

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUK ACİL SERVİSTE KONVÜLZİF STATUS
EPİLEPTİKUS'UN YÖNETİMİ: YENİ EGE
PEDIATRİK STATUS EPİLEPTİKUS PROTOKOLÜ
(YEPSEP)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Benay TURAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

İZMİR 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kaan KAVAKLI olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyelerine,

Kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgisi ve deneyimi ile beni aydınlatan ve yönlendiren, sabır ve özveriyle yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Sayın Prof. Dr. Hasan TEKGÜL'e,

Asistanlık hayatım boyunca bilgileri ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım ve eğitimime büyük katkıda bulunan sevgili uzman abla ve abilerime,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve bu zorlu eğitim sürecini keyifli kılan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Uzmanlık eğitimimin en başında tanıdığım ve o andan itibaren hep yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle beni ayakta tutan, varlığıyla bugün ve daima bana güç veren sevgili eşim Caner TURAN'a,

Hayatımın her anında, verdiğim tüm kararlarda yanımda olan ve tüm başarılarımın mimarı olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

DR. BENAY TURAN

İZMİR, KASIM 2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLOLAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
FİGÜRLER DİZİNİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. 2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	8
2.1.5. Sınıflandırma.....	10
2.2. Status Epileptikus	14
2.2.1. Tanımlama	14
2.2.2. Patofizyoloji.....	14
2.2.3. Sınıflandırma.....	17
2.2.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	19
2.2.5. Tanı	20
2.2.6. SE yönetimi ve tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.2.Hasta Seçimi.....	26
3.3.Hastaların Değerlendirilmesi.....	26
3.4.İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	31
4.1.Uzamış Nöbet Tanılı Hastaların Demografik özellikler.....	31

4.2.Uzamış Nöbet Tanılı Hastaların Klinik ve Semiyolojik Nöbet Sınıflamaları	38
4.3.Status Epileptikus'un etiyolojik sınıflandırılması	44
4.4.Status Epileptikus'un ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılması	46
4.5.YEPSEP Tedavi Basamakları Etkinliği.....	48
4.5.1.Birinci basamak AEİ tedavisi.....	48
4.5.2.YEPSEP İkinci basamak AEİ tedavisi	54
4.5.3.YEPSEP Üçüncü basamak AEİ tedavisi	57
4.5.4.YEPSEP Dördüncü basamak tedavi (genel anestezi uygulaması)	59
4.5.5.YEPSEP Tedavi Basamakları Komplikasyonlar, izlem süreleri ve prognoz	61
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇLAR.....	83
KAYNAKLAR.....	84
EKLER	
6.1.Ek 1: Etik Kurul Onayı	97
6.2.Ek 2: Olgu Rapor Formu	99
6.3.Ek 3: Tez Benzeşim Raporu	102

KISALTMALAR DİZİNİ

ADEAF	: İşıtsel özelliklere sahip otozomal dominant epilepsi
AEİ	: Antiepileptik ilaç
AET	: Amerikan Epilepsi Topluluğu
AFK	: Afebril konvulziyon
ALD	: Adrenolökodistrofi
BECTS	: Sentrotemporal dikenli benign epilepsi
BMV	: Balon maske ile ventilasyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAE	: Çocukluk çağı absans epilepsisi
CLB	: Klobazam
CSWS	: Uykuda devamlı diken dalga aktiviteli epileptik ensefelopati
DPH	: Difenilhidantoin
EEG	: Elektroensefalografi
EME	: Erken myoklonik epilepsi
EPSEP	: Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
FFEVF	: Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler
FIRES	: Ateşli enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu
FK	: Febril konvulziyon
FNB	: Fenobarbital
GABA	: Gama amino bütirik asit
GEFS	: Febril nöbet plus genetik epilepsi
GKS	: Glasgow koma skoru
GTCA	: Sadece jeneralize tonik klonik nöbet ile seyreden epilepsi

HIV	: Human immun deficiency virüs
ILAE	: The International League Against Epilepsy
IQR	: Çeyrekler arası aralık
İm	: İntramüsküler
İv	: İntravenöz
JAE	: Jüvenil absans epilepsi
JME	: Jüvenil myklonik epilepsi
KBZ	: Karbamezapin
LEV	: Levetirasetam
LP	: Lomber ponksiyon
LTG	: Lamotrigin
MEI	: İnfantil myoklonik epilepsi
MLD	: Metakromatik lökodistrofi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSUD	: Maple syrup urine disease
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMH	: Nörometabolik hastalık
NORSE	: Yeni başlayan refrakter status epileptikus
NSE	: Nöron spesifik enolaz
OKBZ	: Okskarbazepin
ROHHAD	: Rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation
SE	: Status epileptikus
SP	: Serebral palsy
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
TAEK	: Tıbbi araştırmalar etik kurulu
TBH	: Travmatik beyin hasarı

VPA : Valproat
VPŞ : Ventrikuloperitoneal şant
YEPSEP : Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Çocukluk çağında yaş gruplarına göre görülen epilepsi tipleri.....	7
Tablo 2.	Epilepside genlerde meydana gelen mutasyonlar, iyon kanalları ve fenotipler	9
Tablo 3.	Hastaların yaşlarının cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 4.	Çalışmaya katılan hastaların acil servise başvuru zamanları ve yılları	33
Tablo 5.	Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden kronik hastalıklar ve sayıları	34
Tablo 6.	Çalışmaya katılan hastaların kronik antiepileptik kullanım oranı ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ve sayıları	35
Tablo 7.	Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ikili antiepileptik tedavi kombinasyonları	36
Tablo 8.	Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları üçlü antiepileptik tedavi kombinasyonları	37
Tablo 9.	Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları dördü antiepileptik tedavi kombinasyonları	37
Tablo 10.	Hastaların başvuru sırasında GKS'leri ve başvuru öncesindeki nöbet süreleri	38
Tablo 11.	Hastaların demografik özelliklerinin başvuru öncesindeki nöbet süreleri üzerine olan etkisi.....	39
Tablo 12.	Hastaların demografik özelliklerinin toplam nöbet süreleri üzerine olan etkisi	40
Tablo 13.	Kronik ilaç kullanımının hastane öncesi ve total nöbet süresi üzerine etkisi	41
Tablo 14.	Kronik hastalık olması ile süreye göre SE tipleri arasındaki ilişki	42
Tablo 15.	Kronik ilaç kullanımı ile süreye göre SE tipleri arasındaki ilişki	43
Tablo 16.	Hastaların cinsiyeti, yaş grupları ve kronik hastalık olma durumları ile konvülsiyon tiplerinin karşılaştırılması.....	44

