



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSE JENERALİZE-KONVÜLSİV
EPİLEPTİK NÖBET İLE BAŞVURAN HASTALARIN
POSTİKTAL DURUM SÜRELERİNİ VE STATUS
EPİLEPTİKUSA GİDİŞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İhsan DENGİZ

ADANA, 2023



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSE JENERALİZE-KONVÜLSİV
EPİLEPTİK NÖBET İLE BAŞVURAN HASTALARIN
POSTİKTAL DURUM SÜRELERİNİ VE STATUS
EPİLEPTİKUSA GİDİŞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ANALİZİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. İhsan DENGİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selen ACEHAN**

ADANA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca destek ve imkânlarını esirgemedenden sunan, bilgi ve tecrübesiyle bize her zaman farklı bir bakış açısı katan, her konuda engin bilgi, beceri ve deneyime sahip olan, uzmanlık dönemimde daima örnek alacağım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Salim SATAR'a,

Akademik gelişimimde önemli paya sahip olan, tez konumun belirlenmesi, yürütülmesi, planlanması ve tezimin her aşamasında bana özveri ve hoşgörüsüyle yardımcı olan, kıymetli vaktini bana ayıran, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep arkamda hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Selen ACEHAN'a,

Bilgi ve tecrübelerini sürekli bizle paylaşarak mesleki gelişimimi sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca çok değerli katkıları ile her zaman yol gösterici olarak gördüğüm sayın Doç. Dr. Müge GÜLEN'e,

Bilgi ve tecrübelerini sürekli bizle paylaşarak bilgi birikimimizi arttıran ve bizi destekleyip yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Akkan AVCI'ya,

Eğitim ve mesleki gelişimime katkıda bulunan ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Sadiye YOLCU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer uzman, asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarımdan hepsine,

Bulduğum konumu borçlu olduğum, üzerimde hiçbir zaman ödeyemeyeceğim kadar emekleri olan, maddi ve manevi her zaman destekçim olan annem Nahide DENGİZ'e, babam Sadık DENGİZ'e ve tüm kardeşlerime,

Hayatımın iyi ve kötü yönleriyle neredeyse yarısına şahit olan, arkadaştañ öte kardeş gibi olduğum Dr. Ergün MENDEŞ'e,

Uzmanlık eğitimi ve tez sürecinde sürekli beni destekleyip yanımda olan, bu zorlu sürecin kolaylaşmasını sağlayıp bu süreçteki tüm iyi ve kötü anlarıma şahit olan, çok kıymetli arkadaşım, meslektaşım ve ayrıca eşkıdemim Dr. Melike KÜÇÜKCEYLAN'a,

Son olarak tez sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarımdan Dr. Mert PEHLİVAN ve Dr. Mehmet GÖRÜR'e,
Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İhsan DENGİZ

2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTARCT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ TANIMI.....	3
2.2. EPİLEPSİ TARİHÇESİ	3
2.3. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİ.....	5
2.5. İLAE 2017'YE GÖRE EPİLEPTİK NÖBET TİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	6
2.5.1. Fokal (odaksal başlangıçlı) nöbetler	6
2.5.1.1. Farkındalık durumunun bozulmadığı fokal (odaksal başlangıçlı) epileptik nöbet (simple parsiyel epileptik nöbet).....	7
2.5.1.2. Farkındalık durumunun bozulduğu fokal (odaksal başlangıçlı) epileptik nöbet (complex parsiyel nöbet).....	7
2.5.2. Jeneralize (Genelleştirilmiş Başlangıçlı) Nöbetler.....	9
2.5.2.1. Motor başlangıç.....	9
2.5.2.2. Non-Motor başlangıç	10
2.1.3.3. Başlangıçlı bilinmeyen nöbetler.....	12
2.6. EPİLEPSİDE KLİNİK YAKLAŞIM.....	12

2.7. STATUS EPİLEPTİKUS.....	16
2.8. TANI.....	17
2.9. AYIRICI TANI.....	19
2.10. EPİLEPSİ TEDAVİSİ.....	20
2.10.1. Antiepileptik İlaçlar	21
2.10.1.1. Benzodiazepinler.....	21
2.10.1.2. Levetirasetam	22
2.10.1.3. Karbamazepin	23
2.10.1.4. Valproik asit.....	23
2.10.1.5. Fenobarbital.....	24
2.10.1.6. Fenitoin	24
2.10.1.7. Gabapentin	25
2.10.1.8. Lamotrijin.....	25
2.10.1.9. Topiramet	26
2.11. STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ	26
3. MATERYAL ve METOT	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Hastaların epilepsi etiyolojilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 2. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 3. Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4. Hastaların acil servis başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 5. Hastalarda status epileptikus varlığının tahmini için yapılan binary logistik regresyon analizi.....	36
Tablo 6. Laboratuvar Parametrelerinin status epileptikus varlığını ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi.....	37
Tablo 7. Hastalara acil serviste uygulanan antiepileptik tedavilerin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Hastaların takip ve sonlanımlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. Hastaların postiktal süreleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi... ..	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması	30
Şekil 2. Laboratuvar Parametrelerinin status epileptikus varlığını ön görme gücüne ait ROC eğrisi	37



KISALTMALAR LİSTESİ

ANA	: Amerikan Nöroloji Akademisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif Protein
EEG	: Elektroensefalografi
EN	: Epileptik Nöbet
FLAIR	: Fluid Attenuation Inversion
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSE	: Fast Spin Echo
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği
JKE	: Jeneralize-Konvülsiv Epileptik
JTK	: Jeneralize Tonik-Klonik
MEG	: Manyetoensefalografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Magnetik Rezonans Spektroskopisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNEN	: Psikojenik Epileptik Olmayan Nöbet
SE	: Status Epileptikusa
SJS	: Stevens-Johnson Sendromu
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SVH	: Serebrovasküler Hadiseleri
TEN	: Toksik Epidermal Nekroliz
vEEG	: Video EEG

ÖZET

Acil Servise Jeneralize-Konvulsiv Epileptik Nöbet ile Başvuran Hastaların Postiktal Durum Sürelerini ve Status Epileptikusa Gidişi Etkileyen Faktörlerin Analizi

Amaç: Bu çalışmanın amacı acil servise jeneralize-konvulsiv epileptik (JKE) nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran veya acil serviste JKE nöbet geçiren hastalarda status epileptikusa (SE) gidişi ön gören faktörlerin analiz edilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 01 Ocak 2023 ve 31 Ekim 2023 tarihleri arasında acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran veya acil serviste JKE nöbet geçiren ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 18 yaş üstü 157 epilepsi hastası dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, ek hastalıkları, kullandıkları antiepileptik ilaçlar, predispozan faktörler, travma varlığı, acilde kullanılan antiepileptik ilaçlar, postiktal süre, takip süresi, takiplerinde yeniden nöbet varlığı ve hastane içi sonlanımları kayıt altına alındı. Hastalardan acil servis başvuru anında hemogram, biyokimya ve kan gazı parametrelerine ek olarak kullandıkları antiepileptik ilaçların düzeyleri de alındı. Takiplerinin 2. Saatindeki kan gazı parametreleri yeniden alındı ve veri formuna kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalar SE (+) ve (-) hastalar olarak gruplandırıldı. Çalışmamızdaki hastaların %26,7'si (n:42) SE (+) hasta idi. Cinsiyet (p=0,143) ve yaş ortalaması (p=0,543) ile SE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. SE (+) hastaların %81'i monoterapi, SE (-) %36,5'inin ise politerapi aldığı tespit edildi (p=0,037). Hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametrelerinin SE varlığı ile ilişkisi için yapılan analizlerde son bir hafta içerisinde nöbet varlığı (OR: 17,15, 95% CI: 1,322-222,505, p=0,030), laktat2 (OR: 2,055, 95% CI: 1,367-3,090, p=0,001), nötrofil (OR: 1,758, 95% CI: 11,012-3,054, p=0,045) laktat0 (OR: 1,520, 95% CI: 1,030-1,283, p=0,006), nabız yükseliği (OR: 1,150, 95% CI: 1,030-1,283, p=0,013) ve lökosit (OR: 0,469, 95% CI: 0,254-0,868, p=0,016) değerleri SE varlığının bağımsız öngörücüleri idi. Yapılan ROC analizinde eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün laktat0 değerinin (AUC: 0,908, %95 GA 0.860-0.955, p<0.001) olduğu belirlendi. Laktat0 için cut-off değeri 7,15 mmol/L alınması durumunda sensitivitenin %83,3 ve spesifitenin %80 olduğu tespit edildi. Laktat0 değerinden sonra en yüksek AUC değeri; Laktat2 değerinin (AUC: 0,902, %95 GA 0.835-0.969, p<0,001) olup, SE varlığını tahmin etme gücünde cut-off değeri 3,66 mmol/L olarak alındığında sensitivite %81 spesifite ise %91,3 olarak saptandı. Postiktal süre ile Laktat0 (r=0,663; p<0,001) ve Laktat2 (r=0,626; p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Çalışma verilerine göre JKE nöbet geçiren hastalarda status epileptikusa gidişin göstergesi olarak hiçbir biyomarker başvuru laktat seviyesinden

daha üstün değildi. Acil servis başvurusunda alınan laktat seviyelerinde dikkate değer bir yükselme varlığı klinisyeni status epileptikus açısından uyarmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, laktat, laktat klirensi, postiktal süre, status epileptikus



ABSTARCT

Analysis of Postictal Periods and Factors Influencing the Progression to Status Epilepticus in Patients Presenting to the Emergency Department with Generalized-Convulsive Epileptic Seizures

Objective: The aim of this study is to analyze factors predicting the progression to status epilepticus (SE) in patients who present to the emergency department (ED) with generalized-convulsive epileptic (GCE) seizures and/or postictal states, or those experiencing GCE seizures in the ED.

Materials and Methods: Between January 1, 2023, and October 31, 2023, a total of 157 epilepsy patients aged 18 and above, who presented to the ED with GCE seizures and/or postictal states or experienced GCE seizures in the ED, and whose data could be fully accessed, were included in the study. The demographic characteristics, vital signs, comorbidities, antiepileptic medications used, predisposing factors, presence of trauma, antiepileptic drugs used in the ED, postictal duration, follow-up duration, recurrence of seizures during follow-up, and in-hospital outcomes of the patients included in the study were recorded. At the time of ED admission, in addition to complete blood count, biochemistry, and blood gas parameters, the levels of antiepileptic drugs used by the patients were also collected. Blood gas parameters at the 2nd hour of follow-up were re-collected and documented in the data form.

Results: In this study, patients were classified into two groups: those with Status Epilepticus (SE (+)) and those without SE (SE (-)). In this study, 26.7% of the patients (n: 42) were identified as SE (+). No statistically significant differences were observed between the presence of SE and gender ($p=0.143$) or mean age ($p=0.543$). It was determined that 81% of SE (+) patients were on monotherapy, while 36.5% of SE (-) patients were on polytherapy ($p=0.037$). In the analyses of the relationship between patients' demographic data and laboratory parameters with the presence of SE, it was found that the presence of seizures in the last week (OR: 17.15, 95% CI: 1.322-222.505, $p=0.030$), lactate2 (OR: 2.055, 95% CI: 1.367-3.090, $p=0.001$), neutrophils (OR: 1.758, 95% CI: 1.1012-3.054, $p=0.045$), lactate0 (OR: 1.520, 95% CI: 1.030-1.283, $p=0.006$), elevated heart rate (OR: 1.150, 95% CI: 1.030-1.283, $p=0.013$), and leukocyte count (OR: 0.469, 95% CI: 0.254-0.868, $p=0.016$) were independent predictors of the presence of SE. The ROC analysis revealed that the area under the curve (AUC) for lactate0 had the highest predictive power among the determined values, with an AUC of 0.908 (95% CI: 0.860-0.955, $p<0.001$). It was determined that a cut-off value of 7.15 mmol/L for lactate0 resulted in a sensitivity of 83.3% and specificity of 80%. Following lactate0, the next highest AUC value was for lactate2 (AUC: 0.902, 95% CI: 0.835-0.969, $p<0.001$). When a cut-off value of 3.66 mmol/L was used for lactate2 to predict the presence of status epilepticus, sensitivity was determined to be 81%, and specificity was 91.3%. Statistically significant and moderate correlations were found between postictal duration and lactate0 ($r=0.663$; $p<0.001$) as well as lactate2 ($r=0.626$; $p<0.001$).

Conclusions: According to this study data, no biomarker was found to be superior to the baseline lactate level as an indicator of the progression to status epilepticus in patients experiencing generalized-convulsive epileptic seizures. The presence of a significant elevation in lactate levels obtained at the emergency department admission should alert the clinician to consider status epilepticus.

Keywords: Emergency department, lactate, lactate clearance, postictal duration, status epilepticus



1. GİRİŞ

Status epileptikus (SE) en korkulan ve yaşamı tehdit eden nörolojik acillerden biridir. SE'nin genel yıllık görülme sıklığının 100.000 kişi başına 20 vaka olduğu tahmin edilmektedir (1). Nöbet geçiren ve SE'li hastalar, hastane öncesi acil tıbbi hizmetlerin kullanımının en yaygın nedenleri arasındadır ve aktif epilepsili yetişkinlerin beşte biri her yıl acil servislere başvurmaktadır (2). ILAE status epileptikus 30 dakikadan uzun süren bir adet epileptik nöbet ya da 30 dakikalık bir süre içindeki nöbet atağı arasında fonksiyonel iyileşmenin olmadığı bir dizi nöbet olarak tanımlanmıştır (3). Ancak status epileptikus tedavisinin acil klinik ihtiyacı nedeniyle 30 dakika tanımı pratik kullanıma uygun değildir. Ataklar birkaç dakikadan uzun sürerse tedaviye hemen başlanmalıdır (4). Bu nedenle acil serviste mümkün olan en kısa sürede bu hastaların erken farkına varılması ve en uygun tedaviyi hızlı başlanması gerekmektedir. SE hastaların ciddiyetini değerlendirmeye yardımcı olabilecek basit ve pratik biyomarkerlar ile tahmin yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır.

Nöbet aktivitesi, sistemik inflamasyonu tetikleyerek sitokin seviyelerindeki değişikliklere (interlökin-1B, interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa), dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinde artışa (nötrofiller, lenfositler, doğal öldürücü hücreler) ve kan-beyin bariyeri fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (5-8). Tersine, sistemik inflamasyon da nöbetleri tetikleyebilir veya epileptik nöbetin seyrini etkileyebilir. Prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), albümin ve ürik asit inflamatuvar biyobelirteçlerden bazılarıdır ve epileptik nöbetlerdeki inflamatuvar süreci yansıtabilirler (9). Bu inflamatuvar belirteçler rutin olarak kolay elde edilen laboratuvar parametreleridir.

Kan laktat seviyeleri, epileptik nöbete bağlı beyin hasarının hemen ardından ilk 60 dakika içinde belirgin bir şekilde artış gösterdiği bilinmektedir (10). Laktat klirensi, vücuttaki laktik asidin temizlenme hızını ölçen bir parametre olarak önemli bir rol oynar. Laktat klirensi, özellikle şiddetli enfeksiyonlar, dolaşım problemleri veya organ yetmezlikleri gibi durumlarda hastanın klinik durumunu değerlendirmede kullanılabilir bir araç olarak potansiyel taşır (11). Litaretürde epilepsi hastaları ile laktat klirensi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamıştır.

Bu çalışmada acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran veya acil serviste JKE nöbet geçiren hastaların analizi ile SE'a gidişi n gören faktörlerin tespit edilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ TANIMI

Epilepsi çok eskiden beridir insanların araştırmalarına konu olmuş ve çoğu toplumlarda değişik tanımlamalar ile isimlendirilmiştir (12). Epileptik nöbet; beyin dokusunda meydana gelen hipersenkronize, fazla ve ani nöronal aktiviteyle ortaya çıkan semptomların oluşturduğu geçici bir klinik durumdur (13). Epilepsi, tetiklenmemiş ve birtakım nedenler neticesinde tekrarlayan nöbet tablosudur (14). Pratikte en az iki tetiklenmemiş ve minimum 24 saat aralıklarla oluşan nöbet epilepsi diye isimlendirilir (15).

Epilepsi tanısı için International League of Epilepsy (ILAE)'ye göre gerekli şartlar aşağıda belirtilen şekildedir (15):

- 1) >24 saat arayla meydana gelen minimum 2 tetiklenmemiş nöbet,
- 2) Provoke edilmemiş bir nöbet ve takip eden on yıl icinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının>%60 olması,
- 3) Epilepsi sendromu tanısı konulmuş olması.

2.2. EPİLEPSİ TARİHÇESİ

Eski Yunanca'da "yakalamak, kavramak" terimlerine karşılık gelen "epilambanein" sözcüğü günümüze kadar geliminde epilepsi ismini almıştır. Günümüzde halk arasında epilepsinin yerine kullanılan "Sar'a" kelimesi Arapça kökenli bir kelime olup, Türkçedeki anlamı "yere serme" ifadesini karşılamaktadır. Eski Mısırlılar epilepsiyi "nesejet" kelimesi ile tanımlamış olup bu kelime "tanrılar tarafından gönderilmiş ve öngörülemez" anlamına gelmektedir (16).

Antik Yunan döneminden günümüze ulaşan epilepsiyle ilgili en kayda değer çalışma Hippocrates (M.O. 460-375) tarafından "Kutsal Hastalık" ismiyle yazılan kitaptır. Bu çalışmada Hippocrates epilepsi hastalığını devrinin mistik anlayışından farklı, günümüzün anlayışıyla uyumlu olarak değerlendirdiği görülmüş, epilepsiyi beynin bir hastalığı olarak tanımlamıştır. Batılı toplumlarda epilepsi terimi 18. ve 19. yüzyıllarda çağdaş halini almıştır. Tedavi amacıyla kullanılan ilk işe yarar ilaçlar 1857 senesinde bildirilmiştir. Fenobarbital, tedavi effektivitesi göz önünde

bulundurulduğunda ilk bildirilen ilaç olarak 1912 senesinde bildirilmiştir. Epilepsi konusuyla ilgili bilgiler bulunduran batı tıbbından alınmış ilk kaynak kitap 1776 senesinde türkçeye çevrilmiştir. 19. yüzyılda Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane tarafından kabul gören bir kitapta uzunca bir epilepsi bölümü yer almıştır. Cumhuriyetin ilk senelerinde epilepsi vakalarının ölüm sonrası bulguları bir bilimsel kongrede sunulmuştur (16).

