



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI HASTANESİ'NDE STATUS
EPİLEPTİKUS TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
TAKİP SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı SAMSA ÖDEMİŞ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI HASTANESİ'NDE STATUS
EPİLEPTİKUS TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
TAKİP SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslı SAMSA ÖDEMİŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hastanesi'nde Status Epileptikus Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Takip Sonuçlarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 31.01.2023 tarihinde, İ01-40-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Aslı SAMSA ÖDEMİŞ

Tarih: 03.07.2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Aslı Samsa Ödemiş
Ödev başlığı: Status
Gönderi Başlığı: Status
Dosya adı: Asl_Samsa_Uzmanl_k_Tezi.docx
Dosya boyutu: 2.04M
Sayfa sayısı: 84
Kelime sayısı: 17,867
Karakter sayısı: 116,313
Gönderim Tarihi: 26-Haz-2023 09:02ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2123053256



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI HASTANESİNDE STATUS
EPİLEPTİKUS TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
TAKİP SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. AĞ SAMS A ÖDEMİŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIP FAKÜLTESİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer REKİTÇİ

ANKARA
2023

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**
YAYINLAR

% **4**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Aslı SAMSA ÖDEMİŞ
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	:
Sınav tarihi: 03/07/2023	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde Status Epileptikus Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Takip Sonuçlarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Emine-Bahar BİNGÖLER PEKİCİ

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Engin KÖSE

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Miraç YILDIRIM

ÖNSÖZ

Cumhuriyetin çocukları iken şimdi de cumhuriyetin hekimleri olmamızı sağlayan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e;

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimleri ile uzakta da olsa yanımda olan, her aşamada beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Bektaş'a;

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Tayfun Uçar'a ve diğer saygıdeğer hocalarıma;

Asistanlığım süresince dayanışma içinde birlikte çalıştığım uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, bilim dalımızda görev yapan hemşireler ve yardımcı sağlık personeline;

Asistanlık sürecinde yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan, son 4 yılın güzel geçmesinde sonsuz katkıda bulunan her biri biricik olan eş kıdemimlerime;

Klavyenin üzerine çıkarak tezi yazmamda yardımcı (!) olan canım kedi kızım Burçak'a;

Bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde emekleri çok büyük olan, her zaman bana destek olan sevgili annem, babam ve abime;

Birlikteliğimiz boyunca, beni her zaman anlayan ve kollayan, desteğini esirgemeyen sevgili yol arkadaşım Mert'e;

Sonsuz teşekkür ve minnetle..

Dr. Aslı Samsa Ödemiş

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Nöbet	7
4.1.1. Tanım	7
4.1.2. Epidemiyoloji	7
4.1.3. Nöbet Patofizyolojisi	7
4.1.4 Etiyoloji ve Sınıflandırma	9
4.2. Epilepsi	10
4.2.1. Tarihçe	10
4.2.2 Tanım	11
4.2.3. Epilepsi Patofizyolojisi	11
4.2.4. Epidemiyoloji	12
4.2.5. Etiyoloji ve Sınıflandırma	13
4.3. Status Epileptikus	14
4.3.1. Tanım	14
4.3.2. Epidemiyoloji	15
4.3.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma	16
4.3.3.1. Semiyoloji	17
4.3.3.1.1. Konvulsif Status Epileptikus	18
4.3.3.1.2. Nonkonvulsif Status Epileptikus	18
4.3.3.2. Etiyoloji	19
4.3.3.3. EEG	19

4.3.3.4. Yaş	20
4.3.4. FIRES ve NORSE	21
4.3.5 Tedavi	23
4.3.5.1. Birinci Basamak Tedavi – Benzodiazepinler	23
4.3.5.2. İkinci Basamak Tedavi	24
4.3.5.3. Birinci ve İkinci Basamak Tedavilere Rağmen Devam Eden Nöbetler	24
5. GEREÇ VE YÖNTEM	27
5.1. Araştırma Türü	27
5.2. Hasta Seçimi	27
5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi	28
5.4. Yöntem	28
5.5. İstatistiksel Analiz	30
6. BULGULAR	32
7. TARTIŞMA	54
8. SONUÇ	62
9. KAYNAKÇA	64

KISALTMALAR

SE	: Status epileptikus
KSE	: Konvulsif status epileptikus
NKSE	: Nonkonvulsif status epileptikus
RSE	: Refrakter status epileptikus
SRSE	: Süperrefrakter status epileptikus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ILAE	: (International League Against Epilepsy) Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ACNS	: (American Clinical Neurophysiology Society) Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği
AEİ	: Anti-epileptik ilaç
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
GABA	: Gama aminobütirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
EPC	: Epilepsia partialis continua
NORSE	: (New-onset refractory status epilepticus) Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus
FIRES	: (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) Ateşli enfeksiyon veya ateşli hastalıkla ilişkili epilepsi sendromu
AERRPS	: (Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures) Refrakter tekrarlayan kısmi nöbetli akut ensefalit
DESC	: (Devastating epilepsy in school-age children) Okul çağındaki çocuklarda yıkıcı epilepsi
LEV	: Levetirasetam

FNB	: Fenobarbital
VPA	: Valproik asit
OSB/ASD	: Otizm spektrum bozukluğu
DEHB/ADHD	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AKİY	: Ağır kombine immün yetmezlik
PED	: Periyodik epileptiform deşarj
LP	: Lomber ponksiyon



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. GABA salınımı ve reseptörlere bağlanması ile iyon kanalları ve iyonların akışı.....	8
Şekil 4.2. AMPA ve NMDA reseptörleri.....	8
Şekil 4.3. Nöbet sınıflandırması	10
Şekil 4.4. Epilepsi sınıflandırılması	14
Şekil 4.5. Status epileptikusta t_1 ve t_2 süreleri.....	15
Şekil 4.6. Nöbetle gelen hastaya yaklaşım	26
Şekil 6.1. Yaş kategorisi.....	32
Şekil 6.2. Nöbet karakteri.....	33



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Nöbet nedenleri.....	9
Tablo 4.2.	Epilepsinin tanımı.....	11
Tablo 4.3.	Epilepsi etiyojisi	13
Tablo 4.4.	Status epileptikus sınıflandırılması.....	17
Tablo 4.5.	Status epileptikus etiyojisi	19
Tablo 6.1.	Hastaların demografik özellikleri	32
Tablo 6.2.	Hastaların cinsiyete göre yaşlarının karşılaştırılması	33
Tablo 6.3.	Aile öyküsü.....	33
Tablo 6.4.	Nöbet süresi ve refrakterlik durumu	34
Tablo 6.5.	Altta yatan hastalıklar	35
Tablo 6.6.	EEG sonuçları.....	36
Tablo 6.7.	İlk EEG’de periyodik deşarj olma durumuna göre nöbet süresi ve mortalitenin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6.8.	Kraniyal MRG sonuçları.....	38
Tablo 6.9.	Serum elektrolit ve BOS bulguları.....	39
Tablo 6.10.	Enfektif etkenler	40
Tablo 6.11.	Metabolik ve genetik sonuçlar.....	40
Tablo 6.12.	Nöbet semiyolojisinin dağılımı.....	41
Tablo 6.13.	Status etiyojisi.....	41
Tablo 6.14.	Akut etiyojisi	41
Tablo 6.15.	Uzak semptomatik (remote) etiyojisi	42
Tablo 6.16.	Progresif etiyojisi	42
Tablo 6.17.	Kriptojenik etiyojisi.....	42
Tablo 6.18.	Birinci basamakta kullanılan ilaçlar	43
Tablo 6.19.	İkinci basamakta kullanılan ilaçlar	43
Tablo 6.20.	Fenitoin, levetirasetam ve fenobarbital kullanılan hastalarda 2. ilaç kullanım gereksiniminin karşılaştırılması.....	44
Tablo 6.21.	Anestezik/infüzyon ilaçlar	45
Tablo 6.22.	İmmunomodulator tedavi ve ketojenik diyet	45
Tablo 6.23.	İzlemede kullanılan antiepileptikler	46
Tablo 6.24.	İkinci antiepileptik ilaç	46
Tablo 6.25.	Üçüncü antiepileptik ilaç	47
Tablo 6.26.	Dördüncü antiepileptik ilaç.....	47

Tablo 6.27. Beşinci antiepileptik ilaç.....	48
Tablo 6.28. Altıncı antiepileptik ilaç.....	48
Tablo 6.29. Yedinci antiepileptik ilaç	48
Tablo 6.30. İzlemede kullanılan diğer antiepileptikler	49
Tablo 6.31. Hastaların izlem süresi ve izlem sonuçları	49
Tablo 6.32. Altta yatan nörolojik hastalık varlığına göre ateş varlığının karşılaştırılması	50
Tablo 6.33. Hastaların birinci basamak ilaç kullanımında ilk ilaç kullananların ikinci ilaç kullanım dağılımları.....	51
Tablo 6.34. Mortalite ile demografik özellikler ve nöbet süresinin karşılaştırılması	51
Tablo 6.35. Etiyolojiye göre mortalitenin karşılaştırılması	52
Tablo 6.36. Etiyolojiye göre yaştan karşılaştırılması.....	53
Tablo 6.37. Ek hastalık varlığına göre etiyoloji karşılaştırılması	53

1. ÖZET

Amaç: Status epileptikus (SE), çocuklarda en sık görülen nörolojik acildir. Klinik duruma ve hızlı tedaviye uyarlanmış karmaşık bir teşhis yaklaşımı gerektiren tıbbi bir acil durumu temsil eder. Daha önceden epilepsi tanısı olan hastalarda nispeten yaygındır. Akut bir hastalığın parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi mevcut bir nöbet bozukluğunun parçası olabilir. Statusu durdurmadaki başarısızlık nöronal hasarı ve diğer solunumsal ve metabolik komplikasyonları artırır. Altta yatan nedeni bulup tedavi etmek de her zaman kolay olmamaktadır ve tedavide karmaşık bir yaklaşım mevcuttur. Bu sebeple çocukluk çağına özgü status epileptikus için geniş seriler, takipler ve deneyimlerin yayınlanmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada status epileptikus tanısı olan hastaların nöbet semiyolojisi, klinik bulguları, yapılan tedavileri, hastalığın gidişatı ve sonuçlarının literatür bilgileri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Ankara Üniversitesi Cebeci Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2014-Aralık 2021 tarihleri arasında Status Epileptikus tanısı konularak tedavi edilen ve takibe gelen 86 olgunun nöbet semiyolojisi, klinik bulguları, yapılan tedavileri, hastalığın gidişatı ve sonuçları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 86 olgunun 37'si (%43) kız ve 49'u (%57) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 49,4±54,3 ay iken, yaş ortancası ise 30,5 (0-208,0) aydı. Yüzde 14'ü neonatal, %46,5'i süt çocuğu, %32,6'sı çocukluk çağı ve %7'si ise adolesan/genç erişkin döneminde idi. Hastaların 24'ünde (%27,9) pozitif aile öyküsü vardı. Olgularımızın çoğunun nöbet tipi jeneralize konvulsifti ve %47,7'si nonrefrakter, %37,2'si refrakter ve %15,1'i süperrefrakter idi. Hastaların %32,5'inde daha önceden epilepsi tanısı mevcuttu.

Tanıda ilk çekilen EEG'lerde en sık keskin ve/veya diken dalga (%25,6) görüldü, yayılım paternlerinde ise en sık diffüz anormalite (%31,4) saptandı. EEG seyrine bakıldığında %17,4'ü remisyonunda, %32,6'sı stabil, %3,5'inde progresyon ve %5,8'inde ise relaps görülmüştür. Kraniyal MRG bulguları değerlendirildiğinde anormal sonuçlanan bulgular arasında en yüksek oranda (%11,6) iskemik infarkt görülmüştür. Etiyoloji grupları incelendiğinde en sık (%64) akut, akut etiyolojiler arasında da en sık (%65,4) enfeksiyon saptanmıştır. Tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde birinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla IV midazolam (%58,1) kullanılmıştır. İkinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla fenitoin (%55,8), 2. sırada ise en sık levetirasetam (%20,9) uygulanmıştır. Üçüncü basamak tedavide infüzyon ilaç olarak en sık midazolam (%59,3) kullanılmıştır. İmmunomodulator olarak en sık 6 hastada (%7) intravenöz

immunglobulin (IVIG) ile birlikte pulse steroid kullanılmıştır. İzlemde ilk oral antiepileptik olarak levetirasetam en sık tercih edilirken (%44,2), %7 hastada idame antiepileptik kullanılmamıştır. Hastaların hastanede yatma süresi ortalaması $21,4 \pm 41,4$ gün iken, ortancası 9,5 (1,0-350,0) gün idi. Hastaların %33,7'si tam düzelme, %29,1'i kısmi düzelme, %16,3'ü sekel, %3,5'i kısmi düzelme ve sekel birlikteliği ile sonuçlanmıştır. Hastaların %55,8'inde epilepsi gelişmiş ve bunların %77'si ise dirençli epilepsi ile sonuçlanmıştır. Mortalite oranı ise %17,4 olarak bulunmuştur. Eksitus olanların nöbet süresi eksitus olmayanların süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hastaların %74,4'ünde gelişimsel/psikiyatrik komorbidite yok iken %17,4'ünde bilişsel gecikme, %2,3'ünde otizm spektrum bozukluğu (OSB), %2,3'ünde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), %2,3'ünde konversiyon bozukluğu ve %1,2'sinde ise disleksi gelişmiştir.

Sonuç: Status epileptikus çocuklarda yaşamı tehdit eden, acil ve doğru müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Biz uzayan nöbet süresi ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Bu sebeple nedenin saptanıp nöbetin kontrol altına alınması önem taşımaktadır. Mortalite görülmeyen hastalarda da sekel ya da dirençli epilepsi olabileceği gibi izlemde OSB, DEHB, konversiyon gibi gelişimsel/psikiyatrik komorbiditelerin de görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; Epilepsi; Status epileptikus

2. ABSTRACT

Background: Status epilepticus (SE) is the most common neurological emergency in children. This represents a medical emergency that requires a complex diagnostic approach adapted to the clinical situation and prompt treatment. It is relatively common in patients with a previous epilepsy diagnosis. It may occur as part of an acute illness or existing seizure disorder. Failure to stop this status increases neuronal damage and other respiratory and metabolic complications. Identifying and treating the underlying cause is not always easy, and there is a complex approach to treatment. Therefore, there is a need to publish large series, follow-ups, and experiences of childhood status epilepticus. In this study, we aimed to evaluate the seizure semiology, clinical findings, treatments, course of the disease, and results of patients diagnosed with status epilepticus with literature information.

Materials and methods: In this study, seizure semiology, clinical findings, treatments, disease course, and outcomes of 86 patients diagnosed with Status Epilepticus and followed up at Ankara University Cebeci Children's Hospital between January 2014 and December 2021 were evaluated retrospectively. SPSS version 22.0 program was used for statistical analysis of the data.

Results: Of the 86 patients included in the study, 37 (43%) were female and 49 (57%) were male. The mean age of the patients was 49.4 ± 54.3 months, and the median age was 30.5 (0-208.0) months. Fourteen% were neonates, 46.5% were infants, 32.6% were children, and 7% were adolescents or young adults. There was a family history in 24 (27.9%) patients. The seizure types in most cases were generalized convulsive, 47.7% were nonrefractory, 37.2% were refractory, and 15.1% were superrefractory. Previously, 32.5% of the patients had a previous diagnosis of epilepsy.

The most common sharp and/or spike waves (25.6%) were observed in the first EEGs taken at diagnosis, and diffuse abnormalities (31.4%) were the most common in propagation patterns. Considering the course of EEG, remission was observed in 17.4%, stability in 32.6%, progression in 3.5%, and relapse in 5.8%. When cranial MR findings were evaluated, ischemic infarction was observed with the highest rate (11.6%) among the findings with abnormal results. When the etiology groups were examined, the most common (64%) infection was found to be acute, and the most common (65.4%) infection was among the acute etiologies. When treatment approaches were evaluated, intravenous midazolam (58.1%) was the most commonly used drug in primary care. Phenytoin (55.8%) was the most frequently used second-line drug, and levetiracetam (20.9%) was the most frequently used second-line drug. Midazolam (59.3%) was

the most commonly used infusion drug for the third-line treatment. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and pulse steroids were used most frequently in 6 patients (7%) as immunomodulatory agents. While levetiracetam was the most frequently preferred first antiepileptic in the follow-up (44.2%), no maintenance antiepileptic was used in 7% of patients. The mean hospital stay of the patients was 21.4 ± 41.4 days, while the median was 9.5 (1.0-350.0) days. 33.7% of the patients resulted in complete recovery, 29.1% partial recovery, 16.3% sequelae, and 3.5% partial recovery and coexistence of sequelae. Epilepsy developed in 55.8% of the patients, 77% of whom developed resistant epilepsy. The mortality rate in this study was 17.4%. The seizure duration of those who died was significantly higher than that of those who did not die. While there was no developmental/psychiatric comorbidity in 74.4% of the patients, 17.4% had cognitive delay, 2.3% had autism spectrum disorder (ASD), 2.3% had attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), 2.3% developed conversion disorder, and 1.2% developed dyslexia.

Conclusions: Status epilepticus is a life-threatening condition that requires urgent and correct intervention in children. We observed a significant relationship between prolonged seizure duration and mortality. Therefore, it is important to determine the cause and control of seizures. It should not be forgotten that patients without mortality may have sequelae or resistant epilepsy, as well as developmental/psychiatric comorbidities such as ASD, ADHD, and conversion during follow-up.

Keywords: Child; Epilepsy; Status Epilepticus

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet, beyinde aşırı veya senkronize nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan geçici motor, otonomik, duyuusal veya psikolojik işlev bozuklukları içerebilen belirti veya semptomlardır (1). Anormal motor veya duyu aktivitesi ortaya çıkarır, bilinç etkilenimi ya da kognitif ve entelektüel davranışta fonksiyon bozukluğu meydana getirir ve tekrarlayıcı nitelikte olursa epilepsi adını alır (2). Nöbet sonlandırılmasından sorumlu mekanizmalar başarısız olur veya anormal şekilde uzun süren nöbetlere yol açan mekanizmalar başlarsa status epileptikusa neden olabilir (3). Status epileptikus (SE), çocuklarda en sık görülen nörolojik acildir. Çoğunlukla ciddi ve sıklıkla yaşamı tehdit eden bir tıbbi durumdur (4, 5). Bu nedenle iyi anlaşılması ve erken tedavi edilmesi gerekmektedir.

Status epileptikus çalışmalarında çeşitli ilerlemeler kaydedilmiş ve genişletilmiş elektroensefalografi (EEG) izlemenin artan kullanımı, hastane ortamında nöbet ve status epileptikus prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Status epileptikusun altında yatan patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, bozukluğun daha pratik bir tanımına olan ihtiyacı vurgulamakta ve nöbet süresi arttıkça farmako-direnci önlemek için nöbetin erken müdahalesinin önemini altını çizmektedir. Bu kavramlar, geçtiğimiz on yıl boyunca status epileptikusta tedavi çalışmalarının tasarımına katkıda bulunmuştur.

Nöbetlerin çoğu kısa sürelidir ve kendi kendini sınırlar. Status epileptikus genel olarak uzun süreli nöbet veya başlangıçta tam tedavi edilemeyen nöbetler olarak tanımlanır. Yıllık 100.000 nüfus başına 10-41 insidans ile yaygın bir nörolojik acil durum olmaya devam etmektedir. Status epileptikus ile ilişkili genel mortalite %20'ye yaklaşmaktadır. Ek olarak genelize konvulsif status epileptikus tüm vakaların yaklaşık %45-74'ünü temsil etmektedir. Status epileptikusun insidansı ve önemli morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında, yıllık doğrudan yatan hasta maliyetlerinin Almanya'da 83 milyon eurodan ve ABD'de 4 milyar ABD dolarından fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Çeşitli nedenlerden dolayı, çocuklarda status epileptikus yetişkinlerden farklıdır. Pediatrik özellikler status epileptikus epidemiyolojisi, altta yatan etiyolojiler, patofizyolojik mekanizmalar ve tedavi seçeneklerini içerir. Bunların her biri için literatürde ilgili veriler mevcuttur, ancak çocukluk çağında status epileptikus ile ilgili hala açıklanması gereken bazı sorular ve sorunlar bulunmaktadır. Özellikle etiyoloji ve tedavi ile ilgili geçmiş yıllardaki deneyimler ilerideki çalışmalara ışık tutacaktır. Ayrıca tedaviye yön verecek yeni araçların

geliştirilmesinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri ancak geçmiş uzun süreli deneyimleri ve sonuçların ortaya çıkarılması ve karşılaştırılması ile mümkün olacaktır.

Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde takip edilen SE tanılı hastalardan edinilen bilgiler ışığında SE hastalarını taramak, SE etiyolojisini aydınlatmak, EEG ve beyin MR görüntülerini yorumlamak, hastaların tedavilerini, prognozunu ve sonuçlarını değerlendirmektir. Böylece çocukluk çağında sık görülen bu klinik durum hakkında sonraki çalışmalara ışık tutmak ve hasta takiplerinde bu sonuçlardan yararlanmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Nöbet

4.1.1. Tanım

Nöbet, beyinde anormal olarak aşırı veya senkronize nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan kalıcı olmayan belirti veya semptomlardır (1). Geçici olarak motor, otonomik, duysal veya psikolojik işlev bozuklukları meydana gelir (6).

