

Yenidoğan Konvülsiyonları: Etiyolojisi, Tipleri, Başlama Zamanı*

Özgen ERALP**
Ergün ÇİL***

ÖZET

Ocak 1988 ile Ağustos 1989 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 160 yenidoğan konvülsiyonlu olgu incelendi. Amacımız yenidoğan konvülsiyonunun etyolojisini, klinik tiplerini ve etyoloji ile başlama zamanı arasındaki ilişkiyi saptamaktı. Olgularımızda en sık görülen etken % 38 ile Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE) idi. Bunu % 26 ile menenjit ve sepsis gibi enfeksiyonlar izliyordu. Klinik tipler içinde en sık subtle tip (% 40), ikinci olarak multifokal klonik tip (% 32) görülmekteydi. Tüm konvülsiyonların % 45'inin ilk iki gün içinde başladığı ve bunların da % 75'inde HİE'nin neden olduğu belirlendi. Enfeksiyonlara bağlı nöbetlerin % 75'inin ise 4. günden sonra başladığı bulundu.

SUMMARY

Neonatal Seizures: Etiology, Clinical Patterns and the Time of Initiation

Between January 1988 and August 1989, 160 neonates with seizures were diagnosed and treated. The aims of the study were to determine the distribution of clinical seizures types and causative factors and the relation between etiology and

* XXXIII. Milli Pediatri Kongresi'nde tebliğ edilmiştir. 8-12 Ekim 1989, Bursa.
** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

the time of onset of the seizures. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) was the most common cause (38 %). Infections such as meningitis and sepsis followed HIE with the rate of 26 %. Subtle (40 %) and multifocal clonic seizures (32 %) were the most common seizure types. 45 % of all seizures occurred in the first 2 days of life. More over, 75 % of all seizures in the first 2 days were related in HIE. 75 % of the seizures with infections were seen after the fourth day of life.

Yenidoğan konvülsiyonları deyimi hayatın ilk 28 günü içinde görülen konvülsiyonlar için kullanılır ve yenidoğanın en sık görülen, en dramatik nörolojik bulgusudur¹⁻⁵. Tanı koymak zor olabilir ve genellikle klinik olarak konur⁶⁻⁸. İnsidansı çeşitli kaynaklarca her 1000 canlı doğumda 1.5-14 arasında ortalama 5 olarak verilmektedir⁹⁻¹¹. Etiolojide ilk sırayı Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE) alırken diğer etkenlerin sırası ve oranlarının çeşitli yayınlarda farklı olduğu görülmektedir^{1-4,9-11}.

Bu çalışmamızda kliniğimizde görülen yenidoğan konvülsiyonlarının etyolojilerini, klinik tiplerini ve başlama zamanı ile ilgisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine konvülsiyon geçirme yakınması ile getirilen veya kliniğimizde başka bir nedenle yatmakta iken konvülsiyon geçiren 0-28 günlük olgular çalışmaya alındı. Ayrıntılı olarak anamnezleri alındı ve mümkün olduğunda doğuma ait kayıtlar incelendi veya başka yataklı tedavi kurumlarından sevk edilenler için ayrıntılı epikriz istendi. İlk olarak kan şekeri, serum elektrolitleri, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri alındı. BOS incelendi. Mümkün olanlarda kranial ultrason, BBT ve EEG tetkikleri yapıldı.

Klasik bilgilere ve literatüre göre yenidoğan konvülsiyonunun başlıca etkenleri olan, HİE, hipoglisemi, hipokalsemi, sepsis, menenjit, hiperbilirubinemi, 5. gün konvülsiyonları, gelişimsel beyin anomalisi ve intrakranial hemoraji aşağıda gösterilen kriterlere göre saptandı:

HİE: Doğum Apgarı, 1. dakikada 3'ün altında ve 5. dakikada 6'nın altında oluşu; resüsitasyona gerek duyulması ve destekleyici nörolojik muayene bulgularının olması⁵.

Hipoglisemi: Kan şekerinin prematürelde 20 mg/dl'nin, miadında doğanlarda 30 mg/dl'nin, gestasyonel yaşına bakılmaksızın 3 günlükten büyük olan bebeklerde 40 mg/dl'nin altı hipoglisemi kabul edildi^{1,5,12}. Bu olgularda hipogliseminin düzeltilmesiyle konvülsiyonun tekrarlamaması halinde konvülsiyon hipoglisemiye bağlandı.

