



Status Epileptikus Hastalarında Yoğun Bakım

Dr. Mehmet Kızılkaya

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Status epileptikus ciddi olarak yaşamı tehdit eden tıbbi acillerdendir. Ayrıca anlamlı derecede morbidite ve mortalite oranına da sahiptir. Status epileptikus ihtimali olan herhangi bir hastanın solunum ve dolaşım durumunun hızla değerlendirilmesi gereklidir. Eğer bu hastaların oksijen ve mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı varsa, hızlı bir şekilde uygulamalıyız. Daha sonra antikonvulsif tedavi başlamalıyız. Çünkü nöbet uzun süre devam ederse, nörolojik hasar artacak ve prognoz kötüleşecektir. Özellikle toksik yada metabolik nedenlerden oluşan nöbetin esas nedenini düzeltirsek, nöbet sonlanacak ve tekrar etmeyecektir. Uzun süren kontrolsüz nöbetler içinse genel anestezi uygulanması gerekebilmektedir.

Anahtar kelimeler: status epileptikus, yoğun bakım, antikonvulsif tedavi

SUMMARY

Status Epilepticus is a serious, life-threatening medical emergencies. In addition, it has been associated with significant morbidity and mortality rate. Any patient with possible status epilepticus requires rapid evaluation for respiratory circulation status. If they need to supportive therapy for oxygen and mechanical ventilation, we should be apply rapidly. Then, we should start anticonvulsive therapy. Because, as seizure continues for a long time, neurologic damage will increase and the prognosis will get poorer. If we correct underlying cause of seizure, especially due to toxic or metabolic origin, seizure will stopped, and will not recurrence. General anaesthesia may be necessary for prolonged uncontrolled convulsive activity.

Key words: status epilepticus, intensive care, anticonvulsive therapy

GİRİŞ

Epilepsi; beynin gri maddesinden kaynaklanan, sinir hücrelerinin uyarılabilirliğinde artma sonucu ortaya çıkan anormal elektrik yayılımıdır. Bu hastalarda davranış, duyu, iletişim ve motor bozukluk görülebilir. Nöbet dışında

hastalar genellikle tamamen normal görünürler. Status epileptikus (SE) terimi ise devam eden bir nöbet aktivitesini tanımlamak için kullanılır ve tedavi ile kontrol altına alınamıyorsa yüksek mortalite oranına sahiptir. Eğer nöbet uzun süre kontrol edilemezse kalıcı nörolojik hasarlara da sebep olduğundan acil müdahale ile kontrol altına alınması gerekir. Biz bu yazımızda kronik epilepsiyi değil status epileptikusun günümüzdeki tanı ve tedavi yaklaşımını inceleyeceğiz.

TANIM

SE önceleri 30 dakikadan daha uzun süren tek nöbet yada şuur tam dönmeden peşi sıra geçirilen nöbetler olarak tanımlanırdı; günümüzde ise 5 dakika yada daha uzun süre devam eden yada bilinç tam dönmeden peşe geçirilen iki yada daha fazla nöbetin potansiyel olarak status epileptikus olabileceği; tedavinin de ona göre yönlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (1-3).

Yaygın tonik-klonik nöbet çok nadir olarak 5 dakikadan daha az sürede sonlanmakta, nöbet süresi uzadıkça tedavi güçleşmekte ve nöronal hasarın ağırlığı artmaktadır. Genellikle 2 saatten daha uzun süren yada antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen nöbetler arasında bilinçlilik hali oluşmadan bir saat içerisinde iki yada daha fazla nöbetin görülmesi tedaviye cevapsız status epileptikus olarak tanımlanmaktadır (4). Finney ise standart antiepileptiklerin yüklenme dozlarına cevap vermeyen SE'un tedaviye cevapsız SE olduğunu bildirmiştir (1). Klinik pratikte finneyin tanımına uygun davranılmasının hastada sağkalımı ve sekelsiz iyileşmeyi arttıracığı düşünülmektedir (2,5).

Epidemiyoloji

Ülkemizdeki status epilepticus sıklığı hakkında yeterli veri yoktur. SE sıklığı ABD'de yapılan çalışmalarda 6.2 ile 41/100 000 olarak bildirilmiştir (6,7,8). İsveç grubu tarafından yapılan çalışmada ise SE sıklığı 10/100 000 tesbit edilmiştir (9).

Mortalite oranı ise DeLorenzo (6) ve arkadaşlarının çalışmasında %22, isveç grubunun çalışmasında ise % 7.6 olarak tesbit edilmiştir. İsveç grubunun çalışmasında anoksik



ensefalopatiler çalışma dışı tutulduğundan hem sıklık hem de mortalite daha düşük görülmektedir (10). Mortalite hastanın yaşı, komplikasyon varlığı, kontrol edilmemiş nöbetin süresi ve altta yatan sebebe bağlı olarak değişmektedir. Nöbet süresi uzadıkça (bir saatten daha uzun süren nöbetlerde) ve yaş ilerledikçe mortalite artmaktadır (2).

