

Preterm ve Term Bebeklerde Konvülziyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması

Etiology, Clinic and Prognosis of Seizures in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Study

Salih Çağrı Çakır (0000-0001-5761-4757), Rabia Tütüncü Toker* (0000-0002-3129-334X), Nilgün Köksal (0000-0002-6067-3886), Hilal Ozkan (0000-0001-5454-5119), Mehmet Sait Okan*(0000-0002-7155-6634), Fatma Kocael (0000-0002-1787-6872), Gülce Yörük** (0000-0002-3437-3564)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Konvülziyon yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) en sık görülen nörolojik sorunlardandır. Sıklığı ve etiyojisi preterm ve term bebeklerde farklılık göstermektedir. Bu çalışma ile term ve preterm bebeklerde neonatal konvülziyonların özellikleri, nedenleri, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak 01/01/2014-01/09/2019 yılları arasında YDYBÜ’de yatarken neonatal konvülziyon tanısı almış olan veya neonatal konvülziyon tanısıyla YDYBÜ’ne yatırılan preterm ve term hastaların dosya verileri alınarak yapıldı. Nörolojik prognoz göstergesi olarak kaba motor fonksiyon sınıflaması, işitme testi sonuçları, epilepsi oranlarına bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya neonatal konvülziyon tanısı alan 43 preterm, 43 term bebek olmak üzere toplam 86 hasta alındı. Term hastalarda hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (%35), preterm bebeklerde intraventriküler hemoraji (İVH) (%54) en sık etiyojistik faktördü. Preterm bebeklerde subtle, term bebeklerde klonik nöbetler daha sıkı. Konvülziyon başlama zamanı term bebeklerde ilk gün ve 4-7 gün arasında, preterm bebeklerde ise yedi günden sonrası daha fazlaydı ($p<0,05$). Preterm bebeklerde İVH’ye bağlı konvülziyonlar yedi günden sonra, HİE’ye bağlı olanlar ilk gün daha yüksekti ($p<0,05$). Status epileptikus, preterm bebeklerde (%30) term bebeklerden (%9,3) daha fazlaydı ($p=0,015$). İlk tercih antikonvülzan olan fenobarbital tedavisine yanıt term bebeklerde %71, preterm bebeklerde ise %50 idi ($p=0,06$). Çalışmamızda alınan kriterlere (ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon skalası >2) göre kötü prognoz oranları term bebeklerde %52 ($n=16$) ve preterm bebeklerde ise %75’dir ($n=22$) ($p=0,051$).

Sonuç: Neonatal konvülziyon etiyojisinde preterm bebeklerde İVH, term bebeklerde ise HİE ilk sırada bulunmuştur. Yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren hastaların nörolojik gelişimlerinin yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler

Neonatal konvülziyon, yenidoğan, nörolojik sonuçlar, status epileptikus, antikonvülzan tedavi

Keywords

Neonatal seizures, newborn, neurological outcomes, status epilepticus, anticonvulsant therapy

Geliş Tarihi/Received : 14.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 25.04.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0026

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Salih Çağrı Çakır, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: salihcagri@gmail.com

Abstract

Introduction: The seizure is one of the most common neurological problems in neonatal intensive care units (NICU). Its frequency and etiology differ between preterm and term babies. This study aimed to investigate the properties, causes, response to treatment, and prognostic factors of neonatal seizures in term and preterm babies.

Materials and Methods: The files of patients with a diagnosis of neonatal seizure in the NICU between 01/01/2014 and 01/09/2019 were analyzed retrospectively. Gross motor function classification, hearing test results and epilepsy rates were examined for neurological outcomes.

Results: A total of 86 patients (43 preterm and 43 term infants) were included in this study. The most common etiological factors were hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) (35%) in term infants and intraventricular hemorrhage (IVH) in preterm infants (54%). The most common seizure type was subtle seizures in preterm babies and clonic seizures in term babies. The first seizure day was more on the first day and between the 4-7 days in term babies and after seventh days in preterm babies ($p < 0.05$). The onset time of seizures in preterm babies was more after seven days at IVH, and on the first day at HIE ($p < 0.05$). Status epilepticus frequency is higher in preterm (30%) than term (9.3%) ($p = 0.015$). The response rate to phenobarbital treatment was 71% in term infants and 50% in preterm infants ($p = 0.06$). According to the criteria (death, epilepsy, hearing loss, autism and gross motor function scale > 2) in our study, the poor prognosis rates were (52%) in term infants and (75%) in preterm infants ($p = 0.051$).

Conclusion: In the etiology of neonatal seizures, IVH in preterm infants and HIE in term infants were the first. The neurological outcomes of patients who had convulsions in the neonatal period should be followed closely.