Epilepsi hastalarının tedavisi dair ilk cerrahi müdahale ise Cemil Topuzlu tarafından 1891 senesinde başarıyla yapılmıştır. Şimdilerde epilepsi tanısında en önemli tanı koyma yöntemlerinden olan elektroensefalografi (EEG), ülkemizde 1940-1950'li senelerde uygulanmaya başlanmıştır. International League of Epilepsy (ILAE)'ye ülkemizden ilk olarak kabul edilen dernek ise 1994 senesinde kabul edilen Türk Epilepsi ile Savaş Derneği olmuştur (16).

2.3. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, nörolojik hastalıklar arasında en fazla görülen klinik tablolardan biridir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, anasoyu, sosyokültürel durumu ve yaşadığı coğrafya farketmeksizin her türlü insanı etkilemektedir. Etiyolojik çalışmalar sürdürülmesine rağmen hala hastaların %50'sinde neden saptanamamıştır. Bu vaka grubu için son senelerde genetik yatkınlık ve riskli çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır (17).

Epilepsinin insidansı senede ortalama 100.000'de 20-50 olarak tahmin edilmektedir. Aktif epilepsi vakalarının prevalansı ise 1000'de 4-10'dur. Epilepsi vakalarının insidansının en yüksek bulunduğu iki yaş aralığı, yaşamın ilk yılı (0-1) ve 60 yaş sonrası dönemdir. Kadınlarda erkeklerden daha az sıklıkta görülmektedir. Diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında 75 yaştan büyük kişilerde daha fazla oranda epilepsi vakası görülmektedir ve 75 yaşından büyük kişilerin yaklaşık %1,5'inin epilepsi tanısı olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans, hayatın 0-10 yılında düşüktür, erişkin dönemlerinde artarak plato çizer ve yaşlanan popülasyonda daha da arttığı görülmektedir. Epilepsi; yetişkin hastalarda serebrovasküler hadiselerin (SVH) ardından en çok görülen ikinci nörolojik hastalık iken çocuk ve ergen hastalarda sıklık olarak ilk sıradadır(18). Epilepsi vakaları Türkiye prevalansına bakıldığında bu oran 1000'de 6,1-10,2 olarak bildirilmiştir (19).

2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİ

Epilepsi hastalarının büyük bir kısmının nedeni bilinmemektedir (20). Epilepsinin en sık görülen sebepleri yaş dağılımına göre farklılıklar gösterebilir. Çocuklarda en sık neden olarak genetik eğilim ve konjenital malformasyonlar görülmektedir. Genç erişkinlerde enfektif tablolar, travmatik beyin patolojileri ve tümörler en sık nedenlerdir. Yaşlı erişkinlerde ise nörodejeneratif hastalıklar ve serebrovasküler olaylar en önemli nedenlerdir (21).

Yeni epilepsi sınıflandırmasında eski sınıflandırmaya göre artık etiyojoloji ön planda kabul edilmektedir. Yeni sınıflandırmada 6 farklı kategori olarak ayrılmıştır. Bunlar; genetik, yapısal, enfektif, metabolik, bağışıklık ve idiyopatikdir (22).

Hasta ilk epileptik nöbet ile acil servise başvurusundan itibaren klinisyen epilepsi etiyojojisini saptamayı hedeflemelidir. Çoğunlukla ideal olan hastanın mevcut bulunduğu alanda EEG (Elektroensefalografi) ve ondan sonra MRG (manyetik rezonans görüntüleme) nörogörüntüleme yapılmasıdır. Bu tetkikler, hastanın epilepsi etiyojosisinin araştırılmasında yapısal bir patoloji var olup olmamasını kararlaştırmasına katkıda bulunur. Hastada birden çok etiyojoloji olması durumunda daha fazla sebebiyet verdiği düşünülen etiyojolojiye öncelik sağlanmalıdır. Örneğin, yapısal etiyojosisi sebebiyle operasyon adayı olan vakanın genetik yatkınlık etiyojosisi mevcut ise genetik danışmanlık ve mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörleri benzeri tedavi yöntemlerine adaydır. Bu sebeple daha fazla sebebiyet verdiği düşünülen etiyojolinin saptanması vaka yönetimi açısından oldukça kıymetlidir (22). Yapılacak nörogörüntüleme yöntemleri ile elektroklinik çalışmalar epileptik nöbetin yapısal patolojiler ile ilişkili olup olmadığını doğrulamada önemlidir. Yapısal patolojiler edinilmiş, genetik veya her iki sebep ile meydana gelmiş olabilir. Yapısal etiyojoloji sınıflaması içerisinde travma, tümörler, serebrovasküler hastalıklar, kortikal gelişimsel anormal oluşumlar ve enfektif tablolar yer almaktadır (22).

Genetik mutasyonun, epileptik nöbetin ya da hastalık tablosu asıl nedeni olduğu bilinen durum genetik nedenli epilepsiyi tanımlar. Genetik nedenli epilepsi çeşidi çok fazladır ve çoğu hastada neden olan genler henüz bilinmemektedir. Genetik mutasyonlar çoğunlukla epilepsi hastalık tablosuna ya da epileptik nöbetlere sebep olmamaktadır. Genetik mutasyon ile çevresel faktörlerin de bu duruma etkili

olduğunu göstermektedir (22). Enfektif nedenler (menenjit, ensefalit vb.) epilepsinin dünya genelinde yaygın ve önemli sebepleri arasındadır. Metabolik etiyojijiye verilebilecek örnekler arasında porfiri, üremi, piridoksin eksikliği, aminoasidopatiler gibi metabolik patolojiler yer almaktadır. Metabolik durumların olası genetik zemini olduğu tahmin edilmektedir. Anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 (leucine rich, glioma inactivated 1) ensefaliti son yıllarda oldukça önemli duruma gelen otoimmün epilepsi tanımına verilebilecek en iyi örneklerdendir. Tüm çalışmalara rağmen sebebi bulunamayan epilepsiler idiyopatik etiyojiji sınıfını oluşturmaktadır. Etiyojijik araştırmalar, hastalara tanı konulduktan sonrasında dahi sürecin tüm aşamalarında devam etmelidir. Etiyojijik kategoriler bu süreç zarfında değişkenlik gösterebilmektedir (22).

2.5. ILAE 2017'YE GÖRE EPİLEPTİK NÖBET TİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE), önceden ortak görüşe varılamayan tanımlamalar ve tiplendirmelerde en son 2017 senesinde değişiklik yapılmış olup “Epileptik Nöbetlerin Sınıflaması” şeklinde yayımlanmıştır (23). ILAE 2017 nöbet tiplendirilmesinde, öncelikli olarak nöbetler nöbetin başlayış anındaki karakteristik özellikleri temel alınarak kategorize edilmektedir (24). Son yayınlanan epilepsi tiplendirmesinde nöbetler başlangıç tablosuna göre; fokal başlangıç, jeneralize başlangıç ve bilinmeyen başlangıç şeklinde tiplendirilmekte, fokal başlangıçlılar ise farkındalığın korunduğu nöbet ve korunmadığı nöbet şeklinde ikiye ayrılmaktadır (25,26).

- Fokal (odaksal) başlangıçlı nöbetler
- Jeneralize (genelleştirilmiş) başlangıçlı nöbetler
- Başlangıçı bilinmeyen nöbetler
- Sınıflandırılmayan nöbetler

2.5.1. Fokal (odaksal başlangıçlı) nöbetler

Nöbete neden olan elektriksel aktivitenin kaynağı olan nöronal ağ tek bir beyin yarım küresiyle sınırlandığında ortaya çıkan tablo, fokal başlangıçlı epileptik

nöbet diye tanımlanır. Epileptik odak tek bir alan ile sınırlı kalabilir veya bir beyin yarım küresinde birden fazla odağa dağılmış olabilir. Fokal nöbetler çoğunlukla kortikalden kaynaklanmaktadır fakat bazen subkortikalden de kaynaklanabilmektedir (24). Fokal başlangıçlı epileptik nöbetler farkındalığın bozulmadığı ve farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler diye iki farklı grup olarak değerlendirilirler.

2.5.1.1. Farkındalık durumunun bozulmadığı fokal (odaksal başlangıçlı) epileptik nöbet (simple parsiyel epileptik nöbet)

Hasta nöbet atağından sonra nöbet anamnezi verirken; duygu, davranış, düşünce ve meydana gelen bütün olay örgüsünün farkında olduğunu beyan eder. Hareketsiz halde iken şahsında ve çevresinde tüm olan biteni farkeder. Hasta tüm olan bitenin farkında olmasına rağmen epileptik nöbet atağında yanıt veremeyebilir. Kıymetli bir epileptik nöbet özelliği olan yanıt verebilme durumu ILAE 2017 sınıflamasının kendine has nöbet tipleri tanımlanmasında yer almamıştır (24).

2.5.1.2. Farkındalık durumunun bozulduğu fokal (odaksal başlangıçlı) epileptik nöbet (complex parsiyel nöbet)

Nöbeti esnasında vakanın farkındalık durumunun bozulduğu bir zaman aralığı olduğunda bu durum nöbet farkındalığın bozulduğu fokal nöbet diye tanımlanır. Bu vakalarda boş ve anlamsız bakma görülmekte, amaçsız-tekrarlayıcı hareketler çoğunlukla eşlik etmektedir. Hasta nöbet esnasında kıyafetleriyle ya da etrafında yer alan herhangi bir maddeyle amacı dışında oynar, ellerini amaçsızca ovuşturur, ağızda yalanma ve yutkunma hareketleri görülebilir. Bu hasta grubundaki tablo dakikalarca sürebilir ve hastanın kendine gelmesi yavaş seyredebilir. Ayrıca nöbet durumu sona erip kendine geldikten sonra hasta olağan hareketlerine kalmış olduğu yerden hiçbir durum yaşanmamış gibi devam eder. Hasta epileptik nöbet esnasında yaşananların farkında değildir (27).

Fokal(odaksal) başlangıçlı nöbetler klinik olarak iki (motor başlangıçlı olan ve motor başlangıçlı olmayan) majör gruba ayrılır.

Motor başlangıç tabloları:

- **Atoni:** Fokal bir tonus kaybı tablosu mevcuttur.

- **Tonik:** Fokal seyreden ve süreklilik gösteren bir kasılma tablosu mevcuttur.
- **Klonik:** Fokal bir ritmik sıçrama tablosu görülür.
- **Myoklonik:** **Kısa** süreli ve düzensiz fokal bir sıçrama tablosu gözlemlenir.
- **Hiperkinetik:** Aşırı bir motor faaliyet (Pedal dönderme hareketi vb. gibi) saptanır.
- **Otomatizma:** Stereotipik, hedefsiz hareketler vb. bir tablo ortaya çıkar.
- **Epileptik spazm:** Kollarda fokal olarak görülen fleksiyon ya da ekstansiyon tablosu ya da gövdede fleksiyon tablosu görülür (27).

Klonik ve miyoklonik arasında ayırım yapmak zor olabilir. Klonik, sürekli, düzenli ve basmakalıp ani artışı ifade eder. Miyoklonik nöbetler ise daha kısa ve daha düzensiz seğirmelerle karakterizedir (27).

Motor olmayan başlangıç tabloları:

- **Otonomik:** Gastrointestinal semptomlar, sıcak veya üşüme hissi, yanma, piloereksiyon, çarpıntı, cinsel uyarılma ve nefes almada değişiklikler gibi otonomik semptomlarla başlar.
- **Harekette duraksama:** Hareket halinin durduğu uyuşukluk durumu.
- **Bilişsel:** Konuşma işlevinde bozulma, sanrılar, illüzyonlar, hasta kaynaklı zihinsel ve algısal bozulma gibi belirtiler ortaya çıkar.
- **Duyusal:** Hastanın yaşadığı duyuşsal semptomlar somatosensör, koku, görsel, işitsel, tat, sıcak-soğuk ve vestibüler algı olarak tanımlanır.
- **Duygusal:** Hastanın hissettiği, farkında olduğu ancak mutlaka engelleyemediği ve bundan bağımsız olarak ortaya çıkan korku, kaygı, huzursuzluk, paranoya, gülme (jelastik)-ağlama (dakristik) gibi çeşitli duyguların ortaya çıkması sonucu yaşanan içsel duygulanım olayları olarak tanımlanır (24).

Fokal (Odaksal) olarak başlayan ve iki taraflı tonik-klonik nöbetlere ilerleyen nöbetler:

Eskiden ikincil jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler olarak bilinen bu nöbetler, beynin bir yarıküresinin epileptik bölgesinde başlayıp daha sonra yaygın deşarjlarla ortaya çıkarak her iki yarıküreyi de etkiler duruma gelir. Yaygın oldukları için farklı bir kategoride yer alırlar (27).

2.5.2. Jeneralize (Genelleştirilmiş Başlangıçlı) Nöbetler

Beynin her iki yarım küresinin de dahil olmasıyla karakterize edilen nöbetlere jeneralize (genelleştirilmiş) nöbetler adı verilir. Daha yakın zamanlarda yapılan görüntüleme yöntemleriyle bu nöbetlerin oluşum esnasında talamik bölgenin ve orta beyin yapılarının etkilendiği göstermiştir. Her iki beyin yarımküresindeki çeşitli alanlar ciddi bir şekilde ve dağınık olarak etkilendiği görülmektedir (27).

Jeneralize (Genelleştirilmiş başlangıçlı) nöbetler motor veya motor olmayan semptomlarla başlayabilir ve bu nedenle klinik değerlendirmede iki ana gruba ayrılır.

2.5.2.1. Motor başlangıç

Tonik-klonik nöbet: 2017 ILAE sınıflandırması, jeneralize başlangıçlı epileptik nöbetleri tanımlamak için “jeneralize (genelleştirilmiş)” terimini kullanmaktadır. Fakat “bilateral” terimi, fokal olarak başlayan ancak her iki beyin yarımküresine yayılan nöbetleri tanımlamak için kullanılır. Klinik bulgular ve EEG çalışmaları bu nöbetlerin bilinç kaybı ile seyredip sonrasında motor semptomlar olarak vücut kaslarının iki taraflı tonik kasılmalarını ve ardından iki taraflı klonik kasılmaları içerdiğini göstermektedir. Atak süresince sıklığı zaman geçtikçe azalan nöbetler görülür. Bu nöbetler neredeyse her zaman postiktal faz sırasında beyin metabolizmasının ve davranışının inhibisyonunu gösteren EEG ve klinik bulguların simetrik görüldüğü nöbetlerdir (28).

Myoklonik nöbet: Vücudun farklı kas veya kas gruplarında (proksimal, distal, aksiyel) meydana gelen, tek veya grup halinde, ani, istem dışı, şok benzeri ve şiddetli kas kasılmalarını içeren, süresi 100 milisaniyeden kısa süren nöbetlerdir. Uyku bozukluğu bu duruma neden olan en önemli faktördür. Kendiliğinden oluşabildikleri gibi ışık ya da ani bir gürültü gibi uyaranlarla da tetiklenebilirler (28).

Myoklonik-tonik-klonik nöbet: Bunlar genellikle birkaç miyoklonik nöbetle başlayan ve bunu tonik-klonik atağın takip ettiği nöbetlerdir. Genellikle juvenil miyo-klonik epilepsili hastalarda görülmektedir (28).

Klonik nöbet: Jeneralize (genelleştirilmiş) klonik nöbetler, vücudun her iki tarafındaki uzuvlarda, baş-boyun, yüz ve gövdede ritmik, sürekli sıçramalar şeklinde başlayan ve ilerleyici seyreden nöbetlerdir. Tonik-klonik nöbetlerden daha az görülürler ve genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadırlar (28).

Tonik nöbet: Belirli bir süre boyunca devam eden kas gruplarının kasılmaları sonucu ortaya çıkan ve uzuvların veya tüm vücudun duruşunu etkileyen nöbetlerdir. Bunlar, her iki uzuvda sertliğe veya kolların zorla yukarı doğru hareketine neden olan ve çoğunlukla boyunda sertliğin eşlik ettiği nöbetlerdir. Bu nöbetlerde tonik aktivite tablosunu klonik hareketler takip etmez. Vücut, ekstansiyon ya da fleksiyonda yanlış bir duruş benimser ve buna bazen uzuvlarda titremeler de eşlik eder (28).

Myoklonik atonik nöbet: 7 ay ile 6 yaş arasında başlayan ve öncelikle proksimal kas gruplarını etkileyen nöbetlerdir. Kendilerini uzuvlarda ya da gövdede ani ve kısa süreli sıçrama atakları ve ardından uzuvlarda kas tonusu kaybıyla birlikte düşmeye neden olarak gösterirler. Çoğunlukla Doose sendromunda ve bazen Lennox-Gastaut sendromu ve farklı sendromlarda görülürler (28).

Atonik nöbet: Kas tonusunda ani bir azalma ya da kas tonusunun tamamen kaybını içeren nöbetlerdir. Tonus kaybı alt ekstremitayı etkiliyorsa, hasta aniden geriye doğru pelvis üstüne ya da dizlerine doğru yüzüstü yere düşer. İyileşme birkaç saniye sürer. Tonik ya da tonik-klonik nöbetlerde ise, baskı etkisi nedeniyle hasta arkaya doğru düşer (30).

Epileptik spazm: Epileptik spazmlar sıklıkla boyun, gövde ve uzuv kaslarında kısa süreli, nadiren asimetric, çoğunlukla simetric kasılmaların eşlik ettiği nöbetlerdir. Hem gündüz hem de gece görülebilmelerine rağmen uyurken nadir görülürler (30).

2.5.2.2. Non-Motor başlangıç

Absans nöbet: Absans nöbet tipi çoğunlukla 6 ila 12 yaş arasındaki çocuklarda görülse de yetişkinlerde de rastlanılabilir. Ani başlayıp biten bu nöbetler

sırasında hasta olağan aktivitelerini durdurur, hasta uyarıları algılamaz, çevrenin farkında olmaz ve kısa süreli bir bilinç kaybı meydana gelir. Donmuş halde kaldıktan ve 1. ila 30. saniyeye kadar boş baktıktan sonra, hiçbir postiktal semptom olmadan hasta kaldığı yerden hayatına devam eder (28). Absans nöbetleri genellikle farkındalığın bozulduğu fokal nöbetlerden daha kısa sürer. Fokal epileptik nöbetlerde gözlenen karmaşık otomatizmlere absans nöbetlerde daha az rastlanır. Ayrıca klinik ayırım çok açık değildir. EEG kaydı doğru sınıflandırmada önemli rol oynar. EEG’de 3 ila 4 Hz (>2,5 Hz) frekansında iki taraflı, eşzaman ve simetrik deşarjlar görülmektedir (29).

