



KRİTİK ÇOCUK HASTADA STATUS EPİLEPTİKUS PROTOKOLÜ

2024

HAZIRLAYANLAR

Doç.Dr.Serhan Özcan

Doç.Dr.Mutlu Uysal Yazıcı

Doç.Dr.Fulya Kamit

Uzm.Dr Feyza İnceköy Girgin

Doç.Dr.Pınar Yazıcı Özkaya

Doç.Dr.Çelebi Kocaoğlu

Prof.Dr.Resul Yılmaz

Prof.Dr.Eylem Ulaş Saz

Prof.Dr. Agop Çıtak

Türk Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Nörokritik Bakım Çalışma Grubu

© 2024 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
İzin alınmadan kopyalanamaz, kullanılamaz.

DİKKAT: Bu protokolde yer alan bilgiler bir hekimin profesyonel görüşünün yerine geçmez; tanı veya tedavi için tek başına kullanılamaz; sadece genel bilgi amacıyla verilmektedir.

İçindekiler:	Sayfa No:
1 Status Epileptikus Tanımı ve sonuçları	5
2 Febril Nöbet ve Febril Status Epileptikus	7
3 Status epileptikus yönetimi	7
4 Havayolu Solunum ve Dolaşım Sağlanması	9
5 Status Epileptikus birinci basamak tedaviler	10
6 Status Epileptikus ikinci basamak tedaviler	11
7 Status Epileptikus üçüncü basamak tedaviler	13
8 Refrakter Status Epileptikus	17
9 Refrakter Status Epileptikus İmmünomodülatör Tedaviler	20
10 Plazmaferez, IVIG, Ketojenik Diyet	22
11 Kaynaklar	25

Tablolar

Sayfa No:

Tablo-1. Status epileptikus Kavramsal Tanımı	5
Tablo-2. Çocuk Hastalarda Konvülsif Status Epileptikus'un Görölme Nedenleri	8
Tablo-3. Birinci Basamak Status Epileptikus Tedavisinde Kullanılan Antikonvülsanlar	10
Tablo-4. İkinci Basamak Status Epileptikus Tedavisinde Kullanılan Antikonvülsanlar	14
Tablo-5. RSE-FIRES nedeniyle takip edilen hastalarda yapılması gereken tanısal çalışmalar	15
Tablo-6 RSE-SDSE tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar	16
Tablo-7: Refrakter Status Epileptikus Tedavisinde Yüksek Doz Midazolam Titrasyonu	19
Tablo-8: RSE-SDSE tedavisinde kullanılan immünmodölatör ajanlar	22

1.1.Tanım

Nöbet, merkezi sinir sisteminin paroksizmal bir bozukluğudur ve kortikal nöronların aşırı hipersenkronize deşarjından oluşur. Status epileptikus ise sık görülen bir pediatrik nörolojik acildir, hızlıca tanınması ve müdahale edilmesi gerekmektedir. “...boynu sola dönüyor, elleri ve ayakları gergin ve gözleri kocaman açık ve ağzından köpük bilinci olmadan akıyor” Binlerce yıl önce Antik Mezopotamya yazıtlarında anlatılan bu durum Status Epileptikus’tur. (1) Status epileptikus (SE) yıllık 25.000-50.000 çocuğu etkilemekte olup, % 40 oranında 2 yaş altındaki çocuklarda saptanmaktadır. 1970 ve 1981 yıllarında nöbet sınıflaması ve status epileptikus raporlarını yayınlamış olan Uluslararası Epilepsi Birliğinin 2015 yılında Status epileptikus tanımlamasını değerlendirmek amacıyla toplandı. İki operasyonel zaman boyutu tanımlanmıştır. Zaman noktası “t1”, tedavinin ne zaman başlatılması gerektiğini gösterir. Zaman noktası “t2” ise uzun vadeli sonuçların ne zaman görülebileceğini göstermektedir. Yeni tanımlamada SE nöbetin sonlandırılmasını sağlayan mekanizmaların başarısızlığı veya anormal derecede uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlatılması durumu olarak tanımlanmıştır (t1 zaman noktasından sonrası). Status epileptikus nöbetin tipi ve süresine bağlı olarak (t2 zaman noktasından sonra) nöronal ölüm, nöronal hasar gibi uzun dönem sonuçlara neden olabilmektedir. Uluslararası Epilepsi Birliği konvulsif SE için anormal uzamış nöbet süresi t1 için **5. dakika**, uzun dönem etkilerin görülmesi riskinin arttığı süre t2 için ise **30.dakikayı** belirlemiştir (3). Bu zaman noktaları Status epileptikusun tedavinin ne zaman ve nasıl başlanacağı konusunda uzun dönemde oluşacak kötü sonuçları azaltmak ve klinik etkileri belirlemek amacıyla kullanılır (Tablo-1) (4).

Tablo-1, Status Epileptikusun Kavramsal tanımı

SE tipi	Zaman noktası 1 (t1) (nöbetin muhtemel uzun süreli olacağı nokta)	Zaman noktası 2 (t2) (nöbetin muhtemel uzun süreli hasara neden olacağı nokta)
Tonik-Klonik	5 dakika	30 dk
Bozulmuş bilinçle birlikte fokal nöbet	10 dakika	>60 dakika
Absans	10-15 dakika	Yetersiz veri

SE: Status Epileptikus

Refrakter SE; farklı etkiye sahip çoklu birinci ve ikinci basamak tedavi uygulamasına rağmen devam eden nöbet aktivitesidir. Bu hastalarda klinik ve elektrokonvulsif nöbet saatlerce devam edebilmektedir. Bu hastalar 24 saat sürekli elektroensefalografi monitörizasyonu yapılabilen çocuk yoğun bakım ünitelerinde çocuk nöroloji ve çocuk yoğun bakım uzmanı ile birlikte takip edilmelidir. Sürekli elektroensefalografi monitörizasyonu ile tedavi nöbet supresyonu veya burst-supresyon sağlayacak şekilde titre edilmelidir (5).

Süper refrakter SE; 24 saat veya daha uzun süre devam eden SE olarak tanımlanmıştır. Anestezinin azaltılması veya geri çekilmesi sırasında oluşan nöbetler de süper refrakter SE olarak değerlendirilmelidir (5).

Konvulsif olmayan SE gizli, klinik veya non-konvulsif nöbetlerin görüldüğü ve çoğunlukla hastaların konvulsif SE nedeniyle yoğun bakım izlemi sırasında saptanmaktadır. Tedavilerin sedatif etkilerine bağlı oluşan post-iktal stupor veya komanın sürekli EEG monitörizasyonu olmadan non-konvulsif nöbetlerden ayırt edilmesi mümkün değildir. Elektrografik nöbetler kontrol altına alınmış nöbeti olan hastaların yaklaşık % 15'ine varan oranda görülmüştür (5).