Giriş

Konvülsiyonlar yenidoğan bebeklerde en sık görülen nörolojik sorunlardandır (1). Neonatal konvülsiyonlar; beyindeki anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan, genellikle stereotipik kas aktivitesi veya otonomik değişiklikler olarak ortaya çıkan, term bebeklerde doğum sonrası ilk 4 haftada, preterm bebeklerde ise 44. gebelik haftasına ulaşana kadar görülen nöbetlerdir (2). Yenidoğan döneminde ortaya çıkan nöbetlerin klinik olarak saptanması bazı zorluklar içermektedir. Yenidoğanlarda saptanabilen akut semptomatik nöbetler subtle, klonik, myoklonik ve tonik şeklinde kendisini belli edebilirken bazı nöbetler subklinik olup gözden kaçabilir (3). Ayrıca yenidoğanlarda görülen nöbet olmayan paroksizmal hareketler ile ayırımının da yapılması gereklidir (3). Neonatal konvülsiyonların görülme sıklığı, ortaya çıkış zamanı, etiyojisi ve tedaviye yanıtları da term ve preterm bebeklerde farklılık göstermektedir (4). Tüm bunlara rağmen term ve preterm bebeklerin tedavi seçeneklerinde farklılık bulunmamaktadır (5). Yenidoğan döneminde ortaya çıkan nöbetler, yenidoğan beyninin devam eden gelişimi nedeniyle farklı klinik özellikler ve prognostik sonuçlar gösterebilmektedir.

Bu çalışma ile term ve preterm bebeklerde neonatal konvülsiyonların özellikleri, nedenleri, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif olarak 01/01/2014-01/09/2019 yılları arasında YDYBÜ’de yatarken neonatal konvülsiyon tanısı almış olan veya neonatal

konvülsiyon tanısıyla YDYBÜ’ne yatırılan preterm ve term hastaların elektronik dosyalarından hasta verileri alınarak yapıldı. Çalışma için Bölgesel Etik Kurul Komitesinin 2019-15/6 numaralı kararıyla onay alındı.

Hastaların dosyasında; doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, cinsiyeti, kranial görüntülemeleri, laboratuvar değerleri, konvülsiyonu tarif eden notları, kullanılan antikonvülzan ilaçların verileri incelenmiştir. Nörolojik prognoz göstergesi olarak, dosyalardan ulaşılan kaba motor fonksiyon seviyeleri (6), işitme testi sonuçları, epilepsi oranlarına bakılmıştır. Serebral palsy, prenatal, natal veya postnatal nedenler ile immatür beyinde ortaya çıkan ilerleyici olmayan motor yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (7). Serebral palsideki motor yetersizliği tanımlamak ve sınıflandırmak için Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (8). Bu sınıflandırmada işlevsellik 5 seviyeye ayrılmıştır: Seviye 1 düzeydekiler tam bağımsız motor kabiliyete sahipken, seviye 5’dekiler en az fonksiyona sahiptir. Nöbeti aralıklı veya sürekli şekilde 30 dakikadan uzun süren hastalar status olarak değerlendirilmiştir (9,10).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanımlamasında Sarnat ve Sarnat evrelemesi kullanıldı (11).

Semptomatik hipoglisemi tanısı, serum glukoz değerinin ilk 24 saatte 40 mg/dL, 24 saatten sonra ise 50 mg/dL’nin altında olması olarak değerlendirildi (12).

Serum kalsiyum değerinin term bebeklerde 8 mg/dL, preterm bebeklerde 7 mg/dL altında olması hipokalsemi kabul edildi.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı, BOS kültüründe bakteri üretilmesi veya BOS’ta lökosit artışı (preterm bebeklerde $\geq 30/mm^3$, term bebeklerde

≥ 20 /mm³), protein artışı (preterm bebeklerde >150 mg/dl, term bebeklerde >100 mg/dl) ve glukoz düşüklüğü (preterm bebeklerde <20 mg/dl, term bebeklerde <30 mg/dl) saptanması ile konuldu (13).

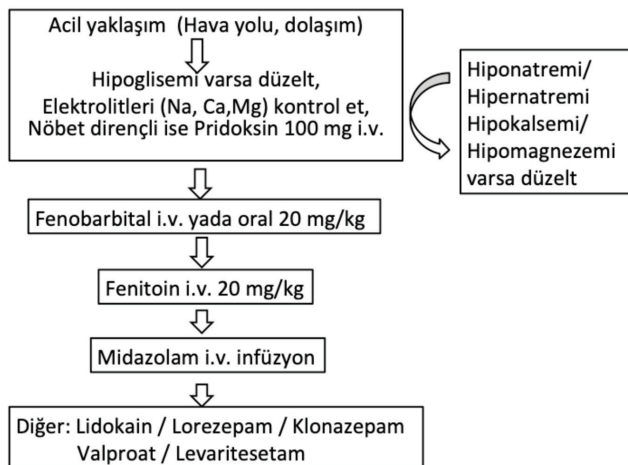
Santral sinir sistemi anomalisi, tromboz ve kanama tanısı kraniyal görüntüleme (ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) sonuçları ile belirlendi.