Tipik absans epilepsi: Genellikle idiyopatik jeneralize epilepside ortaya çıkan nöbet türüdür. Sık tekrarlama ve hiperventilasyon duyarlılığı gibi özellikleri vardır (29).

Atipik absans nöbet: Üst ekstremitelerde miyoklonus veya baş sarkmasının eşlik ettiği dalma nöbetleri, kısa süreli bilinç kaybı ve aktivite durması ile karakterize nöbetlerdir. Nöbetlerin yavaş başlaması veya bitmesi ve EEG’de olağandışı yavaş jeneralize diken-dalga görülmesi ile karakterizedir. Atipik absans nöbetlerinde ton değişiklikleri tipik absans nöbetlerine göre daha belirgindir ve nöbetlerin başlangıcı ve bitişi tipik absans nöbetlerindeki kadar çok ani değildir. Atipik absans nöbetlerin EEG’sinde frekansı 2 ila 3,5 Hz arasında olan jeneralize ve düzensiz diken-dalgalar görülmesi beklenmektedir (30).

Miyoklonik absans nöbet: Aniden başlayıp aniden biten, duraklamalar veya bilinç kaybının eşlik ettiği, iki taraflı ritmik miyoklonik hareketlerin eşlik ettiği nöbetlerdir. Tam bilinç kaybı oluşabilse de bilinç kaybı tamamen olmayabilir. İletişim de sınırlı bozulmalar ve hastanında nöbet esnasında kendisine söylenenleri hatırlayabilmesi mümkündür. Miyoklonusa sıklıkla tonik kas spazmları eşlik eder ve vakaların çene, ağız etrafında, omuzlarda, kollarda ve bacaklarda görülebilmektedir. Tonik kasılma kolları kaldırır, apne ve idrar kaçırma meydana gelebilir. Sık soluk alıp vermekle ve uyanmayla tetiklenip, sıklıkla tekrarlanır (29).

Gözkapağı miyoklonili absans epilepsisi: Gözler kapatıldığında meydana gelen absans nöbetler ile birliktelik gösteren göz kapağı miyoklonusu, EEG’de jeneralize çoklu-diken dalga olan nöbetler ve ışığa duyarlılıkla karakterizedir. Nöbetler çoğunlukla 6 ila 8 yaşları arası ortaya çıkar. Gözler kapatıldıktan sonra

oluşan nöbetler 3 ila 6 saniye sürer ve gün içinde sıklıkla tekrarlanır. Fotik uyarıyla indüklenir. Gözlerinizi kapatmak fototik uyarıdan daha güçlü bir tetikleyicidir. Genellikle uyku bozukluğu, düzensiz ilaç alımı ve alkol gibi tetikleyicilerin eşlik ettiği JTK ataklarının hastalığın seyri sırasında ortaya çıkma riski yüksektir (30).

2.1.3.3. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler

Tipolojisi tanımlanan kategorilere uymayan veya sınıflandırmak için yeterli bilgi bulunmayan nöbetler için “başlangıcı bilinmeyen nöbet” teriminin kullanılması önerilmektedir. Üç alt bölüme ayrılırlar: motor (tonik-klonik ve diğer motorlu), non-motor başlangıçlı veya sınıflandırılmayan (31).

2.6. EPİLEPSİDE KLİNİK YAKLAŞIM

Epilepsi vakalarının klinik olarak yönetiminde 3 major hedefe odaklanılır:

- Hastanın nöbet geçirmesini durdurmak,
- Tedavinin olası yan etkilerinden korunmak ya da bunu en az seviyeye indirebilmek,
- Hayat kalitesini uygun seviyede tutmak ya da azaldıysa iyileştirmek (32).

Nöbet tipleri ve epilepsi sendromları temel olarak klinik özelliklerine göre sınıflandırılır ve tanısı laboratuvar, nörofizyolojik ve radyolojik testlere dayanır. Doğru sınıflandırma, hastanın tam öyküsünü ve nöbetleri gözlemleyen bir gözlemcinin gözlemine anlatışını gerektirir. Nöbet geçirme sıklığını artırabilecek davranışlar veya çevresel faktörler sorgulanarak bunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Uyku bozukluğu, alkol tüketimi ve stres gibi nöbeti tetikleyen durumlardan kaçınmak, antiepileptik drog tedavisinin faydasını artırır (33).

Epilepsi, her vakayı ve çevresindekileri birbirine benzemeyen şekilde etkileyen kronik ve yönetimi birden fazla faktöre bağlı olan bir hastalıktır. Epilepsi tanılı kişilerde eşlik eden psikiyatrik hastalık ve negatif psikososyal sonuçlardan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir. Epilepsi hastalarının ölüm oranının sağlıklı popülasyonun yaklaşık 3 katı olduğu gözlemlenmiştir (34).

Hastalar ve ailelerinde epilepsinin çeşitli yönlerini ve dezavantajlarını anlama konusunda farklılıklar görülebilir. Hekimler epilepsinin hayat kalitesine etkisi ve tedavi planına ilişkin olabilecekleri net olarak aktarmalıdır. Bu bilginin hasta

üzerinde tedaviye uyma konusunda olasılığı arttırdığı sonucuna varılmıştır (33). Reçete edilen tedaviye uymanın önemi hastaya ve yakınlarına üzerinde durularak anlatılmalıdır. AED tedavi planına uyulmaması; Artan nöbet riski, tekrarlayan yaralanmalar, hastane internasyonu ve ölüm riski ile yakından ilişkilidir (35).

Nöbetler tüm acil servis başvurularının yüzde 1'ine 2'sini oluşturur ve yaklaşık bunların her dördünden biri ilk epileptik nöbetdir (36). İlk epileptik nöbeti saptanan hastaya antiepileptik tedaviye başlamak her zaman şart değildir. Ancak bu kararın her hasta için ayrı ayrı verilmesi gerekmektedir. Bir hastanın ilk nöbetini değerlendirmenin temel amacı, epileptik nöbetin tedavisi mümkün olan bir sistemik durumdan mı veya merkezi sinir sistemini ilgilendiren bir işlev bozukluğundan mı meydana geldiğini belirlemektir. Yapılan değerlendirme, vakanın yeniden nöbet geçirme olasılığının belirlenmesine, nöbetleri önlemek için ilaç tedavisine başlanıp başlanmayacağına karar verilmesine ve nedene uygun tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olur (37).

İlk nöbette tanı hastanın nöbet anamnezi ile başlar. Görüşmenin hedefi, meydana gelen durumu bir epileptik nöbet olarak nitelendirip diğer tanıları dışlamak, buna benzer olayların geçmişte yaşanıp yaşanmadığını belirlemek ve nöbetlere neden olabilecek riskli nedenleri belirlemektir (37).

Nöbet sona erdikten sonra, nöbet durumu ile preiktal bilinç ve işlevsellik düzeyi arasında postiktal aşama adı verilen bir geçiş dönemi vardır. Postiktal semptomlar genellikle konfüzyon ve bilinç kaybını içerir (38). Todd felci veya postiktal parezi adı verilen fokal nörolojik bozukluklar da ortaya çıkabilir. Postiktal faz, nöbetten beynin dokusunun hangi kısımlarının etkilendiğine bağlı birkaç saniyeden birkaç dakikaya, hatta birkaç saate kadar sürebilir. Atağın süresi, benzodiazepin gibi ilaçlar, geçirilmiş hastalıklar ve yaş bu aralığı etkileyebilmektedir (39).

Nöbet geçiren hastalara genellikle iki ana test önerilmektedir. Bu testler elektroensefalografi ve nörogörüntülemedir. Acil servise başvuran hastalarda yapısal değişiklikleri ekarte etmek amacıyla görüntülemeye bilgisayarlı tomografi tercih edilir. Nöbetler devam ederse manyetik rezonans görüntüleme önerilir. Eşlik eden merkezi sinir sistem enfeksiyonu olan vakalarda lomber ponksiyon da düşünülebilir (40).

Nöbetten kısa bir süre sonra -yaklaşık 20 dakika- prolaktin düzeylerine bakılarak nöbetin epileptik nöbet olup olmadığı belirlenebileceği bildirilmiştir. Tonik-klonik nöbetlerin prolaktin düzeylerini artırma ihtimali diğer nöbet türlerine göre genellikle üç ila dört kat daha fazladır. Zorluk, prolaktin seviyelerinin değişmesidir. Karar genellikle bir sonraki gün, atağın ilk saatlerinde yeni prolaktin düzeyine bakılarak verilir. Bu durum test ve takipte zorluklara neden olur. Amerikan Nöroloji Akademisi (ANA), daha büyük çocuklarda, yaşlı yetişkinlerde ve yetişkinlerde genelleştirilmiş (jeneralize) nöbetleri karmaşık (kompleks) kısmi nöbetlerden ayırmak için serum prolaktin düzeylerinin izlenmesini önermektedir. Ayrıca ANA, bu değerlendirmenin senkopu ayırt etmek veya yenidoğanlarda nöbetleri değerlendirmek için kullanılamayacağını vurguluyor. Ayrıca hasta başı video EEG'si altın standarttır; daha yaygın olduğu için epileptik ve epileptik olmayan nöbetleri ayırt etmek için prolaktin yerine kullanılırken dikkatli olunmalıdır (41).

Klinik açıdan bakıldığında antiepileptik ilaçların serum konsantrasyonlarının bakılması bazı hastaların tedavisini kolaylaştırabilir. Fakat birçok yeni ilaçta, kan seviyelerini ölçmek için kullanılacak doğru değerlere sahip olmayabilir (40).

Aşağıdaki tablolarda ilaç seviyelerinin ölçülmesi düşünülebilir:

- Nöbet atağının kontrol altına alınmasından sonra, hastanın hamilelikte olduğu gibi nöbet geçirmesini engelleyecek ilaç seviyesini belirlemek için.
- İlaçların etkinlik ve toksisite derecesi yalnızca kandaki konsantrasyonlarına bağımlı değildir. Önerilebilecek en yüksek düzeyde ilaç alınmasına rağmen kan seviyeniz istediğiniz gibi değilse, ilaç seviyenizi ölçmek kullanacağınız ilaç dozunuzu ayarlamanıza yardımcı olur.
- Vakaların yaklaşık yüzde otuzu ayda en az bir kez doz atlıyor. İlaç seviyesinin ölçümü ilaç intoleransını gösterebilir.
- Hastalarda gözlenen metabolizma farklılıklarını göstermek için kullanılabilir (41).

Bazı ilaçların-en yaygın olarak karbamazepin, lamotrijin, okskarbazepin-birkaç haftalık alımından sonra ilaç konsantrasyonu hepatik metabolizma

indüklenmesiyle bazal değer'nin altına düşebilir. Benzer metabolik yola sahip bir ilacın tedaviye eklenmesi kullanılan antiepileptik ilacın serum konsantrasyonlarını azaltabilir. Toksikite dikkate alınırken maksimum değerler kullanılırken, etkinliği değerlendirmek için bazal seviye kullanılabilir. Antikonvulzan konsantrasyonlarının ölçümü hasta kliniği hakkında karar vermede yol gösterebilir ama klinik yönetim yalnızca kan konsantrasyonu üzerinden yapılmamalıdır. Mesela bir hastanın ilaç seviyesi terapötik seviyenin altında olsa bile, nöbet atağı görülmemesi ilacın tedavi edici seviyede olduğunun bir işaretidir (40).

Hastanın interiktal nörolojik muayenesi normal ise ve nöbetler arasında kognitif ve motor aktivite durumu başlangıç seviyesine dönüyorsa, küçük anormal durumları gösterebilme özelliğinden dolayı MRG nörogörüntüleme tercih edilmelidir. Tüm MRG makineleri aynı performansa sahip değildir ve 3,0 Tesla tarayıcılar diğerlerinden daha iyi çözünürlük sunabilir. Edinilen beyin MRG görüntüleri, şüphelenilen epileptojenik bölge boyunca Fast Spin Echo (FSE) ya da Fluid Attenuation Inversion (FLAIR) sekansları kullanılarak ince koronal dilimler halinde elde edilmelidir. Bu görüntüler aynı zamanda cerrahi tedavi gerektirebilecek kortikal lezyonların değerlendirilmesinde de faydalıdır. İnteriktal epileptik deşarjlar veya fokal EEG anormallikleri nöbetlerin teşhisini kolaylaştırır ve prognozun belirlenmesini sağlar. EEG yorumu epileptik nöbetlerin tanısı ve sınıflandırılmasında standart kriterlerden biri olmasına rağmen klinik öykü; Epileptik nöbet teşhisinde ana etmen olmaya devam edecektir. Video-EEG izlenmesi, nöbet tipini ya da sendromu sınıflandırmak veya psödonöbetleri ayırt etmek için standart bir uygulama önerisidir. Bu test, eğer hastada nöbet esnasında belirgin bilinç bozukluğu varsa epileptik etiyolojiyi yüksek derecede kesin olarak dışlamak için yapılabilir. Video EEG ilaç tedavisini optimize etmek ve ameliyat öncesi testler için nöbet türünü ve epilepsi sendromunu tespit etmek için de kullanılır. Fakat video EEG zahmet gerektiren ve pahalı bir testtir; bundan dolayı bütün vakaların izlenmesi pratik bir uygulama değildir. Video EEG uygulaması yalnızca mevcut tablosu tedaviye cevap vermeyen veya psödonöbet şüphesi olan kişilere yapılmalıdır. Nöbetleri tedaviye yanıt vermeyen hastaların epilepsi merkezine yönlendirilmesi gerekmektedir. Dirençli epilepsili hasta tanımı iki uygun dozda farklı antiepileptik ilaç deneyen ve klinik cevap alınamayan tablodur. Frontal lob kaynaklı bazı nöbetler, video EEG

kullanılarak doğru tanı konulana kadar uzun bir süre sahte nöbet olarak kabul edilir (40).

2.7. STATUS EPİLEPTİKUS

Status epileptikus (SE), acil değerlendirilmesi ve tedavi edilmeye başlanması gereken diğer durumlara kıyasla yaygın bir acil nörolojik tablodur (4). Bu tabloyu tanımlamak amacıyla kullanılan epileptik nöbet atağının süre aralığı zamanla değişikliğe uğramıştır. Daha önceki tarihlerde, ILAE status epileptikus 30 dakikadan uzun süren bir adet epileptik nöbet ya da 30 dakikalık bir süre içindeki nöbet atağı arasında fonksiyonel iyileşmenin olmadığı bir dizi nöbet olarak tanımlanmıştır (3). Ancak status epileptikus tedavisinin acil klinik ihtiyacı nedeniyle 30 dakika tanımı pratik kullanıma uygun değildir. Ataklar birkaç dakikadan uzun sürerse tedaviye hemen başlanmalıdır (4).

Kardiovasküler komplikasyonlardan ve tedaviye yanıt eksikliği tablosundan kaçınmak amacıyla status epileptikusa erken ve hızlı müdahale edilmesi amaçlanmıştır, bu durum göz önüne bulundurulduğunda, benimsenen status epileptikus tanımı aşağıdakileri içerir (42):

- 5 dakikadan uzun süren epileptik nöbetler ya da iki atak arasında bilişsel fonksiyonlarda tam iyileşmenin sağlanamadığı durum.
- 2015 senesinde ILAE, status epileptikusun t1 ve t2 olmak üzere iki zaman noktasıyla revize edilmiş bir tanımını yayınladı.
 - T1; Bu, devamlılık gösteren nöbet atağının alışılmadık bir seviyede uzun sürdüğü, kendi kendine düzelme olasılığının düşük olduğu ve bu nedenle status epileptikus tedavisine başlanması gereken zamanı tanımlar.
 - T2; Bu, devamlılık gösteren nöbet atağının önemli bir komplikasyon ihtimali oluşturduğu dönemi tanımlar (43).

Status epileptikusun senelik görülme sıklığı 100.000 kişi başına 1,3 ile 74 aralığında değişmektedir. Çoğu çalışmada status epileptikus minimum 30 dakikalık bir zaman dilimi olarak tanımlanmıştır (44). Epilepsi tanısı alan yetişkinlerin yüzde 10'unun ve çocukların yüzde 20'sinin bir ya da daha fazla status epileptikus nöbeti geçirdiği tahmin edilmektedir (45). Erişkinlerdeki çoğu status epileptikus vakası,

beyindeki altta yatan yapısal değişikliklerden, toksik tablo ya da metabolik bozukluklardan kaynaklanır (46).

Status epileptus yeni bir sebebe bağlı olarak geliştiğinde akut semptomatik, altta yatan hastalıktan kaynaklı süreçler sonucu geliştiğinde ise dolaylı semptomatik diye tanımlanabilir (4). Status epileptikus epilepsi tanısı alan hastalarda sık görülür (47).

Erişkinlerde status epileptikusun en sık nedenleri:

- Epilepsi tanısı alan hastalarda farmakolojik intolerans
- Yapısal beyin hasarı (intrakraniyal hemoraji, iskemik enfarkt, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, arteriyo-venöz malformasyonlar, beyin tümörleri, önceki operasyonlar)
- Epileptik atak eşiği düşüren ilaçların kötüye-yanlış kullanımı (yüksek dozda penisilin, teofilin, imipenem, sefepim, metronidazol, İzoniazid, kinolon, trisiklik antidepresanlar)
- Metabolik bozukluklar (hipoglisemik-hiperglisemik tablolar, hepatik ensefalopati yapan durumlar, üremik tablolar, elektrolit bozuklukları-hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi- vb.) veya sepsis
- Benzodiazepin, barbitürat ve alkol ile ilişkilendirilen yoksunluk tabloları

Status epileptikus tanısı, hastanın halihazırdaki tablosuna ve muayenesine dayanarak konulan klinik teşhistir. Status epileptikusun tanınması ve tedaviye hemen başlanması önemli olduğundan tanının konulması için EEG testinin beklenmesi gerekli değildir. EEG, status epileptusun alt-tanı formlarını ayırt edilmesinde kullanılır. Miyoklonik status epileptikusunu non-epileptik miyoklonustan ayırmak ya da jeneralize-konvülsif status epileptikus tablosundan sonra devam eden non-konvülsif nöbetleri ayırt etmek amacıyla önemlidir (4).

2.8. TANI

Epileptik nöbet teşhisinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler içinde çoğunlukla

- Elektroensefalografi (EEG)

- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Pozitron emisyon tomografisi (PET)
- Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)
- Genetik testler yer almaktadır.

