

## Yenidoğan Konvülsiyonları: Nedenleri ve Tedavi\*

S. Şebnem Kılıç<sup>\*</sup>, Nilgün Köksal<sup>\*\*</sup>, Mehmet Okan<sup>\*\*</sup>

**ÖZET.** Yenidoğan konvülsiyonları beyin fonksiyonlarındaki bir bozukluğun en önemli ve en sık görülen klinik belirtilerindedir. Bu çalışma Kasım 1994 ve Aralık 1995 tarihleri arasında yenidoğan konvülsiyonu tanısı ile kliniğimize yatırılan 45 yenidoğana kapsamaktadır. Hepsi miadında olan bu bebeklerin 30'u erkek (% 67), 15'i kızdı (% 33). Ortalama gestasyonel yaş  $39.6 \pm 1.3$  hafta (38-42), ortalama doğum ağırlıkları  $3280 \pm 544$  gramdı (2200 - 4500). Yenidoğan konvülsiyon tiplerinden en sık klonik konvülsiyona rastlandı. Olguların % 60'ı (27 olgu) ilk konvülsiyonlarını 0-72 saatte geçirirken, % 40'ı (18 olgu) 72. saatten sonra geçirdi. Etiyolojide perinatal asfiksi ve enfeksiyon % 67'lik bir oranı oluşturmaktaydı. Yalnızca fenobarbital ile 37 olguda (% 82) tedaviye yanıt alınırken, 8 olguda (% 18) iki veya daha fazla antikonvülzan ilaç kullanıldı.

**Anahtar Kelimeler .Yenidoğan .Konvülsiyon.**

### Neonatal Seizures: Causes and Results of Treatment

**SUMMARY.** Neonatal seizures are the most significant and frequent clinical sign of brain dysfunction in the neonate. This study reports neonatal seizures observed in 45 neonates from November 1994 to December 1995. All of them were full-term babies. Thirty patients (% 67) were males, 15 (% 33) were females. Mean gestational age was  $39.6 \pm 1.3$  weeks (38-42), mean birth weight was  $3280 \pm 544$  grams (2200 - 4500). Clonic seizure was the most frequent type. Seizures started in 27 cases (% 60) during the first 72 hours whereas in 18 cases (% 40) they occurred after the third day. Perinatal asphyxia and infection represented % 67 of the etiologic factors in our cases. Seizures were controlled by only phenobarbital in 37 infants (% 82) as a monotherapy. Eight patients (% 18) received two or more drugs.

**Key Words .Neonate .Seizure.**

Yenidoğan konvülsiyonları nörolojik disfonksiyonun en sık görülen belirtilerinden biridir. Konvülsiyon sıklığı 2500 gramın üzerinde ağırlığa sahip olan bebeklerde % 2-14 olarak bildirilirken, 2500 gramdan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise bu oran % 20'dir<sup>1</sup>. Günümüzde tanımı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Volpe klinik gözlem ile tanı konmasını önerirken (klinik konvülsiyon), Mizrahi ve Kellaway EEG ile korelasyon gösteren hareketleri konvülsiyon olarak yorumlamaktadırlar<sup>1,2</sup>. Etiyolojik faktörler arasında başta hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olmak üzere intrakranial kanamalar (İKK), metabolik bozukluklar, doğumsal gelişim kusurları, enfeksiyonlar gibi çeşitli patolojiler yer almaktadır<sup>3</sup>. Yenidoğan konvülsiyonları irreversibl beyin hasarına neden olabilir. Deneysel çalışmalarda erken postnatal dönemde meydana gelen

konvülsiyonların DNA miktarını etkileyerek beyin hücre sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmektedir<sup>4</sup>. Bu nedenle yenidoğan konvülsiyonlarının erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Bu çalışmada bir yıllık süre içinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalına yenidoğan konvülsiyonu ön tanısıyla yatırılan olguların özellikleri literatür bilgileri gözden geçirilerek sunuldu.

### Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma Kasım 1994 - Aralık 1995 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde gerçekleştirildi. Klinik

\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

olarak en az bir konvülsiyon geçirdiği kabul edilen miadında doğan, yaşları 1 ile 28 gün arasında değişen 45 yenidoğan (30 erkek, 15 kız) çalışma kapsamına alındı. Olguların perinatal döneme ait ayrıntılı öyküleri alındı. Hastaların cinsiyeti, gestasyon yaşı, doğum tartıları, konvülsiyonların başlama zamanı, tipi ve etiyojik faktörleri, aile öyküsü kaydedildi.