1.2.Status Epileptikus morbidite ve mortalite:

Status Epileptikusa bağlı mortalite % 3'e varan oranda olabilmektedir. Mortalite ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hindistan'dan yapılan 94 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada mortalite % 28'e varan oranda görülmüştür (6). Bu çalışmada nöbet süresi >60 dk, mekanik ventilatör ve vazopressör ihtiyacı risk faktörü olarak saptanmıştır. Kore'den yapılan yeni başlangıçlı 33.000 SE hastasının değerlendirildiği ve yaklaşık 7000 çocuk hastanın da dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada pediatrik hastalarda 30 günlük mortalite % 1,8 iken; bir yıllık mortalite % 4,6 olarak bulunmuştur (7). Artan yaş, refrakter nöbet varlığı ve status epileptikus nedeninin akut nedenlere bağlı olması kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır (7). Ülkemizden yapılan çocuk yoğun bakımda takip edilen 100 SE hastasının değerlendirildiği çalışmada mortalite %10 olarak bulunmuştur (8). Status epileptikus nedeniyle izlenen çocuklarda epilepsi riski %13-%74 oranında görülebilmekle birlikte status epileptikus sonrasındaki 4 yıl süresince yeni bir SE görülme oranı % 20'ye varan oranda gelişebilmektedir. Yapısal veya metabolik bozukluğu olan hastalarda tekrar etme oranı en yüksektir (5).

1.3.Febril nöbet ve febril status epileptikus

Febril nöbetler 6 ay-60 ay arasındaki vücut ısısı 38°C ve daha yüksek olan çocuklarda (en çok 12-18 ay arasında) oluşan nöbetlerdir. Febril nöbet daha önceden nöbet öyküsü olmayan çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik hastalık varlığı olmadan gelişen nöbetlerdir. Basit febril nöbet atak sırasında ateşi olan hastada jeneralize tonik klonik biçimde olan, 15 dakikayı geçmeyen febril nöbet türüdür. Basit febril nöbet çoğunlukla ilk 24 saatte tekrar etmez. Kompleks febril nöbet ise 15 dakikadan uzun süren ve/veya fokal ve/veya ilk 24 saatte tekrarlayan nöbetleri tanımlar. Febril status epileptikus ise 30 dakikadan uzun süren febril nöbeti tanımlar. Çoğu basit febril nöbetin postiktal dönemi kısadır ve çocuğun davranış ve bilinci kısa sürede normal düzeye geri döner. Febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu (Febrile infection-related epilepsy syndrome-FIRES) çoğunlukla 5 yaşında büyük erkek çocuklarda görülmekte ve enfeksiyon bağlantılı olduğu düşünülmekle birlikte bu hastalarda enfeksiyöz ajan saptanmaz. Bu hastalarda önceden görülen klinik olmamakla birlikte tedavisi zor bir epilepsi gelişmektedir (9).

2.1.Status epileptikus yönetimi

Status epileptikus hızlı ve doğru bir şekilde yönetilmesi gereken nörolojik bir acildir. Çeşitli nedenlerle görülebilmektedir (Tablo-2). Status epileptikus sonuçları altta yatan nedene bağlı olmakla birlikte nöbet süresi önemlidir. Zamanında ve uygun müdahale spesifik farmakolojik müdahaleden daha önemlidir. (10)

Tablo-2, Çocuk hastalarda konvulsif Status Epileptikus'un sık görülme nedenleri

Akut patoloji
○ Akut semptomatik • Akut santral sinir sistemi enfeksiyonu (menenjit, ensefalit) • Anoksik hasar • Metabolik dengesizlik (hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi) • Travmatik Beyin hasarı • İlaç ilişkili ▪ Antiepileptik uyumsuzluğu veya geri çekilmesi ▪ Antiepileptik doz aşımı ▪ Antiepileptik dışı ilaç doz aşımı ○ Uzamış febril nöbet
Dolaylı patoloji
○ Serebral disgenezi ○ Perinatal hipoksik iskemik ensefalopati ⊖ Progresif nörodejeneratif hastalıklar ○ Önceden olan beyin hasarı (menenjit, inme, travma)
İdiyopatik/kriptojenik

Akut konvulsif status epileptikusta tedavide şu hedefler sağlanmalıdır:(10)

- 1.) Havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması (gerekli ise sıvı resüsitasyonu yapılması)
- 2.) Nöbeti durdurmak ve tekrar etmesini önlemek
- 3.) Refrakter status epileptikusun yönetimi
- 4.) Hayatı tehdit edici lezyonları tanımak ve gerekli girişimleri yapmak (hipoglisemi, menenjit, kafa içi yer kaplayan lezyon v.b.)

Çoğu nöbet (yaklaşık % 75 oranında) ilk 5 dakika içinde dursa da acil veya yoğun bakıma kabulünde nöbeti olan hastanın 5 dakikadan uzun süre nöbet geçirdiği varsayılmalıdır. Çoğu hastaya uygulanan ilk müdahale evde bulunan aile üyeleri veya ilk müdahaleye gelen sağlık personeli tarafından antiepileptik tedaviler uygulanmaktadır, bu durum SE hastalarının acil başvurularında solunum depresyonu gelişmesine neden olabilmektedir (5).

2.2. Havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması

Status epileptikus nedeniyle sağlık merkezine başvuran hastanın ilk olarak havayolunu açıklığı değerlendirilmeli, destek oksijen tedavisi uygulanmalı ve solunumu değerlendirilmelidir. Hipoksemi çoğunlukla vardır. Hastaya uygun pozisyon verilmeli ve aspirasyonla kolay erişilebilen sekresyonlar aspire edilmelidir. Aspirasyondan sonra hasta yeniden konumlandırılıp, gereklilik varsa baş geri-çene yukarı veya çene itme manevraları ile hava yolu açılmalıdır. Hastaya % 100 oksijen uygulanmalı ve hasta monitörize edilmelidir. Akut bilinç bozukluğu veya ciddi nöromüsküler zayıflığı olan hastada yeterli glossofaringeal kas tonusu sağlanamayacağı için hava yolu kapanabilir. Bu hastalarda uygun boyutta orofaringeal veya nazofaringeal havayolu (airway) kullanılmalıdır. Hastada solunum depresyonu bulguları varsa veya oksijen satürasyonu % 100 oksijen tedavisine rağmen % 90'ın altında ise balon maske ile ventilasyon düşünülmelidir (5). Bazı hastalarda entübasyon sırasında nöromüsküler kas blokajı kullanma gerekliliği olabilmektedir. Bu hastalarda kısa yarı ömürlü nöromusküler blokaj ajanları kullanılmalıdır. Nöromusküler blokaj ajanları kullanılan hastalarda nöbetin motor bileşeni durmakla birlikte beyindeki elektrografik nöbet aktivitesi devam etmektedir. Nöromusküler blokaj ajanlarının sürekli infüzyonun olarak uygulanması gereken durumlarda sürekli EEG monitorizasyonu ile hasta takip edilmelidir (5).

