



# Çocuk ve Erişkin Status Epileptikuslu Hastaya Yaklaşım ve Erken Dönem Tedavisi

## Management and Early Treatment of Status Epilepticus in Adults and Children

Ebru Altındağ<sup>1</sup>, Füsun Ferda Erdoğan<sup>2</sup>, İrsel Tezer<sup>3</sup>, Çiğdem Özkara<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Status epileptikus (SE) sık görülen nörolojik acil tablolardan birisidir. En sık görülen ve en kolay tanınan tipi olan jeneralize konvülf SE mortalite ve morbiditesi en yüksek tablodur. Etkin tedavinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Son yıllarda klinik çalışmalar epileptik nöbetin hastane öncesi tedavisi üzerine odaklanmıştır. Bu nedenle hastane öncesi dönemi de içine alan, önceden oluşturulmuş algoritmalar böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızla uygulanmasını sağlayacaktır. Bu raporda SE'nin multidisipliner tedavisini güncel literatür ışığında her yönüyle tartıştığımız çalıştayın sonuçları bildirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Status epileptikus, ilaç tedavisi, elektroensefalografi

### Abstract

Status epilepticus (SE) is one of the most frequent neurologic emergencies. Generalized convulsive SE, which is the most frequent and easily recognized type of SE, has the highest morbidity and mortality rates. It is important to initiate early and aggressive treatment without delay. In recent years, clinical studies have focused on the prehospital treatment of epileptic seizures. Therefore, written algorithms including prehospital settings will provide rapid application of diagnosis and treatment protocol steps. In this article, the results of the workshop on multidisciplinary treatment of SE are reported in light of new literature.

**Keywords:** Status epilepticus, pharmacotherapy, electroencephalography

### Giriş

Birçok epileptik nöbet tedavi girişimi gerektirmeden saniyeler veya dakikalar içinde sonlanmaktadır. Klasik olarak bir nöbetin 30 dakikadan uzun sürmesi veya bu süre içinde hasta düzelden veya eski nörolojik durumuna dönmeden çok sayıda nöbetin arka arkaya tekrarlamasına status epileptikus (SE) adı verilir. Son yıllarda bu süre giderek kısalmış, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (ILAE) yeni tanımlama ve sınıflama raporunda jeneralize konvülf SE (JKSE) için 5 dakika olarak tanımlanmıştır (1).

En basit şekliyle SE konvülf ve non-konvülf SE (NKSE) olarak 2 gruba ayrılır. NKSE etiyoloji, tedavi ve prognoz açısından farklı özelliklere sahip, oldukça heterojen bir gruptur. NKSE'nin absans SE, kompleks parsiyel SE ve güç fark edilen (subtle) SE şeklinde 3 alt grubu mevcuttur. Güç fark edilen SE koma ve devam eden elektrografik nöbet aktivitesi ile karakterizedir ve genellikle iyi tedavi edilmemiş JKSE hastalarında gelişir. NKSE için ortak kabul görmüş bir elektroklinik nöbet aktivitesi süresi yoktur ve pratikte 30

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ebru Altındağ, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 559 71 19 E-posta: draykutlu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8174-0208

**Geliş Tarihi/Received:** 06.10.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.12.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

dakika sınır olarak alınabilir (2). ILAE'nin yeni sınıflamasında SE'nin semiyoloji, etiyojoloji, elektroensefalografi (EEG) ve yaşa göre sınıflandırılması önerilmiştir. NKSE komanın eşlik ettiği ve etmediği olarak iki gruba ayrılmış, NKSE + koma alt grubu güç fark edilen SE olarak adlandırılırken, komalı olmayan NKSE grubunda ise epileptik hastalar yer almıştır. Bu grup da jeneralize ve fokal olarak iki gruba ayrılmıştır. Otonomik SE ise yine epileptik hasta grubunda fokal ve jeneralize ayrımı yapılamayan olarak tanımlanmıştır (1).

En sık görülen ve en kolay tanınan tipi olan JKSE mortalite ve morbiditesi en yüksek tablodur. Etkin tedavinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Son yıllarda klinik çalışmalar hastane öncesi tedavinin önemini ortaya koymuştur. Bu nedenle hastane öncesi dönemi de içine alan, önceden oluşturulmuş algoritmalar böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızla uygulanmasını sağlayacaktır.

### Status Epileptikuslu Hastaya Yaklaşım

JKSE yüksek oranda ölümle sonuçlanması ve kalıcı hasar bırakma potansiyeli nedeniyle hızlı ve etkin tedavi gerektirir. SE tedavisi destekleyici bakım, nöbet aktivitesinin damar içi (İV) yolla verilen antiepileptik ilaç (AEİ) ile sonlandırılması, nöbet nöksünün önlenmesi, tabloyu oluşturan nedenlerin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve gelişen komplikasyonların tedavisi gibi basamakları içerir (Şekil 1). İlk değerlendirme, destekleyici bakım ve nedene yönelik incelemeler erken nöbet tedavisini asla geciktirmemelidir (3).