4.1.2. Epidemiyoloji

Ateşli nöbetler de dahil olmak üzere nöbetler sıklıkla çocuklarda görülür ve 1 yaşında zirveye ulaşır (7, 8, 9). Ateşsiz nöbetlerin yaygınlığının çocuklar arasında yaklaşık %1 olduğu düşünülmektedir (7, 8). Buna karşılık, ateşli nöbetlerin yaygınlığı coğrafi olarak ve bölgeye göre değişir. ABD ve Avrupa'da %2–5, Doğu Asya'da %8–11 olduğu bildirilmektedir. Bu coğrafi farklılıklar çevresel faktörlere ya da genetik nedenlere bağlanabilir (7).

4.1.3. Nöbet Patofizyolojisi

Nöbet aktivitesi dinamik bir süreçtir. Hücresel düzeydeki mekanizmalar henüz tam açıklanamamakla birlikte nöbetlerin hemen hepsinde senkronize bir şekilde nöronal aktivitede artış bulunmaktadır. Beyinde uyaranların arttığı ve anormal tetiklenme özelliği gösteren bu bölgeler 'epileptojenik odak' olarak isimlendirilmektedir (10).

Bazı mutasyonlar sonucunda iyon kanallarının fonksiyonları bozulur ve anormal iyon deşarjlarına sebep olarak nöbeti tetikler (11). Bu mutasyonlar, eksitator nörotransmitterlerin fonksiyonlarını artırır ya da inhibitör nörotransmitterlerin fonksiyonlarını azaltır.

Bu mutasyonlar sadece iyon kanallarında bulunmayabilir. GABA_Aerjik sistemde de meydana gelmektedir (Şekil 4.1) (12). Gama amino-bütirik asit (GABA) beyinde en yaygın bulunan ana inhibitör nörotransmitterdir. GABA nörotransmitteri, GABA_A reseptörüne bağlandığı zaman iyon kanalı açılır ve Cl⁻ hücre içine girmeye başlar. Bu durum hızlıca nöronal inhibisyona neden olur (13). GABA_B reseptörüne bağlanması sonucunda ise K⁺ akışı artar ve Ca⁺²'nin hücre içine girişi azalır. Bu durum da presinaptik bölgelerden nörotransmitterlerin

Ayrıca subsinaptik bölgelerden sinaptik bölgelere hareket eden AMPA ve NMDA reseptörlerinin yol açtığı uyarılabilirlikte artma da patogeneizde etkilidir (Şekil 4.2) (15).



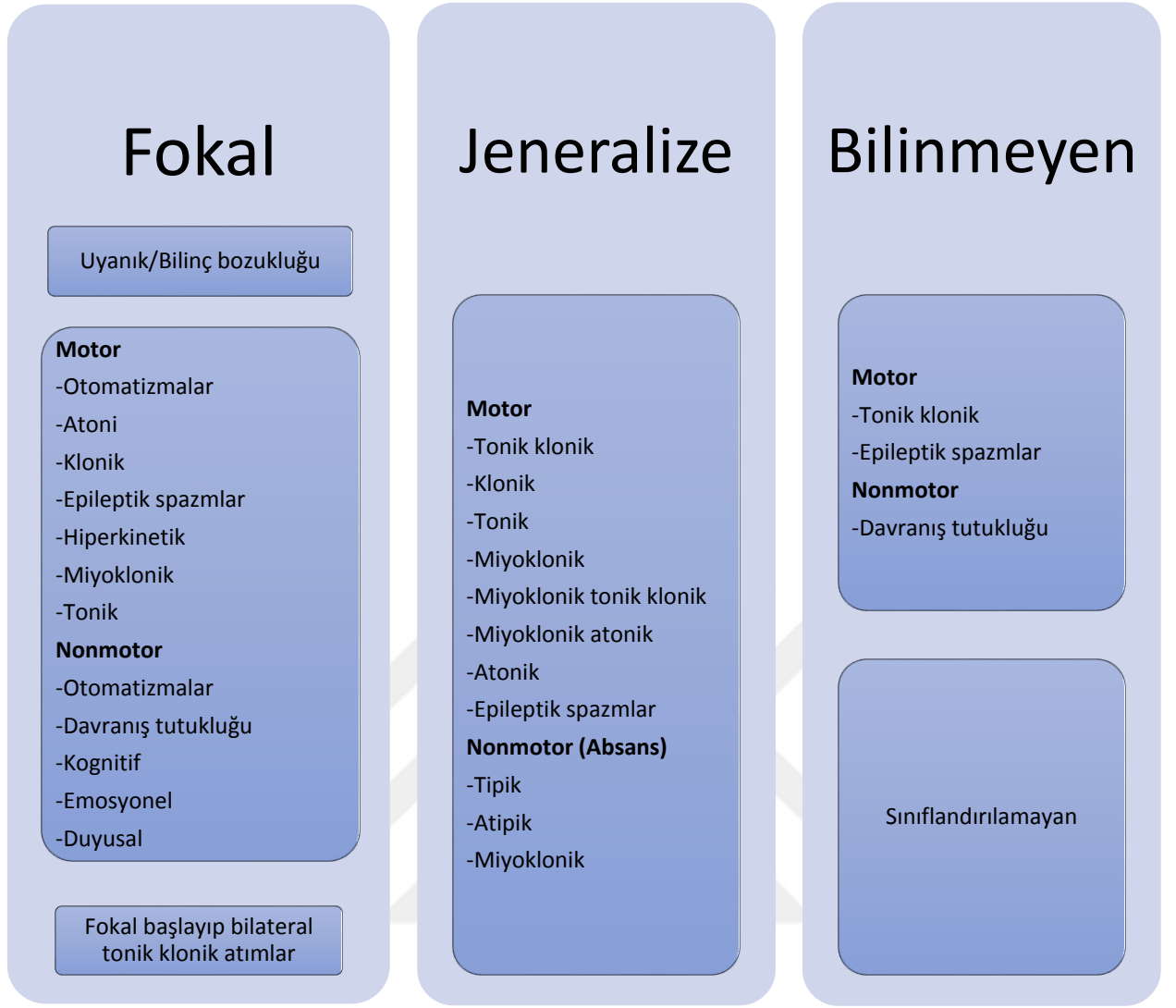
4.1.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Nöbete sebep olan nedenler Tablo 4.1’de, güncel sınıflandırma ise Şekil 4.3’te gösterilmiştir (1, 18).

Tablo 4.1. Nöbet nedenleri

NÖBET NEDENLERİ
PERİNATAL OLAYLAR
Kortikal malformasyon İntrauterin enfeksiyon Hipoksik iskemik ensefalopati * Travma Kanama *
ENFEKSİYONLAR
Ensefalit * Meningit * Beyin apsesi
METABOLİK NEDENLER
Hipoglisemi * Hipokalsemi Hipomagnezemi Hiponatremi/Hipernatremi Depo hastalıkları Dejeneratif bozukluklar Porfiri Piridoksin eksikliği
TOKSİK NEDENLER
Kurşun zehirlenmesi İlaç intoksikasyonu İlaç geri çekilme durumları
NÖROKUTANÖZ SENDROMLAR
Tuberoskleroz Nörofibromatozis Sturge-Weber sendromu Incontinentia pigmenti
SİSTEMİK BOZUKLUKLAR
Vaskülit Sistemik Lupus Eritematosus Hipertansif ensefalopati Hepatik ensefalopati
DİĞER NEDENLER
Ateşli hastalıklar * Travma * Çocuk istismarı * Ailesel * Kriptojenik * Kafa içi basınç artışı Tümör

*: Sık görülenler



Şekil 4.3. Nöbet sınıflandırması

4.2. Epilepsi

4.2.1. Tarihçe

Epilepsi kelimesi ‘kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamlarına gelen ‘epilembanein, epilepsia’ kelimelerinden köken alır.

İlk kez Hipokrates tarafından yaklaşık 450 yılında beyinden köken alan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Antik çağlarda epilepsi hastaları şeytanların çarpması veya tanrıların cezalandırması ile ilişkilendirilmiş ve toplumsal izolasyona, kötü davranışlara maruz kalmışlardır.

On dokuzuncu yüzyılda, özellikle Fransız, Hollandalı, Alman ve İngiliz bilim adamları araştırmalarıyla öne çıkmıştır. Epilepsinin ilk tanımı 19. yüzyılda nörolog Dr. John Jackson tarafından yapılmıştır. Yirminci ve yirmi birinci yüzyılda, genetik araştırmalar, ileri görüntüleme teknikleri, elektroensefalografi (EEG) ve anti-epileptik ilaçların (AEİ) sayesinde epilepsi alanında çığır açılmıştır.

4.2.2. Tanım

Son güncel tanımlama 2014 yılında ILAE (International League Against Epilepsy- Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği) tarafından yapılmıştır (19). Güncel tanım Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Epilepsinin tanımı

Epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biri ile tanımlanan bir beyin hastalığıdır
1. > 24 saat arayla meydana gelen en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmek
2. Bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ile birlikte 10 yıl içinde meydana gelecek provoke olmamış ikinci nöbetin tekrarlama riskine (en az %60) sahip olmak
3. Bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak
Epilepsi aşağıdaki durumlarda tedavi edilmiş olarak kabul edilir
1. Yaş bağımlı epilepsi sendromu tanısı alan ve bu sendrom için tanımlı üst yaş sınırını geçmiş olan hastalar
2. 10 yıldır nöbetsiz izlenen hastalar
3. 5 yıldır antiepileptik ilaç kullanmayan hastalar

4.2.3. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ortak bir görüş nöron grupları arasındaki anormal senkronizasyon sonucu meydana geldiğidir (2). Merkezi sinir sisteminde tekrarlayan anormal nöronal ataklar ile tanımlanan bir nörolojik hastalıktır. Asemptomatik elektriksel nöbetler olabileceği gibi, fokal, duyuşsal veya motor bulgulara ya da bilinç kaybının eşlik ettiği jeneralize konvulsiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir (5). Artan nöronal uyarılabilirlik ve anormal senkronizasyon, genellikle etkileri çevresel faktörler tarafından değiştirilen genetik veya diğer beyin hasarlarından kaynaklanır (20).

4.2.4. Epidemiyoloji

Tüm yaş grupları, ırk ve ülkelerde görülebilmekte olan epilepsi, çocuk ve adölesanlarda en sık görülen nörolojik hastalıktır (1, 21). Prevalansı 4-6/1000 olduğu tahmin edilmektedir (21).

Gelişmekte olan ülkelere göre daha sık olup prevalans binde 3 ila 22,2 arasında değişkenlik gösterebilir (22, 23). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün prevalans ile ilgili çalışmalarında, gelişmekte olan ülkelere 18,5/1000 ve gelişmiş ülkeler için ise 6/1000 olduğu bildirilmektedir. İnsidans ise gelişmekte olan ülkelere 64-122/100.000, gelişmiş ülkelere ise 20-70/100.000 arasında değişmektedir (24).

Bir çalışmada prevalansın en sık 1-4 yaş arası grupta (25), başka bir çalışmada ise insidansın ilk 1 yaşta daha yüksek olduğu saptanmıştır (23). Erkek cinsiyette ise daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (25, 26).

2017 yılında dünya genelinde 222 çalışmanın dahil edilmiş olduğu bir meta-analizde prevalans 6,3/1000, insidans 6,7/100.000 olarak bulunmuştur. Prevalans ırk, yaş ya da cinsiyet gruplarına göre farklılık göstermemiştir (27).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da prevalans incelenmiştir. 2004 yılında Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı erkeklerde 9,5/1000, kızlarda 6,5/1000 olarak bulunmuş olup her iki cinsiyet için 8/1000 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada en sık epilepsi görülen yaş grubu 1-7 yaş olarak bulunmuştur (22).

İtalya'da 1996 ve 2001 yıllarında yapılan çalışmalardaki prevalans sırasıyla 2,7/1000 ve 3,3/1000 olarak bulunmuş olup bu oranlar 2004 yılında Türkiye'de bulunan 8/1000 oranına göre düşük sonuçlanmıştır (28, 29, 30).

Prevalanstaki farklılıklar, nörosistiserkozlar veya sıtma gibi endemik durumların varlığı, koruyucu bölgesel sağlık programlarının mevcudiyeti ve erişilebilir yerel tıbbi bakım da dahil olmak üzere mevcut tıbbi altyapı ile ilişkili olabilir. Domuz tenyasını yok etmiş, etkili sıtma önleme stratejileri oluşturmuş veya aşılama programları oluşturmuş bir bölge, epilepsi ile ilişkili risk faktörlerini azaltabilir veya en aza indirebilir (24).

4.2.5. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Epilepsinin nedenlerine bakıldığında prenatal, perinatal ve postnatal olarak gruplandırılabilir. Bu gruplandırma Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Epilepsi etiyojisi

Prenatal Nedenler	Perinatal Nedenler	Postnatal Nedenler
• Genetik • Metabolik hastalıklar • Konjenital anomaliler ○ Santral sinir sistemi gelişim anomalileri ○ Nörokutanöz sendromlar • İntrauterin anoksi • İntrauterin enfeksiyonlar	• Hipoksi • Prematürelilik • Enfeksiyon • İndirekt hiperbilirunemi, kernikterus	• Santral sinir sistemi enfeksiyonları • Kafa travması • İntrakraniyal kanama • Serebrovasküler olaylar • İntrakraniyal kitleler • Metabolik hastalıklar • Ensefalopatiler

Tanıda kullanılmak için en güncel sınıflandırma 2017'de yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmanın temel amacı klinik kullanımda ortak bir iletişim sağlamaktır.

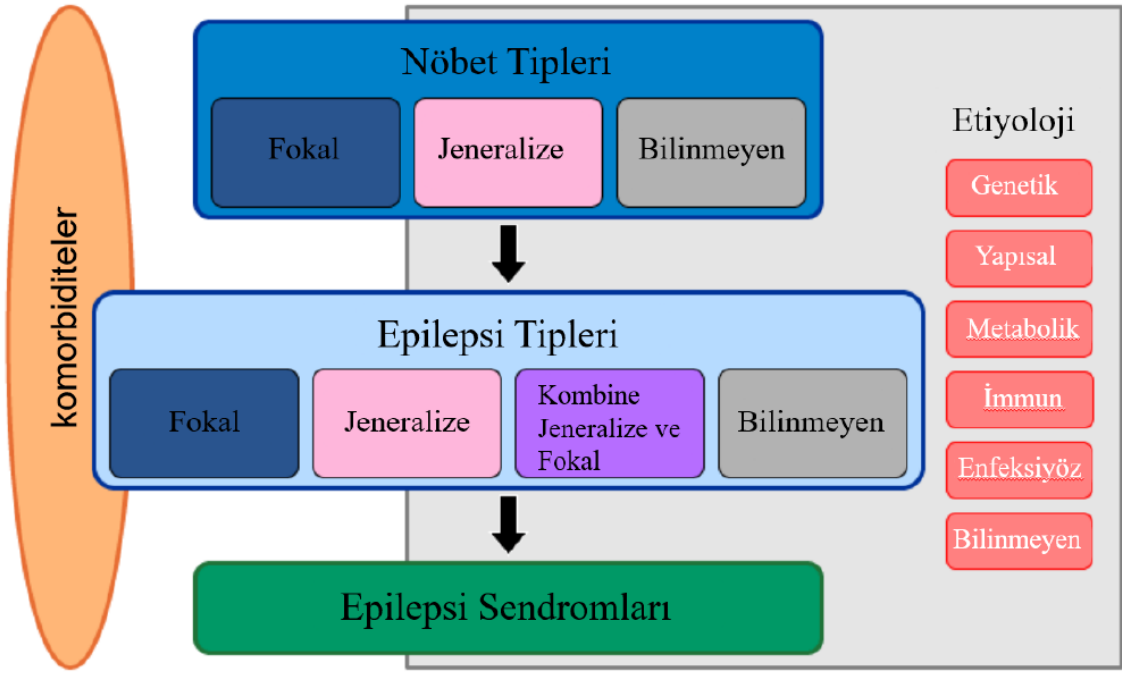
Sınıflamada ilk değerlendirilen nöbetin tipidir ve nöbetler, klinik ve EEG bulgularına bakılarak fokal, jeneralize, bilinmeyen ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak 4 ana gruba ayrılır (19).

Fokal başlangıçlı nöbetler için, önceden parsiyel terimi kullanılmakta olup 2010 yılında fokal terimi kullanılmaya başlanmıştır. Subkortikal yapılardan ve korteksten köken alır. Ancak bir hemisferle sınırlanmış nöbetlerdir. Etkilenen bölgeye göre klinik bulgular değişmektedir. Fokal başlangıçlı nöbetler tek taraflı tonik, klonik hareketler gibi motor bulgular verebileceği gibi duygusal bozukluklar şeklinde de bulgu verebilmektedir.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler, sıklıkla kortikal/subkortikal yapılardan köken alır ve her iki hemisferi etkileyebilen nöbetler için kullanılır. Motor belirtiler iki taraflıdır, duyu bozuklukları eşlik edebilir. Sıklıkla bilinç kaybı da eşlik etmektedir.

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler, fokal veya jeneralize özelliği taşımayan gruptur.

Sınıflandırılmayan nöbetler ise diğer nöbet türlerine uymayan nöbetleri tanımlamaktadır. 2017 yılında yayınlanan en güncel epilepsi sınıflandırması ise Şekil 4.4'te gösterilmiştir (18, 19).



Şekil 4.4. Epilepsi sınıflandırılması

4.3. Status Epileptikus

4.3.1. Tanım

Çocuklarda en sık görülen yaşamı tehdit eden nörolojik acildir (1, 4). Nöbet aktivitesinin 5 dakikadan uzun sürmesi ya da bilinç düzelmeksizin tekrarlayan nöbet aktiviteleri olarak tanımlanır. Altta yatan etiyolojiye göre değişmekle birlikte yaklaşık %14 oranında yeni nörolojik defisit ve %4-20 oranında mortalite riski taşımaktadır (1).

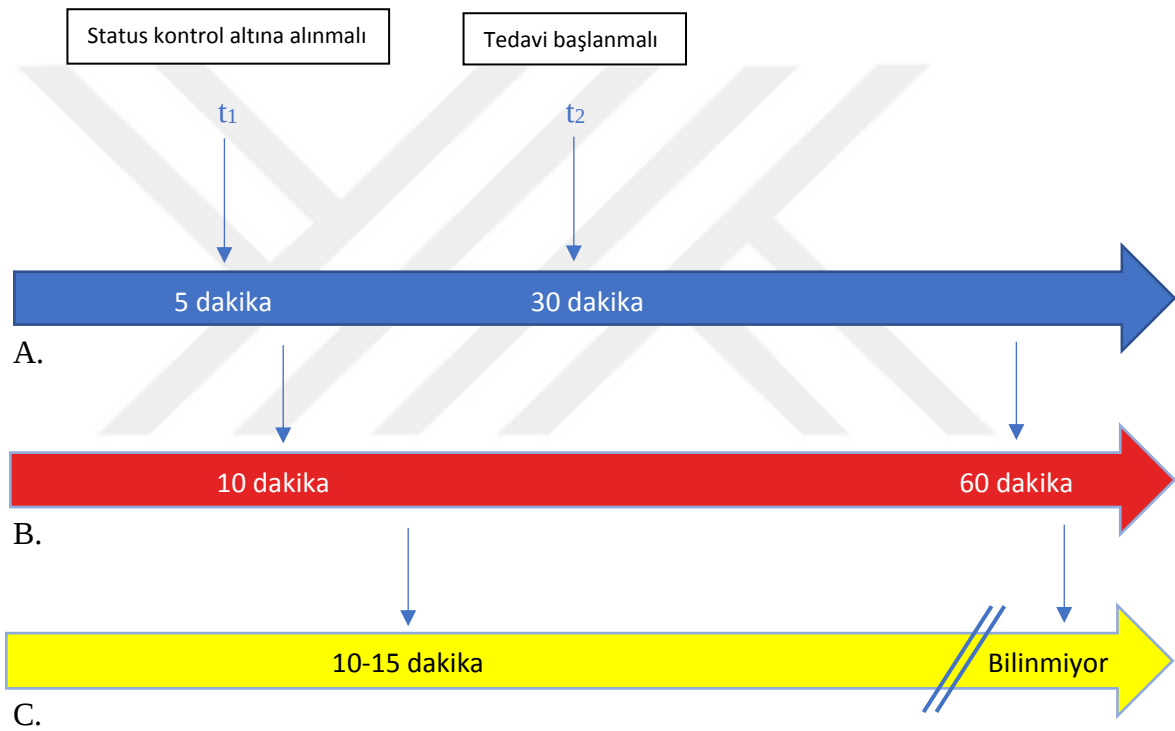
ILAE'nin 2015 yılındaki SE tanımına göre;

- Nöbeti sonlandırmadan sorumlu mekanizmaların başarısızlığından veya anormal şekilde uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlamasından kaynaklanan bir durum (t₁ zamanından sonra) ve

- Nöbetlerin tipine ve süresine bağlı olarak nöron ölümü, nöron hasarı ve nöron ağlarının değişmesi dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlara (t₂ zamanından sonra) sahip olabilen bir durumdur.