Konvülsiyon tanısı klinik gözlem ile konuldu. Olgulardaki tanı kriteri Volpe tarafından tanımlanan üç aşamalı klinik gözleme dayandırıldı<sup>1</sup>. a) Dıştan uyarı ile aktive olmaması, b) Pasif dirençle durdurulamaması, c) Otonom bulguların tabloya eşlik etmemesi durumunda gözlenen proksimal olayın epileptik bir nöbet olduğunu karar verilerek çalışma kapsamına alındı. Konvülsiyon tipleri subtle, myoklonik (fokal, multifokal, generalize), tonik (fokal, generalize) ve klonik (fokal, multifokal) olmak üzere başlıca dört grup altında irdelendi.

Antikonvülsan tedavi olarak fenobarbital, clonazepam, difenilhidantoin kullanıldı. Tedavide ilk seçenek fenobarbital 20 mg/kg yükleme dozu (IV) ve 3-5 mg/kg/gün idame dozu ile devam edildi. Fenobarbitale yanıt vermeyen olgularda clonazepam 0.01-0.02 mg/kg/saat sürekli infüzyon veya fenitoin 10 mg/kg yükleme (IV), 5-7 mg/kg/gün idame dozunda kullanıldı.

Hastalar stabilize olduktan sonra EEG'leri kaydedildi. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden transfontanel ultrason, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanıldı.

Metabolik sebep açısından olguların kan şekeri, sodyum, kalsiyum, magnezyum değerlerine bakıldı. Hemogram, kan kültürü, beyin omurilik sıvısı, hücre sayımı, biyokimya ve kültür ile infeksiyöz nedenler araştırıldı.

### Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 45 yenidoğanların 30'u erkek (% 67), 15'i kız (% 33) idi. Gestasyon yaşları 38-42 hafta arası olup, ortalama  $39.6 \pm 1.3$  haftaydı. Doğum tartıları 2200-4500 gram arasında ortalama  $3280 \pm 544$  gramdı. Konvülsiyon 27 olguda (% 60) ilk 72 saatte gözlenirken; 18 olguda (% 40) 72. saatten sonra saptandı (Tablo: I). Onbir hastada (% 24) subtle, 17 hastada (% 38) klonik, 14 hastada (% 31) tonik ve 3 hastada (% 7) myoklonik tipte konvülsiyon görüldü (Tablo: II).

Konvülsiyon nedenleri sıklık sırası ile hipoksi (22 olgu), enfeksiyon (8 olgu), multifaktöriyel (5 olgu), hipokalsemi (3 olgu), hipoglisemi (4 olgu) ve kanama (3 olgu) şeklindeydi. Hipoksi konvülsiyon sebepleri arasında birinci sırayı almaktaydı (Tablo: III).

**Tablo: I-** Konvülsiyon sebeplerinin başlama zamanına göre dağılımı (n = 45)

Konvülsiyon Nedeni	Konvülsiyonun Başlama Zamanı			
	İlk 72 Saat		72 Saatten Sonra	
	n	%	n	%
Perinatal Asfiksi	16	59.2	6	33.3
Enfeksiyon	2	7.4	6	33.3
Hipoglisemi	4	14.8	-	-
Hipokalsemi	2	7.4	1	5.5
İKK*	1	3.7	2	11.1
Multifaktöriyel	2	7.4	3	16.6

\* İKK: İntrakranial kanama

**Tablo: II-** Olguların konvülsiyon tiplerine göre dağılımı

Konvülsiyon Tipi	n (45)	%
Klonik		
Fokal	5	11.1
Multifokal	12	26.6
Tonik		
Generalize	10	22.2
Fokal	4	8.8
Myoklonik		
Multifokal	2	4.4
Generalize	-	-
Fokal	1	2.2
Subtle	11	24.4

**Tablo: III-** Olguların konvülsiyon sebeplerine göre dağılımı (n = 45)

Konvülsiyon Nedeni	n	%
Hipoksi	22	48.8
Enfeksiyon	8	17.7
Hipokalsemi	3	6.6
Hipoglisemi	4	8.8
İntrakranial kanama	3	6.6
Multifaktöriyel	5	11.1