Taşikardi ve hipertansiyon nöbet geçiren hastalarda gözlenir. Nöbet durduktan sonra kan basıncı ve nabız yaşa göre normal aralığa döner. Bradikardi, düşük perfüzyon bulguları ve hipotansiyon kötü bulgulardır. Hipoksiye bağlı olabilir ve bu hastalarda balon maske ile ventilasyona başlanıp hasta endotrakeal entübe edilmelidir. Hastaya en az iki damar yolu açılmalıdır. Hızlı bir şekilde kan şekeri bakılmalıdır. Hastanın kan şekeri <60 mg/dl ise 0,5 gr/kg'dan dekstroza uygulanmalıdır. Varsa santral yoldan %25'lik dekstroza 2 ml/kg veya %10'luk dekstroza 5 ml/kg periferik yoldan uygulanmalıdır. Kan şekeri her 5 dakikada bir yeniden bakılmalı ve hipoglisemi devam ediyorsa bolus tekrar edilmelidir (5).

Taşikardi, soğuk ekstremiteler, uzamış kapiller dolum, zayıf nabızlar ve idrar çıkımında azalma düşük kardiyak debiyi göstermektedir. Dolaşım bozukluğu bulguları olan hastalarda intravenöz veya intraosseöz yoldan uygun izotonik sıvı replasmanı 20 ml/kg'dan yapılmalıdır. Hastanın ateşi yüksek ise müdahale edilmelidir. Parasetamol 10-15 mg/kg maks: 500 mg iv / rektal yoldan verilebilir (11).

2.3.Birinci basamak tedaviler

Benzodiazepinler birinci basamak ilk kullanılacak ilaç grubudur. Benzodiazepinler damar yolu açılana kadar diğer yollardan da uygulanabilir. Birinci basamak tedaviler hastane öncesinde uygulanabilir. Hastane öncesi tedavi seçenekleri: intramüsküler, intranazal ve bukkal midazolam; rektal diazepamdır (Tablo-3). Damar yolu olmayan bir yaşımdan büyük ve/veya 13 kg üstünde konvulsiyonu olan çocuk hastada intramüsküler midazolam birinci seçenektir (12). Bir yaşımdan küçük veya 13 kg altında ve damar yolu olmayan hastanın konvulsiyon tedavisinde ise rektal diazepam birinci seçenek tedavidir (12). Damar yolu açılan hastada birinci sıradaki tedavi seçeneği intravenöz diazepamdır (12). Doz tekrarı verilmesi gerekirse damar yolu olan hastaya tekrar intravenöz diazepam uygulanmalıdır (12).

Tablo-3, Birinci basamak Status epileptikus tedavisinde kullanılan antikonvulsanlar

İlaç ve uygulama yolu	Doz	Maksimum doz	Uygulama hızı	Doz tekrarı	Riskler
Midazolam					
• İntramusküler	0,2 mg/kg	10 mg		İlk dozdan 5 dakika sonra devam eden nöbette	Hipotansiyon, solunum depresyonu, sedasyon
• Bukkal	0,5 mg/kg	10 mg			
• İntranazal	0,2 mg/kg	10 mg (Her bir burun deliğine 5 mg)			
Diazepam					
• IV, IO	0,3 mg/kg	5 mg (<5 yaş) 10 mg (≥5 yaş)	2 dakikadan uzun	İlk dozdan 5 dakika sonra devam eden nöbette	Hipotansiyon, solunum depresyonu, sedasyon
• Rektal	0,5 mg/kg	20 mg			

Bütün benzodiazepinler gama amino bütirik asitin (GABA) nöroinhibitör etkisini güçlendirerek etki gösterir. Midazolam, lorezepam ve diazepam arasındaki temel fark farmakokinetik özelliklerinin farklı olmasına bağlıdır. Yarı ömrü 1-4 saat olan midazolam en hızlı metabolize

edilendir. Üç benzodiazepinin de metabolizmaları sitokrom p450 bağı izoenzimler üzerinden olmaktadır. Yenidoğanda enzim aktivitesi en düşük düzeyde iken 2-3 yaşta normalin üstünde enzim aktivitesi görülür 4 yaşında tekrar erişkin düzeyine iner. İnfant yaş grubunda olan çocuklarda tekrarlayan dozlar dikkatle uygulanmalıdır (1).

2.4.İkinci basamak tedaviler

Geleneksel olarak 1 yaş altı fenobarbital 1 yaş üstü fenitoin kullanımı yeni ilaçların kullanıma başlamasıyla değişmiştir. Levetirasetam, valproik asit ve lakozamid daha sık kullanılmaya başlayan yeni nesil ilaçlardır. Bununla birlikte Amerika’da randomize kör çalışmada 384 benzodiazepin dirençli nöbeti olan hastada levetirasetam, fenitoin ve valproik asit etkinlik düzeyleri ve yan etkileri bakımından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (13). İkinci düzey SE’da kullanılan ilaçlar Tablo-3’te verilmiştir.

Fosfenitoin ve fenitoin SE tedavisinde sık kullanılan antiepileptiklerdendir. Her iki antiepileptikte nöronal membranı stabilize ederek etki eder. Her iki ilacında terapötik etkisi yaklaşık 20. dakikada ortaya çıkar. Fosfenitoin çoğu ilaçla verilebilirken ve fenitoinden daha aza hemodinamik bozukluk yapmasına rağmen dikkatli verilmelidir. Fosfenitoinin ekstrevasiyon durumunda fenitoin kadar zararlı etkisi yoktur. Bununla birlikte fosfenitoinin daha pahalı olması ve etkinlik açısından üstünlüğü olmaması nedeniyle fenitoin kullanımı yaygındır. Fenitoin sık kullanımına rağmen ilaç ilişkili nöbetlerin durdurulmasında etkin değildir (5).

Fenobarbital çoğunlukla yenidoğanın nöbeti ve SE için kullanılan bir antiepileptiktir. Potansiyel yan etkileri solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi ve uzamış sedasyondur. Benzodiazepinlerle kullanıldığında solunum depresyonu etkisi nedeniyle entübasyon gerekliliği olabilmektedir. Uzamış sedasyon etkisi nedeniyle nörolojik değerlendirmeyi bozduğu için fenitoin ve fosfenitoinden daha geri plandadır (5).

Levetirasetamın tüm nöbet türleri üstüne etkinliği, düşük yan etki oranı, düşük protein bağlanma oranı ve karaciğerden sınırlı metabolizması nedeniyle sık tercih edilen bir ajandır. Oral ve intravenöz kullanıma rağmen intramüsküler uygulama da güvenle ve yüksek biyoyararlanımla uygulanmaktadır. İntramüsküler zirve etkisi 2 saatte ortaya çıkmaktadır. Status epileptikuslu hastalarda levetirasetam uygulanmasının güvenli kullanımı ve etkinliği nedeniyle hastane öncesi tedavide rol alabileceği düşünülmektedir (1).

Sodyum valproat sodyum kanallarını, potasyum kanallarını ve GABA aktivitesini düzenleyerek etkindir. Valproik asit kullanımında temel çekince nadir ama ağır yan etkileri hepatotoksisteye bağlı karaciğer yetmezliği, pansitopeni ve hiperamonyemidir. Mitokondrial hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (1).