Çalışmanın yapıldığı sürede YDYBÜ’de neonatal konvülsiyonların tanı ve tedavisindeki standart yaklaşımımızı özetleyen yönetim şeması Şekil 1.’de gösterilmiştir. Tedavi şemasında ilk seçenek antikonvülzan olan fenobarbitalin parenteral formu yurt içinde temin edilemediği için enteral formu kullanılmaktadır. Fenobarbital enteral olarak iyi bir emilime sahiptir (3). Bu nedenle enteral alımında kontrendikasyon olan hastalarda ilk seçenek antikonvülzan olarak, parenteral formu olan fenitoin tercih edilmektedir. EEG ile değerlendirmelerin hepsi interiktal dönemde yapılmaktadır.

Bulguların gruplar arasında karşılaştırılması SPSS (sürüm 23) programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için chi-square testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya neonatal konvülsiyon tanısı alan 43 preterm, 43 term bebek olmak üzere toplam 86 hasta alındı. Hastaların 53’ü (%61) erkek olup, 57’si (%66) sezaryen ile doğmuştu. Hastaların doğum ağırlığı



Şekil 1. Neonatal konvülsiyonların akut tanı ve tedavisindeki standart yaklaşımımızı özetleyen yönetim şeması

ortalama 2290 gr \pm 1125 gr (ortanca 2460; min:610-max: 4410), term bebeklerin doğum ağırlığı ortalama 3265 gr \pm 560 gr (ortanca 3350; min:2080-max:4410), preterm bebeklerin doğum ağırlığı ortalama 1340 gr \pm 590 gr (ortanca 1200; min:610-max:2700), gestasyonel haftası ortanca 34 \pm 5 hafta (36;25-41) olarak saptandı.” yerine “gestasyonel haftası ortalama 34 \pm 5 hafta (ortanca 36; min:25-max:41) olarak saptandı.

Term hastalarda HİE’nin (%35), preterm bebeklerde İVH’nin (%54) en sık etiyolojik faktör olduğu görüldü (Tablo 1). En sık konvülsiyon tipi preterm bebeklerde subtle, term bebeklerde ise klonik nöbetler olarak saptandı (Tablo 2).

Term bebeklerde konvülsiyon tiplerine göre hastaların etiyolojik dağılımı; subtle; n=13 (HİE; n=4, SSS enfeksiyonu, n=3, İVH; n=2, SSS gelişim anomalisi; n=2, bilinmeyen; n=2), klonik; n=14 (HİE; n=7, benign idiyopatik; n=2, SSS gelişim anomalisi; n=1, SSS enfeksiyonu; n=1, hipoglisemi; n=1, metabolik hastalık; n=1, tromboz; n=1), tonik; n=12 (HİE; n=3, İVH; n=2, benign ailevi; n=2, bilinmeyen; n=2, SSS

Tablo 1. Term ve preterm bebeklerin neonatal konvülsiyon etiyolojisi

Konvülsiyon Etiyolojisi	Term, n=43 (%)	Preterm, n=43 (%)	P
İntrakranial kanama	4 (9)	23 (54)	<0,0001
Subdural kanama	1 (2)	-	
Parankimal kanama	3 (7)	-	
İntraventriküler kanama	-	23 (54)	
Evre 4	-	10 (23)	
Evre 3	-	6 (14)	
Evre 2	-	5 (12)	
Evre 1	-	2 (5)	
Hipoksik iskemik ensefalopati	15 (35)	8 (19)	0,088
Santral sinir sistemi gelişim anomalisi	5 (12)	4 (9)	0,725
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	5 (12)	4 (9)	0,725
Hipoglisemi	2 (4,5)	2 (4,5)	0,999
Hipokalsemi	-	1 (2,2)	0,999
Metabolik hastalık	2 (4,5)	-	0,49
Benign idiyopatik	2 (4,5)	-	0,49
Benign ailesel	2 (4,5)	-	0,49
Tromboz	2 (4,5)	1 (2,2)	0,999
Bilinmeyen	4 (9)	-	0,041

gelişim anomalisi; n=1, hipoglisemi; n=1, tromboz; n=1), myoklonik; n=4 (HİE; n=1, SSS enfeksiyonu, n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, metabolik hastalık; n=1) şeklindeydi. Preterm bebeklerde ise konvülsiyon tiplerine göre hastaların etiyolojik dağılımı; subtle; n=13 (İVH; n=7, HİE; n=6), klonik; n=12 (İVH; n=7, SSS enfeksiyonu; n=2, HİE; n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, hipokalsemi; n=1), tonik; n=8 (İVH; n=3, hipoglisemi; n=2, SSS enfeksiyonu; n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, tromboz; n=1), myoklonik; n=10 (İVH; n=6, SSS gelişim anomalisi; n=2, HİE; n=1, SSS enfeksiyonu, n=1) şeklindeydi.