Görüntüleme yöntemlerinden BBT 26 olguda (% 58), MRG ise 6 olguda (% 13) elde edildi. Bunlardan 17'sinde hipoksik değişiklikler, 2'sinde intraventriküler kanama, 1'inde subdural kanama, 2'sinde hidrosefalus saptanırken 10'u normal bulundu. Vital bulgular stabilize olduktan sonra 36 olguya EEG çekilebildi. Yedi olgu stabilize olmadan eks olduğu, 2 olgu başka hastaneye sevk edildiği için EEG'leri çekilemedi. EEG çekilenlerden 17'sinde belirgin patoloji saptanırken 19'u normal bulundu. Bütün hastaların tedavisinde antikonvülsan ilaç kullanıldı. Sadece fenobarbitalle 37 olguda (% 82) yanıt alınırken; 8 olguda (% 18) nöbetler iki veya daha fazla antikonvülzanla tedavi edilebildi. Mortalite oranı % 16 (7 olgu) olarak kaydedilmiş olup eks olan olguların tanıları beşi ağır perinatal asfiksi ve ikisi menenjit olmak üzere 7 olgunun kaybı ile mortalite oranı % 16 idi.

### Tartışma

Yenidoğan döneminde görülen konvülsiyonlar etiyoloji, klinik bulgular, tedavi ve prognoz bakımından diğer yaştaki konvülsiyonlardan büyük farklılıklar gösterir. Aynı hastada bile farklı görünümde belirebilir. Yenidoğan konvülsiyonlarının kliniğinin bu kadar çeşitli olmasının nedeni bu yaşta serebral korteksin hem fizyolojik hem de morfolojik matürasyonunun tamamlanmamış olmasından kaynaklanır. Konvülsiyon nörolojik bir hastalığın veya fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir<sup>5</sup>. Klinik belirtileri oldukça değişik olup, disorganize ve sıklıkla müphemdir. Yenidoğan konvülsiyonlarının tanınmasındaki güçlük nedeniyle etiyolojinin saptanması ve uygun tedavinin başlanması gecikebilir. Konvülsiyonların karakterizasyonunun saptanması ve sınıflandırılması en doğru eşzamanlı video-EEG monitörizasyonu ile sağlanır<sup>2</sup>.

Yenidoğan döneminde konvülsiyon nedenleri çok çeşitlidir. Özellikle ilk üç günde oluşan konvülsiyonların nedenleri daha sonra oluşanlardan farklılık gösterir. Buna dayanarak yenidoğan konvülsiyonları etiyolojilerine göre ilk üç günde ve üç günden sonra oluşanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu ayırım kesin bir sınıflama olmamakla birlikte etiyolojik yaklaşımlarda kolaylık sağlanması açısından yararlıdır. Hipoglisemi, HİE, İKK, ilaç toksisitesine bağlı konvülsiyonlar ilk 72 saatte ortaya çıkarken; enfeksiyon ve kalıtsal metabolik hastalık gibi nedenlere bağlı konvülsiyonlar 3. günden sonra

görülürler<sup>6</sup>. Bizim 45 olguluk serimizde HİE tanılı 22 olgudan 16'sı ve hipoglisemik nöbet geçiren 4 olgudan 4'ü de ilk 72 saatte konvülsiyon geçirmiştir. İlk 72 saat içinde en sık konvülsiyon nedeninin HİE (% 49) olduğu dikkati çekmektedir. Gerek miad gerekse prematür bebeklerde sık karşılaşılan bir konvülsiyon nedeninin HİE olduğu bilinmektedir. Bu tür konvülsiyonlar hemen her zaman doğumu izleyen ilk üç gün içinde, hatta 2/3'ü ilk 24 saatte ortaya çıkar.

Intrakranial kanama sonrası görülen konvülsiyonlarda genellikle yaşamın ilk üç günü içinde görülürler. İntraventriküler kanamada jeneralize tonik özellikte nöbetlere rastlanırken, subdural kanamalarda fokal tipte nöbetler görülür<sup>7</sup>. Birinde subdural kanama diğer ikisinde ise intraventriküler kanama olmak üzere üç olgumuzda İKK saptandı. İkisinde kanama nedeni doğum travması iken, bir olgudaki kanamadan venöz tromboz nedeniyle uygulanan heparin tedavisinin sorumlu olduğu düşünüldü.

Hipoglisemi yenidoğan döneminde prognozu ciddi olarak etkileyen ve kalıcı beyin zedelenmelerine yol açabilen önemli bir konvülsiyon nedenidir. Konvülsiyon genellikle ilk üç günde görülür. En sık düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, prematürelere ve diabetik anne bebeklerinde rastlanır. Perinatal asfiksi, İKK, sepsis, menenjit hipoglisemiye eğilimi arttıran diğer durumlardır. Klinik belirti gösteren hipoglisemik bebeklerin 1/4'ünde konvülsiyon görülür<sup>8</sup>. Hipoglisemik konvülsiyon geçiren bir olguda hipoglisemi nedeni adrenal yetmezlik, bir olguda sepsis, bir diğerinde ise diabetik anne çocuğu olmasıydı.