Jeneralize SE için, ILAE tanımı t_1 ve t_2 'nin sırasıyla 5 ve 30 dakika olmasını şart koşar. Beş dakikalık süre, acil tedaviye başlanması gereken zamandır. Beş dakikadan uzun süren konvulsif bir nöbetin 30 dakika veya daha uzun sürme riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (3).

Diğer SE türleri için, özellikle konvulsif olmayan SE formları için t_1 ve t_2 için en uygun zaman aralıkları iyi tanımlanmamıştır. ILAE, bilinç bozukluğu olan fokal SE için 10 ve >60 dakikalık bir t_1 ve t_2 ; absans SE için ise 10 ila 15 dakikalık bir t_1 kullanılmasını önerir. Bu süreler sadece genel tahminlerdir ve beyin hasarının başlaması farklı klinik durumlarda önemli değişiklik gösterecektir (3). Jeneralize SE, fokal SE ve absans SE için kabul edilen t_1 ve t_2 süreleri Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



A; Jeneralize SE. B; Bilincin kapandığı fokal SE. C; Absans SE (3)

Şekil 4.5. Status epileptikusta t_1 ve t_2 süreleri

4.3.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağındaki SE'nin tahmini insidansı yılda 100.000'de 17 ila 23'tür (31, 32). SE, ensefalit gibi akut hastalıkların bir komplikasyonu olabilir veya epilepsinin bir tezahürü olarak ortaya çıkabilir. Yaş, SE epidemiyolojisinin temel bir belirleyicisidir ve SE'nin birçok epidemiyolojik yönü yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık gösterir. Pediatrik popülasyonda bile, daha büyük ve daha küçük çocuklar arasında insidans, etiyoloji, önceki nörolojik anormalliklerin sıklığı ve önceki provoke edilmemiş nöbet öyküsü açısından önemli farklılıklar

vardır (32, 33). En yüksek insidans yaşamın ilk yılındadır. Febril SE en yaygın saptanabilen etiyolojidir (34).

Çocukların yaklaşık yüzde 60'ı, SE'nin ilk atağından önce nörolojik olarak sağlıklıdır. SE, daha önceden epilepsi tanısı olan hastalarda nispeten yaygındır. Epilepsili çocukların %10 ila %20'sinde en az bir SE atağı meydana gelir (33). İlk kez nöbet geçiren çocukların %9'unda SE saptanmıştır (35). SE akut bir hastalığın parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi mevcut bir nöbet bozukluğunun parçası olabilir. Önceden nörolojik anormallikleri olan çocuklar SE atakları geçirmeye daha duyarlıdır ve ayrıca tekrarlayan SE atakları yaşama riskleri de yüksektir (33).

4.3.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Tanı için sınıflandırmanın amacı, her hasta için klinik teşhis, araştırma ve terapötik yaklaşımlar için bir çerçeve sağlamaktır.

İlk ILAE nöbet sınıflandırmasında SE, “yeterli bir süre devam eden veya sabit ve kalıcı bir durum oluşturacak kadar sık tekrarlanan nöbet” olarak tanımlanarak parsiyel, jeneralize veya fokal olarak tiplere ayrılmıştır.

1981 revizyonunda “yeterli bir süre devam eden veya tekrarlanan bir nöbet” olarak değiştirilmiştir. Ataklar arasında iyileşme meydana gelmeyecek kadar sıktır. "Sabit ve kalıcı" veya "yeterli uzunlukta" bir nöbetin süresini tanımlamadıkları gibi, 1970 sınıflandırması ve 1981 revizyonunda SE tipinin klinik bir tanımı (semiyolojisi) da bulunmamaktadır. Bu nedenle ILAE, SE tanımını ve sınıflandırmayı revize etmiştir.

Sınıflandırma 4 başlık altında yapılmıştır:

1. Semiyoloji
2. Etiyoloji
3. EEG korelasyonu
4. Yaş

4.3.3.1. Semiyoloji

SE'nin klinik sunumunu ifade eder ve bu nedenle bu sınıflandırmanın bel kemiğini oluşturur. İki ana taksonomik kriter şunlardır:

- Belirgin motor semptomların varlığı veya yokluğu
- Bilinç bozukluğunun derecesi (nitel veya nicel)

Tablo 4.4'te SE sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Status epileptikus sınıflandırılması

A Belirgin motor semptomlar
A.1 Konvulsif SE (KSE, tonik-klonik SE) A.1.a. Jeneralize konvulsif A.1.b. Fokal başlangıçlı bilateral konvulsif SE A.1.c. Fokal ya da jeneralize olduğu bilinmeyen
A.2 Miyoklonik SE (epileptik miyoklonik atımlar) A.2.a. Komanın eşlik ettiği A.2.b. Bilinç açık
A.3 Fokal Motor A.3.a. Tekrarlayıcı fokal motor nöbetler (Jacksonian) A.3.b. Epilepsia partialis continua (EPC) A.3.c. Adversiv status A.3.d. Okuloklonik status A.3.e. İktal parezi (fokal inhibitör SE)
A.4 Tonik status
A.5 Hiperkinetik SE
B Belirgin motor semptom olmadan (nonkonvulsif SE, NKSE)
B.1 Komanın eşlik ettiği NKSE ("subtle" SE)
<u>B.2 Komanın eşlik etmediği NKSE</u> B.2.a. Jeneralize B.2.a.a Tipik absans status B.2.a.b Atipik absans status B.2.a.c Miyoklonik absans status B.2.b. Fokal B.2.b.a Bilinç açık (aura continua, otonomik, duyuşsal, görsel, koku alma, tat alma, duygusal/psikişik/deneyimsel veya işitsel semptomlar) B.2.b.b Afazik status B.2.b.c Bilinç kapalı B.2.c Fokal ya da jeneralize olduğu bilinmeyen B.2.c.a Otonomik SE

4.3.3.1.1. Konvulsif Status Epileptikus

Konvulsif SE; çoğu vakada beş dakikadan uzun süren sürekli ve ritmik jeneralize tonik ve klonik motor aktivitenin veya nöbetler arasında bilincin açılmadığı tekrarlayan konvulsif nöbetlerin varlığıyla doğrulanan klinik bir tanıdır. Konvulsif SE'nin tanısı genellikle açık olmasına rağmen, SE'nin daha belirsiz veya fokal formlarının tanısını koymak için ayrıntılı bir nörolojik muayene önemlidir.

Gelişmiş ülkelerdeki yıllık insidans, 100.000'de 10 ila 73 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik, popülasyonun farklı sosyoekonomik ve etnik özelliklerine veya travma ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir. Bildirilen en yüksek insidans, yaşamın ilk yılındaki pik ile 2 yaşın altındaki çocuklardadır (36).

Konvulsif status epileptikus, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranı %0 ile %13 arasında değişmektedir (31, 37, 38, 39, 40). Mortalite çoğunlukla intrakraniyal enfeksiyonlar veya ciddi nörolojik bozukluklar gibi altta yatan nedene bağlıdır.

Sık tekrarlayan, ciddi bilinç bozukluğu olan veya unstabil olan jeneralize motor nöbetleri olan hastalar, acil servis veya yoğun bakım ortamında acil değerlendirme ve tedavi gerektirir. Status epileptikus tedavisine yönelik kılavuzlar sürekli olarak gelişmektedir (40, 41). Uzun nöbetleri hızla sonlandırmanın önemi, farklı tedavi protokolleri arasında vurgulanmıştır. Dirençli konvulsif status epileptikus ile ilişkili sekel ve ölüm oranının, özellikle birkaç haftalık takipten sonra, %42 sekel ve %39 ölüm oranları ile dirençli olmayan konvulsif status epileptikustan önemli ölçüde daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (40, 42). Nöbet ne kadar uzun sürerse, sonraki birkaç dakika içinde durma olasılığı o kadar az olur (40, 43).

Konvulsif status epileptikusun sekel ve ölüm oranını öngören faktörlerin belirlenmesi, yönetim kılavuzlarını değiştirmek ve böylece prognozu iyileştirmek için önemlidir. Status epileptikusun nörolojik sonucunu olumsuz etkileyebilecek önemli faktörler etiyoloji, nöbet süresi ve hastanın yaşıdır (31, 44, 45).

4.3.3.1.2. Nonkonvulsif Status Epileptikus

Nonkonvulsif SE ise ataklar arasında bilincin tam olarak düzelmediği, konvulsiyonların olmadığı kısa aralıklı nöbet aktivitesinin olduğu durumdur (3, 46). Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği (ACNS) tarafından koma veya ensefalopatisi olan hastalarda bir saatlik

kaydın > %20'sini (yani >12 dakika) oluşturan iktal aktivite olarak tanımlandı (47). Tanı ve tedavisi kolay değildir ve etiyoloji, EEG bulguları ve hastanın klinik durumu dahil olmak üzere birçok değişkene bağlıdır. Ek olarak, elektriksel aktivitenin klinik bozulmaya veya devam eden nöronal hasara ne ölçüde katkıda bulunduğu her zaman açık değildir (48).

4.3.3.2. Etiyoloji

Yapısal, metabolik, enflamatuvar, enfeksiyöz, toksik veya genetik olabilen bilinen bir bozukluğun neden olduğu SE için - yaygın nörolojik terminolojiyle uyumlu olarak - "bilinen" veya "sempomatik" terimi kullanılır. SE etiyolojisi Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Status epileptikus etiyolojisi

Bilinen (Semptomatik)
Akut (inme, intoksikasyon, sıtma, ensefalit v.s.)
Uzak semptomatik (travma sonrası, postensefalitik, inme sonrası v.s.)
Progresif (beyin tümörü, Lafora hastalığı ve diğer progresif miyoklonik epilepsiler)
Tanımlı elektroklinik sendromlar
Bilinmeyen (Kriptojenik)

Status epileptikusun altta yatan etiyolojisi için "idiyopatik" veya "genetik" terimleri geçerli değildir. İdiyopatik veya genetik epilepsi sendromlarında, durumun nedeni hastalıkla aynı değildir, ancak bazı metabolik, toksik veya intrensek faktörler (uyku yoksunluğu gibi) bu sendromlarda SE'yi tetikleyebilir. Bu nedenle burada "idiyopatik" veya "genetik" terimleri kullanılmamaktadır. Juvenil miyoklonik epilepsili bir hastada SE (kendisi "idiyopatik" veya "genetik") uygun olmayan antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi, ilacın aniden kesilmesi veya ilaç toksitesi nedeniyle semptomatik olabilir (3).

4.3.3.3. EEG

Henüz kanıta dayalı EEG kriterleri yoktur. Büyük tanımlayıcı serilere dayanarak, SE'deki EEG modellerini tanımlamak için aşağıdaki terminoloji önerilmektedir:

1. Lokasyon: jeneralize (bilateral senkronize paternler dahil), lateralize, iki taraflı bağımsız, çok odaklı

2. EEG paterni: Periyodik deşarjlar, ritmik delta aktivitesi veya diken-dalga/keskin-dalga alt tipler
3. Morfoloji: keskin dalga özelliği, faz sayısı (örn. trifazik morfoloji), mutlak ve relatif amplitüd, polarite
4. Zamanla ilgili özellikler: yaygınlık, sıklık, süre, günlük patern süresi ve indeksi, başlangıç (ani ve kademeli) ve dinamikler (gelişen, dalgalanan veya statik)
5. Modülasyon: uyarana bağlı veya spontan
6. Müdahalenin (ilaç) EEG üzerindeki etkisi

4.3.3.4. Yaş

Yaşa göre sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

1. Neonatal (0-30 gün)
2. İnfant (1 ay-2 yaş)
3. Çocukluk çağı (2-12 yaş)
4. Adölesan ve erişkin (12-59 yaş)
5. Yaşlılık (≥ 60 yaş)

Yenidoğanlarda SE belirsiz ve tanınması zor olabilir.

Hastaların %20 kadarında, ilk inceleme yetersiz olabilir ve SE'nin pek çok yaygın olmayan nedeninden birini belirlemek güç olabilir. Akut nöbetlerin ve SE'nin yönetiminde, nöbetin kontrolü her zaman altta yatan nedenin belirlenmesinden daha öncelikli olmuştur. Bununla birlikte, SE'nin etiyolojisini bulmanın hem terapötik hem de prognostik etkileri vardır. Tanısal ve terapötik gecikme, SE'ye neden olabilecek çeşitli hastalıklarda kötü sonuçlara katkıda bulunur ve nöbet kontrolü ancak altta yatan neden bilinip tedavi edildiğinde sağlanabilir (49, 50, 51).

Çoğunluğu daha önce sağlıklı olan genç erişkinler ve çocuklardan oluşan küçük bir grupta SE'nin nedenini ortaya çıkarmak başarısız olabilir. Bu grup, de novo refrakter SE vakalarının %60'a kadarını temsil edebilir (49, 52, 53). Uzun süreli nöbet aktivitesi bilinci bulanıklaştırabilir ve ensefalit bulgularıyla karıştırılma riski taşıyan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) değişikliklerinin yanı sıra fokal nörolojik kusurlara neden olabilir. Önceden ateşli bir hastalık mevcut ise durum daha da karmaşıklaşabilir (49, 54).

Epileptik ensefalopati, epilepsili bir hastada, genellikle ilerleyici seyri ve kötü prognozu vurgulayan, ayırt edici bir bulgu kümesi olarak kabul edilmektedir. Biliş ve gelişimi etkileyen, zamanla nörolojik bozulma ile birlikte, nörobilişsel eksikliklere neden olan, anormal EEG bulguları ile karakterize nöbetler ile tanımlanır. Önlemek veya azaltmak için erken teşhis ve müdahale ihtiyacını gerektirmektedir (55, 56). Önceden sağlıklı olan çocuklarda ateşin ardından refrakter status epileptikusun geliştiği olası bir epileptik ensefalopati var gibi görünmektedir. Çocuk ve yetişkin serilerinde bu durum için birkaç farklı isim önerilmiştir: *Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus (NORSE)* ve *idiyopatik katastrofik epileptik ensefalopati, ateşli enfeksiyon veya ateşli hastalıkla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), refrakter tekrarlayan kısmi nöbetli akut ensefalit (AERRPS) veya okul çağındaki çocuklarda yıkıcı epilepsi (DESC)* bunlar arasındadır (55).

4.3.4. FIRES ve NORSE

Yeni başlayan refrakter status epileptikus (NORSE) ve onun alt kategorisi febril enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES) ilk değerlendirmede net bir neden bulunamamış, nadir görülen, yıkıcı tablolardır (57).

Daha önceden epilepsi öyküsü olmayan hastalarda refrakter SE için bir etiyoloji bulunamaz ise, genellikle yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus (NORSE) adı verilir (58). NORSE terimi, 2005 yılında Wilder-Smith tarafından, epilepsi öyküsü olmayan, uzamış refrakter SE gösteren, yedi erişkin kadın hastayı (ortalama yaş 33) tanımlamak için kullanılmıştır (59, 60).

NORSE için önerilen fikir birliği tanımı şu şekildedir: "aktif epilepsisi veya önceden başka ilgili nörolojik bozukluğu olmayan bir hastada, akut veya aktif yapısal, toksik veya metabolik neden olmaksızın yeni başlayan refrakter status epileptikus". Spesifik bir tanı değil, klinik bir tablodur. İlk 72 saat içinde herhangi bir etiyolojisi belirlenemeyen refrakter status

epileptikusun (RSE) spesifik bir tanısını değil, klinik sunumunu ifade eder (61). Kapsamlı değerlendirmeden sonra herhangi bir neden bulunamazsa, bu "kriptojenik NORSE" veya "nedeni bilinmeyen NORSE" olarak kabul edilir (57, 61).

NORSE, status epileptikus ile başvuran hastaların yüzde 10'undan azını oluşturur, ancak refrakter nonkonvulsif status epileptikus olan hastaların daha yüksek bir oranını oluşturur (58, 62). NORSE için bir neden, hastaların yaklaşık yarısında bulunur, en sık otoimmün veya anti-NMDA reseptörü ensefaliti gibi ensefalitler neden olmaktadır. Erişkinlerde yapılan bir meta-analizde NORSE için en yaygın etiyoloji olarak %50'si kriptojenik saptanmış ve ikinci en yaygın etiyolojinin %36 ile otoimmün nedenler olduğu görülmüştür. Bu 284 olgulu meta-analizde %22'lik bir ölüm oranı belirlenmiştir (63). Ölüm nedenlerine bakıldığında sepsis ve çoklu organ yetmezliği genellikle uzun süreli tedavi alan hastalarda ölüm nedeni olarak gösterilmiştir (62, 64, 65). Bir vakada ise propofol infüzyon sendromunun ölüm nedeni olarak bildirilmesi, uzun süreli anestezi uygulamasında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır (66). Çocuklarda SE genellikle daha düşük ölüm oranı ve daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilir, en dirençli vakalarda bile ölüm oranları %0-4'tür (67). Çocuklarda ve yetişkinlerde SE'nin sonuçlarındaki farkı zamansal ve nörogelişimsel faktörler açıklayabilir (3).

NORSE, epilepsi riskinde artış ile ilişkilidir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, ortalama 9 aylık takip süresi olan vakaların %37'sinde kronik epilepsi gelişmiştir (62). Bu riskin tam mekanizması henüz belirlenmemiş olsa da, uzamış SE'den kaynaklanan anoksik beyin hasarına bağlı nöbet eşiğinin bozulabileceği varsayılmıştır. Farklı etiyolojilerin veya NORSE tedavisinin epilepsi riskini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir (63).

Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES) terimi ise, ateşin başlamasından 2-14 gün sonra ortaya çıkan uzun süreli veya tekrarlayan nöbetleri olan, önceden sağlıklı 22 çocuğu tanımlamak için 2010 yılında önerilmiştir (59). Status başlangıcında ateş olması şart değildir (61).

NORSE nadirdir ve tipik olarak önceden sağlıklı olan genç yetişkinlerde ve okul çağındaki çocuklarda görülür. Yaklaşık 200 NORSE ve 200'den fazla FIRES vakası hakkında literatürde yayınlar mevcuttur (57, 68).

4.3.5. Tedavi

Statusu durdurmadaki başarısızlık nöronal hasarı ve diğer solunumsal ve metabolik komplikasyonları artırır (69, 70). Bu sebeple tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. İlk beş dakikada hasta stabilize edilmelidir. Vital bulgular izlenmeli, oksijen ihtiyacı değerlendirilmeli, gerekli ise nazal kanül/maske O₂ verilmelidir. Solunum yetmezliği bulgusu varsa endotrakeal entübasyon açısından değerlendirilmelidir. Nöbet başlangıcından itibaren süre tutulmalıdır. Parmak ucu kan şekeri bakılmalı, damar yolu açılarak tam kan sayımı, elektrolitler ve kullandığı antiepileptik ilaç varsa ilaç düzeyi analizi yapılmalıdır. Beşinci dakikada halen aktif nöbet devam ediyorsa birinci basamak ilaç tedavisi uygulanmalıdır.

4.3.5.1. Birinci Basamak Tedavi – Benzodiazepinler

Birinci basamak tedavide öncelikle kullanılması gereken benzodiazepin ‘lorazepam’dır. Uygulama dozu 0.1 mg/kg (maksimum 4 mg) olmalı ve intravenöz (IV) olarak bir dakika boyunca yavaş puşe ile uygulanmalıdır. Sonraki 5-10 dakika boyunca etkisi değerlendirilmelidir (71). Lorezapam’a ulaşamadığı durumda etkisi eşit olan alternatif ilaç ‘diazepam’ veya ‘midazolam’dır. Diazepam 0.1-0.3 mg/kg (maksimum 8 mg/tek seferde) IV olarak uygulanabilir (71, 72). Midazolam IV olarak 0.1-0.2 mg/kg (maksimum 5 mg/doz) olarak verilir (73). Sonrasında nöbetlerin devam etmesi durumunda tekrarlayan dozda lorazepam, diazepam veya midazolam verilebilir. Benzodiazepinlerin iki dozdan fazla uygulanması durumunda solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır (31, 74). Etkileri hızlı başlayıp kısa sürdüğünden nöbet nüksü görülebilir.

İlk üç dakika içinde IV ya da intraosseöz (io) erişim sağlanamadığında, alternatif kullanılabilecek birinci sıra antiepileptik ajanlar şunları içermektedir (71, 75):

- Bukkal midazolam 0.2 mg/kg, maksimum 10 mg
- İntramuskuler (im) midazolam 0.2 mg/kg, maksimum 5 mg
- Rektal diazepam 0.5 mg/kg, maksimum 10 mg
- Bu alternatif tedavilerde bukkal midazolam, rektal diazepamdan daha etkili olabilir (71).

