Belirgin morbidite ve mortaliteye neden olan,
hızlı tanı ve tedavi gerektiren
acil bir durum.

Status Epileptikus

Dr. Serhat KARAMAN
Acil Tıp Uzmanı

epilepsi

- Beynin kortikal ve subkortikal bölgelerindeki nöronların uyarılabilirliği ⬆
- Anormal bir uyarılma ile tekrarlayan nöbetler
- Klinik Tablo
- Nüfusun % 1
- Epileptik hastaların % 25 tdv rağmen nöbetler

- Tonik-klonik nöbetlerin çoğu ≤ 2- 3 dk
- Binlerce epilepsi hastası

Tonik faz 1-20sn

Klonik faz 30sn

Postiktal faz 4dk

- Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: why, what, and how. J Postgrad Med 2011;57(3):242-52.

- Kronik epileptik hastaların % 1.3-1.6 herhangi bir dönemde Status tablosu görülebilir
- Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Epilepsy. London: Chapman and Hall; 1995. p. 331-50.

Status Epileptikus

- **Konvulziv SE (KSE);** 5 dk veya daha fazla klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin devam etmesi veya 2 nöbet arası bilincin açılmaması
- **Nonkonvulziv SE (NKSE);** en az 30 dk süren bilinç veya davranış değişikliği ile EEG de görülen nöbet aktivitesidir.

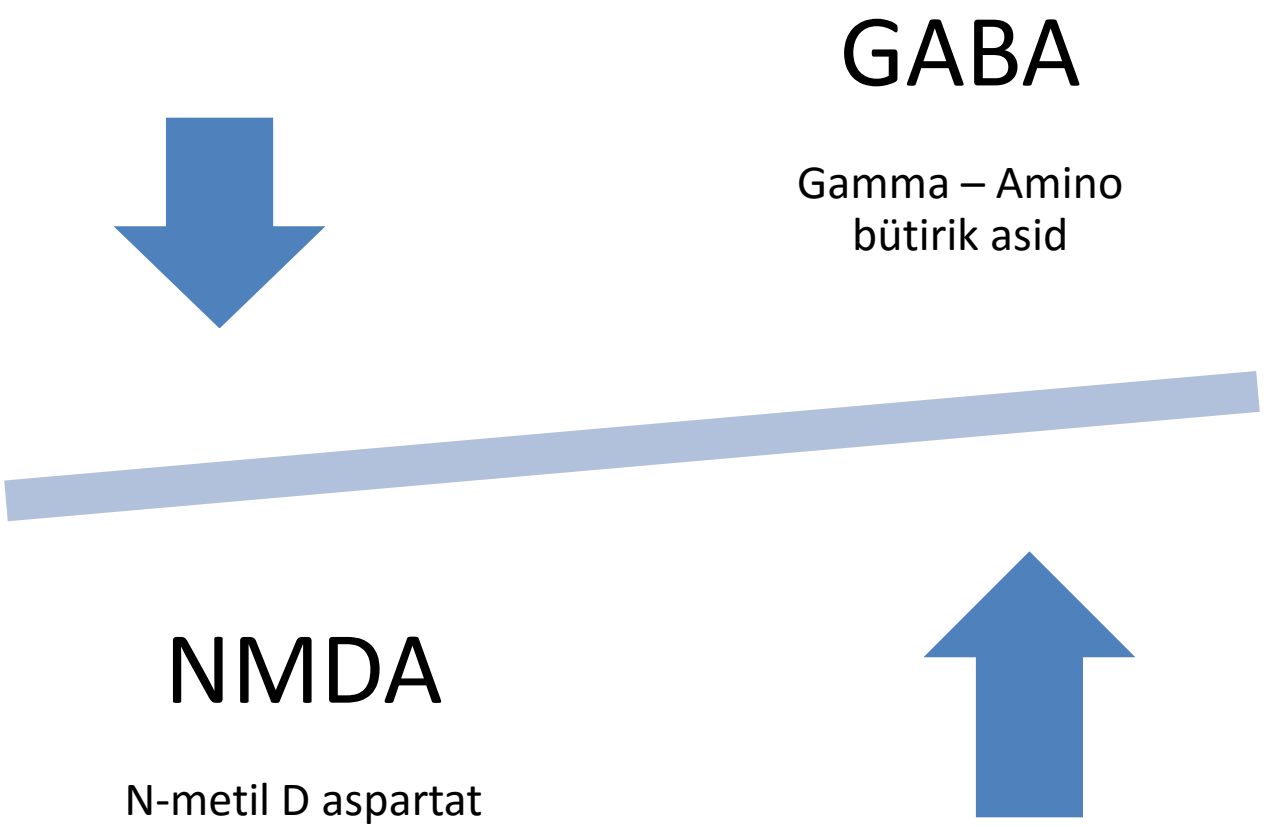
Önceki tanımlamalar

- Önemli nöronal hasar & nöbet uzunluğu
- 30dk uzun süren nöbet veya nöbet aralarında bilincin açılmadığı nöbetler
- Erken tedavi – iyi sonuç

---

uzamış nöbetlerde de erken tdv

kesin ayrım ! Pratik ?