Basit kan testleri toksik ve metabolik olduğu düşünölen ensefalopatilerin nedeninin belirlenmesinde yardımcı olduğundan bu testlerin de gözden geçirilmesi gerekir. Araştırmalar, EEG ve MR'ın nöbet teşhisinde en önemli iki teknik olduğunu göstermektedir. Ek tetkikler tanının doğrulanmasında yardımcı olur ve yanlış-negatif sonuçların tanınmasında yardımcı olur (48).

EEG, epilepsi teşhisinde en etkili tanı yöntemi olarak kabul görür. Kortikal nöronal post-sinaptik potansiyellerden ortaya çıkan elektroensefalografik (EEG) sinyaller, beynin fizyolojik fonksiyonlarının gerçek zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Nöbetler ve iki nöbet arası epileptik deşarjları içeren EEG bulgularının analizi epilepsi tanısında önemli rol oynar. Bu analizler hastalık prognozunda, sonraki atakların kontrol altına alınmasına ve daha iyi tedavi seçenekleri sağlanmasına yardımcı olabilir. Nörogörüntülemesi normal hastalarda video EEG (vEEG) ile beyin bölgelerindeki lezyonların doğrulanması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilir (48, 49).

Epilepsi vakalarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan beyin görüntüleme teknikleri arasında; kontrastsız bilgisayarlı tomografi, yapısal ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), fMRI ile birlikte EEG (EEG/fMRI), pozitron emisyon tomografisi (PET), iktal ve interiktal SPECT'in yanı sıra manyetoensefalografi (MEG) yer alır (50, 51). Bilgisayarlı tomografi tanıya yardımcı olur ancak hastalarda fokal lezyonların saptanma olasılığı yüzde 30'dur. Epilepside görüntüleme cerrahi tedaviye karar verirken çok önemlidir. Yapısal MRG, epileptik lezyonları tanımlamak için birincil beyin görüntüleme yöntemidir. Ancak dirençli fokal epilepsili vakaların yaklaşık yüzde 15-30'unda yanlış negatif sonuç olma ihtimali vardır (48).

SPECT ve PET, epileptik nöbetin kaynaklandığı bölgenin tanımlanmasına yardımcı olan ve ameliyattan önce değerlendirmeye olanak sağlayan fonksiyonel

görüntüleme teknikleridir. Bazı epilepsi tiplerinin kaynağını belirlemek için genetik tetkikler kullanılabilir. Ancak diğerlerine oranla yüksek maliyeti ve sınırlı merkezde bulunması nedeniyle teşhisteki rolü sınırlıdır. SPECT ve PET görüntüleme, özellikle MR bulguları normal saptanan fokal epilepsi tanılı hastalarda, MR’da çoklu lezyon bulunan hastalarda veya MR/EEG tutarsızlığı olan hastalarda serebral kortekste nöbet başlangıcından sorumlu alanın lokalizasyonu için kullanılabilinen tanı yöntemleridir. SPECT görüntüleme ayrıca serebral kan akışındaki değişiklikler hakkında da bilgi sağlar (48, 51).

2.9. AYIRICI TANI

Üç tür nöbet vardır: epileptik nöbet (EN), psikojenik epileptik olmayan nöbet (PNEN) ve epileptik olmayan olay (geçici iskemik atak, senkop, parasomniler, paroksizmal-ekstrapiramidal hareket bozukluklar, auralı migren, vestibüler sendrom, panik bozukluklar, hipoglisemi, paroksizmal uyku bozukluğu) (48, 52).

Epilepsi de karşılaşılan en yaygın yanlış ayırıcı tanılar ilk sırada psikojenik epileptik olmayan nöbet ve ikinci sırada senkoptur. PNEN, epileptik atakları taklit ederek paroksizmal semptomlarla kendini gösterir, bu durumda epileptik nöbetlerden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır. PNEN tanısıyla uzun süredir takip edilen hastalarda yüzde 10-15 oranında epilepsi tanısı konulmaktadır (48, 53).

Fizyolojik ve psikojenik kaynaklı epileptik ve epileptik olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısı klinik görüşme ve tanık beyanı temelinde yapılabilir. Nöbetlerin ayırt edilmesinde klinik öyküyle nöbet semiyolojisinin beraber değerlendirilmesi fayda sağlar (48). Anamnez senkopu tanımamıza ve epileptik olabilecek nöbetleri dışlamamıza olanak sağlar. Hasta atak öncesinde terliyorsa, ayağa kalkmasıyla ya da kısa süre sonra atak geçiriyorsa vazovagal senkop düşünülmelidir (48, 52). Fakat klinik tablo ve anamnez hep tanı koymayı sağlamaz. Bu gibi tablolarda EEG veya 24 saatlik vEEG atağın ekartasyonunun yapılmasında bize yardımcı olur. Frontal lob nöbetleri gibi bazı nöbetlerde EEG normal olabileceğinden, normal bir EEG epilepsiyi dışlamaz. Bundan ötürü epileptik atakların ekartasyon tanısında “altın standart” video kaydı yapılması, EEG ve elektrokardiyografinin takibidir. vEEG kayıtları EN, PNEN ve psikolojik köken kaynaklı epileptik olmayan nöbetleri ayırt etmek için güvenilir bir yöntemdir. Ancak vEEG her zaman net bir ayırıcı tanıya izin

vermez; bu durumda vEEG'nin nöbet semiyolojisi ile kombinasyonu doğru tanının konulmasına yardım sağlar. Ekartasyon tanısında kullanılan diğer testler içinde prolaktin düzeyleri, nöropsikolojik değerlendirmeler, provokasyon testleri ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi yer almaktadır (48).

2.10. EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epileptik atak nedeniyle başvuran hastaların yönetiminde üç major hedefe ulaşmaya çalışılır. Bunlar; nöbetlerin kontrol altına alınması, tedavinin yan etkilerinin önlenmesi ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi veya iyileştirilmesi (54). Doğru tedavi planı, vakanın nöbet tipinin ayrıntılı tanısı, nöbet yoğunluğu ve sıklığının doğru belirlenmesi, kullanılacak antiepileptik drog yan etkilerinin bilinmesi ve nöbet bozukluğuna bağlı psikososyal patolojilerin değerlendirilmesinden sonra belirlenir. Hastalarda birden çok nöbet tipi görülebilmekte ve nöbet sıklığını arttıran tetikleyicilerin varlığı farmakolojik tedavinin uygunluğunu sınırlandırabilmektedir. Bu nedenle tedavi planlanırken bütün faktörler dikkatle değerlendirilmelidir (55).

Antiepileptik tedavi tek bir epileptik nöbetten sonra çoğunlukla başlanması şart değildir. Rekürren nöbet riski yüksek olan vakalarda antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Tedavi çoğunlukla iki ya da daha çok uyarılmamış nöbetten sonra başlar. Çünkü nöbet atağının nüksetmiş olması, hastanın tekrarlayabilecek epileptik nöbet geçirme riskinin önemli ölçüde arttığını gösterir (55).

Yeni tanı almış olan epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde hasta, ilk antikonvulzan ilacı aldıktan sonra ataksız bir hale dönecektir. Yan etkilerin tolere edilebilmesi, tedavinin genel etkinliği açısından ilaç etkinliği kadar kıymetlidir. Sadece bir antikonvulzan ilaç her hasta için ideal değildir. Nöbetleri yönetebilmek için antiepileptik drog seçerken aşağıdakileri göz önünde bulundurun (56):

- Nöbet tip (ler) inde ilacın etkinliği
- İlacın advers etkileri
- Diğer kullanılan ilaçlarla etkileşim olup olmaması
- Eşlik Eden hastalıklar, karaciğer, böbrek hastalıkları
- Çocuk sahibi olma isteği de dahil olmak üzere yaşı ve cinsiyeti
- Hastanın yaşam tarzı ve tercihler

- Maliyetler

Son elli senede yirmiden çok yeni antiepileptik ilaç geliştirildi. Ancak en uygun antiepileptik ilaçların sahip olması gereken en önemli özellikler şunlardır (56):

- Emilimin yardımsız gerçekleşmesi
- Plazma proteinlerine bağlanılma derecesinin olabildiğince düşük olması
- İlaçlarla, hormonlarla ve endojen maddelerle önemli etkileşimlerin olmaması
- Bu maddelerin advers etki olasılığının mümkün olduğu kadar düşük olması
- Bazı epilepsi sendromlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olması

2.10.1. Antiepileptik İlaçlar

2.10.1.1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler öncelikle GABA-A reseptörü üzerinden etki eder ve GABA aracılı klor kanalının açılmasının iletkenliğini artırarak GABA 'nin önleyici etkilerini güçlendirir (57, 58). Bu gruptaki ilaçlar başlıca diazepam, klorazepat, klonazepam, klobazam ve lorazepamdır. Benzodiazepin türevi ilaçlara karşı tolerans geliştirmek mümkün olmasından kaynaklı sürekli kullanımlarına devam edilmesi faydalı etkilerini azaltabilir (33). Benzodiazepin türevi ilaçların; sedatif, anksiyolitik, antiepileptik, hipnotik ve genel anesteziik olmak üzere çok çeşitli etkilere sahip olduğu bilinmektedir (59).

Benzodiazepin ilaçların terapötik etkilerine karşı tolerans zamanla gelişebilir, ancak bu tablo klobazamda daha az görülür (57). Benzodiazepin tedavisine başladığınızda ortaya çıkan en yaygın advers etkiler şunlardır: sedatif etkiler, uyuşuk hal ve uykuya eğilim benzeri semptomlar. Benzodiazepin tedavisini sınırlayan başlıca sorunlar; uzun süreli kullanımda doza ve tedavi süresine bağlı olarak değişkenlik gösteren zaman aralığı ve yoğunlukta fiziksel bağımlılığa neden olmaları, kullanımın sonlandırılmasıyla yoksunluk sendromu tablosuna neden olabilmeleridir (60).

Kombinasyon tedavisinde özellikle jeneralize ve kısmi nöbetlerin önlenmesi amacıyla klonazepam ve klobazam ikinci veya üçüncü sırada ilaç olarak eklenebilir

(59). Klonazepamın ana yan etkileri şunlardır; bunlar arasında uyuşukluk, düşkünlük, baş dönmesi, uyku hali, ataksi, sinirlilik-saldırganlık, aşırı tükürük salgılanması, kilo alımı, kas zayıflığı ve psikoz yer alır. Yorgunluk, anksiyete ve depresyon, kullanımla ilişkili ana yan etkilerdir. Klobazam ayrıca bazen davranışsal sorunlar ve duygudurum bozukluklarına neden olur. Öğrenme gücü olan kişilerde klobazam kullanımından uzak durulmalıdır (61). Klobazamın diğer antiepileptik ilaçların birlikte kullanılmasının kaynaklı Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) tabloları rapor edilmiştir (59).

2.10.1.2. Levetirasetam

Yeni nesil geniş spektrumlu bir antikonvulzan ilaç olan levetirasetam; fokal ve jeneralize(genelleştirilmiş) epilepsilerin tedavisinde kullanılabilir. İntravenöz ve oral olarak alınabilir. Birincil etki mekanizmasını sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) bağlanılarak gösterir. %75 oranında renal atılım olur. Plazma yarı ömrü erişkinlerde 6 ila 8 saat olup günde üç kez alındığında iki gün içerisinde kararlı duruma ulaşır (59). Yetişkinler için başlangıç dozu ikiye bölünmüş dozlar halinde veya uyku öncesi bir kez 500 mg/gündür. Gerekirse, haftalık 250 ila 500 mg/gün arttırılacak şekilde günde iki kez bölünmüş dozlar halinde maksimum 1.500 ila 3.000 mg/gün'e kadar arttırılabilir (62).

Levetirasetamın neden olduğu olumsuz merkezi sinir sistemi etkileri, sinaptik vezikül proteinleri SV2A üzerindeki aşırı etkilere ya da çeşitli voltaja duyarlı iyon kanalları üzerindeki etkilere bağlı olmaktadır (58). Levetirasetamın yan etkilerine bakıldığında baş ağrısı, bulantı, nazofarenjit, baş dönmesi, yorgunluk-düşkünlük, uyku hali, halsizlik, lökopeni, ataksi ve davranış değişikliklerini içerir. Böbrek yetmezliği, saldırgan tabloları olanlar ve depresif semptomları olan vakalarda levetirasetamdan uzak durulmalıdır. Şimdilerde en az teratojenik etkisi olan antikonvulzan ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Gebelerde kullanımı yaygındır. Yaşlı hastalar tarafından kullanıldığında iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir (63, 64).

2.10.1.3. Karbamazepin

Voltaj kapılı Na kanal blokajı aracılığıyla çalışır. Fokal ve jeneralize (JTK) epileptik nöbetlerin tedavisinde endikedir ve ayrıca trigeminal nevralji ve bipolar bozukluk tablolarında da kullanılır (65). Absans nöbetlerine ve miyoklonik nöbetlere karşı etkili değildir ve bu tür nöbetleri daha da kötüleştirebilir (61). Ağızdan, postprandiyal dönemde alındığında emilimi hızlanır. Kanda kararlı durum konsantrasyon seviyesine 4-8 saat sonra ulaşılır, yetişkinlerde plazmadaki yarı ömrü 18 ila 55 saat arasındadır (59). Karaciğerde sitokrom sistemini güçlü bir şekilde indükleyerek (otoindüksiyon) metabolize olur. Aynı mekanizmayla etki eden diğer antikonvulzanların metabolizmasını da hızlandırmaktadır (66). Başlangıç dozu 2 ila 3 mg/kg arasındadır, günde 10 mg/kg'a kadar artırılabilir. Tedavi devam ederken serum sodyum konsantrasyonunun izlenmesi önerilmektedir (67). Hedef serum konsantrasyonu 4 ila 12 µg/ml arasında olmasına dikkat edilmeli ve üç aylık aralıklarla hasta izlenmelidir. Yaygın saptanan istenmeyen etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, hiponatremi, döküntü-kaşıntı ve şişlik bulunur. Ayrıca nörotoksik yan etkiler, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler, D vitamini seviyesinde düşme, osteoporoz ve osteomalazi de rapor edilmiştir (68). Yaşamı tehdit eden istenmeyen etkiler arasında ilk sekiz hafta içinde Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve erişkin vakaların %7'sinde görülebilen kemik iliği depresyonu yer alır (69).

2.10.1.4. Valproik asit

Valproik asit, beyindeki GABA düzeylerini arttırarak etkisini gösterir. Ayrıca voltaj-bağımlı Na ve Ca kanalları üzerinde de etkisini gösterdiği bilinmektedir. Oral alımdan sonra neredeyse tamamen emilir ve 4-8 saat sonra maksimum kan konsantrasyon seviyesine ulaşır (59). Karaciğerde metabolize olur. Yaklaşık yüzde 88 -92 oranında proteince bağlanır ve yetişkinlerde yarı ömrü yaklaşık 7 ila 17 saattir. Kararlı seviyeye tedavinin başlamasından dört gün sonra ulaşılır (61). Valproik asit, ilacın serum seviyeleri ölçülebilen etkili ve ucuz bir antikonvulzan ilaç olduğundan epilepsi hastalığı tedavisinde sıklıkla kullanılır. Genelleştirilmiş (jeneralize) ve fokal (odaksal) nöbetler için yaygın olarak kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Geniş etki spektrumuna sahip olması nedeniyle jeneralize tonik-klonik

epilepsi, miyoklonik epilepsi, juvenil miyoklonik epilepsi, ışığa duyarlı epilepsi ve absans nöbetlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (59). Yapılmış olan bazı çalışmalarda jeneralize tonik-klonik nöbet tedavisinde en etkili antiepileptik ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (70). Yüksek hiperamonyemiye neden olma riskinden dolayı üre döngüsü bozuklukları olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır (71). İntravenöz ve oral olarak kullanılabilir. İstenmeyen etki olarak mide bulantısı-kusma, dispepsi, saç dökülmesi, konfüzyon, stupor, tremor, aşırı kilo alımı, karaciğer hasarı, amenore, lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, hiperamonyemi sayılabilir. Gebelikte teratojenik olarak bilinmektedir (33).

2.10.1.5. Fenobarbital

Halen kullanılan eski antiepileptik ilaçlardan biridir. GABA'nın inhibe edici etkilerini artırır ve GABA-A reseptörü aracılığıyla etki gösterir. Genelleştirilmiş (jeneralize), fokal (kısmi) ve miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (33). Oral kullanılır, gastrointestinal sistemden neredeyse tamamı emilir. Eliminasyonu karaciğerden olur (59). En sık saptanan istenmeyen etkiler sedasyon, konsantrasyonda bozulma, davranış bozuklukları ve depresyon gibi ruh hali değişiklikleridir. Hamilelikte teratojenik etkisi vardır. (33). Karaciğerde toksisite, kemik iliğinde bozukluklar, Stevens-Johnson sendromu ve ilaca aşırı duyarlılık sendromu ilacın ciddi yan etkisidir. Akut advers etkiler doza bağımlı ortaya çıkar. Bu tablolar; nistagmus, ataksi ve denge bozukluğu gibi daha yaygın semptomlardır. Nöbet halleri kontrol altına alınan hastalarda tedavi aniden durdurulmamalıdır çünkü tedavinin ani kesilmesine bağlı olarak nöbetin tekrarlamasında artış riski yüksektir (59).

2.10.1.6. Fenitoin

Fenitoin epilepsi tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir antiepileptik ilaçtır. Voltaj bağımlı sodyum kanalları vasıtasıyla etkinliğini gösterir. İntravenöz ve oral kullanım formu mevcuttur. Karaciğerde metabolize olur (59). Fenitoinin suda çözünebilen bir ön ilaç olan hali Fosfofenitoin'dir. Genellikle fokal/jeneralize nöbetler ve status epileptikus tedavisinde kullanılır (72). İstenmeyen etkileri serum ilaç seviyesine bağımlı olarak ortaya çıkar (73). Başlıca istenmeyen etkiler; aritmiler,

diş eti bozuklukları, kılınmada artış, diplopi, ataksi ve konfüzyon benzeri nörotoksik tablolarıdır. Acil serviste yetişkin bir hastada intravenöz uygulamada infüzyon hızı 50mg/dk'yı aşmamalıdır. Hızlı intravenöz uygulamaya bağılı olarak kardiyotoksik etkilere; ani tansiyon düşüklüğü ve ciddi aritmilere neden olabilir (72).

