini yürüten sayılı merkezlerden olması ve nörolojik gelişimlerinin birimizle ortak takip edilmesi sıklığın literatürlerde bildirilenlerden daha yüksek saptanmasının nedeni olarak düşünüldü.

Piridoksin bağımlılığı (PB) yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nadir ortaya çıkabilen konvülziyon nedenlerindedir. Olgularımızın ikisine piridoksine bağlı nöbet tanısı konulmuştu. Tekgül ve ark. ve Nunes ve ark. çalışmalarında birer olgu bildirmişlerdir (3,94). PB sonucunda gelişen konvülziyonlar doğumdan sonra birkaç saat ile 6 ay arasında ortaya çıkabilir ve nöbetler tipik olarak miyokloniktir (115). Bizim olgularımızın her ikisinde de nöbetler doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde gelişmişti. Nöbetlerin iki olguda da miyoklonik tipte olması literatür ile uyumlu bulundu. PB'da prognoz tedavinin erken başlanmasına bağlı olarak değişiklik gösterir. Özellikle uzun süreli nöbet varlığında ve tedavinin geç başladığı olgularda mental retardasyon, kognitif bozukluk, otizm ve artikülasyon bozukluğu gelişen olgular bildirilmiştir (116,117). Olgularımızın birinde status varlığı ve tedavinin geç dönemde başlanması söz konusu idi. Bu hastanın nörogelişimsel değerlendirmesinde her üç kategoride de Bayley puanları 70'nin altında (ağır gelişimsel bozukluk) değerlendirildi. Diğer hastamızda ise tedavi nispeten daha erken dönemde başlamıştı ve status varlığı bildirilmiyordu. Bu olgunun sadece dil gelişiminde anlamlı gerilik tespit edildi ve konuşma terapisine yönlendirildi.

Çalışmamızdaki olguların 5'inde selim olmayan ailevi epileptik sendrom tanılarında biri (erken infantil epileptik ensefalopati ve erken miyoklonik ensefalopati) düşünüldü. Her beş olguda da ailede benzer hastalık öyküsü ve dördünde aynı bulgularla kaybedilmiş kardeş öyküsü bulunmakta idi. Hastalarımızın patolojik aile öykülerinin dışında nöbetlerin tekrarlayan miyokloniler şeklinde ortaya çıkması, 4 hastada ağır EEG bulgularının (2sinde burst supresyon paterni) olması ve ağır nörogelişimsel geriliğin varlığı literatürlerle uyumlu olup tanıya ulaşılmasında anlamlı bulundu (53,54,55).

Olgularımızın birinde selim idiyopatik neonatal konvülziyon (5. gün nöbeti) tanısı mevcuttu. Bu sendromun yenidoğan nöbetlerindeki prevalansı %2-7 arasında bildirilmektedir (4). Miadında doğum, normal bir gebelik ve doğum süreci, 8'den yüksek APGAR skoru, 4-6.günlerde başlangıç, interiktal dönemde normal nörolojik durum, normal laboratuvar bulguları tanı için gerekli kriterlerler olup olgumuzun bu kriterleri sağlaması ve normal bir nörogelişimsel sürece sahip olması literatürle uyumlu idi (52). Bu tanı ile takipli hasta sayımızın azlığı nörogelişimsel açıdan sorun yaşamayan hastaların zaman içinde poliklinik takiplerimizden uzaklaşmalarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, metabolik taramalar neticesinde 10 hastada (%8.9) etyolojik neden belirlenememişti. Bu oran literatürde %5 ile %25 arasında değişmektedir (3,92,93,112). Tekgül ve ark. hastaların %12'sinde etyolojiyi saptayamamış, bunlardaki normal nörogelişim oranını %100 olarak bildirmişlerdir (3). Garfinkle ve ark. etyolojiyi saptayamadıkları 6 hastanın (%5) 4'ünde (%67) normal nörogelişim bildirmişlerdir (93). Çalışmamızda etyolojisi saptanamayan grupta, etyolojisi perinatal asfiksi ve İKK olan gruplara göre GGG anlamlı derecede düşük oranda bulundu. Bayley puanlarının ortalaması bu grupta kognitif, dil ve motor alanlarında 85'in üzerinde tespit edildi (sırasıyla  $107.7 \pm 31.1$ ,  $113 \pm 34.6$  ve  $110.3 \pm 30.06$ ). Belirlenebilir sebebi olmayan vakaların görülme sıklığı, çoğu kez selim seyirli olarak bildirilmesi, bu gruptaki olguların büyük oranda term bebeklerden oluşması ve olgularımızın 8'inde (%80) normal nörogelişim saptamamız literatürle uyumlu idi (3,55).

Aşağıdaki tabloda çalışma grubumuzdaki etkilenmemiş olgular ile nöbetin etyolojisi arasındaki ilişki sunulmuştur.

