

## Nonkonvulsiv Status Epileptikuslu Dört Olgu Sunumu

### Nonconvulsive Status Epilepticus: A Report of Four Cases

Mehmet YAMAN, Elif KILIÇ-AKTUĞ, Ercan ÖZDEN, Erdem YILMAZ,  
Pınar KADIOĞLU, S. Naz YENİ, Naci KARAAĞAÇ

*Epilepsi 2004;10(3):161-168*

Nonkonvulsiv status epileptikus (NKSE) tanısı konan dört olgunun klinik ve elektrofizyolojik özellikleri incelendi. Bir hastada (erkek, yaş 22) antiepileptik ilaçların kesilmesini takiben konuşmama, amaçsız yürüme ve bakışlarda donuklaşma gelişmesi; multipl miyelomlu bir hastada (kadın, yaş 55) enfeksiyon nedeniyle cefepim tedavisi alırken uykuya meyil ve oryantasyon bozukluğu gelişmesi üzerine; transkranyal hipofizektomi ameliyatı sonrasında epileptik nöbet geçiren bir başka hastada (kadın, yaş 23) tedavi sürerken giderek artan durgunlaşma hali ve etrafındakileri ve bulunduğu yeri tanımaz hale gelmesi nedeniyle; diyabetik nefropatili bir hastada (kadın, yaş 59) ise, enfeksiyon nedeniyle seftazidim ve metranidazol içeren tedavi uygulanırken ara ara peltek konuşma, bakışlarda donuklaşma, çevreye ilgisizlik epizodlarının gelişmesi üzerine yapılan incelemeler sonrasında NKSE tanısı kondu. Antiepileptik ilaçların aniden kesilmesi veya yetersiz verilmesi ve cefepim, seftazidim ve metranidazol kullanımının NKSE oluşumunda rol aldıkları düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Sefalosporin; bilinç/fizyoloji; elektroensefalografi; nöbet/fizyopatoloji/ölüm; status epileptikus/fizyopatoloji/sınıflandırma.

Electrophysiologic and clinical features of four patients with nonconvulsive status epilepticus (NCSE) were evaluated. One patient (male, aged 22 years) presented with inability to speak, meaningless wandering, and staring following cessation of antiepileptic drugs. Another patient (female, aged 55 years) with multiple myeloma developed drowsiness and disorientation during cefepim treatment against an infection. Another patient (female, aged 23 years) experienced disorientation and decreased alertness during antiepileptic treatment for seizures that occurred following transcranial hypophysectomy. The other patient (female, aged 59 years) had diabetic nephropathy and manifested lisping speech, fuzziness, and indifference to environment during treatment with ceftazidime and metronidazole against an infection. Development of NCSE was attributed to sudden cessation or inappropriate use of antiepileptic drugs, and to the administration of cefepim, ceftazidime, and metronidazole.

**Key Words:** Cephalosporins; consciousness/physiology; electroencephalography; seizures/physiopathology/mortality; status epilepticus/physiopathology/classification.

Status epileptikus (SE) acil müdahale edilmesi gereken önemli bir klinik tablodur. Status epileptikus, konvulsiv (KSE) ve nonkonvulsiv

(NKSE) olarak iki grupta ele alınabilir.<sup>[1-3]</sup> İkinci- si, tüm SE'ler içinde önemli oranda (%20) yer almaktadır.<sup>[1]</sup> Dolayısıyla, bu tabloyu klinik ve

Dergiye geliş tarihi: 12.03.2004 Düzeltme isteği: 25.09.2004 Yayın için kabul tarihi: 09.12.2004

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, (Yaman); Lütüye Nuri Burat Devlet Hastanesi Nöroloji Servisi (Kılıç-Aktuğ); İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, (Özden, Yılmaz, Kadioğlu), Nöroloji Anabilim Dalı (Yeni, Karaağaç).