GABA
Gamma – Amino bütirik asid
NMDA
N-metil D aspartat

- Dirençli SE: Hem konvulziv hem non-konvulziv nöbetlerin klinik ve elektrografik olarak 2 veya 3 antiepileptiğe rağmen durmama

- **EEG;** Etiyoloji,sınıflama, SE'nin tedavisini başlama - sürdürme - prognoz

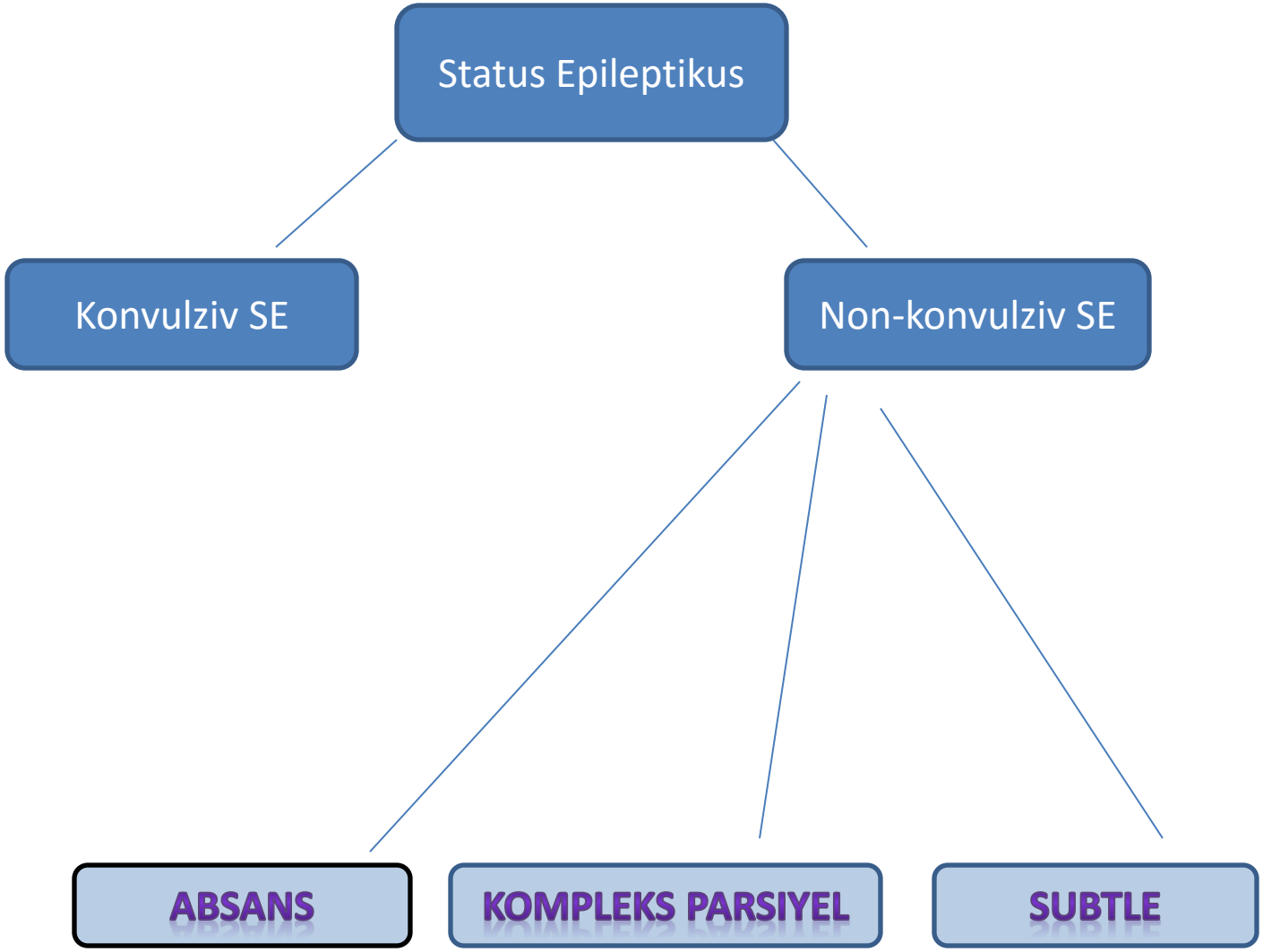
  tedavi yanıtı ile tedaviyi yönlendirmede,