Tedavi basamaklarını uygularken bir yandan da hastanın epilepsi hastası olup olmadığı, kullandığı AEİ'ler ve dozları, tedavide aksama ve/veya araya giren başka bir tedavi olup olmadığı öğrenilmelidir. Ardından da metabolik bozukluk, intoksikasyon,

enfeksiyon veya yeni bir yapısal lezyon varlığı gibi SE'ye yol açabilecek nedenler araştırılmalıdır. Hastada AEİ kullanımı varsa serum seviyesine bakılmalıdır. Nöbetler hızla durup hasta açılma bile gereğinde diğer tedavi basamaklarına geçilip, etiyojolojik araştırmalara ve hastayı izlemeye devam edilmelidir. SE tedavi edildiği takdirde en az 24 saat daha nöks olabileceği düşünülerek gözlem altında tutulmalıdır (4,5,6).

### Status Epileptikusta Acil Yapılması Gereken Tetkikler

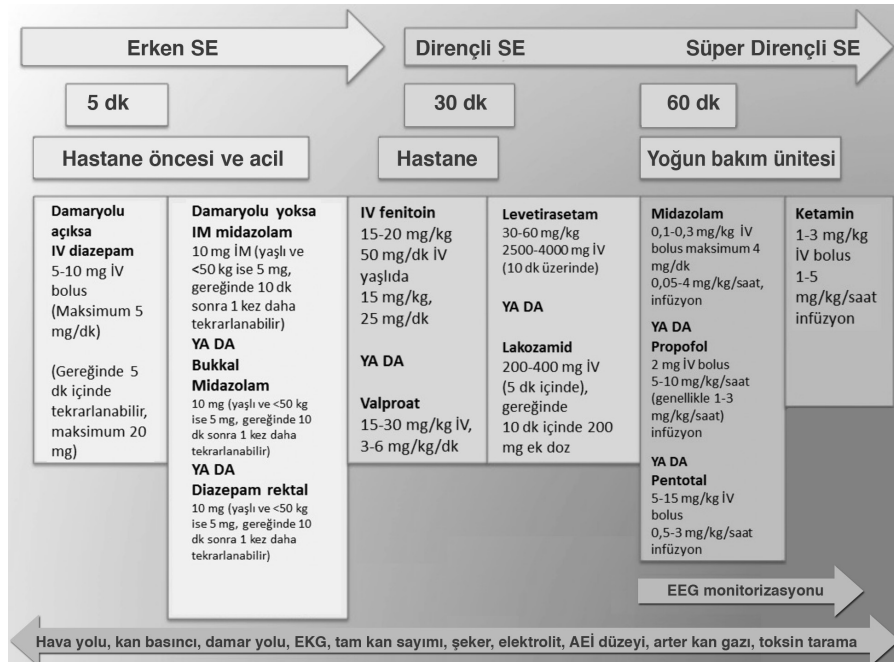
- Damar yolu açıldıktan sonra kan gazı, glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı, AEİ düzeyleri için kan örneği alınmalıdır.

- Bu tetkiklerle nedenin aydınlatılmadığı durumda örneğin toksikolojik tetkikleri yapabilmek için 5 mL serum ve 50 mL idrar örneği saklanmalıdır.

- Miyokard infarktüsü, ileti blokları, aritmi tanısı için 12 kanal elektrokardiyografi (EKG) çekip, troponin değerlerine bakılmalıdır.

- Olası aspirasyon açısından akciğer grafisi çekilebilir.

- Klinik tabloya göre gerekirse etkin tedavinin başlamasını geciktirmesine izin vermeden beyin görüntüleme ve lomber ponksiyonu planlanmalıdır. Konvülsiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hastanın öyküsü SE'nin nedenini açıklamıyorsa acil uygulanabilmesi, kısa sürmesi ve ulaşılabilirliğinin daha kolay olması nedeni ile kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli olarak tercih edilebilir; ancak SE'nin etiyojolojisinin aydınlatılmasında kraniyal manyetik rezonans (MR) BT'ye göre daha üstündür. Erken dönemde kraniyal MR'da görülen, enflamasyon veya iskemiye taklit eden, en fazla hipokampus, neokorteks, korpus kallozum ve posterior talamusta görülen, nöbete bağlı bazı sinyal değişiklikleri



**Şekil 1.** Status epileptikus ile gelen erişkin hastada tedavi algoritması

SE: Status epileptikus, İM: İntramüsküler, EEG: Elektroensefalografi, EKG: Elektrokardiyografi, AEİ: Antiepileptik ilaç, IV: Damar içi

geri dönüşümsüz beyin hasarı olarak değerlendirilmemelidir. SE'nin etiolojisinde enflamatuvar veya enfeksiyöz santral sinir sistemi hastalığından şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon yapılmalıdır.

### Monitörizasyon

- Düzenli nörolojik ve nabız dakika sayısı, kan basıncı, vücut ısısı monitörizasyonu yapılmalıdır.
- EKG, biyokimya, kan gazı, pıhtılaşma faktörleri, kan sayımı ve ilaç düzeyleri takip edilmelidir.
- İlk basamak AEİ'lere cevap vermeyen dirençli SE hastalarının takip ve tedavisi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) anestezi ile yürütülmelidir.
- JKSE tanısı için EEG incelemesi ve/veya EEG monitörizasyonuna ihtiyaç yoktur. Hızlı ve etkin tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Ancak JKSE sonrası bilinci açılmayan veya primer nörolojik hasar olsun olmasın herhangi bir nedenle açıklanamayan, devam eden veya dalgalanma gösteren ensefalopati ve koma tablolarında NKSE veya subtile SE akla gelmeli, en azından yatak başı EEG incelemesi yapılmalı, hatta yapılabiliyorsa hastalar YBÜ'ye alınıp, devamlı EEG monitörizasyonu ile izlenmelidir.