Sınıflama

Epileptik nöbetler birçok şekilde sınıflanmış olmasına rağmen basitçe motor konvülsiyonun varlığı (konvulsif status epileptikus) veya motor konvülsiyon yokluğu (non-konvulsif status epileptikus (NKSE)) şeklinde yada tüm beyni etkilemesi (generalize status epileptikus) veya sadece beynin bir kısmını etkilemesine (kısmi status epileptikus) göre sınıflandırılabilir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Nöbetlerin Sınıflandırılması (1,2)

| |
|---|
| A- Parsiyel nöbetler |
| 1-Basit parsiyel (bilinç korunmakta) |
| 2-Kompleks parsiyel (bilinç değişikliği var) |
| B- Generalize nöbetler |
| 1-Tonik-klonik (generalize konvulsif status epileptikus (GKSE)) |
| a-Primer (Grand mal) |
| b-Sekonder |
| 2-Absans (petit mal) |
| 3-Myoklonik |

Parsiyel nöbetlerde hafif motor ve duyuşsal belirtiler olabilir, eğer bilinç bozukluğu yoksa basit nöbetler olarak düşünülmemektedirler. Kompleks parsiyel nöbetlerde ise bilinç bozukluğu ve istemsiz hareketler vardır ve klinik olarak absans nöbetlerden ayırımı zor olabilir. Psödonöbet, rigor, myoklonik ani hareketler ve distoniden ayırıcı tanısı gerekebilir (1). Nöbetin antiepileptik ilaçlara terapötik cevabı daima SE tanısı için yeterli değildir ve EEG ile dahi diğer ensefalopatilerden SE'un ayırımında zorluk olmaktadır (11). Non konvulsif status epileptikus ise hafif motor belirtilerin olduğu mental durum değişiklikleri ile beraber devamlı yada tekrarlayıcı kompleks parsiyel nöbetler şeklinde yada bilinç değişikliği olmaksızın sınırlı psikolojik değişikliklerle fokal nöbet şeklinde görülebilir. EEG'siz tanısı oldukça zor olmaktadır (1,12). Komalı yoğun bakım hastalarında NKSE sıklığı EEG ile % 8 olarak tesbit edilmiştir (13). Yoğun bakımda GKSE'un konvulsif aktivitesi azalınca hastada sadece diz kapağı seğirmesi, okular deviyasyon, nistagmus yada anormal ekstremitte postürü gibi bulguların olduğu durumla karşılaştırılabilir. "Subtle NKSE" olarak adlandırılan bu durum, GKSE sonrası hastanın bilinci 1 saat içerisinde dönmüyorsa akla gelmelidir. Sıklığının yaklaşık olarak % 14-20 olduğu tahmin edilmektedir (1, 14,15).

Status Epileptikus Nedenleri

Sıklıkla önceden nöbet hikayesi olan hastalarda ilacın kesilmesine, ilacın düzenli kullanılmamasına yada ilacın atılımında artmaya bağlı olarak SE ortaya çıkmaktadır.

Fakat hastanın ilk nöbet deneyiminde de SE görülebilir (2, 16, 17). Dizigot ikizlerin aksine monozigot ikizlerde daha sık görülmesi genetik faktörlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18). Tablo 2. de status epileptikusun sık görülen nedenleri yer almaktadır. Status epileptikustan çocuklarda yaklaşık % 52 oranında ateş ve enfeksiyonlar sorumludur (20). Erişkinlerde en sık nedenler ise; antiepileptik ilacın kesilmesi yada düşük kan düzeyi, alkol kullanımı, inme, kafa travmaları ve hipoksik beyin hasarları olarak karşımıza çıkmaktadır (1,6). Menenjit gibi hastalıklar ilerlediklerinde statusa neden olabilirler. Yenidoğanlarda perinatal hipoksi yada anoksi sonucu oluşan beyin hasarına bağlı SE görülebilir. Yenidoğan ve çocukların metabolik hastalıkları da statusa neden olabilir.

Tablo 2. Status Epileptikus Nedenleri (1, 2, 19)

| |
|---|
| A- SE'lu hastada |
| 1 -Düşük antiepileptik ilaç düzeyi, |
| 2 -Antiepileptik ilacın kesilmesi |
| B- Akut nörolojik nedenler |
| 1 -Serebrovasküler hastalıklar: enfarkt, hemoraji (subaraknoid,subdural,parenkimal,intraventricüler), vaskülit |
| 2 -Enfeksiyon: menenjit,ensefalit,beyin absesi |
| 3 -Kafa travması |
| 4 -Anoksi, hipoksi |
| 5 -Beyin tümörleri |
| 6 -Demiyelinizan hastalıklar |
| 7 -Supratentoriyal cerrahi işlemler |
| C- Akut sistemik nedenler: |
| 1 -Elektrolit bozuklukları: hiponatremi, hipokalsemi,bipomagnezemi, hipofosfatemi (özellikle alkoliklerde) |
| 2 -Hipoglisemi,hiperozmolar hiperglisemi (her ikisinde fokal nöbete neden olabilir) |
| 3 -Vitamin eksikliği: piridoksin |
| 4 -Uyuşturucu ilaç kullanımı: özellikle kokain |
| 5 -Toksinler |
| 6 -Hipertansif ensefalopati, eklampsi |
| 7 -Hipotansiyon |
| 8 -Organ yetmezlikleri: Renal, Hepatik |
| 9 -SLE gibi multisistem tutulumlu hastalıklar |
| 10 -İlaç tedavileri: yan etki, toksisite (örn; sefalosporinler, penisilin, siprofloksasin, siklosporin, teofilin ve kokain), yoksunluk (benzodiazepinler, barbitüratlar) |
| 11 -Alkol kullanımı |
| 12 -Sistemik enfeksiyon, sepsis |

PATOFİZYOLOJİ

SE'da elektriksel bozukluğun başlaması ve devamında; aşırı nöronal uyarımın yanında inhibitör nöronların etkisizleşmesi de rol oynamaktadır (2). Gamma-Aminobütirik asid (GABA) beyinde major inhibitör nörotransmitterdir. GABAergic nöronlardan salgılanır ve çeşitli tipteki GABA reseptörlerine bağlanır (ie, GABA_A, GABA_B, ve GABA_C reseptörleri). GABA reseptörleri; GABA ve barbitüratlar, benzodiazepinler, ve çok sayıda anestezi ajanları için özel bağlanma alanları içeren ve kompleks klorid iyonlarından oluşan makromoleküler proteinlerdir. Normalde GABA reseptörünün aracılık ettiği inhibisyon nöbeti sonlandırırken eksitator nörotransmitteri glutamat olan N-methyl-D aspartat (NMDA) reseptörleri



ise uyarının yayılmasından sorumludur (2,21,22). Bu nedenle SE'da yetersiz GABAerjik reseptör aracılıklı inhibitör iletimden aşırı NMDA reseptör aracılıklı eksitator iletime doğru bir kayma olduğu düşünülmektedir (23,24).