**Tablo 5.1 Etiyolojik nedenler ile normal prognoz arasındaki ilişki**

Etiyolojik nedenler	Normal gelişim %
Hipoksik iskemik ensefalopati	19
İntraventricüler kanama	36
Metabolik hastalıklar	25
Hipoglisemi	55
Hipokalsemi	100
İntrakraniyal İnfeksiyon	0
Gelişimsel serebral anomali	20
Sebebi bilinmeyen	80

Yenidoğan döneminde EEG ve klinik kriterlerin kombinasyonu nöbetlerin doğru şekilde teşhis edilmesini ve sınıflandırılmasını sağlar. Sadece klinik kriterlerle tanı konulan, EEG ile doğrulanmayan, normal ya da epileptik olmayan patolojik hareket bozuklukları 'yanlış pozitif' olguların yenidoğan nöbeti tanısı almasına neden olmaktadır. Tersine beynin subkortikal bölgelerinden kaynaklanan deşarjların EEG'ye yansımadağı klinik nöbetler de

'yanlış negatif' sonuçlara yol açabilmektedir. Bu durum pek çok çalışmada insidansın farklı rapor edilmesine yol açmaktadır. Sadece EEG ile doğrulanan bir çalışmada insidans (44); EEG bulgusu olmadan klinik kriterlere göre yapılan insidansın (118) yarısından daha azdır. Scher ve Painter klinik nöbetleri olan 23 bebekten sadece 4'ünde EEG'de orta- ağır patolojik deşarjların olduğunu bildirmişlerdir (44). Tekgül ve ark. klinik olarak nöbet tespit edilen 116 hastanın 47'sinde (%40) normal/hafif EEG bulgusu, Garfinkle ve ark. 120 hastanın %39'unda normal ya da hafif anormal EEG bulgusu saptamışlardır (3,93).

Orta ve ağır EEG bulgularına sahip hastaların kötü prognozlu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (119,120,121). Silverstein ve ark. fokal beyin lezyonlarının varlığında EEG'de fokal bulguların gözleendiğini ve kısa dönem prognozun olumlu olduğunu, fakat beynin global olarak etkilendiği hipoksi durumlarında EEG kayıtlarının tutarsız olup kısa dönem prognozun kötü olduğunu bildirmişlerdir (11). Tekgül ve ark. normal yada hafif EEG anormalliği olan 47 hastanın 5'inde (%10) kötü prognoz, orta derecede ağırlıkta EEG anormalliği olan hastaların %36'sında, ağır EEG bulguları olan hastaların %82'sinde kötü prognoz saptamışlardır (3). Garfinkle ve ark. orta ve ağır EEG bulgularının CP, global gelişim geiliği ve epilepsi gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösterilmişlerdir ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.004$ ) (87).

Çalışmamızda hastaların, nöbetlerinin saptandığı dönemdeki ilk 5 gün içerisinde çekilmiş EEG kayıtları değerlendirildi. Daha geç dönemde EEG'si çekilen 7 hasta değerlendirme dışında bırakıldı. Hastaların %61.6'sında hafif/normal EEG, %18'inde orta ağırlıkta anormal EEG bulguları ve %15'inde ağır EEG bulguları tespit edildi. Ağır EEG bulguları varlığında kötü prognoz %100, orta derecede anormal EEG bulguları olanlarda %85, normal/hafif EEG varlığında ise %47 oranında kötü prognoz belirlendi. Akut evrede çekilen EEG'de orta ve ağır derecede bulguların varlığı epilepsi, global gelişim geriliği ve CP gelişimi için anlamlı bir prognositik faktör olarak değerlendirildi ( $p=0.0001$ ,  $p=0.004$  ve  $p=0.0001$ ).

Gelişimsel gerilikler, çocuklarda yaygın görülen bir grup kronik bozukluklardır ve toplumdaki prevalansı %10 olarak bildirilmiştir (122,123). Neonatal konvülsiyonlardan sonra görülme sıklığı son yıllarda yapılan bir çalışmada %38 olarak saptanmıştır (93). Bu çalışmada tek değişkenli analizlerde doğum şekli, 1.ve 5. dakika APGAR skorları, nöbet başlama zamanı ve nöbet tipi, ilk EEG bulguları, antiepileptik tedavi ve etyoloji ile; çoklu lojistik regresyon analizi ile de doğum şekli (sezeryan ile doğum), nöbetin başlama zamanı, ilk



EEG'nin anormalliğı ve etyoloji ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (93). Bizim alışmamızda olgularımızın %50.8'inde global gelişim geriliği saptandı. NSD ile doğma, perinatal asfiksi varlığı, 5.dk APGAR skorunun 0-6 olması, evre-3 İVK ve/veya intraparakimal/ekstraparakimal kanama varlığı, doğumda ETT/PCR/ilaa uygulanması GGG varlığı için istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptandı. Yine antiepileptik ilaa tedavisinin 24 aydan uzun kullanılması ve kombine aniepileptik tedavi alan bebeklerde GGG anlamlı olarak yüksek saptandı. Multivariate lojistik regresyon testleri ile perinatal asfiksi, ağır intrakraniyal hemoraji, nöbet tipi ve antiepileptik tedavi süresinin 24 aydan uzun olması anlamlı saptandı. Sonuçlar YDK'da nörogelişimsel geriliğin araştırıldığı çalışmalarla uyumlu bulundu.

Clancy ve Legido tarafından yapılan bir çalışmada neonatal dönemde nöbeti olan çocukların, çocukluk epilepsisi için riski %50 iken genel popülasyonda bu risk %0.05 olarak bildirilmiştir (125). YDK'dan sonra epilepsi gelişme sıklığı çeşitli literatürlerde %10-50 arasında geniş bir yelpazede verilmektedir (84,125). Toet ve ark.nın yaptığı çalışmada 126 YDK tanısı alan bebekten 12'sinde (%9.4) elektroensefalogram imzalı epilepsi gelişmiştir. Etiyolojisi perinatal asfiksi olarak belirlenen 84 çocuktan sadece 6'sında, etyolojisi İKK olan 24 çocuktan da sadece 1'inde epilepsi geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada sadece elektroklinik nöbetleri olan olgular değerlendirildiğinden bu rakamlar klinik nöbetleri olan hastalardan sayıca çok daha az saptanmıştır. Yine bu çalışmada YDK'nı kontrol altına almak için kullanılan ilaaların fazlalığı epilepsi gelişimi ile ilgili bulunmuştur (84). Ronen ve ark. serilerinde epilepsi gelişme oranını %34 saptamışlardır (91).