4.3.5.2. İkinci Basamak Tedavi

Status epileptikus tedavisinde hastada en az iki benzodiazepin uygulamasından sonra nöbetler 10 dakika daha devam ediyorsa, uzun etkili antiepileptik ilaçlar ikinci basamak tedavide kullanılmalıdır. Bu ilaçların (fenitoin/fosfenitoin, levetirasetam (LEV) ve valproik asit) etkinliklerinin eşit derecede olduğu düşünülmektedir (76).

Fenitoin, çocuklarda yaygın kullanılan bir antiepileptiktir (77). Başlıca avantajı, SE'nin uzun süre tekrarını önlemesidir. Bununla birlikte, etki başlangıcı 10-30 dakika gecikebileceğinden, öncesinde benzodiazepinler gibi hızlı etkili bir ajan verilmelidir.

Levetirasetam çalışmaların çoğunda 20-30mg/kg dozunda kullanılmıştır (78, 79, 80). ConSEPT ve EcLiPSE çalışmalarında konvulsif SE için LEV 40 mg/kg doz kullanılırken (81, 82), 60 mg/kg'a kadar tek doz LEV kullanımı da onaylanmıştır (46, 76).

Diğer seçenekler, valproik asit (VPA) veya fenobarbital (FNB) uygulamaktır. Önceki SE ataklarında levetirasetam veya fenitoine yanıt vermeyen çocuklarda, fenitoine aşırı duyarlılığı olan çocuklarda ve toksine bağlı SE vakalarında VPA veya FNB başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir (83). VPA, 20-40 mg/kg IV (normal salin veya %5 dekstroz ile 1:1 oranında seyreltilmiş) yükleme dozunda 5-10 dakika içinde verilir ve 10-15 dakika sonra tekrarlanabilir (84). Fenobarbital ise 20 mg/kg'lık bir başlangıç dozunda yavaşça IV puşe sonrasında (maksimum infüzyon hızı 50 mg/dakika ile dakikada 2 mg/kg) her 30 dakikada yaklaşık 8-10 mg/kg'lık tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Fenobarbital, nöbetleri tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılan uzun etkili bir ilaçtır. Özellikle bir benzodiazepinden önce kullanıldığında sedasyon ve solunum depresyonu riski taşımaktadır. Uzun süreli sedasyon riski diğer antikonvulsanlara göre daha fazladır çünkü yarılanma ömrü 87-100 saattir ve genellikle yenidoğanlarda daha da uzundur (83).

4.3.5.3. Birinci ve İkinci Basamak Tedavilere Rağmen Devam Eden Nöbetler

İki başlangıç dozunda benzodiazepin ve ikinci tedavi olarak nöbet önleyici ilaçların uygulanmasına rağmen nöbet aktivitesi devam eden hastalarda, midazolam, propofol veya pentobarbitalin sürekli infüzyonu için hazırlık yapılmalıdır (85). Konvulsif SE, başlangıç tedavileri uygulandıktan sonra 30 dakika boyunca devam ederse, genellikle sürekli infüzyon tedavisi şeklinde farmakolojik tedavi (üçüncü tedavi) gerekir. Bu durumda en sık kullanılan üç

ilaç pentobarbital, midazolam ve propofoldür. Bunlar arasında midazolam en sık ilk tercih edilen anestezi ajandır ve onu pentobarbital izlemektedir (85).

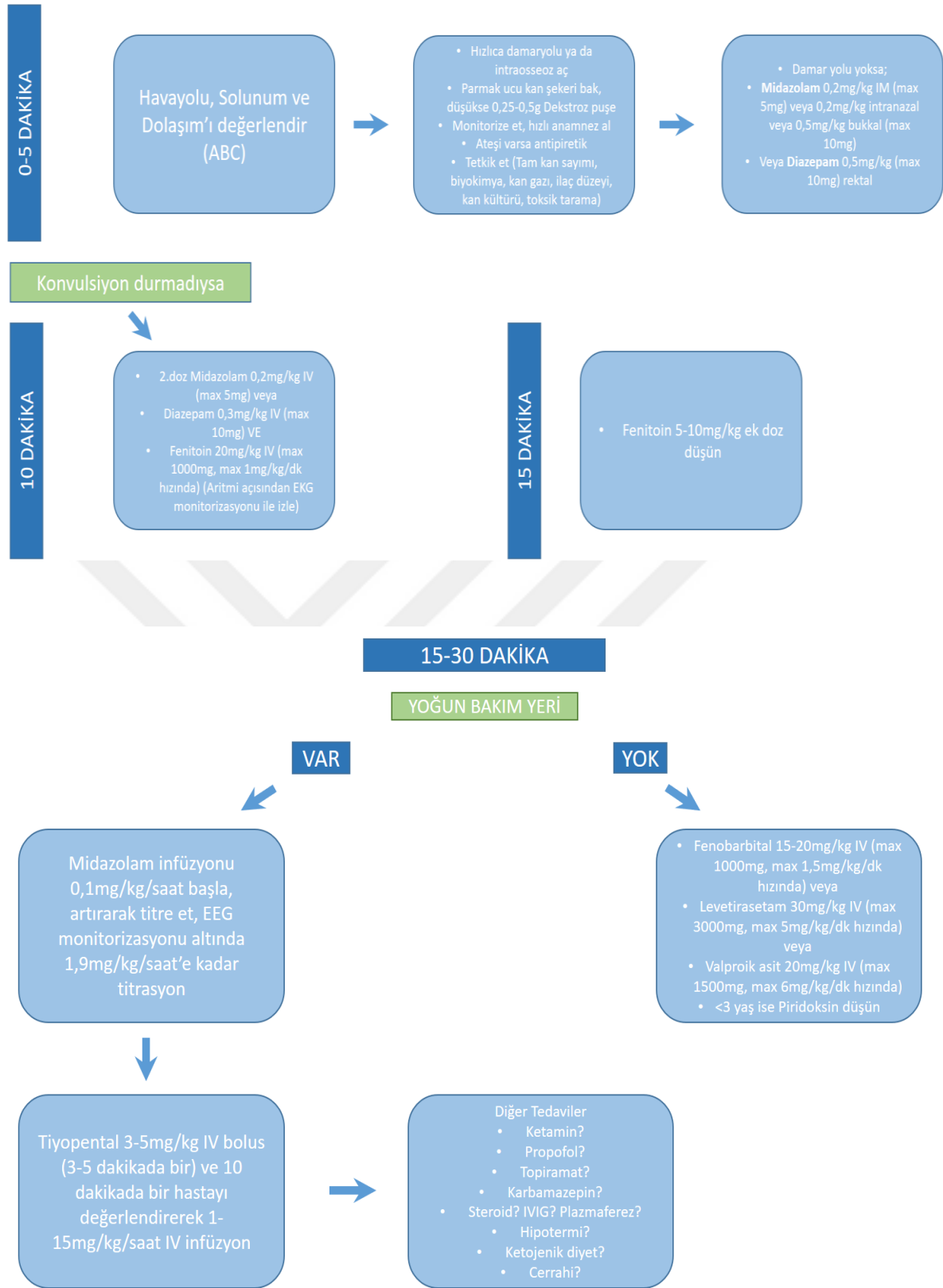
Midazolam, dirençli SE için sürekli IV infüzyon olarak verilebilir ve minimal kardiyovasküler yan etkilere sahiptir. Midazolam, başlangıç bolus infüzyonu olarak 0.2 mg/kg IV, ardından da 0.05-2 mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyon sırasında gerçekleşen nöbetler için ek 0.1-0.2 mg/kg bolus uygulanabilir ve sürekli infüzyon hızı her 3 ila 4 saatte bir 0.05-0.1 mg/kg/saat artırılır (71).

Pentobarbital, ilk bolus infüzyonu olarak 5-15 mg/kg IV olarak yapıldıktan sonra 0.5-5.0 mg/kg/saat sürekli infüzyon olarak verilmektedir. Pentobarbitalin önemli yan etkileri arasında solunum depresyonu, hipotansiyon, miyokardiyal depresyon ve azalmış kalp debisi gibi ciddi durumlar bulunur. Bu nedenle tedaviden önce entübasyon, mekanik ventilasyon ve inotropik ilaçlara ihtiyaç olabileceği düşünülerek hazırlık yapılmalı ve yakın kan basıncı ile hastalar izlenmelidir (77).

Propofol ise çocuklarda elektif prosedürler için sıklıkla kullanılan, hızlı başlangıçlı ve kısa etkili IV anesteziktir (86). Status epileptikus tedavisinde propofol kullanımı yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan küçük çalışmalarda bildirilmiştir (87, 88). Özellikle hızlı infüzyon sonrasında gelişen hipotansiyon riski taşımaktadır (77). Diğer yan etkiler arasında apne ve bradikardi bulunur. Propofolün idame infüzyonu iskelet ve kalp kaslarında fatal asidoz ve rabdomiyolize neden olabilir (89). Bunun dışında, propofol infüzyon dozunun 5 mg/kg/saat'in üzerinde titre edilmemesi halinde ciddi yan etkiler olmaksızın kullanılabilmesi ve yan etkiler ortaya çıkarsa da infüzyonun durdurulup tekrar başlanabileceği bildirilmiştir (90).

Gözlemsel veriler lakozamid ve topiramet dahil olmak üzere diğer nöbet önleyici ilaçların, özellikle de dirençli SE'nin tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer tedaviler arasında ketamin ve ketojenik diyet de bulunmaktadır (75, 91, 92, 93).

Nöbetle gelen hastaya yaklaşım Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Nöbetle gelen hastaya yaklaşım

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Türü

Bu çalışma çocukluk çağı status epileptikus tanısı alan hastaların tedavilerini, prognozunu ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile yapılmış geriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır.

5.2. Hasta Seçimi

Ocak 2014-Aralık 2021 arasında status epileptikus olarak değerlendirilip yoğun bakım ünitesine yatırılmış hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri:

- 0-18 yaş arası hastalar
- Nöbet semiyolojisi, klinik bulguları ve EEG bulguları ele alınarak ILAE'nin status epileptikus tanımına uyan hastalar
- ILAE Status Epileptikus Tanımı ve Kriterleri:

Status epileptikus;

- Nöbeti sonlandırmaktan sorumlu mekanizmaların başarısızlığı veya anormal şekilde uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlamasından kaynaklanan bir durum (t_1 zamanından sonra) ve
- Nöbetlerin tipine ve süresine bağlı olarak nöron ölümü, nöron hasarı ve nöron ağlarının değişmesi gibi uzun vadeli sonuçlara (t_2 zamanından sonra) sahip olabilen bir durum olarak tanımlanır.
- Jeneralize SE için, t_1 ve t_2 'nin sırasıyla 5 ve 30 dakika olması gerekmektedir.
- Diğer SE türleri için, özellikle konvulsif olmayan SE formları için t_1 ve t_2 için en uygun zaman aralıkları iyi tanımlanmamıştır. Bilinç bozukluğu olan fokal SE için 10

ve >60 dakikalık bir t₁ ve t₂; absans SE için ise 10 ila 15 dakikalık bir t₁ kullanılması önerilmektedir.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastaların özellikleri

- 18 yaşından büyük hastalar
- Dosya ve klinik bilgilerine ulaşılamayan ya da bilgileri eksik olan hastalar
- ILAE status epileptikus tanımı ile uyumsuz hastalar

5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi

Çalışmanın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 31.01.2023 tarihli oturumunda İ01-40-23 karar numarası ile alınmıştır.

Bu çalışmada herhangi bir kişi ya da kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

5.4. Yöntem

Ocak 2014-Aralık 2021 arasında status epileptikus olarak değerlendirilip yoğun bakım ünitesine yatırılmış hastaların dosyaları geriye dönük olarak hasta dosyalarından, EEG kayıt defterlerinden ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Sırasıyla aşağıdaki bilgiler çalışma verilerine eklendi;

- Demografik veriler: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, doğum tarihi gibi temel bilgileri kaydedildikten sonra tanı yaşları ay cinsinden kaydedildi.
- Nöbet tipi: Başvuru anında nöbetin karakteri (jeneralize, fokal, miyoklonik gibi) kaydedildi.
- Nöbet süresi: Nöbetin süresi dakika cinsinden kaydedildi. 5-30dk, 30dk-24 saat ve >24 saat olarak üç gruba ayrıldı. 5-30dk arası olanlar nonrefrakter, 30dk-24saat olanlar refrakter ve >24saat olanlar süperrefrakter status olarak tanımlandı.

- Altta yatan enfeksiyon varlığı ya da nörolojik hastalık varlığı: Status anında veya öncesinde bilinen ateş ya da enfeksiyon varlığı ile birlikte daha önceden tanı koyulmuş nörolojik hastalığın olup olmadığı kaydedildi.
- Aile öyküsü: Ailede bilinen benzer hastalık öyküsü olup olmadığı kaydedildi.
- EEG bilgileri: Hastaların EEG'leri geriye dönük hastane kayıt sisteminden taranarak varsa başvuru anındaki EEG, birinci sene, ikinci sene ve üçüncü sene EEG ve son EEG olarak gruplara ayrılarak EEG seyirleri belirlendi. Her EEG kendi içinde A ve B olarak 2 gruba ayrıldı. A grubunda dalga yayılım paternine bakılarak 'fokal, diffüz, fokal başlayıp sekonder jeneralize olan ve multifokal anormalite' olarak gruplandırma yapıldı. B grubunda EEG dalgasının morfolojileri 'periyodik deşarj, ritmik deşarj, keskin ve/veya diken dalga' olarak gruplandırıldı. Uyku esnasında elektriksel status (ESES) ve nonkonvulsif status da her iki grupta belirtildi. Kontrollerinde EEG bulguları benzer şekilde kalan hastalar stabil, EEG bulguları kötüleşen hastalar progresyonda kabul edildi. Remisyonundaki hastaların tekrar nöbetlerinin başlaması ya da yeni EEG bulgularının gelişmesi relaps olarak tanımlandı.
- Beyin MRG sonuçları: Hastaların beyin MR görüntülemeleri geriye dönük hastane kayıt sisteminden taranarak varsa başvuru anındaki bulguları kaydedildi. Mevcut kraniyal MRG bulguları 'Normal', 'Hipokampusta anormal T2 sinyalizasyonu', 'Temporal lob/amigdalada anormal T2 sinyalizasyonu', 'Araknoid kist', 'Gliozis', 'Gecikmiş miyelinizasyon', 'İskemik infarkt', 'Serebral atrofi', 'Ekstratemporal anormal T2 sinyalizasyonu', 'Ekstratemporal anormal beyin gelişimi', 'Ekstratemporal kitle', 'Tanımlanmamış parlaklık' ve 'Hidrocefali' olarak gruplandırıldı.
- BOS bulguları: Hastalara etiyolojiye yönelik lomber ponksiyon (LP) yapılmış ise anormal ve anlamlı olabilecek sonuçlar kaydedildi.
- Serum elektrolitleri: Nöbete neden olabilecek kan şekeri düşüklüğü, sodyum, magnezyum ya da kalsiyum gibi elektrolit dengesizlikleri varsa anormal olan sonuçlar kaydedildi.

- Saptanmış enfektif etken olup olmadığı: Alınmış olan kan, beyin omurilik sıvısı, gaita, solunum yolu viral bakteriyel paneli gibi örneklerde mikroorganizma pozitifliği saptanmış olanlar ve etken olarak anlamlı kabul edilmiş olanlar kaydedildi.
- Metabolik ve genetik sonuçlar: Gönderilmiş ise metabolik tetkik sonuçları ve genetik analiz yapılan hastaların genetik olarak anlamlı sonuçları kaydedildi.
- SE sınıflandırılması: Konvulsif ve nonkonvulsif olarak ikiye ayrılarak gruplandırıldı.
- Semiyoloji: ILAE sınıflandırmasına uygun olarak status tipleri ‘jeneralize konvulsif, fokal motortonik
- , fokal başlangıçlı bilateral konvulsif, komanın eşlik ettiği miyoklonik status, afazik status’ olarak sınıflandırıldı.
- Etiyoloji: Status etiyolojisi ILAE sınıflandırmasına uygun olarak ‘akut semptomatik, uzak semptomatik, progresif, tanımlı elektroklinik sendrom ve kriptojenik’ olarak sınıflandırıldı.
- İlaç tedavileri: Status anında uygulanmış olan 1.ve 2. basamak tedaviler ile birlikte anestezi ilaç uygulanıp uygulanmadığı ve status sonrasında izlemde kullanılmış olan idame antiepileptik ilaçlar kaydedildi.
- İzlem süresi: Mortalite ile sonuçlanmayan ve taburcu edilen hastalardan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği’nde takibe devam edenlerin takip süresi ay cinsinden kaydedildi.
- Prognoz: İzlemde morbidite ya da mortalite gelişip gelişmediği, epilepsi gelişip gelişmediği, gelişti ise direnç durumu (6 ay ve daha uzun süre 2 ve daha fazla nöbet tipine uygun antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen devam eden nöbetler) ve gelişimsel/psikiyatrik komorbiditeler kaydedildi.

5.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirildi. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri,

sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SS}$) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi, ikiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi yapıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



6. BULGULAR

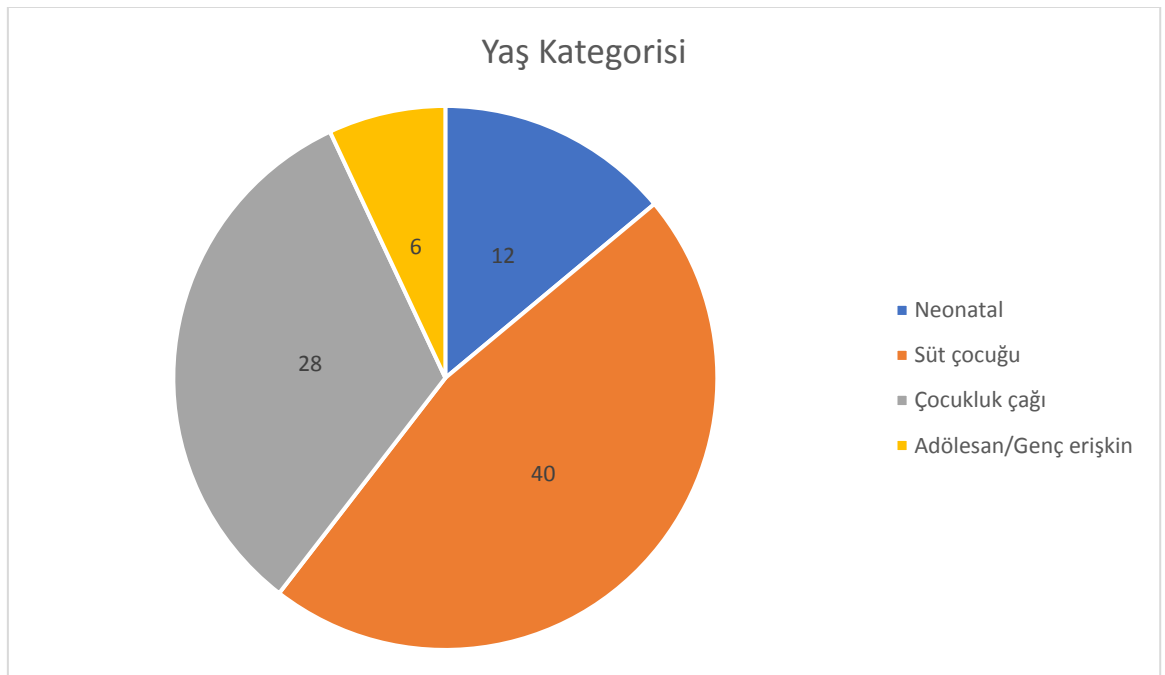
Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Cebeci Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2014-Aralık 2021 tarihleri arasında status epileptikus tanısı konularak tedavi edilen 86 status atağının nöbet semiyolojisi, klinik bulguları, yapılan tedavileri, hastalığın gidişatı ve sonuçları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 37'si (%43) kız ve 49'u (%57) erkek olmak üzere toplam 86 olgu dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 54,3$ ay iken yaş ortancası ise 30,5 (0-208,0) ay idi. Hastaların ağırlık ortalaması $16,4 \pm 13,3$ kg iken, ağırlık ortancası ise 12,0 (0,7-56,0) kg şeklinde bulundu (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayı	%
Kız	37	43,0
Erkek	49	57,0
Yaş ve Ağırlık	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)
Yaş (ay)	$49,4 \pm 54,3$	30,5 (0-208,0)
Ağırlık (kg)	$16,4 \pm 13,3$	12,0 (,7-56,0)

Hastaların 12'si (%14) neonatal, 40'ı (%46,5) süt çocuğu, 28'i (%32,6) çocukluk çağı ve 6'sı (%7) ise adölesan/genç erişkin döneminde idi (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Yaş kategorisi

Kızların yaş ortancası 38,0 (0-192,0) erkeklerin ise 17,0 (0-208,0) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,143$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların cinsiyete göre yaşlarının karşılaştırılması