**İletişim adresi:** Dr. Mehmet Yaman. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Pembe Hastane, 03200 Afyon.  
Tel: 0272 - 213 45 50 Faks: 0272 - 217 20 29 e-posta: dryaman@myynet.com

elektroensefalografi (EEG) özellikleri bakımından iyi tanımak gerekir. Buna göre NKSE, klinik olarak 30 dakikadan fazla süren mental durum ve davranış değişikliği ile şekillenen absans ya da kompleks parsiyel nöbetlerin bilincin açılmayacak kadar sık tekrarması veya sürekli devam etmesi halidir.<sup>[2]</sup> Bu tablo jeneralize (absans SE) ve parsiyel (kompleks parsiyel SE) NKSE olarak iki şekilde ortaya çıkmaktadır.<sup>[2]</sup> Son zamanlarda bazı yazarlar NKSE'yi ambulatuvar ve komatöz olarak ikiye ayırmışlardır. Ambulatuvar gruba başka tıbbi sorunu olmayan, mental durum ve davranış değişikliği gösteren; komatöz gruba ise hipoksi, metabolik bozukluklar gibi diğer ciddi tıbbi sorunları bulunan epilepsi hastaları girmektedir.<sup>[2]</sup>

Nonkonvulsiv SE'de EEG'de görülen bulgular, fokal veya jeneralize periyodik lateralizan epileptiform deşarjlar (PLEDS), iki taraflı bağımsız PLEDS, periyodik epileptiform deşarjlar ve jeneralize trifazik dalgalarıdır.<sup>[2,4-6]</sup>

Konvulsiv SE tüm klinisyenlerin iyi tanıdığı bir tablo olmasına rağmen, NKSE için durum aynı değildir. Nonkonvulsiv SE ise nispeten yeni tanınan ve ayırıcı tanıda hastalık yelpazesinin çok geniş olduğu bir klinik durumdur. Bu hastalığı erken tanımak mortalite ve morbidite açısından önemlidir.

Bu çalışmada NKSE tanısı konan dört olgu, tanı zorlukları, EEG özellikleri, etyoloji ve tedavi açısından değerlendirildi. Özgeçmişinde epileptik nöbet olsun ya da olmasın, klinik olarak bilinç düzeyinde değişme olan hastaların NKSE olabileceğinden şüphe edilerek nörolojik açıdan değerlendirilmesi veya EEG yapılması gereği vurgulandı.

## OLGULAR

**Olgu 1** – Yirmi iki yaşında erkek hasta, son 72 saat boyunca konuşmama, sorulara yanıt vermeme ve bakışlarında donuklaşma yakınmaları ile kliniğimize getirildi. Hastanın yedi yaşından beri solda belirgin iki taraflı hipokampal skleroza bağlı mezial temporal lob epilepsisi nedeniyle kompleks semptomlu parsiyel nöbet ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerinin olduğu ve karbamazepin (1200 mg/gün), barbeksaklon (200 mg/gün) ve topiramet (200 mg/gün) kullanmakta olduğu öğrenildi. Hasta son bir haftadır ilaçlarını aksatmıştı. Nonkonvulsiv SE düşünülerek çe-

kilen EEG'de, hemisfer önlerinde belirgin olmak üzere yaygın keskin-yavaş dalgalarından kurulu bir iktal patern izlendi. Hastaya 5 mg intravenöz (iv) diazepam yapıldı. Diazepamdan hemen sonra hastanın bilinci açıldı ve sorulara anlamlı yanıt verir hale geldi. Bu durumda çekilen EEG'de iktal aktivitenin kaybolduğu görüldü (Şekil 1a, b). Antistatus tedavisine gerek kalmaksızın eski tedavisine tekrar başlandı ve takiplerinde herhangi bir sorun yaşanmadı.