Piridoksin (Vitamin B6) beyinde GABA sentez ve metabolizmasında kullanılan glutamik asit dekarboksilaz ve GABA transaminaz enzimlerinin kofaktörüdür. Piridoksin eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Çoğunlukla yenidoğan ve infant döneminde görülmekle birlikte 30 aya kadar olan çocuklarda görülebilmektedir. Piridoksin eksikliği olan hastalarda diğer konvansiyel antiepileptiklere dirençli nöbetler görülebilmektedir. Bu hastalar pridoksine hızlı ve dramatik yanıt vermektedir (5). Diğer nöbet nedenleri ekarte edildikten sonra piridoksin 100 mg intravenöz uygulanabilir. Piridoksin mümkünse EEG monitorizasyonu ile uygulanmalıdır. EEG’de düzelme görülmesi piridoksin eksikliğini akla getirmektedir (14).

Tablo-4, İkinci basamak Status epileptikus tedavisinde kullanılan antikonvulsanlar

İlaç uygulama yolu	ve	Doz	Maksimum doz	Uygulama hızı	Doz tekrarı	Riskler	Öneriler
Fenitoin							
• IV, IO, IM	20 mg/kg	1000 mg	1 mg/kg/dk dozun üstünde uygulanmalıdır. (Sadece % 0,9 NaCl ile hazırlanmalıdır.)	Doz yetersiz olursa 5 mg/kg'dan tekrarlanır	Hipotansiyon, bradikardi, aritmi, gelişirse ekstravazasyon hasarı	Fosfenitoinle verilmemeli, İlaç bağlı nöbetlerde verilmemeli	
Fenobarbital							
• IV, IO	20 mg/kg	1000 mg	1 mg/kg/dk dozun üstünde uygulanmalıdır. (% 0,9 NaCl veya %5 dekstroz ile hazırlanmalıdır)	Solunum depresyonu, Hipotansiyon, uzamış sedasyon	<6 ay, febril status ve idame tedavisi fenitoinle olan hastada en iyi 2. seçenek		

Levetirasetam						
• IV, IO, IM	60 mg/kg	3000 mg	5-15 dk üstünde verilmelidir (% 0,9 NaCl veya %5 dekstroz ile hazırlanmalıdır ve 15-50 mg/ml derişimde olmalıdır.)			Psikoz
Valproik asit						
• IV, IO	30 mg/kg	3000 mg	5 dk üstünde verilmelidir. (% 0,9 NaCl veya %5 dekstroz ile hazırlanmalıdır)	10 mg/kg'dan ek doz yapılabilir.		Karaciğer yetmezliği, mitokondrial hastalık varlığı, <2 yaş altı hasta

2.5. Üçüncü basamak tedaviler

Refrakter status epileptikusun (RSE) bir tanımı antikonvulsif tedaviye rağmen 1 saati aşkın süredir devam eden nöbetlerdir. Diğer bir tanımlamada iki grup antikonvulsif tedavi -Bir tanesi benzodiazepin grubu olmayan ilaç- uygulanmasına rağmen nöbetin devam etmesi durumudur (5). Bu hastalar komplikasyon, uzun hastane yatışı ve mortalite açısından risk altındadır.

Konvansiyonel antiepileptiklerin RSE tedavisinde düşük etkinliği olmasına rağmen topiromat, levetirasetam ve karbamazepine gibi ilaçlara atak sırasında devam edilmelidir. RSE tedavisinde daha yüksek dozlar veya daha potent ajanlar kullanılmalıdır. Tedavi seçenekleri yüksek doz benzodiazepin, kısa etkili barbitüratlar, valproik asit, ketamin, lidokain ve inhalasyon anestezi ajanlarıdır (5). Bu noktada ilaçla komaya sokulan hastaların kardiyopulmoner yetmezlik ve metabolik dengesizlikler olabilir. Burada multidisipliner çalışma gereklidir. Çocuk nöroloji uzmanı tanısal anlamda hasta yönetimine liderlik etmeli; tedavi seçimi ve ilaç etkileşimleri açısından rehber olmalıdır. Çocuk yoğun uzmanı gerekli solunum ve dolaşım destek tedavileri,

metabolik bozuklukların yönetimi, koma ve anestezi durumlarının güvenli indüksiyonunu sağlamalıdır (5).

Günümüzde RSE yönetimini belirlemek için gereken yüksek kaliteli çalışmalar kısıtlıdır. Bu yüzden yönetimde ve tedavi hedeflerinde farklılıklar oluşmaktadır. Kısmen bu nedenle RSE tedavisi alan hastaların % 15-35 oranında tedavi yanıtı yeterli olmaz ve bu hastalar süper dirençli status epileptikus gelişir. Süper dirençli status epileptikus anestezi ajan kullanılmasına rağmen nöbet aktivitesinin 24 saatten uzun sürmesi veya anestezi ilaç kesilme aşamasında devam eden nöbet aktivitesidir (15).

Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus tanımı ise epilepsisi veya ilişkili nörolojik hastalığı olmadan, tanımlanabilir akut yapısal, toksik ve metabolik bozukluğu olmadan ortaya çıkan refrakter status epileptikuslu hastaları tanımlamada kullanılır. Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus bir alt kategorisinde tanımlanan febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu olarak okul yaş gurubu çocuklarda tanımlanmıştır. Bu hastalar çoğunlukla status epileptikustan 24 saat ila 2 hafta öncesine kadar ateşli enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bu hastalarda görülen status epileptikus ateşle veya ateşsiz olarak prezante olabilmektedir. Bu sendromların etyolojisi bilinmemektedir (14).

Klinik prezentasyonu çoğunlukla konvulsif status epileptikus veya bilinç bozukluğu ile beraber fokal SE'dir. Diğer bulgusu ile nonkonvulsif SE'dir. Her ne kadar konvulsif SE sıklıkla NCSE'ye evrilirse de bu iki fenotip arasındaki farkı terapötik yaklaşımlar ve sonuçları farklı olduğu için ayırt etmek çok önemlidir. Hastanın NKSE olması daha sıklıkla tedaviye dirençlilik ve kliniğin gecikmeli tanınmasıyla ilişkilidir.

Refrakter status epileptikus nedeniyle izlenen çoğu hastada yapısal beyin hasarı, metabolik bozukluk ve/veya serebral hipoksemi durumu vardır. Refrakter status epileptikus nedeniyle izlenen hastanın değerlendirilmesi esnasında yapılacak tanısal çalışmalar Tablo-5' de verilmiştir.