Çalışma grubumuzda epilepsi sıklığı %35.7 olup literatürle uyumlu idi. Cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, konvulziyon zamanı, sepsis varlığına göre epilepsi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Status epileptikus varlığı ve akut tedaviye yanıtın olumsuz olması epilepsi tanısı için istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı. Bu sonuç Pisani ve ark.nın neonatal status epileptikus saptanan olguları değerlendirdikleri çalışmaları ile uyumlu bulundu (92). Garfinkle ve ark. klonik olmayan nöbetlerin, akut evrede çekilen EEG'deki ağır bulguların, kombine ilaa tedavisinin ve etyolojik nedenlerin (asfiksi, serebral disgenezi, menenjit, metabolik hastalık, genetik sendrom) epilepsi gelişimi için istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı olduğunu bildirmiştir. Bizim alışmamızda bu faktörlere ek olarak 5.dk APGAR skoru, resüsitasyon gereksinimi, miyoklonik nöbet geçirme, status varlığı ve akut tedaviye yanıtın olumsuz olması da epilepsi gelişimi için anlamlı bulundu.

Garfinkle ve ark. YDK'dan sonra CP gelişim sıklığını %28 olarak bildirmiş ve APGAR skoru, nöbetin başlama zamanı, nöbet tipi, ilk EEG bulguları, tedavi ve etyoloji ile anlamlı ilişkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada CP'li çocuklarda epilepsi görülme oranını %58 olarak saptamışlardır (93). Ronen ve ark. ise YDK'dan sonra CP gelişme oranını %34 olarak vermiş ve asfiksünün CP gelişimi için ciddi bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (91). Çalışma grubumuzdaki olguların izleminde 31 hasta (%27,6) CP tanısı almıştı. CP gelişen olgularda epilepsi görülme sıklığı %61 olarak literatürle uyumlu bulundu. Garfinkle ve ark.nın belirledikleri risk faktörlerinden nöbetin başlama zamanı dışında diğer hepsi bizim olgularımız için de geçerli olup ek olarak ağır intrakraniyal hemoraji, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, akut tedaviye yanıtın olumsuz olması da CP gelişimi için anlamlı bulundu. Risk faktörlerinin multivariate lojistik regresyon analizlerinde perinatal asfiksi etyolojisinde gelişen nöbetlerde, ağır EEG bulguları olanlarda, doğumda reüsitasyon ihtiyacı olanlarda (PBV-ETT/PCR/ ilaç uygulaması) CP riski anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Genel anlamda YDK'dan sonra nörogelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların oranı %35-%55 arasında değişmektedir (3,91,93,112). Lombroso ve arkadaşlarının 1983'te yayımlanan çalışmalarında bu oran %47 olarak bildirilirken (112), normal prognozu Garfinkle ve ark. %44, Ronen ve ark.%35 ve Tekgül ve ark. %52 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda nörolojik muayenelerinde patolojik bulgusu olmayan ve Bayley nörogelişimsel test puanları en az iki gelişim alanında 85 ve üzerinde olan olgular normal kabul edilip bunların oranı %36.6 saptandı. Literatürlerden farklı olarak biz olguların değerlendirilmesinde Bayley III gelişimsel testini kullandık. Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği riskli bebeklerde gelişimsel sorunların erken dönemde belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem olup literatürde kullanılan testler içinde altın standart olarak bildirilmiştir. Ayrıca üçüncü baskının normal popülasyonu daha çok temsil ettiği ve diğer gelişimsel testler ile daha uyumlu olduğu ifade edilmiştir (126). Bizim çalışmamızda nörogelişimsel patolojisi olan çocukların (epilepsi, CP, global gelişim geriliği) oranı benzer çalışmalarla uyumlu bulunsa da gelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların oranı literatürlere göre daha alt sınırdadır. Bu sonuç üzerinde Bayley III puanları fark yaratmaktadır. Bayley III gelişimsel değerlendirme testinin normal nörogelişimsel prognoz kararını verdirmediği tek başına yeterli olup olmadığına karar vermek için birden fazla değerlendirmenin birlikte sunulacağı çalışmalar planlanmalıdır.

Son yıllarda yayımlanan literatürlerdeki nörogelişimsel sorunları çalışmamız ile karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5.2).