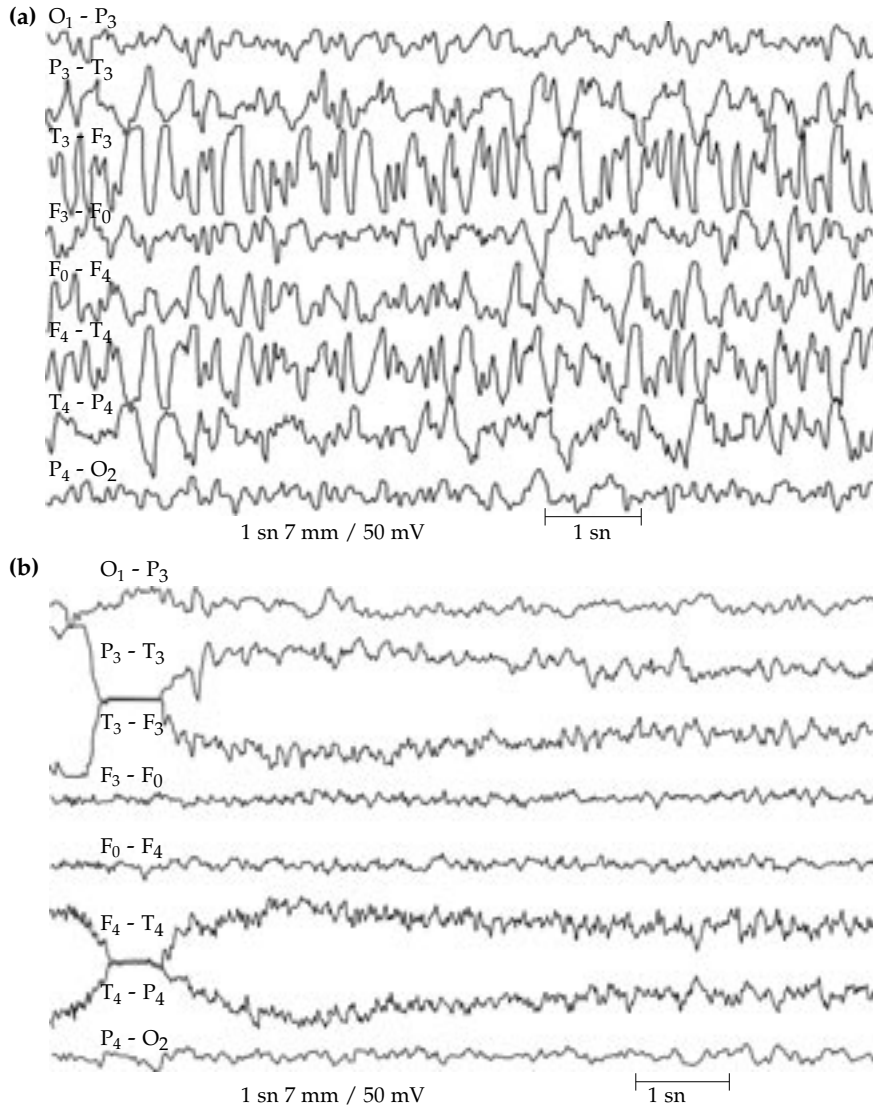
**Olgu 2** – Elli beş yaşında kadın hasta, iç hastalıkları servisinde akciğer enfeksiyonu tedavisi nedeniyle yatarken, uykuya meyil ve oryantasyon bozukluğu ile şekillenen bilinç durumunda değişme nedeniyle nöroloji bölümüne değerlendirildi. Gözleri açık olan hastanın oryantasyon ve kooperasyonu yoktu; sözlü uyarılara sadece bakma şeklinde yanıt veriyordu. Bu dönemde bakılan kan biyokimya değerlerinde anormallik yoktu. Özgeçmişinde hastaya dört ay önce multipl miyelom tanısı konduğu ve geçirdiği akciğer enfeksiyonu nedeniyle son bir haftadır cefepim 1 gr flk 3x2 kullandığı öğrenildi. Nonkonvulsiv SE düşünülen hastaya acil şartlarda EEG çekildi. Elektroensefalografide yaygın yüksek amplitüdü keskin dalgaların da izlendiği düzensiz bir yavaş dalga aktivitesi görülmesi üzerine (Şekil 2a) NKSE tanısı konularak 5mg iv diazepam perfüzyonu yapıldı. Hastada belirgin klinik yanıt görülmemesi üzerine SE tedavisine devam edilmedi; enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışılarak cefepim durduruldu ve meropenem vermeye başlandı. Ayrıca, antiepileptik tedavi olarak fenitoin (200 mg/gün) ile hasta takibe alındı. Üç gün içinde hastanın bilinci giderek açıldı ve EEG'sinde de tam düzelme görüldü (Şekil 2b). Uygulanan fenitoin tedavisi birkaç ay sürdürüldükten sonra kesildi.

**Olgu 3** – Yirmi üç yaşında kadın hasta, bir hafta önce başlayan durgunlaşma halinin giderek artması sonucu çevresindeki kişileri ve bulunduğu yeri tanımaz hale gelmiş. Son gün sürekli uyuklamaya başlamış. Özgeçmişinde, bir yıl önce transkranyal hipofizektomi yapıldığı, ameliyat sonrası dönemde jeneralize tonik-klonik nöbetler nedeniyle fenitoin kullandığı ve tedavide bir hafta önce fenitoin yerine sodyum valproata başlandığı öğrenildi. Bu dönemde çekilen EEG'sinde yüksek amplitüdü, yaygın, 3

Hız frekanslı yavaş dalgalardan kurulu bir aktivite izlendi (Şekil 3a). Diazepam ve fenitoin perfüzyonu ile klinik tablonun düzelmemesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine yatırılarak midazolam perfüzyonuna başlandı. Bu tedavi ile iyileşen hastanın uzun dönem tedavisi karbamazepin 800 mg/gün şeklinde düzenlendi (Şekil 3b).

