

Status Epileptikus'un Güncel Tanı, Tedavi ve Etiyolojisi

Current Diagnosis, Treatment and Etiology of Status Epilepticus

Çetin Kürşad AKPINAR,¹ Nilgün CENGİZ²

¹Vezirköprü Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Samsun;

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Status epileptikus (SE) belirgin morbidite ve mortaliteye neden olan, hızlı tanı ve tedavi gerektiren acil bir durumdur. SE konvulziv ve non-konvulziv olarak ikiye ayrılırsa da tedavi prensipleri genellikle benzerdir. Tedavi bir an önce başlanarak, altta yatan neden düzeltilmelidir. İlk basamak tedavi daha düşük relaps riski nedeniyle i.v lorazepam olsa da ülkemizde bulunmadığından ilk seçenek diazepamdır. İntravenöz (IV) benzodiazepin nöbeti durdurursa bile IV antiepileptik ilaç (Fenitoin vb.) yüklenme dozunda uygulanmalıdır. Dirençli SE hastası, vital, respiratuvar, metabolik ve hemodinamik yönden desteklenmeli ve serebral elektriksel aktivitenin izlenmesi için yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Etiyolojideki en sık neden antiepileptik ilacın kesilmesidir. SE tedavisi ile nöbetin durdurulması, nöbet tekrarı ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu yazıda SE'nin güncel tanısı, tedavisi ve etiyolojisi değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Etiyoloji; status epileptikus; tanı; tedavi.

Summary

Status Epilepticus (SE) is a medical emergency that causes significant morbidity and mortality and requires prompt diagnosis and treatment. Although SE can be divided into two subgroups as convulsive and nonconvulsive, treatment principles are generally similar. Treatment should be prompt and underlying cause should be corrected. Although intravenous lorazepam is the first-line treatment due to a lower risk of relapse, diazepam becomes the first choice since lorazepam is not available in our country. Even though intravenous benzodiazepine stops seizures, intravenous antiepileptic drug (phenytoin, etc.) should be administered at a loading dose. Patients with refractory status epilepticus should be supported with respect to vital, respiratory, metabolic and hemodynamic aspects and followed up in an intensive care unit to monitor cerebral electrical activity. The most common cause in the etiology is the cessation of antiepileptic drugs. The aim of SE treatment is to stop seizures and prevent complications and recurrence. In this paper, current diagnosis, treatment and etiology of SE are reviewed.

Key words: Aetiology; status epilepticus; diagnosis; treatment.

Giriş ve Tanımlar

Epilepsi; beyin kortikal ve subkortikal bölgelerindeki nöronların uyarılabilirliğinde artma sonucu meydana gelen anormal bir elektrik yayılımı ile tekrarlayan nöbetlerin oluştuğu klinik tablodur. Nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir.

^[1] Epileptik hastaların yaklaşık %25'inde tedaviye rağmen nöbetler devam etmektedir.^[2] SE ilk defa 1903 yılında Clark ve Prout tarafından tanımlanmıştır.^[3] Jeneralize konvulziv status epileptikus (JKSE); uzamış veya tekrarlayıcı nöbetler için kullanılan bir terimdir. 1981 Uluslararası Epilepsi ile Sa-

vaş Derneği'nin (ILAE) nöbetler sınıflandırmasında uzamış veya aralarda bilinç açılmadan tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmıştır.^[4] Tonik-klonik nöbetlerin çoğu iki-üç dakikadan kısa sürmektedir. Binlerce hasta üzerinde yapılan bir çalışmada jeneralize tonik-klonik nöbetin; tonik fazı 1-20 saniye, klonik fazı 30 saniye ve postiktal konfüzyonun dört dakikaya kadar sürdüğü gösterilmiştir.^[5] Hopkins ve ark. kronik epileptik hastaların %1.3-1.6'sının hastalığın herhangi bir döneminde status tablosunun görülebileceği belirtilmektedir.^[5] JKSE önceleri 30 dakikadan uzun süren nöbet veya nöbet aralarında bilincin açılmadığı nöbetler olarak tanım-

Geliş (Submitted): 09.09.2013

Kabul (Accepted): 11.01.2014

İletişim (Correspondence): Dr. Çetin Kürşad AKPINAR

e-posta (e-mail): dr_ckakpinar@hotmail.com



lanmıştır.^[6] Konvulziv SE (KSE); günümüzde beş dakika veya daha fazla klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin devam etmesi veya iki nöbet arasında bilincin açılmaması olarak tariflenmiştir.^[7] Nonkonvulziv SE (NKSE); en az 30 dakika süren bilinç veya davranış değişikliği ile elektroensefalografide (EEG) görülen nöbet aktivitesidir. NKSE daha sıklıkla ileri yaşlarda görülmektedir. SE veya tek nöbet sonrası görülebilir. Komadaki hastalarda NKSE tanısı gecikebileceğinden dikkatli olunmalıdır.^[8,11] Dirençli SE (DSE); hem konvulziv hem de non-konvulziv nöbetlerin klinik ve elektrografik olarak iki veya üç antiepileptiğe rağmen, durdurulamayan nöbetler için kullanılmaktadır.^[9,10]

Yetişkinlerde SE olgularının %69'unu fokal başlangıçlı SE, %43'ünü sekonder jeneralize olan SE'ler oluşturmaktadır.^[3] EEG, etiyoloji, sınıflama, SE'nin tedavisini başlama ve sürdürmede, prognoz belirlemede ve tedavi yanıtı ile tedaviyi yönlendirmede, özellikle NKSE tanısını koymada çok önemli bir incelemedir. Bu yazıda literatürdeki çalışmalar incelenerek yetişkin status epileptikus ve tedavisi hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

PubMed veri tabanı kullanılarak 1980 ve 2012 yılları arasında yayınlanmış, status epileptikus anahtar kelimesi kullanılarak yetişkinlerle ilgili İngilizce makaleler taranmıştır. Bu yazı; klinik çalışmalar, meta-analizler, derlemeler ve rehberleri içermektedir.