Cinsiyet	Yaş (ay)	p*
	Ortanca (min-maks)	
Kız	38,0 (0-192,0)	0,143
Erkek	17,0 (0-208,0)	

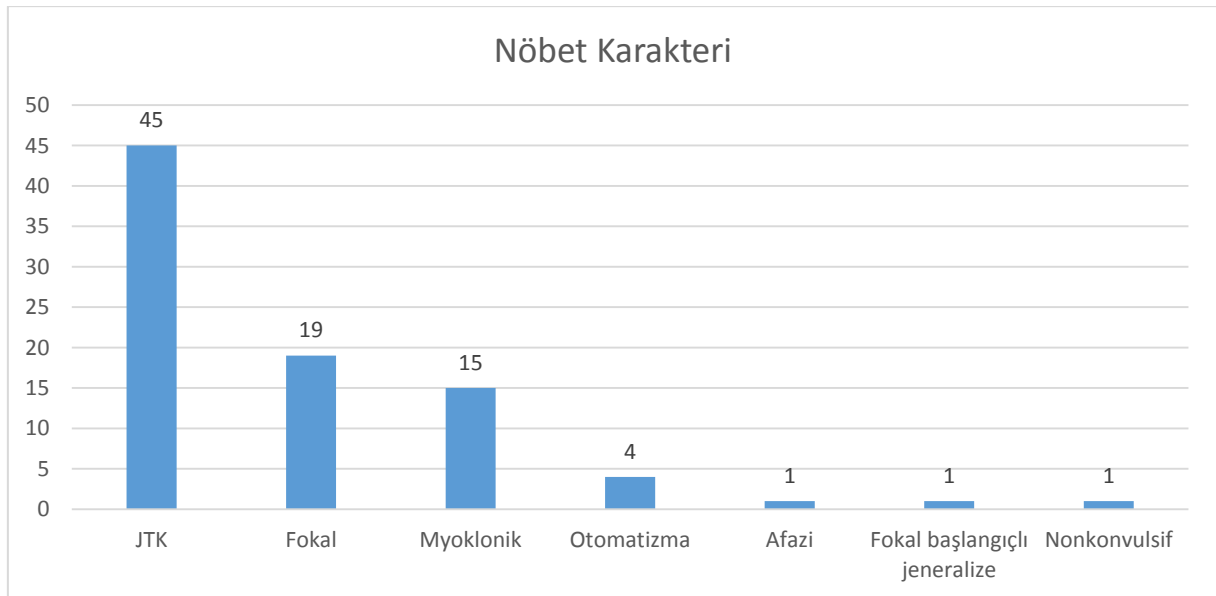
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların 24'ünde (%27,9) pozitif aile öyküsü vardı. Bunlardan 12'sinde (%50) ailede epilepsi, 11'inde (%45,8) ailede febril konvülsiyon, 1'inde (%4,2) ise ailede status epileptikus öyküsü mevcut idi (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Aile öyküsü

Aile öyküsü	Sayı	%
Var	24	27,9
Yok	62	72,1
Ailede epilepsi	12	50
Ailede febril konvülsiyon	11	45,8
Ailede status epileptikus	1	4,2

Nöbetin karakteri incelendiğinde 45'inin (%52,3) jeneralize tonik klonik (JTK), 19'unun (%22) focal, 15'inin (%17,4) miyoklonik, 4'ünün (%4,7) otomatizma (yalanma ve/veya pedal çevirme), 1'inin (%1,2) afazi, 1'inin (%1,2) focal başlangıçlı jeneralize ve 1'inin (%1,2) nonkonvulsif olduğu belirlendi. Buna göre hastaların 85'inin (%98,8) konvulsif ve 1'inin (%1,2) nonkonvulsif status geçirdiği saptandı (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. Nöbet karakteri

Hastaların nöbet süresi ortalaması 7583,4±48338,7 dk iken 41'inin (%47,7) 5-30 dk arasında (nonrefrakter), 32'sinin (%37,2) 30 dk-24 saat arasında (refrakter) ve 13'ünün (%15,1) 24 saatten uzun (süperrefrakter) olduğu görüldü (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Nöbet süresi ve refrakterlik durumu

Nöbet süresi		Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Nöbet süresi (dk)		7583,4±48338,7	35,0 (10,0-432000,0)
Nöbet süresi ve refrakterlik durumu		Sayı	%
Nöbet süresi	5-30 dk (nonrefrakter)	41	47,7
	30 dk-24 saat (refrakter)	32	37,2
	>24 saat (süperrefrakter)	13	15,1

Hastaların 38'inde (%44,2) ateş veya geçirilmiş enfeksiyon, 38'inde (%44,2) geçirilmiş nöbet öyküsü veya epilepsi vardı. Bunlardan 20'sinin (%52,6) epilepsi tanısı mevcuttu, 8 hastanın (%21,1) daha önceden geçirilmiş febril nöbet öyküsü, 2 hastada (%5,3) daha önceden geçirilmiş afebril nöbet öyküsü vardı. 5 hastada (%13,2) Dravet Sendromu, 3 hastada (%7,9) Lennox Gestaut Sendromu tanısı mevcuttu. Hastaların 21'inde (%24,4) altta yatan ek nörolojik hastalık olduğu saptandı ve en yaygın görülenler intrakraniyal kitle (%23,8) ve hipoksik iskemik ensefalopati (%23,8) idi. 2 hastada hidrosefali, 1 hastada serebral palsy, 1 hastada intrakraniyal kanama, 1 hastada Triple A Sendromu, 1 hastada meningomyelosel, 1 hastada limbik ensefalit, 1 hastada mitokondriyal hastalık, 1 hastada infantil epileptik ensefalopati, 1 hastada Koenzim Q eksikliği mevcuttu. 1 hasta ise arrest sonrası status ile kabul edilmişti. Hastaların 7'sinde (%8,1) altta yatan nörolojik olmayan hastalık vardı. 2 hasta bant keratopati, 1 hasta Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), 1 hasta Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY), 1 hasta prematürite, 1 hasta JAK3 mutasyonu ile kemik iliği nakli sonrası izlenmekteydi. 1 hastada ise prematüriteye ek olarak kronik böbrek yetmezliği tablosu mevcuttu (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalıklar		Sayı	%
Ateş/enfeksiyon varlığı	Var	38	44,2
	Yok	48	55,8
Geçirilmiş nöbet öyküsü veya epilepsi	Var	38	44,2
	Yok	48	55,8
Geçirilmiş nöbet öyküsü veya epilepsi	Febril nöbet öyküsü	8	21,1
	Afebril nöbet öyküsü	2	5,3
	Epilepsi	20	52,6
	Dravet Sendromu	5	13,2
	Lennox Gestaut Sendromu	3	7,9
Altta yatan ek nörolojik hastalık varlığı	Var	21	24,4
	Yok	65	75,6
Altta yatan ek nörolojik hastalık	Serebral palsi	1	4,8
	Hidrocefali	2	9,5
	İntrakraniyal kitle	5	23,8
	İntrakraniyal kanama	1	4,8
	Hipoksik iskemik ensefalopati	5	23,8
	Triple A sendromu	1	4,8
	Meningomyelose	1	4,8
	Limbik ensefalit	1	4,8
	Mitokondrial hastalık	1	4,8
	Arrest sonrası	1	4,8
	İnfantil epileptik ensefalopati	1	4,8
	Koenzim Q eksikliği	1	4,8
Altta yatan nörolojik olmayan hastalık varlığı	Var	7	8,1
	Yok	79	91,9
Altta yatan nörolojik olmayan hastalık	Bant keratopati	2	28,6
	AKİY	1	14,3
	JAK3 mutasyonu KİT sonrası	1	14,3
	Prematürite	1	14,3
	KBY+Prematürite	1	14,3
	ALL	1	14,3

*ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AKİY: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

Hastanemizde yoğun bakımda 24 saatlik monitorizasyon imkanı bulunmadığı için nonkonvulsif statuslar dışında iktal EEG çekme imkanı bulunamamıştır. Bu sebeple hastaların büyük çoğunluğu interiktal EEG bulguları ile değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışma grubunda 10 hastanın (%11,6) ilk EEG verilerine ulaşılammıştır. İlk EEG bulguları incelendiğinde 23 hastada (%25,6) normal sonuçlanmış ve anormal sonuçlananlar arasında en fazla keskin ve/veya diken dalga (22 hasta, %25,6) görülmüştür. 17 hastada (%19,8) ritmik deşarj, 11 hastada (%12,8) periyodik deşarj, 2 hastada (%2,3) elektriksel status ve 1 hastada (%1,2) ise nonkonvulsif status saptanmıştır. Çekilen ilk EEG'deki dalga yayılımları incelendiğinde ise 23 hastada (%26,7) normal bulunmuş ve en fazla diffüz anormalite (27 hasta, %31,4) görülmüştür. 13 hastada (%15,1) fokal anormalite, 6 hastada (%7) multifokal anormalite, 4 hastada (%4,7) ise fokal başlayıp sekonder jeneralize olan anormalite görülmüştür. Hastaların EEG seyri

incelendiğinde ise 15 hastada (%17,4) remisyon, 28 hasta (%32,6) stabil, 3 hastada (%3,5) progresyon ve 5 hastada (%5,8) ise relaps görülmüştür. 35 hastanın (%40,7) 1’den fazla EEG’si olmadığı için EEG seyri değerlendirilememiştir (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. EEG sonuçları

EEG Sonuçları		Sayı	%
EEG 1A	Çekilmemiş	10	11,6
	Normal	23	26,7
	Diffüz anormalite	27	31,4
	Fokal anormalite	13	15,1
	Multifokal anormalite	6	7,0
	Fokal başlayıp sekonder jeneralize olan anormalite	4	4,7
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	2	2,3
	Nonkonvulsif status	1	1,2
EEG 1B	Çekilmemiş	10	11,6
	Normal	23	26,7
	Keskin ve/veya diken dalga	22	25,6
	Ritmik deşarjlar	17	19,8
	Periyodik deşarjlar	11	12,8
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	2	2,3
	Nonkonvulsif status	1	1,2
EEG 2A	Çekilmemiş	28	35,0
	Normal	19	23,8
	Fokal anormalite	15	18,8
	Diffüz anormalite	14	17,5
	Fokal başlayıp sekonder jeneralize olan anormalite	1	1,3
	Multifokal anormalite	1	1,3
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	2	2,5
EEG 2B	Çekilmemiş	28	35,0
	Normal	19	23,8
	Keskin ve/veya diken dalga	22	27,5
	Ritmik deşarjlar	6	7,5
	Periyodik deşarjlar	3	3,8
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	2	2,5

Tablo 6.6 devamı. EEG sonuçları

EEG Sonuçları		Sayı	%
EEG 3A	Çekilmemiş	1	3,2
	Normal	12	38,7
	Diffüz anormalite	9	25,8
	Fokal anormalite	6	19,4
	Fokal başlayıp sekonder jeneralize olan anormalite	2	6,5
	Multifokal anormalite	1	3,2
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	1	3,2
EEG 3B	Çekilmemiş	1	3,2
	Normal	12	38,7
	Keskin ve/veya diken dalga	10	32,3
	Periyodik deşarjlar	3	9,7
	Ritmik deşarjlar	4	12,9
	Yavaş uykuda elektriksel status (ESES)	1	3,2
EEG 4A	Çekilmemiş	1	5,0
	Normal	10	50,0
	Fokal anormalite	5	25,0
	Diffüz anormalite	3	15,0
	Multifokal anormalite	1	5,0
EEG 4B	Çekilmemiş	1	5,0
	Normal	10	50,0
	Keskin ve/veya diken dalga	9	45,0
EEG 5A	Normal	1	20,0
	Fokal anormalite	3	60,0
	Multifokal anormalite	1	20,0
EEG 5B	Normal	1	20,0
	Keskin ve/veya diken dalga	4	80,0
EEG seyri	1'den fazla EEG çekilmemiş	35	40,7
	Stabil	28	32,6
	Remisyon	15	17,4
	Relaps	5	5,8
	Progresyon	3	3,5

Çekilen ilk EEG'de periyodik deşarj olanların 24 saatten uzun süre nöbet geçirme oranı (%27,3) periyodik deşarjı olmayanların oranından (%13,5) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p=0,016$). Periyodik deşarj varlığı arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,397$)(Tablo 6.7).

Tablo 6.7. İlk EEG’de periyodik deşarj olma durumuna göre nöbet süresi ve mortalitenin karşılaştırılması

Nöbet süresi ve mortalite		PED varlığı				p*
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Nöbet süresi	5-30 dk	1	9,1	39	52,7	0,016
	30 dk-24 saat	7	63,6	25	33,8	
	>24 saat	3	27,3	10	13,5	
Mortalite	Yok	8	72,7	63	84,0	0,397
	Var	3	27,3	12	16,0	

Hastaların 11’ine (%12,8) kraniyal MR çekilememiştir. Çekilenlerin 24’ü (%27,9) normal kraniyal MR bulguları olarak sonuçlandı. Anormal bulgular arasında en yüksek oranda 10 hastada (%11,6) iske mi, infarkt görülmüştür. İkinci sıklıkta 5 hastada (%5,8) hipokampusta anormal T2 sinyalizasyonu saptanmıştır. Görülen diğer anormal görüntüleme bulguları 4 hastada serebral atrofi (%4,7), 4 hastada ekstrapetoral anormal T2 sinyalizasyonu (%4,7), 4 hastada ekstrapetoral kitle (%4,7), 3 hastada araknoid kist (%3,5), 3 hastada ekstrapetoral anormal beyin gelişimi (%3,5), 2 hastada gliosis (%2,3), 2 hastada temporal lob/amigdalada anormal T2 sinyalizasyonu (%2,3), 1 hastada gecikmiş miyelinizasyon (%1,2), 1 hastada tanımlanmamış parlaklık (%1,2) ve 1 hastada hidro sefali (%1,2) idi (Tablo 6.8). 4 hastada (%4,7) gliosis ile iskemik infarkt birlikteliği mevcuttu. 1 hastada ekstrapetoral kitle ve hidro sefali, 1 hastada Chiari malformasyonu ile birlikte hidro sefali, 1 hastada araknoid kist ile birlikte hidro sefali, 1 hastada gliosis ile birlikte hidro sefali, 1 hastada gecikmiş miyelinizasyona ek ekstrapetoral anormal T2 sinyalizasyonu, 1 hastada serebral atrofiye ek ekstrapetoral anormal beyin gelişimi mevcuttu. 1 hastada ise temporal lob/amigdalada anormal T2 sinyalizasyonu görüldü ve ayrıca iskemik enfarkt bulguları da eşlik etmekteydi.

Tablo 6.8. Kraniyal MRG sonuçları

Kraniyal MRG sonuçları	Sayı	%
Çekilmemiş	11	12,8
Normal	24	27,9
İske mik infarkt	10	11,6
Hipokampusta anormal T2 sinyalizasyonu	5	5,8
Serebral atrofi	4	4,7
Ekstrapetoral anormal T2 sinyalizasyonu	4	4,7
Ekstrapetoral kitle	4	4,7
Gliosis + İske mik infarkt	4	4,7
Ekstrapetoral anormal beyin gelişimi	3	3,5
Araknoid kist	3	3,5
Temporal lob/amigdalada anormal T2 sinyalizasyonu	2	2,3

Tablo 6.8 devamı. Kraniyal MRG sonuçları

Kraniyal MRG sonuçları	Sayı	%
Gliozis	2	2,3
Tanımlanmamış parlaklık	1	1,2
Hidrocefali	1	1,2
Ekstratemporal kitle + Hidrocefali	1	1,2
Chiari malformasyonu + Hidrocefali	1	1,2
Gecikmiş miyelinizasyon	1	1,2
Araknoid kist + Hidrocefali	1	1,2
Gecikmiş miyelinizasyon + Ekstratemporal anormal T2	1	1,2
Temporal lob/amigdalada anormal T2 sinyalizasyonu + İskemik infarkt	1	1,2
Gliozis + Hidrocefali	1	1,2
Serebral atrofi + Ekstratemporal anormal beyin gelişimi	1	1,2

Hastaların 73'ünün (%84,9) elektrolitleri normal iken, 8'inde (%9,3) hiponatremi, 2'sinde (%2,3) hipernatremi, 1'inde (%1,2) hipoglisemi, 1'inde (%1,2) hipokalsemi ve 1'inde (%1,2) hipoglisemi ve hipokalsemi birlikte gözlemlendi. Hastaların 42'sine (%48,8) BOS tetkiki yapılmamış iken 33'ü (%38,4) normal, 10'unda (%11,6) proteini yüksek saptandı. 1 hastada (%1,2) ise direkt bakıda blastik infiltrasyon görüldü (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Serum elektrolit ve BOS bulguları

Serum elektrolit ve BOS bulguları		Sayı	%
Serum elektrolit bulguları	Normal	73	84,9
	Hiponatremi	8	9,3
	Hipernatremi	2	2,3
	Hipoglisemi	1	1,2
	Hipokalsemi	1	1,2
	Hipoglisemi ile hipokalsemi	1	1,2
BOS bulguları	Yapılmamış	42	48,8
	Normal	33	38,4
	Protein yüksek	10	11,6
	Blastik infiltrasyon	1	1,2

Hastaların 73'ünde (%84,9) enfektif etken yok iken en fazla oranda 3 hastada (%3,5) Human Herpes Virus (HHV-6) görüldü. Diğer etkenler 2 hastada İnfluenza (%2,3), 2 hastada Rhinovirus (%2,3), 1 hastada S.pneumonia (%1,2), 1 hastada Varisella Zoster Virüsü (VZV) (%1,2), 1 hastada Rotavirüs (%1,2), 1 hastada Coronavirüs (COVID) (%1,2) ve 1 hastada

Norovirüs (%1,2) idi. Bir hastada ise (%1,2) Rhinovirüs ve Enterovirüs birlikteliği saptandı (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Enfektif etkenler

Enfektif Etkenler	Sayı	%
Yok	73	84,9
HHV-6	3	3,5
İnfluenza	2	2,3
Rhinovirus	2	2,3
S.pneumonia	1	1,2
VZV	1	1,2
Rotavirüs	1	1,2
Coronavirüs (COVID)	1	1,2
Norovirüs	1	1,2
Rhinovirus ve Enterovirus	1	1,2

*HHV-6: Human Herpes Virüs-6, VZV: Varisella Zoster Virüsü

Hastaların 45'inde (%52,3) metabolik tetkik yapılmamış iken, tetkik gönderilen 41 hastadan 38'i (%92,6) normal ve 3'ü (%7,3) anormal sonuçlanmıştır. 1 hastada Glutarik Asit ve 3-OH Glutarik Asit atılımında artış, 1 hastada amonyak yüksekliği ve idrarda propiyonik asit atılımında artış, 1 hastada ise lösin, izolösin ve valin yüksekliği saptandı. Hastaların 66'sına (%76,7) genetik tetkik yapılmamış iken, genetik gönderilen 20 hastadan 10'u (%50) normal ve 10'u (%50) mutasyon pozitifliği ile sonuçlanmıştır (Tablo 6.11). 5 olguda SCN1A geni heterozigot pozitif (Dravet) saptandı. 1 hastada 3MCC homozigot mutasyon, 1 hastada mitokondriyal DNA dizi analizinde TRNF (MT-TF) geninde m.608A>G varyantı, 1 hastada M1B1 sol ventrikül noncompaction kardiyomyopati-trabekulasyon bozukluğu, 1 hastada GCDH geninde mutasyon, 1 hastada ise NCL tip 1 pozitif saptandı.