  özelliklede NKSE tanısı

İnsidans

- yıllık insidansı, tüm yaşlarda 9.9-41/100 000
- SE, ABD'de yılda ortalama 65.000-100.000 olgu
- Hindistan gibi ülkelerde epilepsi daha sık
- Sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda daha sık
- SE insidansı 1yaş ve 60 yaş sonrasında sıklığı artar (bimodal)
- E › K
- JKSE yıllık insidansı yüzbinde 3.6-6.6,
- NKSE yıllık insidansı ise yüzbinde 1.5-7.8' dir.
- NKSE, SE'li olguların yaklaşık %5-25'ini

tanısal zorluk ve tanısal gecikme sebebiyle sıklığı ?


Status Epileptikus
Konvulziv SE
Non-konvulziv SE
ABSANS
KOMPLEKS PARSIYEL
SUBTLE

NKSE’nin karakteristik bulguları

; EEG’de

- tipik epileptik patern
- sürekli deşarjlar
- bilinç değişikliği
- antiepileptik ilaçlarla klinik ile EEG’nin düzelmesi

NKSE

negatif semptomlar; anoreksi, afazi/mutizm, amnezi, katotoni, koma, konfüzyon, letarji iken,

pozitif semptomlar; ajitasyon, otomatizma, ağlama, deliryum, ekolali, bulantı/kusma, yüz seyirmesi, göz kırpma, nistagmus/ göz deviasyonu, psikoz

Komadaki yoğun bakım hastalarında nonkonvulziv SE sıklığı

%8 oranlarındadır.

- 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(2):340-5.

Nöronal hasar

- çalışmalarda
- nöbetin ilk dakikalarında
- nöronlarının metabolik ihtiyacı ↑
- beyin kan akımında ↑
- 20-30 dakika sonra serebral otoregülasyon
- kafa içi basıncında ↑
- sistemik kan basıncının ↓
- beynin enerji ihtiyacı
- nöronal hasar gelişmekte

- aşırı katekolamin salınımı

taşikardi, aritmi, kan glukoz yüksekliği, metabolik asidoz, ateş, beyaz küre yüksekliği

- sistemik, pulmoner, intrakraniyal basınç ↑
- serebral otoregülasyonun bozulması
- sistemik kan basıncı ↓
- beyin kan akımının ↓
- beyin hasarı
- erken dönem hiperglisemi hipertansiyon
- geç dönem hipoglisemi hipotansiyon

neden

- Antiepileptik ilacın aniden kesilmesi yetişkin olguların yaklaşık %50'sindeki nedendir.

- Sagduyu ve ark., SE'nin en sık nedenini antiepileptik ilacın kesilmesi olarak bildirmişlerdir.

- Sagduyu A, Tarlaci S, Sirin H. Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. J Neurol 1998;245(10):640-6.

akut nedenler

- ilaç ilişkili (teofilin, bupivakain ve lidokain toksisitesi, opiyat-benzodiazepin-barbitürat
- alkolün aniden kesilmesi
- antiepileptiğin uygun olmaması veya aniden kesilmesi
- metabolik bozukluklar (üremi, hipo veya hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi)
- KBY (hipofosfatemi)
- sepsis
- santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları
- inme, epidural, subdural hematom (kafa travması)
- hipoksi, hipertansif ensefalopati

Kronik nedenler

- Bilinen epilepsi hastalığı
- Kronik alkol alımı
- SSS yer kaplayan lezyonları

- **yaklaşık %20 olguda etiyoloji ?**

etiyoloji belirlenemeyen

- beyin görüntülemesi
- lomber ponksiyon
- toksikolojik inceleme
- diğer laboratuvar testleri

tedavi

- önce hava yolu açıklığı (solunumu kontrol !) **CAB**
- dolaşımı desteklenmeli
- antiepileptik tedavi
- hipoglisemi !
- 100 mg tiamin iv !
- metabolik bozukluğu düzeltmek ≥ antiepileptik tedaviden
- ateş, hipoksi, hipotansiyon nöbeti tetikler
- eş zamanlı vital parametreler düzeltilmeli !

