

# Yetişkinlerde Status Epileptikus Tedavisi : İtalyan Epilepsi Ligi Kılavuzu

## Treatment of Status Epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy

**Fabio MINICCUCCI<sup>1</sup>, Giancarlo MUSCAS<sup>2</sup>, Emilio PERUCCA<sup>3</sup>, Giuseppe CAPOVILLA<sup>4</sup>,  
Federico VIGEVANO<sup>5</sup>, Paolo TINUPER<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Clinical Neurophysiology, San Raffaele Hospital, Milan <sup>2</sup> Epilepsy Center, Department of Neurology, Careggi Hospital, Florence

<sup>3</sup> Institute of Neurology, IRCCS C. Mondino Foundation and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia; <sup>4</sup> Department of Child Neuropsychiatry, C. Poma Hospital, Mantova <sup>5</sup> Neurology Division, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome

<sup>6</sup> Department of Neurological Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

### Özet

Status epileptikus (SE) belirgin morbidite ve mortaliteye neden olabilen ve hızlı tanı ve tedavi gerektiren medikal acil bir durumdur. SE elektro - klinik bulgulara dayalı olarak jeneralize ve parsiyel SE olarak tanımlanmaktadır. İtalyan Epilepsi Ligi Kılavuzu ayrıca SE'nin 3 farklı evresini (başlangıç, ilerlemiş, refrakter) durumun gelişmesinden itibaren geçen süre ve verilen ilaçlara karşı yanıt duruma dayalı olarak tanımlamıştır. Tedavi özellikle jeneralize konvulsif SE' da olabildiğince hızlı başlamalı ve genel destek önlemleri, epileptik aktiviteyi baskılayan ilaçlar ve mümkünse altta yatan durumun düzeltilmesini hedefleyen yaklaşımları içermelidir. Benzodiazepinler ilk seçenek antiepileptik ilaçlardır ve i.v lorezapam, daha düşük erken relaps riski nedeniyle genel olarak tercih edilir. Eğer benzodiazepinler nöbetin kontrolünde başarısız olursa, genellikle i.v. fenitoin endikedir ama i.v fenorbital veya i.v valproat da göz önünde tutulabilir. Retrakter SE, uygun izlem ve respiratuvar, metabolik ve hemodinamik fonksiyonların desteklenmesi ve serebral elektriksel aktivitenin izlenmesi için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuru gerektirebilir. Retrakter SE'da, genel anestezi gerekebilir. Risk ve yararlar dikkatle değerlendirildikten sonra propofol ve tiopental bu durumda ilk seçenek ajanlardır.

### Summary

Status epilepticus (SE) is a medical emergency which can lead to significant morbidity and mortality and requires prompt diagnosis and treatment. SE is differentiated into generalized or partial SE on the basis of its electro-clinical manifestations. The guidelines for the management of SE produced by the Italian League against Epilepsy also distinguish three different stages of SE (initial, established and refractory), based on time elapsed since the onset of the condition and responsiveness to previously administered drugs. Treatment should be started as soon as possible, particularly in generalized convulsive SE, and should include general support measures, drugs to suppress epileptic activity and, whenever possible, treatments aimed at relieving the underlying (causative) condition. Benzodiazepines are the first line antiepileptic agents, and i.v. lorazepam is generally preferred because it is associated with a lower risk of early relapses. If benzodiazepines fail to control seizures, i.v. phenytoin is usually indicated, though i.v. phenobarbital or i.v. valproate may also be considered. Refractory SE requires admission to an intensive care unit (ICU) to allow adequate monitoring and support of respiratory, metabolic and hemodynamic functions and cerebral electrical activity. In refractory SE, general anesthesia may be required. Propofol and thiopental represent first line agents in this setting, after careful assessment of potential risks and benefits.

Anahtar kelimeler: Status epileptikus, epilepsi, tedavi, antiepileptik ilaçlar, kılavuz, İtalyan epilepsi ligi

Key words: Status epilepticus, epilepsy, treatment, antiepileptic drugs, guidelines, Italian league against epilepsy.

Yayın kabul tarihi: 28.01.2008

Status epilepticus (SE) belirgin mortalite ve morbiditeyle ilişkili önemli bir medikal acil durumdur (Simon, 1985; Lothman, 1990).

Klinik tanı ve tedaviye yönelik olarak genellikle hastaneye yatış gerektirir. Bu doküman, İtalyan Epilepsi Ligi, Kılavuz Komisyonu, SE alt komisyonu tarafından oluşturulmuş ve yetişkinlerde SE tedavisi için kılavuz olarak dizayn edilmiştir.