Tablo-5, RSE-FİRES nedeniyle takip edilen hastalarda yapılması gereken tanısal çalışmalar

KLİNİK DEĞERLENDİRME

- Daha önce göz önüne alınmamış patolojiler açısından değerlendirme; meningoensefalit, sepsis, FİRES, demiyelinizan hastalık, toksikoloji
- Kortikal malformasyon, nörokutanöz sendromlar, otoimmün hastalıklar, monogenik epileptik ensefalopatiler, metabolik hastalık, kromozomal anomaliler açısından detaylı inceleme
- Oftalmik değerlendirme

DAHA ÖNCE DEĞERLENDİRİLMİYEN LABORATUAR PARAMETRELERİ

- İnflamatuvar belirteçler: CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, von Willebrand faktör antijeni
- Enfeksiyöz ajanlar: bakteri,fungal veya viral kültürler ve seroloji testleri
- Oligoklonal bant
- Otoantikör testleri, nöronal veya iyon kanal antikörleri

KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME

- Godoliumlu, difüzyon kranyal manyetik rezonans görüntüleme, MR anjiyografi

BOS analizi

- BOS: glukoz, protein düzeyi ve hücre sayımı
- Bakteri,fungal veya viral kültürler ve seroloji testleri
- Oligoklonal bant
- Otoantikör testleri, nöronal veya iyon kanal antikörleri

Beyin biyopsisi

- MR anjiyografide mikrovasküler vaskulit bulguları saptanması halinde

BOS: Beyin omurilik sıvısı; FİRES: Ateş ilişkili refrakter status epileptikus; RSE: Refrakter status epileptikus

Sürekli elektroensefalografi monitörizasyonu Refrakter Status Epileptikus ve Süper Dirençli Status Epileptikus(SDSE)’un tanı ve yönetiminin temelidir. Sürekli EEG monitörizasyonu konvulsif olmayan nöbetlerin durdurulması ve burst-supresyonun sağlanmasında yardımcı olur. Farmakolojik komanın indüksiyonunda ve ilaçların geri çekilmesi sırasında geçirilen fark edilemeyen nöbetlerin saptanmasında da faydalıdır. Sürekli EEG monitörizasyonu RSE/SDSE’nin ilk yönetimi ve tanısında önemli bir yer tutsa da yapılan pediatrik çalışmaların

hepsinde RSE/SDSE yönetiminde sEEG monitörizasyonu yoktur. Bu durum sEEG monitörizasyonu hakkındaki pediatrik çalışmaların büyük kısmında klinik sonuçları genelleştiremeyi ve çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını büyük ölçüde sınırlamaktadır.

Refrakter status epileptikus, SDSE, NORSE ve FİRES olan hastalarda tedavi hedefi klinik ve elektrografik nöbetleri kontrol altına almaktır. Bu bakımdan dört paralel terapötik stratejinin ele alınması gerekir (5):

- 1.) İmmünoterapi endikasyonu var mıdır?
- 2.) İnfüzyon olarak verilen antiepileptik tedavilerin ve anestezi ajanlarının artırılma hiyerarşisi nedir?
- 3.) Ketojenik diyet başlanmalı mıdır?
- 4.) Hastanın cerrahi tedavi endikasyonu var mıdır?

Refrakter status epileptikus tedavisinde farmakoterapi düzey 2 tedavilerin (fenitoin, levetirasetam, fenobarbital, valproik asit) ek doz boluslarının yapılması veya sürekli EEG monitörizasyonu ile sürekli anestezi ajan infüzyonu ile medikal olarak oluşturulan koma ile mümkündür. Bazı hastalar düzey 2 ilaçların ek doz boluslarından fayda görürken bazıları sürekli infüzyon olarak verilen anestezi ajanlardan fayda görmektedir. Refrakter status epileptikus tedavi yönetiminde tedaviye yön verecek kesin hasta kriterleri bulunmamaktadır (16). Standart tedavi protokolü oluşturulmadığı için sürekli EEG monitörizasyonunda elektrografik nöbetin durdurulması veya burst-süprasyonun sağlanana kadar tedavi dozu titre edilmelidir. Yirmi dört 48 saat süreyle nöbet kontrol altına alınana kadar doz titre edilmelidir. Bundan sonra ise ilaç dozu kademeli azaltılmalıdır (16). Refrakter Status Epileptikus ve SDSE tedavilerinde kullanılacak ilaçlar Tablo-6 da gösterilmektedir (17).

Tablo-6, RSE/SDSE tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

İlaç	Etki Mekanizması	Dozu	Yan etkiler	Klinik noktalar	önemli
Midazolam	GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülasyonu, Klor kanalı açılma	Başlangıç yükleme dozu 0,2 mg/kg, İnfüzyon hızı:0,05-2 mg/kg/saat. İnfüzyon altında ani nöbet varlığı: 0,1-0,2 mg/kg bolus,	Hipotansiyon, solunum depresyonu	Uzamış taşifilaksi birikimi	kullanım ve ilaç

	frekansında artış	İnfüzyon 0,05-0,1 mg/kg/saat artırılır.		
Tiyopental	GABA reseptör aktivasyonu, klor kanalı açıklık süresinde artış, NMDA reseptör inhibisyonu, Klor, kalsiyum, potasyum iyon kanal iletkenliklerind e değişkenlik	2-7 mg/kg, infüzyon hızı ≤ 50 mg/dk. İnfüzyon hızı:0,5-5 mg/kg/saat. İnfüzyon altında ani nöbet varlığı: 1-2 mg/kg bolus, İnfüzyon 0,5-1 mg/kg/saat artırılır.	Hipotansiyon , kardiyak ve solunum depresyonu	Mekanik ventilasyon ihtiyacı, infüzyon EEG’de burst-süpresyon sağlanmalıdır.
Propofol	Klor kanal iletkenliği, GABA-A reseptör aktivasyonu	Başlangıç yükleme dozu 1-2 mg/kg, İnfüzyon hızı:20 mcg/kg/dk. 5-10 mcg/kg/dk dozlarla titre edilir. >65 mcg/kg/dk doz üstünde dikkatli kullanılmalıdır. İnfüzyon altında ani nöbet varlığı: 5 dakikada bir İnfüzyon 5-10 mcg/kg/dk artırılır.	Propofol infüzyon sendromu, hipotansiyon, kardiyak ve solunum depresyonu	Mekanik ventilasyon ihtiyacı, Çocukta, metabolik asidoz varlığında, hipertrigliseridemi varlığında, mitokondrial hastalık varlığında uzamış infüzyon relatif kontraendikasyondur , İKB düşürür, Steroid ve katekolaminle dikkatli kullanılmalıdır.
Ketamin	Yarışmasız NMDA glutamat	Bolus:0,5 -3 mg/kg İnfüzyon dozu: 1-10 mg/kg/saat	Taşikardi, hipertansiyon ,	İKB artışı olan hastada rölatif kontrendikasyondur.

	reseptör			Ketamin	enzim
	antagonistidir,			uyarıcı	ve
	nöron			inhibitörüdür.	
	uyarılabilirliğin				
	i azaltır				
İnhale	GABA-A	%	1-5	Vazopressör	Yüksek nöbet tekrar
anestezik-	reseptör	konsantrasyonda		ihtiyacı olan	oranı
İzofluran-	aktivitesini	uygulanmalıdır.		hipotansiyon,	
	artırır,	EEG		atelektazi,	
	Yarışmasız	monitorizasyonund		paralitik	
	NMDA	a bürst-süpresyon		ileus,	
	glutamat	sağlanmalıdır.		enfeksiyon,	
	reseptör			derin ven	
	antagonistidir			trombozu	
İKB: İntrakraniyal Basınç; GABA: Gama amino bütirik asit; NMDA: N-metil D-aspartat; RSE: Refrakter Status Epileptikus; SDSE:Süper Dirençli Status Epileptikus					

Refrakter status epileptikus nedeniyle sürekli anestezik infüzyon tedavisinin azaltılma döneminde olan bir hastada nöbet tekrar görülürse bu duruma süper dirençli SE denir. Bu noktadan sonra daha yüksek doza çıkılarak, ek infüzyonlar tedaviye eklenerek veya intravenöz verilemeyen oral antiepileptiklerle hastanın tedavisine devam edilir (16).