Hayvan deneyleri, nöbetin başlangıcında serebral hücrelerin artan metabolik ihtiyacı karşılamak için beyin kan akımının arttığını göstermiştir. Fakat 20-30 dk sonra serebral otoregülasyon bozulmakta, intrakranyal basınç artmakta ve sistemik kan basıncı düşmektedir (1,15). Bu da serebral kan akımının düşmesine neden olarak sekonder beyin hasarını arttırmaktadır. Böylece beyne sunulan enerji desteği azalmakta ve EEG'de periyodik epileptiform deşarjlar gibi dalga paternleri görülmektedir (1).

Klinik gözlemlerden elde edilen veriler SE'un süresi uzadıkça kontrolünde zorlaştığıdır. Eksperimental deneylerde sürekli nöbetin hipoksi, asidoz, hipertermi, yada hipoglisemi olmadan bile nöronal ölüme sebep olduğunu bildirilmektedir (1, 2).

Nöronal ölüm muhtemelen eksitator nörotransmitterlerin salınması sonucu olmaktadır. Mikati ve ark (25) NMDA aktivasyonunda artışın seramid düzeyinde artışa neden olduğunu ve bunu programlanmış hücre ölümünün izlediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca SE'lu hastada görülen sinir hücre hasarına NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu oluşan intrasellüler kalsiyum artışı da neden olabilmektedir (2,21,22,26). Özellikle hipokampus, korteks ve talamus gibi hassas beyin bölgeleri bu tür nöron kaybına duyarlıdır (2,27). İnsanlarda nöbet sonrası görülen amneziyi özellikle hipokampusun etkilenmesi açıklayabilmektedir (28). Nöron hasarının spesifik bir belirleyicisi olan nöron spesifik enolaz (nöronlar içinde bulunan glikolitik bir enzimdir) düzeyi SE'un başlangıcından 30-60 dk sonra BOS ve plazmada yükselmektedir (29,30,31). Ayrıca uzun süreli SE'a bağlı olarak orta temporal lob sklerozuda MRI ile tesbit edilmiştir (32,33).

TANI

Hastalar bilinç düzeyi, spontan hareket yada myoklonik (bir kas yada kas grubunun kasılıp gevşemesi) hareketlerin varlığı açısından dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Hastada generalize tonik-klonik konvülsiyonlar görüldüğü zaman SE tamsı kolay olmaktadır. Fakat komada olan yada SE'un konvulsif fazında olmayan hastada tanı zorlaşmaktadır. Komada olan ve nöbet görülmeyen hastalarda yapılan EEG incelemesinde hastaların % 8'inde NKSE tespit edilmiştir (13). Bu nedenle komada olan hastalar yüz, el ve ayakta olabilecek olan seğirmeler ya da gözde nistagmus için dikkatli bir şekilde muayene edilmelidirler. Ayrıca koma sebebi açıklanamayan hastalarda acil EEG yapılması gerekliliği de vardır (2). EEG izlemi; anti epileptik ilaç tedavisi sonrası bilinci dönmeyen hastaların, uzun etkili paralitk ajan kullanılan hastaların ve tedaviye cevap vermeyen SE'li hastaların takibinde de kullanılmalıdır (5).

Genel anestezi ajanlarının dozlarının EEG'de 2-30 sn arası inter-burst aralıklarının bulunduğu burst supresyonun oluşturulması ile ayarlanması önerilmektedir (34,35).

Burst supresyonla serebral gri maddenin beyaz cevherden bağlantısının kesildiği farzedilmektedir. Fakat burst supresyona ulaşmak için gerekli olan anestezi derinliğinin sıklıkla hipotansiyona neden olması ve bazı hastalarda burst supresyona rağmen nöbet görülmesi; EEG ile hedeflenecek derinlik hakkında tartışmalara neden olmaktadır (1,20). EEG belirsiz olduğunda nöbet sırasında perfüzyonu artmış alanların gösterilmesi açısından SPECT (Single photon emission computed tomography) yararlı olabilir (36). MR yada CT status epileptikusuna neden olan lezyonların tesbit edilmesinde faydalı olabilir.

Status epileptikusun sebebinin hızla tanınması da önemlidir. Bunun için kan glukozuna, elektrolitlerine ve karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır. Örneğin; kan şekerinde aşırı düşme ya da serum sodyumunda aşırı değişiklikler nöbet oluşturabilir. Hastadan anamnez alınamayan durumlarda nöbetlerin tedavisinde kullanılan fenitoin, fenobarbital, karbamezepin ve valproik asit gibi ilaçların kan düzeylerine bakılmalıdır. Çünkü SE'un en sık sebeplerinden birisi epilepsisi olan hastalarda kanda antikonvülsan ilacın düzeyinin düşmesidir.