### Jeneralize Konvülfif Status Epileptikusun İlaç Tedavisi

SE'de direnç ve nöronal hasar gelişiminin SE'nin süresi ile ilişkisinin bilinmesinden dolayı, bu tablonun hastane öncesi tedavisi giderek önem kazanmaktadır. Hastaneye ulaşan bir hastada erken ve etkin tedavinin yanı sıra düzeltilebilecek hipoglisemi, elektrolit bozukluğu gibi nedenler hızlıca saptanmalı ve düzeltilmelidir. Prokonvülfif ilaç veya toksinden şüpheleniliyorsa ilaç kesilmeli, vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Ateş yüksekliği varsa agresif bir şekilde düşürülmelidir.

### Erken Dönem (Evre I)

Bu dönem hastane öncesi dönem ve hastaneye ulaşılan ilk dakikalardan oluşur. SE süresi uzadıkça direnç ve nöronal hasar gelişme riski arttığı için klinik çalışmalar SE'nin erken tedavisi üzerine odaklanmıştır. Çeşitli hastane öncesi çalışmaların sonucunda SE tedavisinin acilde, hatta ambulansla başlaması gerektiğinin altı iyice çizilmiştir. Bu dönemdeki en önemli AEİ benzodiazepinlerdir. Benzodiazepinler GABA-A reseptörlerine bağlanarak antiepileptik etki gösterirler (7). İV benzodiazepinlerin (klonazepam, lorazepam ve diazepam) SE'nin sonlandırılmasında plaseboya üstünlüğü gösterildikten sonra hastane öncesi, hatta evde kolay uygulanabilecek bukkal ve nazal preparatlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Klonazepam ve lorazepamın İV formu ülkemizde bulunmamaktadır.

### Diazepam (İV, Rektal)

Diazepam yağda çözünürlüğü yüksek bir ilaçtır. Bu nedenle hızla beyin dokusuna girerken diğer dokulara da hızlı dağılır. Rektal diazepamın pediatrik yaş grubunda nöbetleri durdurucu etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Hem İV hem de rektal formunun erişkin ve çocuk yaş grubunda SE tedavisinde etkinliği daha sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (8). Bir

başka çalışmada da 30 mg rektal diazepamın 20 mg rektal diazepamdan daha etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir.

### Lorazepam (İV ve İntranazal)

İV lorazepamın SE'de etkinliği bilinse de lorazepam intranazal (İN) da kullanılabilir. Diazepama göre etkisinin başlama süresi daha uzun olsa bile SE'nin erken döneminde yağda çözünürlüğünün daha az olması nedeni ile tercih edilir. İV lorazepam plasebo, İV diazepam ve intramüsküler (İM) midazolam ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, plasebo ve diazepama üstün bulunmuş, solunum depresyonu ve hipotansiyon açısından da güvenli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada İM midazolamın İV lorazepam kadar etkili olduğu sonucuna da varılmıştır (9). İN lorazepam ile İV lorazepamın karşılaştırıldığı pediatrik yaş grubunda yapılan bir açık uçlu çalışmada ise İN lorazepamın İV lorazepam kadar etkili olduğu rapor edilmiştir, ancak bu çalışmaya sadece SE'li hastaların değil, acil poliklinikte tek nöbetli hastaların alınmasının başarı oranını arttırdığı da not edilmiştir (10). Ancak lorazepam (İV ve İN) ülkemizde bulunmamaktadır.

### Klonazepam (İV)

Klonazepam diazepamdan daha az yağda çözünür. Etkisi en hızlı başlayan benzodiazepindir. SE'nin erken döneminde kullanımına dair ilk klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar olmasına rağmen İV klonazepamı diğer ilaçlarla kıyaslayan kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır, ancak yine de bazı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klonazepamın da İV formu şu anda ülkemizde bulunmamaktadır (4).

### Midazolam (İM, İN, Bukkal)

Bukkal midazolamın rektal diazepam ile karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik ve güvenilirlik açısından üstünlüğü çocuk hasta grubunda gösterilmiştir (11). Bukkal midazolamı İV diazepam ve rektal diazepam ile karşılaştıran diğer çalışmalarda da etkinlik açısından bir fark gösterilememiş ve bunun sonucunda damar yolunun açılmadığı durumlarda midazolamın bukkal kullanımı önerilmiştir (12). Daha sonra bir başka çalışmada İM midazolamın İV uygulanan lorazepam kadar etkili olduğu bildirilerek, güvenli ve pratik bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (13). İN midazolamı İV diazepam ve rektal diazepam ile karşılaştıran çalışmalarda ise İN midazolam ciddi yan etkiye yol açmaksızın İV diazepam kadar etkin, rektal diazepamdan daha etkili bulunmuştur. Bukkal midazolam şu anda ülkemizde eczacılar birliği aracılığıyla elde edilebilmektedir.

