

**Yenidoğan Konvülsiyonları****Newborn Convulsions**Arzu YILMAZ<sup>1</sup>, Hatice TATAR AKSOY<sup>2</sup>, Doğuş VURALLI<sup>3</sup><sup>1</sup> Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Pediatrik Nöroloji, Ankara, Türkiye<sup>2</sup> Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye<sup>3</sup> Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Pediatrik Endokrinoloji, Ankara, Türkiye**ÖZET**

Neonatal dönemdeki konvülsiyonlar medikal acil durumdur. Etiyoloji çeşitlidir. Doğru tanı için hikâye, klinik muayene, laboratuvar çalışması, nörofizyolojik ve nöroradyolojik değerlendirmeler gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Konvülsiyon, neonatal dönem

**ABSTRACT**

Convulsions in the neonatal period are defined as medical emergency. Etiology of the convulsion varies. History, clinical examination, laboratory workout, neuro-physiologic and neuro-radiologic investigations should be performed for the exact diagnosis.

**Keywords:** Convulsion, neonatal period

**Giriş**

Nöbetler yenidoğan döneminde en sık görülen nörolojik problemdir ve hayatın ilk ayında insidansı en yüksektir (1,2). Term bebeklerde nöbet insidansı 1-3/1000 canlı doğum iken, preterm/düşük doğum ağırlıklı bebeklerde termlerden 10 kat fazladır (3). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nöbet insidansı %5.6'dır. Neonatal nöbetlerin 1/3'ü ilk günde, 1/3'ü ilk haftada olmaktadır. Pretermelerde, <1500 gr doğum ağırlığı ve erkek cinsiyet risk faktörü iken term bebeklerde sezeryan ile doğum şekli, genç anne yaşı en çok ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuştur (4,5,6). Term bebeklerde annede diyabet olması ve fetal distresin neonatal nöbet için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (7). Ayrıca periventriküler lökomalazi bağımsız olarak neonatal nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (8,9). Bununla birlikte intrapartum ateş veya enfeksiyon, post term doğum ve anne yaşının >40 olmasının neonatal nöbet riskini arttırdığı saptanmıştır (6).

Yenidoğan konvülsiyonları hızlıca değerlendirilip, tedavi edilmesi gereken tıbbi acil durumdur. Doğru tedavi edebilmek ve ailelere prognoz hakkında tam bilgi

verebilmek için yenidoğan nöbetlerinde altta yatan nedeni araştırmak gerekir. Neonatal nöbetlerin çoğunluğunun reaktif, altta yatan nedene bağlı olduğu hesaplanarak değerlendirilmeli ve spesifik tedaviler verilmeye çalışılmalıdır.

Neonatal dönemindeki nöbetler çeşitlidir. Pretermelerde sıklıkla subtile tipi nöbet olduğundan tanı alması değişkenlik gösterir. Neonatal dönemde elektrografik nöbetler klinik semptomlarla ilişkili değildir. Buna rağmen literatürde tanının EEG (elektroensefalografi) ile değil daha çok klinikle konulduğu belirtilmektedir (2).

Neonatal nöbet spektrumu gestasyonel yaş ile değişmektedir. Aşırı preterm infantta intrakranial kanama ön planda iken term yenidoğanda hipoksik iskemik ensefalopati ve perinatal arteriyel inme sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerle araştırma planları hastanın gestasyonel ve postnatal yaşı göz önüne alınarak yapılmalıdır (1,8,10,12).

Tüm hastalarda olduğu gibi, anne ve aile hikâyesi alınmalıdır (Tablo 1). Çünkü hikâye ile etyoloji aydınlatılabilir.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Hatice Tatar Aksoy

Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 532 711 40 54 E-mail: haticetatar@yahoo.com

Geliş Tarihi/ Received: 30.07.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 05.09.2014

**Tablo 1: Anne ve Aile Hikâyesi**

Maternal Hikâye	Nöbetler için kalıtım	Neonatal nöbetler açısından aile hikâyesi
	Maternal hastalık	Preeklampsi Protrombotik hastalıklar Akut veya kronik hastalıklar
	Maternal ilaç kullanımı	Antidepresanlar
	Yasadışı ilaç kullanımı	Alkol Opiatlar Kokain Benzodiazepinler
	Anormal fetal hareketler	İlk ne zaman fark edildi? Ne sıklıkta
	Fetal büyüme	IUGR
Doğum	Fetal kalp monitorizasyonu Kord kan gazı APGAR skoru	İntrapartum asfiksi belirtileri
	Klinik	Nöbetler Başlangıç zamanı Sıklık Semptom tipi (Tonik, Klonik, Miyoklonik, Subtle) Fokal/ Lateralizan Otonomik semptomların birlikteliği (apne, taşikardi, bradikardi, terleme) Bilinç değişikliği Jeneralizasyonu
	Sistemik hastalığın eşlik eden bulguları	Sepsis Sarılık Dolaşım kollapsı

Yenidoğan dönemindeki nöbetlerin prezentasyonu çocuk ve erişkinden farklıdır. Doğru tanım etyoloji hakkında ipuçları verebilir. Klinik olarak nöbetler tonik, klonik, miyoklonik ve subtle olarak kategorize edilmektedir (Tablo 2). Zaman zaman antiepileptik kullanımı ile elektro klinik disosiasyon görülebilmektedir (13,14).