Status epileptikus nedeniyle infüzyon tedavisi alacak bir hastaya ilk basamakta çoğunlukla midazolam infüzyonu başlanır. Sonrasında ise midazolam başarısızlığında ketamin veya pentobarbital infüzyonu uygulanır. Midazolamın eliminasyon yarı ömrü 1,5-3,5 saat arasında değişmektedir. Bu farmakodinamik tekrarlayan bolus uygulayabilme imkânı, infüzyonun agresif titrasyonu, nisbeten hızlı iyileşme süresi sağlar. Midazolamın diğer benzodiazepinler gibi anksiyolitik, kas gevşetici, hipnotik, antikonvulsan etkisi vardır. Midazolamın tam klinik veya elektrografik hedef noktası tam bilinmemektedir. Sürekli EEG monitörizasyonu kullanımı midazolam infüzyonu olan hastalarda nöbet kontrolü ve infüzyon uygulama zamanı daha uzun bulunmuştur. Sürekli EEG monitorizasyonunda midazolam infüzyonu ile erken dönemde burst-süpresyon nadiren sağlanmaktadır bu yüzden midazolam infüzyonu alan hastalarda tedavi hedefi olmamalıdır. Midazolam infüzyonu alan hastalarda hedef 12 saat nöbetsizliğin sağlanması ardından doz azaltılması olmalıdır. Midazolam infüzyonunun titrasyonu Tablo-7 de

gösterilmektedir. Midazolam infüzyonunun 1,92 mg/kg/saat doza kadar uygulandığı çalışmalar mevcuttur. Midazolam pH 4,5 altında çözünürdür ve 1,5 mg/kg/saat infüzyon alan bir hasta tüm vücutta bulunan hidrojen iyonu kadar iyon almaktadır. Bu yüzden yüksek dozda alanlarda özellikle karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalarda açıklanamayan metabolik asidoz görülebilir. Bu hastalarda diğer infüzyon tedavileri değerlendirilmelidir. KETASER çalışmasında midazolam infüzyon başarısızlığı olarak 0,36 mg/kg/saat (>6 mcg/kg/dk) üstü dozlar tanımlanmıştır. Diğer çalışmalarda da bu doz tanımlanmıştır (5).

Tablo-7, Refrakter Status Epileptikus tedavisinde yüksek doz midazolam titrasyonu

Tedavi başladıktan sonra geçen zaman	Midazolam dozu	Adım
0.Dk; Başlangıç bolus	0,5 mg/kg	A
0. Dk; Sürekli infüzyon başla	2 mcg/kg/dk başla (0,12 mg/kg/saat)	B
5. dk; Nöbet 5. Dk sonra devam ediyor (Adım A)	Bolus tekrar 0,5 mg/kg İnfüzyon: 4 mcg/kg/dk artır (0,24 mg/kg/saat)	C
10. dk; Nöbet 10. Dk sonra Adım C'den sonra devam ediyor	Bolus 0,1 mg/kg İnfüzyon: 4 mcg/kg/dk artır (0,24 mg/kg/saat)	D
15. dk; Nöbet 15. Dk sonra Adım D'den sonra devam ediyor	Bolus 0,1 mg/kg İnfüzyon: 4 mcg/kg/dk artır (0,24 mg/kg/saat)	E
20.-45.dk: Nöbet devam ederse veya adımından sonra tekrar ederse 5 dakikada bir D adımı maksimum doza ulaşıncaya kadar tekrarlanır	Maksimum infüzyon hızı 36 mcg/kg/dk (1,92 mg/kg/saat)	F (5 döngü D'den E'ye tekrarlanabilir)
45.dk: F adımının tamamlanmasını takiben EEG ile nöbetin durduğu teyit edilmelidir. Nöbet veya nöbet aktivitesi devam ediyorsa tedavi başarısız olarak değerlendirilip H adımına geçilmelidir.	Klinik ve EEG ile nöbet kontrolü sağlandıktan sonra takibinde 12 saat sonra I adımına geçilmelidir.	G
45-60.dk: Başarısız tedavi	Midazolam infüzyonu azaltılıp, ketamin veya pentobarbital ile genel anestezi sağlanması	H

12 saat süresince klinik ve elektrografik nöbetsiz hasta, infüzyon dozu azaltılır	Her 30 dk da bir 2 mcg/kg/dk I azalt
12 saat daha nöbet gözlemi için EEG monitorizasyonuna devam edilir.	Diğer antiepileptik tedavi planı J yapıp infüzyon kesilmelidir. Azaltma esnasında nöbet olursa K adımına geç. Hastada SDSE olma ihtimali vardır.
Azaltma başarısızlığı	Bolus tekrar 0,1 mg/kg K İnfüzyon: 4 mcg/kg/dk artır (0,24 mg/kg/saat) Alternatifleri değerlendir
EEG: Elektroensefalografi; SDSE: Süper Dirençli Status Epileptikus	

Midazolam infüzyonu başarısız olan hastalarda klinisyenler tipik olarak sekonder ajan olarak barbitüratları kullanırlar. Pentobarbital ve tiyopental midazolam gibi GABA aktivitesini artırarak etki eden barbitüratlardır. Ek olarak glutamat NMDA reseptör inhibisyonu ve aksonal membranda iyon iletiminin kısıtlanmasına neden olurlar. Yurt dışındaki kliniklerde pentobarbital sık kullanılsa da ülkemizde tiyopental bulunmaktadır. Tiyopental 2-7 mg/kg bolusu takiben 0,5-5 mg/kg/saat dozda infüzyon olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda nöbetleri durdurma etkinliği propofolden daha az olarak görülmüştür. Uzun yarı ömrü nedeniyle vücut atılması uzun zaman almaktadır. Hipotansiyon, kardiyopulmoner depresyon, enfeksiyon, anemi ve uzamış yoğun bakım yatışına neden olabilmektedir. Barbitüratların SE durdurma oranları % 64-69 oranında değişmektedir. Barbitürat infüzyonu başlanacak hastalar midazolam infüzyonuna rağmen nöbetleri devam ettiği için, barbitürat infüzyonu ile de nöbetlerin tekrar edebileceği unutulmamalı ve bu hastalarda SDSE gelişme riski açısından daha dikkatli bir klinik takip uygulanmalıdır (17).

Propofol hızlı anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan barbitürat olmayan bir anestezi ajandır (GABA agonist). Uygulamaya başlandıktan sonra dakikalar içinde nöbeti durdurur ve bürst-süpresyonu sağlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer ülkelerde uzun süreli propofol infüzyonu önerilmemektedir. Bradikardi, apne, hipotansiyon ve propofol infüzyon sendromu (metabolik asidoz, rabdomiyoliz ve kardiyovasküler kollaps, aritmi, renal yetmezlik) neden olabilir (5). Propofol infüzyon sendromu ilaç 4 mg/kg/saat aşan veya 48 saatten uzun süreli uygulandığında görülebilmektedir.