### Hastanede Status Epileptikus Tedavisi (Evre II)

İlk seçenek olan benzodiazepin tedavisine cevap vermeyen, 10-30 dakika süren SE olarak tanımlanmıştır.

### Fenitoin (Difenilhidantoin) (İV)

Elli yıldır SE tedavisinde kullanılan bir ajan olmasına rağmen ancak 20 yıldır doğru dozlarda kullanılmaya başlanmıştır. İnfüzyon hızının düşük olması (50 mg/dk) ve etkisinin geç başlaması nedeni ile SE'nin erken döneminde kullanılması önerilmez. Pratikte

sıklıkla uygulanan fenitoinin 1000 mg yükleme dozu yetersiz kalmaktadır. Mutlaka 18-20 mg/kg gibi doz hesabı ile uygulanmalı, başlangıç dozuna rağmen nöbetlerin devam etmesi halinde 5-10 mg/kg ek doz fenitoin uygulanmalıdır. Bu şekilde kan fenitoin düzeyinin 20-30 µg/mL olması hedeflenmelidir. Difenilhidatoın (DPH) sedatif etkili değildir, ancak hipotansiyon ve kardiyak aritmi özellikle ileri yaştaki hastalarda ve premorbid kalp hastalığı olanlarda daha sık görülebilir. Bu nedenle uygulama sırasında kardiyak monitörizasyon ve bu yaş grubunda daha düşük doz (15 mg/kg) ile daha yavaş infüzyon hızı gerektirir. Uygulama sırasında ekstrasvazasyon sonucu lokal irritasyon, tromboflebit, kompartman sendromu ve mor eldiven sendromu gelişebilir. Uzun yıllardır kullanımına rağmen 4'ü randomize kontrollü olmak üzere fenitoini diğer ilaçlarla karşılaştıran 9 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde hastaneye ulaşan hasta grubunda İV lorazepam İV diazepam + fenitoin, tek başına İV fenitoin, tek başına İV fenobarbital (FB) ile karşılaştırılmış ve İV lorazepam sadece tek başına fenitoin üstün bulunmuştur (14). Diğer 3 çalışmada ise DPH valproat (VPA) ile karşılaştırılmış, bu çalışmaların meta-analizinde VPA fenitoin kadar etkili iken, yan etki daha fazla DPH alan grupta görülmüştür (15). Daha hızlı uygulanabilmesi, buna rağmen aritmi ve hipotansiyon yan etkilerinin daha fazla görülmemesi ve damar dışına sızma sonucunda yumuşak doku nekrozu yapma riskinin daha az olması nedeni ile fosfenitoin fenitoin tercih edilebilir. Ancak fosfenitoin ülkemizde bulunmamaktadır.

### Valproat (İV)

Tüm nöbet tiplerinde etkili ve iyi bilinen risk ve yan etki profili ile VPA tüm dünyada en yaygın reçete edilen AEİ'dir. Çeşitli SE modellerinde İV VPA'nın hızlı etkisi gösterilmiştir. Altısı randomize kontrollü olmak üzere çok sayıda çalışmada %70,9 etkinlik bildirilmiştir. En sık önerilen efektif doz 15-45 mg/kg bolus (6-10 mg/kg/dk) ve ardından uygulanan 1-3 mg/kg/saat infüzyon tedavisidir (16). Yoğun bakım hastalarında 40 mg/kg/dk gibi yüksek infüzyon hızlarında da uygulandığı rapor edilmiştir. Sedatif etkili değildir. Hastaların %10'undan azında baş dönmesi, trombositopeni, hafif hipotansiyon bildirilmiştir. Kardiyovasküler ve solunumsal sorunlara yol açmaması avantaj iken, hiperamonyeminin eşlik ettiği ensefalopatiye karşı dikkatli olunmalıdır.

### Levetirasetam (LEV) (İV)

LEV iyi tolere edilebilen, geniş etki spektrumuna sahip, proteine düşük bağlanan, minimal hepatik metabolizma gösteren AEİ'dir. İV LEV 2006'dan beri kullanılmaktadır. Hayvan modellerinde özellikle diazepam ile birlikte kullanıldığında hızlı anti-epileptik etki gösterilmiştir. Yaklaşık 1000 hastayı içeren çok sayıda retrospektif olgu serisi ve prospektif güvenlik çalışmalarında SE'nin çeşitli formlarında etkinliği gösterilmiştir. En sık somnolans ve sedasyon, nadiren trombositopeni ve ajitasyon gibi düşük yan etki profili nedeni ile güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. On çalışmayı içeren bir meta-analizde 234 hastada retrospektif çalışmalardan daha fazla olmak üzere %44-94 gibi etkinlik bildirilmiştir (17). Daha yeni bir başka meta-analizde ise benzodiazepine dirençli SE'de LEV, VPA ve FB ilk seçenek tedavi olarak önerilirken, DPH bu durumda önerilmemektedir. Çok yeni randomize açık

uçlu bir çalışmada SE'nin erken döneminde İV lorazepam ile karşılaştırılmış, daha az solunumsal yan etki ile İV lorazepam kadar etkili bulunmuştur (18). Bu pilot çalışma LEV'nin erken dönemde İV lorazepamla bir alternatif olabileceğine dikkat çekmesi açısından önemlidir.