**Tablo 5.2 Nörogelişimsel sorunların diğer çalışmalar ile karşılaştırılması**

	Ronen ve ark. 1990-1995	Garfinkle ve ark. 1991-2007	Tekgül ve ark. 1997-2000	Nunes ve ark. 1999-2003	İTF-Çocuk Nöroloji 2007-2009
Normal gelişim	%35	%44	%52	%26	%37
Serebral palsi	%25	%32			%27.6
Epilepsi	%27	%31		%30	%35.7
GGG	%57	%52		%51	%50.8

Yenidoğan konvülziyonu nedeniyle takipli olgularda tedavinin süresine; antiepileptik tedavinin kesilmesi sırasında yaşanacak nöks riski ve mevcut tedavinin yan etkileri dikkate alınarak karar verilmelidir (125). Bugüne kadar ilaçların uygun kullanım süresi ve geri çekilmesi ile ilgili tatmin edici bir çalışma yapılmamış, spesifik ilkeler oluşturulamamıştır (51,93). Fenobarbital, fenitoin ve benzodizepinler gibi ilaçlarla az sayıda kontrollü çalışmanın olması nöbeti olan yenidoğanda tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır (127,128). Klinik çalışmalar bebeklerin %43-%70'inde fenobarbital ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceğini göstermiştir (13). Garfinkle ve ark. çalışmalarında 59 hastada nöbetlerin fenobarbital ile kontrol altına alındığını, 61 hastada kombine tedavi (fenobarbital ile birlikte fenitoin, benzodiazepinler) ile kontrol edilebildiğini bildirilmişlerdir (93). Toet ve ark. YDK'nı kontrol altına almak için kullanılan ilaçların sayıca fazlalığının epilepsi gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (84). Bizim çalışmamızda bebeklerin %65'inde nöbetler fenobarbital ile kontrol alınmıştı. Hastaların %34.6'sında antiepileptik tedavi 0-6 ay arasında, %30'unda ise 2 yıldan uzun kullanılmıştı. Kombine antiepileptik ilaç tedavisi alan hastaların %74'ü takiplerinde epilepsi tanısı almış, %84'ü 2 yıldan uzun süre antiepileptik tedavi kullanmıştı. Her iki durum da epilepsi gelişimi ile anlamlı bulundu ( $p=0.0001$  ve  $p=0.0001$ ). 2 yıldan uzun süre tedavi alanların %74'ünde global gelişim geriliği saptanmış olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.004$ ).

YDK'da kullanılan antiepileptik ilaçların uzun süreli nörogelişimsel prognoz ya da kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili literatürde sistematik yapılmış bir çalışmaya

rastlamadık. Farwell ve ark. yaşları 8-36 ay arasında değişen 217 febril nöbet hikayesi olan çocukta yaptıkları kontrollü çalışmada fenobarbitalin kognitif fonksiyonlar üzerine deprese edici etkilerini göstermişlerdir (129). Bizim çalışmamızda kombine antiepileptik ilaç tedavisi alanlarda Bayley sonuçları değerlendirildiğinde; kognitif puanın ortalama  $64.3 \pm 17.1$ , dil puanının ortalama  $61.6 \pm 22.84$ , motor puanın ise ortalama  $58.2 \pm 22.47$  olduğu görüldü. Kombine antiepileptik ilaç alan gruptaki bu nörogelişimsel sorunların ilaçların yan etkisinden mi, yoksa diğer gruba göre daha dirençli olan nöbetlerin yarattığı beyin hasarından mı kaynaklandığını anlamak için daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda anne eğitiminin 12 yıldan az olmasının nörogelişimsel bozukluk için anlamlı bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (130,131). Bu çalışmalar preterm ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirildikleri çalışmalar olup YDK tanılı bebeklerin nörogelişimsel durumlarının anne eğitimi ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda annelerin eğitim düzeyi 8 yıl ve üzeri olarak gruplandırıldı ve nörogelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların annelerinin daha yüksek oranda lise ve üniversiteden mezun anneler olduğu görüldü. 8 yılın altında eğitim almış ve/veya okur yazar olmayan annelerin çocuklarında Bayley puanları her üç alanda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu durum anne eğitimi ve Bayley nörogelişimsel test sonuçlarının araştırıldığı literatürlerle uyumludur. Kuperus ve arkadaşları, uyaran zenginliği olan çevrede büyüyen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (ÇDDA) yüksek riskli olsalar bile, bilişsel işlevlerde yaşlılarını daha kolay yakaladıklarını saptamışlardır (132). Bu bilgiden yola çıkarak riskli bebeklerin taburculuk sonrası nörogelişimsel izleminin yakından takip edilmesi ve ailelerin doğru zamanda yönlendirilerek gerekli destek programlarından faydalanmalarının prognozun olumlu etkilenmesine katkıda bulunacağını düşünüldü.

Pisani ve ark.nın geliştirdiği skorlama sisteminde akut dönemde tedaviye verilen yanıtın prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur. Tedaviye yanıtın olmadığı 28 hastanın %93'ünde nörolojik sekel geliştiği bildirilmiştir (67). Da Silva ve ark. neonatal nöbetlerden sonra epilepsi gelişiminde akut tedaviye verilen olumsuz yanıtın anlamlı olduğunu göstermişlerdir ( $p=0.004$ ) (71). Çalışmamızda akut tedaviye yanıtın olumsuz olmasının, epilepsi gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bir risk olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta ortalama Bayley puanlarının her üç gelişim alanında da 70'in altında saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2009 tarihleri arasında başvurmuş, doğumdan sonraki ilk 28 gün içerisinde konvülsiyon geçirme öyküsü olan bebeklerde geçirilmiş nöbetlerin etyolojisi, nörogelişimsel sonuçları ve etki eden risk faktörleri araştırılmıştır.

Etyolojik nedenler konusunda ülkemizde yapılan çalışmalar ve uluslararası yayınlardan elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, obstetrik ve perinatoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde perinatal asfiksini görölme oranının giderek azaldığı ancak YDK'nın en önemli nedeni olmaya devam ettiği görölmektedir. Bu çalışmada da olguların %28.6'sının etyolojisinde perinatal asfiksi saptanmış ve en yaygın nedeni oluşturmuştur. İntrakraniyal hemorajiler ise 37. GH'dan önce doğan ve doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklerde daha yaygın bir neden olarak saptanmıştır.