Hipokalsemi metabolik nedenler arasında ön sıralarda yer almaktadır. Erken hipokalsemiye bağlı ve ilk üç günde görülen konvülsiyona en sık olarak prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebekler, diabetik anne bebekleri, gebelik toksemisi olan anne bebekleri veya asfiktik bebeklerde rastlanır. Geç hipokalsemik nöbetler ise 4-10. günler arasında görülür. Son yıllarda anne sütü ile beslenmenin yaygınlaşması ile bu tür konvülsiyonların sıklığı azalmıştır<sup>9</sup>. Volpe'nin serilerinde konvülsiyonlu bebeklerin % 13'ünde hipokalsemiye hipogliseminin eşlik ettiği, sadece hipokalseminin % 3 olguda konvülsiyon sebebi olduğu bildirilmiştir<sup>1</sup>. Olgularımızdan ikisinde hipokalsemi ve hipoglisemi bir arada görülmüş olup, ağır perinatal asfiksiye maruz kalmışlardı. Sadece hipokalsemik nöbet geçiren bebeklerin oranı % 6 olarak bulundu. Tüm doğumların uygun koşullarda yapılabildiği ülkelerde yenidoğan sepsisi veya menenjiti yenidoğan konvülsiyonlarının en fazla % 5-10'unu oluşturmak-

tadır<sup>3</sup>. Bu tür hastalarda konvülsiyonlar intra-uterin enfeksiyonlarda daha erken dönemde görülebilmekle birlikte hemen daima 4. günden sonra belirir<sup>6</sup>. Bizim olgularımızda sepsis ve menenjit oranı % 18 olarak bulunmuş olup, bunların 3/4'ü 72 saatten sonra konvülsiyon geçirmiştir.

Daha az görülen diğer konvülsiyon nedenlerinden konjenital serebral anomaliler yenidoğan konvülsiyonlarının % 5-10'unu oluşturmaktadır. Bazı ülkelerde yenidoğan konvülsiyonlarının etiolojisinde önemli yer tutan ilaç kesilmesi sendromlarına ülkemizde çok nadir rastlanmaktadır. Bir diğer yenidoğan konvülsiyon türü de 5. gün konvülsiyonlarıdır. Etiolojisinde geçici bir çinko veya bakır eksikliği üzerinde durulmaktadır<sup>10</sup>. Yukarıda sözü geçen tanılar olgularımızda saptanmadı.

Serimizdeki konvülsiyon tipleri incelendiğinde en fazla klonik nöbetlerin varlığı dikkati çekmektedir. Ritmik ve saniyede 1-3 atımlık bu yavaş hareketler sıklıkla EEG'de simultane epileptik aktivite ile birliktedir<sup>2</sup>. Daha çok HİE ve metabolik hastalıklarda görülen bir konvülsiyon tipidir. Klonik konvülsiyon geçiren 17 olgumuzun 9'unda sebep hipoksi idi. Fokal klonik konvülsiyonlarda çoğu kez altta fokal serebral infarkt gibi lokalize lezyon bulunmaktadır. Fokal klonik konvülsiyon geçiren 5 olgudan 2'sinin EEG'sinde fokal bulguya rastlanmış olup; EEG bulgusu olan olguların CT'sinde fokal iskemik alanlara rastlanmıştır. Multifokal klonik konvülsiyonlar bir ekstremiteden diğerine gelişi güzel atlayan klonik kasılmalardır ve daha çok miadındaki yenidoğanlarda görülmekte olup prematürelere nadirdir. Kendi olgularımızdan 9'u multifokal klonik konvülsiyon geçirmiş olup, bunların tanısı HİE (3 olgu), sepsis (4 olgu), İKK (1 olgu) ve hipokalsemi (1 olgu) şeklindeydi.

Yenidoğan döneminde az görülen ancak prognozu kötü olan myoklonik konvülsiyonlar generalize, fokal ve multifokal olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Olgularımızda % 6 oranında bu tipte konvülsiyona rastlandı. Yenidoğan döneminde görülen konvülsiyonu taklit eden durumlardan (jitterines, myokloni vb.) ayırt edilmesi gereklidir<sup>11</sup>.