**Tablo 2: İnfantlarda klinik nöbet tipleri. (Volpe ve Evanstan adapte edilmiştir) (1,13,14)**

Nöbet tipi	Rölatif sıklık		Klinik bulgular
	Term	Preterm	
Subtle	%54	%48	Göz kapağı seyirmesi, göz deviasyonu, fikse açık göz, çiğneme, emme, dil hareketleri, pedal çevirme, boks hareketleri, taşikardi, stabil olamayan kan basıncı, apne
Klonik	%23	%32	Ritmik jerkler, bilinç bulanıklığı genelde olur. Fokal nöbetler altta yatan lezyonu işaret edebilir. Multifokal; irregüler ve fragmente
Miyoklonik	%18	%13	Hızlı, izole jerkler jeneralize Fokal, multifokal
Tonik	%5	%7	Jeneralize: üst ekstremitelerde ekstansiyonu, alt ekstremitelerde eşliğinde yumruk yapma Fokal: devamlı ekstremitelerde kasılma

Nöbet şüphesi olan bütün yeni doğanlar detaylı muayene edilmelidir. Nörolojik muayenede bilinç seviyesi, tonus, bakış, vücut postürü, kranial sinirler, derin tendon refleksi ve yeni doğan refleksi bakılmalıdır. Muayene sıklıkla tekrarlanmalı ve değişiklikler not edilmelidir.

Başlangıç laboratuvar testleri tedavi edilmezse beyin hasarına sebep olabilecek enfeksiyon ve metabolik hastalıkları bulmak amaçlı yapılmalıdır. Kan şekeri, elektrolit bozukluğu, kan gazı, amonyak dâhil biyokimyasal analiz yapılmalıdır. CMV ve HSV'a bağlı meningoensefalit hızlıca PCR ile değerlendirilmelidir. Başlangıç testler negatifse, yeni doğan döneminde nöbete neden olabilecek nadir nedenler tetkik edilmelidir.

Pediyatrik nörolog ve metabolizma konsültasyonu ile nadir hastalıklar için araştırma planı yapılabilir. Uygun vakalarda karyotip analizi, TORCH grubu ve oftalmolojik inceleme yapılmalıdır. İlk aşamadaki testler yapıldıktan ve acil testler organize edildikten sonra ideal olarak nörofizyolojik testler yapılmalıdır. aEEG (amplitude EEG) , mümkün olursa 32 kanallı EEG monitorizasyonu yapılmalıdır (15,16). Kranial USG hem noninvaziv, hem de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kolay ulaşılabilir ve intrakranial patolojileri gösterebilen rutin bir tetkiktir. Altta yatan intraventriküler kanama, arteriyel inme, malformasyon ve enfeksiyon için yol gösterici olabilir (17,18).

Beynin yapısal değerlendirmesinde altın standart Beyin MRG (Manyetik rezonans görüntüleme)dir. Bir çok beyin patolojisini (hipoksik iskemik hasar, arteriyel ve venöz inme, menenjit, ensefalit, metabolik hastalıklar ve malformasyonlar), ödem ve inmeyi en iyi gösteren yöntemdir (19). Beyin BT (bilgisayarlı tomografi) MRG nin erişilemediği acil durumlarda kullanılır. Radyasyon maruziyeti nedeniyle acil durumlar dışında kullanılmamalıdır.

## Etyoloji

Obstetrik ve perinatal bakımın artması beyin hasarı spektrumunu değiştirmiştir. Çok aşırı preterm infantların yaşaması, gelişen görüntüleme tekniklerinin artması ile tanı konabilen hastalıkların artması, EEG, aEEG ile riskli popülasyonun monitorizasyonu, hipoksik beyin hasarında nöroprotektif yaklaşımların standardizasyonu etyolojik profili değiştirmiştir (20). Multiple etyolojik faktörlere rağmen hipoksik iskemik ensefalopati, intrakranial kanama ve enfeksiyon ve gelişimsel anomaliler yeni doğan nöbetlerinin %85'ini oluşturmaktadır (tablo 3) (1).

**Tablo 3: Term ve Pretermelerde Nöbet Etiyolojisi (1,20-22)**

Etyoloji	Sıklık	Term	Preterm
Hipoksik iskemik ensefalopati	%40-60	+++	
İntrakranial kanama	%7-18	+	+++
Serebral infarkt	%6-17	+++	++
Serebral malformasyonlar	%3-17	++	+
Menejit/septisemi	%2-14	+++	++
Akut metabolik durumlar	%3-5	++	++
Hipoglisemi	%0.1-5		
Hipokalsemi/magnezemi	%1-4		
Metabolik hastalıklar	%1-4	++	+
Kernikterus	%1	+	++
Maternal ilaç kesimi	%4	++	+
İdiopatik	%2		
Epilepsi sendromları	%1	++	

## Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)

Değişik serilerde term infantlarda nöbetin %40-60 sebebidir. Orta ve ağır HİE tanısı almış hastaların %22-64'ü EEG veya aEEG ile tanı alır. HİE'li hastalarda nöbet varlığı kötü prognoz göstergesidir. Hipoksiye bağlı nöbet genellikle ilk 24 saatte olur, 6 saate kadar bildiren yazılar vardır (23-26). Low ve arkadaşlarının araştırmasında HİE de beyin soğutmanın nöbet sıklığını azalttığı bulunmuştur (27).