tedavi

- Nöbetlerin çok az bir kısmı SE
- 5 dakikadan uzun süren nöbetlerin kendiliğinden sonlanma ihtimali ↓
- Erken dönemde tedavi
- Nöbet süresi önemli derecede ↓ (erken tedavi)
- Eğer SE süresi uzarsa dirençli SE riski ↑

Hastane öncesi dönem:

- **Benzodiazepinler** hastane dışında etkin ve güvenilir
- Uzamış nöbet diazepam vermekten daha tehlikeli !
- Erken tedavi ile dirençli SE gelişimi önlenebilmekte
- Hastane dışı uygulanan benzodiazepinlerin plaseboya göre komplikasyonu
- RAMPART çalışmasında hastane öncesi dönemde uygulanan intramuskuler (IM) midazolam, IV lorazepam kadar etkili
- Benzodiazepinlerin (özellikle midazolam) bukkal, intranasal, IM ve rektal formlarının hepsi hızlı ve etkin nöbet kontrolü
- Midazolamın bukkal ve nasal form

uygulama kolay / hızlı -------- IV ve rektal formlara göre üstün

tedavi

- Geniş bir damar yolu
- Kardiak monitörizasyon
- Yatak başı glikoz ölçümü
- Glikoz içermeyen sıvılar !
- Normoglisemik hastaya glikoz verme
- Nabız oksimetri
- Oksijen desteği
- Bakteriyel menenjit şüphesi varsa ampirik antibiyotik

1. basamak tedavi

- Benzodiazepinler; SE tedavisinde ilk tercih Antikonvülzan etkilerini GABA reseptör
- Respiratuvar depresyonu ve sedasyonu indük

Diazepam, hem IV hem de rektal yoldan, etkisi kısa süreli olduğundan nöbet tekrarı !

- 0.15 mg/kg, max 10 mg IV (bolus şeklinde bir dakika içinde)
- Beş dakika sonra ikinci bolus

Lorazepam,

- GABA resptörlerine daha sıkı bağlanır, lipit depolarında birikmez ve etki süresi daha uzun
- 0.1 mg/kg max 4 mg IV formunda (ülkemizde IV formu yok)

2. basamak tedavi

Fenitoin;

- uzun etkili –nöbet rekürrensini önlemekte
- İV 0.09 NaCl solusyonu -fenitoinin presipite olmaz
- 18 mg/kg IV olarak 50 mg/dk hızında
- Nöbetin kontrol altına alınamadığında 10 dakika sonra ek
- İV 5-10 mg/kg
- 2.-3. AV blok veya ciddi hipotansiyon (**kontrendike**)

Fosfofenitoin; IV veya IM

- 10 dakikada fenitoine
- Fenitoinde görülen flebitis, hipotansiyon daha az
- 20 mg/kg IV bolus

2. basamak tedavi

Valproik asit (VPA);

- absans ve miyoklonik SE’de
- 20-40 mg/kg dozunda
- IV bolus şeklinde 10-15 dakika içinde
- 10 dakika sonra 20 mg/kg ek doz

Levetirasetam

- (LEV) IV 1000-3000 mg dozunda
- 2-5 mg/kg/dk hızında

- VPA’nın fenitoin kadar hatta fenitoinden daha etkili olduğu vurgulanmıştır.

- Fenitoin ve VPA arasında tolerabilite açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir.

- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. Neurology 2006;67(2):340-2.64.
- Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology 2000;55(5):722-4

- fenitoin, VPA ve LEV’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, VPA ve fenitoin arasında istatistiksel bir fark yok iken levetirasetam grubu daha başarısızdı.

- Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. Epilepsia 2011;52(7):1292-6

- 2.basamak tedavi ilk seçenek VPA veya fenitoin, daha sonra LEV veya lacosamid olmalıdır.

- **Levetirasetam** ve lorazepamın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise LEV, lorazepam kadar nöbeti sonlandırmada etkili bulunmuştur.
- Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. Jneurol 2012;259(4):645-8
- LEV'nin, SE ikinci basamak tedavisindeki 334 olguyu içeren çalışma incelendiğinde **nöbeti sonladırma etkisi %44-94**. i.v levetirasetam 3000 mg dozunda, 10 dakika içinde hızlı ve güvenli bir şekilde uygulanabilecek bir tedavidir. Olgularda ciddi yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.