Çalışmada yer alan 112 olgudan 104 tanesi 23 ile 44. ay arasında görölmüş, ex olan 8 olgunun geçirmiş oldukları nöbetin etyolojisi, risk faktörleri ve son poliklinik muayenede almış oldukları tanılar değerlendirilmiştir. Nörogelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların oranı %36.6, serebral palsi %27.6, epilepsi %35.7 ve global gelişim geriliği %50.8 oranında saptanmıştır. Olguların %40'ı Bayley kognitif ölçekte, %39'u dil ölçeğinde, %44'ü motor ölçekte 70 puan ve altında almışlardır. Etkilenmeyen çocuk oranı diğer çalışmalara göre düşük saptanmakla birlikte nörogelişimsel bozukluk oranları benzerdir.

Etyolojik nedenlerin nörogelişimsel prognozu etkileyen en önemli faktör olması; asfiksi, serebral disgenezi, menenjit, metabolik hastalıklar ve ailevi neonatal nöbetlerle olumsuz prognozun birlikteliği literatürlerle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda etyolojik nedenler (asfiksi, serebral gelişim anomalisi, MSS enfeksiyonu, metabolik hastalıklar), düşük APGAR skoru, normal spontan doğum ile doğma, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, ağır intrakraniyal hemoraji, akut dönemde çekilen EEG'de ağır zemin aktivitesi bozukluğunun saptanması, birden fazla tipte nöbet görölmesi ve miyoklonik nöbet tipi, status epileptikus varlığı, akut tedaviye yanıtın olumsuz olması, kombine anti-epileptik ilaç tedavisi, tedavi süresi ve anne eğitim düzeyinin <8 yıl olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, nöbetin başlama zamanı ve sepsis varlığı ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmadaki sıkıntılardan biri çeşitli yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden, merkezimize tanı ve takip amacı ile sevk edilen bebeklerin arşiv verilerinin bilgisayar ortamında olmaması ve buna bağlı olarak bebeklerin bilgilerine ulaşmakta yaşanan zorluklar oldu. Ayrıca uzun süreli takipte bazı hastaların adres ve telefon bilgilerini güncellememiş ve takiplere uyumunun azalmış olduğu görüldü. Uzun süreli izlem çalışmalarında daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için olgu sayısını arttırmak ve bu amaçla çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ortak veritabanı oluşturmak bu anlamda faydalı olacaktır.

Bu konu ile ilgili literatürlerde insidansın çok geniş aralıklarda verilmesi, klinik nöbetlerin EEG ile doğrulandığı çalışmalarda insidans oranlarının neredeyse yarı yarıya düşmesi, nöbet tiplerinin sıklığı konusunda çalışmalar arasındaki büyük farklılıklar yenidoğan konvülsiyonlarının tanınmasında yaşanan zorluklar ve klinik nöbet tiplerinin hastaları takip eden hekimler tarafından farklı yorumlanabilme ihtimali konusunda ipucu vermektedir. Özellikle preterm bebeklerde epileptik olmayan otomatizmaların yaygınlığı da düşünüldüğünde uzun süreli video-EEG monitörizasyonundan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mümkün olduğunca fazla faydalanılması daha sağlıklı verilere ulaşılmasına yardımcı olacaktır.

Yenidoğan döneminde konvülsiyon nedeni izlenen riskli bebeklerin nörolojik muayenelerinin düzenli aralıklarla yapılması, normalden farklı bir durum saptandığında uygun birimlere yönlendirilmesi nörogelişimsel prognozu olumlu yönde etkileyecektir. Kendi olgularımızda da gördük ki özellikle ağır etkilenmeyen olgularda fizik tedavi ve rehabilitasyon takibinin motor gelişim üzerinde olumlu etkileri olmaktadır. Çocuk gelişim uzmanlarının ve psikologların izlem programlarına dahil edilmesinin özellikle kognitif ve dil gelişimine büyük yararı olacağına inanılmaktadır. Bu izlem sürecinin multidisipliner olarak sürdürülmesi nörogelişimsel sorunlardan en az etkilenen 'birey' sayısının artmasına katkı sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, ed. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia, Penn: WB Saunders, 2008:203-244.
2. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurology* 2003; 29(5): 381-390.
3. Tekgul H, Gauvreau K, Soul G, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270-1280.
4. Özmen M. Yenidoğan konvülsiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatrici* 4. Baskı. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 415-421.
5. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Neonatal seizures. *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 188-209.
6. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. A population based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology* 1995; 45: 724-732.
7. Ronen GM, Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a few year cohort. *Ann Neurology* 1995; 38: 518-519.
8. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, et al. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983; 14: 642-7.
9. Scher MS, Aso K, Beggarly M, et al. Electrographic seizures in pre-term and full-term neonates: clinical correlates, associates brain lesions and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 1993; 91: 128-134.
10. Apak S. Yenidoğan konvülziyonları. *Neonatoloji* 1. baskı 2000; 15: 557-571.
11. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-120.
12. Scher MS. Neonatal seizures classification: a fetal concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 70: 41-57.
13. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485-489.
14. Baumeister FAM, Gsell W, Shin YS, et al. Glutamate in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pridoxine. *Pediatrics* 1994; 94: 318-321.