Allta yatan etyoloji ile ilişkili olarak term bebeklerde ilk 24 saatte ve 4-7 gün arasında konvülsiyon görülme oranı, preterm bebeklerde ise 7 günden sonra konvülsiyon görülme oranının diğer gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 3, 4). Preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla anlamlı yüksek oranda status geliştiği saptandı (Tablo 5).

Her iki grup hastada yüksek oranda ilaç tedavisinin gerektiği, tüm hastaların %53'ünde fenobarbital tedavisine yanıt alındığı görüldü. Tüm hastalardaki antikonvülzan ilaç tedavileri şu şekildeydi; fenobarbital 46 (%53), fenitoin 5 (%6), fenobarbital ve fenitoin birlikte 28 (%33), fenobarbital, fenitoin ve valproik asit birlikte 2 (%2), ilaç kullanımı olmayan 5 (%6). Status konvülsiyon gelişen hastaların hepsi (n=17, %19,7) midazolam infüzyonu almıştı.

Tablo 2. Term ve preterm bebeklerde görülen konvülsiyon tiplerinin dağılımı

Konvülsiyon tipi, n=86 (%)	Term, n=43 (%)	Preterm, n=43 (%)	p
Subtle, n=26	13 (30)	13 (30)	0,999
Klonik, n=26	14 (33)	12 (28)	0,639
Tonik, n=20	12 (28)	8 (19)	0,307
Myoklonik, n=14	4 (9)	10 (23)	0,08

Tablo 3. Term ve preterm bebeklerde konvülsiyon başlama zamanı

Konvülsiyon başlama zamanı, n=86	Term, n=43 n (%)	Preterm, n=43 n (%)	p
<24 saat, n=19	15 (35)	4 (9)	0,004
24-72 saat, n=14	8 (19)	6 (14)	0,559
4-7 gün, n=14	11 (25)	3 (7)	0,019
>7 gün, n=39	9 (21)	30 (70)	<0,001

Elektrofizyolojik olarak nöbet aktivitesi görülmeyen ve klinik olarak nöbet tekrarı gözlenmeyen üç hasta ile benign idiyomatik neonatal konvülsiyon düşünülen iki hasta ilaçsız izlenmiştir.

İlaç kullanılmayan 5 term bebek ve ilk seçenek olarak fenitoin kullanılan 5 preterm bebek çıkarıldıktan sonra, ilk seçenek olarak fenobarbitale yanıt oranı; term bebeklerde n=27 (%71) ve preterm bebeklerde n=19 (%50) benzerdi (p=0,06) (Tablo 6).

Term bebeklerden 29'unun, preterm bebeklerden ise 22'sinin olmak üzere toplam 51 hastanın 18-36 aylık aralığındaki kaba motor fonksiyon seviyelerine ulaşılmıştır. Term bebeklerden 31, preterm bebeklerden ise 29 hastanın prognoz göstergelerine ulaşılabildiği olup, çalışmamızda alınan kriterlere (ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon skalası >2) göre kötü prognoz oranları, verilerine ulaşılan hastaların içerisinde; term bebeklerde %52 (n=16) ve preterm bebeklerde ise %75'dir (n=22) (p=0,051). Term ve preterm bebeklerin ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon seviyesini içeren prognoz bilgileri ve morbiditelerin kaba motor fonksiyon seviyesine göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Epilepsi tanılı term bebeklerden ikisinde West sendromu, birinde de erken myoklonik ensefalopati saptanmıştır.

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, sadece klinik olarak tanı almış olan yenidoğan bebeklerin özellikleri incelenmiştir. Literatürde genel olarak neonatal konvülsiyonların preterm bebeklerde term bebeklerden daha sık (10-130/1000'a 1,5-3,5/1000) görüldüğü bildirilmektedir (5). Bizim çalışmamızda term ve preterm bebeklerin sayıları eşit olarak bulunmuştur. Bu durum,

çalışmanın yapıldığı YDYBÜ'nün bölge referans hastanesi olmasından dolayı, konvülsiyon risk faktörlerinin daha fazla olduğu term bebeklerin izlenmesinden kaynaklanıyor olabilir. Neonatal konvülsiyonların bir kısmı klinik bulgu ile tanınmadan EEG bulgusu ile anlaşılabilir (3). Ayrıca preterm bebeklerde subklinik nöbetler term bebeklerden daha fazla (%24'e %14) görülmekte olup bu durum klinik olarak nöbetlerin tanınmasını zorlaştırmaktadır (4). Bu tür bebeklerin saptanarak özelliklerinin ortaya konması ancak prospektif bir çalışma ile sağlanabilir.