- Antiepileptik kullanan olguda önceki ilaca ek bir antiepileptik ajan eklemektense kullanmış olduğu ilacın IV formu tercih
- Birinci basamak tedaviden sonra uygulanan aralıklı bolus antiepileptik (fenitoin, VPA, LEV) tedavisinin başarısız olması durumunda
- devamlı infüzyon (midazolam, propofol, fenobarbital) tedavisine
- nöbet durmazsa başka antiepileptik infüzyonu

Birinci basamak tedaviye

(diyazepam, lorazepam veya midazolam gibi benzodiyazepinler) yanıt alınsın veya alınmasın, ikinci basamak tedavinin (fenitoin, VPA, LEV) yükleme dozunda verilmesi önerilmektedir.

3. basamak tedavi:

- İlk iki adım tedaviye ya da ilk uygulanan iki antiepileptik ilaca yanıt vermeyen olgular DSE
- nazogastrik yolla uygulanabilecek levetirasetam, topiramat gibi antiepileptikler nöbet kontrolü sağlayarak anestezik ajan kullanılmasını önleyebilir
- birinci ve ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen olgularda, ek ilaç dozu uygulamaktansa, başka bir antiepileptik eklenmesi daha uygun olacağı
- DSE hastalarında 400-800 mg **topiramat** uygulanması ile **%71 oranında nöbet kontrolü** sağlandığı

lacosamid

- IV 200-400 mg dozunda

15-30 dakikada DSE tedavisinde

DSE tedavisinde **anestezik ajanlar**

barbitürat (tiopental veya pentobarbital)

nonbarbitürat (propofol -midazolam)

Dirençli status epileptikus tedavisinde propofol, midazolam ve pentobarbital tedavilerinin prognoz açısından bir fark olmadığı

- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia

Propofol

- antioksidan
- GABA reseptörlerini direkt
- NMDA reseptörlerini inhibe ederek kalsiyum akışını düzenler
- anestezi indüksiyonu
- sedasyon
- Lipofilik özellik
- DSE tedavisinde etkili
- 2-3 mg/kg IV olarak bolus
- 3-7 mg/kg/saat dozunda infüzyon
- Nöbet kontrol altına alınana kadar iki-üç dakikalık sürelerle
- 1-2 mg/kg dozunda bolus

Midazolam:

- Uygun pH
- suda çözünebilme
- Yüksek lipofilik özellikte
- İntranazal (0.2 mg/kg)
- bukkal (0.5 mg/kg)
- IM (0, 2 mg/kg) yoldan
- Etkisi kısa (nöbet tekrarı)
- 0.2 mg/kg IV olarak (max 10 mg) bolus
- 0.05-1 mg/kg/saat infüzyon
- Propofol ve fenobarbitale göre daha az hipotansiyon etkisi

Fenobarbital;

- etki başlangıcı hızlı
- barbitüratlara göre daha uzun etkili
- İntrakraniyal basıncı ve serebral kan akımını azaltıcı
- serebral metabolizmayı koruyucu etki
- Başlangıç IV 20 mg/kg bolus
- 50 mg/dk infüzyon
- Midazolam ve propofole göre daha etkili
- yan etki daha sıktır

prognoz

- morbidite ve mortalite riski
- tanı tedavi↓
- tedaviye yanıt ↓
- nöronal hasar gelişme riski ↑

- Deneysel hayvan modellerinde, uzamış elektrografik nöbet aktivitesinin beyin hasarı yaptığı gösterilmiştir.

prognoz

- altta yatan neden
- yaş (>50 yaş)
- tip ve süre
- KSE mortalite **%9-21**
- NKSE, mortalite **%18-52**
- ek hastalık
- yoğun bakım
- tanı da gecikme
- DSE'de mortalite **%23-61**

Sonuç

- SE morbidite ve mortalite hızlı tanı ve tedavi acil
- SE konvulziv ve nonkonvulziv tedavi benzer
- altta yatan neden
- i.v lorezapam ülkemizde bulunmadığından ilk seçenek diazepam
- İVbenzodiazepin nöbeti durdursa bile
- İV antiepileptik ilaç (Fenitoin vb.) yükleme

- DSE hastası, vital, respiratuvar, metabolik ve hemodinamik yönden desteklenmeli ve serebral elektriksel aktivitenin izlenmesi için yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

- En sık neden antiepileptik ilacın kesilmesi
- Amaç nöbetin durdurulması, nöbet tekrarı ve komplikasyonların önlenmesi