İnsidans

Status epileptikus yıllık insidansı, tüm yaşlarda yılda 9.9-41/100 000 arasında değişmektedir.^[12] SE, ABD'de yılda ortalama 65.000-100.000 olguda görüldüğü bildirilmiştir.^[13] Hindistan gibi ülkelerde epilepsi daha sık görüldüğünden SE insidansında artmaktadır. Sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda da sık görülmektedir. SE insidansı ilk bir yaşta ve 60 yaşından sonra sıklığı artacak şekilde bimodal dağılım göstermektedir. Erkekler kadınlara göre daha sık etkilenmektedir.^[3] Jeneralize konvulziv status epileptikus (JKSE) yıllık insidansı yüzbinde 3.6-6.6, NKSE yıllık insidansı ise yüzbinde 1.5-7.8'dir.^[14-17] NKSE, SE'li olguların yaklaşık %5-25'ini oluşturmakla birlikte tanı zorluğu ve tanısal gecikme nedeniyle sıklığı tam olarak belirlenememiştir.^[18,19]

Sınıflama

Status epileptikus; semiyoloji, süre ve altta yatan etiyolojiye göre sınıflandırılabilir. SE, ekstremitelerde ritmik hareketlerin görüldüğü konvulziv SE ve klinik bulgu olmadan EEG'de nöbet aktivitesinin görüldüğü nonkonvulziv SE şeklinde sınıflandırılabilir.^[7] NKSE'nin üç subtipi vardır. Absans, kompleks parsiyel ve subtle SE. Absans SE benign tipdir ve tedaviye

kısa süre yanıt verir. Kompleks parsiyel SE en sık subtipidir. Subtle SE; JKSE'nin yetersiz tedavi edilmesi sonucu ince motor hareket eşlik etsin etmesin koma tablosu şeklinde karşımıza çıkar.^[16,20]

Etyopatogenez

Sürekli aşırı nöronal uyarı ve inhibitör nöronların fonksiyon görememesine bağlı olarak nöbeti sonlandıran temel mekanizmalarda başarısızlık olmaktadır. Gamma-Aminobüirik asid (GABA) reseptör aracılıklı inhibitör iletiminden, N-methyl-D aspartat (NMDA) reseptör aracılıklı eksitator iletime doğru denge değişikliği patofizyolojide yer alan hipotezlerden biridir. Çalışmalarda nöbetin devam etmesi ile GABAA reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir.^[6,21] Normalden fazla nöronal uyarı glutamat analogları üzerinden nöbetin uzamasına yol açan diğer bir nedendir.^[22] Hipokampüsteki sürekli aktivasyon, GABA aracılı inhibitör sinaptik iletim kaybına neden olmakta ve glutaminerjik sinaptik iletim eksitasyonu SE'nin devamını sağlamaktadır. Deneysel modellerde hipokampus ve parahipokampal yapılar arasında feedback devresi olduğu ve bu devrede dentat girusun nöbeti baskılama fonksiyonu olduğunu ve SE da bu fonksiyonun bozulduğu düşünülmektedir.^[7,23] NMDA reseptörünün aşırı uyarılması hücre içi kalsiyum artışına, proteaz ve lipazı aktive ederek hücre nekrozuna neden olmaktadır. Özellikle hipokampus, korteks ve talamustaki sinir hücreleri bu hasara daha hassastır.^[6] Hayvan çalışmalarında nöbetin ilk dakikalarında beyin nöronlarının artan metabolik ihtiyacını karşılamak için beyin kan akımı arttığı, 20-30 dakika sonra serebral otoregülasyonun bozulup kafa içi basıncın arttığı ve sistematik kan basıncının düştüğü gösterilmiştir. Bu aşamalar sonucunda beyin enerjisi ihtiyacı karşılanamadığından, nöronal hasar gelişmektedir.^[24] Pikrotoksin ve bikukulin gibi GABA antagonistlerinin de SE'yi provoke edebileceği düşünülmektedir.^[25] Post-sinaptik GABAA reseptöründeki kayıp benzodiazepin, barbitürat ve propofol gibi ilaçlara karşı direnç gelişimine neden olur.^[26] Glutamat reseptörünün ekspresyonunun artması SE'nin ileri aşamalarında iyi bir farmakolojik hedef olmaktadır.^[27]

Status epileptikusun erken dönemlerinde aşırı katekolamin salınımı ile taşikardi, aritmi, kan glukoz yüksekliği, metabolik asidoz, ateş, beyaz küre yüksekliği görülmektedir. Sistemik ve pulmoner basınç ile intrakraniyal basınç artışı, serebral otoregülasyonun bozulmasına ve sistematik kan basıncının düşmesine neden olur. Sonuçta beyin kan akımının azalarak beyin hasarı gelişmektedir. Erken dönemlerde görülen hiperglisemi ve hipertansiyon geç dönemlerde hipoglisemi ve hipotansiyon şeklinde karşımıza çıkar.^[3] SE'nin dördüncü saatinden sonra fare beyninde manyetik rezonans DWI ve T2 ağırlıklı serileri ile yapılan çalışmalarda serebral korteks, hipokampus, amigdala ve medial talamusta değişiklikler olduğu gösterilmiştir.^[28]