Tablo 6.11. Metabolik ve genetik sonuçlar

Metabolik ve Genetik Sonuçlar	Sayı	%
Metabolik tetkik	Gönderilmemiş	45
	Normal	38
	Anormal	3
Genetik	Gönderilmemiş	66
	Normal	10
	Mutasyon pozitifliği	10

Nöbetlerin semiyolojisi incelendiğinde 45'i (%48,8) jeneralize konvulsif, 16'sı (%18,6) fokal motor, 15'i (%16,2) miyoklonik status, 4'ü (%4,6) otomatizma, 2'si (%2,3) okuloklonik status, %1,2'si tekrarlayıcı fokal motor (Jacksonian), %1,2'si fokal başlangıçlı jeneralize, %1,2'si afazik status ve %1,2'si nonkonvulsif şeklinde idi (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Nöbet semiyolojisinin dağılımı

Semiyoloji	Sayı	%
Jeneralize konvulsif	45	52,3
Fokal motor	16	18,6
Miyoklonik status	15	17,4
Otomatizma	4	4,6
Okuloklonik status	2	2,3
Tekrarlayıcı fokal motor (Jacksonian)	1	1,2
Fokal başlangıçlı jeneralize	1	1,2
Afazik status	1	1,2
Nonkonvulsif	1	1,2

Hastaların etiyolojileri incelendiğinde %64'ü akut, %12,8'i progresif, %11,6'sı kriptojenik, %7'si tanımlı elektroklinik sendrom ve %4,7'si uzak semptomatik (remote) şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Status etiyolojisi

Etiyoloji	Sayı	%
Akut	55	64,0
Progresif	11	12,8
Kriptojenik	10	11,6
Tanımlı elektroklinik sendrom	6	7,0
Uzak semptomatik (Remote)	4	4,7

Akut etiyoloji incelendiğinde 36 hastada (%65,4) en sık enfeksiyon görüldü. İkinci sıklıkta 7 hastada (%12,7) hipoksik iskemi saptandı. Diğer nedenlere bakıldığında 4 hastada (%7,3) metabolik hastalık, 2 hastada (%3,7) böbrek yetmezliği/üremi, 2 hastada (%3,7) ensefalit, 1 hastada (%1,8) intrakraniyal kanama, 1 hastada (%1,8) elektrolit bozukluğu ve 1 hastada (%1,8) hipoglisemi görüldü. 1 hastada (%1,8) ise enfeksiyon ve hipoglisemi birlikte saptandı (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Akut etiyoloji

Akut Etiyoloji	Sayı	%
Enfeksiyon	36	65,4
Hipoksik iskemi	7	12,7
Metabolik hastalık	4	7,3
Intrakraniyal kanama	1	1,8
Elektrolit bozukluğu	1	1,8
Hipoglisemi	1	1,8
Böbrek yetmezliği/Üremi	2	3,7
Ensefalit	2	3,7
Enfeksiyon ile hipoglisemi	1	1,8

Uzak semptomatik etiyoloji incelendiğinde 3 hastada (%75) postensefalit, 1 hastada (%25) posttravmatik etiyoloji saptandı (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Uzak semptomatik (remote) etiyoloji

Uzak Semptomatik (Remote) Etiyoloji	Sayı	%
Postensefalit	3	75
Posttravmatik	1	25

Progresif etiyoloji incelendiğinde 6 hastada (%54,5) progresif miyoklonik epilepsi, 5 hastada (%45,5) intrakraniyal kitle saptandı (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Progresif etiyoloji

Progresif Etiyoloji	Sayı	%
Progresif miyoklonik epilepsi	6	54,5
İntrakraniyal kitle	5	45,5

Kriptojenik olarak gruplandırılan 10 hastadan 2'si FIRES (%20) olarak değerlendirildi (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Kriptojenik etiyoloji

Kriptojenik Etiyoloji	Sayı	%
Kriptojenik	8	80
FIRES	2	20

*FIRES: Ateşli enfeksiyon veya ateşli hastalıkla ilişkili epilepsi sendromu

Üç hastada (%3,5) başvuruda nöbetin devam etmemesi nedeniyle hiç birinci basamak ilaç kullanılmamış iken, 47 hastada (%54,7) 1 doz ve 36 hastada (%41,8) ise 2 doz birinci basamak ilaç kullanıldığı saptandı. Birinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla IV midazolam (%58,1) kullanıldığı görüldü (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Birinci basamakta kullanılan ilaçlar

Birinci Basamak		Sayı	%
Birinci basamak ilaç sayısı	0	3	3,5
	1	47	54,7
	2	36	41,8
1. ilaç	İlaç yok	3	3,5
	IV midazolam	50	58,1
	IV diazepam	24	27,9
	Rektal diazepam	8	9,3
	İntranazal midazolam	1	1,2
2. ilaç	İlaç yok	50	58,1
	Midazolam	27	31,4
	IV diazepam	8	9,3
	Rektal diazepam	1	1,2

Hastaların 3'ünde (%3,5) 2.basamak tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. 44 hastada (%51,2) 1 tane ve 39 hastada (%45,3) ise 2 ve daha fazla ikinci basamak ilaç kullanıldığı görüldü. İkinci basamakta ilk ilaç olarak 48 hastada fenitoin (%55,8), 2.sırada ise 18 hastada levetirasetam (%20,9) uygulandığı saptandı. 15 hastada (%17,4) fenobarbital, 1 hastada (%1,2) VPA, 1 hastada (%1,2) ise topiramatin ilk ilaç olarak tercih edildiği gözlemlendi. Nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda kullanılan 2. ilaçlar sırasıyla 16 hastada fenitoin (%18,6), 13 hastada levetirasetam (%15,1), 6 hastada fenobarbital (%7), 3 hastada valproik asit (%3,5), 1 hastada topiramat (%1,2) idi. Nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda 3. ilaç olarak 9 hastada levetirasetam (%10,5) tercih edildi. Onu sırasıyla 5 hastada fenitoin (%5,8), 1 hastada fenobarbital (%1,2), 1 hastada VPA (%1,2) ve 1 hastada topiramat (%1,2) kullanımı izlenmektedir (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. İkinci basamakta kullanılan ilaçlar

İkinci Basamak		Sayı	%
İkinci basamak ilaç sayısı	0	3	3,5
	1	44	51,2
	≥2	39	45,3
1. ilaç	İlaç yok	3	3,5
	Fenitoin	48	55,8
	Levetirasetam	18	20,9
	Fenobarbital	15	17,4
	Valproik asit	1	1,2
	Topiramat	1	1,2

Tablo 6.19 devamı. İkinci basamakta kullanılan ilaçlar

İkinci Basamak		Sayı	%
2. ilaç	İlaç yok	47	54,7
	Fenitoin	16	18,6
	Levetirasetam	13	15,1
	Fenobarbital	6	7,0
	Valproik asit	3	3,5
	Topiramet	1	1,2
3. ilaç	İlaç yok	69	80,2
	Levetirasetam	9	10,5
	Fenitoin	5	5,8
	Fenobarbital	1	1,2
	Valproik asit	1	1,2
	Topiramet	1	1,2

2. basamakta ilk ilaç olarak fenitoin kullanılanların %35,4'ünde, levetirasetam kullanılanların %55,6'sında ve fenobarbital kullanılanların ise %80'inde nöbet kontrolü sağlanamamış ve ikinci antiepileptik ihtiyacı olmuştur (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Fenitoin, levetirasetam ve fenobarbital kullanılan hastalarda 2. ilaç kullanım gereksiniminin karşılaştırılması

İlaçlar	İkinci basamak 2. ilaç kullanımı gereksinimi				p *
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Fenitoin	17	35,4	31	64,6	0,008
Levetirasetam	10	55,6	8	44,4	
Fenobarbital	12	80,0	3	20,0	

Hastalara 1. infüzyon ilaç olarak en sık 51 hastada midazolam (%59,3) kullanıldığı saptandı. 1 hastada ise VPA (%1,2) tercih edildiği görüldü. Nöbet kontrolü sağlanamayan 14 hastanın 3'ünde (%3,5) ketamin infüzyonu, 2'sinde (%2,3) propofol infüzyonu, 1'inde (%1,2) VPA infüzyonu kullanıldı. 8 hastada (%9,3) tiyopental anestezisi gerektiği görüldü. İki infüzyon ilaçla da nöbet kontrolü sağlanamayan 3 hastadan 2'sine VPA infüzyonu, 1 hastaya tiyopental infüzyonu eklendiği saptandı. Halen nöbet kontrolü sağlanamamış 1 hastaya 4.ilaç olarak propofol, 5.ilaç olarak da tiyopental eklendiği görüldü (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Anestezik/infüzyon ilaçlar

Anestezik/infüzyon ilaçlar		Sayı	%
1. İnfüzyon ilaç	İlaç yok	34	39,6
	Midazolam	51	59,3
	Valproik asit	1	1,2
2. İnfüzyon ilaç	İlaç yok	72	83,7
	Tiyopental	8	9,3
	Ketamin	3	3,5
	Propofol	2	2,3
	VPA	1	1,2
3. İnfüzyon ilaç	İlaç yok	83	96,3
	Tiyopental	1	1,2
	VPA	2	2,3
4. İnfüzyon ilaç	İlaç yok	85	98,8
	Propofol	1	1,2
5. İnfüzyon ilaç	İlaç yok	85	98,8
	Tiyopental	1	1,2

Hastaların %84,9’unda immunomodulator kullanılmamış iken, immunomodulator olarak en fazla 6 hastada (%7) intravenöz immunglobulin (IVIG) ile birlikte pulse steroid kullanıldığı saptandı. Üç hastaya (%3,5) plazmaferez ve/veya sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) uygulandığı, 1 hastaya (%1,2) hem IVIG verilmiş hem plazmaferez yapıldığı görüldü. Bir hastaya (%1,2) IVIG ve rituksimab birlikte verildiği ve plazmaferez uygulandığı saptandı. Bir hastaya (%1,2) IVIG ile birlikte azotipurin verildiği ve plazmaferez yapıldığı görüldü. Bir hastaya (%1,2) ise IVIG, pulse steroid ve anakinra verildiği ve plazmaferez uygulandığı görüldü. Hastaların 5’inin (%5,8) ketojenik diyet uyguladığı saptandı (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. İmmunomodulator tedavi ve ketojenik diyet

İmmunomodulator tedavi ve ketojenik diyet		Sayı	%
İmmunomodulator	Yok	73	84,9
	Plazmaferez ve/veya SRRT	3	3,5
	IVIG + Pulse steroid	6	7,0
	IVIG + Plazmaferez	1	1,2
	IVIG + Plazmaferez + Rituksimab	1	1,2
	IVIG + Plazmaferez + Azatiopurin	1	1,2
	IVIG + Pulse + Plazmaferez + Anakinra	1	1,2
Ketojenik diyet	Var	5	5,8
	Yok	81	94,2

*SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavi, IVIG: İntravenöz immunglobulin

İzlemde ilk antiepileptik olarak levetirasetam en sık tercih edilirken (38 hasta, %44,2), diğer tercihler sırasıyla 18 hastada (%20,9) fenobarbital, 12 hastada (%14) fenitoin, 8 hastada (%9,3) VPA, 1 hastada (%1,2) topiramat, 1 hastada (%1,2) klobazam, 1 hastada (%1,2) lakozamid ve 1 hastada (%1,2) diazepam olmuştur. 6 hastada (%7) idame antiepileptik kullanılmamıştır (Tablo 6.23).

Tablo 6.23. İzlemde kullanılan antiepileptikler

Birinci antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	6	7,0
Levetirasetam	38	44,2
Fenobarbital	18	20,9
Fenitoin	12	14,0
Valporik asit	8	9,3
Topiramat	1	1,2
Klobazam	1	1,2
Lakozamid	1	1,2
Diazepam	1	1,2

En sık eklenen 2. antiepileptik ilaç levetirasetam (%17,4) ve fenobarbital (%17,4) idi. Diğer ikinci ilaçlara bakıldığında %15,1 fenitoin, %8,1 topiramat, %3,5 karbamazepin, %2,3 VPA, %2,3 klobazam, %2,3 lakozamid, %2,3 klonazepam ve %2,3 lamotrigin kullanılmıştır. 23 hastada (%26,7) 2.antiepileptik ihtiyacı olmamıştır (Tablo 6.24).

Tablo 6.24. İkinci antiepileptik ilaç

İkinci antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	23	26,7
Levetirasetam	15	17,4
Fenitoin	13	15,1
Fenobarbital	15	17,4
Topiramat	7	8,1
Karbamazepin	3	3,5
Valproik asit	2	2,3
Klobazam	2	2,3
Lakozamid	2	2,3
Klonazepam	2	2,3
Lamotrigin	2	2,3

Üçüncü sıra antiepileptik olarak en fazla klobazam (%11,6) kullanılmıştır. Seçilen diğer ilaçlara bakıldığında %9,3 levetirasetam, %9,3 topiramat, %7 karbamazepin, %5,8 fenitoin, %4,7 fenobarbital ve %1,2 pirimidon olduğu saptanmıştır (Tablo 6.25).

Tablo 6.25. Üçüncü antiepileptik ilaç

Üçüncü antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	44	51,1
Klobazam	10	11,6
Levetirasetam	8	9,3
Topiramat	8	9,3
Karbamazepin	6	7,0
Fenitoin	5	5,8
Fenobarbital	4	4,7
Pirimidon	1	1,2

Dördüncü antiepileptik ilaç ihtiyacı olduğunda en sık eklenen ilaç topiramat (%9,3) olmuştur. %8,1 klonazepam, %4,7 VPA, %2,3 fenitoin, %2,3 klobazam, %2,3 lakozamid, %1,2 karbamazepin, %1,2 pirimidon, %1,2 sitiripentol, %1,2 perampanel, %1,2 diazepam ve %1,2 fenobarbital kullanılmıştır (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. Dördüncü antiepileptik ilaç

Dördüncü antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	55	64,0
Topiramat	8	9,3
Klonazepam	7	8,1
Valproik asit	4	4,7
Fenitoin	2	2,3
Klobazam	2	2,3
Lakozamid	2	2,3
Karbamazepin	1	1,2
Pirimidon	1	1,2
Sitiripentol	1	1,2
Perampanel	1	1,2
Diazepam	1	1,2
Fenobarbital	1	1,2

Dört antiepileptik ile nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalarda 5.antiepileptik olarak en sık lakozamid (%5,8) tercih edilmiştir. Diğer ilaçlara bakıldığında %4,7 klobazam, %3,5 topiramat, %2,3 klonazepam, %1,2 levetirasetam, %1,2 fenobarbital, %1,2 valproik asit, %1,2 karbamazepin, %1,2 lamotrigin ve %1,2 B6 vitamini kullanılmıştır (Tablo 6.27).

Tablo 6.27. Beşinci antiepileptik ilaç

Beşinci antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	66	76,8
Lakozamid	5	5,8
Klobazam	4	4,7
Topiramet	3	3,5
Klonazepam	2	2,3
Valproik asit	1	1,2
Karbamazepin	1	1,2
Fenobarbital	1	1,2
Levetirasetam	1	1,2
Lamotrigin	1	1,2
B6 vitamini	1	1,2

Altıncı antiepileptik olarak en fazla klonazepam (%2,3) ve klobazam (%2,3) kullanılmıştır. %1,2 fenitoin, %1,2 fenobarbital, %1,2 valproik asit, %1,2 karbamazepin, %1,2 rufinamid ve %1,2 sitiripentol tercih edilmiştir (Tablo 6.28).

Tablo 6.28. Altıncı antiepileptik ilaç

Altıncı antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	76	88,4
Klonazepam	2	2,3
Klobazam	2	2,3
Fenobarbital	1	1,2
Valproik asit	1	1,2
Karbamazepin	1	1,2
Fenitoin	1	1,2
Rufinamid	1	1,2
Stiripentol	1	1,2

Yedinci antiepileptik olarak en fazla topiramet (%2,3) tercih edilmiştir. %1,2 sitiripentol, %1,2 klonazepam, %1,2 lakozamid ve %1,2 vigabatrin kullanılmıştır (Tablo 6.29).

Tablo 6.29. Yedinci antiepileptik ilaç

Yedinci antiepileptik ilaç	Sayı	%
Yok	80	93,0
Topiramet	2	2,3
Stiripentol	1	1,2
Klonazepam	1	1,2
Lakozamid	1	1,2
Vigabatrin	1	1,2

Yedi ilaçla nöbetleri kontrol altına alınamayan 2 hastadan 1'inde fenobarbital, 1'inde klonazepam 8.antiepileptik ilaç olarak eklenmiştir. Bu hastalardan 1'ine 9.ilaç olarak fenfluramin, 10. İlaç olarak da zonisamid eklenmiştir (Tablo 6.30).

Tablo 6.30. İzlemede kullanılan diğer antiepileptikler

İzlemede kullanılan diğer antiepileptikler		Sayı	%
8. antiepileptik	Yok	84	97,7
	Fenobarbital	1	1,2
	Klonazepam	1	1,2
9. antiepileptik	Yok	85	98,8
	Fenfluramin	1	1,2
10. antiepileptik	Yok	85	98,8
	Zonisamid	1	1,2

Hastaların hastanede yatma süresi ortalaması $21,4 \pm 41,4$ gün iken ortancası 9,5 (1,0-350,0) gün, izlem süresi ortalaması $28,2 \pm 25,6$ ay iken ortancası ise 21,5 (,2-118,0) ay idi. Hastaların 15'i (%17,4) mortalite ile sonuçlandı. 29 hasta (%33,7) tam düzelme, 25 hasta (%29,1) kısmi düzelme, 14 hasta (%16,3) sekel ve 3 hasta (%3,5) kısmi düzelme ve sekel birlikteliği ile sonuçlandı. Hastaların 48'sinde (%55,8) epilepsi gelişmişti ve bunların 37'si (%77) ise dirençli epilepsi ile sonuçlandı. Hastaların 64'ünde (%74,4) gelişimsel/psikiyatrik komorbidite yok iken 15'inde (%17,4) bilişsel gecikme, 2'sinde (%2,3) otizm spektrum bozukluğu (OSB), 2'sinde (%2,3) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), 2'sinde (%2,3) konversiyon bozukluğu ve 1'inde (%1,2) ise disleksi geliştiği görüldü (Tablo 6.31).

Tablo 6.31. Hastaların izlem süresi ve izlem sonuçları

İzlem süresi		Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Hastanede yatış süresi (gün)		21,4±41,4	9,5 (1,0-350,0)
İzlem süresi (ay)		28,2±25,6	21,5 (,2-118,0)
İzlem sonuçları		Sayı	%
Mortalite	Var	15	17,4
	Yok	71	82,6
Sonuç	Tam düzelme	29	33,7
	Kısmi düzelme	25	29,1
	Sekel	14	16,3
	Eksitus	15	17,4
	Kısmi düzelme ile sekel	3	3,5

Tablo 6.31 devamı. Hastaların izlem süresi ve izlem sonuçları

İzlem sonuçları		Sayı	%
Epilepsi gelişme durumu	Yok	38	44,2
	Var	48	55,8
	Dirençli epilepsi	37	77,0
Gelişimsel/Psikiyatrik komorbidite	Yok	64	74,4
	Bilişsel gecikme	15	17,4
	OSB	2	2,3
	DEHB	2	2,3
	Konversiyon bozukluğu	2	2,3
	Disleksi	1	1,2

Altta yatan nörolojik hastalığı olanların 9’unda (%42,9), nörolojik hastalığı olmayanların ise 29’unda (%44,6) ateş/enfeksiyon görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,888$)(Tablo 6.32).

Tablo 6.32. Altta yatan nörolojik hastalık varlığına göre ateş varlığının karşılaştırılması

Altta yatan ek nörolojik hastalık	Ateş/enfeksiyon varlığı				p*
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Var	9	42,9	12	57,1	0,888
Yok	29	44,6	36	55,4	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Birinci basamak tedavide ilk ilaç olarak rektal diazepam kullananların 1’inde (%12,5) nöbet kontrol altına alınmış ve ikinci ilaç kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır. Ancak nöbeti devam eden hastaların 4’ünde (%50) midazolam, 1’inde (%12,5) rektal diazepam ve 2’sinde (%25) IV diazepam 2.ilâç olarak tercih edilmiştir. İlk ilaç olarak IV diazepam kullananların ise 4’ünde (%16,7) nöbet kontrol alınmış ve ikinci ilaç kullanımına gerek olmamıştır. Ancak nöbet kontrolü sağlanamayan hastaların 15’inde (%62,5) midazolam ve 5’inde (%20,8) IV diazepam 2.ilâç olarak kullanılmıştır. İlk ilaç olarak midazolam kullananların 42’sinde (%82,4) nöbet kontrolü sağlanmıştır. Nöbeti devam eden hastaların 1’inde (%2) IV diazepam ve 8’inde (%15,7) midazolam tekrarlayan doz olarak kullanılmıştır. 3 hastada (%3,5) hastane başvurusunda nöbet devamı görülmediği için 1.basamak tedavi ihtiyacı olmamıştır (Tablo 6.33).

Tablo 6.33. Hastaların birinci basamak ilaç kullanımında ilk ilaç kullananların ikinci ilaç kullanım dağılımları

2. ilaç	İlk ilaç					
	Rektal diazepam		IV diazepam		Midazolam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İlaç yok	1	12,5	4	16,7	42	82,4
Rektal diazepam	1	12,5	0	,0	0	,0
IV diazepam	2	25,0	5	20,8	1	2,0
Midazolam	4	50,0	15	62,5	8	15,7

Mortalite oranı kızlarda %18,9, erkeklerde ise %16,3 saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,754$). Eksitus olanların nöbet süresi eksitus olmayanların süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,041$). Eksitus varlığı ve yaş arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,091$)(Tablo 6.34).