Semptomlar

GCSE'un başlangıcında artmış otonom aktivite ile aşırı katekolamin salınımına bağlı hipertansiyon, hiperglisemi, terleme, tükürük artışı, ateş yükselmesi ve dakika ventilasyonunda artış ile karakterize tablo görülür. Bu dönemde serebral metabolik ihtiyacın artmasından dolayı serebral kan akımı artmıştır. Nöbetin başlamasından yaklaşık 30 dk sonra hastalarda serebral kan akımında azalma, intrakranyal basınçta artma ve serebral otoregülasyonda bozulma ile sistemik hipotansiyon görülür. Hastada bu sırada aritmiler, pulmoner ödem ve apne görülebilir. Artmış olan kaslar aktiviteye bağlı olarak hastalarda asidoz gelişebilir (1,2). Katekolamin salınması ve kaslar aktiviteye bağlı oluşan ateşin aktif soğutma ile düşürülmesinin hem nöbet süresini kısalttığı hem de nöronal hasarı azalttığı tesbit edilmiştir (37). Tablo 3'te SE'un sistemik komplikasyonları görülmektedir.

Tablo 3. GKSE'un sistemik komplikasyonları (K6)

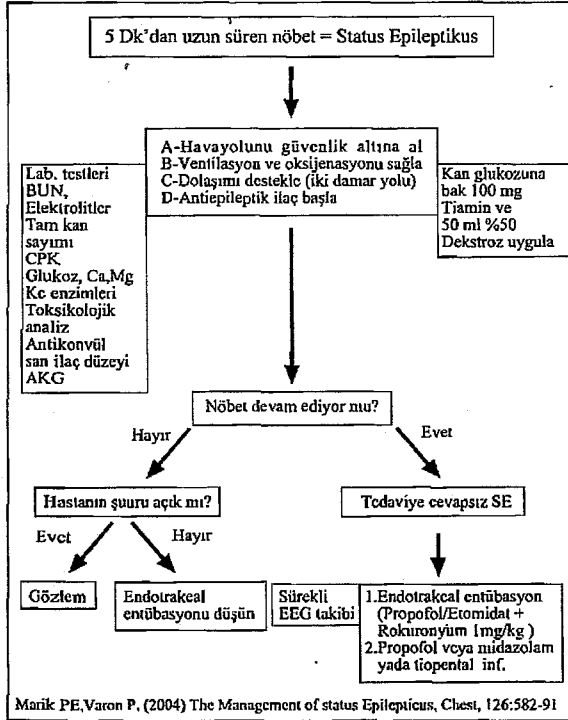
| Metabolik | Kardiyak/Solunumsal |
|--|-----------------------------------|
| Laktik asidoz | Hipoksi |
| Hiperkapni | Aritmi |
| Hipoglisemi | Yüksek outputlu kalp yetersizliği |
| Hiperkalemi | Prnömi |
| Hiponatremi | Diğer |
| BOS/serumda lökositöz | Ateş |
| Renal | Serebral otoregülasyon bozukluğu |
| Rabdomiyolize bağlı Akut renal yetersizlik | Kusma |
| Myoglobinüri | İnkontinans |



TEDAVİ

SE; sistemik komplikasyonların ve nörolojik hasarın ilçemesinin önlenmesi için hızla değerlendirilmeli ve etkili tedavi ilk 5 dk içinde başlatılmalıdır. Bunun için nöbetin hızla sonlandırılmasına çalışılmalı, havayolu aspirasyondan korunmalı, sistemik komplikasyonlar tedavi edilmeli ve nöbetin esas nedeni tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Ayrıca hastaların sıklıkla bir nöroloji uzmanının muayenesine de ihtiyaçları vardır. Öncelikle hastanın havayolu güven altına alınmalı, yeterli oksijen ve yeterli kardiyak output sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu sırada hastaya iki adet i.v. kateter yerleştirilmeli ve elektrolit, kan şekeri ve toksikolojik çalışma için kan alınmalıdır. Hastanın entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirmek için arteriyel kan gazı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümü, kalp atımı ve pulsoksimetre takibi yapılmalıdır. Hastanın havayolu obstrüksiyonunu önlemek için oral airway kullanılabilir. Eğer hastanın oksijenasyon ve ventilasyonu yeterli ise endotrakeal entübasyona gerek olmayabilir. Şekil 1 'de SE'un başlangıç tedavisinde genel yaklaşım görülmektedir.

Şekil 1. Status Epileptikuslu hastada genel yaklaşım



Hastada birinci basamak tedaviye rağmen nöbet devam ediyorsa trakeal entübasyon yapılmalıdır. Midazolam, propofol yada etomidat gibi anestezi ajanlarının kullanımı nöbeti sonlandırıp entübasyonu kolaylaştıracaktır. Trakeal entübasyonu kolaylaştırmak için nörömsküler bloker kullanımı nöbet aktivitesini maskeleyeceğinden dikkatli olunmalıdır. Bunun için kısa etkili, belirgin hemodinamik etkisi olmayan ve intrakraniyal basıncı arttırmayan

rokuronyum (1mg/kg) tercih edilebilir (38). Eğer kas paralizisi uygulanıyorsa sürekli EEG monitorizasyonu sağlanmaya çalışılmalıdır (1,2). Hasta rabdomyolize bağlı olarak hiperpotasemik olabileceğinden süksinilkolin kullanılmamalıdır. Daha sonra nöbetin nedeni araştırılmalı, neden aşırı alkol alımı ise hipoglisemi düzeltilmeden hemen önce Wernicke's ensefalopatisinden kaçınmak için 100 mg i.v. tiamin verilmelidir. Eğer kan glukoz düzeyi acil olarak ölçülemiyorsa 100 mg i.v. tiamin ve peşinden 50 mL bolus % 50 dekstroz verilebilir (2). Sodyum pontin demiyelinizasyona sebep olmamak için yavaşça düzeltilmelidir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları için uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Hastada uzun süreli nöbete bağlı kas hasarı sonucunda dolaşım myoglobinin salınması görülebilir. Myoglobine bağlı renal yetmezliği önlemek için yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Eğer myoglobinüri olursa yada serum kreatinin kinaz düzeyi anlamlı derecede yükselirse (>5000 -10000U/L) forse diürez ve idrar alkalinizasyonu gerekebilir (2, 39). Hastada birinci öncelik nöbetin kontrol altına alınmasına verilmeli, radyolojik araştırmalara hastanın nöbeti kontrol altına alındıktan sonra başvurulmalıdır.