## Serebrovasküler Bozukluklar

Yenidoğan dönemindeki nöbetlerin ikinci en sık nedeni serebrovasküler bozukluklardır. Perinatal arteriyel stroke insidansı 20-63/100bin canlı doğumdur. Fokal serebral infarktın en sık nedenleri arteriyel in situ tromboz veya kalp veya plesentadan embolidir. Serebral venöz sinus trombozu sıklıkla sagittal, transvers veya her iki sinüsü de tutar. Bu durum için maternal risk faktörleri: oligohidramniyoz, korioamniotit, membranların prematür rüptürü, preeklampsi, ve 1. dakika APGAR'ın düşük olmasıdır (28,29). Perinatal arteriyel inmenin en sık semptomu nöbetlerdir. Fokal serebral infarktlarda nöbet başlamadan ve ensefalopati oluşmadan önce hasta alerttir. Fokal infarkt şüphesi kranial MRG ile ileri araştırma gerektirir. Fokal infarkt konfirme edilen hastada tromboz risk faktörleri değerlendirilmelidir (27).

### 1. İntraventricüler Kanama

Pretermelerde postnatal 3 günde grade 3 ve 4 kanama nöbet sebebidir. Çalışmalarda 30 haftanın altında en yüksek oranda (%16) bulunmuştur (30). Bu nöbetler sıklıkla birinci haftanın sonunda olur ve genelde parankim enfarktı ile ilişkilidir.

## 2. Subaraknoid/subdural Kanama

Primer subaraknoid kanamalar belirgin klinik bulgu vermez ve uzun dönem sekele neden olmazlar. Term bebeklerde geniş subaraknoid kanamalar genelde hayatın 2. gününde nöbete neden olurlar. Hastaların nöbetler arasında kliniği iyidir. Bu hastaların prognozu da iyidir (1).

Subdural kanamalar %8 oranında asemptomatik olabilir. Travmatik doğuma bağlı geniş subdural kanamalar nöbete sebep olabilir ve prognozları iyidir. Cerrahi tedavi nadiren gerekir (31).

## Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Neonatal nöbeti olan hastaların %5-10'unda santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu olur. En sık neden menenjit'tir. En iyi tanımlanmış viral meningoensefalit etkeni herpes simpleks virustur. Diğer nedenler; Grup B streptokoklar, E. Coli Viruslar, mantarlar ve intrauterin toxoplazmadır (32). Maternal ve neonatal antimikrobiyal tedavideki gelişmeler nöbete neden olan SSS enfeksiyonlarında belirgin azalmaya sebep olmuştur. Ancak nöbeti olan bütün yeni doğanlardan lomber ponksiyon yapılarak enfeksiyon ekarte veya konfirme edilmelidir.

## Kortikal Gelişim Anomalileri

Neonatal nöbetlerin %5-9 nedeni kortikal malformasyonlardır (20,30). Gelişmiş beyin görüntüleme teknikleri ile tanı oranları artmıştır; tüberoskleroz, fokal kortikal displazi, hemimegaensefali, lizensefali, subkortikal bant heterotopisi, periventricüler nodüler heterotopi, şizensefali ve polimikrogr. Barkoviç ve arkadaşları genetik ve gelişimsel sınıflama önermektedirler (33). Bu hastalıkların çoğunun genetik temeli olduğundan ailelere ileriki gebelikler için danışmanlık verilmelidir.

## Geçici Metabolik Nedenler

### 1. Hipoglisemi

Hipoglisemi pretermelerde, gestasyon yaşına göre küçük doğan (SGA) bebeklerde, hasta termlerde ve maternal diabeti olan hastalarda görülebilmektedir. Nöbet akut nörolojik disfonksiyonu gösterdiğinden nörolojik gelişim açısından olumsuzdur. Tekgül ve arkadaşlarının serisinde neonatal nöbetlerin %3 nedeni hipoglisemidir (20).

### 2. Hipokalsemi/hipomagnezemi

Hipokalsemi yeni doğan döneminde erken (2-3 gün), veya geç (1-2 hafta) ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı hipoglisemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA) ve diabetik anne bebeklerinde görülür. Hipokalsemili bebeklerin %1 inde bu nedenle nöbet olur. Geç başlangıçlı hipoglisemi nadirdir ve yüksek fosfor içerikli mama veya inek sütüne bağlı gelişebilir. Ayrıca yeni doğanın geç hipoglisemisi endokrinopatilerle (maternal hiperparatiroidizm), maternal vıatmin D eksikliği veya Di George sendromu ile ilişkili olabilir (1,3). Neonatal nöbetlere neden olan primer hipomagnezemi sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir.

### 3. Hipo/Hipernatremi

Çok aşırı preterm veya aşırı preterm infantlarda sodyum bozuklukları nöbete sebep olabilir. Bu durum kolayca fark edilip, sıvı tedavisi ile düzeltilebilir. Eğer uzun sürerse uzun dönemde nörogelişimsel sorunlara neden olabilir. Geçici hipernatremi term infantlarda yetersiz anne sütü alınımına bağlı olarak gelişir, nadiren nöbete neden olabilir. Ayrıca hipernatremide nöbetler sıklıkla tedavi sırasında çok hipotonik solusyon verilmesi ile de olur (1).