Tablo 6.34. Mortalite ile demografik özellikler ve nöbet süresinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Mortalite				p
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	7	18,9	30	81,1	0,754*
Erkek	8	16,3	41	83,7	
	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)		
Yaş	10,0 (,0-192,0)		35,0 (,0-208,0)		0,091**
Nöbet süresi	60,0 (10,0-432000,0)		30,0 (10,0-21600,0)		0,041**

Mortalite ile çekilen ilk EEG’de anormal bulgu varlığı, kraniyal MR’da anormal bulgu varlığı, hastanede yatış süresi, 2. ve 3. basamak tedavi gerekliliği arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6.35)

Tablo 6.35. Mortalite ile çekilen ilk EEG’de anormal bulgu varlığı, kraniyal MR’da anormal bulgu varlığı, hastanede yatış süresi, 2. ve 3. basamak tedavi gerekliliği arasındaki ilişki

EEG’de anormal bulgu	Mortalite				p
	Var		Yok		
	Say1	%	Say1	%	
Var	12	22	42	78	0,093
Yok	1	4,5	21	95,5	
Kraniyal MR’da anormal bulgu	Mortalite				p
	Var		Yok		
	Say1	%	Say1	%	
Var	10	19,6	41	80,4	0,093
Yok	1	4,1	23	95,9	
2.basamak tedavi gerekliliği	Mortalite				p
	Var		Yok		
	Say1	%	Say1	%	
Var	15	18	68	82	1,0
Yok	0	0	3	100	
3.basamak tedavi gerekliliği	Mortalite				p
	Var		Yok		
	Say1	%	Say1	%	
Var	12	22,6	41	77,4	0,147
Yok	3	9	30	97	
Hastanede yatış süresi	Mortalite				p
	Var		Yok		
Ortanca (min-maks)	17,0 (3,0-350,0)		9,0 (1,0-120,0)		0,120

Akut etiyolojisi olanların 10’unda (%18,2), uzak semptomatik (remote) olanların 1’inde (%25), progresif olanların 3’ünde (%27,3) ve tanımlı elektroklinik sendrom olanların ise 1’inde (%16,7) mortalite izlenmiştir. Etiyolojilere göre mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,463) (Tablo 6.36).

Tablo 6.36. Etiyolojiye göre mortalitenin karşılaştırılması

Etiyoloji	Mortalite				p*
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Akut	10	18,2	45	81,8	0,463
Uzak semptomatik (Remote)	1	25,0	3	75,0	
Progresif	3	27,3	8	72,7	
Tanımlı elektroklinik sendrom	1	16,7	5	83,3	
Kriptojenik	0	,0	10	100,0	

Etiyolojiler arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,596$)(Tablo 6.37).

Tablo 6.37. Etiyolojiye göre yaşın karşılaştırılması

Etiyoloji	Yaş ortanca (min-maks)	p*
Akut	17,0 (,0-208,0)	0,596
Uzak semptomatik (remote)	73,5 (10,0-139,0)	
Progresif	38,0 (1,0-192,0)	
Tanımlı elektroklinik sendrom	56,0 (5,0-81,0)	
Kriptojenik	13,0 (,0-147,0)	

Epilepsi varlığı ($p=0,091$), nörolojik hastalık varlığı ($p=0,075$) ve nörolojik olmayan hastalık varlığı ($p=0,408$) arasında etiyoloji açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 6.38).

Tablo 6.38. Ek hastalık varlığına göre etiyoloji karşılaştırılması

Ek Hastalık		Akut		Uzak semptomatik (Remote)		Progresif		Tanımlı elektroklinik sendrom		Kriptojenik		p*
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Epilepsi varlığı	Var	24	63,2	0	,0	6	15,8	5	13,2	3	7,9	0,091
	Yok	31	64,6	4	8,3	5	10,4	1	2,1	7	14,6	
Nörolojik hastalık varlığı	Var	13	61,9	2	9,5	5	23,8	1	4,8	0	,0	0,075
	Yok	42	64,6	2	3,1	6	9,2	5	7,7	10	15,4	
Nörolojik olmayan hastalık varlığı	Var	6	85,7	1	14,3	0	,0	0	,0	0	,0	0,408
	Yok	49	62,0	3	3,8	11	13,9	6	7,6	10	12,7	

7. TARTIŞMA

SE, çocuklarda en sık görülen yaşamı tehdit eden nörolojik acil durumdur ve müdahaledeki başarısızlık nöronal hasarı ve diğer komplikasyonları artırmaktadır. SE'nin tahmini insidansı yılda 100.000'de 17 ila 23'tür (31, 32). En yüksek insidans yaşamın ilk yılındadır (94). Status epileptikus çalışma grupları yaşa göre değerlendirildiğinde; çocuklarda SE yaşamın ilk yılında daha yüksek görülmekte, ortak bir yaş ortalaması olmamakla birlikte yaş ortalaması 3.5-5 yıl aralığında değişmektedir (26). Kravljanc ve ark.'nın tek merkezli yaptıkları ve 602 SE atağını içeren çalışmada ortalama yaş 4.3 ± 4 yıl olduğu görülmüştür (95). Ülkemizde de Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada 27 SE olgusu incelenmiş ve yaş ortalaması 3.8 ± 1.8 yıl olarak saptanmıştır (45). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da en sık yaşamın ilk yılında saptanmıştır ve 11 yaş üstünde oldukça nadir görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların 280'i (%52,5) erkek 253'ü (%47,5) kız olarak saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 54,3$ ay saptanmıştır. Literatüre benzer olarak hastalarımızın %14'ü neonatal (0-1 ay), %46,5'i süt çocuğu (1 ay-2 yaş), %32,6'sı çocukluk çağı (2-12 yaş) ve %7'si ise adolesan/genç erişkin (>12yaş) dönemindedir ve çalışmamızda hastaların 37'sinin (%43) kız ve 49'unun (%57) erkek olduğu görülmüştür.

Jafarpour ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık görülen nöbet tipi, hastaların %59,7'sinde meydana gelen jeneralize başlangıçlı idi, bunu %22,1 ile sekonder jeneralize fokal başlangıçlı izlemiş, 14 hastada ise (%18,2) fokal nöbet saptanmıştır. Çalışmada farklı etiyolojiler arasında nöbet tipinde fark saptanmamıştır (94). Bizim çalışmamızda hastaların nöbet karakterine bakıldığında 45'inin (%52,3) JTK, 19'unun (%22) fokal, 15'inin (%17,4) miyoklonik, 4'ünün (%4,7) otomatizma (yalanma ve/veya pedal çevirme), 1'inin (%1,2) afazi, 1'inin (%1,2) fokal başlangıçlı jeneralize ve 1'inin (%1,2) nonkonvulsif olduğu saptandı. Bu sonuçlar literatürle beraber düşünüldüğünde SE'de nöbetlerin yaklaşık yarısını jeneralize konvulsif nöbetlerin oluşturduğunu gösterebilir.

Çocukluk çağında görülen SE, etiyoloji, semiyoloji ve süreye göre sınıflandırılmıştır (18, 76). Fernandez ve ark.'nın yaptığı pediatrik çalışmada geçirdikleri SE süreleri incelenmiş, 445 hastanın %66,5'nin 30 dakika altında, %33,5'nin ise 30 dakikanın üzerinde SE geçirdiği saptanmıştır (96). Halawa ve ark.'nın yaptığı pediatrik popülasyondaki SE çalışmasında ise refrakter SE oranı %64,3 olarak saptanmıştır (40). Ülkemizde yapılan Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da refrakter SE oranı %33 bulunmuştur (45). Bu tez çalışmamızda AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda SE tanısı alıp izlenen çocuk hastalar değerlendirildiğinde 41'inin

(%47,7) nonrefrakter, 32'sinin (%37,2) refrakter ve 13'ünün (%15,1) süperrefrakter olduğu görülmüştür. Çalışmamızda refrakter ve süperrefrakter SE oranlarının diğer benzer çalışmalara göre yüksek oranda olmasının sebebi yoğun bakımda yatan hastaların değerlendirmeye alınmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önceden epilepsi tanısı olan hastalarda SE atağının nispeten yaygın olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca epilepsili çocukların %10 ila %20'sinde en az bir SE atağı meydana geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle önceden nörolojik anormallikleri olan çocuklar SE atakları geçirmeye daha duyarlıdır ve ayrıca tekrarlayan SE atakları yaşama risklerinin de yüksek olması beklenen bir sonuçtur (33). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların 38'inde (%44,2) geçirilmiş nöbet öyküsü veya epilepsi vardı. Bu hastaların %73,6'sında (28 hasta) daha önceden epilepsi varlığı söz konusu idi. Bunların da 5'i Dravet Sendromu, 3'ü Lennox Gestaut Sendromu idi. Ayrıca hastaların 21'inde (%24,4) altta yatan ek nörolojik hastalık olduğu ve bunlardan en fazla intrakraniyal kitle (%23,8) ve hipoksik iskemik ensefalopati (%23,8) olduğu görülmüştür.

Hastanemizde 24 saatlik monitorizasyon yapılamaması nedeniyle iktal EEG çekilememiştir ve ayrıca hastaların %11,6'sının ilk EEG verilerine ulaşamamıştır. Bu nedenle hastalar daha çok interiktal EEG bulguları ile değerlendirilmiştir. EEG verileri mevcut olan 76 hastanın ilk EEG bulguları incelendiğinde %25,6'sı normal çıkmış ve anormal sonuçlananlar arasında en fazla keskin ve/veya diken dalga (%25,6) görülmüştür. Jafarpour ve ark.'nın yaptığı çalışmada da en sık EEG bulgusu olarak %35,7 ile keskin ve/veya diken dalga saptanmıştır (94). Bu çalışmada olduğu gibi biz de geriye dönük tarama yapmamız nedeniyle, elektrografik nöbet yükünü ve bunun sonuçla ilişkisini değerlendirmek için yeterli sürekli EEG izleme verisine sahip değildik. Specchio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 103 (63,5%) hastada fokal anormalite, 59 (36,5%) hastada ise diffüz anormalite saptanmıştır. Bu çalışma video EEG bulguları değerlendirilerek yapılmıştır ve SE başlangıcındaki EEG bulgularının prognozda bir öngörücü olmadığını belirtmişlerdir (97). Alkhachroum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da EEG bulgularının prognozu öngörmede nöbetin süresi ve etiyolojiden daha az öneme sahip olduğu gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda yayılım paternine bakıldığında en fazla diffüz anormalite (%31,4) görülmüştür.

Nei ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SE sonrasında serebral kan akışında ve glikoz kullanımındaki artışla ilişkili olarak periyodik epileptiform deşarjların (PED) ortaya çıktığını, bu deşarjların varlığında da tekrarlayan motor aktivitenin oluşabileceğini göstermişlerdir.

Ayrıca PED'lerin varlığını kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir (99). Sistematik bir derlemede de PED'lerin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. 50 kişilik bir EEG çalışmasında, PED'ler PED'i olmayan hastalara (%19) kıyasla daha yüksek mortalite/vejetatif durum (%44) ve SE'nin refrakterliği ile ilişkilendirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda da ilk EEG'de periyodik deşarj olanların 24 saatten uzun süre nöbet geçirme oranı (%27,3) periyodik deşarj olmayanların oranından (%13,5) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür. Ancak periyodik deşarj varlığı ile mortalite arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu da mortalite üzerine etkili tek faktör değil çoklu faktör varlığını düşündürdü. Ancak uygun regresyon modeli kurulamadı. Yine bizim bulgularımızda nöbet süresi uzun olanlarda mortalitenin yüksek olması literatürle uyumludur.

Hastaların EEG seyri incelendiğinde ise %32,6'sı stabil bulgularla seyretti. %17,4'ünde remisyon, %3,5'inde progresyon ve %5,8'inde ise relaps görüldü. %40,7'sinin ise 1'den fazla EEG'si olmadığı için EEG seyri değerlendirilemedi. EEG seyri değerlendirilemeyen hastaların oranı fazla olmasına rağmen değerlendirilebilen kısımda çoğunluğun stabil bulgular ya da remisyonla oluşması hastalarda uygun tedavi verildiği ve tedaviye yanıtın iyi olduğunu düşündürülebilir. Diğer klinik verilere ek olarak SE sonrasında EEG'de prognostik göstergelerin belirlenmesi SE tedavisi için yeni girişimlerin planlanmasında yardımcı olabilir.

Jafarpour ve ark'nın yaptığı çalışmada vakaların çoğunda ilk nörogörüntüleme normal bulunmuştur (94). Kramer ve ark. periinsular bölgede leptomeningeal sinyal artışları bildirmişlerdir (101). Van Baalen ve arkadaşları ise reaktif bir süreç olabilen inflamasyonun yokluğunda gliozisi tanımlamıştır (102). Shinnar ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise %33 hastada normal kraniyal MR bulguları saptamışlardır. En sık (%20,9) hipokampusta patoloji görülmüştür, bunlar içinde anormal T2 sinyalizasyonu en çok (%11,5) görülen patolojidir (103). Bizim çalışmamızda hastaların 11'ine (%12,8) kraniyal MR çekilememiş iken 24'ü (%27,9) normal gelmiştir ve anormal MR bulguları arasında en yüksek oranda (%11,6) iskemik infarkt görülmüştür. Ancak beyin MRG sonuçları geriye dönük değerlendirildiği için status ile ilişkili diffüzyon kısıtlaması bulguları mı yoksa gerçek iskemik infarkt mı ayrımı yapılamadı. Hipokampusta anormal T2 sinyalizasyonu 5 hastada (%5,8) saptanmıştır. Hipokampusda sinyal artışı ileride gelişebilecek fokal etiyolojili epilepsiler açısından ve yine dirençli epilepsiye neden olan mesial temporal skleroz açısından önemli bir bulgu olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında statustan sonra düzenli görüntüleme takiplerinin yapılmasının, statustan sonra gelişen epilepsi hastalarında önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çocuklarda SE süre, klinik bulgulara ek olarak etiyolojiye göre de sınıflandırılmaktadır (13, 76). Shinnar ve ark.'nın 1 ay-16 yaş arasındaki 394 SE'li çocukta yaptığı çalışmada sırasıyla %57 akut semptomatik, %24 uzak semptomatik, %15 kriptojenik veya idiyopatik ve %5 oranında da progresif ensefalopati olarak sınıflandırılmıştır (33). Kravljanc ve ark.'nın 395 SE'li hastada toplam 602 konvulsif SE atağının değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise %27,3 idiyopatik/kriptojenik, %14,2 uzak semptomatik, %40 akut semptomatik ve %18,2 progresif ensefalopati olarak hastalar sınıflandırılmıştır (95). Bizim çalışmamızda ise %64'ü akut, %12,8'i progresif, %11,6'sı kriptojenik, %7'si tanımlı elektroklinik sendrom ve %4,7'si uzak semptomatik olarak gruplandırılmıştır. Akut etiyoloji incelendiğinde %65 oranında en sık enfeksiyon görülmüştür. Saptanabilen en sık etken, 3 hastada pozitif bulunan HHV-6 olmuştur. Çalışmalara bakıldığında da febril SE en yaygın saptanabilen etiyolojidir (34).

Chin ve ark.'nın yaptığı çalışmada etiyoloji gruplarının yaşa göre dağılımına bakıldığında 1 yaş altı çocuklarda konvulsif SE'nin diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada özellikle de bir yaş altında akut semptomatik hasta grubunun yüksek insidansa sahip olduğu saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda akut semptomatik grup diğer gruplardan daha fazla orandaydı ancak yaş grupları arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kronik hastalığı olan çocuklarda farklı etiyolojilere bağlı olarak SE görülme sıklığı artmaktadır (104). Trinka ve ark.'nın 2015 yılında yayınladığı bildiriye göre, kronik hastalığı olan çocuklarda uzak semptomatik (remote) SE sıklığı daha fazla görülürken, kronik hastalığı olmayan ve SSS enfeksiyonu olan çocuklarda ise akut semptomatik SE'nin daha fazla olduğu belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise epilepsi varlığı ($p=0,091$), nörolojik hastalık varlığı ($p=0,075$) ve nörolojik olmayan kronik hastalık varlığı ($p=0,408$) arasında etiyoloji açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunun yaş grupları arasındaki farklılıklardan ya da genetik yatkınlığın oluşturabileceği farklılıklardan olabileceğini düşünüyoruz.

Status epileptikus tedavileri değerlendirildiğinde SE'lerin çoğunun birinci ve ikinci basamak tedaviler ile sonlandığı görülmüş, ancak bunların yaklaşık %15-30'unda SE atağının refrakter olduğu ve diğer tedavilerin uygulanması gerektiği görülmüştür (105) Maytal ve ark.'nın 193 SE'li hasta ile yapılan bir çalışmada %26 oranında SE'un 60 dakikadan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (106). Ülkemizde Saz ve ark. 2010 yılında yaptığı ve EPSEP protokolünün belirlenip uygulanmış olduğu 27 SE'li hasta ile yapılan çalışmada hastaların 2'sinde 5 dakikayı geçen nöbet nedeni ile tekrarlayan iki dozda 0.5mg/kg rektal diazepam yapıldığı ve nöbetin kontrol altına alındığı görülmüştür. Aynı çalışmada 3 hastanın devam eden

nöbeti nedeni ile ikinci basamak tedavilerden difenilhidantoin ile nöbet kontrolü sağlandığı ancak bu hastalarda ilaç yan etkisine bağlı olduğu düşünülen birinde ilaç ekstrevasasyonu, ikisinde ise hipotansiyon görüldüğü bildirilmiş, EPSEP çalışmasında nöbeti ikinci basamak tedaviler ile süren 22 hasta midazolam infuzyonu aldığı, sadece 1 hastada 4.basamak tedavilerden propofol infuzyonu uygulandığı görülmüştür (45).

Bizim tez çalışmamızda da hastaların %3,5'inde hiç birinci basamak ilaç kullanılmamış iken %54,7'sinde 1 tane ve %41,8'inde ise 2 ve daha fazla birinci basamak ilaç kullanılmıştır. Birinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla IV midazolam (%58,1) kullanılmıştır. İkinci sırada IV diazepam (%27,9) sonrasında da sırasıyla rektal diazepam (%9,3) ve intranasal midazolam (%1,2) en sık kullanılan ilaçlardı. İlk ilaç olarak rektal diazepam kullanılanların %12,5'inde nöbet kontrolü sağlanmıştır. İkinci ilaç olarak kullanılan benzodiazepin grubu ilaçlar ise sırasıyla %50'inde midazolam, %12,5'inde rektal diazepam ve %25'inde IV diazepam olarak kaydedildi. İlk ilaç olarak IV diazepam kullanılanların %16,7'sinde nöbet durmuş ve ikinci ilaç kullanımına gerek duyulmamıştır. Bu ilacı kullanan hastalarda ikinci ilaç olarak %62'5inde midazolam ve %20,8'inde IV diazepam kullanılmıştır. İlk ilaç olarak midazolam kullanılanların ise %82,4'ünde nöbet durmuş ve ikinci ilaç kullanımı yaklaşık %18 hastada gerekli olmuştur (%2'sinde IV diazepam ve %15,7'sinde midazolam). Saz ve ark. yaptığı çalışmada ise ilk basamak tedavide sadece rektal diazepam tercih edilip 27 hastadan 2'sinde nöbete hakim olduğu görülmüştür (45). Bizim bulgularımıza göre ilk kullanılan benzodiazepin midazolam olduğunda daha başarılı olduğu görülmüştür. Bunun ilacın etkisinin hızlı olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Tekrarlayan doz midazolam uygulanması önerilmemesine rağmen çalışmamızda da 8 hastada uygulanmış olarak bulunmuştur, bunun sebebi bu hastaların 112 ile sevki sırasında ilk doz midazolamın uygulanmış olmasıdır. Bu uygulamanın değiştirilmesinin faydası olacağını düşünüyoruz.

Literatürde 2. basamak tedaviler karşılaştırıldığında ise fosfenitoin, VPA ve LEV tedavilerinin etkinliklerinin benzer olduğu ve yan etkilerinin de benzer oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Kapur ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 384 SE'lu hasta değerlendirilmiş, 145 hastada LEV, 118 hastada fosfenitoin ve 121 hastada VPA kullanılmış ve yan etki ile etkinlik açısından belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın kısıtlılıkları, nöbetlerin EEG monitorizasyonu ile konfirme edilmemiş olması ve ikinci basamakta tercih edilen ilaçların hekim kararına göre seçilmiş olmasıdır (107). Dalziel ve ark.'nın yaptığı 3 ay ile 16 yaş arasındaki çocukların alındığı ConSEPT çalışmasında ise benzodiazepin tedavisine yanıt alınamayan ve ikinci basamak tedaviler ile devam edilen hastalarda 20 mg/kg fenitoin ya da 40

mg/kg LEV intravenöz ya da intraosseöz olarak uygulanmış ve 5 dakikanın sonunda her iki grupta nöbetin sonlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (81). Saz ve ark.'nın çalışmasında ise ikinci basamak tedavi olarak 20mg/kg difenilhidantoin ya da 0.15mg/kg midazolam bolusu uygulanmış; 27 hastadan 3'ünde nöbet kontrol altına alınmış, 22 hasta ise 3.basamak tedavi gereksinimi duyulmuştur (45). Bizim çalışmamızda ise hastaların %3,5'inde hiç ikinci basamak ilaç kullanılmamış iken %51,2'sinde 1 tane ve %45,3'ünde ise 2 ve daha fazla ikinci basamak ilaç kullanılmıştır. İkinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla fenitoin (%55,8) kullanılmıştır. Fenitoini takiben levetirasetam %20,9, fenobarbital %17,4, valproik asit %1,2 ve topiramat %1,2 sıklıkla kullanılmıştır. İkinci basamak tedavide hastaların %54,7'sinde ikinci bir AEİ kullanılmamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda literatür ile uyumlu olarak hastanemizde ikinci basamak tedavilerde en sık kullanılan ilaçların fenitoin ve levetirasetam olduğu görülmüştür. Ayrıca fenitoin kullanılanların %35,4'ünde, levetirasetam kullanılanların %55,6'sında ve fenobarbital kullanılanların ise %80'inde nöbet kontrolü sağlanamamış ve ikinci antiepileptik ihtiyacı olmuştur. Biz ikinci ilaç olarak fenitoin kullanılırsa diğerlerinden anlamlı olarak etkili bulduk. Erken dönemde nöbet kontrolü sağlanabilmesi nedeniyle fenitoinin ikinci ilaç olarak status protokollerinde bulunmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tasker ve ark.'nın refrakter SE tedavisinin incelendiği prospektif çok merkezli 54 hastanın bulunduğu çalışmasında ise %78 oranında midazolam infüzyonunun ilk tercih olduğu ve midazolam infüzyonuna yanıt alınamadığında ise %82 oranında devam tedavisi olarak pentobarbital kullanıldığı görülmüştür (85). Rivera ve ark. ise üçüncü basamak tedavide midazolam infüzyonunu 0.2 mg/kg intravenöz bolus sonrası 0.05 mg/kg/saat ile başlayıp 2 mg/kg/saate kadar artırılabilceğini belirtmişlerdir (108). Rivera ve ark. çalışmasında midazolam infüzyonuna yanıt alınamayan hastalarda çoğunlukla (%82) pentobarbital tedavisi tercih edilmiş, Saz ve ark. çalışmasında da 27 hastadan yalnızca 1 tanesinde propofol infüzyonu tercih edilmişti (45, 108). Hertzog ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise propofolün hızlı ve kısa etkili olmasından dolayı sıklıkla tercih edildiği belirtilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da hastaların %61,6'sında üçüncü basamak tedavi gereksinimi olmuş ve literatürle uyumlu olarak en sık en midazolam infüzyonu (%59,3) kullanılmıştır. Onu takiben tiyopental %9,3 hastada kullanılması gerekmiştir.