İlaç Tedavisi

Nöbet görülen durumların sadece çok az bir kısmı SE' a dönüşmekte ve nöbetin süresi uzadıkça kendiliğinden sonlanma ihtimalide azalmaktadır. 5 dk'dan daha uzun süren nöbetlerin kendiliğinden sonlanma ihtimali gittikçe azalmaktadır.

Kullanılacak antiepileptik ilacın seçiminden çok daha önemli olan hastaya erken dönemde tedavinin başlatılmasıdır. İdeal antiepileptik ilaç yoktur ve sıklıkla nöbeti kontrol altına almak için birden fazla antiepileptik ilaç kullanımına ihtiyaç vardır (1). Farmakolojik tedavinin amacı nöbeti hızla ve güvenli bir şekilde sonlandırırken, bilinç düzeyinde değişiklik olmaksızın, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine yan etki görülmezsizin nöbetin tekrarını önlemektir.

SE tedavisi için kullanılan ilaçlar 4 ana gruptur: Bunlar; benzodiazepinler (diazepam, lorazepam, midazolam), fenitoin (yada fosfenitoin), barbitüratlar (fenobarbital, pentobarbital, tiopental), ve propofol.

A- Benzodiazepinler: GABA_A reseptörlerinin agonistidirler ve postsinaptik membranda transmembran klorid iletimini artırarak nöronal uyarıyı inhibe ederler. Solunum depresyonu, hipotansiyon ve sedasyona neden olabilirler. Bu ilaçları kullanırken vazopressör ilaçlar ve entübasyon malzemeleri hazır olmalıdır.

Diazepam: 0.1-0.3 mg/kg dozunda I.V verilir. Uygulandıktan sonra 10-20 sn'de nöbeti sonlandırır. Fakat adipöz dokuya hızla redistribüsyonu nedeniyle antikonvülsan etki süresi 20 dk'nın altındadır (1). Diazepam rektal yoldan da verilebilir.



Lorazepam: Yükleme dozu 4-8 (0.02-0.2 mg/kg) mg arasındadır. Diazepam'a göre lipid çözünürlüğü daha azdır ve dağılım yarı ömrü daha uzundur. Bu nedenle klinik etki süresi daha uzundur (40). Lorazepam soğukta muhafaza edilmezse 5 ay içinde aktivitesinin %10 azaldığı tesbit edilmiştir ve soğukta muhafaza edilmesi önerilmektedir. Eğer soğukta muhafaza edilemiyorsa her 4-6 ayda bir değiştirilmesi gerektiği bildirilmektedir (41).

Midazolam: Daha az kardiyovasküler yan etkiye sahiptir, tedaviye cevapsız SE'da sürekli infüzyonla kullanılabilir, suda çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle etkisi hızlı başlamaktadır ve acil damar yolu sağlanamadığı durumlarda I.M (42) yada nazal yoldan kullanılabilir (43). Genellikle I.V bolus dozu 0.2 mg/kg, idame dozu ise 0.75-1.0 µg/kg/dk'dır.

B- Fenitoin: Epileptik nöbetin tekrarını uzun süre önleyebilmesi nedeniyle SE'un tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca sedatif etkisi de yoktur. Fenitoinin yükleme dozu 20mg/kg'dır ve dakikadaki infüzyon hızı 50 mg'dan fazla olmamalıdır. Hızlı infüzyonu hipotansiyon, QT uzaması ve kardiyak aritmilere neden olabilir. Kullanıldığı durumlarda kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Bu kardiyak etkiler kısmen fenitoini çözmek için kullanılan propilen glikole bağlı olabilir. Güçlü alkali solüsyon olduğu için %0.9 NaCl dışındaki solüsyonlar ve diğer ilaçlarla çökebilir. %0.9 NaCl içinde verilebilir. Ayrıca hızla antekubital bölgeden infüze edilirse % 5.9 purple glove sendromuna ve yumuşak doku tahribine neden olabilir. Venöz tromboz ve amputasyona giden arteriyel oklüzyon görülebilir (1). Genellikle ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca parenteral beslenme uygulanan yoğun bakım hastasında i.v yolla fenitoin uygulamasından oral yolla uygulamaya geçildiğinde hem enteral emilimin az olmasına hem de parenteral beslenmeye bağlı olarak fenitoinin kan düzeyi düşecek ve nöbetin kontrolü zorlaşacaktır. Bunu önlemek için oral fenitoin uygulamasının öncesi ve sonrasında geçici olarak parenteral beslenmenin durdurulması faydalı olabilir (19).