Epilepsi etiyojisi gibi SE etiyojisinde değişmektedir. Çocuklarda en sık neden ateş ve enfeksiyon iken, erişkinlerde antiepileptik ilacın aniden kesilmesidir. Antiepileptik ilacın aniden kesilmesi yetişkin olguların yaklaşık %50'sindeki nedendir.^[29,30] SE nedenleri farklı gruplara ayrılarak incelenebilir. İlk gruplandırma da etiyojisi üçe ayrılmıştır. Birinci grupta ilk epileptik nöbeti SE olanlar, ikinci grupta kronik epileptik hastanın statusa girmesi, üçüncü grupta ise beyni etkileyen akut bir hadiseye bağlı statusa giren hastalar yer alır. Hauser ve ark. SE hastalarının %35'i ilk grupta, %42'si ikinci grupta ve %23'ünün üçüncü grupta olduğunu bildirmiştir.^[31] Diğer bir etiyojisi gruplandırması ise akut ve kronik olarak yapılmıştır. Akut nedenler; ilaç ilişkili (teofilin, bupivakain ve lidokain toksisitesi, opiyat-benzodiazepin-barbitürat veya alkolün aniden kesilmesi, antiepileptik uygun olmaması veya aniden kesilmesi, izoniazid, siklosporin, fentanil, meperidin, propoksifen, imipenem, klorpromazin, maprotilin, bupropion kullanımı) metabolik bozukluklar (üremi, hipo veya hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve özellikle böbrek yetersizliği hastalarındaki hipofosfatemi), sepsis, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, inme, epidural veya subdural hematoma eşlik ettiği veya etmediği kafa travması, hipoksi, hipertansif ensefalopati, mitokondriyal hastalıklar, otoimmün ensefalit iken; kronik nedenler; önceden bilinen epilepsi hastalığının olması, kronik alkol alımı ve SSS yer kaplayan lezyonlarıdır.^[32,33] Araştırmalara rağmen yaklaşık %20 olguda etiyojisi belirlenemez. Sagduyu ve ark., SE'nin en sık nedenini antiepileptik ilacın kesilmesi olarak bildirmişlerdir. Diğer nedenler ise serebrovasküler hastalıklar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, tümör ve travmalardır.^[34] DeLorenzo ve ark.'nın çalışmasında SE sıklık sırası, serebrovasküler hastalık (%50), ilaç uyumsuzluğu (%34), metabolik bozukluklar (%15), anoksi-hipoksi (%13), alkol (%13) olarak bildirilmiştir.^[35] Bir çalışmada ise sıklık sırasınca göre serebrovasküler hastalık %24, epileptik ansefalopati %15, tümör %9.8 ve travma %4.4 saptanmıştır.^[36] Diğer bir çalışmada 60 yaş üzerindeki yaşlı popülasyonda, serebrovasküler hastalık %35, kafa travması %21, metabolik bozukluklar %10, beyin tümörleri de %8 olarak bulunmuştur.^[37] İleri yaşta ilk nöbet görülme oranı %30'dur ve genellikle semptomatik nöbetler görülür. En sık etiyojisi neden serebrovasküler olaylar ile nörodejeneratif hastalıklardır.^[38] Epilepsi hastalarında en sık neden kullanılmakta olan antiepileptik ilacın aniden kesilmesidir. Diğer sık nedenler arasında araya giren enfeksiyona bağlı ateş yüksekliği ve elektrolit bozukluğu yer alır.^[7,12]

Klinik

Status epileptikus tanısı klinik ve EEG ile konulmaktadır. KSE'nin tanısı kolayken, konvulziyonun olmadığı komadaki NKSE olgularında tanı zorlaşmakta ve EEG bu durumlarda çok önemli bir tanı aracı olmaktadır.^[39,40] JKSE'nin karakteristik bulguları; jeneralize tonik-klonik ekstremite hareketleri,

bilinç değişikliği ve postiktal dönemde gelişebilecek fokal nörolojik defisitlerdir.^[7] NKSE'nin karakteristik bulguları; EEG'de tipik epileptik patern veya sürekli deşarjlar, bilinç değişikliği ve antiepileptik ilaçlarla klinik ile EEG'nin düzelmesidir. Antiepileptik ilaçlarla klinik ve EEG de düzelme beklenir ama olgu anoksi veya hipoksi gibi mortalitesi yüksek etiyojiye sahipse düzelme görülemeyebilir. Olguların bir kısmında bilinç etkilenmesi hafifken, diğer kısmında ince motor hareketin eşlik ettiği veya etmediği ciddi derecede bilinç etkilenmesi vardır. Akut konfüzyonel durum NKSE ile karışabileceğinden tanı için mutlaka EEG yapılmalıdır.^[7,39,41] NKSE EEG bulguları; EEG'de devamlı ya da çok sık tekrarlayan jeneralize veya fokal tipik diken dalgalar, bazen epileptiform aktivite olmaksızın yalnızca artan azalan görünümde teta ve delta aktivitesi ve jeneralize hızlı ritimlidir. Trifazik ve PLED deşarjlar görüldüğünde NKSE olarak kabul edilmemelidir.^[39,42] NKSE'nin semiyolojisindeki negatif semptomlar; anoreksi, afazi/mutizm, amnezi, katotoni, koma, konfüzyon, letarji iken, pozitif semptomlar; ajitasyon, otomatizma, ağlama, deliryum, ekolali, bulantı/kusma, yüz seyirmesi, göz kırpması, nistagmus/göz deviasyonu, perseverasyon ve psikoz şeklinde olabilir.^[7] Komadaki yoğun bakım hastalarında nonkonvulziv SE sıklığı %8 oranlarındadır.^[39] Bu oran nörolojik yoğun bakım ünitelerinde %34'lere kadar çıkmaktadır.^[43] İntraserebral hemorajili olgularda ise %18-28 arasında NKSE saptanmıştır.^[44,45] DeLorenzo ve ark. SE'li olgularının %14'ünü başarılı bir şekilde tedavi etmiş ve yapılan EEG ile %48 olguda NKSE olduğunu saptamışlardır.^[46] KSE'li olgularda bilinçteki düzelme geciktğinde akla gelmelidir.^[8,14] DSE nedeniyle tedavide aneztezik ajanın kullanıldığı hastalarda devamlı EEG moniterizasyonu yapılmazsa NKSE gözden kaçabilmektedir.^[39] NKSE tanısında kullanılan benzodiazepinler (BZ) küçük dozlarda uygulanmaz ise BZ'nin sedasyon etkisi nedeniyle klinik düzelme farkedilemeyebilir.^[47] Konvulziv nöbetlerin allta yatan neden ve nöbet tipi göre dikkatli bir şekilde tedavi edilmesi NKSE gelişme riskini azaltılabilir.

Gebelik boyunca SE riski artmamaktadır.^[48] Gebelikte gelişen SE tedavisinde kullanılacak antiepileptik seçimi hakkında yeterli bilgi yoktur.^[49] Lorazepam birinci basamak, fosfenitoin ikinci basamak tedavide önerilen antiepileptik ajanlardır.^[50] İlk trimester da valproik asit, fenitoin ve fenobarbital doğum defekti yaptığı bilinen ilaçlar, yeni antiepileptiklerde bu risk daha azdır.^[51] Nöbet ve eklemli durumunda magnezyum sülfat tedavisi antiepileptik tedaviye üstünken, sonradan antiepileptik tedavi eklemek gerekebilir.^[52] Gebede SE gelişmesi durumunda Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları ve Nöroloji tarafından multidisipliner bir yaklaşımla bebek ve anne değerlendirilmelidir.