Tablo 4. Term ve preterm bebeklerdeki konvülsiyon etiyojisine göre konvülsiyonun ortaya çıkış zamanı

Konvülsiyon etiyojisi	Konvülsiyon başlama zamanı								Term P	Preterm P
	ilk 24 saat, n=19		24-72 saat, n=14		4-7 gün, n=14		>7 gün, n=39			
	Term n=15	Preterm n=4	Term n=8	Preterm n=6	Term n=11	Preterm n=3	Term n=9	Preterm n=30		
İVH	2	-	-	1	2	2	-	20	NA	0,017
HİE	9	4	2	2	3	-	1	2	0,071	<0,001
SSS gelişim anomalisi	1	-	-	1	1	1	3	2	NA	0,266
SSS enfeksiyonu	1	-	1	1	2	-	1	3	0,063	NA
Hipoglisemi	-	-	2	1	-	-	-	1	0,042	NA
Hipokalsemi	-	-	-	-	-	-	-	1	-	NA
Metabolik hastalık	1	-	-	-	1	-	-	-	0,062	-
Benign idiyopatik	-	-	-	-	1	-	1	-	0,191	-
Benign ailevi	-	-	1	-	1	-	-	-	0,057	-
Tromboz	-	-	-	-	-	-	2	1	1	NA
Bilinmeyen	1	-	2	-	-	-	1	-	0,069	-

Tablo 5. Term ve preterm bebeklerde status konvülsiyon etiyojisi

Satatus konvülsiyon etiyojisi	Term, n=4 (%100)	Preterm, n=13 (%100)	p
İntraventriküler hemoraji	1 (%25)	7 (%54)	0,576
Hipoksik iskemik ensefalopati ve perinatal asfiksi	1 (%25)	4 (%31)	0,999
Santral sinir sistemi gelişim anomalisi	1 (%25)	1 (%7,5)	0,426
Metabolik hastalık	1 (%25)	-	0,235
Tromboz	-	1 (%7,5)	0,999
Toplam	4 (%9,3)	13 (%30)	0,015

Bu çalışmaya benzer şekilde düzey 3 YDYBÜ'de yapılan başka bir çalışmada ise neonatal konvülsiyon tanısı alanlar içinde term bebeklerin oranı daha fazla olarak bildirilmiştir (14).

Literatür ile uyumlu şekilde en sık görülen etiyojik faktörlerin, term bebeklerde HİE (%35), preterm bebeklerde ise İVH (%54) olduğu görüldü (3). Yine term ve preterm bebekleri içeren bir çalışmada neonatal konvülsiyonların en sık sebebi olarak perinatal asfiksi (%28,6) ve intrakraniyal kanama (%17) bildirilmiştir (15). Konvülsiyon geçiren preterm bebeklerde intrakraniyal kanama sıklığının term bebeklerden istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Term bebeklerde ise etiyoji saptanamayan (%9)

bebeklerin daha fazla olduğu görüldü.

Bir bebekte farklı konvülsiyon tipleri birlikte görülebilmektedir. Ancak baskın olan ve tanınan konvülsiyon tipinin sıklığı değerlendirildiği için literatürdeki çalışmalarda bildirilen sıklıklar farklılık göstermektedir. Bir çalışmada hem term hem de preterm bebeklerde en sık subtile nöbetlerin gözlemlendiği bildirilmiştir (14). Bu çalışmada ise en sık görülen konvülsiyon tipi preterm bebeklerde subtile, term bebeklerde ise klonik nöbetler şeklindeydi. Ancak term ve preterm bebeklerde görülen konvülsiyon şekilleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Farklı bir çalışmada ise benzer şekilde term bebeklerde en sık klonik nöbetler bildirilmiştir (16). Term ve preterm bebeklerde konvülsiyon etiyojisi ile konvülsiyon tipi arasında tam bir ilişki ortaya konamamıştır.