Hipokalsemi: Miadında doğanlarda 8 mg/dl, prematürelde 7.5 mg/dl'nin altında olan ve kalsiyum tedavisi ile konvülsiyon durdurulabilenlere hipokalsemi tanısı kondu^{1,5,12}.

Sepsis: Klinik bulgularla birlikte kan kültüründe bakteri üreyen ve başka sorumlu etken bulunmayan olgularda konvülsiyon sepsise bağlandı².

Menenjit: Lomber Ponksiyonda 32 hücre/mm³ bulunması, BOS'ta % 60'dan fazla polimorf görülmesi ve/veya BOS kültüründe üreme olması ile neonatal menenjit tanısı kondu¹.

Hiperbilirubinemi: İndirekt bilirübin seviyesinin 20 mg/dl'nin üzerinde olmasıyla ve hastada gelişte veya daha sonra kernikterus belirtilerinin görülmesiyle belirlendi¹¹.

5. gün konvülsiyonu: Hayatın 4-6 günleri arası başlaması, başka bir neden bulunamaması ve konvülsiyonların kısa sürede kesilmesi ve tekrarlamamasıyla kondu⁴.

Gelişimsel beyin defekti ve intrakranial hemoraji: Kranial US ve BBT ile tesbit edildi.

Eğer konvülsiyona neden olabilecek birden fazla sebep varsa en önemlisi ve en mantıklısı etken olarak kabul edildi. Örneğin hipoglisemisi veya hipokalsemisi de olan HİE'li bebeklerde inatçı konvülsiyon mevcutsa etken HİE olarak kabul edildi.

Nöbetlerin klinik tipleri Volpe'nin önerdiği klasifikasyona göre şu şekilde yapıldı^{1-5.11.12}.

1- Müphem nöbet (Subtle, Amorf): Paroksimal göz hareketleri (gözlerin jerkiyle veya jerksiz olarak fiksasyon veya deviasyonu), ağız, dil, dudak hareketleri, ekstremitelerde pedal çevirme ve kürek çekme hareketleri ve apne.

2- Mültifokal klonik nöbet: Ekstremitelerin birlikte olan veya düzensiz olarak yayılan klonik kasılmaları.

3- Fokal klonik nöbet: Bir ekstremitenin veya aynı taraftaki iki ekstremitenin lokalize kasılması.

4- Generalize tonik nöbet: Tüm ekstremitelerin tonik ekstansiyonu veya fleksiyonu.

5- Myoklonik nöbet: Üst ve/veya alt ekstremitelerin senkron bir veya birkaç simetrik kasılması ile karakterize idi.

Bu tanımlara uyan 160 bebek çalışmaya alındı. Tedavileri primer etyolojiye göre düzenlendi ve supportif tedavileri yapıldı. Antikonvülsan olarak fenobarbital ilk seçilen ilaç oldu.

BULGULAR

Olgularımızın 90'ı erkek (% 56), 70'i kız (% 44) ve erkek/kız oranı 1.3/1 idi. 65 olgu (% 41) konvülsiyon geçirdiği gün, 71 olgu (% 44) ise konvülsiyon başladıktan ortalama 2.9 ± 3.8 gün sonra getirildi. 24 olgu ise (% 15) çeşitli nedenlerle kliniğimizde yatmakta iken konvülsiyon geçirdi. Olgularımızın % 77'si

miadında, % 23'ü erken doğmuştu (< 37 hf), % 11'i ise düşük doğum ağırlıklı idi. Olgularımızın % 34'ü 2500 gramın altında idi.

HİE, konvülsiyon nedenleri arasında % 38 ile ilk sırayı alıyordu. Ancak 6 hastada doğum travması, 6 hastada hipoglisemi, 3 hastada hipo/hipernatremi, 3 hastada intrakranial kanama ve 1 hastada hipokalsemi HİE'ye eşlik etmekte idi (Tablo: I).