**Olgu 4** – Elli dokuz yaşında kadın hasta, ishal ve sağ kolundaki yara enfeksiyonunun tedavisi için diyabet servisinde yatarken, ara ara peltek konuşma, bakışlarda donuklaşma, çevreyle ilgisizlik epizodları nedeniyle nörolojik açıdan değerlendirildi. Hastanın son evre diya-

betik nefropatisi olduğu, ishal ve yara enfeksiyonu nedeniyle yedi gündür parenteral seftazimid ve metronidazol kullandığı öğrenildi. Nonkonvulsiv SE düşünülen hastanın EEG incelemesinde iktal deşarjlar görülmesi üzerine 3 mg iv diazepam yapıldı; ancak, hastada klinik herhangi bir değişiklik görülmedi (Şekil 4a). Hastaya sodyum valproat 500 mg/gün vermeye başlandı. Tedavinin üçüncü gününde klinik kötüleşme görülmesi üzerine tekrar EEG kaydı alındı. Bu incelemede iktal deşarjların ilikine göre baskılandığı gözlemlendi (Şekil 4b). Kranyal manyetik rezonans görüntüleme normal bulundu. Klinik kötüleşme devam ettiğin-



**ŞEKİL 1**

Olgu 1'in (a) başvurusunda ve (b) intravenöz diazepam verilmesinden hemen sonra çekilen EEG örnekleri.

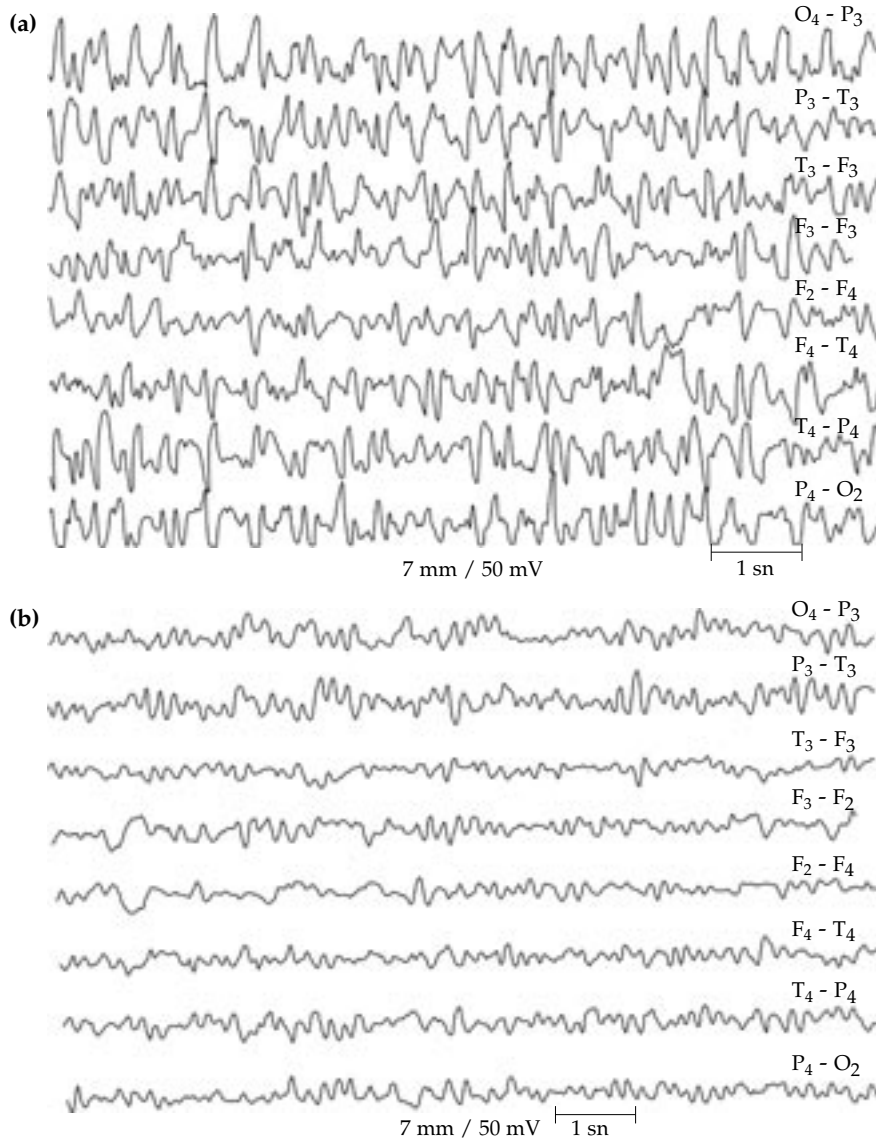
den hasta yoğun bakım ünitesine alındı; burada aynı gün uygulanan midazolam perfüzyonuna rağmen, bir gün sonra yaşamını yitirdi. Olgunun son kan biyokimya değerleri diyaliz hastaları için kabul edilebilir düzeyde iken sadece serum alüminyum çok yüksek düzeyde (278 µg/L) bulundu (normal 1-14 µg/L, diyaliz hastalarında: ≤40 µg/L).