## Doğuştan Metabolik Hastalıklar

Doğuştan metabolik hastalıklar; beslenme bozukluğu, letarji, nöbetler ve hipoglisemi, ketonüri, hiperamonemi gibi biyokimyasal bozukluklarla giden bir grup hastalıktır. Geri dönüşümsüz nörolojik ve kognitif hasarı önlemek için gerekli tedaviyi başlamak için kesin tanı konulmalıdır.

Van Hove ve arkadaşları yeni doğanlarda nöbete neden olan metabolik hastalıkları 3 kategoriye ayırmışlardır (34):

### 1. Nörotransmitter metabolizma bozuklukları

- a) Non ketotik hiperglisinemi
- b) Pridoksin bağımlı epilepsi
- c) Folinik asit cevaplı nöbetler

### 2. Enerji üretim bozuklukları

- a) Privat dehidrogenaz eksikliği
- b) Glukoz transporter eksikliği
- c) Biotidinaz eksikliği
- d) Solunum zinciri bozuklukları: Leigh hastalığı, Alper hastalığı
- e) Sülfid oksidaz eksikliği

### 3. Biosentetik eksiklikler: beyin malformasyonları ve disfonksiyonu

- a) Peroksizomal hastalıklar
- b) Konjenital glikolizasyon eksiklikleri
- c) Kolesterol sentez bozuklukları: Smith-Lemni-Opitz sendromu

#### A) Piridoksin bağımlı nöbetler

Piridoksin bağımlı epilepsi nadir, otozomal resesif bozukluktur ve hayatın ilk günlerinde dirençli epilepsiye neden olur. Bu nöbetler intravenöz piridoksin dakikalar içinde cevap verir ve profilaksi için uzun dönem piridoksin kullanımı gereklidir. Piridoksin kesilmesi ile nöbetlerin tekrarlama ile tanı konabilir. Baxter ve arkadaşları İrlanda ve İngiltere’de sıklığını 1/783000 canlı doğumda olarak bildirmişlerdir (35,36).

Piridoksin bağımlılığı konvansiyonel antikonvülzanlara refrakter, EEGsi bozuk hastalarda ayırıcı tanıda yer almalıdır. Piridoksin bağımlılığından süphelenildiğinde EEG kontrolünde 100-200mg piridoksin intravenöz verilmelidir. Nöbet hemen durur ve EEG birkaç saat için normalize olur (37,38). Etkilenen bebeklerin bir grubunda sadece 2 hafta yüksek doz pridoksin tedavisine cevap verirler. Benzer klinik durum piridoksal 5-fosfat bağımlı nöbetlerde de görülür.

#### B) Non Ketotik Hiperglisinemi

Genellikle erken miyoklonik nöbetler ve ensefalopati ile karakterizedir. (miyoklonus ağırlı uyarın ve taktik stimulusla uyarılır) Akut solunum distressi, periyodik solunum ve koma olur. EEG de burst supresyon patterni görülür (39).

#### C) Glukoz Transporter tip 1 Sendromu

Glukoz transporter tip 1 sendromu hayatın ilk aylarında nöbetlerle başlar, mikstip nöbetler olur. İlk bir yılın sonunda mikrosefali ve ensefalopati olur (40).

## Yenidoğan Döneminde Bulgu Veren Epilepsi Sendromları

### 1. Benign İdiopatik Neonatal konvüzyonlar

Benign idiyopatik neonatal nöbetler sağlıklı yenidoğanlarda hayatın ilk 5 gününde taktik stimulusla başlar. Etyolojisi bilinmemektedir. Nöbetler klonik, sıklıkla parsiyel ve apneiktir. %60 vakada EEG de interiktal teta aktivitesi zeminde görülürken, diğerlerinde EEG normal, fokal, multifokal anomaliler olabilir. İktal kayıtlarda unilateral veya jeneralize ritmik dikenler veya yavaş dalgalar görülebilir. Tedavi gerekmez, nöbetler birkaç günde düzelir. Sonuçları iyidir, artmış minör nörolojik bozukluk riski mevcuttur (41-43).

### 2. Benign familial neonatal nöbetler

Otozomal dominant geçen voltaj kapılı potasyum kanallarını kodlayan genlerde mutasyon (20q13,3 ve 8q24) bildirilmiştir. Hastaların hikâyesinde ilk haftalarında güçlü nöbet hikâyesi vardır. Nöbetler genellikle klonik, bazen apneik speller seklindedir. Nadiren tonik nöbetler tanımlanmıştır. Hastalık kendini sınırlar ve ilk 6 ayda düzelir (1,44,45). Doğumdan, nöbetlerin başlangıcına kadar geçen sürede muayeneler normaldir. EEG ve biyokimya normaldir. Sonuçları iyidir ancak sekonder epilepsi gelişebilir. Hastalarda %10-15 oranında afebril nöbet olabilir ve antiepileptik tedavi gerekebilir (46).

### 3. Benign non familial (idiyopatik) neonatal nöbetler

Hayatın ilk haftasının sonuna doğru ortaya çıkarlar, hastaların muayenesi normaldir. İnteriktal EEG normaldir ve aile hikâyesi yoktur. Genelde 5. günde statusla başlar ve antikonvülzan tedavi ile 2 haftada düzelir (1,45).