## Tanım ve Genel Bilgiler

### SE tanımı

SE'nin evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım yoktur. Bunun yanında SE'yi tanımlamak üzere gereken nöbet süresi (5 ile 30 dk) için de bir fikir birliği oluşmamıştır.

1993'te Amerika Epilepsi Derneği, SE çalışma grubu, 10 dakikadan fazla süren nöbetlerde antikonvülsan tedavi verilmesi gerektiğini bildirmiştir (Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus, 1993).

İki dakikadan fazla süren tek bir nöbet klinik kuralına dayalı olarak (Theodore et al., 1994; Shinnar et al., 2001), jeneralize konvulsif SE (JKSE), en az beş dakika süren devamlı nöbetler veya nöbetler arasında bilinç bozukluğunun tam düzelmediği iki veya daha fazla nöbet olarak tanımlanabilir (Lowenstein and Alldredge, 1998; Lowenstein, 1999, Lowenstein et al., 1999).

Her SE epizodunun klinik özellikleri (yani JKSE, jeneralize nonkonvulsif SE, parsiyel SE) spesifik tedavinin yönlendirilmesi için gereklidir (DeLorenzo et al., 1999).

İtalyan Epilepsi Ligi, Ad Hoc çalışma grubu, SE'yi 20 dk.dan uzun süren "süreklili nöbet aktivitesi ( jeneralize veya parsiyel, motor semptomlu yada motor semptomsuz) veya çok kısa aralıklarla (bir dakikadan kısa) tekrarlayan nöbetler ile ortaya çıkan kalıcı epileptik durum" olarak tanımlamıştır (Baruzzi and Tinuper, 1989, yayınlanmamış).

## Sınıflama

SE sıklıkla elektro klinik özelliklerine göre jeneralize veya pasiyel olarak sınıflanmaktadır. Epileptik aktiviteye bağlı parsiyel veya jeneralize motor bulguların oluşumu farklı sınıflandırmaların yapılmasında başlıca kriterdir (Gastaut, 1983).

Literatürde yayınlarda genellikle "non-konvulsif status epileptikus" (JKSE) terimihem absans SE hem de kompleks pasiyel SE tanımlamak üzere kullanılmıştır. NCSE terimi ayrıca jeneralize ve kompleks pasiyel SE arasında net bir ayırım zor olduğunda veya mümkün olmadığında sıklıkla kullanılmaktadır. (Örneğin komatoz hastalarda JKSE' yi izleyen durumlar) (Kaplan, 1999).

## Epidemiyoloji (sentez ve öneriler 1, 2, 3, 4'e bakınız)

Farklı çalışmalarda SE' nin yıllık indansı, 99 – 41 / 100.000 olarak tahmin edilmiştir (DeLorenzo et al., 1996; Hesdorffer et al., 1998; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003). Genel olarak 60 yaşın üstünde daha yüksek bir insidans kabul edilir. (54-84 /100.000) ve bu yaş grubunda SE'nin 1/3'ünden çoğu JKSE olarak ortaya çıkar.

SE'nin mortalitesi farklı serilerde % 1-22 arasında değişmektedir. Hauser et al (1990) tek başına SE'ye sekonder %2 ile en yüksek mortalite tahminini yapmıştır. Farklı klinik nöbet şekillerine yönelik farklı mortalite oranlarını ortaya koyan çalışmalar yoktur. (Towne et al.,1994) fakat JKSE açısından en yüksek mortalitenin olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir. (Logroscino et al., 2001). Kötü prognozun belirleyenler arasında bir saatten uzun süren SE, anoksik etyoloji (DeLorenzo et al., 1999; Towne et al., 1994) ve ileri yaş vardır.

## Etyoloji

En sık etyolojiler, inme, travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri, merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları, metabolik veya toksik ensefalopatiler ve elektrolit bozukluklarıdır. Özellikle daha önce epilepsi tanısı konulan hastalar olmak üzere olguların % 20'inde belirgin bir etyoloji belirlenemez (Shorvon, 1994).

Epilepsi hastalarında, SE olguların % 50'sinden fazlası kronik antiepileptik ilacın (AEİ) bırakılması ile ilişkilidir. SE'de etyoloji, başta gelen prognostik faktördür (Towne et al., 1994).

Anoksi, inme, MSS infeksiyonları ve metabolik - bozukluklar daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Epilepsi hastalarında AEİ' nin düşük plazma düzeyi, alkol intoksikasyonu ve travmatik beyin hasarı daha iyi sonuç ile ilişkilidir.

## Yöntemler

Alt komisyon başkanı (FM) MEDLINE veri tabanını kullanarak, 1966 – 2005 yıllarında yayınlanmış raporları araştırmıştır (son araştırma Aralık 2005' te yapılmıştır). Arama İngilizce yayınlanmış makalelerle sınırlandırılmıştır.