### TARTIŞMA

Nonkonvulsiv SE sıklığı ile ilgili olarak, bilinç değişikliği ve NKSE düşünülmesi nedeniyle EEG çekimi yapılan hastaların %37'sinde

tanı klinik olarak ve EEG sonuçları ile doğrulanmıştır.<sup>[7]</sup> Yaşları bir ay ile 87 yıl arasında değişen komalı, tonik-klonik nöbet öyküsü olmayan 236 hastanın EEG çekimi yapılmış NKSE oranı %8 bulunmuştur. Labar ve ark.<sup>[11]</sup> bir yıl içinde epilepsi merkezine başvuran 65-95 yaşları arasındaki 141 hasta içinden 10 kişiye (%7.1) NKSE tanısı koymuşlardır.<sup>[8]</sup>

Bu verilere rağmen, NKSE sıklığı tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Bunun en büyük nedeni, tanı zorluğu ve tanısal gecikmelerdir. Epileptologlar, komalı hastaların değerlendirilmesinde EEG kaydının rutin inceleme



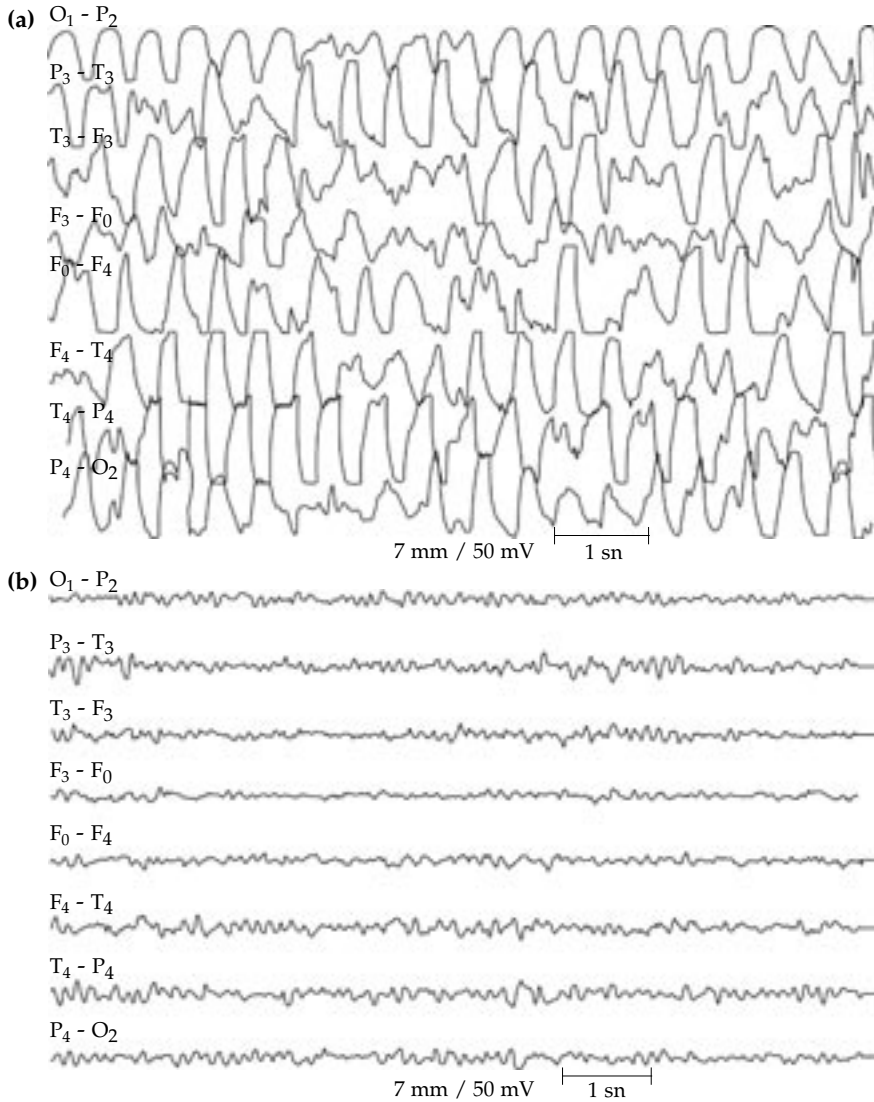
ŞEKİL 2

Olgu 2'nin (a) ilk değerlendirilmesinde ve (b) fenitone başlandıktan üç gün sonra çekilen EEG örnekleri.

içine alınmasını savunmaktadırlar.<sup>[2]</sup> Bu uygulama ile tanı gecikmelerinin önlenmesi amaçlanmaktadır.