Özellikle Jeneralize Tonik-Klonik SE'de olmak üzere, metabolik (laktik asidoz, hipoglisemi, hiperkalemi, hiponatremi, hiperglisemi), renal (üremi, rabdomiyoliz), otonomik (hi-

perpreksi, inkontinans), kardiyak (aritmî, hipo-hipertansiyon, bradikardi, taşikardi), respiratuvar (pnömoni, pulmoner ödem, hipo-hiperkapni) ve diğer (serebral ödem, dehidrasyon, DIC, hafıza sorunları, kişilik değişiklikleri) komplikasyonlar beklenebilmektedir.

Tedavi

Hastanın önce hava yolu açıklığı sağlanıp, solunumu kontrol edilmeli, dolaşımı desteklenmeli ve antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Glukoz seviyesi düşük veya bilinmiyorsa 50 mL %50'lik glukoz ile olgu hakkında bilgi alınamadı durumlarda 100 mg tiamin damar yolundan verilmelidir. Kan değerlerinde metabolik bozukluk varsa metabolik problemi düzeltmek antiepileptik tedaviden daha etkilidir. Ateş, hipoksi ve hipotansiyon gibi nedenler nöbeti alevlendirip, nöron hasarına neden olabileceğinden tedavi ile eş zamanlı vital parametreler düzeltilmelidir. Daha sonra etioloji belirlenemeyen olgularda beyin görüntülemesi, lomber ponksiyon, toksikolojik inceleme ve diğer laboratuvar testleri yapılmalıdır.^[7] SE tedavisi hastane öncesi ve hastane dönemi olarak ayrılmalıdır. Hastanedeki tedavi basamaklar şeklinde uygulanmalıdır. Çoğu çalışmada ilk basamak tedavide IV lorazepam, ikinci basamakta ise fenitoin veya fosfenitoin en sık kullanılan ve önerilen ajanlardır.^[53]

Nöbetlerin çok az bir kısmı SE'ye dönüşmektedir. Beş dakikadan uzun süren nöbetlerin kendiliğinden sonlanma ihtimali gittikçe azalmaktadır ve bu yüzden erken dönemde tedavi önemlidir. Hayvan ve insanlar çalışmalarında etkin ve erken tedavinin nöbet süresi önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Eğer SE süresi uzarsa dirençli SE riski artmaktadır.^[10]

Hastane öncesi dönem: Yapılan son çalışmalarda SE'nin hastane dışında hızlı tedavisinin önemi vurgulanmaktadır. Benzodiazepinler hastane dışında yardımcı sağlık personeli tarafından uygulanabilen etkin ve güvenilir ilaçlardır. Çalışmalarda uzamış nöbetin diazepam vermekten daha tehlikeli olduğu gösterilmiştir. Erken tedavi ile dirençli SE gelişimi önlenmektedir. Son çalışmalarda hastane dışı hastalarda uygulanan benzodiazepinlerin plaseboya göre komplikasyonunun çok fazla olmadığı bildirilmektedir.^[54] RAMPART çalışmasında hastane öncesi dönemde uygulanan intramusküler (IM) midazolam, IV lorazepam kadar etkili bulunmuştur.^[55] Benzodiazepinlerin (özellikle midazolam) bukkal, intranasal, IM ve rektal formlarının hepsi hızlı ve etkin nöbet kontrolü yaptığı gösterilmiştir.^[56,57] Bir kaç geriye dönük randomize çalışmada midazolamın bukkal ve nasal formlarının hem uygulamasının kolay ve hızlı olması hemde IV ve rektal formlara göre üstün olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların uygulanma şekilleri, hastane dışı SE hastalarında iyi bir alternatif olmaktadır.^[57,58] Hastane öncesi tedavinin değerlendirildiği diğer bir randomize kontrollü çalışmada olgulara 2 mg IV lorazepam, 5 mg IV diazem ve plasebo verilmişti. Nöbeti dört dakikadan fazla sürenlere aynı dozlar tekrarlandı ve

plaseboya göre her iki ilaçta etkili bulunmuştur.^[54] Farklı iki çalışmada hastane öncesi ve hastanede uygulanan ilaç dozlarının başarı yüzdeleri sırasıyla değerlendirildiğinde nöbetin sonlanma oranları; lorazepam için %51.9 ile %64.9; diazepam için %42.6 ile %55.8 olarak bulunmuştur.^[20,54] Bu çalışmalar ile etkin doz tedavisinin nöbet sonlanması üzerine önemli etkisi olduğunu düşünebiliriz.

1. basamak tedavi: Benzodiazepinler; SE tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Antikonvülzan etkilerini GABA reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Respiratuvar depresyonu ve sedasyonu indükleyebilir. Diazepam, hem IV hem de rektal yoldan uygulanabilir. Etkisi kısa süreli olduğundan nöbet tekrarı olabilir. Tedavi dozu bolus şeklinde bir dakika içinde 0.15 mg/kg dozunda en fazla 10 mg IV diazepam uygulamasıdır. Beş dakika sonra ikinci bolus verilebilir. Lorazepam, GABA reseptörlerine daha sıkı bağlanır, lipit depolarında birikir ve etki süresi daha uzundur. 0.1 mg/kg dozunda en fazla 4 mg IV formunda kullanılır ama ülkemizde IV formu bulunmamaktadır.^[54] Birinci basamak SE tedavisi ile ilk 30 dakikada %80, 120 dakikada %40 nöbet kontrolü sağlanmaktadır.^[59] Çalışmalarda benzodiazepin ve fenitoinle yapılan ilk basamak tedavilerde SE %31-50 olguda tedavi edilmiştir.^[10,20] 384 olguyu içeren randomize kontrollü bir çalışmada jeneralize konvulziv SE tedavisinde IV 0.1 mg/kg lorazepam olguların %64.9'unda, 15 mg/kg fenobarbital %58.2'sinde, 0.15 mg/kg diazem tedavisini takiben 18 mg/kg fenitoin %55.8 olguda etkili bulunurken aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Aynı çalışmada monoterapi tedavide fenitoin lorazepam göre daha az etkin olarak saptanmıştı. Olguların %26-34'ünde hipotansiyon, %10-17'sinde hipoventilasyon ve %2-7'sinde kardiyak aritmi yan etki olarak görülürken, kullanılan ilaçlar arasında yan etki oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi.^[20]