Tablo: I - Yenidoğan Konvülsiyonlarının Etiyolojileri ve Gestasyon Yaşına Göre Dağılımı

Etiyoloji	Tüm Bebekler		Term		Prematüre	
	n	%	n	%	n	%
HİE	60	38	49	40	11	30
Enfeksiyon						
- N. Menejit	25	16	15	12	10	27
- N. Sepsis	16	10	11	9	5	14
Metabolik Nedenler	31	19	23	19	8	22
Hiperbilirubinemi	8	5	7	7	1	3
5. Gün Konvülsiyonu	6	4	4	3	-	-
Gelişimsel Beyin Def.	4	3	4	3	-	-
Intrakranial hemoraji	4	3	2	2	2	5
Nedeni Bilinmeyen	6	4	4	3	2	5
TOPLAM	160		123		37	
%	100		77		23	

Enfeksiyonlar % 26 ile ikinci sırayı alırken bunların % 61'ini menenjit ve meningoensefalitler, % 39'unu yenidoğan sepsisi oluşturuyordu. Prematürelere enfeksiyona bağlı olarak konvülsiyon görülme oranı miadında doğanlardan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.025$).

Daha sonra % 19 ile metabolik nedenlerin geldiği bulundu. Bunlar içinde hipoglisemi % 77 ile çoğunluğu oluştururken, hipo/hipernatremi % 13'ünü, hipokalsemi % 10'unu teşkil ediyordu.

Hiperbilirubineminin % 5 oranında konvülsiyona neden olduğu ve genellikle Rh veya AB0 uyumsuzluğu olgularında görüldüğü, olguların 1/3'ünde sepsisin de olaya eşlik ettiği saptandı. Bu gruptaki olguların kliniğimize getirildiğinde ölçülen total bilirübin düzeyi ortalama 27.0 ± 5.8 mg/dl, indirekt bilirübin düzeyi ortalama 25.8 ± 5.4 idi. Az görülen diğer etyolojik nedenlerin oranları Tablo: I'de görülmektedir.

Olgularımızda görülen konvülsiyon tipleri içinde müphem tip hem tek tip konvülsiyon geçirenlerde hemde kombine nöbetler geçirenlerde ilk sırayı alıyordu. Genel olarak miadında doğanlarda % 36, prematürelere % 54 oranında gö-

rülüyordu. İkinci olarak sık görülen tip multifokal klonik tip idi ve miadında doğanlarda % 34, prematürelere % 22 oranında görülmüştü. Tablo: II'de görülen konvülsiyon tiplerinin oranları verilmiştir.

Tablo: II - Yenidoğan Konvülsiyon Tiplerinin Dağılımı ve Yüzdeleri

Konvülsiyon Tipleri	Tüm Bebekler		Miadında Doğanlar		Prematüre	
	n	%	n	%	n	%
Subtle (Müphem)	94	40	67	36	27	54
M.F. Klonik	75	32	64	34	11	22
Fok. Klonik	35	15	31	17	4	8
Gen. Tonik	31	13	23	12	8	16
Myoklonik	2	0.8	2	1	-	-
TOPLAM	237	100	187	100	50	100

NOT: Bazı hastalarda birden fazla konvülsiyon tipi birlikte görüldüğünden tablodaki rakamlar hasta sayısından fazladır.

Bazı hastalarda birden fazla konvülsiyon tipi bir arada görülmüş ve bunlar arasında en sık görülenin ise müphem tip + multifokal klonik tip olduğu saptanmıştır (Tablo: III).

Tablo: III- Gestasyonel Yaşa Göre Konvülsiyon Tipleri

Konvülsiyon Tipleri	Tüm Bebekler		Miadında Doğanlar		Prematüre	
	n	%	n	%	n	%
Tek Tip Konv.	97	61	72	59	25	68
Subtle (Müphem)	51	32	33	27	18	49
M.F. Klonik	27	17	22	18	5	13
Fok. Klonik	8	5	7	6	1	3
Gen Tonik	11	7	10	8	1	3
Myoklonik	-	-	-	-	-	-
Kombine Tip Konv.	63	39	51	41	12	32
SUB + MFK	20	13	16	13	4	11
MFK + FK	12	7	11	9	1	3
SUB + G. Tonik	11	7	6	5	5	13
Diğer Tipler	20	12	18	14	2	5

Konvülsiyonun başlama yaşı ile etyolojik nedenler incelendiğinde aralarında kuvvetli bir ilgi olduğu belirlendi (Tablo: IV).