Anahtar kelime olarak "status epilepticus" ile "tedavi" kelimelerine ek olarak "kontrollü klinik çalışma" terimi eklenmiştir.

Ek olarak, Cochrane Kontrollü Çalışmalar Kayıt Merkezi (CENTRAL) ve Tuscany ve Lombardy bölgelerinde yayınlanan dokümanlar / kılavuzlar incelenmiştir.

Alt komisyon başkanı ilk taslak dokümanı oluşturmuş ve doküman, fikir birliği oluşana dek diğer üyeler tarafından değerlendirilmiş ve gözden geçirilmiştir.

Doküman daha sonra İtalyan Epilepsi Ligi web sitesine konularak diğer üyelerin yorumları alınmıştır. Son düzeltme sonrasında doküman, İtalyan Epilepsi Ligi yönetim konseyi tarafından 21 Ocak 2006' da onaylamıştır. Altı kanıt düzeyine dayalı olarak üç öneri düzeyi kullanılmıştır.

### Skor A

Düzye 1. Randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) meta analizlerinden elde edilen kanıtlar.

Düzye 1B: Kanıt, en az bir RKÇ' den elde edilmiştir.

### Skor B

Düzye 2: Kanıt en azından bir prospektif, kontrollü, nonrandomize çalışmadan elde edilmiştir.

Düzye 2B Kanıt en az bir adet, "iyi dizayn edilmiş" dörtlü deney içeren çalışmadan elde edilmiştir.

Düzye 3: Kanıt, karşılaştırmalı, retrospektif çalışmalar ve vaka-kontrol çalışmaları gibi tanımlayıcı, deneysel olmayan çalışmalardan elde edilmiştir.

### Skor C

Düzye 4: Kanıt, uzman komiteleri ya da uzmanların klinik deneyimlerinden gibi yüksek kalitede çalışmaların yokluğunda elde edilmiştir.

## Genel Tedavi Yaklaşımları

Ani serebral hasar gelişme riski edeniyle, tanı ve tedavi aynı zamanda yapılmalıdır. SE türünü tanımlamak ve etyolojiyi belirlemek için diagnostik yöntemler gereklidir. Mümkün olduğunda, altta yatan hastalığa yönelik özgül tedavi(ler) semptomatik tedavi ile kombine edilmelidir. Antikonvülsan tedavi, genel yaşam desteği önlemler ile ilişkilendirilmelidir.

Altındaki bölümde, tedavi seçenekleri,

i) başlangıç SE (20-30 dk içinde)

ii) ilerlemiş SE (60-90 dk)

iii) refrakter SE (60-90 dk'dan sonra) için ayrı ayrı belirtilmiştir.

Temporal parametreler ve AEİ tedavisine yanıt ile tanımlanan bu ayırım, bazı pratik amaçlara hizmet etmektedir ve patofizyolojik verilerle desteklenmektedir (Lothman, 1990).

Mevcut kılavuzlar doğrudan JKSE tedavisine yöneliktir. Bu kılavuzlar, genel olarak tüm diğer SE türlerinin tedavisinde de kullanılmakla beraber, doktorlar her spesifik durum için farmakolojik tedavinin risk ve yararlarını değerlendirmeli ve buna göre tanısız ve terapötik prosedürler için uygun zamanlamayı tanımlamalıdır (D'Agostino et al., 1999; Panayiotopoulos, 2002).

Bu doküman, yetişkinlerde SE tedavisine yöneliktir. Çocuklardaki SE'nin tedavisi genel olarak yetişkin çalışmalarından kaynaklanan önerilere göre yapılmasına rağmen (Martland et al., 1998; Igartua et al., 1999) bu yaklaşım çocuk ve yetişkinler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların varlığı gibi nedenlerle optimal değildir (Dieckmann, 1994).

### SE'nin Başlangıç (20-30 dakika içinde) Tedavisi

Genel destek/ izlem önlemleri (Sentez ve öneri 2,11,15'e bakınız)

- Ventilasyonu sağla ve izle (oksijen desteği)
- Kan basıncını koru ve izle

- Venöz damar yolu aç
  - i) tam kan sayımı
  - ii) ESR ve C-reaktif protein
  - iii) koagülasyon testleri
  - iv) CPK
  - v) LDH
  - vi) hepatik ve renal fonksiyon
  - vii) serum elektrolitleri ( mümkünse kalsiyum ve magnezyum dahil)
  - viii) kan glukozu
  - ix) serum AEİ düzeyi
  - x) toksikolojik incelemeler için kan örnekleri al
- Kontrendike değilse, i.v. glukoz ver ( kronik alkol bağımlısı olabilecek hastalarda 100 mg i.m tiamin ile)
- Metabolik asidozu değerlendir ve tedavi et

### **Farmakolojik tedavi (Sentez ve öneriler 5, 6' ya bakınız)**

#### **Lorezapam**

0.05 – 0.1 mg / kg i.v ( azami infuzyon hızı 2 mg/ dk)  
10 dk sonra 2. bolus verilebilir.  
veya

#### **Diazepam**

0.1 mg/ kg i.v ( 60 s içinde ) 10 dk. sonra 2. bolus verilebilir.  
Benzodiazepinler respiratuvar depresyonu ve sedasyonu indükleyebilir.