2. basamak tedavi: Fenitoin; uzun etkili olduğundan nöbet rekürrensini önlemektedir. İntravenöz yolla 0.9 NaCl solusyonu içinde verilmesi fenitoinin presipite olma riskinden dolayı daha güvenlidir. En az 18 mg/kg dozunda IV olarak 50 mg/dk hızında verilmelidir. Nöbetin kontrol altına alınmadığı durumlarda 10 dakika sonra ek IV 5-10 mg/kg daha verilebilir. İkinci derecede kalp bloğu veya ciddi hipotansiyon durumunda kontrendikedir. Fosfenitoin; IV veya IM şeklinde uygulanabilir ve plazmada yaklaşık 10 dakikada fenitoin dönüşür. Fenitoinde görülen flebitis, hipotansiyon daha az görülür. 20 mg/kg IV bolus verilebilir. Valproik asit (VPA); absans ve miyoklonik SE'de de etkilidir. 20-40 mg/kg dozunda IV bolus şeklinde 10-15 dakika içinde verilip, 10 dakika sonra 20 mg/kg ek doz verilebilir.^[60] Olgu çalışmaları VPA'nın SE'nin tüm tiplerinde etkili olduğunu göstermiştir.^[61,62] Levitirasetam (LEV) IV 1000-3000 mg dozunda 2-5 mg/kg/dk hızında verilmelidir.^[60] Son yıllarda yapılan çalışmalarda VPA'nın fenitoin kadar hatta fenitoinde daha etkili olduğu

vurgulanmıştır. Fenitoin ve VPA arasında tolerabilite açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir.^[63,64] Son yıllarda yapılan diğer bir randomize çalışmada fenitoin ve VPA'nın nöbetin başlamasından sonraki 20 dk içinde EEG ve motor aktivitede iki ilaçta da düzelme vardı ama istatistiksel farklılık yoktu. Nöbet sonrasındaki ilk 12 saatte tekrar bir nöbet aktivitesi gözlenmedi. İlk iki saatteki SE da sonuçlar istatistiksel olarak daha iyiydi. Fenitoin tedavisinin yetersizliğinde VPA başlanan olgularda ve VPA tedavisinin yetersizliğinde fenitoin başlanan olgularda sırasıyla %57 ve %40 oranlarında nöbet önlenmiş ama aralarında istatistiksel farklılık yoktu. VPA ile tedavi edilen %8 olguda, fenitoinle tedavi edilen %4 olguda hipoventilasyon ve %12 hipotansiyon yan etki olarak görüldü.^[65] Diğer bir çalışmada da SE tedavisine yanıt açısından VPA ve fenitoin arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir.^[66] İkinci basamak tedavide fenitoin, VPA ve LEV'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, VPA ve fenitoin arasında istatistiksel bir fark yok iken levetirasetam grubu daha başarısızdı.^[67] İkinci basamak tedavide ilk seçenek VPA veya fenitoin, daha sonra LEV veya lacosamid olmalıdır.

Levetirasetam ve lorazepamın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise LEV, lorazepam kadar nöbeti sonlandırmada etkili bulunmuştur.^[68] LEV'nin, SE ikinci basamak tedavisindeki yerini değerlendiren, 334 olguyu içeren çalışmalar incelendiğinde (biri randomize ileriye yönelik, ikisi ileriye yönelik ve yedisi geriye dönük) nöbeti sonlandırma etkisi %44-94 arasında bulunmuştur. Bu oran geriye dönük çalışmalarda daha yüksekti. İleriye yönelik çalışmada levetirasetam dozu IV beş dakika içinde uygulanan 2500 mg dı. Knake ve ark.nın geriye dönük çalışmasında levetirasetam dozu 250 ile 1500 mg arasındaydı.^[7,69-71] Yapılan çalışmalar SE tedavisinde i.v levetirasetam 3000 mg dozunda, 10 dakika içinde hızlı ve güvenli bir şekilde uygulanabilecek bir tedavidir. Olgularda ciddi yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.^[71-73] Lacosamid ve levetirasetam'ın SE tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Epilepsi hastalığı olduğu bilinen SE olgusunda önceki ilaca ek bir antiepileptik ajan eklemektense kullanmış olduğu ilacın IV formu varsa vermek daha uygundur. Birinci basamak tedaviden sonra uygulanan aralıklı bolus antiepileptik (fenitoin, VPA, LEV) tedavisinin başarısız olması durumunda devamlı infüzyon (midazolam, propofol, fenobarbital) tedavisine geçilir. Eğer nöbet devam ederse başka bir antiepileptik infüzyonu uygulanır.^[7]

Son yayınlarda SE tedavisi; Birinci basamak tedaviye (diyezepam, lorazepam veya midazolam gibi benzodiyazepinler) yanıt alınsın veya alınmasın, ikinci basamak tedavinin (fenitoin, VPA, LEV) yükleme dozunda verilmesi olarak önerilmektedir.

3. basamak tedavi: İlk iki adım tedaviye ya da ilk uygulanan iki antiepileptik ilaca yanıt vermeyen olgular DSE kabul edil-

mektedir. Dirençli SE'de birinci ve ikinci basamak tedavisinden sonra nazogastrik yolla uygulanabilecek levetirasetam, topiramet gibi antiepileptikler nöbet kontrolü sağlayarak anestezi ajan kullanılmasını önleyebilir.^[74,75] Güvenli veriler olmamasına rağmen birinci ve ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen olgularda, ek ilaç dozu uygulamaktansa, başka bir antiepileptik eklenmesi daha uygun olacağı savunulmaktadır.^[7] DSE hastalarında 400-800 mg topiramet uygulanması ile %71 oranında nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir.^[76]

Yeni bir antiepileptik olan lacosamidin IV 200-400 mg dozunda 15-30 dakikada DSE tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.^[77] DSE tedavisinde barbitürat (tiopental veya pentobarbital) ve nonbarbitürat (propofol veya midazolam) anestezi ajanlar kullanılmaktadır.