2.10.1.7. Gabapentin

Gabapentin voltaj bağımlı Ca kanalları üzerinden nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etki eder (57). Nispeten zayıf bir antiepileptik etkiye sahiptir. Bazı zamanlarda fokal epilepsinin sekonder basamağında ilave bir antikonvülzan ilaç olarak kullanılır. Ayrıca diğere nöbet türleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (61). Absans ve miyoklonik nöbetlerde kullanıldığında atak sıklığının artması nedeniyle bu tip nöbetlerde kullanılması uygun değildir (59). Dirençli fokal nöbetlerde yardımcı tedavi olarak kullanılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz, metabolize edilmez ve tamamen renal atılır. Renal fonksiyon yetersizliği olan vakalarda ilaç doz ayarlanması yapılmalıdır (33). Başlıca istenmeyen etkisi sedasyona neden olmasıdır. Bunun dışındaki yan etkiler arasında ataksi, vertigo ve kilo alımı yer alır. Kötüye kullanım açısından hastalar dikkatle izlenmelidir (74).

2.10.1.8. Lamotrijin

Voltaj bağımlı Na kanalları üzerinden etki etmektedir. Oral kullanılmaktadır (59). Hepatik metabolize olup yarılanma ömrü 24 saattir. Geniş spektrumlu antiepileptik bir ilaçtır (75). Erişkin hastalarda fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde yardımcı tedavide kullanılabilir (76, 77). Yeni teşhis edilmiş fokal epilepsi ve sınıflandırılmamış jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanımı önerilmektedir (78). Kontraseptif tedavi alan hastalarda ve hamilelik sırasında ilacın serum konsantrasyonunda dalgalanmalar oluşur; bu hasta grubunda sık izlem ve uygun dozaj ayarlamaları gerekebilir. İstenmeyen etkileri arasında bulantı-kusma, baş dönmesi, ataksi, tremor, döküntü, hipersensitivite, kardiyak ileti bozuklukları yer alır (33). İleri yaştaki vakalarda akut karaciğer yetmezliği ve uyku bozukluğuna neden olabilmektedir; bu nedenle bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir (79).

2.10.1.9. Topiramate

Yeni nesil antiepileptik ilaçlardan olup etkisini voltaj bağımlı Na kanalları üzerinden göstermektedir (59). Geniş spektrumlu antiepileptik bir ilaçtır. Büyük çoğunluğu böbreklerden atılır, kalan kısmı hepatik metabolize olur (57). Erişkin hastalarda fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin başlangıç tedavisi için kullanılması önerilmektedir. Terapötik doz seviyesi tam olarak belirlenememiştir. İstenmeyen etkiler arasında kilo kaybı, metabolik asidoz, baş dönmesi, parestezi, nefrolitiazis, kognitif bozukluk ve duygudurum bozuklukları yer alır (33).

2.11. STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ

Jeneralize statüs epileptikus tablosundaki bütün hastaların acil değerlendirme ve tedaviye ihtiyacı vardır. İlk bakım üç aşamada yapılır (80).

- İlk değerlendirme-destek tedavisi
- Atağı durdurmak için ilk ilaç tedavisi
- Uzun süreli kontrolün sağlanması için devam tedavisi

Başlangıç tedavisine rağmen vakaların yüzde 20'sinde ek ilaç tedavisi gerektiren dirençli statüs epileptikus gelişebilir. Tüm tıbbi acil durumlarda yapıldığı gibi hava yolu, solunumun ve dolaşımın değerlendirilmesi gerekmektedir. Statüs epileptikusun tiplendirilmesi ve etiolojisinin belirlenmesi amacıyla nörolojik muayene yapılmalıdır. Destek tedavisine gereklilik halinde başlanmalıdır. İlk yapılan ilaç uygulamasına hızlı cevap alınmayan statüs epileptikus hastalarında endotrakeal entübasyon yapılmalı, ayrıca arteriyel kan gazlarının ölçümü faydalıdır. Ancak entübasyona karar verirken sadece kan gazı ölçümleri değil, klinik bulgular da dikkate alınmalıdır. Hastanın kan glukoz düzeyi, elektrolit düzeyleri (Ca⁺, P⁻ ve Mg⁺ gibi.), hepatik fonksiyon testleri, hemogram, serum antiepileptik drog düzeyleri (varsa) ve bakılabiliriyorsa toksikoloji paneli değerlendirilmelidir. Kalp fonksiyonu izlenmeli, kan basınç düzeyi sık sık ölçülmeli, nabız ve pulse oksimetre izlenmelidir. Bu adımlar minimum 1 ila 5 dakika sürer, takibinde bir sonraki adıma geçilmesi gerekmektedir. Eğer intravenöz erişim mümkünse statüs epileptikus için benzodiazepinler ilk tercihtir (80). Benzodiazepin tedavisinden sonra nöbetler sonlansa bile, nüksetmeyi önlemek için antiepileptik ilaç tedavisi yapılması önerilir (81). İntravenöz idame tedavi uygulamasında önerilen antiepileptik ilaçlar arasında

valproat, levetirasetam ve fenitoinin eşit derecede etkin olduğu görülmüştür (82). Bu antiepileptik ilaçlar bulunabilirliğine, hekim deneyimine, eşlik eden hastalıklar ve olası istenmeyen etkiler benzeri kişisel hasta faktörlerine göre seçilebilir. İdeal olarak bu tedavi aşaması 10 ila 20 dakika süresince tamamlanmalıdır. Benzodiazepin tedavisine rağmen nöbet tablosu devam etmekte olan hastalarda, antiepileptik ilacın yüklenmesiyle birlikte devamlılık gerektirebilecek midazolam ya da propofol infüzyonu hazırlanmalıdır (80). İntravenöz erişim mümkün olmayan hastalarda intramüsküler midazolam başlangıç tedavisi için etkili ve güvenlidir (83). Ayrıca intravenöz erişim mümkün olmadığında bütün benzodiazepinler, levetirasetam ve fenitoin intraosseöz olarak uygulanabilir (80). İntranazal ve bukkal olarak uygulanan midazolam, intramüsküler midazolam uygulamasından daha hızlı emilmekte ancak etkinliği konusunda yeterli düzeyde çalışma yoktur (84).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışma üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunun acil servisinde prospektif gözlemsel vaka serisi olarak yapıldı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Toplantı Tarihi: 01.12.2022, Toplantı sayısı: 117, Karar no: 2275). Çalışma Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalara göre gerçekleştirildi.

a. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışma 10 aylık prospektif gözlemsel vaka serisi olarak planlandı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01 Ocak 2023 ve 31 Ekim 2023 tarihleri arasında acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran ya da acil serviste JKE nöbet geçiren ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 18 yaş üstü hastalar dâhil edildi.

b. Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri

Çalışmaya 18 yaş altı ve/veya ilk nöbeti olan ve/veya ilaç kullanımı olmayan ve/veya bilinç kaybı olmayan ve/veya fokal nöbetleri olan ve/veya JKE nöbeti olmayan ve/veya dosya verilerine tam ulaşılamayan ve/veya gebe olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

c. Çalışma İçin Yapılan İşlemler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, ek hastalıkları, kullandıkları antiepileptik ilaçlar, acil serviste tespit edilen predispozan faktörler, travma varlığı, acilde kullanılan antiepileptik ilaçlar, postiktal süre, acil servis takip süresi, acil serviste takiplerinde yeniden nöbet varlığı ve hastane içi sonlanımları standart veri formuna kaydedildi. Hastalardan acil servis başvuru anında hemogram, biyokimya ve kan gazı parametrelerine ek olarak kullandıkları antiepileptik ilaçların düzeyleri de alındı. Takiplerinin 2. saatindeki kan gazı parametreleri yeniden alındı ve veri formuna kaydedildi. Postiktal süre hastanın nöbet sonrası ilk haline döndüğü süre olarak hasta dosyasına işlendi. Status epileptikus olarak değerlendirilen hastalar kaydedildi.

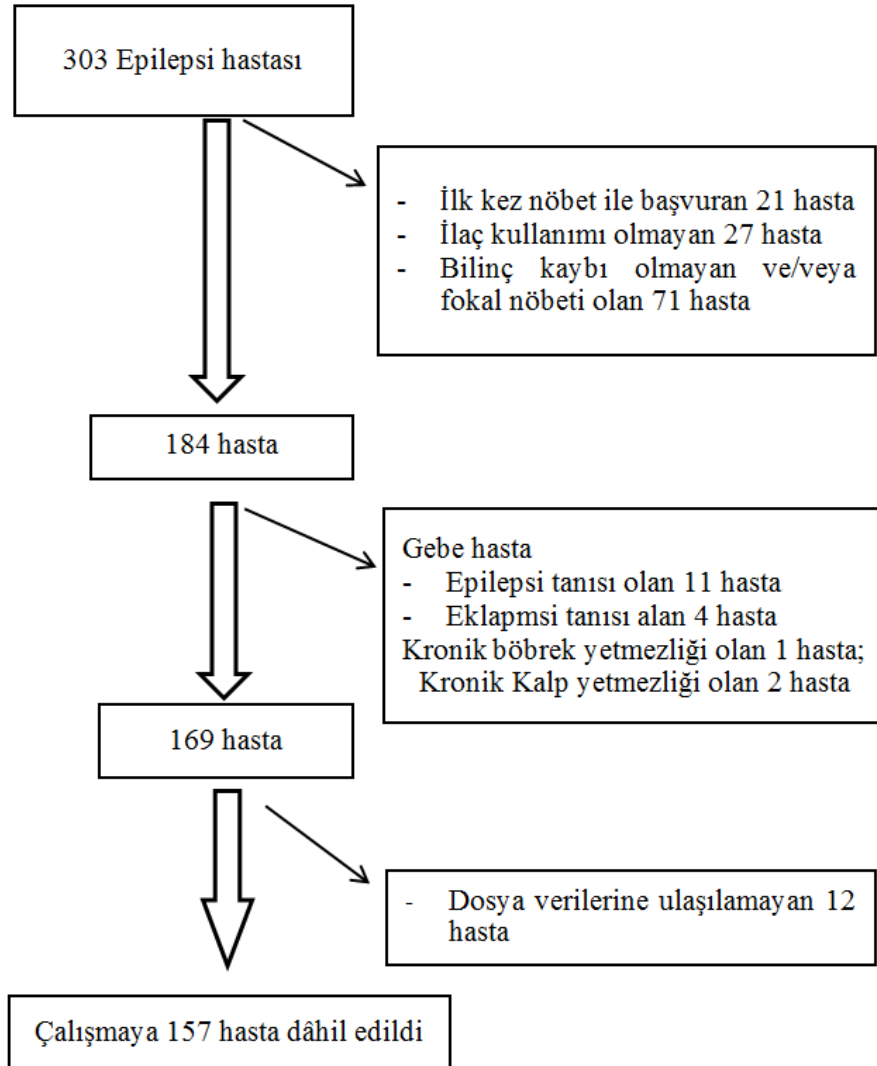
Çalışmamızın birincil sonlanımı acil servise JKE nöbet ile başvuran hastaların status epileptikusa (SE) gidişini ön gören faktörlerin analiz edilmesi iken ikincil sonlanımız postiktal süreyi etkileyen laboratuvar parametrelerini araştırmaktı.

d. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Kategorik veriler Chi square testi ile karşılaştırıldı. Bakılan parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağıldığı durumlarda iki grup karşılaştırmalarda student *t* test, normal dağılmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin status epileptikusu ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için duyarlılığı %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Özgüllük=0), eğri altında kalan alanın (AUC) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $p < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek duyarlılık ve özgüllük noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 25 paket programı kullanıldı. (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde 01 Ocak 2023 ve 31 Ekim 2023 tarihleri arasında acil servise epileptik nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran ya da acil serviste nöbet geçiren 18 yaş üstü 303 epilepsi hasta başvurusu oldu. Dışlama kriterleri sonrasında çalışmaya acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran veya acil serviste JKE nöbet geçiren ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 18 yaş üstü 157 epilepsi hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması

Çalışmamızın amacı JKE nöbet geçiren hastaların SE'ye gidişini ön gören faktörlerin analiz edilmesiydi. Bu nedenle çalışmaya alınan hastalar SE (+) ve (-) hastalar olarak gruplandırıldı. Çalışmamızdaki hastaların %26,7'si (n:42) SE (+) hasta iken, %73,3'ü (n:115) SE (-) hasta idi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların epilepsi etyolojileri incelendiğinde; hastaların %52,2'sinde (n:82) primer epilepsi, %15,3'ünde (n:24) serebrovasküler hastalık, %22,9'unda (n:36) intrakraniyal tümör/metastaz, %7,6'sında (n:12) kalıtsal, %1,9'unda (n:3) travmatik beyin hasarı nedenleri saptandı. Etiyolojik nedenler ile status epileptikus varlığı arasında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,245) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların epilepsi etyolojilerinin karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (-) n: 115 (%73,3)	SE (+) n:42 (%26,7)	P
Primer epilepsi	82 (%52,2)	65 (%56,5)	17 (%40,5)	0,245
Serebrovasküler hastalık	24 (%15,3)	16 (%13,9)	8 (%19)	
İntrakraniyal Tm/Metastaz	36 (%22,9)	26 (%22,6)	10 (%24)	
Kalıtsal nedenler	12 (%7,6)	6 (%5,2)	6 (%14,2)	
Travmatik beyin hasarı	3 (%1,9)	2 (%1,7)	1 (%2,3)	

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; %61,8'i erkek idi. Cinsiyet ile SE varlığı arasında istatikselsel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,143). Hastaların yaş ortalaması 42,3±17,1 yıl idi. SE olan hastaların yaş ortalaması (43,6±17,8 yıl) ile SE olmayan (41,8±16,8 yıl) hastaların yaş ortalaması arasında istatikselsel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,543). Hastalar ortalama 12,1±10,2 yıldır epilepsi tanısı ile ilaç kullanmakta idi. SE olan hastalar (14,6±12,8 yıl) SE olmayan hastalardan (11,2±9,1 yıl) daha uzun yıldır epilepsi hastaları olmalarına rağmen bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,068) (Tablo 2).

Hastaların acil servis başvuru anında bakılan vital bulguları Tablo 2'de incelendi. Hastaların ortalama ateşi 36,5 ± 0,7°C idi. SE (-) hastaların ortalama ateşi 36,4±0,6°C iken SE (+) hastaların ortalama ateşi 36,6±0,8°C idi. Hastaların ortalama ateş ölçümleri ile SE varlığı arasında istatikselsel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,196). Hastaların ortalama arter basıncı (OAB) 98,6±16,4 mmHg idi. SE (-) hastaların ortalama arter basıncı 97,7±15,3 mmHg iken SE (+) hastaların ortalama

arter basıncı $101,3 \pm 19$ mmHg idi. Hastaların ortalama OAB'ı ile SE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,215$). Hastaların ortalama nabız sayısı $112,6 \pm 17,1$ /dak idi. SE (-) hastaların nabız ortalaması $107,2 \pm 13,3$ /dak iken SE (+) hastaların nabız ortalaması $127,5 \pm 17,4$ /dak idi. SE (+) hastaların ortalama nabız sayısı SE (-) hastaların ortalama nabız sayısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların oksijen saturasyonu (SaO₂) ortalaması $\%92,5 \pm 5,7$ idi. SE (-) hastaların SaO₂ ortalaması $\%94,1 \pm 4$ iken SE (+) hastaların SaO₂ ortalaması $\%88,3 \pm 7,3$ idi. SE (+) hastaların ortalama SaO₂ SE (-) hastaların ortalama SaO₂'dan istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların glaskow koma skalası (GKS) ortalaması $11,3 \pm 2,6$ idi. SE (-) hastaların GKS ortalaması $12,1 \pm 2,4$ iken SE (+) hastaların GKS ortalaması $9,1 \pm 2,1$ idi. SE (+) hastaların ortalama GKS'si SE (-) hastaların ortalama GKS'sinden istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların parmak ucu bakılan kan şekeri (KŞ) ortalaması $124,6 \pm 75,4$ mg/dl idi. SE (-) hastaların KŞ ortalaması $114,5 \pm 41,2$ mg/dl iken SE (+) hastaların KŞ ortalaması $152,2 \pm 125,8$ mg/dl idi ($p=0,063$) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan hastaların $\%91$ 'i (n:143) acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvurur iken $\%9$ 'u (n:14) acil serviste JKE nöbet geçirdi. Nöbetin yeri ile SE varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,154$). Hastaların $\%18,5$ 'i (n:29) son bir haftadır tekrarlayan nöbet varlığı olduğu saptandı. SE (+) hastaların $\%35,7$ 'sinde son bir haftadır tekrarlayan nöbet öyküsü mevcuttu ($p<0,001$). Hastaların $\%14,6$ 'sında (n:23) nöbet sırasında travma varlığı izlendi. Travma varlığı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,108$).