### **İlerlemiş SE (60-90 dakika) Tedavisi**

#### **Genel destek / izlem önlemleri:**

- SE etyolojisini belirle
- Tanıyı doğrulamak ve tedaviye yanıtı izlemek üzere EEG izlemine başla,
- Kan basıncı değişimlerini izle ve tedavi et.
- Daha sonraki aşamada hastanın yoğun bakım ünitesine alınmasını planla
- Metabolik bozuklukları izle ve tedavi et.

### **Farmakolojik tedavi (Sentez ve Öneriler 7'ye bakınız)**

Tam doz benzodiazepin tedavisi altındaki hastalar için:

#### **Fenitoin**

15 – 18 mg / kg i.v, azami infuzyon hızı 50 mg/dk şeklinde

- Eğer nöbetler kontrol edilemezse 5 mg/kg i.v doz daha uygulanabilir.

- Presipitasyon oluşabileceğinden glukoz solüsyonunda dilüsyon yapmaktan kaçının
- Flebiti engellemek için geniş bir venöz damar yolu kullanılarak infüze ediniz.
- Nabız ve kan basıncını izleyiniz.
- Olası yan etkiler : Sedasyon, hipotansiyon, kardiyak disritmi, "mor eldiven sendromu" ve Stevens–Johnson sendromu gibi cilt reaksiyonları; solunum depresyonu teorik olarak olasıdır ama çok nadirdir.
- 2. derece kalp bloğu veya ciddi hipotansiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

Fenitoin, i.v veya i.m yol ile verilebilen fenitoin öncüsü bir ilaç olan fosfenitoin ile değiştirilebilir.

Fosfenitoin, fenitoinden özellikle lokal iritasyon açısından daha düşük riske sahip olması gibi daha az advers etkiye sahiptir ama şu anda İtalya'da bulunmamaktadır.

Diğer farmakolojik seçenekler, "Alternatif terapötik seçenekler" kısmında belirtilmiştir.

### **Refrakter SE (60-90 dakikadan sonra) Tedavisi**

Bir anesteziist bulunması gereklidir (bkz. sentez ve öneriler 8, 12, 13)

Farmakolojik tedavi (bkz. sentez ve öneriler 9, 10, 14)

#### **Tiopental**

Nöbet tam olarak kontrol altına alınana kadar ve EEG' de Burst supresyon paterni elde edilene kadar 3-5 dakika arayla 5-7 mg/kg IV olarak 20 saniyede ve ardından 50 mg bolus enjekte edilir:

- Takip eden devamlı infüzyon (3-5 mg/kg/h) 12-48 saat süreyle , EEG' de Burst supresyon paterni korunarak devam edilmelidir.
- EEG monitorizasyonu gereklidir.
- Kan basıncının farmakolojik olarak desteklenmesi sıklıkla gerekir.
- Solunum depresyonu ve hipotansiyon riski vardır.
- Masif kanama, hipovolemi , sepsis veya toksemi problemi olan hastalarda kardiyak arrest riski vardır.

### Propofol

2-5 mg/kg IV bolus (ikinci bir bolus yapılabilir) ve ardından 5mg/kg/h' e kadar devamlı infüzyon en az bir saat yapılır:

- EEG monitorizasyonu gereklidir.
- Hipotansiyon, bradiaritmiler ve hipertriglisemi olabilir.
- "Yoğun bakımda propofol sendromu" riski hipotansiyon, bradiaritmiler, kalp yetmezliği, hiperkalemi, hepatomegali, lipidemi, metabolik asidoz ve rabdomiyoliz ile karakterizedir.

### Alternatif Tedavi Seçenekleri

Aşağıda listelenmiş ilaçlar bazı literatür guideline' larında yer almayabilir ancak etkili olabilirler. Klasik ilaçların yetersiz kaldığı veya kontrendike olduğu gibi durumlarda değerli olabilirler.

### Sodyum valproat ( bkz. sentezler ve öneriler 7)

- 15 mg/kg veya daha fazla (bazı yazarlar 30 mg/kg önermektedir) IV enjeksiyon ve ardından klinik cevaba göre 1-2 mg/kg/h devamlı infüzyon.
- Valproat hipotansiyona, solunum depresyonuna veya ciddi sedasyona neden olmaz ( bkz. sentezler ve öneriler 7).