Ketamin tipik bir NMDA antagonistidir. Antikonvulsan ve nöroprotektif özellikleri mevcuttur. Kendine has etki mekanizması ile yüksek doz midazolam infüzyonu alan hastalarda alternatif bir tedavi alternatifidir. Refrakter status epileptikus tedavisi altında midazolam infüzyonu alırken nöbetleri devam eden hastalara ketamin uygulanacak ise 5 günün altında midazolam alan hastalarda midazolam dozu anestezi reaksiyonları önlemek için 0,36 mg/kg/saat 'ten 0,12 mg/kg/saat düşmelidir. Beş günün üstünde midazolam infüzyonu alan hastalarda ise ani benzodiazepin çekilmesine bağlı gelişebilecek nöbetleri engellemek ve benzodiazepinin ani kesilmesine bağlı gelişen reaksiyonları önlemek amacıyla midazolam dozu 0,36 mg/kg/saatten 0,24 mg/kg/saate düşülmelidir. Yakın zamanda yayınlanan erişkin ve çocuk çalışmalarında ketaminin metabolik asidoz, hemodinamik bozukluk, sepsis ve uzamış kullanıma bağlı pnömoni yapabildiği gösterilmiştir (5).

İtalya'dan bildirilen çok merkezli RSE nedeniyle izlenen pediatrik hastalarda yapılan ve devam eden KETASER01 çalışma protokolünde ketamin dozu 2-3 mg/kg dozunda bolusu takiben 10 mcg/kg/dk dozunda başlanmış, nöbet kontrol altına alınana kadar infüzyon dozu 10 dakikada bir 5-10 mcg/kg/dk artırılmıştır. Her artış öncesinde 1-2 mg/kg'dan bolus tekrarlanmıştır. Maksimum doz 100 mcg/kg/dk olarak belirlenmiştir. Nöbet kontrol altına alındıktan sonra infüzyon 48 saat-7 güne kadar devam etmesi planlanmıştır. Nöbetin devam etmesi, olumsuz olaylar geliştiğinde ketamin kesilmiş ve başarısızlık olarak tanımlanmıştır. Ketamin dozunu azaltılması ise 50-100 mcg/kg/dk dozlarda 12 saatte bir % 25 azaltılması şeklinde, 50 mcg/kg/dk altında dozlarda ise 6 saatte bir % 25 olacak şekildedir. Ketamin infüzyonu uygulanan hastalarda midazolam gibi sürekli EEG de bürst-süpresyon hedefi nadiren başarılıdır. Amaç 48 saat boyunca nöbetlerin durdurulmasının sağlamaktır (18).

Son basamak tedavi olarak inhale anestezipler RSE tedavisinde kullanılabilir. İnhalasyonel anestezipler içinde çocuk hastada en sık izofluran kullanılmaktadır. Beş ve iki hastalık iki klinik yayında izofluran nöbetleri % 100 oranında durdurmuştur. On sekiz hastanın değerlendirildiği bir derlemede tedavi başarı oranı % 94 oranında görülmüştür. Ancak kısa etkili oldukları için kesildikleri anda nöbet aktivitesi yüksek oranda relaps olmaktadır (16).

Refrakter status epileptikus etyolojisinde otoinflamatuar, otoimmün süreçler veya kriptojenik yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus düşünüldüğü zaman immün modülatör tedaviler göz önüne alınmalıdır. En sık kullanılan tedaviler kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin (İVİG) ve plazmaferezdir. Ancak etkinlikleri tartışmalıdır. NORSE nedeniyle izlenen beş genç erişkinin tedavisinin bildirildiği yayında erken immünmodülatör tedavi (steroid, İVİG ve azotiyopurin) 3 hastada nöbet kontrolünün sağlanmasına yardımcı olmuş ve antikonvulsif

tedavinin makul düzeye inmesini sağlamıştır. Yirmi bir RSE/SDSE hastasının değerlendirildiği çalışmada ek immün modülatör tedavi uygulaması ile tedavi yanıt oranı sadece % 5 olmuştur (17). Refrakter status epileptikus tedavisinde kullanılan immün modülatör tedaviler Tablo-8 de görülmektedir.

Plazmaferez çoğunlukla FİRES, anti NMDA ensefaliti ve paraneoplastik otoimmün ensefalite bağlı RSE/SDSE varlığında diğer immün tedavilere paralel kullanılır. Daha önceki serilerde FİRES olan hastalarda erken plazmaferez tedavisi alan hastaların sonuçlarının daha iyi olduğu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte FİRES nedeniyle plazmaferez uygulanıp da fayda görülmeyen vaka serileri de mevcuttur (17).

Dirençli epilepsilerin etyolojisinde rol aldığı düşünülen inflamatuvar sitokinleri hedefleyen immün tedavilerde konvansiyonel immün tedavi yerine kullanılabilmektedir. Yakın zamanda anakinra FİRES tedavisinde dikkat çekmektedir. Anakinra, interlökin reseptör tip1 reseptör antagonistidir. IL-1β'in biyolojik aktivasyonunu önlemektedir. IL-1β dirençli nöbetler için yapılan hayvan deneylerinde deneklerin mikrogliya ve astrositlerinden IL-1β overekspresyonu görülmüştür. Bu durum anakinrayı potansiyel tedavi ajanı olarak düşündürmektedir (17).

Tablo-8, RSE/SDSE tedavisinde kullanılan immün modülatör ajanlar

İlaç/Tedavi	Etki Mekanizması	Dozu	Yan etkiler	Klinik önemli noktalar
IVIG	Ig-G spesifik reseptörlerde ekspresyon ve fonksiyonunda değişim (Sitokin salınımının azalması), Kompleman ilişkili hücre hasarlanmasının azalması	1-2 gr/kg toplam doz,3-5 günde verilir	Hipersensitivite reaksiyonları, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, tromboembolik olaylar, solüsyonun konsantrasyonuna bağlı renal hasar, aseptik menenjit	Kriptojenik veya otoimmün nedenli RSE/SDSE tedavisinde kullanılmalıdır.

Metil Prednizolon Prednizon	İnflamasyon ilişkili proteinlerin inhibisyonu (sitokin, kemokin) ve immünsüpresif etki	Metil Prednizolon:1 gr/gün,3-5 gün Prednizon: 60 mg/gün	Glukoz intoleransı, psikiyatrik bozukluklar, azalmış immün fonksiyonlar, adrenal yetmezlik
Plazmaferez	Dolaşımda olan otoantikörlerin , immün faktörlerin ve muhtemel inflamatuvar sürece katılan yüksek ağırlıklı proteinlerin temizlenmesi	5 seans	
İVİG: İntravenöz İmmün Globulin; RSE: Refrakter Status Epileptikus; SDSE:Süper Dirençli Status Epileptikus			

Ketojenik Diyet:

Ketojenik diyet tedavi dirençli epilepsilerde tedavi alternatifi olarak kullanılan yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve yeterli protein içeren güvenli ve etkili bir tedavi biçimidir. Anti inflamatuvar ve anti nöbet özellikleri nedeniyle son yıllarda ek tedavi olarak değer kazanmaktadır. Pediatrik vaka serilerinde başarı oranı % 54 olarak bulunmuştur. Ketojenik diyet karnitin eksikliği, beta oksidasyon defektleri, beta karboksilaz eksikliği ve porfiri de kontrendikedir (17). Ketojenik diyet çoğun çalışma 4:1 veya 3:1 oranında (yağın gram cinsinden protein ve karbonhidrata oranı), glukoz tamamen diyet dışına çıkarılarak başlanmalıdır. Erken dönemde hipoglisemi, asidoz, kilo kaybı ve gastroözofageal reflü yapabilir. İlk 3 gün 3 saatte bir kan şekeri bakılmalıdır. Kan şekeri <45 mg/dl altına düşerse glukoz verilmelidir. İdrar ve serum ketonuna günlük bakılmalıdır. Steroidlerden ketozis inhibe ettiği için kaçınılmalıdır (5).