## Erken Miyoklonik Ensefalopati

Genellikle doğuştan metabolik hastalıklar ile ilişkilidir ama serebral malformasyonlar da bildirilmiştir. İlk bir ayda başlar ve iktal bulgular; parsiyel ve fragman-te miyoklonus, masif miyoklonus, parsiyel motor nöbetler ve tonik spazmlar şeklinde olabilir.

Zemin aktivitesi 1-5sn lik burst ve 3-10sn lik supresyon periyotları ile karakterizedir. EEG de atipik HİPSARİTMİ görülür. Nöbetler tedaviye dirençlidir, ACTH (adrenokortikotropik hormon) yararlı olabilir. Bütün bebekler nörolojik olarak anormaldir ve 1. yılın sonuna doğru ölümler

Burst supresyon paterni ile erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu)

Başlangıç yaşı hayatın ilk 3 ayında tonik küme şeklinde nöbetlerdir. Parsiyel motor nöbetler olabilir. EEG de hem uykuda, hem uyanıklıkta gerçek burst supresyon patterni görülür. Asimetrik olabilir. Nöbet esnasında desenkronizasyon olabilir. Bu sendrom genellikle serebral malformasyonlarla ilişkilidir. Örn: Aicardi sendromu, porenselali, hemimegaensefali. Nöbetler tedaviye dirençlidir, ACTH nın geçici yararı olabilir. Prognozu kötüdür ama erken miyoklonik ensefalopatiden daha iyidir. İnfantil spazma evaluasyonu sıkır (47).

## Bilinmeyen Nedenler

### Neonatal Kaçınma Sendromu

Neonatal nöbet zannedilen hastaların %2-11inde bildirilmiştir. Sıklıkla antiepileptiklerle tedavi edilirler. Maternal narkotik kullanımı olan bebeklerde olur. Hayatın ilk günlerinde nöbetler olur ve diğer çekilme sendromu bulguları vardır. Erken tanı ile nöbetler önlenir (48).

## Yenidoğan Nöbetlerinde Tedavi

Yenidoğan nöbetlerinde tedavi seçimi ile ilgili randomize kontrollü deneyler sınırlıdır. Nitekim 2004'te Cochrane raporunda yeni doğan döneminde kullanılabilir herhangi bir antiepileptik ile ilgili kanıtlar azdır (49,50). Fenitoin fenobarbital gibi ilk jenerasyon antiepileptikler sınırlı klinik etkilerine ve potansiyel nörotoksitelerine rağmen, çok fazla klinik deneyimleri olduğundan birinci seçenek ilaçlardır (51,52). Tablo 4 de neonatal nöbetlerde sık kullanılan ilaçlar özetlenmiştir.

**Tablo 4: Yeni doğan nöbetlerinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları**

İlaç	Yükleme dozu	İdame
Fenobarbital	20-40mg/kg 20dk da i.v.	5mg/kg/gün
Midazolam	0.05mg/kg 10dk da i.v.	0.15mg/kg/saat (max doz:0.5mg/kg/saat)
Lorazepam	0.05-1mg/kg	
Klonazepam	0.01mg/kg	0.1-0.5mg/kg/gün
Fenitoin	20mg/kg 30dk da i.v.	5mg/kg/gün

*i.v.;* intravenöz

### Fenobarbital

Şüpheli veya kesin tüm nöbetlerin tedavisinde fenobarbital hala ilk seçenektir (11,52,53). Nedeni güvenliği olarak açıklansa da nöronal apoptozis arttırdığına dair kanıtlar vardır (51,52).. Erken posthipoksi- iskemide fenobarbitalin hipotermi nöroprotektif etkisini arttırdığı iddia edilmiştir. Hipotermi sırasında fenobarbitalin farmakokinetik ve dinamiği araştırıldığında 20mg/L plazma konsantrasyonu altında %69 oranında cevapsızlık saptanmıştır (55). Sarkar ve arkadaşları ise profilaktik veya klinik nöbet sırasında alınan fenobarbitalin (hipotermi öncesi) neonatal ölümü azaltmada yararlı etkilerinin olmadığını tespit etmişlerdir (56).

### Midazolam

Midazolam dirençli nöbetlerde kullanılmıştır ve tedavi cevabı %67-80 olarak bildirilmiştir. Castro ve arkadaşları fenitoin ve fenobarbitalle cevap vermeyen 13 hastada midazolam ile nöbet kontrolü bildirmiştir (57,58). Boylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midazolamın lidokainle karşılaştırdığı küçük çalışmada 6 hastanın hiçbirini tedaviye cevap vermemiştir (58).

### Lidokain

Geniş kullanımına olmamasına rağmen dirençli nöbetlerde 2. veya 3. seviye ilaç olarak yararlı olduğuna dair birçok yazı vardır. Tedavi cevapları %70-92 arasında değişmektedir (59-64). Shany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fenobarbital ardından lidokain alan 22 hastanın 17sinde tam veya parsiyel cevap alınmış (59). Kardiyak yan etkileri ile ilgili korkular bu ilacın geniş kullanımını önlemiştir (65). Geçmişte devamlı lidokain infüzyonunda %4,8 oranında kardiyak aritmi bildirilmiştir (66). Tedavi mutlaka yeni doğan yoğun bakım üniterinde kardiyak monitörizasyon ile verilmelidir. Aritmi durumunda ilaç derhal kesilmelidir. Bu ilaç konjenital kalp hastalığı olan ve fenitoin alan hastalarda kullanılmamalıdır (67,68).