Fosfenitoin: Suda çözünür ve serum fosfatazları tarafından hidrolize edilerek fenitoin'e dönüştürülür. Hem I.V hemde I.M yolla uygulamalarda biyoyararlanımı %100'dür (10). İnfüze edildiği alanda lokal irritasyon riski çok düşüktür ve 150 mg/dk hızda (fenitoinin 50 mg/dk) infüzyonla verilebilir. Fosfenitoini stabilize etmek için propilen glikole ihtiyaç olmadığından kardiyovasküler yan etkileri fenitoin'den daha az olabilir. Bununla birlikte yapılmış olan iki çalışmada fenitoin ve fosfenitoinin yan etkilerinin sıklığının benzer olduğu ve infüzyonu sırasında kardiyak monitorizasyonun gerekli olduğu bildirilmektedir (44, 45). Fosfenitoinin moleküler ağırlığı fenitoin'den daha yüksek olduğundan, kullanılırken fenitoin eşdeğeri (FE) dozu verilmelidir. Dakikada 100-150 mg/kg infüzyon hızı ile 20 mg/kg FE dozu kullanılabilir. Hipoproteinemi ve serum fosfatazlarında eksiklik olan hastalarda terapötik plazma

konsantrasyonuna ulaşmada gecikme görülebilir (1).

C-Barbitüratlar: Barbitüratlar direkt GABA reseptör agonistidirler. Solunum depresyonu, myokard depresyonu, hipotansiyon ve ileus yapıcı etkileri vardır. Sürekli infüzyonla kullanıldıkları zaman, mekanik ventilasyon desteği, I.V sıvı verilmesi, vazopressör desteği gereklidir. Supresyonun derecesi ve nöbetin ataklarını tanımak için EEG izlemi gereklidir (19).

Fenobarbital: Normal yükleme dozu 10-20 mg/kg'dır ve 30-50 mg/dk hızda infüze edilmelidir. Yaşlılarda infüzyon hızı azaltılmalıdır. Güçlü bir antikonvülsandır. Fakat benzodiazepinler ve fenitoin'den daha fazla hipoventilasyon ve hipotansiyon riski taşıdıkları için birinci basamak tedavide genellikle seçilmemektedir. Eliminasyon yarı ömrü uzundur (3-5 gün) ve sedasyona neden olur (46).

Pentobarbital: Yükleme dozu 5-12 mg/kg ve idame dozu 1-10 mg/kg'dır. İlacın infüzyon miktarı EEG'de supresyon ve nöbetin sonlanmasına göre ayarlanır. Pentobarbitalin oluşturduğu hipotansiyon bu doz miktarını sınırlamaktadır (10).

Tiopental: Bolus 2-4 mg/kg, peşinden 3-5 mg/kg/h hızında tavsiye edilmekte fakat sıklıkla daha yüksek dozlarla kullanılmaktadır. Tiopentalin kardiyovasküler yan etkileri pentobarbitalden daha fazladır. Eliminasyon yarı ömrü ise serumdaki konsantrasyonu arttıkça uzamaktadır (47).

D- Propofol: GABA_A reseptör agonistidir. Hızlı etkili, lipid çözünürlüğü yüksek ve vücutta birikme ihtimali azdır. Bolus dozu 1-2 mg/kg olup idame dozu 1-15 mg/kg/h'tir. Solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, hipertrigliseridemi ve son zamanlarda bildirilen propofol infüzyon sendromu (metabolik asidoz, kardiyak yetmezlik, rabdomyoliz, hipotansiyon ve ölüm olabilir.) yan etkileridir (19).

Diğer antiepileptik ilaçlar:

Levetirasetam: Etki mekanizması tam bilinmemekte, eliminasyon yarı ömrü 6-8 saat olup karaciğerde metabolize olmamaktadır. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda iyi bir seçim olacaktır. Fakat kullanımı ile ilgili veriler azdır.

Ketamin: NMDA reseptör antagonisti bir anesteziiktir. İnsanlarda kullanımı ile ilgili veriler azdır ve ek çalışmalarla ihtiyaç vardır (19).

İzofluran, desfluran gibi inhalasyon ajanlarında refrakter SE'da etkili olduğunu bildiren raporlar vardır (48).

Steroidler, I.V immünoglobulinler, plazmaferez ve ADH'nin nöbetin kontrolünde kullanılabileceği rapor edilmiştir. Lidokaininde 1.5-2 mg/kg dozunda nöbetin sonlanmasını sağladığı ve önceden solunum rahatsızlığı olan hastalarda



benzodiazepinlere alternatif olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (19). Tablo 4.'te SE'da sık kullanılan ilaçların bir özeti yer almaktadır.

Tablo 4. SE'da Kullanılan Antiepileptik İlaçlar (46)

| İlaç | Yükleme Dozu | İdame dozu | Metab yeri | Projeine bağlama % | Yan etkileri |
|---------------|---------------------------|---------------------------------------|------------|--------------------|--|
| Diazepam | 10-20 mg | -- | Hepatik | >90 | Solumun depresyonu, hipotansiyon |
| Lorazepam | 4 mg | -- | Hepatik | 90 | Diazepamla benzer |
| Fenitoin | 18-20 mg/kg, 1 dk'da 50mg | 5 mg/kg/gün | Hepatik | 70 | Kardiak depresyon, hipotansiyon |
| Fosfenitoin | 18-20 mg/kg, FE 150mg | -- | Hepatik | 70 | Kardiak depresyon, hipotansiyon, pareslezi |
| Fenobarbital | 20 mg/kg | 1-4mg/kg/s | Hepatik | 50-60 | Solumun depresyonu |
| Pentobarbital | 2-8 mg/kg | 0.5-5mg/kg/s | Hepatik | 59-63 | Hipotansiyon, solumun depresyonu |
| Midazolam | 0.2 mg/kg | 0.75-10 mg/kg/dk | Hepatik | 96 | Hipotansiyon, solumun depresyonu |
| Propofol | 2 mg/kg | 5-10 mg/kg/s başla, sonra 1-3 mg/kg/s | Hepatik | 97-98 | Hipotansiyon, solumun depresyonu, lipemi, asidoz |

İlaçların entiepileptik aktiviteleri ile ilgili yapılan iki ayrı çalışmada: 1998 yılında Veterans Affairs(VA) (14) 384 hasta üzerinde, 2001 yılında ise San Fransisco emergency servisinde (40) 205 hasta üzerinde çalışılmıştır.