Acil serviste ilk müdahaleleri yapıldıktan sonra SE nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların hastane yatış sürelerini birçok faktör etkilemektedir (yaş, nöbet süresi, komplikasyon vb.) (109, 110). Literatürde Tasker ve ark.'nın SE'li çocuklarda çok merkezli

prospektif olarak yaptığı çalışmada çocuk yoğun bakımda ortalama yatış süresi 10 (3-20) gün olduğu görülmüştür (85). Bir başka çalışmada da Sato ve ark. SE nedeni ile hastanede yatan çocukların hastanedeki ortalama yatış süresi 10 (4-19) gün olarak saptamıştır (111). Bizim çalışmamızda ise, hastalarının hastanedeki yatış süresi $21,4 \pm 41,4$ gün iken ortancası 9,5 (1,0-350,0) gündür. Bu, literatür ile benzerdir. Hastaların toplamda izlem süresi ortalaması ise $28,2 \pm 25,6$ ay iken ortancası ise 21,5 (0,2-118) aydır.

Çocuklarda SE sonrasındaki morbidite ve mortalite analizi yapıldığında, literatürde Saz ve ark.'nın yaptığı ve EPSEP protokolünün kullanıldığı çalışmada hastaların elektrolit ve kan şekerlerinin normal aralıkta olduğu ve hasta popülasyonunda ölüm bildirilmediği görüldü. Çalışmadaki hastaların prognozları değerlendirildiğinde ise febril SE hastaların hiçbirinde nörolojik hasar görülmezken, nörolojik hasar bildirilen tüm hastaların akut semptomatik etiyolojiye bağlı nöbetlerinin olduğu ve refrakter SE geçirdikleri bildirildi (45). Diğer etiyolojilere bağlı görülen refrakter SE'lu 4 hastada ise 1 yıllık izlemde herhangi bir nörolojik defisit bildirilmedi; erken ve gerçekleşmiş SE'lu hastaların hiçbirinde de nörolojik hasar izlenmedi (45). Bunun yanı sıra, Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise SE nedeni ile hastaneye yatırılan 134 hastanın izleminde mortalite oranı %3.0 olarak saptanmıştır (112). Ayrıca, Jafarpour ve ark.'nın 460 SE hastası ile birlikte yaptığı çalışmada da mortalite oranı %3.8 olarak saptanmış (94). Bizim çalışmamızda ise hastaların %17,4'ü eksitus olmuştur. Mortalite oranının fazla olması hastanemizin 3.basamak hastane olması ve kronik hastalıkları olan hastaların daha çok takip edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Status epileptikusun nörolojik sonucunu olumsuz etkileyebilecek önemli faktörler etiyoloji, nöbet süresi ve hastanın yaşıdır (31, 44, 45). Biz çalışmamızda mortaliteye etki edebilecek ek faktörler olarak çekilen ilk EEG'de anormal bulgu varlığı, kraniyal MR'da anormal bulgu varlığı, hastanede yatış süresi, 2. ve 3. basamak tedavi gerekliliği arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ancak anlamlı bir fark bulamadık. Bunun nedeni olarak hastaların altta yatan ek kronik sorunlarının mortaliteye sebep olmuş olabileceğini düşündük.

Hastaların %33,7'si tam düzelme, %29,1'i kısmi düzelme, %16,3'ü sekel ve %3,5'i kısmi düzelme ve sekel birlikteliği ile sonuçlanmıştır. Hastaların %45,8'inde epilepsi gelişmiş ve %77'si dirençli epilepsi ile sonuçlanmıştır. Hastaların %74,4'ünde gelişimsel/psikiyatrik komorbidite yok iken %17,4'ünde bilişsel gecikme, %2,3'ünde OSB, %2,3'ünde DEHB, %2,3'ünde konversiyon bozukluğu ve %1,2'sinde ise disleksi gelişmiştir. Bu tanımlar hekim gözlemi ve deneyimi ile koyulmuştur.

Biz bu çalışmayla bizim merkezimizde takip edilen status epileptikus tanılı çocukları inceledik. Çalışmamızın kısıtlılıkları; (1) çalışmamızın geriye dönük olması nedeni ile hasta verilerinde kayıp yaşanması en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır, (2) Tek merkezli olması nedeni ile de taburcu edilen bazı hastaların takibi yapılamadığından erken ve uzun dönem prognozları bilinmemektedir, (3) Hastaların status döneminde EEG monitorizasyon kayıtlarının gerçekleştirilememiş olması nedeniyle protokolde yer alan antiepileptik ilaç uygulamalarının etkinliği sadece klinik nöbet süresinin gözlenmesi ile gerçekleştirilmiştir, (4) genetik çalışma sınırlı hastada yapılabildiği için RSE ve SRSE gelişimi için genetik risk faktörleri değerlendirilememiştir, (5) pozitif bulunan genetik mutasyonlar sistem notlarından edinildiği için genetik tahlillerin hangi yöntemle çalışıldığı bilgisine ulaşamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma üçüncü basamak bir araştırma hastanesinin yaklaşık 8 yıllık deneyimini göstermektedir. Çocuklarda yaptığımız bu çalışmada EEG’de en sık jeneralize EEG anomalileri gözlenmiş, interiktal dönemde görülen periyodik deşarjların diğerlerine göre daha kötü sonuçlara yol açtığını düşündürmüştür, ancak mortalite ve prognoz üzerinde en önemli etkinin nöbet süresi olduğu görülmüştür. Status epileptikus tedavisinde ilk ilaç olarak IV midazolam kullanımının diğer benzodiazepinlere göre %82,4 oranında nöbet kontrolü sağlamıştır. Yine de bu sonuçların ileride yapılacak çok merkezli randomize kontrollü büyük çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Biz hastanemizde uygulanmaya başlayan devamlı EEG monitorizasyonunun gelecekte hasta yönetimine önemli katkısı olacağına inanıyoruz.

8. SONUÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda status epileptikus ile takipli 86 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, nöbet semiyolojisi, klinik bulguları, yapılan tedavileri, hastalığın gidişatı ve sonuçları dosya bilgilerinden incelenmiştir. Çalışmamızdan aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın 37'si (%43) kız ve 49'u (%57) erkekti.
2. Hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 54,3$ ay iken yaş ortancası ise 30,5 (0-208,0) aydı. %14'ü neonatal, %46,5'i süt çocuğu, %32,6'sı çocukluk çağı ve %7'si ise adölesan/genç erişkin döneminde idi.
3. Hastaların 24'ünde (%27,9) pozitif aile öyküsü vardı.
4. Olgularımızın çoğunun nöbet tipi jeneralize konvulsifti.
5. Hastaların %47,7'si nonrefrakter, %37,2'si refrakter ve %15,1'i süperrefrakter idi.
6. Hastaların %52,6'sında daha önceden epilepsi tanısı mevcuttu.
7. Tanıda ilk çekilen EEG'lerde en sık keskin ve/veya diken dalga (%25,6) görüldü, yayılım paternlerinde ise en sık diffüz anormalite (%31,4) saptandı.
8. İlk EEG'de periyodik deşarj olanların 24 saatten uzun süre nöbet geçirme oranı (%27,3) periyodik deşarjı olmayanların oranından (%13,5) anlamlı şekilde yüksek görüldü.
9. EEG bulgularının %17,4'ünde remisyon, %32,6'sı stabil, %3,5'inde progresyon ve %5,8'inde ise relaps görüldü.
10. Kraniyal MR bulguları değerlendirildiğinde anormal sonuçlanan bulgular arasında en yüksek oranda (%11,6) iskemik infarkt görüldü. İkinci sıklıkta %5,8 oranında hipokampusta anormal T2 sinyalizasyonu saptandı.
11. Etiyoloji grupları incelendiğinde en sık (%64) akut, akut etiyolojiler arasında da en sık (%65,4) enfeksiyon saptandı.

12. Tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde olguların %3,5'inde başvuruda nöbetin devam etmemesi nedeniyle hiç birinci basamak ilaç kullanılmamış iken, %54,7'sinde 1 doz ve %41,8'inde ise 2 doz birinci basamak ilaç kullanıldığı saptandı. Birinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla IV midazolam (%58,1) kullanıldığı görüldü.
13. İkinci basamakta ilk ilaç olarak en fazla fenitoin (%55,8), 2.sırada ise en sık levetirasetam (%20,9) uygulandığı saptandı.
14. İlk ilaç olarak fenitoin kullanılanların %35,4'ünde, levetirasetam kullanılanların %55,6'sında ve fenobarbital kullanılanların ise %80'inde nöbet kontrolü sağlanamamış ve ikinci antiepileptik ihtiyacı olduğu görüldü.
15. Üçüncü basamak tedavide infüzyon ilaç olarak en sık midazolam (%59,3) kullanıldığı görüldü.
16. İmmunomodulator olarak en fazla 6 hastada (%7) intravenöz immunglobulin (IVIG) ile birlikte pulse steroid kullanıldığı saptandı.
17. İzlemede ilk antiepileptik olarak levetirasetam en sık tercih edilirken (%44,2), %7 hastada idame antiepileptik kullanılmadığı görüldü.
18. Hastaların hastanede yatma süresi ortancası 9,5 (1,0-350,0) gün idi. Hastaların izlem süresi ortalaması $28,2 \pm 25,6$ ay iken ortancası ise 21,5 (2-118,0) ay olarak saptandı.
19. Hastaların %33,7'si tam düzelme, %29,1'i kısmi düzelme, %16,3'ü sekel ve %3,5'i kısmi düzelme ve sekel birlikteliği ile sonuçlandı. Hastaların %55,8'inde epilepsi gelişmiş ve bunların %77'si ise dirençli epilepsi ile sonuçlanmıştı. Mortalite oranı ise %17,4 olarak bulundu. Cinsiyetler arasında mortalite açısından fark saptanmadı.
20. Eksitus olanların nöbet süresi eksitus olmayanların süresinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,041$). Eksitus varlığı ve yaş arasında anlamlı farklılık görülmedi.
21. Hastaların %74,4'ünde gelişimsel/psikiyatrik komorbidite yok iken %17,4'ünde bilişsel gecikme, %2,3'ünde otizm spektrum bozukluğu (OSB), %2,3'ünde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), %2,3'ünde konversiyon bozukluğu ve %1,2'sinde ise disleksi geliştiği saptandı.

9. KAYNAKÇA

1. Karen J. Marcdante RMK, Abigail M. Schuh. Nelson Essential of Pediatrics. 9 ed2023. 707 p.
2. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. CNS Drugs. 2020;34(1):47-63.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.
4. Pathania V, Guglani V, Azad C, Jain S, Kaur R, Singh DK. Disability and Mortality in Convulsive Status Epilepticus in Children at 3 Months' Follow-Up: A Prospective Study from India. J Neurosci Rural Pract. 2022;13(2):211-7.
5. Briassoulis G, Stefanogianni C, Zaganas I, Raissaki M, Briassoulis P, Ilia S. Specific characteristics and current diagnostic and treatment modalities performance of super refractory status epilepticus in children: A comparative study. Eur J Paediatr Neurol. 2022;37:32-9.
6. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2.
7. Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Takeda H, Nishimura N, et al. Seizure prevalence in children aged up to 3 years: a longitudinal population-based cohort study in Japan. BMJ Open. 2020;10(9):e035977.
8. Sammon CJ, Charlton RA, Snowball J, Weil JG. The incidence of childhood and adolescent seizures in the UK from 1999 to 2011: A retrospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. Vaccine. 2015;33(51):7364-9.
9. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. Brain Dev. 2009;31(5):372-7.
10. Baykan B GrC, Gökyiğit A. Epilepsi, 2.Basım. In: EA Ö, editor.: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 279-308.

11. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(8):983-1004.
12. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med.* 2009;15(9):430-8.
13. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett.* 2009;453(3):162-5.
14. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):212.
15. Yaffe RB, Borger P, Megevand P, Groppe DM, Kramer MA, Chu CJ, et al. Physiology of functional and effective networks in epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(2):227-36.
16. Paluszkiewicz SM, Martin BS, Huntsman MM. Fragile X syndrome: the GABAergic system and circuit dysfunction. *Dev Neurosci.* 2011;33(5):349-64.
17. Dutta SS. What are NMDA Receptors? 2021 [
18. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.
20. Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(6):333-47.
21. Unver O, Keskin SP, Uysal S, Unver A. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish pediatric neurology clinic. *J Child Neurol.* 2015;30(6):698-702.
22. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.* 2004;19(4):271-4.

23. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.
24. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.
25. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*. 1989;30(1):94-106.
26. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*. 1995;36(9):866-72.
27. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
28. Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F, et al. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: a door-to-door survey. *Neurology*. 1999;53(9):2064-9.
29. Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, et al. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology*. 2001;20(4):237-41.
30. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure*. 2002;11(6):397-401.
31. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
32. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48(9):1652-63.
33. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 1997;38(8):907-14.

34. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74(8):636-42.
35. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-85.
36. Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology*. 2007;69(9):886-93.
37. Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2007;48(6):1133-7.
38. Sillanpaa M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(2):249-55.
39. Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia*. 2008;49(4):615-25.
40. Halawa EF, Draz I, Ahmed D, Shaheen HA. Predictors of Outcome of Convulsive Status Epilepticus Among an Egyptian Pediatric Tertiary Hospital. *J Child Neurol*. 2015;30(13):1736-42.
41. Tunik MG, Young GM. Status epilepticus in children. The acute management. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39(5):1007-30.
42. Sanjay P Singh SA, M Faulkner. Refractory status epilepticus. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17:32-6.
43. Shinnar S, Berg AT, Treiman DM, Hauser WA, Hesdorffer DC, Sackellares JC, et al. Status epilepticus and tiagabine therapy: review of safety data and epidemiologic comparisons. *Epilepsia*. 2001;42(3):372-9.
44. Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):89-95.

45. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, et al. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure*. 2011;20(2):115-8.
46. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
47. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29.
48. Eric T. Payne XYZ, Helena Frndova. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain*. 2014;137:1429-38.
49. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4):745-52.
50. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):111-22.
51. Watemberg N, Segal G. A suggested approach to the etiologic evaluation of status epilepticus in children: what to seek after the usual causes have been ruled out. *J Child Neurol*. 2010;25(2):203-11.
52. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19(3 Epilepsy):767-94.
53. Jayalakshmi S, Vooturi S, Sahu S, Yada PK, Mohandas S. Causes and outcomes of new onset status epilepticus and predictors of refractoriness to therapy. *J Clin Neurosci*. 2016;26:89-94.
54. Devinsky O, Nadi S, Theodore WH, Porter RJ. Cerebrospinal fluid pleocytosis following simple, complex partial, and generalized tonic-clonic seizures. *Ann Neurol*. 1988;23(4):402-3.
55. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia*. 2011;52(11):e185-9.

56. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
57. Laura Mantoan Ritter LN. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Practical Neurology*. 2021;21:119–27.
58. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)--The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:17-23.
59. Perin B, Szurhaj W. New onset refractory status epilepticus: State of the art. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(1-2):74-83.
60. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap*. 2005;34(7):417-20.
61. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-44.
62. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13.
63. Tharmaraja T, Ho JSY, Neligan A, Rajakulendran S. The etiology and mortality of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2023.
64. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, et al. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. *Seizure*. 2020;75:174-84.
65. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018;84(6):940-5.

66. Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):26-31.
67. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Kohler S, Walker MC. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(8):897-905.
68. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure.* 2019;68:72-8.
69. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10231):1217-24.
70. Trinka E, Kalviainen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure.* 2017;44:65-73.
71. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD001905.
72. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(16):1652-60.
73. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2070-6.
74. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1584-8.
75. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2013;54(8):1498-503.
76. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of

the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61.

77. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(3):683-94.
78. Isguder R, Guzel O, Ceylan G, Yilmaz U, Agin H. A Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children. *J Child Neurol.* 2016;31(9):1120-6.
79. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* 2008;38(6):377-90.
80. Reiter PD, Huff AD, Knupp KG, Valuck RJ. Intravenous levetiracetam in the management of acute seizures in children. *Pediatr Neurol.* 2010;43(2):117-21.
81. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10186):2135-45.
82. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10186):2125-34.
83. Donn SM, Grasela TH, Goldstein GW. Safety of a higher loading dose of phenobarbital in the term newborn. *Pediatrics.* 1985;75(6):1061-4.
84. Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology.* 2000;54(11):2188-9.
85. Tasker RC, Goodkin HP, Sanchez Fernandez I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, et al. Refractory Status Epilepticus in Children: Intention to Treat With Continuous Infusions of Midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):968-75.
86. Hertzog JH, Dalton HJ, Anderson BD, Shad AT, Gootenberg JE, Hauser GJ. Prospective evaluation of propofol anesthesia in the pediatric intensive care unit for elective oncology procedures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatrics.* 2000;106(4):742-7.

87. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2001;42(3):380-6.
88. Harrison AM, Lugo RA, Schunk JE. Treatment of convulsive status epilepticus with propofol: case report. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(6):420-2.
89. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem*. 2000;46(4):577-81.
90. van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology*. 2005;65(4):591-2.
91. Cobo NH, Sankar R, Murata KK, Sewak SL, Kezele MA, Matsumoto JH. The ketogenic diet as broad-spectrum treatment for super-refractory pediatric status epilepticus: challenges in implementation in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Child Neurol*. 2015;30(2):259-66.
92. O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, Mikati MA, Trescher WH, Byler DL, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):101-3.
93. Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, Geocadin RG, Kossoff EH. The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):519-24.
94. Jafarpour S, Hodgeman RM, De Marchi Capeletto C, de Lima MTA, Kapur K, Tasker RC, et al. New-Onset Status Epilepticus in Pediatric Patients: Causes, Characteristics, and Outcomes. *Pediatr Neurol*. 2018;80:61-9.
95. Kravljanac R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):584-90.
96. Sanchez Fernandez I, Vendrame M, Kapur K, Klehm J, Uysal S, Gedik M, et al. Comparison of pediatric patients with status epilepticus lasting 5-29 min versus ≥ 30 min. *Epilepsy Behav*. 2014;37:1-6.

97. Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, Trivisano M, Benvenga A, de Palma L, et al. Pediatric status epilepticus: Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. *Epilepsia*. 2019;60(12):2486-98.
98. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Rubinos C, Claassen J. Markers in Status Epilepticus Prognosis. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(5):422-8.
99. Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(2):157-63.
100. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67(8):931-40.
101. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65.
102. van Baalen A, Hausler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323-8.
103. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79(9):871-7.
104. Freilich ER, Zelleke T, Gaillard WD. Identification and evaluation of the child in status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(3):144-9.
105. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*. 1999;40(2):164-9.
106. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989;83(3):323-31.
107. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2103-13.

108. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med*. 1993;21(7):991-4.
109. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, Novy J, Faouzi M, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016;87(16):1650-9.
110. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2):205-10.
111. Sato K, Arai N, Takeuchi S. Status epilepticus severity score as a predictor for the length of stay at hospital for acute-phase treatment in convulsive status epilepticus. *J Clin Neurosci*. 2020;75:128-33.
112. Lu WY, Weng WC, Wong LC, Lee WT. The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsy Behav*. 2018;86:66-71.