"Subtle" tip nöbetler olgu serimizde tüm konvülsiyon tipleri arasında % 24 oranında görüldü. Çok değişik şekiller gösteren ve klinik olarak tanınması güç konvülsiyonlardır. Yenidoğanda olağan olmayan periyodik, stereotipik olaylar karşısında her zaman konvülsiyon akla gelmelidir. Klinikte en sık rastlanan görünümleri göz açıp kapama, nistagmus, oral otomatizmalar

(çiğneme, dil çıkarma), apne, hiperpne, el ve ayaklarda kürek çekme, pedal çevirme benzeri hareketlerdir<sup>1</sup>. Olgularımızda en sık gözlenen hareket türü ekstremitelerde otomatizmaları şeklindedir.

Tonik konvülsiyonlar alt ve üst ekstremitelerde tonik ekstansiyon şeklinde belirir. Bu tür konvülsiyonlar genellikle HİE ve İKK'lı olgularda görülür. Kendi serimizde ikinci sıklıkta göze çarpan (14 olgu, % 31) konvülsiyon tipidir. HİE'li olgular bunların % 42'sini oluşturuyordu.

Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinde ilk seçenek fenobarbitaldir. Literatürde % 77-85 oranında sadece fenobarbitalle yanıt alınabileceği bildirilmektedir<sup>12,13</sup>. Fenobarbital tedavisinde 20 mg/kg yükleme dozundan sonra yanıt alınamayanlarda kan düzeyi 40 µg/ml'ye ulaşana kadar 5 mg/kg'lık ara dozlar önerilmektedir. Bu düzeye ulaşılmasına rağmen yanıt alınamıyorsa ikinci bir antikonvülzanın eklenmesi söz konusudur<sup>14</sup>. Biz de kendi yenidoğan ünitemizdeki tüm konvülsiyonlu olgularda birinci seçenek olarak fenobarbitali kullandık. Sadece fenobarbitalle yanıt alınan olgu sayısı 37 (% 82) iken; diğer olgular iki veya daha fazla antikonvülzan almaktaydı.

Bu çalışmada servisimize bir yıl içinde başvuran konvülsiyonlu yenidoğan olgular gözden geçirildi. Sonuç olarak bu olgularda literatürle uyumlu olarak erken yenidoğan konvülsiyonlarına (ilk 72 saatte) daha sık rastlandığı ve etiolojisinde ise en sık olarak HİE'nin yer aldığı görüldü.

Dr. S. Şebnem KILIÇ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi  
Pediatrik İmmunoloji Ünitesi  
Tel: (312) 310 35 45 / 1170 - 1172  
ANKARA

## Kaynaklar

1. Volpe JJ: Neonatal Seizures: Current concepts and revised classification. Pediatrics 84: 422-428, 1989.
2. Mizrahi EM, Kellaway P: Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology 37: 1837-1844, 1987.
3. Volpe JJ: Neurology of the Newborn. Chapter 6, 3<sup>rd</sup> Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp 211-259.
4. Wasterlain CG: Neonatal seizures and brain growth. Neuropadiatrie 9: 213-228, 1978.
5. Freeman JM: Neonatal seizures, in Swaiman KF, Wright FS eds: The Practice Pediatric Neurology, Vol 2, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: CV Mosby, 1982, pp 1064-1070.
6. Brain AW, Wiznitzer M: Seizures, in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Neonatal-perinatal Medicine (5<sup>th</sup> ed) Vol 2, St Louis: Mosby Year Book, 1992, pp 729-734.
7. Tsiantos A, Victorin L, Relier JP et al: Intracranial hemorrhage

- in the prematurely born infant. Timing of clots and evaluating of clinical sign and symptoms. J Pediatr 85: 854-859, 1974.
8. Lilien LD, Grajwen LA and Pildes RS: Treatment of neonatal hypoglycemia with continuous intravenous glucose infusion J Pediatr 91: 779-782, 1977.
  9. Cockburn F, Brown JK: Neonatal convulsions associated with primary disturbance of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. Arch Dis Child 48: 99-108, 1973.
  10. Calciolani G, Perlman JM: Seizures in neonatal intensive care unit of the 1980s. Types, etiologies, timing. Clin Pediatr (Phila) 27: 119-123, 1988.
  11. Radvanyi-Bouvet MF, Vallecalle MH: Seizures and electrical discharges in premature infants. Neuropediatrics 16: 143-148, 1985.
  12. Gilman JT, Gal P et al: Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. Pediatrics 83: 674-678, 1989.
  13. Painter MJ and Alvin J: Choice of anticonvulsants in the treatment of neonatal seizures, in Wasterlain CG and Vert P: Neonatal seizures. New York, Raven Press, 1990, pp 459-461.
  14. Painter MJ: Neonatal seizures, in Swaiman KF (ed): Pediatric Neurology Principles and Practice. Vol 2, The CV Mosby Company, 1989, pp 429-438.