Nonkonvulsiv SE etyolojisini aydınlatmak amacıyla bugüne kadar az sayıda çalışma yapılmıştır. En çok göze çarpan nedenler arasında merkezi sinir sistemi hastalıkları (inme, enfeksiyon, travma, tümör) ve metabolik etkenler (hipoksi, renal hastalıklar, ilaç, antiepileptik ilaç aksatımı) yer almaktadır.<sup>[1,9,10]</sup> Sunduğumuz olgularda da hastalık nedenleri literatürde bildirilenlerle uyumluydu. İki olguda ilaç aksatımı, diğer iki olguda ise sefalosporin kullanımını saptandı.

Tanusal zorluklardan bir diğeri de NKSE'nin klinik yelpazesinin çok geniş olmasıdır. Bilinç değişikliği temel özellik olmakla birlikte, affektif, bellek, kognitif, konuşma, motor sistem, davranış ve psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Bunun yanında idrar ve gaita inkontinansı, baş ağrısı görülebilen diğer klinik belirtilerdir.<sup>[11]</sup> Dolayısıyla, bu geniş klinik yelpazede tanı güçleşmekte ve ayırıcı tanı genişlemektedir. Nonkonvulsiv SE'nin ayırıcı tanısında, ensefalopatilerin, toksik ve metabolik hastalıkların, değişik epileptik ve psikiyatrik sendromların olduğu bildirilmiştir. Burada göze çarpan durum, bir