### Midazolam ( bkz. sentezler ve öneriler 9)

- IM veya rektal olarak 5-10 mg uygulanır. 15 dakika sonra ikinci bir doz uygulanabilir.
- 0.1-0.3 mg/kg IV bolus, hızı en fazla 4mg/dk olacak şekilde (15 dakika sonra ikinci bir doz uygulanabilir), uygulanır. Bolusa alternatif olarak 0.05-0.4 mg/kg/h hızıyla IV infüzyon yapılabilir.
- Bir şırınga veya kateter kullanarak 10 mg bukkal instilasyon yapılabilir.
- Yan etkiler diğer benzodiazepinlere benzerdir. İtalya' da epilepsi için lisans almamıştır.

### Fenobarbital ( bkz. sentezler ve öneriler 5,7,9)

- 10 dakika boyunca 10-20 mg/kg IV infüzyon veya 50-75 mg/dk IV infüzyon yapılır.
- Fenobarbital sedasyona, hipotansiyona ve solunum depresyonuna neden olabilir ve ventilasyon desteği gerekebilir.

### İzofluran ( bkz. sentezler ve öneriler 10)

- 0.8 – 2 volüm yüzdesi, EEG' de "suppression burst" paterni elde edilene kadar uygulanır.
- Sadece refrakter SE' da kullanılır.
- İzofluran hipotansiyona, atelektaziye, parolitik ileusa ve derin ven trombozuna neden olabilir.

### Lidokain ( bkz. sentezler ve öneriler 10)

- 1.5 – 2 mg/kg IV bolus (erişkinlerde genelde 100 mg), maksimum 50 mg/dk hızıyla enjekte edilir. Gerek görülürse ikinci bir bolus yapılabilir.
- Lidokain hipotoniye, halüsinasyonlara ve bradiaritmilere neden olabilir. Sadece, doktor kullanımı konusunda deneyimliyse uygulanmalıdır.

### Sentez ve Öneriler

**Sentez 1 :** JKSE hızlı ve uygun tedavi gerektiren major bir tıbbi acildir.

**Öneri 1:** JKSE tedavisi pre-hospitalizasyon fazından itibaren mümkün olduğunca erken başlamalıdır.

**Sentez 2:** Kompleks parsiyel status epileptikus, yüksek morbidite ile ilişkilidir. KPSE' ye en uygun tedavi yaklaşımının ne olduğu konusunda bir konsensus sağlanamamıştır.

**Öneri 2:** Akut KPSE, başlangıç ve yerleşmiş JKSE için tarif edilen tedavi stratejilerine uygun olarak tedavi edilmelidir.

**Sentez 3:** Absans SE , miyoklonik epilepsi hastalarında görülen miyoklonik SE, bilinç bozukluğu görülmeyen parsiyel SE ve epilepside görülen KPSE major acil durum olarak kabul edilmemelidir ancak uygun olarak tedavi edilmelidir.

**Öneri 3:** Absans SE , miyoklonik epilepsi hastalarında görülen miyoklonik SE, bilinç bozukluğu görülmeyen parsiyel SE ve epilepside görülen KPSE, başlangıç ve yerleşmiş JKSE için tarif edilen tedavi stratejilerine uygun olarak tedavi edilmelidir. Zamanlama ve spesifik tedavi seçimleri klinik prezentasyona göre olmalıdır (Örneğin Absans SE' da fenitoin ve fenobarbital gibi bazı antiepileptik ilaçlar uygun seçenek değildir).

**Sentez 4:** İskemik - anoksik ensefalopatide miyoklonik SE' un sonuçları kötüdür. Bu durumda SE' un tedavisi genelde prognozu etkilemez.

**Öneri 4:** İskemik – anoksik ensefalopatide miyoklonik SE, antiepileptik ilaçların yüksek dozları veya genel anestezi gibi agresif farmakolojik tedavi gerektirmez.

**Sentez 5:** Fenitoin, fenobarbital, diazepam, lorazepam, ve midazolam başlangıç ve yerleşmiş JKSE tedavisinde etkilidir. Benzodiazepinler ilk seçenektir.

**Öneri 5:** Lorazepam veya diazepam JKSE başlangıç tedavisinde endikedirler. Daha düşük erken relaps riski nedeniyle IV lorazepam tercih edilmesi gereken benzodiazepindir. (Level 1B, Skor A)

**Sentez 6:** Hastane dışı bir ortamda, lorazepam ve diazepam rektal yolla uygulanabilir. IM olarak uygulanmaları gerekmektedir. Sadece midazolam IM uygulanabilir ancak İtalya' da epilepsi veya SE için değil, sadece sedasyon ve anestezi için lisans almıştır (Milligan et al., 1984; Appleton et al., 1995; Cereghino et al., 1998; Scott et al., 1999; Alldredge et al., 2001).