Konvülsiyon başlama zamanının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldüğü günler, term bebeklerde ilk gün ve 4-7 gün arasında, preterm bebeklerde ise 7 günden sonrası olarak saptandı. Literatürde de uyumlu olarak, konvülsiyon başlangıç zamanı term bebeklerde daha erken bildirilirken preterm bebeklerde daha geç olarak bildirilmektedir (5). Konvülsiyon etiyojisine göre konvülsiyonun ortaya çıkış zamanına baktığımızda; İVH olan preterm bebeklerde 7 günden sonra, HİE olan preterm bebeklerde ise ilk gün konvülsiyon başlama

oranının istatistiksel olarak daha yüksek daha olduğu görüldü. Konvülsiyon geçiren HİE'li term bebeklerin çoğununun (%93) nöbetinin ilk 7 gün içerisinde başladığı görüldü. Ayrıca hipoglisemi nedeniyle konvülsiyon saptanan term bebeklerin hepsinin nöbeti 24-72 saat içerisinde başlamıştı. Literatürde de HİE nedeniyle olan konvülsiyonların daha erken başladığı, kanama, inme ve enfeksiyon nedeniyle oluşan konvülsiyonların ise daha geç ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (3,4,14,16). Preterm bebeklerde İVH'ye bağlı nöbetlerin ilk gün ortaya çıkabileceği gibi çoğunlukla doğumdan 2-7 gün sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (4). Özellikle, kanamaya bağlı nöbetler parankimal enfarktüs ile ilişkiliyse daha geç ortaya çıkmaktadır (4).

Tablo 6. Term ve preterm bebeklerde etiyolojiye göre fenobarbitale yanıt oranları

İlk seçenek fenobarbital kullanan hastalar	Fenobarbitale yanıtı	Fenobarbitale yanıt yetersiz	P
Preterm bebekler (n=38)	n=19 (%50)	n= 19 (%50)	
İVH (20)	9	11	0,516
HİE (7)	4	3	0,676
SSS anomalisi (3)	2	1	0,547
SSS enfeksiyonu (4)	-	4	NA
Hipoglisemi (2)	2	-	0,486
Hipokalsemi (1)	1	-	0,999
Tromboz (1)	1	-	0,999
Term bebekler (n=38)	n=27 (%71)	n=11 (%29)	
HİE (15)	11	4	0,802
İVH (4)	2	2	0,564
SSS anomalisi (5)	3	2	0,615
SSS enfeksiyonu (5)	4	1	0,999
Hipoglisemi (2)	1	1	0,501
Metabolik hastalık (2)	1	1	0,501
Benign ailevi (2)	2	-	0,999
Tromboz (2)	2	-	0,999
Sebep bulunamadı (1)	1	-	0,999

*Tedavi almayan 5 term bebek ve ilk seçenek olarak fenitoin alan 5 preterm bebek çıkarıldı. İVH: İntraventricüler hemoraji, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, SSS: Santral sinir sistemi

Status görülme sıklığının preterm bebeklerde (%30) term bebeklerden (%9,3) daha fazla olduğu görüldü. Literatürde bildirilen status sıklığı status tanımındaki değişikliklere bağlı olarak %8 ile 43 arasında değişiklik göstermektedir (10). Status konvülsiyon etiyolojisinde; İVH, HİE, SSS gelişim anomalisi, metabolik hastalık ve tromboz olduğu görüldü. Ancak term ve preterm bebekler arasında status etiyolojisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bir çalışmada da benzer şekilde status konvülsiyon etiyolojisinde sırasıyla en sık HİE (%36), intrakranial kanama (%27), enfeksiyonlar, kalıtsal metabolik hastalık ve serebral malformasyonlar bildirilmiştir (10).

Tüm yenidoğanlarda antikonvülzan tedavide birinci tercih olarak fenobarbital kullanılmaya devam etmektedir (3). Çalışmamızda ilk tercih antikonvülzan olan fenobarbital tedavisine %53 oranında yanıt alındığı görüldü. Fenobarbitale yanıt oranı term bebeklerde (%71) preterm bebeklere (%50) göre daha fazlayken aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,06). Böylece preterm bebeklerde daha fazla olmak üzere tüm bebeklerin yarısından fazlasının ikinci bir antikonvülzan tedaviye

Tablo 7. Term ve preterm bebeklerin prognozları ve morbiditelerin kaba motor fonksiyon seviyesine göre dağılımı

Term bebeklerin prognoz sonuçları

Kaba motor fonksiyon seviyesi (n=29)	Epilepsi* (n=10)	İşitme kaybı* (n=1)	Otizm* (n=1)	Ölüm* (n=2)
1# (17)	1		1	
2% (3)	3			
3 (0)	-			
4 (3)	1			
5 (6)	5	1		

Preterm bebeklerin prognoz sonuçları

Kaba motor fonksiyon seviyesi (n=22)	Epilepsi* (n=12)	İşitme kaybı* (n=2)	Otizm* (0)	Ölüm* (n=7)
1# (6)		1		
2% (8)	5	1		
3 (3)	2			
4 (3)	3			
5 (2)	2			