ŞEKİL 3

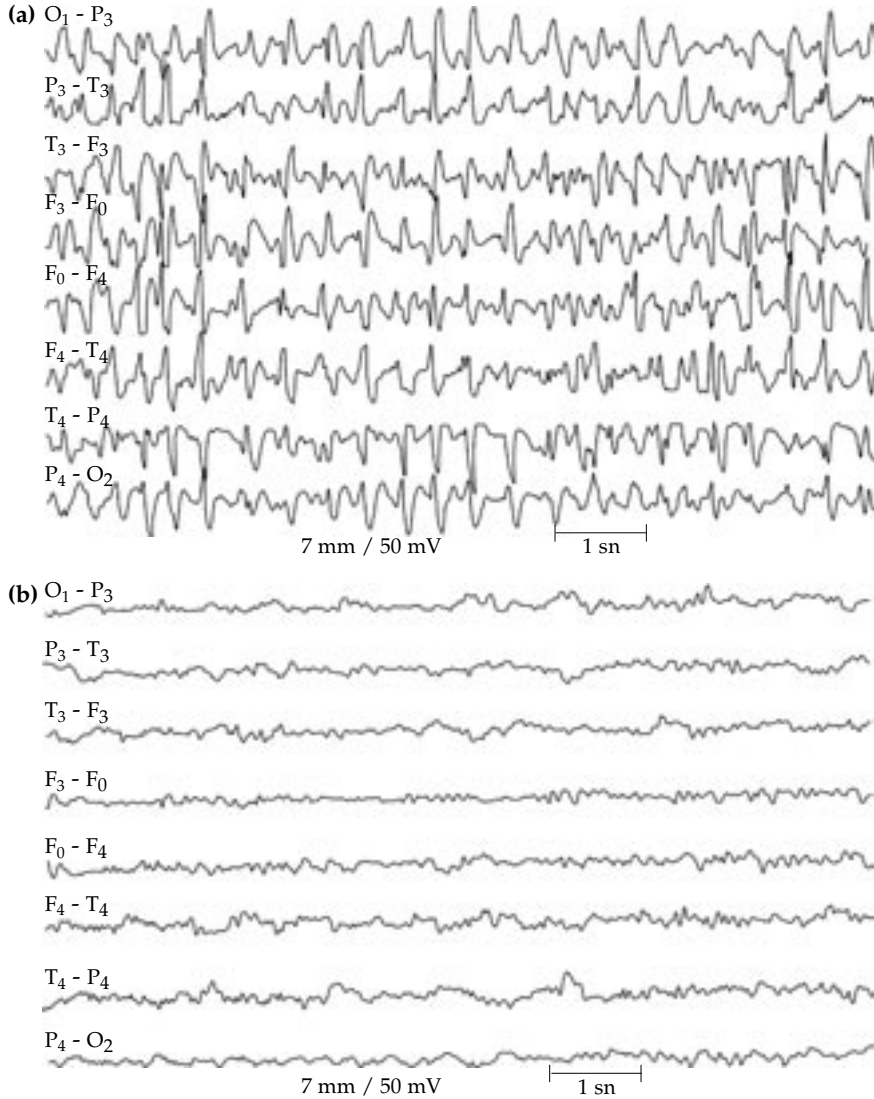
Olgu 3'ün (a) ajiye ve konfüzyonel durumda iken ve (b) karbamazepine başlandıktan beş gün sonra çekilen EEG örnekleri.

merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya herhangi bir ensefalopatinin hem ayırıcı tanıda hem de etyolojide yer alabilmesidir.<sup>[11]</sup>

Nonkonvulsiv SE kötü bir seyir izleyebilir. Ölüm oranları çeşitli çalışmalarda %50-57 civarında bildirilmiştir.<sup>[12,13]</sup> Hem NKSE hem de KSE de ölüm, statusun nedenine, süresine, tedavisine ve hastanın yaşına bağlıdır. Örneğin, kompleks parsiyel SE'li hastalarda ölüm oranı, antistatus epileptikuslu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>[9]</sup> Nonkonvulsiv SE için de KSE tedavisi uygulanmaktadır. Ancak Litt ve ark.<sup>[12]</sup> yaptıkları çalışmada NKSE tedavisinde benzodiazepin kullanımının ölüm

oranını artırdığını ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak, tedavide iv benzodiazepin tartışılır olmasına karşın başka bir öneri de ortaya konmamıştır. Her ne kadar benzodiazepine klinik ve elektrografik yanıt tanı ölçütleri içinde yer alsada, NKSE'de bu ilaca yanıt alınamayabilir.

Nonkonvulsiv SE için ortaya konan tanı ölçütleri değişiklik göstermektedir. Ancak çoğu yazar, tonik-klonik kasılma olmaksızın en az 30 dakika süren bilinç değişikliği ile birlikte yukarıda belirtilen EEG aktivitelerinden birinin görülmesinin tanı için yeterli olduğu konusunda görüş birliği içindedir.<sup>[14]</sup>



ŞEKİL 4

Olgu 4'ün (a) bilinci uykulu iken ve (b) sodyum valproat alırken ve bilincinin daha kötüleştiği dönemde çekilen EEG örnekleri. Hasta bir gün sonra yaşamını yitirdi.

Nonkonvulsiv SE için önerilen son ölçütler aşağıda ayrıntılı olarak sıralanmıştır. Sunulan olguları da bu ölçütlere göre değerlendirdik.

#### **Ana ölçütler:**

1. Saniyede üçten fazla tekrarlayıcı jeneralize veya fokal diken, keskin dalga, diken dalga, keskin ve yavaş dalga kompleksleri.