Hastaların nöbet öncesi semptomları incelendiğinde en sık ateş ($\%18,5$), baş ağrısı ($\%18,5$) ve oral alım bozukluğu ($\%14,6$) varlığı tespit edildi. Semptomların SE varlığı ile arasındaki ilişki incelendiğinde; SE (+) olan hastalarda ateş ($p=0,004$) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Nöbeti tetikleyen predispozan nedenler incelendiğinde; hastaların $\%82,8$ 'inin (n:130) antiepileptik ilaçlarını eksik dozda aldıkları ya da doz atladıkları tespit edildi. İkincil en sık predispozan neden ise pnömoni ($\%7$) ve akut böbrek hasarı ($\%7$) varlığı idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (- n: 115	SE (+ n:42	p
Cinsiyet				
Kadın	60 (%38,2)	40 (%34,8)	20 (%47,6)	0,143
Erkek	97 (%61,8)	75 (%65,2)	22 (%52,4)	
Yaş (Yıl)	42,3± 17,1	41,8± 16,8	43,6±17,8	0,543
Epilepsi tanısı (yıl)	12,1±10,2	11,2±9,1	14,6±12,8	0,068
Vital Bulgular				
Ateş (°C)	36,5±0,7	36,4±0,6	36,6±0,8	0,196
Ortalama arter basıncı (mmHg)	98,6±16,4	97,7±15,3	101,3±19	0,215
Nabız (dak)	112,6±17,1	107,2±13,3	127,5±17,4	<0,001
Oksijen Satürasyonu (%)	92,5±5,7	94,1±4	88,3±7,3	<0,001
Kan Şekeri (mg/dl)	124,6±75,4	114,5±41,2	152,2±125,8	0,063
Glaskow Koma Skoru	11,3 ±2,6	12,1 ±2,4	9,1 ±2,1	<0,001
Nöbet				
Evde	143 (%91)	107 (%93)	36 (%73)	0,154
Hastane içi	14 (%9)	8 (%7)	6 (%5,2)	
Son bir hafta içinde nöbet varlığı	29 (%18,5)	14 (%12)	15 (%35,7)	<0,001
Nöbet sırasında travma varlığı	23 (%14,6)	20 (%17,3)	3 (%7,1)	0,108
Nöbet öncesi semptomlar				
Ateş	29 (%18,5)	15 (%13)	14 (%33,3)	0,004
Baş ağrısı	29 (%18,5)	23 (%20)	6 (%14,2)	0,414
Oral alım bozukluğu	23 (%14,6)	15 (%13)	8 (%19)	0,346
Karın ağrısı	15 (%9,5)	10 (%8,7)	5 (%11,9)	0,545
Nefes darlığı	12 (%7,6)	7 (%6,1)	5 (%11,9)	0,225
Bulantı-kusma	7 (%4,5)	5 (%4,3)	2 (%4,8)	0,006
Tespit edilen predispozan nedenler				
Eksik doz alımı ya da doz atlama	130 (%82,8)	101 (%87,8)	29 (%69)	0,006
Pnömoni	11 (%7)	6 (%5,2)	5 (%11,9)	0,146
Akut böbrek hasarı	11 (%7)	6 (%5,2)	5 (%11,9)	0,146
Üst solunum yolu enfeksiyonu	10 (%6,3)	5 (%4,3)	5 (%11,9)	0,080
İdrar yolu enfeksiyonu	7 (%4,5)	7 (%6)	0	0,102
Sellülit	4 (%2,5)	4 (%3,4)	0	0,221

Çalışmaya alınan epilepsi hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar Tablo 3'te karşılaştırıldı. Hastaların %68,2'si monoterapi ile tedavi edilirken, %31,8'si politerapi ile tedavi ediliyordu. SE (+) hastaların %80,9'u monoterapi, SE (-)

%36,5'inin ise politerapi aldığı tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,037).

Tablo 3. Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlarının karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (-) n: 115	SE (+) n:42	P
Antiepileptik kullanımı				
Monoterapi	107 (%68,2)	73 (%63,5)	34 (%80,9)	0,037
Politerapi	50 (%31,8)	42 (%36,5)	8 (%19)	
Levatiresetam n (%)	82 (%52,2)	69 (%60)	13 (%31)	0,001
İlaç Düzeyi Düşük olan n (%)	33 (%21)	23 (%20)	10 (%23,8)	<0,001
İlaç düzeyi (12-46)	14,2±9,9	15,5±10,2	7,7±5	0,009
Valporik asit n (%)	37 (%23,5)	26 (%22,6)	11(%26,2)	0,694
İlaç Düzeyi Düşük olan n (%)	30 (%19)	23 (%20)	7(%16,7)	0,894
İlaç düzeyi (50-100 mg/L)	24,6±22,2	24,8±22,7	24,1±22	0,999
Karbamezapin n (%)	18 (%11,5)	10 (%8,7)	8(%19)	0,072
İlaç Düzeyi Düşük olan n (%)	5 (%3,2)	4 (%3,5)	1(%2,4)	0,069
İlaç düzeyi (4-12 mg/L)	6±3,3	5,7±3,6	6,4±3,1	0,678
Fenitoin n (%)	20 (%12,7)	10 (%8,7)	10 (%23,8)	0,012
İlaç Düzeyi Düşük olan n (%)	16 (%10,2)	8 (%7)	8 (%19)	0,042
İlaç düzeyi (10-20 µg/ml)	4±4,1	3,9±4,5	4±3,9	0,959

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde; SE (+) hastalarının lökosit (p=0,008), nötrofil (p=0,013), prolaktin (p=0,010), başvuru laktat (p<0,001) ve 2. saat takip laktat (p<0,001) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi. Diğer parametreler Tablo 4'de sunuldu.

Tablo 4. Hastaların acil servis başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (-) n: 115	SE (+) n:42	p
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,9±4,6	10,2±3,9	12,9±5,7	0,008
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	7,3±3,7	6,7±3,2	8,7±4,6	0,013
Hemoglobin (g/dL)	13,8±11	13,1±1,7	15,8±21,1	0,409
Hemotokrit (%)	39±4,8	39,1±4,6	38,7±5,5	0,678
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	254,1±101,3	254,1±95,2	254,1±117,8	0,998
Sodyum (mmol/L)	137,9±3,3	137,9±3,5	137,8±3	0,822
Potasyum (mmol/L)	4,28±0,47	4,29±0,46	4,25±0,49	0,583
Üre (mg/dL)	29,1±16,7	27,7±13,3	32,7±23,6	0,202
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,25	0,74±0,24	0,74±0,29	0,876
ALT (U/L)	26,6±24,2	25,1±22,3	30,9±28,5	0,236
AST (U/L)	29,7±15,3	28,4±13,5	33,3±19	0,128
Ürik asit (mg/dL)	6±2,47	6,0±2,52	5,9±2,4	0,763
Albümin (g/L)	38,9±4,9	39±4,8	38,5±5,1	0,560
C-Reaktif Protein (mg/L)	19,5±40,1	27,6±13,1	33,9±25,2	0,280
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$)	0,25±1,62	0,12±0,87	0,61±2,78	0,263
Magnezyum (mg/dL)	1,9±0,3	1,9±0,2	1,9±0,5	0,934
Kreatin Kinaz (U/L)	252,1±666	170,2±184	476,5±1234,2	0,117
Prolaktin ($\mu\text{g/L}$)	23±17,5	20,2±14	30,5±23,3	0,010
Laktat ₀ (mmol/L)	6,7±4,7	4,8±2,7	11,9±5,1	<0,001
Laktat ₂ (mmol/L)	3,3±3	2±1,6	7±3	<0,001
Laktat Klirensi	41,9±65,8	44,9±72,8	33,8±40,6	0,350

Acil servis başvuru anında elde edilen hastaların demografik ve klinik verilerinin, antiepileptik kullanımlarının ve laboratuvar parametrelerinin SE varlığı ile ilişkisi için bağımsız örneklem t-testi analizi yapıldı. İstatiksel olarak anlamlı olan parametreler ile SE varlığının tahmini için binary logistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda istatiksel olarak anlamlı olan parametreler Tablo 5’de sunuldu. Analiz sonucunda son bir hafta içerisinde nöbet varlığı (OR: 14,177, 95% CI: 1,172-171,480, p=0,037), laktat₂ (OR: 1,862, 95% CI: 1,261-2,751, p=0,002), laktat₀ (OR: 1,446, 95% CI: 1,104-1,893, p=0,007), ve nabız yükseliği (OR: 1,106, 95% CI: 1,008-1,213, p=0,034) ve lökosit (OR: 0,540, 95% CI: 0,319-0,915, p=0,022) değerleri SE varlığının bağımsız öngörücüleri idi (Tablo 5).

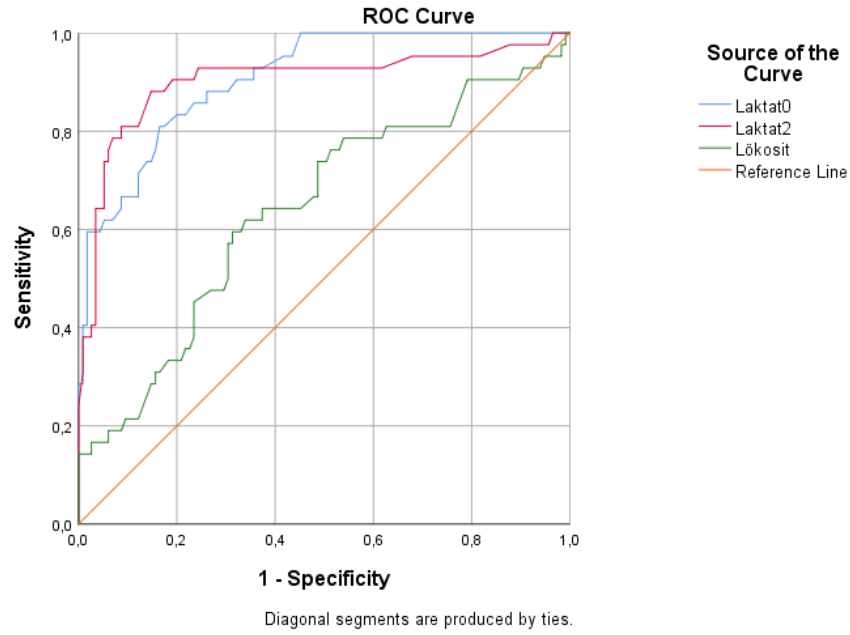
Tablo 5. Hastalarda status epileptikus varlığının tahmini için yapılan binary logistik regresyon analizi

	OR	%95 GA Alt sınır- Üst sınır	P
Son bir hafta içinde nöbet varlığı	14,177	1,172-171,480	0,037
Laktat ₂	1,862	1,261-2,751	0,002
Laktat ₀	1,446	1,104-1,893	0,007
Nabız	1,106	1,008-1,213	0,034
Lökosit	0,540	0,319-0,915	0,022

Bağımsız örneklemeler t-testinde anlamlı olan ve girilen değişken(ler): Nabız, oksijen satürasyonu, glaskow koma skalası, eksik doz ilaç kullanımı, son bir hafta içinde nöbet varlığı, ateş varlığı, bulantı-kusma varlığı, monoterapi, levetiracetam kullanımı, fenitoin kullanımı, laktat₀, laktat₂, nötrofil, lökosit, proklaktin

OR: Odds Ratio (göreceli olasılık oranı); Logistik regresyon analizine göre hesaplanan OR her 1 birimlik artış içindir. **Laktat₀:** Başyuru anında bakılan laktat; **Laktat₂:** takibinin 2. saatinde bakılan laktat

Yapılan binary logistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı gelen parametrelerin SE varlığını ön görme gücünü tespit etmek için ROC analizi yapıldı. ROC eğrileri Şekil 2’de, bu eğrilere ait yapılan analiz Tablo 6’da özetlendi. Yapılan karşılaştırmalarda eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün laktat₀ değerinin (AUC: 0,908, %95 GA 0.860-0.955, p<0.001) olduğu belirlendi. Laktat₀ için cut-off değeri 7,15 mmol/L alınması durumunda sensitivitenin %83,3 ve spesifitenin %80 olduğu tespit edildi. Laktat₀ değerinden sonra en yüksek AUC değeri; Laktat₂ değerinin (AUC: 0,902, %95 GA 0.835-0.969, p<0,001) olup, SE varlığını tahmin etme gücünde cut-off değeri 3,66 mmol/L olarak alındığında sensitivite %81 spesifite ise %91,3 olarak saptandı (Tablo 6).



Şekil 2. Laboratuvar Parametrelerinin status epileptikus varlığını ön görme gücüne ait ROC eğrisi

Tablo 6. Laboratuvar Parametrelerinin status epileptikus varlığını ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi

	AUC	SE	%95 GA	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	p
Laktat ₀	0,908	,024	0.860-0.955	7,15	83,3	80	<0.001
Laktat ₂	0,902	,034	0.835-0.969	3,66	81	91,3	<0.001
Lökosit	0,642	,052	0.540-0.743	11,15	61,9	66,1	0,007

AUC: Eğri altında kalan alan (Area Under Curve); SE: Standart hata (Standard error); GA: Güven aralığı; Cut-off: Kesim Noktası

Laktat₀: Başvuru anında bakılan laktat; Laktat₂: takibinin 2. saatinde bakılan laktat

Hastalara acil serviste uygulanan birinci basamak tedavi tablo 7’de incelendi. Hastaların %55,4’üne midazolam, %30,6’sına diazepam ve %14’üne ise kombine benzodiazepin (BZD) uygulandı. SE (+) hastalarda midazolam, diazepam ve kombine BZD kullanım sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001). SE (+) hastalarda kullanılan ortalama midazolam (6,9±3 mg) ve diazepam dozu (9,5±3,1 mg) istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla; p=0,010, p<0,001). İkinci basamak tedavi de hastaların %80,2’sinde levasiteram, %3,8’inde valproik asit, %1,2’sinde fenitoin ve %5,8’inde propofol kullanıldı. SE (+) hastalarda levasiteram (p=0,004), valproik asit (p<0,001) ve propofol (p<0,001) kullanım sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Tablo 7. Hastalara acil serviste uygulanan antiepileptik tedavilerin karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (-) n: 115	SE (+) n:42	p
Birinci basamak				
Midazolam	87 (%55,4)	49 (%42,6)	38 (%90,5)	<0,001
Diazepam	48 (%30,6)	26 (%22,6)	22 (%52,4)	<0,001
Kombine BZD	22 (%14)	3 (%2,6)	19 (%45,2)	<0,001
İkinci basamak				
Levasiteram	126 (%80,2)	86 (%74,8)	40 (%95,2)	0,004
Valproik asit	6 (%3,8)	0	6 (%14,2)	<0,001
Fenitoin	2 (%1,2)	1 (%0,9)	1 (%2,4)	0,455
Propofol	9 (%5,8)	0	9 (%21,4)	<0,001

Hastaların takip ve sonlanım durumlarının karşılaştırılması tablo 8’de özetlendi. Hastaların %29,9’u acil servis takiplerinde yeniden nöbet geçirdi. SE (+) hastalarda yeniden nöbet sıklığı (%85,7) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p=0,006$). Hastaların ortalama postiktal süresi $155,7\pm47,9$ dak idi. SE (+) hastaların ortalama postiktal süresi ($119,3\pm30,2$ dak) SE (-) hastaların ortalama postiktal süresinden ($36,4\pm17,7$ dak) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,01$). Hastalar ortalama $38\pm23,7$ saat acil serviste takip edildiler. SE (+) hastaların ortalama acil servis takip süresi ($30,7\pm19,5$ saat) SE (-) hastaların ortalama acil servis takip süresinden ($7,3\pm4,2$ saat) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,01$). Hastane içi sonlanıma bakıldığında hastaların %74,6’sı acil servisten taburcu edilirken, %25,4’ü hastaneye yatırıldı (%3,2’si servise, %22,2’si yoğun bakıma). Hastane sonlanımı ile status epileptikus varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,001$). SE (-) hastaların %97,4’ü acil servisten taburcu edildiği için acil servis takip süreleri daha kısa iken; SE (+) hastaların %88’ine hastaneye yatış verildiği ve yatış için acil servis kritik bakımda bekledikleri için acil servis takip süreleri uzun idi. SE (+) hastaların ise %80,9’u yoğun bakıma yatırıldı. Hastaneye yatırılan hastaların ortalama hastanede yatış süresi $8,8\pm9,7$ gün idi. SE (+) hastaların ortalama yatış süresi ($8,5\pm7,7$ gün), SE (-) hastaların ortalama yatış süresinden ($0,3\pm2$ gün) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,001$). Hastaların %2,54’ünün ise öldüğü tespit edildi. Ölen 4 hasta SE (+) hasta idi ($p<0,001$).

Tablo 8. Hastaların takip ve sonlanımlarının karşılaştırılması

	Total N: 157	SE (-) n: 115	SE (+) n:42	P
Takiplerde yeniden nöbet varlığı	47 (%29,9)	11 (%9,6)	36 (%85,7)	0,006
Postiktal süre (dak)	155,7±47,9	36.4±17,7	119,3±30,2	<0,001
Acilde takip süresi (saat)	38±23,7	7,3±4,2	30,7±19,5	<0,001
Hastanın sonlanımı				
Acilden taburcu	117 (%74,6)	112 (%97,4)	5 (%11,9)	<0,001
Hastane yatış	40 (%25,4)	3 (%2,6)	37 (%88)	
Servis yatış	5 (%3,2)	2 (%1,7)	3 (%7,1)	
Yoğun bakım yatış	35 (%22,2)	1 (%0,9)	34 (%80,9)	
Hastane yatış gün sayısı	8,8±9,7	0,3±2	8,5±7,7	<0,001
Mortalite	4 (%2,54)	0	4 (%9,5)	<0,001

Hastaların postiktal süreleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı, istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar tablo 9’da sunuldu. Postiktal süre ile Laktat₀ (r=0,663; p<0,001) ve Laktat₂ (r=0,626; p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi.

Tablo 9. Hastaların postiktal süreleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi

	Laktat₀	Laktat₂	Lökosit	Nötrofil	Prolaktin	Kreatin Kinaz	Hemoglobin
Postiktal süre (dak)	r=0,663 p<0,001	r=0,626 p<0,001	r=0,328 p<0,001	r=0,287 p<0,001	r=0,239 p=0,003	r=0,203 p=0,011	r=0,168 p=0,036

5. TARTIŞMA

Status epileptikus, acil değerlendirilmesi ve tedavi edilmeye başlanması gereken acil nörolojik durumdur. Çalışmamızda acil servise JKE nöbet ve/veya nöbet sonrası postiktal durum ile başvuran veya acil serviste JKE nöbet geçiren hastaların SE gidişini ön gören faktörler araştırıldı. Yapılan analizler sonucunda son bir hafta içerisinde nöbet varlığı (OR: 14,177, 95% CI: 1,172-171,480, $p=0,037$), laktat₂ (OR: 1,862, 95% CI: 1,261-2,751, $p=0,002$), laktat₀ (OR: 1,446, 95% CI: 1,104-1,893, $p=0,007$), nabız yükseliği (OR: 1,106, 95% CI: 1,008-1,213, $p=0,034$) ve lökosit (OR: 0,540, 95% CI: 0,319-0,915, $p=0,022$) değerleri SE varlığının bağımsız öngörücüleri idi. Postiktal süre ile Laktat₀ ($r=0,663$; $p<0,001$) ve Laktat₂ ($r=0,626$; $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi.