### Fenobarbital (İV, İM)

Randomize kontrollü bir çalışmada İV FB, diazepam + DPH kadar etkili bulunmuştur (19). Bir başka çalışmada da İV lorazepamdan kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Diazepam sonrası solunum depresyonu etkisinin daha fazla olması nedeni ile ilk tercih olmamaktadır. En önemli dezavantajları sedasyon, solunum depresyonu ve hipotansiyondur. Önerilen doz 10-20 mg/kg yükleme dozudur. 100 mg/dk, 7 dakikada 700 mg gibi hızda uygulanması ve bu sırada yakın klinik takip, solunum ve kan basıncı monitörizasyonu yapılması önerilmektedir. Şu anda ülkemizde İV ve İM formu bulunmamaktadır.

### Lakozamid (LCM) (İV, PO)

Voltaaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttıran bir AEİ olan LCM'nin SE'de kullanımı daha çok olgu sunumu ve olgu serilerine dayanmaktadır. En sık kullanılan doz ve kullanım şekli erişkinler için 200-400 mg, 5-10 dakika içinde hızlı İV infüzyon şeklinde uygulamaktır. Hastaların sadece %20'sinin dirençli KSE olduğu bir çalışmada, %56 hastada SE tedavi edilmiş ve %25 hastada en sık sedasyon olmak üzere yan etki bildirilmiştir.

### Dirençli ve Süper Dirençli Status Epileptikus (Evre III-IV)

Benzodiazepin ve ikinci seçenek AEİ'lere cevap vermeyen dirençli JKSE, SE'nin %31-43'ünü oluşturur. Bu durumda yeni yaklaşım, alternatif 2. seçenek AEİ'leri tekrar denemek yerine anestetik ilaçlarla (midazolam, propofol ve barbitüratlar) tedaviye daha erken, 30-60 dakika içinde başlamaktır (3). Bu nedenle bu hastaların YBÜ'de, hatta yapılabiliyorsa EEG monitörizasyonu ile izlenmeleri gerekir. Anestetik ilaçlara rağmen 24 saatten uzun süren SE ise süper dirençli SE olarak tanımlanır.

Dirençli ve süper dirençli SE tedavisi için çalışmalar retrospektif olgu serileri ve kontrol grubu olmayan çalışmalardan oluşur. Bu nedenle bir algoritma oluşturmaya yeterli kanıtı dayalı bilgi bulunmamaktadır. İki yeni derlemede genel anestetiklerin birbirlerine üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir (20). Metabolik asidoz, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği ile karakterize propofol infüzyon sendromu riski nedeni ile propofol kullanırken dikkatli olunmalıdır. 5 mg/kg/saat infüzyon hızını geçmeden 48 saatten kısa sürede kesilmelidir. Kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar en az midazolam, en fazla barbitüratlar ile görülür. Prospektif bir çalışmada dirençli ve süper dirençli SE'de anestetiklerle tedavinin enfeksiyonu arttırdığı, mortaliteyi 2,9 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bunların dışında izofluran (inhalasyon), etomidat (İV) ve ketamin (İV) de kullanılabilir. Ketamin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden etki eder ve diğer anestetiklerin aksine hemodinamik yetersizliklere neden olmaz. Değişik olgu

serilerinde 1-2 mg/kg yükleme dozu sonrası 0,6-10 mg/kg/saat idame dozu, en az 2 saat, en fazla 27 gün kullanılmıştır. SE'nin 1.-2. saati ile 140. günü arasında, öncesinde 4-9 farklı tedavi uygulandıktan sonra kullanılmıştır. Daha yüksek dozda kullanıldığı bir olguda serebellar atrofinin de görüldüğü serebellar sendrom bildirilmiş, bu nörotoksik etkinin yaklaşık 21 ayda hafifçe gerilediği rapor edilmiştir.

Eklampsi tedavisinde kullanılan magnezyum da NMDA reseptörleri üzerinden etki eder, ancak şimdiye kadar SE tedavisinde çok dikkati çekmemiştir. Kontrollü çalışma olmamakla birlikte olgu serilerinden serum seviyesi 3,5 mmol/L olacak şekilde infüzyonun önerilebileceği bildirilmektedir.

İyonotropik glutamaterjik AMPA reseptörleri üzerinden etkili topiramet, İV formu bulunmamasına rağmen oral yüksek doz kullanımının (çocuklarda 2-25 mg/kg/gün, erişkinde 1600 mg/gün) çeşitli olgu serilerinde SE tedavisinde etkin olabileceği bildirilmiştir. Süper dirençli SE'de kullanılan diğer ilaçlar ise LCM (İV), paraldehid (rektal, IM), lidokain (İV), klormetiazol (İV), karbamazepindir (rektal, İV) (4).