VA çalışmasında 0.1 mg/kg lorazepam, 0.15 mg/kg diazepam peşinden 18 mg/kg fenitoin, fenitoin 18 mg/kg ve fenobarbital 15 mg/kg'la tedavi ettikleri bireyleri nöbetin sonlanması ve tekrarına göre karşılaştırmıştır. Nöbetin lorazepamla % 64.9, fenobarbitalle % 52.8, diazepam + fenitoinle % 55.8 ve fenitoinle % 43.6 oranında sonlandığını, sadece fenitoin ve lorazepam kullanılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. 12 saatlik süre içerisinde nöbet tekrarı, 30 günlük sağkalm ve yan etki sıklığı açısından gruplar arasında bir fark tespit edilmemiştir. San Francisco grubunca yapılan çalışmada ise IV diazepam 5 mg, lorazepam 2 mg ve plasebo grupları karşılaştırılmıştır. SE lorazepamla %59.1, diazepamla %42.6 ve plasebo ile % 21.1 oranında sonlanmıştır. SE'un süresi lorazepam grubunda diazepam grubundan daha kısa olmuştur.

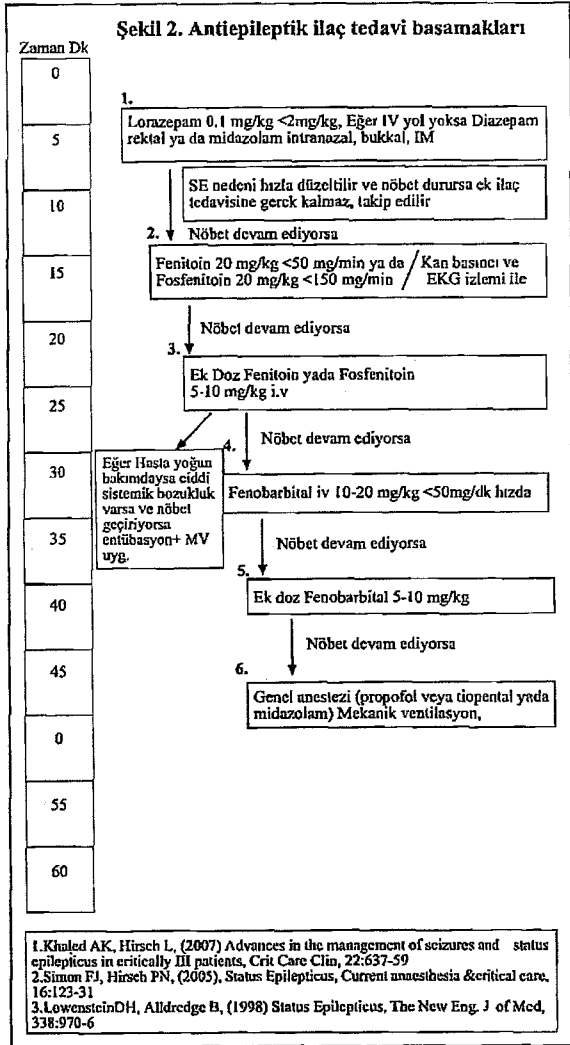
Bu çalışmalarda kullanılan dozlar farklı olmasına rağmen lorazepamın nöbetin sonlandırılmasında diazepamdan çok daha etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca tek doz diazepamın antikonvulsif etkisi 20 dk gibi kısa iken, lorazepamın etkisi 6 saatten uzundur ve diazepamın solumun depressif etkisi daha fazladır. Diazepamın yüksek lipid çözünürlüğünden dolayı eliminasyon yarı ömrü uzundur fakat beyinden periferik yağ dokularına redistribüsyonu nedeniyle nöbeti önleyici etkisi kısa olmaktadır (2). Bu çalışmalar SE'un başlangıç tedavisinde 0.1 mg/kg I.V. lorazepamın seçilmesi gerektiğini bildirmektedir. İkinci basamakta seçilmesi gereken ilaç konusunda yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur. Fakat fenitoin yada fosfenitoin sıklıkla tavsiye edilmektedir (49). Şekil 2'de antiepileptik ilaçların tedavi basamakları ile ilgili bir rehber bulunmaktadır.

Sonuçta; lorazepam yada diazepam gibi sedatiflerle geçici olabilen nöbetlerin çoğu durdurulabilmektedir. Eğer nöbetler

devam ederse fenobarbital eklenebilir. Nöbetin durdurulmasında fenobarbital başarısız olursa midazolam yada propofol gibi diğer ilaçlarda düşünülebilir. Bu ilaçların anestezi dozları sıklıkla nöbetleri durdurmaktadır. Eğer nöbet tekrarlamazsa her 24 saatte bir doz azaltılabilir. Statusun şiddeti çok değişmektedir. Statusun bazıları bir yada iki saat içerisinde etkili olarak tedavi edilebilmekte iken bazılarının kontrol altına alınabilmesi haftaları alabilmektedir.