Term ve preterm bebeklerin sonuçlarını karşılaştıran istatistiksel analiz sonuçları; *P=0,2, #p=0,026, %p=0,025, *NA

ihtiyaç duyduğu görülmektedir. Literatürde de tek başına verilen fenobarbital veya fenitoin ile ancak bebeklerin yaklaşık yarısında nöbetlerin kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir (3,5). Yenidoğanın nörolojik maturasyonuna göre değişkenlik gösteren klor kanallarındaki farklılıklardan dolayı, gama-aminobütirik asit sistemi üzerinden etki eden ilaçların etkinliği değişkenlik göstermekte ve azalabilmektedir (4,5). Çalışmamızda, fenobarbitalin parenteral formuna erişimdeki zorluklar nedeniyle, beslenmenin kontrendike olduğu durumlarda fenobarbital yerine fenitoin ilk tercih olarak kullanılmıştır. Ayrıca ilk tedavi seçeneğine yüksek yanıtızlık oranlarından dolayı literatürde farklı tedavi seçenekleri arayışları ve uygulamaları bildirilmektedir. Bu bağlamda literatürde, etkinliği ve güvenilirliği yeterince değerlendirilmemiş olsa da, hem enteral hem de parenteral formu olan levatirasetam kullanım sıklığının arttığı bildirilmektedir (3,5). Term yenidoğanlarda ilk tedavi seçeneği olarak fenobarbital ve levatirasetam kullanılan gruplarda, 18-24 ayda, benzer nörolojik gelişimsel sonuçlar olduğu bildirilmiştir (17). Term ve preterm yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinde ilk basamak olarak levatirasetamın kullanılması güvenli ve etkili bulunurken aynı zamanda birinci yıldaki nörolojik izlem sonuçlarının da olumlu olduğu görülmüştür (18). Ayrıca levatirasetamın ikinci basamak konvülsiyon tedavisinde kullanıldığı term ve preterm bebeklerin incelendiği bir çalışmada da, levatirasetamın fenobarbitale yanıtız hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (19). İlk tedavi seçeneği olarak fenobarbital ve levatirasetamın, çoğunluğu term yenidoğanlarda karşılaştırıldığı randomize, kontrollü farklı bir çalışmada; konvülsiyonu kontrol altına almada fenobarbital tedavisi anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur (20). Çalışmamızda, hastaların verilerinin incelendiği dönem içerisinde kliniğimizde uygulanan neonatal konvülsiyon tedavisindeki standart yaklaşım protokolüne göre levatirasetamın tercih sırası daha geride olup; incelenen hastaların hiçbirisinde kullanımı olmadığı için levatirasetam kullanımının klinik sonuçları değerlendirilememiştir.

Preterm ve term bebeklerde etiyolojik faktörleri de göz önünde bulunduran yeni antikonvülzan tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Etiyolojiye göre antikonvülzan tedaviye yanıt durumuna baktığımızda, SSS enfeksiyonu olan preterm bebeklerin hepsinde tek başına fenobarbital

tedavisinin yetersiz kalması dışında, term ve preterm bebeklerin etiyolojiye göre fenobarbitale yanıt oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde fenobarbital tedavisinin HİE'ye bağlı konvülsiyon üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da HİE sıklığı daha fazla olan term bebeklerdeki fenobarbitale yanıt oranının preterm bebeklerden daha fazla olmasının nedeni, bu olabilir. Ancak istatistiksel olarak tedaviye yanıt oranlarını etkileyen etiyolojik farklılıklar ortaya konamamıştır.

Prognoz açısından ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm oranları ve kaba motor fonksiyon skala puanları değerlendirilmiştir. Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı tüm hastaların ayrıntılı nörolojik prognozları değerlendirilememiş ve kaba motor fonksiyon skalalarına ulaşamamıştır. Bundan dolayı preterm ve term bebeklerin genel kötü prognoz oranları tam olarak ortaya konarak kıyaslanması yapılamamıştır. Ancak ortaya konabilen prognoz göstergelerine bakıldığında preterm ve term bebeklerde işitme kaybı, epilepsi, kaba motor fonksiyon seviyeleri ve ölüm oranlarının benzer olduğu görüldü. Preterm bebeklerin kontrol grubu olmadığı için, preterm bebeklerde konvülsiyon durumunun kaba motor fonksiyon skalası üzerine olan etkisi prematürelikten bağımsız olarak incelenememiştir. West sendromu, erken miyoklonik ensefalopati ve otizm gelişimi sadece term bebeklerde görülmüştür. Çalışmamızda alınan kriterlere göre kötü prognoz oranları preterm bebeklerde term bebeklerden daha yüksek (%75'e %52) olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Neonatal konvülsiyon hastalarının incelendiği bir çalışmada; hastaların %27,6'sında serebral palsi geliştiği, %35,7 epilepsi insidansı olduğu, hastaların yaklaşık yarısında bir veya daha fazla alanda gelişimsel gecikme olduğu ve en yaygın nörolojik bozukluğun global gelişim gecikmesi (%50,8) şeklinde olup kötü sonuçların gebelik yaşı veya doğum ağırlığı ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (15). Literatürde ise nörolojik prognoz göstergesi olarak kullanılan parametreler çalışmalar arasında farklılık gösterebilmekte ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (22). Ancak hem term hem de preterm bebeklerde konvülsiyon görülmesi durumunda mortalite ve morbidite oranları artmaktadır (5,22). Prospektif çalışmalar, morbiditeleri ve nörolojik prognoz incelemelerini daha ayrıntılı yapılabilme imkanı