Tablo: IV -Yenidoğan Konvülsiyonlarının Etkenlere ve Günlere Göre Dağılımı

Günler	0-2	3-4	5-7	> 7	Toplam	%
Hipoksik-İskemik Ens.	54	4	1	1	60	38
Enfeksiyon (Sep. + Men.)	3	7	10	21	41	26
Metabolik Nedenler	9	6	7	9	31	19
Hiperbilirubinemi	2	1	4	1	8	5
5. Gün Konvülsiyonu	-	3	3	-	6	4
Gelişimsel Beyin Defekti	-	-	-	4	4	3
İntrakranial Kanama	3	-	-	1	4	3
Nedeni Bilinmeyen	1	-	-	5	6	4
TOPLAM	72	21	25	42	160	100
%	45	13	16	26	100	-

HİE'li olgularda konvülsiyon % 90 ilk 2 gün içinde ortaya çıkıyordu ($p < 0.001$). İlk 2 gün içinde konvülsiyona yol açan etkenler arasında ise % 75 ile ilk sırayı alıyordu ($p < 0.05$).

Enfeksiyonlara bağlı konvülsiyonlar ise % 75 oranında 4. günden sonra görülmekte, 4. günden sonraki etkenler içinde de % 46 ile ilk sırayı almaktaydı ($p < 0.01$).

Metabolik nedenlere ve hiperbilirubinemiye bağlı konvülsiyonlar yenidoğan dönemi içinde yaklaşık olarak homojen dağılmıştı. Beşinci gün konvülsiyonları 3 ila 7 gün arasında görülmüştü. İntrakranial kanamalar ise genellikle ilk iki gün içinde konvülsiyona neden olmuştu.

TARTIŞMA

Yenidoğan konvülsiyonları genellikle yenidoğanın nörolojik hastalıklarının ilk bulgusudur^{5,6,12}. Fakat klinik bulgular yenidoğan döneminde çok değişken, genellikle de gözden kaçabilecek kadar hafif olabilir⁵. Hatta EEG'de tipik elektriksel nöbet görülmesine rağmen klinik olarak nöbet görülmeyebileceği bildirilmektedir⁵⁻⁸.

Yenidoğan konvülsiyonlarının deneysel olarak nöronal nekroz oluşturduğu ve gelişen beyin üzerine direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir^{1,2,6,12}. Bu nedenle konvülsiyon geçiren bebeklerde süratle etyolojinin belirlenerek uygun tedavinin başlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada neonatal konvülsiyonların çeşitli özellikleri incelenerek bu amaca yönelik ip uçları elde etmeye çalıştık.

Olgularımızda ilk etyolojik neden literatüre uyumlu olarak % 38 olguda primer sebep olan HİE idi. Volpe'ye göre HİE % 60-65 civarında, Mizrahi'ye

göre % 46, Bergman'a göre % 58 oranında sorumludur^{3-5.11.12}. Bizim serimizde 2. sırayı enfeksiyonların (sepsis ve menenjitler) aldığı görülmektedir. % 26'lık bu oran Volpe'nin^{3.11} bildirdiği % 10-20 ve Mizrahi'nin⁵ bildirdiği % 17 oranının biraz üzerinde olmasına rağmen, Goldberg⁹ ve Levene'nin¹⁰ bildirdiği % 5'lik orandan 5 kat yüksektir. Bu da muhtemelen ülkemizde sosyo-ekonomik ve kültürel düzeye bağlı olarak neonatal sepsis ve menenjitlerin sık görülmesine bağlı olabilir. Olgularımızda prematürelere enfeksiyona bağlı konvülsiyon görülme oranı miadında doğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.025$). Bu özellik Goldberg tarafından da bildirilmiştir⁹.

Benzer şekilde metabolik nedenler, özellikle de hipoglisemi bizim serimizde % 19 gibi yüksek bir oranda görülürken batı kaynaklı yayınlarda bu oran % 2-10 gibi daha düşüktür^{4.5.9.10}.

Bu özellik gözlemlerimize göre hastaların çeşitli nedenlerle sağlık kuruluşlarına oldukça geç getirilmesine ve önemli bir kısmında bu nedenle hipoglisemi ve elektrolit bozukluğu görülmesine bağlıdır.

Bizim çalışmamızda % 5 olguda hiperbilirübinemiye bağlı konvülsiyon görülmesine ve literatürde hiperbilirübinemili olgularda % 50 oranında konvülsiyon görüldüğü bildirilmesine rağmen batı kaynaklı yayınlarda bu etkeni göremedik². Bunda muhtemel sebep yine kültürel düzeyle ilgili olarak bazı ikterli hastaların bize çok geç getirilmesi idi. Bu gruptaki 8 hastanın kliniğimize getirildiğinde alınan total bilirübin düzey ortalamasının 27.0 ± 5.8 mg/dl oluşu bu savımızı desteklemektedir.