Bir derlemede dirençli status epileptikus tedavisinde kullanılan propofol, midazolam ve pentobarbital tedavilerinin birbirleri arasında prognoz açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir.^[78] Anestezi ajanının devamlı infüzyon şeklinde kullanılması gerektiğinden genellikle solunum desteklenmeli ve kardiyovasküler moniterizasyon yapılmalıdır. Çoğu yazar tarafından kullanılan anestezi ajanın EEG'de burst supresyon ya da izoelektrik çizgi elde edilecek dozda uygulanmasını önermiştir.^[79,80] Bazı yazarlarda EEG'deki zemin aktivitesinin nöbet kontrolünün bir göstergesi olamayacağını savunmuşlardır.^[81] Barbitürat, propofol ve midazolam dirençli SE tedavisinde kullanılır ama midazolam ile EEG'de burst supresyon paterni elde etmek zordur.^[79] Tiyopental EEG'de burst supresyon paterni elde edilinceye kadar üç-beş dakika aralıklarla 5-7 mg/kg dozunda IV olarak 20 saniyede uygulanmalıdır. 12-48 saat süreyle EEG'deki patern korunarak 3-5 mg/kg/h hızında ilaç verilmeye devam edilmelidir.^[60] Fenobarbital; etki başlangıcı hızlı ve diğer barbitüratlara göre daha uzun etkilidir. İntrakraniyal basıncı ve serebral kan akımını azaltıcı etkisiyle serebral metabolizmayı koruyucu etkisi vardır. Başlangıç IV 20 mg/kg bolus ve infüzyon oranı 50 mg/dk dozundadır. Midazolam ve propofole göre daha etkiliyken, yan etki daha siktir.^[60] Midazolam: diğer benzodiyazepinlere üstünlüğü, pH uygun olduğunda suda çözünebilmesidir. Fizyolojik pH da, yüksek lipofilik özelliğindedir. İntranazal (0.2 mg/kg), bukkal (0.5 mg/kg) veya IM (0, 2 mg/kg) yoldan uygulanabilir. Etkisi kısa süreli olduğundan nöbet tekrarı olabilir. 0.2 mg/kg IV olarak maksimum 10 mg dozunda bolus şekilde verilip, 0.05-1 mg/kg/saat dozunda infüzyona devam edilir. Propofol ve fenobarbitale göre daha az hipotansiyon etkisi vardır.^[60] Propofol antioksidan etkili, GABA reseptörlerini direkt etkileyen ve NMDA reseptörlerini inhibe ederek kalsiyum akışını düzenleyen anestezi induksiyonu ve yoğun bakımlarda sedasyon amaçlı kullanılan bir ilaçtır. Lipofilik özelliği sayesinde DSE tedavisinde etkili bir ajandır. 2-3 mg/kg IV olarak bolus şekil-

de verilip, 3-7 mg/kg/saat dozunda infüzyona devam edilir. Nöbet kontrol altına alınana kadar iki-üç dakikalık sürelerle 1-2 mg/kg dozunda bolus şeklinde uygulanabilir.^[60,82,83] 28 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede fenobarbital, midazolam ve propofol göre daha etkili bulunmuştur. Arteriyel hipotansiyon gibi yan etkiler midazolam (%77) ve propofol (%34) de daha sık gözlenmiştir. Mortaliteyi seçilen anezetik ajanının etkilemediği bildirilmiştir.^[78] Son çalışmalarda IV klonazepam ve propofol kombinasyonu SE nöbetlerini %67 oranında durdumuş ve mortalite oranının %22 olduğu saptanmıştır. Propofol infüzyonu ortalama 4.8 mg/kg/h dozunda ve ortalama üç gün süreyle uygulanmıştır. Böylece diazepam kombinasyon tedavisi propofolün erken sonlandırılmasını sağlamıştır.^[84] Devamlı infüzyon nöbet sonlanmasından sonra 12-24 veya 24-48 saat daha devam edilmeli ve kademeli bir şekilde azaltılarak kesilmelidir. Eğer nöbet tekrarlırsa nöbet kontrolünden sonra tedavi dozu bir önceki veya daha yüksek bir doza çıkılıp, nöbet kontrolü sağlandıktan sonra nöbet sonlandırma süresi daha yavaş bir şekilde yapılmalıdır.^[7,47,85] Ketamin nonkompetatif NMDA reseptör antagonistidir. Hayvan deneylerinde ilk 15 dakikada değil, bir saat sonra yani reseptör değişikliğinin olduğu geç dönemde etkili olduğu bildirilmiştir.^[86,87] Olgu sunumlarında dirençli SE'de faydalı olduğu hem yetişkin hem de çocuklarda gösterilmiştir.^[88-91] İntrakraniyal basıncı artırmayarak dirençli SE'de kullanılabilir faydalı bir ilaçtır.^[92] Steroidlerin nöbeti önleme mekanizması tam olarak bilinmesede voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkilediği düşünülmektedir.^[93] DSE'de beyin ödemi gelişmekte ve nöbet kontrolü zorlaşmaktadır. Olgu sunumları şeklinde steroidlerin nöbeti sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^[94,95] Diğer tedavilerden farmakolojik olanlar; inhale anezetikler, immunmodulatörler (IVIG veya plazmaferez), nonfarmakolojik olanlar ketojenik diyet, hipotermi, elektrokonzulziv tedavi ve transtriyal manyetik stimülasyondur.^[7]

