

Status Epileptikus: Etiyoloji, Klinik Özellikler, Tedavi ve Prognoz

Zeynep BİNGÖL, Bülent MÜNGEN, Muhammed Said BERİLGEN^a, Adalet ARIKANOĞLU, Seda ÖZEL
Fidan SÜRGÜN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Amaç; 1996-2007 yılları arasında nöroloji kliniğimiz ve yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen hastaları etyolojik neden, klinik özellikler, tedavi ve prognozları açısından değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 1996- Mayıs 2007 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji kliniği ve yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip ve tedavi edilen 47'si erkek 36'sı kadın toplam 83 hasta (ortalama yaş 38 ± 19.7 yıl, minimum 14 yıl, maximum 87 yıl) alınmıştır.

Bulgular: Çalışma grubumuzda epileptik nöbetler ve/veya status epileptikus'a (SE) yol açan altta yatan etyolojik neden açısından ilk üç sırayı idyopatik epilepsi (%42), serebrovasküler hastalık (%14.5) ve metabolik bozukluklar (%10.8) almıştır. SE ortaya çıkışını tetikleyen faktörler arasında en sık düzensiz antiepileptik ilaç(AEI) kullanımı ve araya giren enfeksiyon hastalıkları tespit edildi. SE'ü oluşturan nöbet tipi 62 hastada primer jeneralize tonik-klonik nöbet, 7 hastada kompleks parsiyel nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet, 14 hastada fokal motor nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet idi. Olgularımızdan 70 tanesi dirençli olmayan SE, geri kalanları ise dirençli SE idi. Dirençli olmayan grupta intravenöz benzodiazepin + difenilhidantoin infüzyonu şeklinde tedavi uygulanmıştır. Dirençli olgularda ise bu tedaviye ilaveten hastaya göre değişmek üzere midazolam infüzyonu, propofol infüzyonu veya valproat infüzyonu tedaviye eklenmiştir.

Sonuç: Olgularımızdan 16 tanesi kaybedilmiştir (mortalite oranı %19.2). Kaybedilen hastaların bir kısmı SE'un durdurulamaması nedeniyle SE komplikasyonları sebebiyle ölmüştür. Diğer hastalarda ise SE durdurulmuş ancak daha sonraki günlerde altta yatan esas hastalığa bağlı nedenlerle bu hastalar kaybedilmiştir. SE'da mortalitede hastanın yaşı, altta yatan etyolojik neden ve SE tedavisine başlama süresinin etkili olduğu dikkati çekmiştir. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Status epilepticus, prognoz,

ABSTRACT

Status Epilepticus: Etiology, Clinical Features, Treatment and Prognosis

Objectives: Our aim is to investigate the patients who were followed up and treated in our neurology clinic and intensive care unit between 1996 and 2007 in terms of etiologic cause, clinical features, treatment and prognosis.

Materials and Methods: 83 patients consisting of 47 males and 36 females (whose average age is 38 ± 19.7 , minimum 14 years, maximum 87 years) and who were followed up between 1996 and 2007 have been included in this study.

Results: In our study group, the first three etiologic causes were found to be idiopathic epilepsy (42%), cerebrovascular disease (14.5%) and metabolic disorders (10.8%). Seizure types of status epilepticus (SE) were primary tonic-clonic seizure in 62 patients, complex partial seizure + secondary generalized tonic-clonic seizure in 7 patients, and focal motor seizure + secondary generalized tonic-clonic seizure in 14 patients. 70 of our patients were non-refractory SE, the rest were refractory SE. In the non-refractory group, intravenous benzodiazepine + diphenilhidantoin infusion were conducted as a treatment. In resistant cases, besides this treatment midazolam infusion, propofol infusion or valproate infusion were added to the treatment.

Conclusion: 16 of our patients died (mortality rate is 19.2%). Some of these patients died due to SE complications because SE couldn't be stopped. In other patients SE were stopped, however these patients died due to reasons related to the fundamental disease beneath. In mortality in SE, it was noted that the age of the patient, the etiologic cause beneath and the beginning time of SE treatment. ©2008, Fırat University, Medical Faculty.

Key words: Status epilepticus, prognosis

Status epileptikus (SE), sık tekrarlayan epileptik nöbetlerin oluşturduğu bir klinik tablo olup nöbetler arasında bilinç tam olarak açılmamaktadır. Ayrıca tek bir epileptik nöbet başlayıp sona ermez yani sürekli bir hal alırsa, 20 veya 30 dakikayı bulursa bu tablo da SE olarak kabul edilmektedir. Genel tıbbın en acil sorunlarından biri olan SE, her tür epileptik nöbetle ortaya çıkabilmekle birlikte en sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbetlerin oluşturduğu jeneralize konvulzif SE'a rastlanmaktadır (1). SE'un nedenleri, risk faktörleri, prognozu ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişmektedir. Biz bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'nda,

son 10 yılda takip ve tedavi etmiş olduğumuz jeneralize konvulzif SE olgularının etyolojik nedenlerini, klinik özelliklerini, tedavi ve prognoz durumlarını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 1996- Mayıs 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği ve yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip ve tedavi edilen 83 hasta alınmıştır. Tek bir epileptik nöbetin 30 dakikadan daha uzun sürmesi veya 30 dakikadan daha fazla bir süre içinde arada bilincin açılmayarak epileptik nöbetlerin tekrarlama SE olarak kabul

^a Yazışma Adresi: Dr. M. Said Berilgen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ

* Tel: +90 424 233555

e-mail: msberilgen@yahoo.com

edildi (2). Epileptik nöbetlerin tanısı 1981 sınıflamasına göre yapıldı (3). Çalışmaya alınan her hastanın yaş, cinsiyet, geçirdiği nöbetlerin klinik özellikleri, varsa daha önceki SE sayısı, epileptik nöbetlere ve/veya status epileptikusa yol açan altta yatan hastalık, olguda SE ortaya çıkışını tetikleyen neden veya nedenler, yapılan tedavi ve prognoz durumu değerlendirmeye alındı. Metabolik bozukluk olarak üremi, hipokalsemi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipernatremi, sepsis gibi nedenler alındı. İstatistiksel değerlendirme için t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 47'si erkek, 36'sı kadın olup, yaş ortalaması 38±19.7 yıl (minimum 14 yıl, maximum 87 yıl) idi. Olgularımızda epileptik nöbetlere ve/veya SE'a yol açan altta yatan hastalık nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. 4 ansefalit olgumuzdan 3 tanesi Herpes Ansefaliti, 1 tanesi ise viral ansefalit tanısı aldı. İntrakranial yer kaplayıcı süreci olan 4 olgudan 1 tanesi akciğer kanseri metastazi, 1 tanesi opere beyin tümörü (hemisferik), 1 tanesi hipofiz adenomu ve 1 tanesi de opere beyin apsesi idi. İskemik anoksik ansefalopati 3 olgudan 2 tanesinde miyokard infarktüsü sonrası kardiyak arrest, 1 tanesinde ise akciğer ameliyatı esnasında gelişen kardiyak arrest söz konusuydu.

Tablo 1. SE Olgularında Altta Yatan Esas Hastalık

SE Nedenleri	Olgu Sayısı	Yüzdesi (%)
İdyopatik Epilepsi	35	42
Metabolik Bozukluk	9	10.8
İskemik SVH	10	12
Post travmatik Epilepsi	6	7.2
Ansefalit	4	4.8
İskemik Anoksik Ansefalopati	3	3.6
İntrakranial yer kaplayıcı Süreç	4	4.8
Hemorajik SVH	2	2.4
Serebral Palsy	1	1.2
Dyke-Davidoff- Masson Sendromu	1	1.2
Epileptik hasta (menenjit sekeli)	2	2.4
Viral Menenjit	1	1.2
Eklampsi	1	1.2
Tüberküloz Menenjit	1	1.2
Nedeni Bilinmeyen	3	3.6

Epileptik nöbet tipleri dikkate alındığında: 62 hastada primer jeneralize tonik-klonik nöbet, 7 hastada kompleks parsiyel nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet, 14 hastada fokal motor nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet mevcuttu. Tüm olgularımız içerisinde 3 olguda epilepsi ve epileptik nöbetler ilk olarak SE ile başlamıştır. Yine olgularımızdan 4 tanesinde rekürren SE yani birden çok sayıda tekrarlayan SE sözkonusu idi.

Olgularımızda SE'nin başlamasını tetikleyen muhtemel nedenler Tablo 2'de sunulmuştur. 24 olguda tabloda verilen muhtemel nedenlerden bir tanesi mevcuttu. 5 olguda ise iki neden birarada idi. Geri kalan olgularda ise SE'nin başlamasını tetikleyen herhangi bir neden tespit edemedik.

Hastalarımızın 67 tanesi SE iyileşerek şifa ile taburcu olmuş, 16 tanesi SE'dan açılmayarak veya SE açıldıktan sonra

altta yatan hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (mortalite oranı %19.2).

Ölen 16 hastanın 12'si erkek ve 4 tanesi kadın olup, yaş ortalaması 49.56 ± 21.21 yıl idi. Yaşayan 67 olgumuzda ise yaş ortalaması 35.44 ± 18.40 yıl idi. Ölen hasta grubunda altta yatan esas hastalık : sepsis 1 olguda, ansefalit 2 olguda, iskemik serebrovasküler hastalık 4 olguda, iskemik anoksik ansefalopati 3 olguda, hipofiz adenomu 1 olguda, hemorajik serebrovasküler hastalık 1 olguda, kronik böbrek yetmezliği (üremi) 2 olguda, serebral palsy 1 olguda, idyopatik epilepsi 1 olguda mevcut idi.

Tablo 2. Olgularımızda SE'nin Başlamasını Tetikleyen Muhtemel Nedenler

SE nin ortaya çıkışında muhtemel nedenler	Olgu sayısı
1. Düzensiz anti-epileptik ilaç (AEİ) kullanımı (Düzensiz ilaç kullanımı, ani ilaç kesimi veya hiç AEİ kullanmama)	15
2. Araya giren enfeksiyon ve ona bağlı ateş yükselmesi	
a) Üriner enfeksiyon	5
b) Üst solunum yolu enfeksiyonu	2
c) Kaynağı belirlenemeyen ateş yükselmesi	11
3. Konvülsiyon eşliğini düşüren ilaç kullanımı (Haloperidol, klorpromazin gibi)	2

Hastalarda SE için uygulanan tedaviler : 70 olguya intravenöz benzodiazepin + epanutin infüzyonu, 11 olguya intravenöz benzodiazepin + epanutin infüzyonu + midazolam infüzyonu, 1 olguya intravenöz benzodiazepin + epanutin infüzyonu + valproat infüzyonu ve 1 olguya sadece intravenöz benzodiazepin + valproat infüzyonu (1 olguyu 2 SE atağı tedavi edildiği için toplam 84 SE atağı) uygulandı.

TARTIŞMA

Çalışma grubumuzdaki hastalar, altta yatan etyolojik neden açısından değerlendirildiğinde en sık olarak 35 olguda idyopatik epilepsi (%42), 12 olguda serebrovasküler hastalıklar (%14.5), 9 olguda metabolik bozukluk (%10.8) ve 6 olguda posttravmatik epilepsi (%7) saptandı. Literatürde yayınlanmış çok sayıda çalışmada çok farklı nedenler bildirilmiştir. Bu farklılıkların toplumlar arasındaki kültürel, sosyoekonomik farklılıklar ve yaş farklılıklarıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. De Lorenzo ve ark'nın çalışmasında erişkin olgularda en sık SE nedenleri serebrovasküler hastalık %50, ilaç uyumsuzluğu (idyopatik- kronik epilepsi) %34, metabolik bozukluklar %15, anoksi-hipoksi %13, alkol %13 olarak bildirilmiştir (4). Yeni ve ark'nın çalışmasında ise serebrovasküler hastalık %24, epileptik ansefalopati %15, tümör %9.8 ve travma %4.4 olarak ilk sıraları almıştır (5). Ünay ve ark'nın bir çalışmasında ise çocukluk yaş grubunda en sık SE nedeni olarak serebral palsi saptanmıştır (6). Bir çalışmada 60 yaş üzerindeki yaşlı popülasyonda ise, serebrovasküler hastalık %35, kafa travması %21, metabolik bozukluklar %10, beyin tümörleri de %8 olarak saptanmıştır (7). Sağduyu ve ark'nın çalışmasında olguların %72'si eski epileptik hastalardan oluşuyordu. Bunlarda da anti-epileptik ilaç kesilmesi en önemli neden olarak saptanmıştır (8). Diğer nedenler olarak ta serebrovasküler hastalıklar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, tümör ve travmalar saptanmıştır.

Olgularımızın 47'si erkek (%56.6), 36'sı kadın (%43.3) idi. SE popülasyonunda erkek popülasyonunun hakim olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Örneğin Minambres G.E

ve ark'nın çalışmasında erkekler %63.2 idi (9). Ünay ve ark'nın çocuk popülasyonundaki çalışmasında ise kız hastalar erkeklerden daha yüksek oranda idi (6). Bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda saptanan erkek hasta oranı yüksekliğinin nedeni belli değildir. Ancak erkeklerin kadınlara göre daha çok travmaya maruz kalması veya kadın epileptik hastaların ilaçlarını erkeklere oranla daha düzenli almaları bir rol oynayabilir.

SE ortaya çıkışını tetikleyen faktörler olarak, en sık düzensiz ilaç kullanımı ve araya giren enfeksiyon hastalıklarını saptadık. 2 olgumuzda ise epilepsi eşğini düşüren ilaçların kullanımını tetikleyen faktör olarak dikkati çekti. Epilepsili hastalarda hastaya herhangi bir nedenle ilaç verilirken dikkatli olmak gerekmektedir.

Jeneralize konvulziv SE'lerin en sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbetlerden oluştuğu bilinmektedir. Olgularımızın 62 tanesinde primer jeneralize tonik-klonik nöbetler söz konusu idi (%74.6). Geri kalan olgular ise kompleks parsiyel nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet veya fokal motor nöbet + sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler şeklinde idi.

SE tedavisi ile ilgili çeşitli protokoller mevcuttur. Genel olarak intravenöz benzodiazepin + fenitoin infüzyonu 1. basamak tedavisidir. Çoğu hasta bu tedaviye cevap verir. Bu tedaviye cevap vermeyen olgular refrakter SE olarak kabul edilir. Bu hastalara fenobarbital infüzyonu, propofol anestezisi veya sürekli midazolam infüzyonu gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (1,10). İntravenöz valproat kullanımı yakın zamanda devreye girmiştir. Henüz tedavi protokollerinde tam yeri belli değildir. Biz intravenöz benzodiazepam + epanutin infüzyonuna cevap vermeyen bir dirençli SE olgumuzda nöbetleri valproat ile durdurmuşuk. Bir olgumuzda da intravenöz benzodiazepamı takiben valproat yüklemesi ve infüzyonu yapmışık. Bu tedavi kriterlerine göre hastalarımızın %85.5'i 1.basamak anti-epileptik tedaviye cevap veren ve dirençli olmayan SE vakalarıydı. Olgularımızın %14.4'ü ise dirençli SE olgusu idi. Sağduyu ve ark'nın olgularından %73'ü

dirençli olmayan ve geri kalanı ise dirençli SE olgusu idi (8). Ünay ve ark'nın çalışmasında refrakter SE %18 olarak bildirilmiştir (6). Refrakter SE olgularımız gözden geçirildiğinde bunların ağırlıklı olarak ya akut ağır organik beyin lezyonu geçiren hastalar ya da tıbbi tedaviye dirençli multiple ilaç kullanımı olan dirençli epilepsi olguları olduğu görüldü.

SE'da mortalite %3-%35 arasında bildirilmektedir (6,8). Çalışma grupları arasında bu kadar farklı mortalite oranlarını bildirilmesinin nedeni hasta gruplarında status nedenlerinin farklılıklarından ileri gelebilir. Bizim grubumuzda ise 83 hastanın 16'sı kaybedilmiştir. Mortalite oranımız %19.2'dir. Yaş ortalaması ölen hasta grubumuzda 49.56 ± 21.21 , yaşayan hastalarımızda ise 35.44 ± 18.40 olup, ölen hastalarda yaş anlamlı olarak yaşayanlarda yüksek idi ($p < 0.05$). Ölen hasta grubunda altta yatan en sık hastalık olarak en fazla iskemik serebrovasküler hastalıklar (büyük serebral infarktlar) ve iskemik anoksik ansefalopatiler saptandı. Bu gruptaki hastalarda 3 tanesi refrakter SE, geri kalanlar ise refrakter olmayan SE durumunda idi. Genellikle SE geçiren hastalarda ölüm; hastanın yaşı, tedavinin geç başlaması ve altta yatan ciddi organik hastalıktan kaynaklanmaktadır. Kaybettiğimiz hastaların bir kısmı SE'nin durdurulamaması sonucu doğrudan statusa bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. Bir kısım hastamızda ise SE durdurulmuş ancak daha sonraki günlerde veya haftalarda altta yatan organik hastalık nedeniyle kaybedilmiştir.

SE halen mortalitesi yüksek bir klinik tablo olmakla birlikte, SE tablosu 30 dakikayı aştığında hastada kalıcı nörolojik sekellere yol açabilmesi nedeniyle statutan kurtulan hastalar için de ayrı bir tehlike oluşturmaktadır. Keza SE süresi uzadıkça hastanın anti-epileptik ilaçlara yanıtının da azaldığına dair bilgiler vardır. Bu nedenle, statusun zamanında tanınıp en kısa sürede tedavi başlanması başarıda en önemli noktalardan biridir.

KAYNAKLAR

1. The epilepsies: Tresche W.H. and Cesse-R.P. In: Neurology in Clinical Practice, eds: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Marsden C.D. Volume II, third edition, Butterworth/Heinemann, Boston, 2000. pg:1745-1780
2. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiology considerations. Neurology 1990; 40:9-13
3. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22: 489- 50.
4. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46: 1029-35.
5. Yeni N, Erkal G, Karaağaç N. Status epilepticus olgularının klinik özellikleri: retrospektif çalışma. Epilepsi 1998; 4: 82-85
6. Ünay B, Meral C, Akın R, Gökçay E. Status epilepticus'lu çocuk hastaların değerlendirilmesi. Nöroloji Bilimleri Dergisi 2002; 19:3.
7. Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome. Acta Neurol. Scand 1989; 80: 51-56.
8. Sağduyu A, Tarlaci S, Sirin H. Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. J. Neurol. 1998; 245: 640-646
9. Miñambres García E, Antolínez Eizaguirre X, Infante Ceberio J, Rodríguez Borregán JC, Iribarren Sarrias JL, Tejido García R, Ugarte Peña P. Generalized convulsive status epilepticus: analysis apropos of 57 cases. An Med Interna 2001; 18: 294-7
10. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol 2006; 13: 445-450.

Kabul Tarihi:01.11.2007