Olgularımızda izlenen konvülsiyon tipleri ve bunların gestasyonel yaşa göre dağılımları incelendiğinde konvülsiyon tiplerinin görülme oranlarının literatürle uygunluk gösterdiği saptandı. Volpe'nin 150 olgudan oluşan serisinde elde ettiği sonuçlara benzer şekilde müphem tip nöbetler hem tek tip nöbetlerde hemde kombine nöbetlerde ilk sırayı alıyordu⁴. Volpe fokal klonik nöbetlerin miadında doğanlarda prematüre doğanlara oranla anlamlı düzeyde fazla görüldüğünü bildirmiştir⁴. Bizim serimizde de fokal klonik nöbetler miadında doğanlarda prematürelere oranla iki kat fazla görülmesine rağmen farklılık anlamlı düzeyde değildi ($0.05 < p < 0.1$).

Konvülsiyonun başlama yaşı ile etyoloji arasındaki en çarpıcı nokta HİE nin % 90 olguda ilk iki gün içinde nöbete yol açması ve ilk 2 gün içinde görülen nedenlerin % 75'ini oluşturmasıydı. Bu ilişkiyi başka yazarlar da bildirmişlerdir^{1-4.11.12}. Enfeksiyonlar ise genellikle birinci haftanın sonlarından itibaren ön plana çıkmaktadır.

Sonuç olarak yenidoğanlarda sık görülen ve muhtemel riskleri nedeniyle oldukça önemli bir nörolojik bulgu olan konvülsiyonla karşılaşıldığında ülkemizde ilk iki gün içinde HİE, 2. günden sonra ise enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar düşünülmeli tetkik ve tedavideki yaklaşımımız da bu yönde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. VOLPE, J.J., HILL, A.: Neurologic Disorders: in Neonatology, Patho-physiology and Management of the Newborn (Ed. Avery G.B.) Third Edition, J.P. Lippincott Comp. Philadelphia 1987, p. 1073-1092.
2. TARBY, T.J., VOLPE, J.J.: Neonatal Seizures: In Textbook of Neonatology (Ed: Robertson NRC) Churchill Livingstone, London, 1986, p. 533-542.
3. VOLPE, J.J.: Perinatal Disorders: in Pediatric Neurology, (Ed: Farmer, T. W.) Third Edition, Harper and Row, Philadelphia, 1983, p. 117-124.
4. CALCIOLARI, G., PERLMAN, J.M., VOLPE, J.J.: Seizures in Neonatal Intensive Care Unit of the 1980s. Types, Etiologies, Timing. Clin. Pediatr. 27:119-123, 1988.
5. MIZRAHI, E.M., KELLAWAY, P.: Characterization and Classification of Neonatal Seizures, Neurology, 37:1837-1844, 1987.
6. CLANCY, R.R., LEGIDO, A.: The Exact Ictal and Interictal Duration of Electroencephalographic Neonatal Seizures, Epilepsia, 28(5):537-541, 1987.
7. BRIDGERS, S.L., EBERSOLE, J.S., MEST, L.R., EHRENKRANZ, R.A., SILVA, C.E.: Arch. Neurol, 43:49-51, 1986.
8. CLANCY, R.R., LEGIDO, A., LEWIS, D.: Occult Neonatal Seizures, 29(3): 256-261, 1988.
9. GOLDBERG, H.J.: Neonatal Convulsions-a 10 Year Review. Arch. Dis. Child. 58:976-978, 1983.
10. LEVENE, M.I., TROUNCE, J.Q.: Cause of Neonatal Convulsions, Arch. Dis. Child. 61:78-87, 1986.
11. BEHRMAN, R.E., VAUGHAN, V.C.: Nelson Textbook of Pediatrics, Thirteenth edition, W.B. Saunders Comp. Philadelphia 1987, p. 1292.
12. PAINTER, M.J., BERGMAN, I., CRUMRINE, P.: Neonatal Seizures-Ped. Clin. N. Am. 33:91-107, 1986.

Prof. Dr. Özgen ERALP
U.Ü. Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı
BURSA