**Tablo 5: Term ve preterm hastalarda lidokain dozları**

Lidokain i.v.	Vücut Ağırlığı	Başlan-gıç dozu	İnfüzyon	İlk doz azaltılması	İkinci doz azaltılması
Normotermi sırasında	0.8-2.0kg	2mg/kg 10dk da	5mg/kg/ saat 4 saatte	2.5mg/kg/ saat (4-10saat)	1.25mg/kg/ saat (10-22saat)
	2.0-2.5kg	2mg/kg 10dk da	6mg/kg/ saat 4 saatte	3.0mg/kg/ saat (4-16saat)	1.50mg/kg/ saat (16-28saat)
	2.6-4.5kg	2mg/kg 10dk da	7mg/kg/ saat 4 saatte	3.5mg/kg/ saat (4-16 saat)	1.75mg/kg/ saat (16-28 saat)
Hipotermi sırasında	2.0-2.5kg	2mg/kg 10dk da	6mg/kg/ saat 3.5 saatte	3mg/kg/ saat (3.5-15.5 saat)	1.5mg/kg/ saat (15.5-27.5 saat)
	2.5-4.5kg	2mg/kg 10dk da	7mg/ kg/saat 3.5saatte	3.5mg/kg/ saat (3.5-15.5 saat)	1.75mg/kg/ saat (15.5-27.5 saat)

### Preterm İnfantlarda Neonatal Nöbet Tedavisi

Preterm hastalarda nöbet daha sık görülür, azalan gestasyonel yaşla insidansı artar (5). Term infantlardan daha az EEG ile konfirme edilmiş nöbet görülür. ÇDDA lı bebeklerde yapılan kohort çalışmada klinikte nöbet olarak değerlendirilen olayların kötü nörolojik prognozla ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışmada infantların %22'sinde EEG ile konfirme edilmiş nöbet bulunmuştur. Epileptik nöbet aktivite bulguları term ve preterm hastalarda aynıdır (69). Preterm hastalarda nöbet tedavisi özelliğidir, çünkü hastalar antiepileptiklerin yan etkilerine daha duyarlıdır. Preterm infantlarda yapılmış antiepileptiklerle ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Yayınlanan raporlara göre fenobarbital ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Gelişimin erken safhalarında GABA'nın eksitator rol oynadığı bilindiğinden GABA resöptörleri üstünden etki eden midazolamın kullanımını miyoklonik nöbetlere sebep olabilir (70).

### Yeni Doğan Döneminde Kullanılan Yeni Antiepileptikler

#### 1. Bumetanide

Kısa süreli loop diüretiktir. Amerikada 30 yıldır diüretik olarak kullanılmaktadır (71,72). Nöbetlerin yüksek sıklıkta olması ve standart antiepileptiklere az cevap vermesi yeni doğan döneminde GABA'nın immatür nöronlar üstünde eksitator etki yapması ile açıklanmaktadır. Matür nöronlarda düşük intraselüler klorid konsantrasyonu vardır ve GABA ile indüklenen hiperpolarizasyona yani inhibisyona neden olur. Gelişim sırasında Nöronal klorid gradientinin değişmesi ile eksitator den inhibitör etkiye geçer. Bu geçiş doğumda olur ama beynin değişik bölgelerinde varyasyon gösterebilir; subkortikal bölgeler kortikal bölgelerden daha önce olur (73-76). Yenidoğan ratlarda bumetanide kullanımının intraselüler kloridi azaltarak GABA'nın depolarizan davranışını azaltarak nöronal ateşlemeyi azalttığı bulunmuştur. Bu çalışmalarda fenobarbital ve bumetanidin asfiktik yenidoğanlarda nöroprotektif tedaviye eklenmesinin nöbet kontrolünü arttıracığı düşünülmektedir (75,77-80). Bumetanid kan beyin bariyerini geçti-



ğinden nörogelelim üzerine potansiyel etkileri henüz bilinmemektedir.

## 2. Levitirasetam

Yeni bir mekanizma ile etki eden yeni antiepileptik olan levitirasetam erişkin ve büyük çocuklarda etkinliğı ve güvenliğı ve nerdeyse ideal farmokokinetik karakteristiğı vardır. İntravenöz formu endikasyon dışı olarak yenidoğanlarda kullanılmasına izin vermektedir. Bu ilacın dozu ve doz aralıkları açısından daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarıında immatür beyinde apoptozu arttırmadığı ve sinaptik iletiyi durduğu görülmemiştir (81-87). Neonatal rat modelinde Hipoksik iskemik hasarlı beyin modelinde levitirasetamın hipoksinin indüklediğı nöbetlerde apoptotik hücre ölümünü belirgin olarak azalttığı bulunmuştur (88).