sağlamaktadır. Kötü prognoz kriterleri hastaların hepsinde değerlendirilemediği için prognostik faktörler ortaya konamamıştır. Literatürde ise çeşitli çalışmalarda, status, prematüre doğum, düşük apgar skoru, enfeksiyon, ileri evre İVH, derin gri cevher ve beyin sapı hasarı; kötü prognostik faktör olarak değerlendirilen parametreler içerisinde yer almıştır (4,10,22). Bir çalışmada nörolojik prognozu etkileyen en önemli faktörler; etiyoloji, Apgar skoru, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, EEG bulguları, neonatal status epileptikus, kraniyal görüntüleme bulguları, antiepileptik tedavi tipi/süresi ve akut tedaviye yanıt olarak bulunmuştur (15).

Kaba motor fonksiyon skoru değerlendirilebilen term ve preterm bebeklerde skoru yüksek olanlarda eşlik eden diğer morbiditelerin arttığı görüldü. Ancak vaka sayısı istatistiksel açıdan yeterli güç oluşturacak sayıya ulaşamadığı için hipotez testleri kullanılmadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif bir çalışma olması ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle, hastaların tümünde nörolojik prognoz ve prognozu etkileyen faktörler net olarak ortaya konamamıştır.

Sonuç

Özetle neonatal konvülsiyon etiyolojisi preterm ve term bebeklerde oldukça farklılık göstermekte olup preterm bebeklerde İVH ilk sırada iken term bebeklerde HİE ilk sırada bulunmuştur. Yenidoğan döneminde geçirilen konvülsiyonlarda morbidite oranı yüksek olup, hastaların nörolojik gelişimlerinin yakın takip edilmesi gerekmektedir. Tekli fenobarbital tedavisine yanıt oranı preterm bebeklerde term bebeklere göre oldukça düşüktür.

Prognostik faktörlerin ortaya konabilmesi için ve özellikle fenobarbitale yanıtızsızlık oranı yüksek olan preterm bebeklerde yeni tedavi stratejilerinin değerlendirildiği randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bölgesel Etik Kurul Komitesinin 2019-15/6 numaralı kararıyla onay alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
2. Al-Naddawi MN, Hameed NN, Kadum MJ, Nebal M. Clinical types and possible etiologies of neonatal seizures: A hospital based study. *J Fac Med* 2011;53:1-5.
3. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates : Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:1-8.
4. Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:191-6.
5. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, Corsello G, Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: A review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr* 2018;44:1-7.
6. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
7. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-6.
8. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:292-6.
9. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:441-8.
10. Pavlidis E, Spagnoli C, Pelosi A, Mazzotta S, Pisani F. Neonatal status epilepticus: Differences between preterm and term newborns. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:314-9.
11. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):32-44.
12. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Yeşiltepe G, et al. Management of hypoglycemia in newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):224-33.
13. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):88-100.
14. Nair BK, Sharma J, Chaudhary S. Clinicoetiologic Profile of Neonatal Seizure in a Newborn Care Unit of a Tertiary Care Teaching Hospital in Northern India. *J Clin Neonatol* 2020;9:27-31.
15. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, Eraslan E, Aydın N, Çalışkan M, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012;47:186-92.
16. Taksande AM, Vilhekar K, Jain M, Lakra M. Clinico-Biochemical Profile Of Neonatal Seizures. *Pediatr Oncall J.* 2005;2:68.
17. Arıcan P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, Gencpınar P, Cavusoglu D, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure.* 2020;80:71-4.

18. Kanmaz S, Altun Köroğlu Ö, Terek D, Serin HM, Simsek E, Dokurel Cetin İ, et al. Efficacy of levetiracetam as first line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg* 2020 May 18. doi: 10.1007/s13760-020-01366-7.
19. Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, Ayanoğlu M, Duman N, et al. Intravenous levetiracetam for treatment of seizures in term and preterm neonates. *J Pediatr Neurosci* 2020;15:15-20.
20. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020;145:e20193182.
21. Meyn DF Jr, Ness J, Ambalavanan N, Carlo WA. Prophylactic phenobarbital and whole-body cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2010;157:334-6.
22. Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:218-22.