Prognoz

Status epileptikusun prognozu statusun süresine ve hastanın medikal durumuna bağlıdır. Eğer status kısa zamanda kontrol altına alınabilirse enfeksiyon ve kardiyak problemler gibi komplikasyonlar görülmeyebilir ve nörolojik iyileşme tama yakın olabilir. Fakat status uzun sürerse ve devam ederse serebral hasar riski artar ve prognoz kötüleşebilir, hastanın önceden mevcut başka hastalığı ise prognozu daha da kötüleştirir.





KAYNAKLAR

1. Simon FJ, Hirsch PN, (2005), Status Epilepticus, Current anaesthesia & critical care, 16:123-31
2. Marik PE, Varon P, (2004) The Management of status Epilepticus, Chest, 126:582-91
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-122
4. (Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. (2001) Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-386)
5. Lowenstein DH, Alldredge BK. (1998) Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970-976
6. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. (1996) A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*; 46(4):1029-35.
7. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, et al. (2002) Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 58:1070-1076
8. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 50:735-741
9. Cocytau A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. (2000) Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPSTAR). *Neurology* 55(5):693-7.
10. Bassin S, Smith TL, Bleck TP, (2002), Clinical Review: Status Epilepticus, *Crit Care*, 6:137-42
11. Husain AM, Mebust KA, Radtke RA. (1999) Generalized periodic epileptiform discharges: etiologies, relationship to status epilepticus, and prognosis. *J Clin Neurophysiol* 16(1): 51-8.
12. Young GB, Jordan KG, Doig GS. (1996) An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 47(1):83-9.
13. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. (2000) Prevalence of nonepileptic status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 54(2):340-5.
14. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. (1998) A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med* 339(12):792-8.
15. Bleck TP. (1991) Convulsive disorders: status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 14(3):191-8.
16. Lowenstein DH, Alldredge BK, Allen F, et al. (2001) The prehospital treatment of status epilepticus (PHTSE) study: design and methodology. *Control Clin Trials* 22:290-309,
17. Alldredge BK, Lowenstein DH. (1999) Status epilepticus: new concepts. *Curr Opin Neurol* 12:183-190
18. Corey LA, Pelloek JM, Boggs JG, et al. (1998) Evidence for a genetic predisposition for status epilepticus. *Neurology* 50:558-560
19. Khaled AK, Hirsch L, (2007) Advances in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients, *Crit Care Clin*, 22:637-59
20. Walker MC, (2003) Status epilepticus on the intensive care unit, *J Neurol*, 250:401-6
21. Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RJ. (1993) Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus. *Epilepsy Res* 14:87-94
22. Rice AC, DeLorenzo RJ. (1998) NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy. *Brain Res* 782:240-247
23. Bleck TP. Refractory status epilepticus in 2001. *Arch Neurol* 2002; 59:188-189
24. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. (2000) Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 42:117-122
25. Mikati MA, Abi-Habib RJ, El Sabban ME, et al. (2003) Hippocampal programmed cell death after status epilepticus: evidence for NMDA-receptor and ceramide-mediated mechanisms. *Epilepsia* 44:282-291
26. Pal S, Sombati S, Limbrick DD Jr, et al. (1999) In vitro status epilepticus causes sustained elevation of intracellular calcium levels in hippocampal neurons. *Brain Res* 851:20-31
27. Tanaka K, Graham SH, Simon RP. (1996) The role of excitatory neurotransmitters in seizure-induced neuronal injury in rats. *Brain Res* 737:59-63
28. DeGiorgio CM, Tomiyasu U, Gott PS, Treiman DM. (1992) Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 33(1):23-7.
29. Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, DeGiorgio CM. (1994) CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 44(6):1167-9.
30. Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. (1995) Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 36(5):475-9.
31. DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Correale JD. (1996) Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 37(7):606-9.
32. Manno EM, (2003) New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc* 78(4):508-18.
33. Wiesmann UC, Woermann FG, Lemieux L, et al. (1997) Development of hippocampal atrophy: a serial magnetic resonance imaging study in a patient who developed epilepsy after generalized status epilepticus. *Epilepsia* 38(11):1238-41.
34. Lowenstein DH, Aminoff MJ. (1992) Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 42(1):100-4.
35. Van Ness PC. (1990) Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 31(1):61-7.
36. Tatum, WO, Alavi, A, Stecker, MM. (1994) Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med* 35:1087.
37. Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL. (1993) Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Res* 631(1):51-8
38. Hudson ME, Rothfield KP, Tullock WC, et al. (1998) Haemodynamic effects of rocuronium bromide in adult cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 45:139-143
39. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. (2001) Status epilepticus. *Anaesthesia* 56:648-659
40. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631-7
41. Gottwald MD, Akers LC, Liu PK, et al. (1999) Prehospital stability of diazepam and lorazepam. *Am J Emerg Med* 17:333-337
42. Kumar, A, Bleck, TP. (1992) Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 20:483
43. Mahmoudian, T, Zadeh, MM. (2004) Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 5:253
44. Coplin, WM, Rhoney, DH, Rebuck, JA, et al. (2002) Randomized evaluation of adverse events and length-of-stay with routine emergency department use of phenytoin or fosphenytoin. *Neurol Res* 24:842
45. Swadron, SP, Rudis, MI, Azimian, K, et al. (2004) A comparison of phenytoin-loading techniques in the emergency department. *Acad Emerg Med* 11:244
46. Sirven JI, Waterhouse E, (2003) Management of status epilepticus, *Am Fam Phys*, 68 (3), 469-76
47. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. (1995) The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK: results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia* 50: 130-5
48. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 61:1254-9
49. Hirsh LJ, Claassen J. (2005) The current state of treatment of status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:345-56), (Pang T, Hirsh LJ. Treatment of convulsive and nonepileptic status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 7:247-59