Kortikosteroidler, İV immünoglobülinler (İVİg) ve plazma değişiminden oluşan immün tedaviler, süper dirençli SE tablolarında voltaj kapalı potasyum kanalı ve NMDA reseptörlerine karşı antikorların saptanması ve epileptogenezde enflamasyonun rolünün gösterilmesi nedeni ile herhangi bir kesin tanımlanmış immünolojik hastalık olmasa bile giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu konuda karşılaştırmalı bir çalışma yokken, literatürde immün tedavinin fayda getirdiği 50'den fazla hasta bulunmaktadır. Hangi tedavinin ne kadar süre ile uygulanması gerektiğine dair bir konsensus bilgisi olmamakla birlikte 3 gün süreyle 1 gr/gün İV prednizolon sonrası 1 hafta süreyle 1 mg/kg/gün, sonrasında ise 2 gün içinde değişiklik yoksa 2 g/kg/5 gün İVİg ya da plazma değişimi tedavisi önerilmektedir. Kısmi bir yanıt bile varsa daha uzun kortikosteroid tedavisi veya aylık İVİg rapellerine devam edilebilir, hatta daha sonra siklofosfamid veya rituksimab tedavilerine geçilebilir (4).

## Non-konvülfif Status Epileptikusun İlaçla Tedavisi

NKSE'de gerek jeneralize gerekse fokal formlarında prensip olarak JKSE tedavisi uygulanır. Şüphelenildiği durumda EEG ile kesin tanı konduktan sonra akut tedavide kısa süreli benzodiazepinlerden diazepam İV yolla verilir. EEG'nin yapılamadığı durumlarda tedavi denemesi yapılarak tanıya gidilmesi de önerilir. Jeneralize formunun tanısı kesinse fenitoin zararlı bile olabilir. Jeneralize formda benzodiazepin tedavisine cevap genelde kalıcıdır. Dirençli fokal formunda nöbetin sonlanmasına kadar geçen süre JKSE tablosuna göre daha az kritiktir. Dolayısıyla kanıta dayalı olmamakla birlikte genel anestetik ajanlara geçmeden önce anestetik olmayan AEİ denemesi önerilmektedir. Bu konuda AEİ'leri birbiri ile karşılaştıran çalışmalar olmamakla birlikte FB, VPA ve LEV bu amaçla uygulanabilir. Ek doz FB uygulaması gerektiğinde yüksek dozlarda solunum depresyonu yapabileceği akılda tutulmalıdır. Hastanın bu durumda yoğun bakım koşullarında izlenmesi önerilir. Hala nöbeti devam eden olgularda JKSE'de kullanılan dozlarda anestetik ilaçlar uygulanabilir (2).

## Uzun Süreli Antiepileptik İlaç Tedavisi

- Uzun süreli, idame AEİ tedavisi acil tedaviye paralel olarak başlanmalıdır.
- İlaç seçimi önceki AEİ tedavisi, epilepsinin tipi ve klinik tabloya göre yapılmalıdır.
- Önce AEİ tedavisine maksimum dozda devam edilmeli, yeni bir doz azaltımı yapılmışsa eski dozuna dönülmelidir.
- Fenitoin ya da FB acil tedavide kullanılmışsa oral ya da İV idame dozları serum ilaç düzeyi takibi ile belirlenmelidir, ancak mutlaka fenitoin ya da FB ile idame tedaviye devam edilmesi gerekmez.
- Gerekirse diğer idame AEİ tedavilerine oral yükleme dozlarında başlanmalıdır.
- Nazogastrik ile beslenmede bazı AEİ'lerin emilim özelliklerinin değişebileceği unutulmamalıdır.
- Eğer hasta 24 saattir nöbetsiz ise ve idame AEİ'nin uygun kan düzeyleri sağlanmışsa, anestetik ilaçlar yavaşça azaltılmalıdır.

## Çocuklarda Status Epileptikusa Multidisipliner Yaklaşım

SE çocukluk çağıında daha sık görülen, süt çocuklarında mortalite ve morbiditesi yüksek olan acil bir nörolojik problemdir. Yaş, etiyoloji ve nöbetin süresi mortaliteyi etkiler. Çocuklarda insidansı 18-23/100,000 arasındadır. İnsidans gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon hastalıklarından dolayı yüksektir (21).

Tanımlı nöbetin süresi baz alınarak yapılmasına rağmen, pratik olarak tanımı, acil servise getirilen nöbet geçiren her çocuğu SE olarak tedavi etmektir. SE küçük çocuklarda daha sık oluşmakta ve %80 oranında febril SE ya da akut semptomatik etiyoloji [merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu, vasküler olaylar, toksinler, elektrolit düzensizlikleri, travma] saptanmaktadır. Büyük çocuklarda ise kriptojenik ya da akut semptomatik nöbetler görülmektedir. Bu grup SE öncesi nörolojik defisitleri ve epilepsi öyküsü bulunan çocuklardır (22).

Erken dönem SE en az 5 dakika süren, sürekli jeneralize konvülfif nöbetler ya da en az 15 dakika süren non-konvülfif ve fokal nöbetlerle karakterize akut epileptik durum olarak tanımlanır (4).