2. Saniyede üçten az tekrarlayıcı, jeneralize veya fokal diken, keskin dalga, diken dalga, keskin ve yavaş dalga kompleksleri ve ikincil ölçütlerden.<sup>[4]</sup>

3. Ardı sıra ritmik dalgalar ve ikincil ölçütlerden.<sup>[1-3]</sup>

#### **İkincil ölçütler:**

1. Başlangıç olarak amplitütte ve/veya frekansta giderek artma veya yavaşlama.

2. Bitişte amplitütte ve frekansta giderek azalma.

3. Deşarj sonrası yavaşlama veya amplitüd düşmesi.

4. İntravenöz antiepileptik ilaç sonrası klinik olarak ve EEG'de belirgin düzelmeye.

Tanı için en az bir ana ölçüt ve bir veya daha fazla ikincil ölçüt gerekmektedir.<sup>[13]</sup> İlk olgumuzun klinik tanısında zorlanılmadı; çünkü, bu olguda daha önce konmuş bir epilepsi tanısı vardı ve ilaç aksatılması sonucu gelişen konfüzyonel durum (ambulator) sonrasında gerek EEG bulguları gerekse iv benzodiazepin ile alınan klinik ve elektrografik yanıt tipikti. Diğer üç hastada ise EEG çekimine kadar tanıda belirsizlikler vardı; çünkü bu üç olguda bilinç değişikliği, var olan hastalıkların (komatöz) tedavisi ve takibi sırasında ortaya çıkmıştı. Nonkonvulsiv SE'nin en önemli tanı ölçütlerinden biri iv benzodiazepin ile klinik olarak ve EEG'de belirgin yanıt alınmasıdır. Ancak, ölüm olasılığı çok yüksek (%50-60) olan bu tabloda yanıt alınamayabileceği de beklenmelidir. İki olguda EEG bulguları belirtilen ölçütlere uygun olduğu halde, çekim sırasında iv benzodiazepin uygulanmış, buna karşın EEG'de önemli ölçüde değişiklik görülmemiştir. Bu hastalardan birinde klinik olarak çok hafif yanıt alındı; diğerinde ise hiç yanıt alınmadı. Her iki olguda da uygun antiepileptik tedaviye başlandıktan sonra izleyen günlerde klinik ve EEG kontrolü yapıldı ve ikisinde de hem kliniğin hem de

EEG'nin düzeldiği görüldü. Dolayısıyla, bu iki olguda antiepileptik tedaviye geç de olsa yanıt alınmış oldu. Son olguda ise, EEG bulguları NKSE açısından uygun olduğu halde, gerekli tedaviye başlanmasına rağmen hasta kaybedildi. Bu olgu için iki türlü yorum yapılabilir. Birincisi, NKSE tanısı doğru tanı değildir ve hasta metabolik sorunları (yüksek serum alüminyum düzeyi) nedeniyle kaybedilmiştir. İkincisi, NKSE ölüm riski zaten yüksek olan bir hastalıktır; tedaviye yanıt alınmaması bu tanıyı dışlayıcı bir durum olmayabilir.<sup>[15]</sup>

Sonuç olarak, NKSE'nin geniş bir klinik yelpazesi vardır. Tanı için klinik şüphenin yanında EEG bulguları gerekmektedir. Sunduğumuz dört olgu ile, özgeçmişinde epilepsi hastalığı olsun ya da olmasın, bilinç değişikliği gösteren her hastada NKSE'nin akla getirilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

#### **KAYNAKLAR**

1. Labar D, Barrera J, Solomon G, Harden C. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case series and a review of the literature. *J Epilepsy* 1998;11:74-8. [Abstract]
2. Brenner RP. Is it status? *Epilepsia* 2002;43 Suppl 3: 103-13.
3. Quigg M, Shneker B, Domer P. Current practice in administration and clinical criteria of emergent EEG. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:162-5.
4. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 17:177-93. [Abstract]
5. de la Paz D, Brenner RP. Bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges. Clinical significance. *Arch Neurol* 1981;38:713-5.
6. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;5:49-60.
7. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 1994;18:155-66.
8. Guberman A, Cantu-Reyna G, Stuss D, Broughton R. Nonconvulsive generalized status epilepticus: clinical features, neuropsychological testing, and long-term follow-up. *Neurology* 1986;36:1284-91.
9. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:314-22.
10. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001;111:115-9.
11. Kaplan PW. Behavioral manifestations of noncon-

- vulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2002;3: 122-139.
12. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39:1194-202.
  13. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.
  14. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
  15. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39:833-40.