Hipotermi:

Terapötik hipotermi esas olarak travmatik beyin hasarı tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde hayvan deneyleri gösterildiği üzere nöroprotektif ve antiepileptik özellikleri nedeniyle ek tedavi olarak RSE ve SDSE tedavisinde kullanılabilir. Çocuk yaş grubunda ek hipotermi ile RSE kontrol altına alındığı vaka serilerinde bildirilmiştir (17). Çok merkezli 270 hastalık konvulsif status epileptikuslu hastaların değerlendirildiği bir seride hipotermi standart tedavilere göre RSE'ye ilerlemeyi önlenmesi ve olumlu sonuçları sağlamamıştır (18).

Epilepsi Cerrahisi:

Çoklu medikal tedaviye rağmen nöbeti devam eden dirençli vakalar cerrahi tedavi açısından epilepsi cerrahisi yapılan merkezlerce değerlendirilebilir. Nörogörüntülemelerde fokal epileptik odak saptandığı zaman fokal rezeksiyon açısından değerlendirilebilir. Potansiyel cerrahi rezeksiyon bölgesini belirlemek için sadece nörogörüntüleme yeterli değildir. En azından yapısal lezyon olan bölgenin iktal ve interiktal deşarjlarının uyumlu olduğu gösterilmelidir. Klinik sabit olan hastalarda flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi epileptojenik odağın interiktal ve iktal hipermetabolizmasını gösterecek şekilde çekilmelidir. Kortikal displazi, tüberoskleroz kompleksi, polimikrogiri, hipotalamik hamartom, hemisferik sendromlar, Sturge-Weber sendromu, Rasmussen Sendromu ve Landau-Kleffner Sendromu gibi özel hasta gruplarına epilepsi cerrahisi uygulanabilir. Cerrahi prosedür olarak vagal sinir stimülatörü, kortikal lezyonun rezeksiyonu, temporal lobektomi, hemisferektomi, korpus kollozotomi veya çoklu subpial rezeksiyon işlemi uygulanabilir (5).

3.1.Kaynaklar

- 1.) Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Jun;30(3):359-363. doi: 10.1097/MOP.0000000000000616. PMID: 29474272.
- 2.) Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure.* 2020 Feb; 75:131-136. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.003. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31786006.
- 3.) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
- 4.) Lamsal R, Bista NR. Management of Status Epilepticus. *J Neuroanaesthesiol Crit Care* 2019;6:267–274.
- 5.) Conway Jr EE, Tasker RC. Status Epilepticus. In: Zimmerman JJ, Rotta AT, Clark RBS, Fuhrman BP, Kudchadkar SR, Relvas M, Tobias JD (eds). *Fuhrman&Zimmerman's Pediatric Critical Care* (6th ed). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2022: 1100-17.
- 6.) Das K, Das SK, Pradhan S, Sahoo PI, Mohakud NK, Swain A, Satpathy S. Clinical Feature and Outcome of Childhood Status Epilepticus in a Teaching Hospital, Odisha, India. *Cureus.* 2020 Oct 13;12(10):e10927. doi: 10.7759/cureus.10927. PMID: 33194493; PMCID: PMC7657569.
- 7.) Choi SA, Lee H, Kim K, Park SM, Moon HJ, Koo YS, Lee SY. Mortality, Disability, and Prognostic Factors of Status Epilepticus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Neurology.* 2022 Sep 27;99(13):e1393-e1401. doi: 10.1212/WNL.00000000000200912. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35835559.
- 8.) Cavusoglu D, Sinmaz EE, Dundar NO, Can FK, Anil AB, Sarioglu B. Treatment Outcomes of Pediatric Status Epilepticus in a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Emerg Care.* 2021 Jul 1;37(7):360-364. doi: 10.1097/PEC.0000000000001914. PMID: 32149989.
- 9.) Mikati MA, Tchapyjnikov D. Febrile Seizures. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21th ed). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2020: 12071-89.

- 10.) McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health*. 2021 Jan 21;26(1):50-66. doi: 10.1093/pch/pxaa127. PMID: 33552322; PMCID: PMC7850284.
- 11.) Erkek N., Öztürk N, Şevketoğlu E. Status Epileptikus Tedavi Protokolü.2017. Available at: <http://cayd.org.tr/files/status-epileptikus-tedavi-protokolu-Uw.pdf>.(Access:19.12.2022)
- 12.) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. 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 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48. PMID: 26900382; PMCID: PMC4749120.
- 12.) Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N, Connor JT, Silbergleit R; NETT and PECARN Investigators. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113. doi: 10.1056/NEJMoa1905795. PMID: 31774955; PMCID: PMC7098487.
- 13.) Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57(3):239-253. doi: 10.1007/s13312-020-1759-0. PMID: 32198865; PMCID: PMC7224023.
- 14.) H.P.S. Sachdev, D Shah. Vitamin B Complex Deficiencies and Excess. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21th ed). Philadelphia, Pennsilvenia: Elsevier, 2020: 1943-77.
- 15.) Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs*. 2020 Jan;34(1):47-63. doi: 10.1007/s40263-019-00690-8. PMID: 31879852; PMCID: PMC6982635.
- 16.) Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019 May;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012. Epub 2018 May 19. PMID: 29941225.
- 17.) Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, De Masi S, Biggeri A, Fabbro G, Bianchi R, Stoppa F, Fusco L, Pulitanò S, Battaglia D, Pettenazzo A, Sartori S, Biban P, Fontana E, Cesaroni E, Mora D, Costa P, Meleleo R, Vittorini R, Conio A, Wolfler A, Mastrangelo M, Mondardini MC, Franzoni E, McGreevy KS, Di Simone L, Pugi A, Mirabile L, Vigeveno F, Guerrini R. Efficacy

of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open*. 2016 Jun 15;6(6):e011565. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011565. PMID: 27311915; PMCID: PMC4916612.

18.) Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, Srairi M, Hamdi A, Geri G, Rossignol T, Hilly-Ginoux J, Boisramé-Helms J, Louart B, Malissin I, Mongardon N, Planquette B, Thirion M, Merceron S, Canet E, Pico F, Tran-Dinh YR, Bedos JP, Azoulay E, Resche-Rigon M, Cariou A; HYBERNATUS Study Group. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467. doi: 10.1056/NEJMoal608193. PMID: 28002714.