Bazı çocuklarda, 2 ya da 3 anti-konvülzan ilacın yeterli dozda kullanılmasına rağmen SE devam eder, bu durum dirençli SE olarak adlandırılır. Kesin tanım net değildir. Farklı çalışmalarda farklı süreler kriter olarak kullanılmıştır. Net bir zaman kriteri olmaksızın farklı ilaç tedavilerine yanıtızsızlık temel noktadır. Dirençli SE olan çocukların bir kısmında tüm tedavilere rağmen SE haftalar ya da aylar sürebilir, malign refrakter SE adını alır. *De novo*, kriptojenik, semptomatik, febril SE olabilir. Malign dirençli SE, ensefalite bağlı olarak gelişebilir, daha önceden sağlıklı küçük çocuklarda yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu durumun farklı bir hastalık antitesi mi yoksa refrakter SE'nin bir varyantı mı olduğu bilinmemektedir (23,24).

Çocukluk çağı SE tedavisinde büyük hasta gruplarını içeren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmaması nedeniyle ideal bir tedavi protokolü belirlenememiştir. Farklı ülkeler ya da bölgelerde uygulanan bazı tedavi protokolleri mevcuttur. Kanıtlar, ortak fikirler, mevcut ilaçlara göre pek çok yönerge, protokol ve algoritm

oluşturulmuştur. Bazı küçük ayrıntılardaki farklılıklarla birlikte temel özellikleri aynıdır (23).

Benzer etiyojilere rağmen nöbetleri 30 dakikadan uzun süren erişkinlerde mortalitenin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Çocuklarda ise mortalite daha çok etiyojolojiye bağlıdır (24).

## Status Epileptikusun Yönetiminde Hedefler

Erişkinde olduğu gibi çocuklarda da vital fonksiyonların desteklenmesi (havayolu, solunum, dolaşım), kardiyovasküler fonksiyonların ve beyin oksijenizasyonunun yeterli şekilde sağlanması gerekir. Klinik ve elektriksel nöbetler mümkün olduğunca çabuk sonlandırılmalıdır. Nöbetlerin tekrarını önlemek için ateş, enfeksiyon, elektrolit imbalansı, hipoglisemi gibi tetikleyici faktörlerin saptanarak düzeltilmesi gereklidir.

SE'ye neden olan hayatı tehdit eden sebebin (menenjit, intrakraniyal hipertansiyon vs.) tanısı ve başlangıç tedavisi sağlanmalıdır. Sistemik komplikasyonlar ve MSS hasarının önlenmesi hedeflenmelidir (21,22).

## Genel Önlemler

### Vital fonksiyonların değerlendirilmesi ve stabilizasyonu:

#### Hava yolunun açık olmasının sağlanması

- Uygun baş pozisyonu,
- Aspirasyon, orofaringeal tüpün yerleştirilmesi ve oksijenizasyonunun sağlanması.

#### Solunum

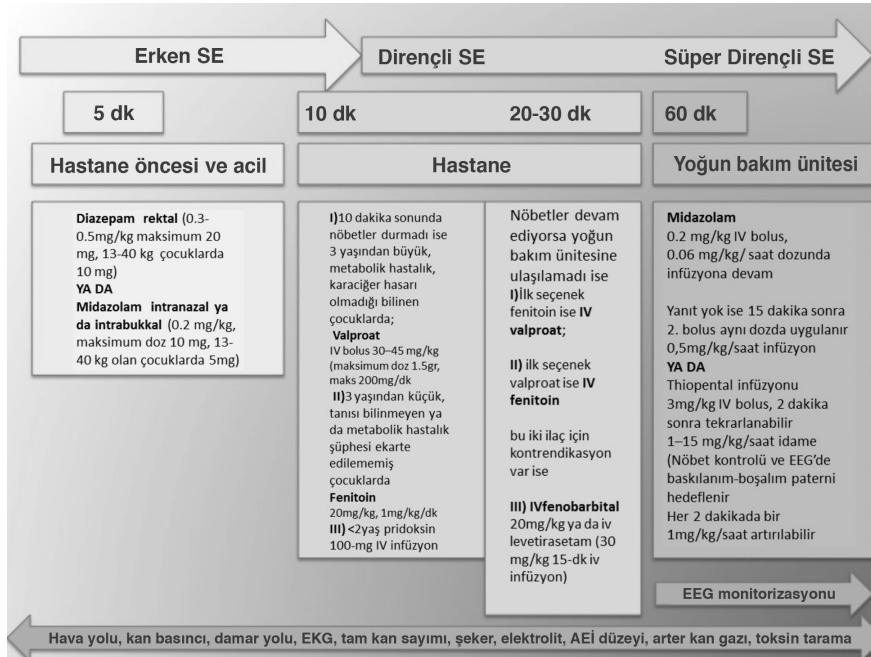
- Efektif ventilasyonun sağlanması (oksijen uygulanması, gerekiyorsa ambu (nazogastrik tüp yerleştirildikten sonra), ambu ile solunum etkisiz ise entübasyon).

## Dolaşım

- Yeterli perfüzyonun sağlanması,
- Vital bulguların izlenmesi (kalp hızı, solunum, kan basıncı ve O<sub>2</sub> satürasyonu),
- Venöz yolun açılması,
- Kan örneği alınarak glukoz, kan gazları, elektrolitler, Ca, Mg, C-reaktif protein, üre kreatinin, tam kan sayımı,
- Hipoglisemi/hipovolemi/ateş/asidoz/elektrolit imbalansının tedavisi,
- AEİ'nin uygulanması,
- Vital bulgular sürekli izlenmeli, kardiyorespiratuvar depresyona dikkat edilmelidir,
- SE nedenine yönelik incelemeler ve tedaviler dikkate alınmalı, metabolik bozukluklar değerlendirilmelidir, kan basıncı izlenmelidir,
- EEG monitörizasyonuna da başlanmalı, tedavinin etkinliği izlenmelidir (21,22).