## 3. Topiramet

Büyük çocuklarda 10 yıldır güvenli ve nöbet kontrolünde etkin olarak kullanılmaktadır (89,90). NMDA aktivitesini etkilemeden bazı GABA subünitlerini etkiler. Kainate/glutamat'ın eksitator etkisini antagonize eder. Topiramet ayrıca karbonik anhidrazın bazı izoenzimlerini inhibe eder. Ama bu etkisinin zayıf olduğı, majör etkisinin antiepileptik etki olduğı düşünölmektedir. Ayrıca topiramatin hayvan modellerinde neonatal beyin hasarında nöroprotektif etkisi olduğı bulunmuştur (90-98). Topiramatin nöroprotektif etkisi AMPA aracılıklı, kainat resöptör inhibisyonu ile olur. Ama ayrıca sodyum ve voltaj kapılı Ca kanal inhibisyonu da olur (99-104). Gelişmekte olan beyinde zararlı etkileri bildirilmemiştir (54). Gönüllüler ve epilepsi hastaları üstünde yapılan çalışmalarda topiramatin konuşma bozukluğına neden olduğına dair kanıtlar vardır. Konuşmanın test edilemeyeceğı ilk yıl kullanımı ile ilgili endişeler vardır (105-108). Başka bir çekince de intrauterin topiramet maruziyeti motor gelişme geriliğı, kognisyonda gerilik ve davranış problemlerine neden olmasındır (109).

## Sonuç

Neonatal dönemde beyin maturasyonu hızlı ve hasara açıktır. Böyle hasara açık bir dönemde klinik deneyler yapmak zordur. Ancak geçtiğimiz 25 yılda yapılan klinik deneylerin ışığında ulusal ve uluslar arası kılavuz kitaplar hazırlanmış, tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Süratle yaşa özel antiepileptik ilaçların, hatta kişinin genetik ve hastalığına uygun antiepileptiklerin geliştirilmesi gereklidir. Yapılacak deneylerde yüksek etik standartlar gözetilmelidir.

## Kaynaklar

1. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Neurology of the newborn. Philadelphia: WB Saunders 2008; 203-37.
2. Malone A, Boylan GB, Ryan A, Connolly S. Ability of medical personnel to accurately differentiate neonatal seizures from non-seizure movements. Clin Neurophysiol 2006;117: 1-3.
3. Rennie JM, Boylan GB. Seizure disorders of the neonate. In: Levene MI, Chervenak FA, editors. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2009;698-710.
4. Saliba R, Annegars FJ, Waller DK, et al. Incidence of neonatal seizures in Haris County, Texas, 1992e1994. Am J Epidemiol 1999;150:763-9.
5. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. J Pediatr 1999;134:71-5.
6. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998e2002. J Pediatr 2009;154:24-28.
7. Hall DA, Wadwa RP, Goldenberg NA, Norris JM. Maternal risk factors for term neonatal seizures: population-based study in Colorado, 1989-2003. J Child Neurol 2006;21:795;154:24-28.
8. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for neonatal seizures in very lowbirthweight infants: population-based survey. J Child Neurol 2004;19:123-8.
9. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. J Child Neurol 2006;21:965-70.
10. Glass HC, Sullivan JE. Neonatal seizures. Curr Treat Options Neurol 2009;11:405-13.
11. Clancy RR. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. Pediatrics 2006;117:23-7.
12. Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, Hellstrom-Westas L, Hirtz D, Ferrero DM. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop report. J Pediatr 2008;153:12-5
13. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:70-5.
14. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. Epilepsia 1988;29:256-61.
15. Hellström-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. NeoReviews 2006;7:76-87.
16. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosen I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. London: Informa Healthcare; 2008.
17. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early Hum Dev 2006;82:827-35.
18. Govaert P, Smith L, Dudink J. Diagnostic management of neonatal stroke. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:323-8.
19. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound injury in preterm infants with seizures. J Child Neurol 2009;24:1105-11
20. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics 2006;117:1270-80.
21. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:F88-93.
22. LeveneMI, Trounce JQ. Cause of neonatal convulsions. Arch Dis Child 1986;61:78-9.
23. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Child Neurol 2011;26:724-8.

24. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferreira DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009;155:318-23.
25. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119:912-21.
26. Filan P, Boylan G, Chorley G, et al. The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:504-7.
27. Low E, Boylan GB, Mathieson SR, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:267-72.
28. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:-88-93.
29. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723-9.
30. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset and aetiology by gestational age. *J Perinatol* 1999;19:40-3.
31. Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al. Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2003;362:846-51.
32. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009;36:881.
33. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135(Pt 5):1348-69.
34. Van Hove JLK, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Mol Genet Metab* 2011;104:214-30.
35. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:416-20.
36. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child* 1999;81:431-3.
37. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nature Med* 2006;12:307-9.
38. Been JV, Bok LA, Willemsen MAA, Struys EA, Jakobs C. Mutations in the *aldh7a1* gene cause pyridoxine-dependent seizures. *Arq Neuro-Psiquiatr [online]* 2008;66(2A):288-9.
39. Scher MS, Bergman I, Ahdab-Barmada M, Fria T. Neurophysiological and anatomical correlations in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Neuropediatrics* 1986;17:137-43.
40. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005;7:67-81.
41. Plouin P. Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and non-familial). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey; 1992. 3-11.
42. Dehan M, Gabilan JC, Navelet Y, D'Allest AM. Fifth day fits. *Arch Dis Child* 1982;57:400-1.
43. North KN, Storey GN, Henderson-Smart DJ. Fifth day fits in the newborn. *Aust Paediatr J* 1989;25:284-7.
44. Bellini G, Miceli F, Soldovieri MV, Miraglia del Giudice E, Pascotto A, Tagliatalata M. Benign familial neonatal seizures. 2010 Apr 27 [Updated 2011 Aug 4]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews\_ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington 1993;1993-2010.
45. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epilepsy syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011;33:213-20.
46. Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002;43:2-10.
47. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002;24:13-23.
48. Zelson C, Rubio E, Wasserman E. Neonatal narcotic addiction: 10 year observation. *Pediatrics* 1971;48:178-89.
49. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:4218.
50. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:1240.
51. Bittigau P, Siffringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15089-94.
52. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-9.
53. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005;41:313-6.
54. Glier C, Dzierko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004;187:403-9.
55. Van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:671-9.
56. Sarkar S, Barks JD, Bapuraj JR, et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Perinatol* 2012;32:15-20.
57. Castro Jr C, Hernandez Borges AA, Domenech ME, Gonzalez CC, Perera SR. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64:876-9.
58. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62:486-8.