Status epileptikus (SE), nöbetlerin normalden daha uzun sürmesi, hastanın daha önceki nörolojik normaline dönmeden tekrarlayan nöbet atağı geçirmesi olarak tanımlanmıştır. SE'nin senelik görülme sıklığı 100.000 kişi başına 1,3 ile 74 aralığında değişmektedir (44). Epilepsi tanısı alan yetişkinlerin yüzde 10'unun ve çocukların yüzde 20'sinin bir ya da daha fazla SE nöbeti geçirdiği tahmin edilmektedir (45). Yıldız ve arkadaşlarının acil servise nöbet geçirerek gelen epilepsi tanılı hastalar ile ilgili yaptığı bir çalışmada hastaların üçte birine SE tanısı konulmuştur (85). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %26,7'sinde SE varlığı tespit edildi. Sutter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SE'li hastaların mortalitesi %3 ile %40 arasında saptanmıştır (86). Glauser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SE'da mortalitenin yetişkinlerde %30 civarına kadar çıktığı saptanmıştır (87). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızdaki mortalite oranı epilepsi hastalarda %2,5 iken SE (+) hastalarda %9,5 idi. Epilepsi insidansını ve prevalansını inceleyen bir çalışmada erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (88). Kellinghaus ve arkadaşlarının SE tedavisi ile ilgili yaptığı bir çalışmada hastaların %51'i kadın olarak saptanmıştır (89). Rodrigo-Gisbert ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı SE sonrası uzun süreli provoke edilmemiş nöbetlerin tahminini inceleyen çalışmada SE hastalarının %51,1'i erkek cinsiyet olarak saptandı (90). Fiest ve arkadaşlarının epilepsi prevalansı ve insidansını

inceleyen çalışmasında SE riskinin erişkinlerde yaş arttıkça arttığı saptanmıştır (88). Kellinghaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SE kliniğindeki hastaların ortalama yaşı 65 üstü olarak saptanmıştır (89). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 42,66 olarak bulunmuştur. Erişkin çağda yükselerek plato çizen ve 60 yaş üstü grupta daha da artan insidans göz önüne alındığında, hastaların %21,1'inin 60 yaş üzeri olduğu saptanmıştır (85). Çalışmamız cinsiyet ve yaş ortalaması açısından literatürle uyumlu idi.

Konvülsif SE durumunda görülen fizyolojik değişiklikler, genellikle hayvan modellerine dayalı literatür çalışmaları ile incelenmiştir. Bu durumda, kan basıncı, serebral perfüzyon, beyin oksijenasyonu ve glisemi zamanla azalmaktadır. Hipoventilasyon, hipoksi ve pulmoner ödem, zaten var olan laktik asidozu kötüleştirerek solunum asidozuna yol açmaktadır. Rabdomiyoliz ve hipertermi gibi tekrarlayan kas kasılmaları, metabolik talepleri artırır ve elektrolitik dengesizlikleri kötüleştirir (91). Konvülsif SE'nin bu aşamasında, telafi edici mekanizmalar başarısız olduktan sonra, mekanik olarak havalandırılmayan vakalarda sık aritmiler ve kardiyovasküler depresyon görülür. Özellikle kompensatuar mekanizmaların ilerleyici başarısızlığı, normal kardiyorespiratuar rezervi olan daha önce sağlıklı hayvanlarda nöbet başlangıcından 20-40 dakika sonra başlamaktadır. Bazı epilepsi hastalarının ise belirgin skolyoz veya sınırlı egzersiz gibi nedenlerle başlangıçta kardiyorespiratuar rezervlerinin daha erken bir başarısızlık yaşayabileceği tahmin edilmektedir. Konvülsif SE durumundaki bu fizyolojik değişikliklere dair literatürdeki bulgular, insanlarda da benzer bir olay zincirinin gözlemlendiğini desteklemektedir (92). Tonik-klonik nöbet geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, plazma epinefrin ve norepinefrin düzeylerinin nöbetin sona ermesinden sonraki 30 dakika içinde belirgin şekilde arttığı ve en yüksek seviyelere nöbetin bitiminden sonraki 10 dakika içinde ulaştığı gözlemlenmiştir (92). Bu artışlar, vazokonstriktör etkileri nedeniyle beklenen bir kardiyak aritmi riskini artırabilir. Benzer şekilde, konvülsif SE'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada, nöbetler sırasında kalp hızı, kan basıncı ve serebral kan akışındaki artışlar gözlemlenmiştir. Bu bulgular, konvülsif SE'nin sistemik etkilerinin hem hayvan modellerinde hem de insanlarda benzer telafi edici tepkilere yol açtığını düşündürmektedir (92). Nöbetler devam ederken beyin dokusunun metabolik talebi fazladır. Bu talebi karşılayabilmek ve

beyin dokusu hasarını önleyebilmek için kompensatuar mekanizmalar oluşur. Bu mekanizmalar serebral kan akış artışı, metabolizmanın artışı, otonomik aktivitelerin artışı, kalp debisi ve santral venöz basıncın artışı gibi kardiyovasküler değişikliklerdir. Hipertansiyon, taşikardi, hiperglisemi hiperpireksiye neden olan bir katekolamin salınımı görülür. Uzun süren nöbetler ile otonomik değişiklikler oluşmaya devam eder ve bir safhadan sonra kardiyopulmoner işlevler hemodinamiyi ve solunum kompensasyonunu sürdüremediği görülmektedir (93). Çalışmamıza odaklandığımızda benzer bir şekilde uzun süreli nöbetler sırasında taşikardi, ateş ve yüksek tansiyon gibi fizyolojik değişikliklere rastlandı. Bu gözlemler, mevcut literatürde belgelenen insan ve hayvan modeli çalışmalarındaki bulgularla uyumlu olup, konvülsif SE'nin sistemik etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda SE'ye gidiş açısından değerlendirdiğimizde ise nabız başvuru vital bulguları arasında en yol gösterici bulgu olarak saptandı. Bu da başvuru anı ve takibinde yüksek nabız görülen hastalarda SE'ye gidiş açısından daha sıkı ve dikkatli takip gerektiğini göstermektedir.

Epilepsi hastalarında SE'nin en yaygın nedeni nöbet kontrolünü sağlayan tedavinin kaybıdır. Anti-epileptik ilaçların düzenli kullanılmaması, ilaç dozlarının yetersiz olması veya ilaçların aniden kesilmesi SE riskini artırabilir (94). Bu nedenle, hasta uyumunu sağlamak ve ilaç düzenini korumak önemlidir. Ayrıca, bazı ilaçların aşırı dozda kullanılması veya yanlışlıkla alınması da SE riskini tetikleyebilir. Antipsikotik ilaçlar, antidepresanlar veya belirli antibiyotikler bu duruma yol açabilir. Metabolik bozukluklar, özellikle elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi veya böbrek, karaciğer yetmezliği gibi durumlar da status epileptikusun altında yatan nedenler arasında yer alır. Sonuç olarak, SE'nin etiyolojik faktörleri geniş bir yelpazeden kaynaklanabilir ve doğru tanı ve tedavi için bu faktörlerin dikkate alınması önemlidir (94). Yapılan çalışmada acil servise nöbet ile başvuru yapan hastalarda en sık etiyoloji %34,7 oranıyla düzensiz antiepileptik ilaç kullanılması olarak bildirilmiştir (95). Epilepsili hastalarda nöbet tetikleyicilerini belirleme ile ilgili yapılan bir çalışmada da en sık epileptik nöbet atağını tetikleyici durum hastanın ilaç kullanım uyumsuzluğu olarak saptanmıştır (96). Bizim yaptığımız çalışmada nöbeti tetikleyen predispozan nedenler incelendiğinde; hastaların %82,8'inin antiepileptik ilaçlarını eksik dozda aldıkları ya da doz atladıkları tespit

edildi. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup çalışmamız özellikle eksik doz alan veya doz atlayan hastalarda SE açısından daha dikkatli olmamız gerektiğini vurgulamaktadır.

Ateş ve SE arasındaki ilişki, sistemik enfeksiyon sırasında salınan iltihabi mediatörlerin doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını tetikleyerek nöroinflamatuvar kaskadı başlatabileceği konusunda ipuçları sunar (97). İnflamatuvar süreç epileptik aktiviteyi sürdürmeye katkıda bulunabilir ve nöroinflamasyon, nöbetlere maruz kalan beyin bölgelerinde hiperaktiviteye neden olarak devam eden nöbetlere katkıda bulunabilir. Epilepsi yönetimi ve enfeksiyonlarla ilgili yapılan bir çalışmada, enfeksiyon tabloları epileptik nöbet ataklarının en önemli önlenebilir sebeplerinden biri olarak saptanmıştır (97). Yapılan bir diğer çalışmada ise enfeksiyöz süreçlerin proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı, nöronal eksitasyona sebep olduğu ve ayrıca beyinde sitokin fırtınasına neden olarak epileptik nöbetin etyolojisinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (98). SE hastalarına bakıldığında %23'ünde enfeksiyon tablosu saptanmış olup, çoğunluğu solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Epilepsili hastalarda saptanan enfeksiyon tabloları yüksek mortalite, uzun süreli yoğun bakım yatışları ve tedaviye dirençli SE ile ilişkilidir. Solunum yolları (%71) ile ve idrar yolu enfeksiyonları (%16) ile enfeksiyon tablolarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (86). Çalışmamızda SE ile ilişkili en sık semptom ateş ve ikincil en sık predispozan hastalık ise pnömoni idi.

Dickson ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, vakaların %21,7'sinin acil servise başvurudan önceki 24 saat içerisinde en az bir defa daha epileptik nöbet atağı geçirdiği bildirilmiştir (99). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların %12,68'inde acil servise başvurudan önceki 30 gün içerisinde epileptik nöbet atağı geçirmesi nedeniyle acil servise başvurusu saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda hastaların %18,5'i son bir haftadır tekrarlayan nöbet varlığı olduğu saptandı. Çalışmamızda son bir hafta içinde tekrarlayan nöbet varlığı SE'a gidiş açısından bağımsız ön görücü idi.

Epilepsi hastalarının tedavisinde monoterapinin tercih edilmesinin temel nedeni ilaçların zararlı etkilerine maruz kalma süresinin azaltılmasıdır. Akut olarak gelişen, hayatı tehdit eden SE için bu tercih geçerli bir durum olmayabilir. Akut atak ve SE tedavisinde monoterapinin üstünlüğünü destekleyen deneysel ve klinik kanıtlar

yetersizdir (100). Son araştırmalar, SE sırasında hipokampusta sinaptik GABA ve glutamat reseptörlerinin nöbetten kaynaklanan geçişlerinde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu GABAerjik inhibisyonun azalması ve glutamaterjik uyarılmanın artmasıyla ilişkilidir. Bu patofizyolojik mekanizmalardan yalnızca birini hedef alan monoterapiyi tercih etmek yerine, politerapi ile her iki değişikliği düzelterek daha etkili olabileceği düşünölmektedir (100). SE sırasında sinaptik aralıkta ortaya çıkan nörotransmitter değişiklikleri hedef alacak şekilde uyarlamak ve erken dönemde politerapi uygulanması, konvölsif SE'nin tedavi başarısını ve sonuçlarını iyileştirmeye yönelik önerilen yaklaşımdır (101). Çalışmamızda hastaların aldıkları antiepileptik tedaviler incelendiğinde %68,2'sinin monoterapi ile tedavi edildiği ve monoterapi alan hastalarda SE varlığı sıklığının istatistiksel olarak fazla olduğu göröldü. Bu hasta grubunun SE'ye gidiş açısından daha dikkatli gözlenmesi gerekmektedir.

Yeni nesil geniş spektrumlu bir antikonvulzan ilaç olan levetirasetam; fokal ve jeneralize (genelleştirilmiş) epilepsilerin tedavisinde kullanılabilir. İntravenöz ve oral olarak alınabilir. Birincil etki mekanizmasını sinaptik veziköl proteini 2A'ya (SV2A) bağlanılarak gösterir. %75 oranında renal atılım olur (59). şimdilerde en az teratojenik etkisi olan antikonvulzan ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Gebelerde kullanımı yaygındır. Yaşlı hastalar tarafından kullanıldığında iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir (63). Birleşik Krallık'ta pediatrik konvölsif status epileptikusun tedavisinde fenitoin ve levetirasetamın etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırıldığı çalışmada her ne kadar levetirasetam fenitoinde önemli ölçüde üstün olmasa da, sonuçlar, daha önce bildirilen güvenlik profilleri ve levetirasetamın karşılaştırmalı uygulama kolaylığı ile birlikte, levetirasetamın tedavisinde birinci seğenek, ikinci basamak antikonvölsan olarak fenitoina uygun bir alternatif olabileceğini düşöndürmektedir sonucuna varılmıştır (102). Levetirasetam'ın fenitoina göre olası faydaları arasında hazırlama ve uygulama kolaylığı, antiepileptik ilaçlar ve diğer ilaçlarla minimal etkileşim ve oral idame tedavisine kolay geçiş sayılabilir. Fenitoin için bildirilen bırakma oranları %50 ila %96 arasında değişmektedir. Özellikle kardiyovasköler rahatsızlık (hipotansiyon ve ölümcöl aritmiler) ve Stevens-Johnson sendromu olmak üzere güvenlik endişeleri bırakılma nedeni için yaygın olarak rapor edilmektedir (102). Levetirasetamın etkili olduğu ve

iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. Levetirasetam ile advers reaksiyonların fenitoine göre daha az sıklıkta ve daha az şiddetli olduğu görülmektedir. Levetirasetamın fenitoinden (minimum 20 dakika) daha hızlı (5-10 dakika) uygulanması, levetirasetam ile konvülsif status epileptikusun daha hızlı sonlandırılmasının mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, intravenöz levetirasetamın yetişkinlerde konvülsif status epileptikusun sonlandırılmasında intravenöz lorazepam (konvülsif status epileptikus için mevcut ilk tercih edilen birinci basamak tedavi) kadar etkili (%76) olduğu gösterilmiştir (102). Neligan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada levetirasetam ile kıyaslandığında fenitoinin hayatı tehdit eden hipotansiyona ve kardiyak aritmiye neden olmasından kaynaklı fenitoinin tedavi sırasında hasta tarafından bırakılması ve hastanın status epileptikusa gitme olasılığı yüksek saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda levetirasetam kullanan hastalarda SE varlığı sıklığı istatistiksel olarak az iken fenitoin kullanan hastalarda SE varlığı sıklığı fazla idi. Ayrıca levetirasetam düzeyi düşük saptanan hastalarda SE varlığı istatistiksel olarak yüksek saptandı. Fenitoin kullanan hastaların ise kan ilaç seviyeleri düşük olarak saptandı. Bu durumun nedeni fenitoinin ciddi yan etki çekincesine bağlı olarak kullanımının bırakılması veya bu çekinceye kaynaklı doz azaltmaya gidilip yanlış kullanılması olabilir. Levetirasetamın fenitoine göre daha kolay ve hızlı uygulanması, uygulama sırasında hasta ve hekimin uygulama konusunda ciddi yan etki açısından çekincesinin çok daha az olması ayrıca diğer ilaçlarla etkileşiminin az olması nedeniyle epileptik nöbetle gelen epilepsi hastalarına uygulanması hastanın SE'ye gidişini engellemede önemli bir rol oynar.

Hastaların SE başlangıcında enfeksiyonları olanlarda, akut inflamasyonun laboratuvar belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), albümin ve nötrofil granülosit seviyeleri, enfeksiyon olmayan hastalara göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır, bu da enfeksiyonların SE'nin sistemik inflamatuvar yanıtına (SIR) ek bir katkıda bulunduğunu vurgular. Ayrıca, SE sırasında akut faz proteinlerinin serum seviyelerindeki değişiklikler ve tersine, akut faz proteinlerinin konsantrasyonları ile SE seyri ve sonucu arasındaki korelasyon, SE, SIR ve enfeksiyonlar arasında karşılıklı bir etkileşimi gösterir (86). Yapılan bir çalışmada jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, CRP düzeylerinde önemli derecede artış saptandığı bildirilmiştir (104). Fujii ve arkadaşlarının çalışmasında da CRP düzeyinin anlamlı olarak artmadığını

ancak prokalsitonin düzeylerindeki artışın anlamlı olduğu bulunmuştur (105). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise acil servisten çıkış yapıldıktan sonraki 30 günlük takip sürecinde çlen hastalarda, CRP düzeyinin diğer hastalardan daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (85). 2019 senesinde yapılan bir çalışmada, epileptik nöbetle başvuran hastalarda CRP seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında önemli düzeyde arttığı görülmüş olup, inflamasyonla epileptik nöbet arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (106). PCT, sepsiste bildirilen çeşitli enflamatuvar durumlarda da artan tiroid hormonu kalsitoninin bir prepropeptit öncüsüdür. Gözlemsel kohort çalışmasında Sutter ve ark. SE başlangıcında bakılan PCT'yi bağımsız olarak olumsuz sonuçlarla ilişkili buldular (107). Endojen antioksidan ve reaktif oksijen/nitrit temizleyici rolleri nedeniyle SE hastasında ürik asit (UA) seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, başvuru sırasındaki UA seviyelerinin refrakterliği öngörürdüğü ve hastaların hastanede yatış sürelerinin daha uzun ve fonksiyonel sonuçlarının daha kötü (mRs >2) olduğu gösterildi (108). Bizim çalışmamızda hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde; inflamatuvar biyobelirteçleri (CRP, prokalsitonin, ürik asit, albümin) düzeyleri SE'ye gidişi öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı değil idi.

Laktat klirensi, vücuttaki laktik asidin temizlenme hızını ölçen bir parametre olarak önemli bir rol oynar. Laktat, organ işlev bozukluğu ve mortalitenin güçlü bir belirteci olabilir, ancak tek bir laktat ölçümü sadece anlık bir değer sunar ve genellikle statik bir değişken olarak kabul edilir. Bu nedenle, klinik açıdan daha anlamlı bir değerlendirme için laktat seviyelerindeki değişikliklerin bir ölçüsü olan laktat klirensi üzerine yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Laktat klirensi, 'Laktat Klirensi = [(İlk Laktat - İkinci Laktat) / İlk Laktat] x 100' formülü ile hesaplanır. Bu formül, başlangıçtaki laktat seviyesi ile belirli bir zaman aralığından sonra ölçülen laktat seviyesi arasındaki değişimi yüzde olarak ifade eder. Laktat klirensi, özellikle şiddetli enfeksiyonlar, dolaşım problemleri veya organ yetmezlikleri gibi durumlarda hastanın klinik durumunu değerlendirmede kullanılabilir bir araç olarak potansiyel taşır (11). Literatür incelendiğinde epileptik nöbet ve SE hastaları için laktat klirensi ile korelasyon açısından yapılan bir çalışma görülmedi. Biz çalışmamızda laktat klirensini ölçüp değerlendirdik fakat nöbet veya SE tablosuyla gelen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulgu tespit edemedik. Çalışmamızda laktat klirensinin

SE'ye gidiş açısından başvuru laktat ve takip laktat değerlerine göre bir üstünlüğü saptanmadı.