**Öneri 6:** Damar yolu açık değilse, JKSE rektal lorazepam ve diazepam ile tedavi edilebilir. Çocuklarda rektal diazepam tercih edilebilir (Level 1, Skor B).

**Sentez 7:** Benzodiazepinler nöbetleri kontrol altına almada yetersiz kalırsa IV Fenitoin (tercihen), veya fenobarbital endikedir (Delgado-Escueta et al., 1982; Shaner et al., 1988; Epilepsy foundation of America's Working Group on status epilepticus, 1993; Shorvon, 1994; Lowenstein and Alldredge, 1998; Lowenstein, 1999; Holtkamp et al., 2003). Bazı çalışmalar sodyum valproatin da yerleşmiş SE' da önemli bir seçenek olduğunu söylemektedir (Sinha and Naritoku, 2000; Uberall et al., 2000; Limdi et al., 2005). Fenitoin yerine daha az yan etkisi olan ve IM olarak uygulanabilen fosfenitoin kullanılabilir. Ancak fosfenitoin İtalya' da lisans almamıştır (Fisher et al., 2003; ACEP Clinical Policies Committee and Clinical Policies Subcommittee on Seizures, 2004).

**Öneri 7:** Benzodiazepinler nöbetleri kontrol altına almada yetersiz kalırsa ilk tercih olarak Fenitoin, ikinci seçenek olarak fenobarbital endikedir. Eğer fenitoin ve fenobarbital kontrendike ise sodyum valproat kullanılabilir (Level 3, Skor B).

**Sentez 8:** Refrakter SE, altta yatan etiolojiye bağlı olarak yüksek mortalite ile ilişkilidir (De Lorenzo et al., 1992, 1999; Towne et al., 1994; Mayer et al., 2002; Holtkamp et al., 2005).

**Öneri 8:** Genel anestezipler sadece seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır. Klinisyen, her vaka için fayda ve zararları değerlendirmelidir (Level 3, Skor B).

**Sentez 9:** Refrakter SE' lu hastalardan oluşan küçük bir grupta yürütülen bir çalışmaya göre (Krishnamurthy and Drislan, 1999), antiepileptik ilaçların sürekli infüzyonu ve/veya genel anesteziplerle elde edilen EEG supresyon paterni, Burst supresyona göre tercih edilebilir bulunmuştur. Bununla beraber, EEG aktivitesinin komplet supresyonu yüksek hipotansiyon riski ile ilişkilidir ve düşük mortalite ile ilişkili olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu opsiyonları karşılaştıran bir çalışma ve hangisinin tercih edilmesi gerektiğine dair uzman konsensusu yoktur (Delgado-Escueta et al., 1982; Kumar and Bleck, 1992; Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus, 1993; Shorvon, 1994; Walker et al., 1995; Lowenstein and Alldredge, 1998; Lowenstein, 1999; Igartua et al., 1999; Prasad et al., 2001; Claassen et al., 2002; Ulvi et al., 2002; Holtkamp et al., 2003; Rossetti et al., 2004). Refrakter SE' da kullanılan çoğu ilacın en önemli yan etkileri solunum depresyonu ve hemodinamik değişikliklerdir (Kang, 2002; Van Gestel et al., 2005; Walker, 2005).

**Öneri 9:** Barbituratlar, propofol ve midazolam; sadece refrakter satusdaki hastalara yoğun bakımda uygulamak için endikedir ve potansiyel fayda ve zararları her hasta için bireysel değerlendirme yapılarak verilir. Refrakter SE' da bu ajanlar kullanıldığı zaman EEG monitorizasyonu gereklidir (Level 3, Skor B).

**Sentez 10:** Bazı refrakter SE vakalarında lidokain ve inhalasyon anestezipleri (izofluran) faydalı olabilir. Bununla beraber, ne zaman ve optimal olarak hangi dozda kullanılmalarına yönelik iyi tanımlanmış kriterler mevcut değildir (Kofke et al., 1989; Hilz et al., 1992; Aggarwal and Wali, 1993; Teng and Wilkins, 1994; Walker and Slovis, 1997; Mirsattari et al., 2004).

**Öneri 10:** JKSE'yi lidokain ve inhalasyon anestezipleri ile tedavi etmenin potansiyel fayda ve zararları her hasta için ayrı ayrı ve özenle değerlendirilmelidir. Bu ajanlar sadece kullanımları konusunda deneyimli bir hekim tarafından uygulanabilir ve tüm prognostik faktörler değerlendirilip diğer ilaçlardan fayda görülmediği zaman endikedir (Level 4, Skor C).