59. Shany E, Benzaquen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22:255-9.
60. Yamamoto H, Aihara M, Nijima S, Yamanouchi H. Treatments with midazolam and lidocaine for status epilepticus in neonates. *Brain Dev* 2007;29:559-64.
61. Hellstrom-Westas L, Svenningsen NW, Westgren U, Rosen I, Lagerstrom PO. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. II. Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion. *Acta Paediatr* 1992;81:35-9.
62. Malingre MM, van Rooij LG, Rademaker CM, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006;165:598-604.
63. Radvanyi-Bouvet MF, Torricelli A, Rey E, Bavoux F, Walti H. Effects of lidocaine on seizures in the neonatal period: some electro-clinical aspects. In: Wasterlain CG, Vert P, editors. *Neonatal seizures*. New York: Raven Press 1990; 275-83.
64. Rey E, Radvanyi-Bouvet MF, Bodiou C, et al. Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. *Ther Drug Monit* 1990;12:316-20.
65. Vento M, de Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr* 2010;99:497-501.
66. van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr* 2004;163:637-41.
67. Van den Broek MP, Huitema AD, van Hasselt JG, et al. Lidocaine (lignocaine) dosing regimen based upon a population pharmacokinetic model for preterm and term neonates with seizures. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:461-9.
68. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58:542-8.
69. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr* 2010;157:720-5.
70. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46:111-5.
71. Aranda JV, Turmen T, Sasyniuk BI. Pharmacokinetics of diuretics and methylxanthines in the baby. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:55-63.
72. Ward A, Heel RC. Bumetanide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:426-64.
73. Ben Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63.
74. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov RGABA. a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007;87:1215-84.
75. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11:1205-13.
76. Glykys J, Dzhala VI, Kuchibhotla KV, et al. Differences in cortical versus subcortical GABAergic signaling: a candidate mechanism of electroclinical uncoupling of neonatal seizures. *Neuron* 2009;63:657-72.
77. Dzhala VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol* 2008;63:222-35.
78. Sipilä ST, Schuchmann S, Voipio J, Yamada J, Kaila K. The cation-chloride cotransporter NKCC1 promotes sharp waves in the neonatal rat hippocampus. *J Physiol* 2006;573:765-73.
79. Rheims S, Minlebaev M, Ivanov A, et al. Excitatory GABA in rodent developing neocortex in vitro. *J Neurophysiol* 2008;100:609-19.
80. Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini E. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist* 2012;18:467-86.
81. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ., Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68: 402-8.
82. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41:1276-83.
83. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J., N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008;70:607-16.
84. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U., Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69:1751-60.
85. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al., N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66:1654-60.
86. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9861-6.
87. Margineanu DG, Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* 2000;42:281-5.
88. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998;353:191-206.
89. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41: 3-9.
90. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *J Neurosci* 2008;28:7979-90.



91. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol* 2001;50:366-72.
92. Cha BH, Silveira DC, Liu X, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res* 2002;51:217-32.
93. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 2004;46:1097-104.
94. Koh S, Tibayan FD, Simpson JN, Jensen FE. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia* 2004;45:569-75.
95. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1478-87.
96. Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004;35:1460-5.
97. Schubert S, Brandl U, Brodhun M, Ulrich C, Spaltmann J, Fiedler N, Bauer R. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res* 2005;1058:129-36.
98. Zhao Q, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate on cognitive function and activity level following neonatal seizures. *Epilepsy Behav* 2005;6:529-36.
99. Lee SR, Kim SP, Kim JE. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett* 2000;281: 183-6.
100. Edmonds Jr HL, Jiang YD, Zhang PY, Shank R. Topiramate as a neuroprotectant in a rat model of global ischemia-induced neurodegeneration. *Life Sci* 2001;69:2265-77.
101. Follett PL, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004;24:4412-20.
102. Angehagen M, Ronnback L, Hansson E, Ben-Menachem E. Topiramate reduces AMPA-induced Ca<sup>2+</sup> transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem* 2005;94:1124-30.
103. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997;231:123-6.
104. Costa C, Martella G, Picconi B, et al. Multiple mechanisms underlying the neuroprotective effects of antiepileptic drugs against in vitro ischemia. *Stroke* 2006;37:1319-26.
105. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:339-47.
106. Szaflarski JP, Allendorfer JB. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;24:74-80.
107. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. *Eur J Neurol* 2013;20:130-7.
108. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res* 2013 Jan 17.
109. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol* 2012;34:308-11.