## Sonuç

Sonuç olarak SE, morbidite ve mortalitesi süreye, etiyojolojiye, yaşa ve komorbiditeye bağlı en sık nörolojik acil tablolardan birisidir. Böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızlı uygulanabilmesi için hastane öncesi dönemi de kapsayacak şekilde tedavi protokollerinin oluşturulması önemlidir. Bu amaçla epilepsi konusunda uzman ve deneyimli 13'ü konuşmacı 78 kişinin katılımı ve katkısı ile gerçekleştirdiğimiz "Status Epileptikusun Erken Tanı ve Tedavisine Multidisipliner Yaklaşım Çalıştayı"nda tanı ve tedavi basamakları gözden geçirildi, özellikle son yıllardaki yayınlarla altı çizilen hastane öncesi dönemi de kapsayacak şekilde erken dönem tedavisini içine alan hem çocukluk çağı hem de erişkin için tedavi protokolü oluşturulmaya çalışıldı (Şekil 1, 2). Son randomize



**Şekil 2.** Status epileptikus ile gelen çocuk hastada tedavi algoritması

SE: Status epileptikus, EEG: Elektroensefalografi, EKG: Elektrokardiyografi, AEİ: Antiepileptik ilaç, IV: Damar içi

kontrollü çalışmalar İV lorazepam ya da IM midazolamın erken evre SE'de en etkin tedavi olduğunu göstermiştir. Bukkal midazolam non-invazif olması, uygulama kolaylığı ve daha hızlı uygulanabilmesi nedeni ile avantajlıdır ve ambulansda paramedikler tarafından da kolaylıkla ve güvenle uygulanabilir. Ülkemizde lorazepam ve fosfenitoin bulunmaması nedeniyle ilk seçenek tedavi olarak 5-10 mg İV bolus diazepam ve ardından hastanın klinik bulguları, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak DPH, VPA, LEV veya LCM'den biri tercih edilebilir. Diazepam yerine özellikle damar yolu açık olmayan bir hastada IM midazolam tercih edilebilir. Dirençli SE'de yeni yaklaşım genel anestetiklere erken dönemde 30-60 dakika içinde başlanması yönündedir. Süper dirençli SE tablolarında immün etiyolojiler mutlaka akla gelmeli, immün tedaviler denenmelidir.

### Teşekkür

Türk Epilepsi ile Savaş Derneği ve Türk Nöroloji Derneği olarak 8 Nisan 2016 tarihinde yapmış olduğumuz tek günlük "Status Epileptikus Erken Tanı ve Tedavisi" konulu çalışmaya katılan ve bilimsel destek sağlayan, isimleri alfabetik sıraya göre aşağıda yazılmış olan konuşmacı hocalarımıza katılım ve katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Dr. Betül Baykan, Dr. Nerses Bebek, Dr. Ayşe Güler, Dr. Candan Gürses, Dr. Şenay Haspolat, Dr. Perihan Ergin Özcan, Dr. Sema Saltık, Dr. Hadiye Şirin, Dr. Özlem Kayım Yıldız.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., F.F.E., İ.T., Ç.Ö., Konsept: İ.T., Ç.Ö., Dizayn: İ.T., Ç.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.A., F.F.E., Analiz veya Yorumlama: E.A., F.F.E., Literatür Arama: E.A., F.F.E., Yazan: E.A., F.F.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rosetti AO, Schffler IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
2. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:767-794.
3. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14:615-624.
4. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015;75:1499-1521.
5. Rosenow F, Knake S. Status epilepticus in adults. In: Stefan H, Theodore WH, (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Epilepsy, Part II*. Amsterdam: Elsevier, 2012;108:813-819.
6. Mazurkiewicz-Befdzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, Matheisel A. Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiology Intensive Ther* 2014;46:293-300.
7. Trinka E. Benzodiazepines used primarily for emergency treatment (diazepam, lorazepam and midazolam). In: Shorvon SD, Perucca E, Engel Jr J, (eds). *Treatment of epilepsies*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2009:470-484.
8. Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI; North American Diastat Study Group. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. *Arch Neurol* 2002;59:1915-1920.
9. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003723.
10. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study. *Epilepsia* 2011;52:788-793.
11. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205-210.
12. Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014;14:194-197.
13. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W, NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591-600.
14. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.
15. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia* 2009;50(Suppl 12):40-43.
16. Trinka E, Höfler J, Zerbts A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systemic review. *CNS Drugs* 2014;28:623-629.
17. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systemic review. *Seizure* 2012;21:233-236.
18. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014;23:167-174.
19. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988;38:202-207.
20. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-2328.
21. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric Status Epilepticus Management. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:668-674.
22. Cappovilla G, Beccarra F, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Childhood; Recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 7):23-34.
23. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
24. Gower EH, Nazzari Y, Hirsch I. Treatment of Convulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:11.