**Sentez 11:** Antiepileptik ilaçların aniden kesilmesi SE' a ve nöbet sıklığının artmasına neden olabilir. (Barry and Hauser, 1994; Shorvon, 1994; Maytal et al., 1996).

**Öneri 11:** Epilepsili hastada kronik antiepileptik tedavi SE süresince devam etmelidir (Level 4, Skor C).

**Sentez 12:** SE, serebral ödeme neden olabilir. Ancak SE süresince spesifik anti-ödem tedavisinin yararını gösteren veri bulunmamaktadır. (Calistri et al., 2003; Hong et al., 2004).

**Öneri 12:** Ödem için spesifik tedavi (örneğin mannitol veya steroidler) hastanın klinik durumuna bağlı olarak, sadece seçilmiş vakalarda endikedir. Bu ilaçların kullanımı, potansiyel kontrendikasyonlar açısından özenle değerlendirilmelidir. (Level 4, Skor c).

**Sentez 13:** SE, yüksek relaps ve/veya başka nöbet riski ile ilişkilidir. (DeLorenzo et al., 1995, 1996; Hesdorffer et al., 1998; Knake et al., 2001).

**Öneri 13:** SE - bittikten sonra, relapsları önlemek amacıyla antiepileptik tedavi genellikle gereklidir. Antiepileptik ilaç seçimi ve tedavi süresi, etiyolojiye, klinik duruma ve hastanın özelliklerine bağlıdır (Level 2B, Skor B).

**Sentez 14:** JKSE boyunca devamlı kas aktivitesi, hastanın durumunu ve prognozunu kötüleştirecek sistemik yan etkilere neden olabilir. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla nöromusküler blokaj yapan ajanlar kullanılabilir (Browne, 1978; Jordan, 1994; Walls and Segarin, 1998; Gordon et al., 2000).

**Öneri 14:** Nöromusküler blokaj yapan ajanlar, yoğun bakım ünitelerinde konvülsif SE tedavisinde endikedir. Sadece serebral nöbet aktivitesini izlemeye olanak sağlayan EEG monitorizasyonu eşliğinde kullanılmalıdır (Munn and Farrell, 1993) (Level 3, Skor B).

**Sentez 15:** Serum antiepileptik ilaç seviyesinin ölçülmesi, epilepsi hastalarında daha sonraki tedavilerin optimizasyonu için yararlı olabilir (Barry and Hauser, 1994; Maytal et al., 1996).

**Öneri 15:** Serum antiepileptik ilaç seviyesi ölçülmeli ancak terapötik karar hastanın klinik durumu göz önüne alınarak verilmelidir (Level 4, Skor C).

## Kaynaklar

- ACEP Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Seizures. (2004) Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Annals of Emergency Medicine* 43:605–625.
- Aggarwal P, Wali JP. (1993) Lidocaine in refractory status epilepticus: a forgotten drug in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 11:243–244.
- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 345:631–637.
- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. (1995) Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37:682–688.
- Barry E, Hauser WA. (1994) Status epilepticus and antiepileptic medication levels. *Neurology* 44:47–50.
- Browne TR. (1978) Drug therapy reviews: drug therapy of status epilepticus. *American Journal of Hospital Pharmacy* 35:915–922.
- Calistri V, Caramia F, Bianco F, Fattapposta F, Pauri F, Bozzao L. (2003) Visualization of evolving status epilepticus with diffusion and perfusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology* 24:671–673.
- Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. (1998) Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. *The North American Diastat Study Group. Neurology* 51:1274–1282.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. (2002) Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 43:146–153.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. (2000) Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 55:693–697.
- D'Agostino MD, Andermann F, Dubeau F, Fedi M, Bastos A. (1999) Exceptionally long absence status: multifactorial etiology, drug interaction and complications. *Epileptic Disorders* 1:229–232.
- Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. (1982) Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 306:1337–1340.
- DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. (1992) Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 33(suppl. 4):S15–S25.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. (1995) Epidemiology of status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 13:458.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. (1996) A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46:1029–1035.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. (1999) Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40:164–169.
- Dieckmann RA. (1994) Rectal diazepam for prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric Neurology* 23:216–224.