4. basamak tedavi: İki haftalık sürede medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Altta yatan patoloji fokal kortikal displazi gibi epileptojenik odağın tek olduğu olgular ise fokal rezeksiyon cerrahisi tedavisinden fayda görmektedir.^[96] Vagal sinir stimülasyonunun faydalı olduğu gösteren olgu sunumları şeklinde bildiriler vardır.^[97,98] Diğer cerrahi tedavi yaklaşımları; lobar veya multilobar rezeksiyon, hemisferektomi, korpus kalozotomi, multipl subpial rezeksiyon ve tekrarlayan düşük frekanslı kortikal elektriksel stimülasyondur.^[96] Literatürdeki olgular incelendiğinde en sık nöbet tipi fokal motor nöbetlerdi ve bu nöbetlerin tedavisinde fokal rezeksiyon uygulanmıştır.^[96]

Prognoz

Status epileptikus ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturmaması nedeniyle hızla tanınıp tedavi edilmesi gereken bir tablodur. Eğer tanı ve tedavide gecikme olursa, tedaviye

yanıt azalmakta nöronal hasar gelişme riski artmaktadır.^[13] Deneysel hayvan modellerinde, uzamış elektrografik nöbet aktivitesinin beyin hasarı yaptığı gösterilmiştir.^[99] SE'nin prognozu altta yatan nedene, hastanın yaşına (>50 yaş), statusun tipi ve süresine bağlıdır. En yüksek mortalite semptomatik nedene bağlı status olgularında görülmektedir. KSE mortalitesi farklı serilerde %9-21 arasında değişmektedir. Çocuklarda bu oran daha düşük iken, yaşlılarda daha yüksektir.^[100-103] NKSE, mortalitesi değişik çalışmalarda %18-52 arasında değişmektedir. Ek hastalığı olanlarda, yoğun bakımda izlenenlerde ve tanısı gecikenlerde bu oran artmaktadır.^[104-106] DSE'de mortalite oranı ise %23-61 arasındadır.^[81,84,107,108] NKSE'de nöronal hasar riski olmakla birlikte agresif tedavinin de kötü sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.^[109] SE kadın cinsiyet ve ilerleyici semptomatik etiyojiye sahip olanlarda tekrarlama eğilimindeyken, parsiyel SE ve başlangıç tedavisine iyi yanıt veren olgularda SE tekrarlama azdır.^[47] Prognozu özellikle altta yatan neden ve bilinç seviyesi etkilemekle birlikte en önemli prognostik faktör etiyojidir.^[105,110] Hipoksi, iskemik veya hemorajik inme, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve metabolik bozukluklar daha kötü prognoz ile ilişkiliyken epilepsi hastalarındaki düşük antiepileptik ilaç kan düzeyi, alkol ve travmatik beyin hasarı ile ilişkili statuslar iyi prognozla ilişkilidir.^[111]

Sonuç

Hastane dışı uygulamada etkin dozun yarısının yapılmasına rağmen, başarı oranı hastanedeki uygulanan etkin doz tedavisinin başarı oranına yakındır. Hastane dışı hastalarda bukkal veya nasal midazolam uygulaması ve erken tedavi, dirençli SE gelişimini önlemek için çok önemlidir. Jeneralize konvulziv SE de IV 10 mg diazepam (hastane dışı hastalarda ise 5 mg) verilmelidir. Eğer nöbet 10 dakikadan fazladır devam ediyorsa tekrar 10 mg IV diazepamı takiben 18 mg/kg fenitoin başlanmalıdır. Dirençli SE da midazolam ve propofol gibi anezetikler EEG'de en az 24 saat burst supresyon paterni veya en az 24 saat nöbet kontrolü sağlanana kadar dozu artırılarak takip edilmelidir. Non-konvulziv SE başlangıç tedavisi nedene ve status tipine bağlıdır. Çoğu absans SE olgusunda IV küçük doz diazepam yeterli olurken, kompleks parsiyel SE'de başlangıç tedavisi jeneralize konvulziv SE gibi olmalıdır. İlk basamak tedavilere yanıt vermeyen olgularda anezetik ajanlar uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry. 7th ed., Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 351-8.
2. Bilir E. Epilepsi cerrahi tedavisinde gelişmeler. Türk Nöroloji Dergisi 1998;4(1):33-6.
3. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: why, what, and how. J Postgrad Med 2011;57(3):242-52.

4. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
5. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. *Epilepsy*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 331-50.
6. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004;126(2):582-91.
7. 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.
8. Kaplan PW. Prognosis in nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord* 2000;2(4):185-93.
9. Jagoda A, Riggio S. Refractory status epilepticus in adults. *Ann Emerg Med* 1993 Aug;22(8):1337-48.
10. 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.
11. Gökyiğit A, Calişkan A. Diffuse spike-wave status of 9-year duration without behavioral change or intellectual decline. *Epilepsia* 1995;36(2):210-3.
12. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004;11(12):800-10.
13. Pellock MJ. Status epilepticus. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric neurology principles and practice*. 3rd ed., St Louis: Mosby; 1999. p. 683-91.
14. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia* 1992;33(5):829-35.
15. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55(5):693-7.
16. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42(6):714-8.
17. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003;44(7):964-8.
18. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(4):314-22; discussion 353.
19. Labar D, Barrera J, Solomon G, Harden C. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case series and a review of the literature. *J Epilepsy* 1998;11(2):74-8.
20. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(12):792-8.
21. Bleck TP. Refractory status epilepticus in 2001. *Arch Neurol* 2002;59(2):188-9.
22. Najm IM, Ying Z, Babb T, Mohamed A, Hadam J, LaPresto E, et al. Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A/B in human focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000;41(8):971-6.
23. Lothman EW, Bertram EH 3rd, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog Neurobiol* 1991;37(1):1-82.
24. Simon FJ, Hirsch PN. Status epilepticus. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005;16(3):123-31.
25. Jones-Davis DM, Macdonald RL. GABA(A) receptor function and pharmacology in epilepsy and status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3(1):12-8.
26. Wasterlain C, Liu H, Mazarati A, Baldwin R. NMDA receptor trafficking during the transition from single seizures to status epilepticus. *Ann Neurol* 2002;52(Suppl. 1):16.
27. Snead OC 3rd. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37(2):146-57.
28. Fabene PF, Marzola P, Sbarbati A, Bentivoglio M. Magnetic resonance imaging of changes elicited by status epilepticus in the rat brain: diffusion-weighted and T2-weighted images, regional blood volume maps, and direct correlation with tissue and cell damage. *Neuroimage* 2003;18(2):375-89.
29. Walker MC. Status epilepticus on the intensive care unit. *J Neurol* 2003;250(4):401-6.
30. Treiman MD. Status epilepticus. In: Wyllie E, editors. *The treatment of epilepsy principles and practice*. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2001. p. 681-97.
31. Hauser WA. Status epilepticus: frequency, etiology and neurologic sequelae. In: Delgado-Escuato AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ, editors. *Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment*. Advances in Neurology vol. 34. New York: Raven Press; 1983. p. 3-13.
32. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-2.
33. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5(3):246-56.
34. Sagduyu A, Tarlaci S, Sirin H. Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. *J Neurol* 1998;245(10):640-6.
35. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46(4):1029-35.
36. Erkol G, Karağaç N, Yeni N. Clinical features of patients with status epilepticus: a retrospective analysis. *Epilepsi* 1998;4(2):82-5.
37. Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand* 1989;80(1):51-6.
38. Bora İH. Treatment of newly diagnosed epilepsy. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008;1(2):65-80.
39. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54(2):340-5.
40. DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, Gott PS, Smith T, Correale J. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology* 1999;52(4):746-9.

41. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000;1(5):301-14.
42. Kaya D, Yalınay P, Arman F. Nonkonvulsif Status Epileptikusta tanı, klinik özellikler ve tedaviye direnç sıklığı. *Epilepsi* 2010;16(3):153-60.
43. Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(1):14-39.
44. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;69(13):1356-65.
45. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60(9):1441-6.
46. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39(8):833-40.
47. Arif H, Hirsch LJ. Treatment of status epilepticus. *Semin Neurol* 2008;28(3):342-54.
48. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):126-32.
49. Jagoda A, Riggio S. Emergency department approach to managing seizures in pregnancy. *Ann Emerg Med* 1991;20(1):80-5.
50. Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):S362-71.
51. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation anti-epileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305(19):1996-2002.
52. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD000128.
53. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci* 2003;211(1-2):37-41.
54. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631-7.
55. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:45-7.
56. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000;321(7253):83-6.
57. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):623-6.
58. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9481):205-10.
59. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):483-8.
60. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17(3):348-55.
61. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005;64(2):353-5.
62. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus—experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005;14(3):164-9.
63. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006;67(2):340-2.
64. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55(5):722-4.
65. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16(6):527-32.
66. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Chancharoen A. The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study. *BMC Neurol* 2013;13:98.
67. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011;52(7):1292-6.
68. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012;259(4):645-8.
69. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012;21(4):233-6.
70. Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, Wilms EB, Touw DJ, Peeters E, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009;50(3):415-21.
71. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):588-9.
72. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toub Blanc N, Troenaru M, Lu ZS,

- et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47(7):1128-35.
73. Farooq MU, Naravetla B, Majid A, Gupta R, Pysh JJ, Kassab MY. IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care* 2007;7(1):36-9.
 74. Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005;54(1):34-8.
 75. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60(2):332-4.
 76. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012 Sep 1;26(9):761-72.
 77. Legros B, Depondt C, Levy-Nogueira M, Ligot N, Mavroudikis N, Naeije G, et al. Intravenous Lacosamide in Refractory Seizure Clusters and Status Epilepticus: Comparison of 200 and 400 mg Loading Doses. *Neurocrit Care* 2013 Jul 30.
 78. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43(2):146-53.
 79. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhüpl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(8):1095-9.
 80. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003;61(8):1035-6.
 81. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(6):759-62.
 82. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 1993;79(4):781-8.
 83. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42(3):380-6.
 84. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45(7):757-63.
 85. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62(11):1698-702.
 86. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38(6):377-90.
 87. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006;97(4):517-24.
 88. Ubogu EE, Sagar SM, Lerner AJ, Maddux BN, Suarez JI, Werz MA. Ketamine for refractory status epilepticus: a case of possible ketamine-induced neurotoxicity. *Epilepsy Behav* 2003;4(1):70-5.
 89. Prüss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008;82(2-3):219-22.
 90. Mewasingh LD, Sékhara T, Aeby A, Christiaens FJ, Dan B. Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 2003;12(7):483-9.
 91. Martin BS, Kapur J. A combination of ketamine and diazepam synergistically controls refractory status epilepticus induced by cholinergic stimulation. *Epilepsia* 2008;49(2):248-55.
 92. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005;101(2):524-34.
 93. Fleischer AC, Cullinan JA, Walsh JW. Problem-oriented gynecologic imaging with emphasis on ultrasonography. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, editors. *Sonography in obstetrics and gynecology principles and practice*. 5th ed. London: Appleton and Lange; 1996. p. 887-911.
 94. Breech LL, Rock JA. Uterin leiomyom ve myomektomi. In: Te Linde's Operative Gynecology Türkçe (Turkish translation: Tavmergen E). Rock JA, Jones HW (editors), İzmir: Güven Kitabevi; 2005. p. 693-730.
 95. Sapmaz E, Bulgan E. Gosereline and spontaneous myomectomy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2001;11(3):188-90.
 96. Lhatoo SD, Alexopoulos AV. The surgical treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 8):61-5.
 97. Patwardhan RV, Dellabadia J Jr, Rashidi M, Grier L, Nanda A. Control of refractory status epilepticus precipitated by anticonvulsant withdrawal using left vagal nerve stimulation: a case report. *Surg Neurol* 2005;64(2):170-3.
 98. Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(4):190-2.
 99. Holtkamp M, Matzen J, van Landeghem F, Buchheim K, Meierkord H. Transient loss of inhibition precedes spontaneous seizures after experimental status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2005;19(1-2):162-70.
 100. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631-7.
 101. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology* 2002;58(1):139-42.
 102. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):611-5.
 103. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42(8):1031-5.
 104. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG

- monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47(1):83-9.
105. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003;61(8):1066-73.
106. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 1:S37-53.
107. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001;57(6):1036-42.
108. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia* 2009;50(6):1566-71.
109. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39(11):1194-202.
110. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35(1):27-34.
111. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care* 2002;6(2):137-42.