15. Sanchez RM, Jensen FE: Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia* 2001; 42: 577-585.
16. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatrics Res* 2001; 49: 320-325.
17. Sanchez RM, Jensen FE. Modeling hypoxia-induced seizures and hypoxic encephalopathy in the neonatal period. *Models of Seizures and Epilepsy* 2006; 220-32.
18. Staley K, Smith R, Schaack J, et al. Alteration of GABA-A receptor function following gene transfer of the CLC2 chloride channel. *Neuron* 1996; 17: 543-551.
19. Dhzala VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005; 11: 1205-1213.
20. Holmes GL. Effects of seizures on brain development : Lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1-11.
21. Wirrwil EC, Armstrong EA, Osman LD, et al. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 50: 445-454.
22. Yager JY, Armstrong EA, Jaharus C, et al. Preventing hyperthermia decreases brain damage following neonatal hypoxic-ischemic seizures. *Brain Research* 2004; 1011: 48-57.
23. Baram TZ. Long term neuroplasticity and functional consequences of single versus recurrent early-life seizures. *Ann Neurol* 2003; 54: 701-705.
24. Dreyfus-Brisac C, Peschanski N, Radvanyi MF, et al. Convulsions in neonates. Clinical, electrographic, etiopathogenic and prognostic aspects. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1981 Dec; 11(3-4): 367-78.
25. Wasterlain CG, Shirasaka Y. Seizures brain damage and brain development. *Brain Dev* 1994; 16: 279-295.
26. Wasterlain CG. Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia* 1997; 38: 728-734.
27. Holmes GL, Ben-Ari Y. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Ann Neurol* 2007; 61: 379-381.
28. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-1844.
29. Fenichel GM, Olson BJ, Fitzpatrick JE. Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. *Ann Neurol* 1980; 7: 577-582.



30. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, et al. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 363-368.
31. Mizrahi EM, Kellaway P. *Diagnosis and management of neonatal seizures*, Philadelphia 1998, Lippincott-Raven.
32. Kellaway PM, Mizrahi EM. Neonatal Seizures: Clinical, electroencephalographic, therapeutic and pathophysiologic studies of neonatal seizures. In: Wasterlain CG, Vert P (eds). *New York: Raven Press, 1990; 1-13.*
33. Connell JA, Oozier R, Vries L, et al. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures:diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child* 1989; 64:452-458.
34. Volpe JJ. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008: 217-276.
35. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke* 2007 Feb; 38: 724-730.
36. Perlman JM. Intrapartum hypoxic ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy. *Pediatrics* 1997; 99: 851-859.
37. Soul JS. Intracranial Hemorrhagi. In: Cloherty JP, Eichenvald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 499-517.
38. Khewaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 153-161.
39. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-124.
40. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-762.
41. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives Neurol* 1978; 33: 696-705.
42. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular and miscellaneous. In Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn*. 5th edition. Philadelphia, Penn: WB Saunders, 2008: 483-516.
43. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: germinal matrix- intraventricular hemorrhage of the premature infant. In Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn*. 5th edition. Philadelphia, Penn: WB Saunders, 2008: 517-588.

44. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, et al. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates. Clinical correlates, associated brain lesions and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 1993; 91: 128-134.
45. Glass HC, Banifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008; 122: 299-305.
46. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: Diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14: 759-771.
47. Güngör S, Yalınzoğlu D, Turanlı G, et al. Malformations of cortical development and epilepsy: evaluation of 101 cases. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 131-140.
48. Kovisto M, Blanca-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14: 603-614.
49. Bennett CL, Huynh HM, Chance PF, et al. Genetic heterogeneity for autosomal recessive pyridoxine-dependent seizures. *Neurogenetics* 2005; 6: 143-149.
50. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709.
51. Mizrahi E: Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurol Clin* 2001; 19: 39-54.
52. Guerra MP, Wilson GA, Boylan GB, et al. An unusual presentation of fifth-day fits in the newborn. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 398-401.
53. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst, Ohtahara syndrome;ist overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23.
54. Ohtahara S, Yamotigi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398-407.
55. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsies with predominantly myoklonik seizures. In: Aicardi's *Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia, Lippicott Williams & Wilkins, 2004: 64-66.
56. Şahin F. Yenidoğan Konvülsiyonları. *Sted* 1999; 12: 3-6.

57. Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia. A treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* 2002; 24: 669-674.
58. Rivera S, Villega F, Matis J, et al. Congenital hyperekplexia: five sporadic cases. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 104-107.
59. Hill A. Neonatal Seizures. *Pediatrics in review* 2000; 21; 34-39
60. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico Etiological and EEG Profile of Neonatal Seizures. *Indian Journal of Pediatrics* 2007; 74: 33-37.
61. Almubarak S, Wong P. Long term clinical outcome of neonatal EEG findings. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2011; 28: 185-189.
62. Sheth RD. EEG confirmatory rate in neonatal seizures. *Pediatr Neurolo* 1999; 20: 27-30.
63. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 172-207.
64. Sheth RD, Hobbs GR, Mullet M. Neonatal seizures: incidence, onset and etiology by gestational age. *J Perinatol* 1999; 19(1): 40-43.
65. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizures associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-548.
66. Sirsi D, Nadiminti L, Packard MA, et al. Apneic seizures: A sign of temporal lobe hemorrhage in full-term neonates. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 366-370.
67. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics*. October 2009; 124(4): e580-7.
68. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1996; 98: 175-185.
69. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 105-110.
70. Bye AM, Cunningham CE, Chee KY, et al. Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures. *Peiatr Neurol* 1997; 76: 88-93.
71. Gardias Da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factorr for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 271-277.

72. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, et al. Outcome of neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983; 14: 642-647.
73. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants. Population based survey. *J Child Neurol* 2004; 19: 123-128.
74. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 323-352.
75. Wical BS. Neonatal seizures and electrographic analysis: evaluation and outcomes. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 271-275.
76. Wirrell EC. Neonatal seizures: to treat or not to treat? *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12: 97-105.
77. Lilien LD, Grajwer LA, Pildes RS. Treatment of neonatal hypoglycemia with continuous intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1977; 91: 779-782.
78. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syts Rev* 2004; CD004218.
79. Morton LD, Rizkallah E, Pellock JM. New drug therapy for acute seizure management. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4: 51-63.
80. Mc Dermott CA, Kowalczyk AL, Schnitzler, et al. Pharmacokinetics of lorazepam in critically ill neonates with seizures. *J Pediatr* 1992; 120: 479-483.
81. Riviello JJ. Drug therapy for neonatal seizures. *Pharmacol Rev* 2004; 5: 262-268.
82. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures. A video EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62: 486-488.
83. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, et al. Apneic seizures in the newborn. *Am J Dis Child* 1982; 136: 980-984.
84. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, et al. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG detected neonatal seizures. *Ped Neurol* 2005; 32: 241-247.
85. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10: 323–352
86. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia*. 1998; 39: 545–551.

87. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P. Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-6.
88. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.
89. International League Against Epilepsy, Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
90. Gaegus RA, Vohr BR, Tyson JE, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2009; 124: 112-121
91. Ronen GM, Buckley D, Penney S, et al. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population based study. *Neurology* 2007; 69: 1816-22.
92. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, et al. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology* 2007; 69: 2177-85.
93. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J Ped Neurol* 2011; 15: 222-229.
94. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, et al. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 168-74.
95. Brown JK, Cockburn F, Forfar JO. Clinical and chemical correlates in convulsions of the newborn. *Lancet* 1972; 1: 135-139.
96. Ellison PH, Horn JL, Franklin S, et al. The results of checking a scoring system for neonatal seizures. *Neuropediatrics* 1986; 17: 152-157.
97. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr, et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140(6): 707-12.
98. Holden KR, Mellitis D, Freeman JM, et al. Neonatal seizures I: Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics* 1982; 70: 165-176.
99. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate-report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58: 1726 –1738.

100. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006; 82(12): 827– 835.
101. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004; 114(4): 992–998.
102. Dreyfus- Brisac C, Curzi-Dascalova L. The EEG during the first year of life. In: Reamond A, ed. *Handbook of elektroencephalography and clinical neurophysiology*. Amsterdam. Elsevier 1979: 126-130.
103. Mellitis ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures: II- a multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982; 70: 177-185.
104. Harris R, Tizard JP. EEG in neonatal seizures. *J Pediatr* 1960; 57: 501-520.
105. Rose AL, Lombroso CT. Neonatal seizures states: a study of clinical, pathological and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long term follow up. *Pediatrics* 1970; 45: 404-425.
106. Calciori G, Perlamon JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s: types, etiologies, timing. *Clinical pediatr (phila)* 1988; 27(3): 119-23.
107. Sankar JM, Agarwal R, Deorari A, et al. Management of neonatal seizures. Indian J Pediatr 2010; 77(10): 1129-35.
108. Cornblath M, Schwartz R. Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. *Pediatrics* 1977; 48: 425-430.
109. Griffiths AD. Association of hypoglycaemia with symptoms in the newborn. *Arch Dis Child* 1968; 43: 688–694.
110. Goldberg HJ. Neonatal convulsions- a ten year review. *Arch Dis Child* 1983; 61: 78-79.
111. Keen JH. Significance of hypocalcaemia in neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1969; 44: 356-361.
112. Lombroso CT. Prognosis in neonatal seizures. In: Wasterlain CG (ed). *Status epilepticus. Advances in neurology*. New York: Raven Press 1983; 34: 101-113.
113. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology by gestational age. J Perinatol 1999; 19(1): 40-3.
114. Penney S, Ronen GM, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. J Pediatr. 1999; 134(1): 71-5.

115. Baxter P. Pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures. In: Baxter P (ed). Vitamin responsive conditions in paediatric neurology. London: MacKeith Press; 2001: 109-165.
116. Goutieres F, Aicardi J. Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *Ann Neurol* 1985; 17: 117-120.
117. Rajesh R, Girija AS. Pyridoxine-dependent seizures: a review. *Indian Pediatr* 2003; 40(7): 633-8.
118. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. Interobserver variability in the classification of neonatal seizures based on medical record data. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 120-123
119. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 183–196.
120. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 323–352
121. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia* 1998; 39: 545–551
122. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995; 127: 193- 199
123. Shevell MI. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: Conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1071-1084.
124. Clancy RR, Legido A, postnatal epilepsy after EEG confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 69-76.
125. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19: CD005003.
126. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 631-646.
127. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 165–170
128. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: CD004218.

- 129.** Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures-Effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322: 364-9.
- 130.** Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA for the NICHD Neonatal Research Network Follow-up Study. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-643.
- 131.** Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1139-49.
- 132.** Aschner JL, Walsh MC. Long term outcomes: what should the focus be? *Clin Perinatol* 2007; 37: 205-217.