18. Drislane F. (1999) Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:323–331.
19. Drislane FW, Schomer DL. (1994) Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Research* 19:111–121.
20. Dziewas R, Kellinghaus C, Ludemann P. (2002) Nonconvulsive status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure* 11:335–339.
21. Engel J Jr., Ludwig BI, Fetz M. (1978) Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology* 28:863–869.
22. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. (1993) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 270:854–859.
23. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. (2003) Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clinical Pharmacokinetics* 42:33–58.
24. Gastaut H. (1983) Classification of status epilepticus. *Advances in Neurology* 34:15–35.
25. Gordon IJ, Nisbet HI, Jones ES. (2000) Status epilepticus treated with a muscle relaxant: the first success. *The Quarterly Journal of Medicine* 93:837–838.
26. Hauser WA. (1990) Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 40(suppl. 2):9–13.
27. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology* 50:735–741.
28. Hilz MJ, Bauer J, Claus D, Stefan H, Neundorfer B. (1992) Isoflurane anesthesia in the treatment of convulsive status epilepticus. Case report. *Journal of Neurology* 239:135–137.
29. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. (2003) The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 74:1095–1099.
30. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. (2005) Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76:534–539.
31. Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. (2004) Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus. *Seizure* 13:317–321.
32. Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. (2005) Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *European Neurology* 54:10–13.
33. Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. (1999) Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Critical Care Medicine* 27:1982–1985.
34. Jordan KG. (1994) Status epilepticus. A perspective from the neuroscience intensive care unit. *Neurosurgery Clinics of North America* 5:671–686.
35. Jumao-as A, Brenner RP. (1990) Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 40:1199–1202.
36. Kang TM. (2002) Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 36:1453–1456.
37. Kaplan PW. (1999) Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:341–352.
38. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM, Status Epilepticus Study Group Hessen. (2001) Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42:714–718.
39. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS. (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 71:653–659.
40. Krishnamurthy KB, Drislane FW. (1999) Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 40:759–762.
41. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 38:401–405.
42. Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. (1995) Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 45:1449–1504.
43. Kumar A, Bleck TP. (1992) Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine* 29:483–488.
44. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. (1983) Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 249:1452–1454.
45. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. (2005) Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 64:353–355.
46. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (2001) Time trends in incidence, mortality and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 42:1031–1035.
47. Lothman EW. (1990) The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 40(suppl. 2):13–23.



48. Lowenstein DH. (1999) Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 40(suppl. 1):S3–S8.
49. Lowenstein DH, Alldredge BK. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 338:970–976.
50. Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120–122.
51. Martland T, Baxter P, Rittey C. (1998) Is there an agreed treatment for children in status epilepticus? *Developmental Medicine and Child Neurology* 40:286–287.
52. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelshon F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. (2002) Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology* 59:205–210.
53. Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. (1996) Status epilepticus in children with epilepsy: the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 98:1119–1121.
54. Milligan NM, Dhillon S, Griffiths A, Oxley J, Richens A. (1984) A clinical trial of single dose rectal and oral administration of diazepam for the prevention of serial seizures in adult epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 47:235–240.
55. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Archives of Neurology* 61:1254–1259.
56. Munn RI, Farrell K. (1993) Failure to recognize status epilepticus in a paralysed patient. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 20:234–236.
57. Panayiotopoulos CP. (2002) A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Bladon Medical Publishing, Oxford. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. (2001) Propofol and midazolam in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 42:380–386.
58. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. (2004) Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 45:757–763.
59. Scott RC, Besag FM, Neville BG. (1999) Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *The Lancet* 353:623–626.
60. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. (1988) Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 38:202–207.
61. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. (2001) How long do newonset seizures in children last? *Annals of Neurology* 49:659–664.
62. Shorvon S. (1994) Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge University Press, Cambridge. Simon RP. (1985) Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 26(suppl. 1):S58–S66.
63. Sinha S, Naritoku DK. (2000) Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 55: 722–724.
64. Teng E, Wilkins P. (1994) Lidocaine in status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy* 28:1248–1249.
65. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. (1994) The secondarily generalised tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 44:1403–1407.
66. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. (1994) Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 35:27–34.
67. Treiman DM, Delgado-Escueta AV. (1983) Complex partial status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Eds) Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment, *Advances in Neurology*, vol. 34. Raven Press, New York, pp. 69–81.
68. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. (1998) A comparison of four treatments for generalised convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine* 339:792–798.
69. Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. (2000) Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 54:2188–2189.
70. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. (2002) Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurological Sciences* 23:177–182.
71. Van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Verves FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. (2005) Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591–592.
72. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. (2003) Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 44:964–968.
73. Walker M. (2005) Status epilepticus: an evidence based guide. *British Medical Journal* 331:673–677.
74. 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. *Anesthesia* 50:130–135.
75. Walker IA, Slovis CM. (1997) Lidocaine in the treatment of status epilepticus. *Academic Emergency Medicine* 4:918–922.
76. Walls RM, Sagarin MJ. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 339:409.
77. Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. (1990) The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 40:1843–1848.
78. Young GB, Jordan KG. (1998) Do nonconvulsive seizures damage the brain? - Yes. *Archives of Neurology* 55:117–119.