Kan laktat seviyeleri, epileptik nöbete bağlı beyin hasarının hemen ardından ilk 60 dakika içinde belirgin bir şekilde artış gösterir. Ancak, bu artışın geçici olduğunu öne süren görüşler bulunmaktadır. Bu görüşlere göre nöbetler sonrasında laktat üretimi azalacak ve hızla normale dönecektir. Serum laktat konsantrasyonu zaman içinde azalabilir. Serum laktat seviyesi nöbete bağlı hafif bir beyin hasarında düşük seyrederken, ciddi bir hasarlanmada yüksek olup zamanla azalması beklenmektedir (10). Yapılan bir çalışma, uzun süreli (SE sonrası 24 saatlik ölçüm) serum laktat seviyelerinde ($>1,3$ mmol/L) artış meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu artış, tonik-klonik nöbetler sırasında hipoksik olayların artmasına bağlı olarak anaerobik glukoz metabolizmasının artmasından kaynaklanmıştır. Merkezi sinir sistemi kan-beyin bariyeri, enfeksiyon, nöbetlere bağlı hipoksik lezyonlar veya travmatik beyin yaralanması gibi durumlarda bozulduğunda, laktat seviyelerinde bir artış gözlenir. Bu özellik, laktatın nöbetler sırasında gözlemlenen beyin hücre bozulmasını tespit etmede önemli bir klinik belirteç haline getirir (10). Çalışmamızda hastaların başvuru laktat ve 2. saat takip laktat değerleri SE'ye gidişin bağımsız öngörücüler idi. Ayrıca postiktal süre ile başvuru laktat ve takip laktat seviyeleri arasında orta derecede korelasyon olduğu görüldü. Hastalarda SE'ye gidiş açısından laktat takibinin yapılması yol gösterici bir parametre olarak görülmüştür.

Sonuç olarak acil servise JKE nöbet ile başvuran hastalarda status epileptikusa gidişatın göstergesi olarak hiçbir biyomarker (CRP, prokalsitonin, albümin, ürik asit, prolaktin, laktat klirensi) başvuru laktat seviyesinden daha üstün değildi. Acil servis başvurusunda alınan laktat seviyelerinde dikkate değer bir yükselme varlığı klinisyeni status epileptikus açısından uyarıcı olmalıdır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya 18 yaş üstü 157 hasta dahil edildi.
2. Çalışmadaki hastaların %26,7'si (n:42) SE (+) hasta iken, %73,3'ü (n:115) SE (-) idi.
3. Hastaların %61,8'i erkek idi. Cinsiyet ile SE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,143$). Hastaların yaş ortalaması $42,3\pm 17,1$ yıl idi. Yaş ortalaması ile SE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,543$).
4. Hastaların ortalama nabız sayısı $112,6\pm 17,1$ /dak idi. SE(+) hastaların ortalama nabız sayısı SE (-) hastaların ortalama nabız sayısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,001$).
5. Hastaların %18,5'i son bir haftadır tekrarlayan nöbet varlığı olduğu saptandı. SE (+) hastaların %35,7'sinde SE (-) %12'sinde son bir haftadır tekrarlayan nöbet öyküsü mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).
6. Semptomların SE varlığı ile arasındaki ilişki incelendiğinde; SE (+) olan hastalarda ateş ($p=0,004$) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.
7. Nöbeti tetikleyen predispozan nedenler incelendiğinde; hastaların %82,8'inin (n:130) antiepileptik ilaçlarını eksik dozda aldıkları ya da doz atladıkları tespit edildi.
8. Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde; SE (+) hastalarının lökosit ($p=0,008$), nötrofil ($p=0,013$), prolaktin ($p=0,010$), başvuru laktat (laktat_0) ($p<0,001$) ve 2. saat takip laktat (laktat_2) ($p<0,001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi.
9. İstatistiksel olarak anlamlı olan parametreler ile SE varlığının tahmini için binary logistik regresyon analizinde son bir hafta içerisinde nöbet varlığı, laktat_2 , laktat_0 , nabız yükseliği ve lökosit değerleri SE varlığının bağımsız öngörücüleri idi.
10. SE varlığını ön görme gücünü tespit etmek için yapılan ROC analizinde ise en yüksek öngörme gücünün laktat_0 değerinin (AUC: 0,908, %95 GA 0.860-0.955, $p<0,001$) olduğu belirlendi. laktat_0 için cut-off değeri 7,15

mmol/L alınması durumunda sensitivitenin %83,3 ve spesifitenin %80 olduğu tespit edildi.

- 11.** Laktat₀ değerinden sonra en yüksek AUC değeri; Laktat₂ değerinin (AUC: 0,902, %95 GA 0.835-0.969, p<0,001) olup, SE varlığını tahmin etme gücünde cut-off değeri 3,66 mmol/L olarak alındığında sensitivite %81 spesifite ise %91,3 olarak saptandı
- 12.** Postiktal süre ile Laktat₀ (r=0,663; p<0,001) ve Laktat₂ (r=0,626; p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. **Sutter R, Semmlack S, Spiegel R, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S.** Distinguishing in-hospital and out-of-hospital status epilepticus: clinical implications from a 10-year cohort study. *Eur J Neurol*, **2017**; 24(9):1156-1165.
2. **Reuber M, Hattingh L, Goulding PJ.** Epileptological emergencies in accident and emergency: a survey at St James's University Hospital, Leeds. *Seizure*, **2000**; 9:216-220.
3. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. **1993**; 34(4):592-6.
4. **Convulsive status epilepticus in adults.** Classification, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited **2021** Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults-classification-clinical-features-and-diagnosis?search=status%20epileptikus&topicRef=96933&source=see_link
5. **Peltola J, Laaksonen J, Haapala AM, Hurme M, Rainesalo S, Keränen T.** Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure*, **2002**; 11(1):44-6.
6. **Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P.** Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia*, **1995**; 36(4):384-7.
7. **Janigro D.** Are you in or out? Leukocyte, ion, and neurotransmitter permeability across the epileptic blood-brain barrier. *Epilepsia*, **2012**; 53(1):26-34.
8. **Vezzani A, Friedman A.** Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. *Biomark Med*, **2011**; 5(5):607-14.
9. **Sutter R, Grize L, Fuhr P, Rüegg S, Marsch S.** Acute-phase proteins and mortality in status epilepticus: a 5-year observational cohort study. *Crit Care Med* **2013**; 41(6):1526-33.
10. **Gunawan PI, Noviandi R, Samosir SM.** The Correlation Between Long-Lasting Serum Lactate And Brain Mri Abnormality In Children With Status Epilepticus. **2022**.
11. **Zhang Z, Xiao Xu.** "Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis." *Critical care medicine* **2019**; 42(9):2118-2125.
12. **Yeni N, Bora İ.** Epileptik Sendrom ve Hastalıklar. İçinde Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitaveleri, Ankara, **2013**:1035-1038.

13. **Gurses DC.** Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. **2015**;9.
14. **Williams D.** A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain*, **1953**; 76(1):50-69.
15. **Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al.** ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, **2014**; 55(4):475-82.
16. **Bora İ, Yeni SN, Gurses C.** Epilepsi. In: Epilepsi [Internet]. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, **2008**:3-11.
17. **Beghi E.** The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, **2020**; 54(2):185-191.
18. **Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA.** Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, **1996**; 71(6):576-86.
19. **Degirmenci Y, Ozişik Karaman HI, Bakar C.** Perceptions of epilepsy of three different groups in Turkey. *Epilepsy & behavior, E&B*, **2010**; 19(3):315-322.
20. **David YK.** Epilepsy and Seizures: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. **2021**, [cited 2021 May 27]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview#a4>.
21. **Johnson EL.** Seizures and Epilepsy. *Med Clin North Am*, **2019**; 103(2):309-24.
22. **Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al.** ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **2017**; 58(4):512-521.
23. **Aktekin B.** Epileptik Nöbetlerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılmasında Güncel Yaklaşımlar: İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epilepsi. **2018**:238.
24. **Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al.** Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, **2017**; 58(4):531-542.
25. **Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS.** The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*, **2018**; 139:73-9.
26. **Fisher RS, Bonner AM.** The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. *Neurodiagnostic J*. **2018**; 58(1):1-10.
27. **Walser G, Unterberger I, Dobesberger J, Embacher N, Falkenstetter T, Larch J, et al.** Asymmetric seizure termination in primary and secondary generalized tonic clonic seizures. *Epilepsia*, **2009**; 50(9):2035-9.

28. **Aktekin B, Bingöl C.** Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması ve Semiyolojisi. İçinde: Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, **2013**:1039-1042.
29. **Gökyiğit AZ.** Tipik Absans Nöbetleriyle Seyreden Jeneralize Epilepsiler. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*, **2018**, 359-382.
30. **Topaloğlu Tuuç S, Yalçınkaya C, Demirbilek AV.** Jeavons Sendromu: 12 Olgu. *Epilepsi*, **2017**; 23(2):72-76.
31. **Bozdemir H, Gökyiğit A.** Epilepsinin Medikal Tedavisi. İçinde: Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, **2013**:1073-1082.
32. **Schachter SC.** Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, **1993**; 34(5):24-30.
33. Overview of the management of epilepsy in adults - UpToDate [Internet].[cited 2021 Jul 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsiye%20klinik%20yakla%C5%9F%C4%B1m&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
34. **Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Isojarvi J, Artama M, et al.** Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, **2014**; 83(21):1968-77.
35. **Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guerin A, Cunnington MC.** Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, **2008**; 71(20):1572-8.
36. **Huff JS, Morris DL, Kothari RU, Gibbs MA.** Emergency Medicine Seizure Study Group. Emergency department management of patients with seizures: a multicenter study. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*, **2001**; 8(6):622-8.
37. Evaluation and management of the first seizure in adults - UpToDate [Internet].[cited 2021 Jul 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-the-first-seizure-in-adults?search=epilepsiye%20klinik%20yakla%C5%9F%C4%B1m&topicRef=2212&source=see_link
38. **Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten MJAM.** The postictal state - What do we know? *Epilepsia*, **2020**; 61(6):1045-61.
39. **Theodore WH.** The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. *Epilepsy Behav EB*, **2010**; 19(2):118-20.
40. Epilepsy and Seizures Workup: Approach Considerations, Prolactin Study, Serum Studies of Anticonvulsant Agents [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1184846-workup#showall>.

41. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157897/>
42. **Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL.** It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, **1999**; 40(1):120-2.
43. **Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al.** A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, **2015**; 56(10):1515-23.
44. **Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U.** Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges -A critical review. *Epilepsy Behav EB*. **2020**; 103:106720.
45. Status epilepticus: epidemiologic considerations - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2185441/>
46. **Barry E, Hauser WA.** Status epilepticus: the interaction of epilepsy and acute brain disease. *Neurology*, **1993**; 43(8):1473-8.
47. **Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA.** Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*, **1998**; 50(3):735-41.
48. **Anwar H, Khan QU, Nadeem N, Pervaiz I, Ali M, Cheema FF.** Epileptic seizures. *Discoveries*, **2020**; 8(2):110.
49. **Chen H, Koubeissi MZ.** Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Contin Minneap Minn*, **2019**; 25(2):431-53.
50. **Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP.** Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, **2017**; 17(4):32.
51. **Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW.** Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, **2018**; 31(4):371-8.
52. **Dietze CS, Ekosso-Ejangue L, Israel CW, Bien CG, Fauser S.** Benefits of additional cardiologic examination in patients admitted for differential diagnosis to the Epilepsy Center Bethel. *Epilepsy Res*, **2018**; 148:44-7.
53. **Beghi M, Cornaggia I, Diotti S, Erba G, Harder G, Magaudda A, vd.** The semantics of epileptic and psychogenic nonepileptic seizures and their differential diagnosis. *Epilepsy Behav EB*, **2020**; 111:107250.

54. **Schachter SC.** Update in the treatment of epilepsy. *Comprehensive therapy*, **1995**; 21(9):473-479.
55. **Schachter SC.** Overview of the management of epilepsy in adults. *UpToDate online*, **2008**.
56. **Eşkazan E, Onat F.** Antiepileptik İlaçlar. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*, **2018**; 671-699.
57. **Kutlu G.** Kadın ve Epilepsi. İçinde: Yeni N. Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*, **2015**:45-51.
58. **Abou-Khalil B.** Update on Antiepileptic Drugs. *Continuum*, **2019**; 25(2):508-536.
59. **Eşkazan E, Onat F.** Antiepileptik İlaçlar. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*, **2018**; 671-699.
60. **Patsalos PN, Bourgeois BFD.** The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. 3rd ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, **2018**.
61. **Sander JW, Rugg-Gunn FJ.** Overview of established antiepileptic drugs. In:Rugg-Gunn FJ, Stapley HB. *Epilepsy, ILAE British Branch Chapter*, **2017**; 28:319-334.
62. **Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG.** Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*, **2019**; 6.
63. **Sander JW, Mohanraj R.** New antiepileptic drugs. In: Rugg-Gunn FJ, Stapley HB. *Epilepsy ILAE British Branch*, **2017**; 29:337-343.
64. **Zhu W, Rogawski MA.** Zonisamide depresses excitatory synaptic transmission by a presynaptic action [Abstract]. *Epilepsia*, **1999**; 40(7):245.
65. **Glaser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al.** Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, **2013**; 54(3):551-63.
66. **Çetinkaya Y, Sezikli H, Ekmekçi D, Gül Z, Tutkavul K, Tireli H.** Epilepsi Hastalarında Karbamazepin veya Valproik Asit Kullanımının Kemik Metabolizmasına Etkisi. *Epilepsi*, **2014**; 20(1):29-34.
67. **Powell G, Saunders M, Rigby A, Marson AG.** Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, **2014**; 12:7124.

68. **Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R.** Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. *Pediatr Neurol*, **2011**; 45(3):159-62.
69. **Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R.** Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet Lond Engl*, **1999**; 353(9171):2190-4.
70. **Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG.** Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data, *Cochrane Database Syst Rev*, **2017**; 12:11412.
71. **Drozda K, Muller DJ, Bishop JR.** Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy*, **2014**; 34(2):166-84.
72. Phenytoin: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/phenytoin-drug-information?search=epilepsy%20treatment&topicRef=2221&source=see_link#F209554
73. **Baykan B, Bebek N, Gökyiğit A.** Epilepsi, Tanımlama ve Epidemiyoloji. İçinde: Öge E, Baykan B. Nöroloji İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. **2011**:311-354.
74. **Smith RV, Havens JR, Walsh SL.** Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addict Abingdon Engl*, **2016**; 111(7):1160-74.
75. **Uzbay T, Yüksel N.** Anksiyete Tedavisinde Kullanılan ilaçların Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. *Klinik Psikiyatri*, **2002**; 1:14-26.
76. **Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA.** Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*, **2005**; 65(11):1737-43.
77. **Biton V, Di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverennova I, Demchenko V, et al.** Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav EB*, **2010**; 19(3):352-8.
78. **Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al.** Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **2018**; 91(2):74-81.
79. **Öcek L, Uludağ İ, Güner D, Zorlu Y.** Epilepsi Hastalarında Lamotrijin Deneyimi. *Epilepsi*, **2015**; 21(3):128-132.

80. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults-treatment-and-prognosis?search=status%20epilepticus%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2329061388
81. 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.
82. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*, **2019**; 381(22):2103-13.
83. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology*, **2015**; 85(21):1859-68.
84. Hirsch LJ. Intramuscular versus intravenous benzodiazepines for prehospital treatment of status epilepticus. *N Engl J Med*, **2012**; 366(7):659-60.
85. Yıldız Y. Acil servise nöbet geçirerek başvuran epilepsi tanılı hastaların yönetimi ve takip kriterlerinin belirlenmesi (Uzmanlık tezi), T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kocaeli, **2021**.
86. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*, **2018**; 46(1):138-145.
87. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*, **2016**; 16(1):48-61.
88. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, **2017**; 88(3):296-303.
89. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*, **2019**; 85(3):421-432.
90. Rodrigo-Gisbert M, Gómez-Dabó L, Quintana M, Campos-Fernández D, Lallana S, Fonseca E, et al. Prediction of long-term unprovoked seizures after status epilepticus. *Epilepsia*, **2023**; 64(9):2399-2408.
91. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, **2015**; 56:1515-1523.

92. **Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC.** Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*, **2019**; 68:16-21.
93. **Hocker S.** Systemic complications of status epilepticus--An update. *Epilepsy Behav*, **2015**; 49:83-7.
94. **Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al.** A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, **2015**; 56(10):1515-23.
95. **Bozali G, Kose A, Babus SB, Kaleağası SH, Temel GO.** Characteristics of the patients who admitted to the emergency department with seizures and the factors affecting the frequency of admission. *Neurosciences*, **2021**; 26(2):163-170.
96. **Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, Dang N, Tripathi M.** Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure*, **2013**; 22(9):743-7.
97. **Sander JW, Perucca E.** Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management: Infections and antimicrobials in epilepsy management. *Acta Neurol Scand*, **2003**; 108:16-22.
98. **Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E.** How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*, **2020**; 46:102535.
99. **Dickson JM, Dudhill H, Shewan J, Mason S, Grünewald RA, Reuber M.** Cross-sectional study of the hospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC2). *BMJ Open*, **2017**; 7(7):15696.
100. **Wasterlain CG, Baldwin R, Naylor DE, Thompson KW, Suchomelova L, Niquet J.** Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia*, **2011**; 52(8):70-1.
101. **Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC.** Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*, **2019**; 68:16-21.
102. **Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al.** Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*, **2019**; 393(10186):2125-2134.
103. **Neligan A, Rajakulendran S, Walker MC.** Advances in the management of generalized convulsive status epilepticus: what have we learned? *Brain*, **2021**; 144(5):1336-1341.

- 104. Alapirtti T, Waris M, Fallah M, Soilu-Hänninen M, Mäkinen R, Kharazmi E, et al.** C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video-electroencephalographic study. *Epilepsia*, **2012**; 53(5):790-6.
- 105. Fujii Y, Yashiro M, Yamada M, Kikkawa T, Nosaka N, Saito Y, et al.** Serum Procalcitonin Levels in Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion. *Dis Markers*, **2018**; 2018:2380179.
- 106. Zhong R, Chen Q, Li M, Zhang X, Lin W.** Elevated Blood C-Reactive Protein Levels in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, **2019**; 10:974.
- 107. Sutter R, Valença M, Tschudin-Sutter S, Rüegg S, Marsch S.** Procalcitonin and mortality in status epilepticus: an observational cohort study. *Crit Care*, **2015**; 19:361.
- 108. Choi JY, Hong JM, Kim TJ, Kim BG, Huh K.** Uric acid is a useful marker to differentiate between responsive and refractory status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg*, **2019**; 184:105454.