## 8. EKLER

### EK 1- Hasta bilgileri kayıt formu

KİMLİK BİLGİLERİ		Tarih:	
Adı-Soyadı:		Anne eğitimi	
Doğum Tarihi:		Anne mesleği	
Cinsiyet:		Baba eğitimi	
Protokol No:		Baba mesleği	
Adres:		Tel.no	

Doğum öyküsü: 1. Gebelik haftası: .....		4. Doğum boyu:	
2. Doğum şekli: .....		5. Doğum bç:	
3. Doğum tartısı: .....		6. Perinatal asfiksi:	Yok Var
APGAR	1.dk	5.dk	
resüsitasyon yapılmış mı	evet	hayır	
Annenin tanıları:			
Annenin yaşı:			
Antenatal ilaç kullanımı:			

<b>BEBEK</b>	
konvülziyon kaçınıcı saat/günde saptanmış	
serebral USG yapılmış mı ?	evet hayır
EEG bulgusu	
intraventriküler kanama	evet hayır
Status varlığı	Evet hayır
Nöbetin tipi	
Akut tedaviye verdiği yanıt	
Kullanılan antiepileptikler ve maks dozları İlaçlara bağlı yan etkiler	
saptanmış metabolik sorun var mı?	evet ise hipoglisemi hipokalsemi metabolik hastalık diğer.....
Antikonvülzan tedavi başlanmış mı?	evet ise kaçınıcı günde başlanmış ne kadar süre kullanılmış
Sepsis öyküsü	Evet hayır

## HASTA ÇAĞIRILDIĞINDA

Tarih:	Telefon
Adı-soyadı:	Doğum tarihi:
Kronolojik yaş:	Düzeltilmiş yaş:
Tartı:	Boy

Fizik Muayene:	Bayley: Motor gelişim Dil Kognitif
Nörolojik muayene:	Denver: Kişisel Sosyal: İnce motor: Kaba motor: Dil:
Ek tanı:	
Kullandığı ilaçlar:	

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı :Edibe PEMBEGÜL YILDIZ

Doğum tarihi :25 Mayıs 1982

Doğum yeri :Adana

Medeni hali :Evli

İş Adresi :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul

Yabancı dil : İngilizce

Telefon : 0505 934 30 34

e-mail : [edibepembegul@hotmail.com](mailto:edibepembegul@hotmail.com)

## ÖĞRENİM

Uzmanlık: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü (2006-2012)

Üniversite: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (1999-2005)

Lise: Ahmet Kurttepelı Lisesi, Adana (1996-1999)

## BİLİMSEL YAYIN LİSTESİ

### Makaleler

1. Edibe Pembegül YILDIZ, Ayşe KILIÇ. Çocuklarda Karın Ağrısına Yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Eylül-Ekim 2009; 1: 60-64.

### Poster Sunumları

1. Edibe Pembegül YILDIZ, Işıl ÖZER, Gülден GÖKÇAY, Mübeccel DEMİRKOL. MELAS: Olgu Sunumu. IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi 2007, İstanbul
2. Edibe Pembegül YILDIZ, Işıl ÖZER, Gülден GÖKÇAY, Mübeccel DEMİRKOL. Glikojen Sentetaz Eksikliği: Olgu Sunumu. IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi 2007, İstanbul
3. Edibe Pembegül YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Fatma OĞUZ, Emin ÜNÜVAR, Müjgan SIDAL. Kwashiorker Hastalığı: Olgu Sunumu. Milli Pediatri Kongresi 2008, İzmir
4. Edibe Pembegül YILDIZ, Özlem DURMAZ, Özlem ÖĞRENDİL, Firdevs BAŞ, Emin ÜNÜVAR, Semra SÖKÜCÜ. Kortizol Yetersiliği ve Neonatal Hepatit: Olgu Sunumu. Milli Pediatri Kongresi 2008, İzmir
5. Ceren ÇİFTÇİ, Edibe Pembegül YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Fatma OĞUZ, Emin ÜNÜVAR, Müjgan SIDAL. Tiroid Hormon Direnci: Olgu Sunumu. Milli Pediatri Kongresi 2008, İzmir
6. Edibe Pembegül YILDIZ, Bağdagül YAVAŞ, Ahmet NAYIR. Kronik Böbrek Yetersizliği ile Sonuçlanan Ailevi HÜS Tanılı İki Kardeş: Olgu Sunumu. 32.Pediatri Günleri 2010, İstanbul
7. Edibe Pembegül YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Fatma OĞUZ, Emin ÜNÜVAR, Müjgan SIDAL. Ektodermal Displazi: Olgu Sunumu. 32.Pediatri Günleri 2010, İstanbul

## **BİLİMSEL AKTİVİTELER**

- IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, Düzenleme Kurulu Üyesi
- Edibe Pembegül YILDIZ, Semra AYDURAN, Diana YANNİ, Mübeccel Demirkol. PANEL: Fetal ve Erken Çocukluk Döneminde Beslenme Yaşamı Etkiler mi?

Konu: Anne Sütünü Tamamlayıcı Beslenme. IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, 2007; konuşmacı

## EĞİTİM

1. Neonatal Resüsitasyon Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Ocak 2010
2. Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu. İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Ocak 2007
3. Antibiyotik Kullanım Kursu, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul
4. Yenidoğan Kursu, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul.
5. Pediatik Endokrinoloji: Birlikte Tartışalım Kursları, Tiroid, Obezite, Boy Kısalığı, Erken ve Geç Ergenlik, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul
6. Nörolojik Aciller Kursu, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul
7. EKG Kursu, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul