

Çocukluk çağında status epileptikus; 48 vakada etiyoloji, tedavi ve prognoz

Burak Tatlı¹, Demet Soysal¹, Agop Çıtak², Nur Aydın³, Raif Üçsel⁴

Metin Karaböcüoğlu⁵, Mine Çalışkan⁵, Meral Özmen⁴, Nedret Uzel⁵

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü ²Pediyatri Doçenti, ⁵Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Tatlı B, Soysal O, Çıtak A, Aydın N, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Çalışkan M, Özmen M, Uzel N. (Department of Pediatrics, Istanbul University Istanbul Medical Faculty). Status epilepticus in children: etiology therapy and prognosis in 48 patients. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 28: 290-294.

Status epilepticus (SE) is currently defined as a single clinical seizure lasting more than 30 mins or repeated seizures over a period of more than 30 mins without intervening recovery of consciousness. SE is a neurological emergency that often occurs in children. Prolonged and uncontrolled status epilepticus may induce systemic and neurologic sequelae. A series of 48 children (29 M/19 F) with SE were identified retrospectively. Factors evaluated included age, sex, history of seizures, etiology, morbidity and treatment. The mean age was 29.5 ± 28.7 months. Central nervous system infections were the most common etiology of SE. The treatment protocols were compared with each other and we could not detect any significant differences.

Key words: status epilepticus, childhood, midazolam.

ÖZET: Otuz dakikadan uzun süren konvülsiyon ya da aynı süre içinde bilinç yerine gelmeden seri konvülsiyonlar status epileptikus olarak adlandırılır. Status epileptikus çocuklarda sık görülen acil nörolojik bir problemdir. Uzamış ve kontrol altına alınamamış hastalarda sistemik ve nörolojik sekeller olabilmektedir. Bu çalışmada Çocuk Acil Ünitesi'ne 2003 yılında başvurarak status epileptikus tanısı alan 29'u erkek 48 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları cinsiyetleri, nöbet kontrol süreleri, etiyolojik faktörleri, tedavide kullanılan ilaçlar ve prognozları değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 29.5 ± 28.7 ay idi. Etiyolojide en sık rastlanan hastalık, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları olarak bulundu. Tedavi protokollerinde kullanılan antiepileptikler arasında çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: status epileptikus, çocukluk çağı, midazolam.

Status epileptikus (SE) her yaşta görülebilmesine rağmen çocukluk çağında daha sık görülen nörolojik bir acildir. Morbidite ve mortalite riski, geçmiş yıllara oranla yoğun bakım şartlarının gelişmesine bağlı olarak azalmakla birlikte çocukluk döneminde hâlâ önemli bir etmendir. International League Against Epilepsy (ILAE)'nin 1981 epileptik nöbetler sınıflandırmasına göre SE herhangi tipte bir epileptik nöbetin 30 dakikadan fazla devam etmesi ya da nöbetlerin, aralarında nörolojik durumun düzelmesine olanak tanımayacak kadar sık olarak tekrarlaması hali olarak

tanımlanmıştır. Eğer nöbetin başlangıç zamanı bilinmiyorsa, acil servise başvurduğunda, hasta SE gibi kabul edilir^{1,2}. Tüm epileptik nöbet tiplerinin SE şeklinde belirmesi mümkündür. Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları, kafa travmaları, akut ve kronik ense-falopatiler, idiyomatik nöbetler (febril, afebril) en sık rastlanan sebepler olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen SE'li hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek SE'li hastaların özellikleri ve tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Ocak 2003 ile Aralık 2003 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatırılarak tedavi edilen SE'li 48 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. SE tanısı 1981 ILAE sınıflamasına göre yapıldı ve bu tanıma uymayan nöbetler ve yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamına alınan 48 hastanın yaşları, cinsiyetleri, nöbet kontrol süreleri, etiyolojik faktörleri, tedavide kullanılan ilaçlar ve prognozları değerlendirildi. Tanımlar aşağıdaki şekilde kabul edildi.

Febril SE: Daha önce afebril nöbet geçirmeyen bir çocukta, santral sinir sistemi enfeksiyonu dışında bir nedenle oluşan ateşe bağlı nöbetlerdir. Tekrar oranı, morbidite ve mortalitesi düşüktür.

İdiopatik SE: Nörolojik muayenesi normal idiopatik epilepsili çocukta herhangi bir akut neden olmaksızın gelişir. Entoksikasyonlar ön plandadır.

Kronik statik ensefalopati: Bilinen bir nörolojik bozukluğu olan bir çocukta herhangi başka bir akut neden olmaksızın gelişir.

Akut semptomatik SE: Santral sinir sistemini etkileyen akut bir hastalık sırasında gelişir. SE'lerin %30-50'sinin bu grupta olduğu bildirilmektedir. Pek çok hastada konvülsiyon bir saatten uzun sürer ve en fazla mortalite bu gruptadır.

Dirençli SE: SE tedavisine başlanılmasına rağmen 60. dakikadan sonra nöbeti devam eden hastalar olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Etiyolojik olarak incelendiğinde hastaların %23'ünde belirgin bir neden bulunamazken, %77'sinde bir neden saptanabildi (Tablo II).

Akut semptomatik SE grubunda yer alan ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı alan hastaların 11'i klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda menenjit tanısı alırken sekiz hasta da nörolojik ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile ensefalit tanısı konuldu. İdiopatik epilepsi tanısı ile izlenen hastalardan ikisi fenobarbital, biri valproik asit, biri de karbamazepin'i uygun olmayan şartlarda, hızlı kesim sonucu SE tablosunda acil servisimize başvurdu. Hastaların ayrıntılı

Tablo I. Status epileptikus tanılı hastaların demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	29	60
Kız	19	40
Yaş ortalaması (ay)	29.5 ± 28.7	
Yaş dağılımı		
1 yaşının altında	7	15
3 yaşın altında	24	50

Tablo II. Status epileptikus hastaların etiyolojik dağılımı

Etiyoloji	Sayı
Febril status epileptikus	9
İdiopatik status epileptikus	6
Akut semptomatik status epileptikus	25
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu	19
Antiepileptik kesimi	4
Tümör	1
Kalıtsal metabolik hastalık	1
Kronik statik ensefalopati	8
Gelişimsel serebral anomali	8

klinik ve laboratuvar değerlendirmesinde başka bir neden tespit edilemedi. Fokal başlayan sekonder jeneralize nöbet ile başvuran bir hastamızda ise kranial MRG yardımı ile primer astrositoma tanısı konuldu, nöbet kontrolü sağlandıktan sonra hasta uygun koşullarda ameliyat edildi. Üre siklus defekti tanısı ile izlenen bir hasta metabolik dekompanseman sonucu SE girerek acil ünitemize getirilmişti.

Febril SE tanısı alan hastalardan dördü ilk nöbet ile getirilirken, üç hastanın polikliniğimizden komplike febril konvülsiyon tanısı izlendiği saptandı.

Kronik statik ensefalopati tanısı vakaların, dördünün kortikal displazi, ikisinin lisensefali, birinin porenselofali, birinin de korpus kallosum agenezisi tanısı ile antiepileptik kullanan hasta olduğu belirlendi.

İdiopatik SE vakalarının dördü primer jeneralize tonik klonik konvülsiyon tanısı ile antiepileptik tedavi alan hasta iken iki hastanın ilaç entoksikasyonuna bağlı status tablosuna girdiği anlaşıldı.

Status epileptikuslu hastalara nöbet kontrolü amacı ile acil ünitemizde uygulanmakta olan (Tablo III) algoritmik yaklaşım uygulanmaya

çalışıldı. SE'li hastaların %44'üne midazolam-midazolam-difenilhidantoin uygulandı ve %80'inde nöbet kontrolü sağlandı. Acil serviste görevli doktorun hastanın durumunu gözönüne alarak (daha önce evde veya bir başka sağlık kurumunda tedaviye başlanması, damar yolunun ilk anda bulunamaması, febril konvülsiyon, kullanmakta olduğu antiepileptik gibi) protokol dışı tedavilerin uygulandığı 27 hastanın %85'inde nöbet kontrolü sağlandı. Sekiz hastanın ilk basamak tedaviye yanıt vermemesi ve/veya nöbetinin 60 dakikadan uzun sürmesi nedeni (dirençli SE tanısı) ile yoğun bakım servisinde genel anestezi verildi (Tablo IV).

Tablo III. Status epileptikus tedavisinde akış şeması

İlk girişim (0. dakika)

Anamnez, vital fonksiyonların değerlendirilmesi ve nörolojik muayene; hava yolu bütünlüğünün sağlanması - solunum desteği
Dolaşım bütünlüğünün sağlanması - kardiyak destek
Hipoglisemi veya elektrolit bozukluğu saptanmışsa düzeltilmesi; semptomatik tedavi
Midazolam 0.1-0.3 mg/kg IV, IM veya
Diazepam 0.1-0.3 mg/kg IV, rektal veya
Klonazepam 0.1-0.2 mg/kg

5-30. dakika

Nöbet kontrolü sağlanamasa benzodiazepam tekrarı (Midazolam),
Fenitoin 15-20 mg/kg IV yükleme (1 mg/kg/dk - %0.9 NaCl içinde) ve/veya
Fenobarbital 15-20 mg/kg IV yükleme v e/veya
Midazolam perfüzyonu 0.1 mg/kg/st başlanarak her 15 dakikada bir 0.1 mg/kg arttırılır (Yoğun bakım şartları dışında 0.6 mg/kg/st'in üstüne çıkılması solunum depresyonu açısından risk taşımaktadır).

Gerekli durumlarda;

Lidokain perfüzyonu 1-2 mg/kg yükleme, 3-4 mg/kg/st idame (yanıt varsa 8-12 saatte azaltılarak kesilir, yüklemeye yanıt yoksa idameye geçilmez),

Süt çocuklarında daha önce denenmemiş ise piridoksin 100 mg IV, IM

30. dakikadan sonra

Mutlak yoğun bakım koşulları altında;
Hasta başı EEG monitörizasyonu
Midazolam veya fenobarbital yüksek doz yükleme ve perfüzyonu
Thiopental veya pentobarbital veya propofol ile izoelektriksel koma

Hastaların prognoz yönünden değerlendirmesi Tablo V'de gösterilmiştir. Akut semptomatik SE tanısı ile getirilen hastaların dokuzunun status tedavisi sonrasında nöbetlerinin devam etmesi nedeni ile antiepileptik tedavi alması gerekti. Yine aynı grupta yer alan hastaların ikisinde ağır spastik tetraparezi ve mental retardasyon gelişirken, ikisinde hafif ve orta düzeyde kognitif fonksiyonlarda etkilenme saptandı; üç hastada hemiparezi gelişti. Kronik statik ensefalopati tanısı ile izlenen hastaların ikisinde ise kognitif fonksiyonların önceki bulgularına göre bozulduğu saptandı. İdiopatik ve febril SE tanılı hastaların prognozlarında izlem süresince olumsuz bir durum saptanmadı.

Tartışma

Status epileptikus çocukluk yaş grubunun en önemli acil problemlerinden birisidir. SE tanımı açısından tartışmalar devam etmekle birlikte, çoğu acil serviste nöbet ile başvuran tüm hastalara SE tanısı ile yaklaşılmakta ve tedavi buna göre planlanmaktadır. Nöbet fizyopatolojisine bağlı olarak erken ve etkin tedavi, hem nöbet kontrolünde hem de morbidite ve mortalite üzerinde oldukça etkilidir. Mortalite ve morbidite statusa neden olan patolojiye, yaşa, nöbet kontrol süresine ve dolayısı ile uygulanan tedavi protokollerine oldukça bağlıdır³.

Status epileptikus etiyolojisi diğer epilepsi nöbetleriyle benzeşir. Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları, kafa travmaları, akut ve kronik ensefalopatiler, idiyopatik nöbetler (febril, afebril), travma, beyin tümörleri en sık rastlanan nedenlerdir⁴. Hastalarımızda, en sık neden olarak merkezi sinir sistemi enfeksiyonları olarak bulundu. Diğer sık nedenler ise, primer epileptik hastalar, gelişimsel serebral anomaliler, febril konvülsiyon ve hızlı antiepileptik kesimi idi. Travma hastalarının acil cerrahi biriminde görülmesi nedeni ile serimizde travmaya bağlı status görülmedi. Statusun oluşmasına neden olan faktöre bağlı prognoz da değişmektedir. Tüm SE vakalarımızda morbidite %33 oranında görülürken, akut semptomatik SE vakalarında bu oran iki katına (%66) çıkmaktadır. Bunun yanında febril SE ve idiyopatik SE tanılı hastalarımızın tümünün prognozunun iyi olduğu bulunmuştur.

Özellikle küçük çocuklarda mental retardasyon davranış bozuklukları, fokal motor defisit ve

Tablo IV. Status epileptikuslu hastaların aldıkları tedaviye göre dağılımı

Antikonvulzif tedavi	Hasta sayısı	
	Cevap veren	Cevap vermeyen
Midazolam - midazolam - difenilhidantoin	17	4
Dizaepam (rektal) - midazolam - difenilhidantoin	5	2
Diazepam (rektal) - diazepam - difenilhidantoin	2	0
Midazolam - fenobarbital	8	1
Fenobarbital – difeildehidantoin	4	1
Difenilhidantoin - fenobarbital	2	0
Midazolam - midazolam perfüzyonu	2	0
Genel anestezi		
Midazolam	4	2
Tiopental	4	2
Tiopental + Midazolam	2	0
Pentobarbital	1	0

Tablo V. Hastaların prognostik değerlendirmeleri

İzlem süresi	6.5 ay
Mortalite	0
Morbidite	16 (%33)
Epilepsi	11
Kognitif fonksiyonlarda etkilenme	9
Hemiparezi	3
Spastik tetraparezi veya mental retardasyon	2

dirençli epilepsi gibi nörolojik sekel riski daha yüksektir⁵. Hastalarımızın ortalama yaşının küçük olması morbidite oranımızın bir miktar yüksek olmasında önemli rol oynamıştır. Maytal ve arkadaşları⁶ nörolojik sekelin yaş ile ilişkili olduğunu, üç yaşın üstündeki çocuklarda bu oranı %6 bulurken bir yaşın altında %29 olarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da üç yaşın altındaki hastalarımızın morbidite oranı %54 (n: 13) civarında bulunurken üç yaşından büyük çocuklarda bu oran yaklaşık %12 (n:3) olarak bulundu. Bunun nedeni olarak immatür beyin yapılarınının statusun neden olduğu metabolik bozukluğa direncinin zayıf olması gösterilmekle birlikte, bu yaş grubu çocukların etiolojisinde semptomatik SE önemli yer tutmasının da bir diğer faktör olduğu düşünülmektedir^{6,7}.

Prognoz genellikle etiyojik faktör ile ilişkili olsa da, nöbet süresinin uzunluğu ve tedavi protokolü ile de doğrudan etkilendiği bilinmektedir. Literatürde bildirilen tedavi protokollerinin birçoğunda ilk seçenek olarak benzodiazepinler önerilmektedir^{8,9}. Ancak en önemli sakıncaları nöbet kontrolü sonrası tekrarlama (rekürrens) ve solunum depresyonu yapabilmeleridir.

Benzodiazepinler arasında nöbetin ilk kontrolü açısından bir fark bulunmamakla birlikte diazepamın yarı ömrünün kısalığına bağlı tekrarlama sıkça görülmektedir¹⁰. Bunun yanında diazepamın solunum depresyonu etkisi diğer benzodiazepinlere oranla yüksek bulunmaktadır¹¹. Buna rağmen yurtdışında sıkça tercih edilen lorazepamın ülkemizde bulunmaması nedeni ile acil servislerimizde son yıllara kadar diazepam ilk tercih antikonvülzan ilaç olmuştur. 1999 yılından itibaren acil servisimizde nöbet kontrolünde midazolam kullanılmaya başlanılmış ve kullanım kolaylığı (intramusküler, bukkal, nazal ve intravenöz), solunum depresyonu etkisinin kısmen az olması, yarı ömrünün diazepam göre uzun olması nedenleri ile 2001 yılından itibaren konvülsiyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmuştur¹². Hastalarımızın 21'inde halen kullanmakta olduğumuz SE prokolü uygulanmış, 27 hastaya ise çeşitli nedenler ile farklı tedaviler verilmiştir. Evde veya bir başka sağlık kurumunda ilk müdahalesi yapılarak antikonvülzan tedavi başlanılan hastaların nöbet kontrol oranının yüksek olması, konvülsiyon başladıktan sonra müdahale süresinin kısa olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir¹³. Çalışmamızda midazolam, diazepam, fenobarbital veya fenitoinin ilk tedavideki etkinliğini istatistiksel olarak belirleyecek sayıda hasta olmaması nedeni ile karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak SE protokülümüzün uygulandığı hastalarda elde ettiğimiz oran literatürde diazepam-fenitoin ve fenitoin ile elde edilen oranlara göre daha yüksektir.

Hasta grubumuzda erkek hasta sayısı kızlara oranla daha yüksek çıkmıştır. Ancak hasta sayımızın az olması nedeni ile bu konuda bir yoruma gidilmemiştir. Literatürde az da olsa erkek hasta oranının daha yüksek olması karşın cinsiyetin SE etiyolojisinde fazla rolü olmadığını düşünülmektedir⁷.

Çocuklarda status sonrası, epilepsi gelişme oranı %20-36 olarak bildirilmektedir⁵. Hastalarımızın yaklaşık %25'i epilepsi tanısı ile bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanması gerekmiştir. Hastalarımızın izleminde status tekrarı gözlenmemiş olmakla birlikte bu açıdan izlem süremiz oldukça kısa olduğunun da gözönüne alınması gerekir.

Uzamış ve kontrol altına alınamamış konvülsiyonda ikincil organlarında etkilenmesine bağlı sistemik ve nörolojik sekel oranının arttığı bilinmektedir. Bu nedenden dolayı, nöbetin mümkün olan en kısa zamanda sonlandırılması, uzamış nöbetlerde ise sistemik zedelenmenin önlenmesine yönelik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önem kazanmaktadır. Klasik antikonvülziflerin yanında yeni kuşak ilaçların semptomatik nöbet kontrolünde rol almaya başlaması, gelişen yoğun bakım şartları son yıllarda statusa bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamakla birlikte henüz istenilen sonuçlar elde edilememiştir⁶. Şu an için kullanılan antikonvülzanların başlangıç tedavisinde hastaların üçte ikisinde etkin olabildiği bilinmektedir. Akut konvülsiyona ve SE'a standart yaklaşımların geliştirilmesinin, hasta yakınlarına, ambulansa görevli sağlık elemanlarına ve acil serviste görevli hekimlere pratik, güvenilir ve zaman kazandırıcı olacağı ve en önemlisi mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisi olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
2. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998; 79:78-83.
3. Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. *Epilepsia* 1970; 11: 187-197.
4. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000; 83: 415-419.
5. Hanhan UA, Fiallos MR, Orłowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 683-694.
6. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83: 323-331.
7. Scott RC, Surtees RA, Neville BG. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch Dis Child* 1998; 79: 73-77.
8. Lowenstein DH, Alldredge BK, Allen F, et al. The prehospital treatment of status epilepticus (PHTSE) study: design and methodology. *Control Clin Trials* 2001; 22: 290-309.
9. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249: 1452-1454.
10. Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJ Med* 2000; 95: 225-231.
11. Shorvon SD. Emergency treatment of epilepsy: acute seizures, serial seizure clusters and status epilepticus. In: *Handbook of Epilepsy Treatment* (1st ed). Oxford: Blackwell Science; 2000: 173-194.
12. Lal Koul R, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997; 76: 445-448.
13. Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in acute treatment of convulsion in infants and children. *Arch Dis Child* 1979; 54: 855-857.