Tablo 17.	Status epileptikus etiyolojisi ile hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, kronik hastalık varlığı) arasındaki ilişki.....	45
Tablo 18.	Hastaların toplam nöbet geçirme süreleri ile etiyolojik grupları arasındaki ilişki	46
Tablo 19.	Status epileptikus tanısı konulan hastaların etiyolojileri ile ILAE 2017 semiyoloji sınıflandırılmasının karşılaştırılması	47
Tablo 20.	Acil serviste SE'li hastaların birinci basamak tedavisinde uygulanan ilaçlar ve uygulama yolları.....	49
Tablo 21.	SE'li hastaların birinci basamak tedavisinde uygulanan AEİ'lerin dozları.....	49
Tablo 22.	Acil serviste SE tanısı konulduktan sonra birinci basamakta tercih edilen ilk ve ikinci AEİ'ler.....	50
Tablo 23.	SE'li hastaların birinci basamak tedavisinde ikinci sırada kullanılan ilaçların dozları.....	51
Tablo 24.	Birinci basamak tedavi sonrasında SE nöbetine hakim olunan hastalarda uygulanan AEİ'ler	52
Tablo 25.	Birinci basamak tedavi ile SE nöbetinin durduğu hastalarda kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler	52
Tablo 26.	Birinci basamak tedavi ile SE nöbeti durmayan hastalarda uygulanan ilk AEİ'ler ve ikinci AEİ kullanım oranı.....	53
Tablo 27.	Birinci basamak tedavi ile SE nöbetinin durmadığı hastalarda kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler	54
Tablo 28.	SE yönetiminde ikinci basamak tedavide kullanılan AEİ'ler	54
Tablo 29.	İkinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozları.....	55
Tablo 30.	İkinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozlarına göre gruplandırılması	55
Tablo 31.	SE yönetiminin ikinci basamak tedavisinde kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler	57
Tablo 32.	Üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam infüzyonun maksimum dozları	58

Tablo 33.	SE yönetiminde dördüncü basamak tedavi kullanım oranı ve kullanılan genel anestezipler	59
Tablo 34.	SE yönetimi süresince görülen komplikasyonlar ve görülme sıklığı	61
Tablo 35.	Çalışmaya katılan hastalarda üçüncü basamak tedavisinde midazolam infüzyonu kullanılması ile komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki	62
Tablo 36.	SE yönetiminde birinci ve ikinci basamakta kullanılan AEİ'ler ile solunum depresyonu arasındaki ilişki	63
Tablo 37.	Acil serviste SE yönetimi sırasında birinci basamak ve ikinci basamak AEİ uygulamasından hemen sonra görülen solunum depresyonu oranları	63
Tablo 38.	SE tanısı konulan hastalarda tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar sonrasında çocuk acil serviste yapılan müdahaleler	64
Tablo 39.	Çocuk acil serviste uygulanan endotrakeal entübasyon girişim zamanı ve hastaların acil servis izlem süreleri	65
Tablo 40.	Hastaların çocuk yoğun bakım ünitesine yatışları ile cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, kronik hastalık eşlik etmesi, nöbet tipi (FK/AFK) ve midazolam infüzyonu kullanılmasının karşılaştırılması	67
Tablo 41.	Hastaların yaşları ile çocuk YB ünitesine yatışları arasındaki ilişki	67
Tablo 42.	Çocuk yoğun bakıma yatırılan SE hastaları ile endotrakeal entübasyon ve solunum depresyonunun karşılaştırılması	68
Tablo 43.	Hastane yatırılan SE hastalarının hastanede toplam yatış süresi ve çocuk YB ünitesinde kalış süresi	69
Tablo 44.	Hastanede yatış süresi ile cinsiyet, başvuru zamanı ve kronik hastalık olma durumunun karşılaştırılması	69
Tablo 45.	Çocuk YB ünitesinde kalış süresi ile cinsiyet, başvuru zamanı ve kronik hastalık olma durumunun karşılaştırılması	70
Tablo 46.	Acil serviste yapılan SE sınıflaması ile hastaların acil serviste kalış süresi, çocuk YB ünitesinde kalış süresi ve toplam hastanede yatış süresi arasındaki ilişki	71
Tablo 47.	Hastane yatırılan SE hastalarında yatış sırasında kullanılan ve taburculukta başlanan AEİ sayıları	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Nöbet ve epilepsi tipleri ve etiyolojileri.....	5
Şekil 2.	Epilepside genlerde meydana gelen mutasyonlar, iyon kanalları ve fenotipler	10
Şekil 3.	ILAE 2017 nöbet sınıflaması	12
Şekil 4.	Status epileptikus patofizyolojisindeki Glutamat ve GABA'nın rolü	15
Şekil 5.	Sinaptik aralıkta normal iletim.....	16
Şekil 6.	Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (EPSEP)	28
Şekil 7.	Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP).....	29
Şekil 8.	Amerikan Epilepsi Topluluğu Status Epileptikus Rehberi (AET)	30

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.	Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımları.....	31
Grafik 2.	Hastaların yaş gruplarının değerlendirilmesi ve cinsiyete göre analizi.....	32
Grafik 3.	Çalışmaya katılan hastalarda SE'nin sürelerine göre sınıflandırılması.....	41
Grafik 4.	Konvülsiyon tipleri	43
Grafik 5.	SE'lerin etiyolojik olarak sınıflandırılması	44
Grafik 6.	Çalışmaya katılan SE'li hastaların ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılması.....	47
Grafik 7.	SE'li hastalarda birinci basamak tedavide tek ilaç ve ikinci ilaç kullanım oranları	50
Grafik 8.	Birinci basamak tedavinin SE'deki etkinliği	51
Grafik 9.	SE'li hastalarda ikinci basamak tedavide tek ilaç ve ikinci ilaç kullanım oranları	56
Grafik 10.	İkinci basamak tedavinin SE'deki etkinliği ve üçüncü basamak tedavi kullanım oranı	57
Grafik 11.	Üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam infüzyon dozları (mg/kg/saat).....	58
Grafik 12.	Solunum depresyonu gelişen hastalarda BMV sonrasında gereken müdahaleler	65
Grafik 13.	Hastaların acil serviste gereken müdahaleleri yapıldıktan sonraki sonuçları	66
Grafik 14.	Epilepsi tanısı alma oranı	71
Grafik 15.	Hastaların yatışı süresince kullanılan AEİ sayıları	72
Grafik 16.	Hastalara taburculukta başlanan AEİ sayıları	73

FIGÜRLER DİZİNİ

Figür 1.	Status epileptikus tanısı konulan hastaların ILAE 2017 semiyoloji alt tiplerinin sınıflandırılması	48
Figür 2.	Çalışmaya katılan SE hastalarında kullanılan antiepileptik ilaçlar ve SE tedavi basamaklarındaki başarı oranları	60



ÖZET

Amaç: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Acil Servis Ünitesinde pediatrik konvülsif status epileptikus (SE) tanılı çocuk hastaların yönetiminde Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP) etkinliğini değerlendirmek.

Hastalar ve Yöntemler: Bu retrospektif tez çalışmasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01 Ocak 2016–31 Aralık 2019 tarihleri arasında nöbet nedeni çocuk acil servise başvuran tüm hastaların tıbbi kayıtları incelendi. SE tanısı konulan ve YEPSEP uygulanan 300 çocuk hasta (171 kız , 129 erkek ; yaş ortalaması 60 ay) çalışmaya dahil edildi. Nöbet tipi, süresi, etyolojisi, antikonvülzan ilaç uygulamaları, yan etkileri, komplikasyonlar, yatış süreleri ve hastaların prognozları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma örnekleminde yaş grupları dağılımı aşağıdaki şekilde oluşmuştur: 1 ay-1; %10, 1-5 yaş: %45.3, 5-10 yaş: %24.3, >10 yaş: %20. Uzun nöbet tanılı 7 hasta (%2.3) çıkartıldığında SE'li olguların dağılımı %43.3'ü erken SE , %30.0'ı gerçekleşmiş SE, %13.0'ı refrakter SE, %11.3'ü superrefrakter SE olarak gerçekleşmiştir. Ortanca nöbet süresi 23 dk olarak bulundu (IQR 11 – 63 dk, minimum 5 – maksimum 165 dk). Etiyolojiye göre hastaların %43.0'ı “idiopatik/kriptojenik”, %4.0'ı “akut semptomatik”, %19.3'ü “uzak semptomatik”, %14.3'ü “progresif ensefalopati” ve %19.3'ünde de “febril SE” olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastaların %72.7'sinde en az bir kronik hastalığı olduğu görüldü; epilepsi: %69.0, nörometabolik hastalık : %18.0, intrakraniyal kanama + VPŞ: %10.0 , serebral felç : %2.7. Kronik hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek refrakter SE geliştiği görüldü (p=0.033). YEPSEP protokolünde yer alan 1. Basamak ilaç uygulamaları ile hastaların %37'sinde SE sonlandırılabilmiştir. Tedaviye yanıt alınamayan 189 (%63.0) hastada ikinci basamak tedaviye geçilmiştir. İkinci basamakta en sık tercih edilen ilaç levetirasetam (%58.2) olmuştur. Difenilhidantion ve valproik asid infüzyonları sırası ile %22.8 ve %19.0 oranlarında uygulanmıştır. İkinci basamak ilaç tedavi uygulaması ile hastaların %85.3'ünde SE kontrolü sağlanmıştır. Üçüncü basamak tedavi %14.7 hastaya uygulanmış ve SE sonlandırılmıştır. YEPSEP tedavi basamakları değerlendirildiğinde hastaların %25.3'ünde komplikasyon gerçekleştiği ve bunların çoğunun solunum depresyonu olduğu görüldü . Hastaların %59.3'ü acil serviste izlem yapıp taburcu edilirken %27.7'si servise, %13.0'ı da çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmiştir.

Çalışma örnekleminde mortalite oranı %0.7 olarak belirlendi. Acil serviste YEPSEP prrotokolu ile yönetilen hasta grubumuzda yeni epilepsi tanısı erken dönem izlemde-%14.7 olarak gerçekleşmiştir.

Sonuç: Pediatrik SE uygun tedavi protokolleri ile yönetildiğinde başarılı bir şekilde sonlandırılabilmekte ve mortalite oranları düşmektedir. YEPSEP bu retrospektif kesitsel çalışmada etkin bir kurumsal SE tedavi protokolü olarak değerlendirilmiştir. YEPSEP' in etkinliği ve güvenilirliği EEG monitorizasyonu eşliğinde prospektif ve randomize kontrollü yeni klinik çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Status epileptikus, çocuk, nöbet, etyoloji, tedavi protokolleri, komplikasyon

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the effectiveness of the New Ege Pediatric Status Epilepticus Protocol (NEPSEP) in the management of pediatric patients diagnosed with pediatric convulsive status epilepticus (SE) in the Emergency Department (ED) of Ege University Children's Hospital.

Material & Methods: We enrolled all patients admitted to Ege University Medical Faculty of Pediatric Emergency Department with seizures between 01 January 2016–31 December 2019. Three-hundred pediatric patients (171 female, 129 males; mean age 60 months) diagnosed with SE and undergoing NEPSEP were included in the study. Seizure type, duration, etiology, anticonvulsant drug administration, side effects, complications, length of stay and prognosis were evaluated.

Results: The distribution of age groups in the study sample was as follows: 10% of patients were one month-1 year; 45.3% 1-5 years; 24.3% 5-10 years, and 20% were > 10 years old. Seven patients (2.3%) diagnosed with prolonged seizures were excluded. The distribution of SE cases was 43.3% early SE, 30.0% established SE, 13.0% refractory SE, 11.3% superrefractory SE. The median seizure duration was 23 minutes (IQR 11 - 63 min, min 5 - max 165 min). According to the etiology, 43.0% of the patients were defined as "idiopathic / cryptogenic", 4.0% "acute symptomatic", 19.3% "remote symptomatic", 14.3% "progressive encephalopathy" and 19.3% were "febrile SE". It was observed that 72.7% of the patients had one chronic disease at least; 69.0% epilepsy, 18.0% neurometabolic disease, 10.0% intracranial hemorrhage + VPS, and 2.7% were cerebral stroke. Children with refractory SE has significantly higher rate of chronic disease ($p = 0.033$). In the NEPSEP protocol, SE could be terminated in 37% of the patients with the first-step drug. Second-line treatment was started in 189 (63.0%) patients who did not respond to treatment. The most preferred drug in the second step was levetiracetam (58.2%). Diphenylhydantoin and valproic acid infusions were administered at rates of 22.8% and 19.0%, respectively. SE control was achieved in 85.3% of the patients with the application of second-line treatment. Third-line treatment was applied to 14.7% of patients, and SE was discontinued. We evaluated NEPSEP steps, and the complications were seen in 25.3%, and most of them had respiratory depression. While 59.3% of the patients were followed up in the ED and discharged, 27.7% were admitted to the ward,

and 13.0% pediatric intensive care unit. Although the mortality rate was 0.7%, the new diagnosis of epilepsy rate was 14.7% in the early follow-up.

Conclusion: If the pediatric SE is managed with appropriate treatment protocols, it can be successfully terminated, and mortality rates decrease. We defined that the NEPSEP was an effective institutional SE treatment protocol in this retrospective cross-sectional study. The effectiveness and reliability of NEPSEP should be supported by new prospective and randomized controlled clinical studies accompanied by EEG monitoring.

Keywords: Status epilepticus, child, seizure, etiology, treatment protocols, complication



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı, senkronize deşarjlarının klinik ekspresyonu nöbet olarak tanımlanmaktadır. Bu anormal paroksizmal klinik aktivite aralıklı olmakla birlikte genellikle kendi kendini sınırlar ve birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürmektedir (1, 2). Epilepsi ise, herhangi bir uyarı olmadan gerçekleşen nöbet aktivitelerinin (iki veya daha fazla) oluşturduğu klinik tablodur (1, 3). Epilepsinin, normal beyin fonksiyonunun kalıcı düzensizliği ile ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmektedir (4). Birçok genetik, yapısal, metabolik, bağışıklık, bulaşıcı hastalıklar veya bilinmeyen nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir (5, 6).

Nörologların birçoğu nöbetleri tiplendirmek için “The International League Against Epilepsy (ILAE)” sınıflandırılmasını kullanmaktadır (1, 4-8). Bu sınıflandırmaya göre nöbetler klinik ve EEG bulgularına göre epileptik nöbetler “ **fokal, jeneralize, bilinmeyen ve sınıflandırılmamış** ” olarak dört temel grupta sınıflandırılmaktadır. (4-8).

Çocukluk çağında en sık gözlemlenen nörolojik acil durum olan status epileptikus (SE) çok ciddi ve sıklıkla yaşamı tehdit eden bir tablodur (9). Nöbet olguları çocuk acil servise başvuruların %1.5’ini oluştururken bunların %6-7’sinde SE tablosu izlenmektedir (10, 11, 12). Status epileptikusun tanımlamasında, sürekli nöbet aktivite süresi değiştiği için tanımlamada da sürekli değişiklikler gerçekleşmiştir. Geçmişte 30 dakikadan uzun süren tek bir epileptik nöbet veya 30 dakikalık süre içerisinde iktuslar arasında fonksiyonun tekrar kazanılmadığı bir dizi epileptik nöbet olarak tanımlanmıştır (9). Buna karşın, son yıllarda süresi >5-10 dakika olan konvulzif nöbetler de SE olarak değerlendirilmektedir (10).

Status epileptikus epilepsi sınıflamasına benzer bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Status epileptikus sınıflandırması, konvulsif SE, non-konvulsif SE ve epilepsia parsialis continua şeklinde yapılırken en sık görülen tipi %85 oranında konvulsif SE’dir (13, 14). En sık görülen etyolojik nedenler ise, idiyopatik SE (~%16-39), febril SE (~%30), kronik statik santral sinir sistemi bozukluğu zemininde SE (~%14-23) ve akut semptomatik SE (~%23-40) olarak bildirilmektedir (10, 12, 13, 14). Status epileptikus tedavisinin gecikmesi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, derhal tedavi edilmelidir (15-18). Uygun tedavi yapılmadığı durumlarda SE fatal seyredebilir ve/veya rekürrens görülebilir ve/veya birçok nörolojik problemler ile birlikte morbiditeye neden olabilir. Altta yatan neden, nöbet süresi ve çocuğun yaşı SE sonrasındaki sonucu etkilemektedir (17, 18).

Status epileptikus tedavisinde en öncelikli yaklaşım, vital bulguların normal aralıklarda tutulması, geçirilen nöbetlerin kontrol altında olması ve nöbet tekrarlarının engellenmesidir. Ayrıca, hastaların geçirdikleri nöbetin etiyolojisinin en kısa sürede tespit edilerek çocuk yoğun bakım ünitesine sevkı oldukça önemlidir (19). Çocuklarda SE tedavisi için birçok protokol mevcut olmasına rağmen, farmakolojik tedavilerin birbirleri ile karşılaştırıldığı veriler oldukça sınırlıdır (11, 14, 20, 21). Hastaların tedavileri nöbetin özelliğine göre değişmekle birlikte, erken SE ilaç tedavisi (<15 dk), uzamış SE ilaç tedavisi (15-60 dk), dirençli SE ilaç tedavisi (>1 saat) ve süper dirençli SE ilaç tedavisi (24 saatten uzun süren nöbet aktivitesi) olacak şekilde yapılmaktadır (11).

1.2. Amaç

Bu tez çalışmamızın amacı, Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Acil Servis Ünitesinde pediatrik konvulzif status epileptikus (SE) tanısı alan çocuk hastaların yönetiminde Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP) etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epilepsi

2.1.1. Tanımlamalar

2.1.1.1. Nöbet

Nöbet serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı ve senkronize deşarjlarının oluşturduğu klinik durum olarak tanımlanabilir. Ortaya çıkan bu anormal paroksizmal klinik aktivite aralıktır ve genellikle kendi kendini sınırlar, saniyeler ile birkaç dakika arasında sürer (2, 5, 6).

Elektroensefalografi (EEG)'de, nöbet iktusu, nispeten ayrı bir başlangıcı ve sonu olan ve farklı morfolojik ve genlikteki (voltaj) olan anormal deşarjların eşlik ettiği sürekli, anormal elektriksel aktivite ile karakterizedir (2, 5, 6, 21).

2.1.1.2. Epilepsi

Altta yatan herhangi bir metabolik bozukluk (hipoglisemi, elektrolit imbalansı vb.), ateş yüksekliği, santral sinir sistemi hastalığı (ensefalit, menenjit), travma ya da stroke (inme) tabloları olmadan iki ve/veya daha fazla tekrarlayan nöbetlerin olduğu klinik tablo ise epilepsi olarak tanımlanmaktadır (3).

Epilepsi tanısının konulabilmesi için aşağıdakilerden tanımlamalardan herhangi birinin olması gerekmektedir (4):

- 24 saatten fazla arayla meydana gelen en az iki nöbet (altta yatan hipoglisemi, elektrolit imbalansı, ateş yüksekliği, santral sinir sistemi hastalığı, travma ya da stroke (inme) tablolarının olmadığı)
- Altta yatan bir bozukluk olmadan meydana gelmiş bir nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen iki nöbetten sonra benzer başka nöbet geçirme olasılığının yüksek olması (örneğin, %60). Bu durum, inme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya belirli travmatik beyin hasarı türleri gibi yapısal lezyonlarda söz konusu olabilir.
- Epilepsi sendromunun kesin tanısının konulması.

Genellikle birçok genetik, yapısal, metabolik, immünolojik ya da enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanırken bilinmeyen nedenlerden dolayı da ortaya çıkabilir (5, 6, 21). Altta yatan metabolik bozukluk, elektrolit imbalansı (hiponatremi, hipokalsemi, hipoglisemi vb.), ateş yüksekliği, intrakraniyal kanama ve/veya bakteriyel menenjitin neden olduğu akut semptomatik nöbetler tekrarlayan bir süreç haline gelmedikçe epilepsi olarak

sınıflandırılmazlar (4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Popülasyon çalışmalarında, çocukluk çağında epilepsinin yıllık insidansı 0.5-8/1000 olarak gösterilmiştir. Ayrıca, çocuk ve adölesanların %0.5-1 kadarı adölesan yaşlarına kadar en az bir kere afebril nöbet geçirdiği bildirilmiştir (22-25). Çocukların %3-5'i yaşamların ilk beş yılı içerisinde bir kez febril nöbet geçirirken; bunların %30'unda tekrarlayan febril nöbetler devam etmekteyken %3-6'sında ise bu febril nöbetler afebril nöbet ya da epilepsiye dönmektedir (26).

Epilepsi insidansının en yüksek olduğu dönemlerin hayatın uç noktaları olduğu bildirilmektedir (27). Epilepsinin görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde yaşamın ilk birkaç ayında, özellikle de hemen doğum sonrası dönemde en yüksek olup yaşamın ilk yılından sonra önemli ölçüde düşmektedir. İlk on yılda stabil olarak seyrederken daha sonra ergenlik döneminde tekrar düşüşe geçmektedir (28).

Tüm Dünya'da toplamda 50 milyon epilepsi hastası olduğu bildirilirken her yıl ortalama 2,4 milyar kişiye yeni epilepsi tanısı konulmaktadır (29). Çocuklar ise tüm Dünya'daki epilepsi hastalarının %25'ini oluşturmaktadır ve <15 yaş 10.5 milyon çocuğun epilepsisi olduğu düşünülmektedir (30). Bunun yanı sıra, çocuklardaki epilepsi insidansı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişmekle birlikte, gelişmiş toplumlarda bu insidans 41-50/100.000 şeklindeyken gelişmekte olan toplumlarda bu oran 61-124/100.000'e kadar yükselmektedir (30). Ülkemizde ise, Serdaroğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0-16 yaş aralığındaki çocuklarda epilepsi prevalansının 8/1000 çocuk olduğu görülmüştür (31).

Cinsiyete göre epilepsi sıklığı incelendiğinde, çoğu çalışmada, insidans oranlarının erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek olduğu görülmüştür (24). Ayrıca, sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan gruplarda epilepsi görülme sıklığı daha yüksek olarak saptanmıştır (32).

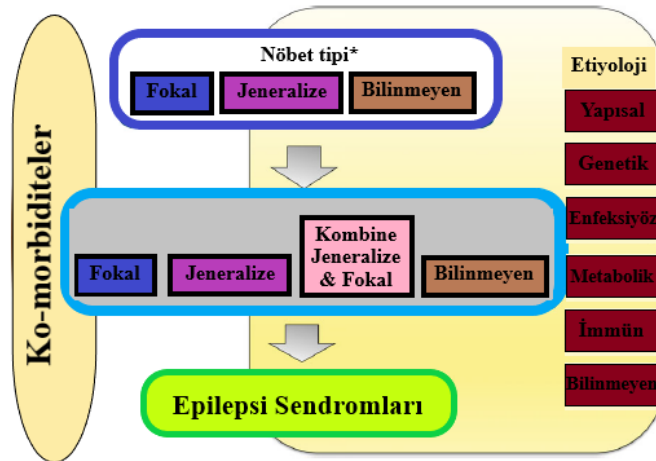
2.1.3. Etiyoloji

Nöbet ve epilepsinin nedenleri genel olarak yapısal, metabolik, genetik, immünolojik, enfeksiyöz ve nedeni bilinmeyen olarak sınıflandırılabilir (2, 5) (Şekil 1). Etiyolojide yer alan bazı nedenler her yaşta çocukları etkileyebilirken, bazıları sadece belirli yaş aralıklarında görülmektedir (Tablo 1). Örneğin yenidoğanlardaki nöbetlerin çoğu, neonatal ensefalopati,

metabolik bozukluk ya da santral sinir sistemi ve/veya sistemik enfeksiyona bağı olarak ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, daha büyük bebeklerde ve küçük çocuklarda ise, febril nöbetler daha yaygın ve yaşa bağı olarak görülmektedir. (2, 5) (Tablo 1).

2.1.3.1. Genetik etiyoloji

Genetik epilepsi kavramı, doğrudan, nöbetlerin bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan kaynaklanmasıdır (5). Genetik etiyolojinin yer aldığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir (5). İlk olarak, bir genetik etiyolojinin varlığı, ailesel geçiş gösteren otozomal dominant bir bozukluk olması durumunda düşünülebilir. Örneğin, Benign Ailevi Neonatal Epilepsi sendromunda, çoğu ailede potasyum kanalı genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3'ün mutasyonları vardır (33). Bunun tam tersi olarak da, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi sendromunda ise şu ana kadar olan hastaların çok küçük bir kısmında altta yatan mutasyon tespit edilebilmiştir (34). İkinci olarak, çocukluk çağı absans epilepsisi veya juvenil miyoklonik epilepsi gibi aynı sendroma sahip popülasyonlarda yapılan klinik araştırmalarla genetik bir etiyoloji olduğu bildirilmiştir (35). Moleküler genetik yöntemleri ile şiddetli gelişimsel ve epileptik ensefalopatili bebeklerin % 30-50'sinde en sık olarak de novo olarak ortaya çıkan çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (36). En iyi bilinen örnek ise Dravet sendromudur. Bu hastaların %80'inde patojenik bir SCN1A varyantı mevcuttur. Monogenik bir etiyolojinin, Dravet sendromu ve Febril Nöbetler Plus (GEFS +) ile genetik epilepsi ile ilişkili olan SCN1A mutasyonları gibi hafif ya da şiddetli epilepsi spektrumuna neden olabileceği de dikkate alınmalıdır (37, 38,39).



Şekil 1. Nöbet ve epilepsi tipleri ve etiyolojileri (*Nöbetin başlangıç şeklini belirtir) (5)

2.1.3.2. Yapısal etiyoloji

Yapısal anormallikler literatürdeki kanıtlara dayalı olarak epilepsi ile ilişkili olma riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (2). Yapısal anomaliler, inme (stroke), travma ve enfeksiyon gibi edinsel etiyolojiler şeklinde olabilirken kortikal gelişim geriliğine neden olacak genetik anomaliler ile de oluşabilir. Bu tür etiyolojilerin tanısı nörogörüntüleme ile konulabilir. İnce yapısal bir lezyonun tespiti epilepsi protokolleri dahilinde uygun MRG çekilerek elde edilebilir (40). Örnek olarak hipokampal skleroz ile nispeten sık görülen temporal lob nöbetleri gösterilebilir. Rasmussen sendromu ile hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi arasındaki ilişki de örnek olarak gösterilebilir. Epilepsi ile yapısal anomaliler arasında bu ilişkinin bilinmesi, hastaların nörogörüntülemelerinin belirli bir yapısal anormallik açısından dikkatlice incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum, hastaların tıbbi tedavide başarısız olması durumunda epilepsi cerrahisinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (2).

Yapısal bir anormalliğin altında yatan temel nedenler, genetik, edinilmiş veya her iki durum da olabilir. Örnek olarak, polimikrogria, GPR56 genlerindeki mutasyonlara sekonder olabileceği gibi intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonuna sekonder olarak edinilmiş de olabilmektedir (41).

2.1.3.3. Enfeksiyöz etiyoloji

Dünya çapında en yaygın etiyoloji, epilepsinin bir enfeksiyon sonucu ortaya çıkması olarak bildirilmektedir (42). Enfeksiyöz etiyoloji kavramı, santral sinir sistemi enfeksiyonların temel semptomlarından birinin nöbet olmasından dolayı ortaya çıkmıştır. Enfeksiyöz etiyoloji, menenjit veya ensefalit gibi akut santral sinir sistemi enfeksiyonu nedeniyle meydana gelen nöbetler yerine epilepsili bir hastayı ifade etmektedir. Dünyanın belirli bölgelerindeki yaygın olarak görülen tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), serebral toksoplazmoz ve zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar epilepsiye neden olabilirler. Bu enfeksiyonlar bazen yapısal bir sebepler birlikte olabilmektedirler. Enfeksiyöz bir etiyolojide, spesifik tedavi uygulanabilir. Enfeksiyöz etiyoloji, akut viral ensefalit sonrasında gelişen nöbetler gibi, epilepsinin postenfeksiyöz gelişimini de ifade edebilir (2).

Tablo 1. Çocukluk çağında yaş gruplarına göre görülen epilepsi tipleri (2)

Neonatal dönem
Benign neonatal nöbetler
Benign familial neonatal epilepsi
Erken miyoklonik epilepsi (EME)
Ohtahara sendromu
İnfanıl dönem (2 yaşın altında başlar)
Febril nöbetler
Febril nöbetler plus (FS+)
Fokal nöbetlerle ilerleyen infanıl epilepsi
West sendromu
İnfanıl miyoklonik epilepsi (MEI)
Benign infanıl epilepsi
Benign familial infanıl epilepsi
Dravet sendromu
Non-progressif bozukluklardaki miyoklonik ensefalopatiler
Çocukluk dönemi
Febril nöbetler
Febrile nöbetler plus (FS+)
Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Panayiotopoulos tip)
Miyoklonik atonik nöbetlerle seyreden epilepsi
Sentrotemporal dikenli benign epilepsi (BECTS)
Otozomal-dominant noktürnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)
Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tip)
Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE)
Miyoklonik absanslı epilepsi
Lennox-Gastaut sendromu
Uykuda devamlı diken-dalga aktiviteli epileptik ensefalopati (CSWS)
Landau-Kleffner sendromu
Adölesan – Yetişkin
Jüvenil absans epilepsi (JAE)
Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME)
Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerle seyreden epilepsi (GTCA)
İşitsel özelliklere sahip otozomal dominant epilepsi (ADEAF)
Diğer familial temporal lob epilepsisi
Ailesel epilepsi sendromları
Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi (FFEVF)
Febril nöbetler plus genetik epilepsi (GEFS +)

2.1.3.4. Metabolik etiyoloji

Epilepsi bir dizi metabolik bozukluk ile de ilişkilidir. Metabolik epilepsi kavramı, gerçekleşen nöbetlerin metabolik bozukluğun temel semptomu olduğu bir durumu tanımlamaktadır. Metabolik nedenler olarak, porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler gibi vücutta belirtiler veya biyokimyasal değişikliklerle birlikte iyi bilinen metabolik kusurları ifade eder (2). Çoğu durumda, metabolik bozuklukların temelinde genetik bir etken mevcuttur; ancak bazıları serebral folat eksikliği gibi sonradan da edinilebilir. Epilepsinin spesifik metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilerin uygulanması ve gelişebilecek mental geriliklerin önlenmesi için son derece önemlidir (2, 4, 5).

2.1.3.5. İmmün etiyoloji

İmmün epilepsi kavramı, nöbetlerin doğrudan immün sistem bozukluklarının temel semptomlarından biri olmasıdır. Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karakteristik prezentasyonlarla bir dizi immün epilepsi tanınmıştır (42). Bir immün etiyolojiden bahsedebilmek için, otoimmün santral sinir sistemi inflamasyonunun tespit edilmesi gerekmektedir. Otoimmün ensefalitlerin tanısı, özellikle antikor testine daha hızlı ve daha çok erişilebilmesi durumlarında artmaktadır. Bunlara örnek olarak, anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti gösterilebilir (43).

2.1.3.6. Bilinmeyen etiyoloji

Epilepsinin henüz bilinmeyen nedenlerinin oluşturduğu etiyolojilerdir. Nedeni bilinmeyen birçok epilepsi hastası vardır. Bu kategoride frontal lob epilepsisi gibi temel elektroklinik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymak pek mümkün değildir. Bir nedenin bulunma derecesi, hasta için mevcut olan tetkikler ve değerlendirmelerin kapsamına bağlıdır. Bu durum, ülkelere ve sağlık hizmetlerinin koşullarına göre farklılık göstermektedir (2).

2.1.4. Patofizyoloji

Epilepsi patofizyolojisinden sorumlu hücresel düzeydeki mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Epileptik nöbetlerin çoğunda farklı mekanizmalardan söz edilmekte olup hemen hepsinde senkronize bir şekilde nöronal aktivitede artış bulunmaktadır. Beyinde uyarıların arttığı ve anormal bir şekilde tetiklenme özelliği gösteren bu bölgeler

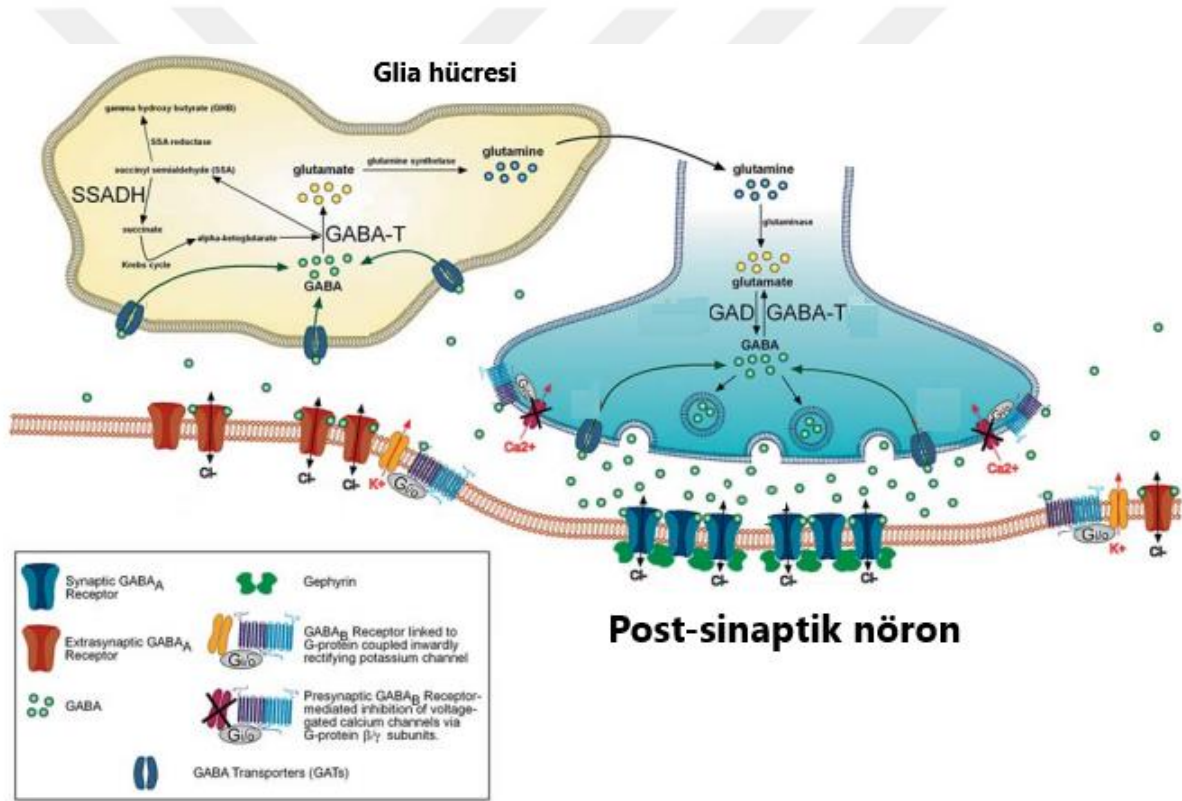
epileptojenik odak olarak isimlendirilmektedir (44). Genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda iyon kanallarının fonksiyonlarında bozulma meydana gelerek anormal iyon deşarjlarına neden olmakta ve nöbeti tetiklemektedir (45). Tek gen mutasyonları sonucu gelişen epilepsilerde mutasyonun gerçekleştiği bölümler genellikle nöronal iyon kanallarıdır (46) (Tablo 2). Meydana gelen mutasyonlar, eksitator ya da inhibitör nörotransmitterlerin fonksiyonlarında sırasıyla artma ya da azalma olmasına sebep olmaktadır. Bunların dışında, bu mutasyonlar sadece iyon kanallarında olmayıp nöronların ana inhibitör nörotransmitteri olan GABAerjik sistemde de meydana gelmektedir (Şekil 2) (47). Gama amino-bütirik asitin (GABA) GABA-A reseptörüne bağlanması sonucunda iyon kanalı açılarak Cl^- hücre içine girmeye başlar. Bunun sonucunda hızlıca nöronal inhibisyon gerçekleşir (48). Bunun yanı sıra, GABA nörotransmitterinin GABA-B reseptörüne bağlanması sonucunda ise K^+ akışı artarken Ca^{+2} 'un hücre içine girişi azalmakta ve presinaptik bölgelerden nörotransmitterlerin salınımı inhibe olmaktadır (Şekil 2) (49).

Tablo 2. Epilepside genlerde meydana gelen mutasyonlar, iyon kanalları ve fenotipler

İyon kanalı	Gen	Fenotip	Kalıtım
Na^+	SCN1B	GEFS+	Tek gen
	SCN1A	GEFS+/SMEI	Tek gen
	SCN2A	BFNIC	Tek gen
K^+	KCNQ2	BFNIC	Tek gen
	KCNQ3	BFNIC	Tek gen
	KCND2	mTLE	Bilinmiyor
Cl^-	CLCN2	IGE	Tek gen
Ca^{+2}	CACNA1A	CPS, GTCS	Tek gen
	CACNA1H	CAE, IGE	Kompleks
	CACNB4	IGE	Kompleks
Ach reseptörü	CHRNA4	ADNFLE	Tek gen
	CHRNA2	ADNFLE	Tek gen
	CHRNA2	ADNFLE	Tek gen
GABA reseptörü	GABRG2	CAE/GEFS+FS	Tek gen
	GABRA1	ADJME,CAE	Tek gen

Ach: asetilkolin, Ca^{+2} : kalsiyum, Cl^- : klor, GABA: gama amino-bütirik asit, K^+ : potasyum, Na^+ : sodyum

Epileptojenik odakta bulunan glial hücrelerin, hücre dışındaki K^+ iyonlarını tamponlama yeteneğinin bozulması sonucunda K^+ iyonlarının hücre dışındaki konsantrasyonlarında artış olur; böylece nöronların uyarılabilme eşiği artar ve epileptik nöbet meydana gelir. Bunun yanı sıra, epileptojenik odaklarda Na^+-K^+ ATPaz pompasının aktivitesinde azalma olması durumunda da hücre dışı K^+ iyon konsantrasyonunda artış gerçekleşir. Bunun sonucunda nöronal aşırı deşarjlar meydana gelir ve nöbet gerçekleşir. Epileptik aktiviteye neden olduğu düşünülen bir diğer mekanizma ise, sinapslarda eksitasyon ve yavaş inaktive edici Ca^{+2} iyonunun iletkenliği sonucunda gerçekleşen uzamış depolarizasyon sonucunda kortekste nöronlardaki yüksek frekanslarda tetiklenme olmasıdır (51). GABAerjik sistemin yanısıra, aşırı glutamaterjik sistem aktivasyonuna sekonder epilepsiler de meydana gelmektedir (52).



Şekil 2. GABA salınımı ve reseptörlere bağlanması ile iyon kanalları ve iyonların akışı (50)

2.1.5. Sınıflandırma

Nöbet geçiren ya da geçirmiş olan hastaların doğru tanı ve etkin tedavisi için nöbetin hangi tipte olduğunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Birçok hekim tarafından en yaygın olarak kullanılan sınıflama 1981 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından oluşturulan sınıflamadır (7, 8). Bu sınıflandırma, nöbetleri klinik ve EEG verilerine dayalı olarak fokal, jeneralize, bilinmeyen (örneğin, epileptik spazmlar) ve

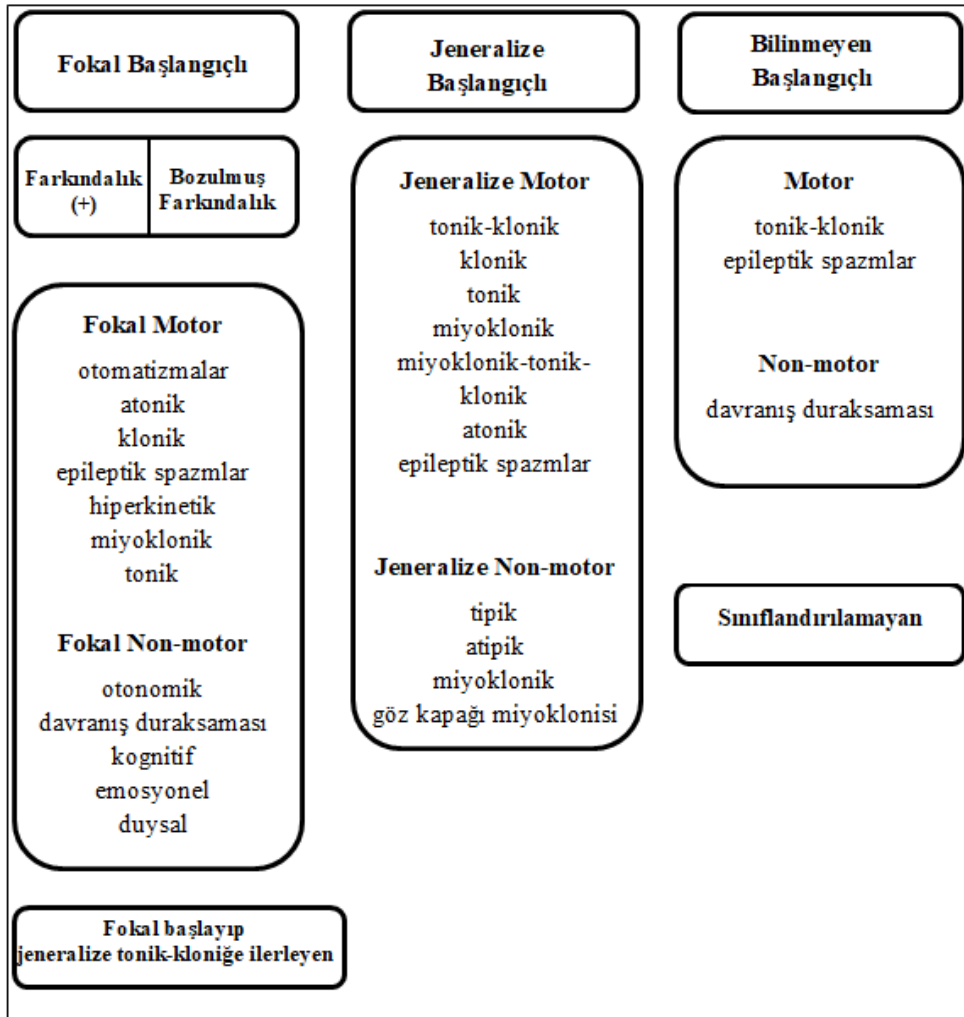
sınıflandırılmayan olacak şekilde dört temel gruba ayırmaktadır (7, 8).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2017 yılında nöbet sınıflamasını ayrıntı derecesine göre temel ve genişletilmiş olarak güncellemiştir (6). Nöbetler ilk olarak başlangıç türüne göre kategorize edilir (Şekil 3). Fokal başlangıçlı nöbetler, bir hemisfer ile sınırlı nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Fokal nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanabilir (6). Fokal nöbetler ayrı ayrı odaklardan kaynaklanıp fokal seyredebileceği gibi jeneralize olarak devam de edebilir. (6, 53). Jeneralize nöbetler ise, belirli bir odaktan ortaya çıkan ve hızlıca ilerleyerek her iki hemisfere yayılan nöbetler olarak tanımlanmaktadır (53). Bilinmeyen başlangıçlı bir nöbet, motor (örn., tonik-klonik) veya motor olmayan (örn., davranış değişiklikleri, otomatizma) özellikler ile tanımlanabilir. Bir nöbet türü için "fokal", "jeneralize" veya "absans" sözcükleri kullanıldığında, sonrasında "başlangıç" sözcüğünün kullanılması gerekmektedir (6).

Bir fokal nöbet, fokal farkındalık (1981'deki tanımlamada "basit kısmi nöbet") veya fokal bozulmuş farkındalık (1981'deki tanımlamada "kompleks parsiyel nöbet") olarak sınıflandırılabilir (Şekil 3). Fokal farkındalık veya bozulmuş farkındalık nöbetleri isteğe bağlı olarak motor başlangıçlı veya motor başlangıçlı olmayan terimlerden biri eklenerek sınıflandırılabilir (6). Fokal motor başlangıçlı nöbetler: atonik (fokal tonus kaybı), tonik (devamlı fokal kasılma), klonik (fokal ritmik sarsıntı), miyoklonik (düzensiz, kısa, fokal sarsıntı) veya epileptik spazmlar (fokal fleksiyon veya kolların uzatılması ve gövde fleksiyonu) şeklinde tanımlanabilir (6). Diğer daha az belirgin olan fokal motor davranışlar arasında ise hiperkinetik (pedal çevirme vb.) hareketler ve otomatizm yer alır. Otomatizm, koordinasyonu sınırlı, amaçsız, tekrarlayan bir motor aktivitedir. Bazı otomatizmalar, pedal çevirme veya hiperkinetik aktivite gibi diğer motor hareketlerle örtüşür ve böylece sınıflandırmayı belirsiz hale getirirler. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) 2017'deki sınıflandırmasında, pedal çevirme aktivitesi otomatizm nöbetleri yerine hiperkinetik nöbetler içinde gruplandırılmıştır (6).

Davranışsal duraksamalı fokal motor nöbet, çocukta hareketin durması ve tepkisizliği içermektedir. Pek çok nöbetin başlangıcında kısa süreli de olsa davranışsal duraksama yaygın olarak görüldüğünden ve bunun tanımlanması zor olduğundan, fokal davranışsal duraksama nöbeti diyebilmek için nöbet süresince baskın tarafın davranışsal duraksama olması gerekmektedir. Fokal otonomik nöbetler, gastrointestinal duyular, sıcak veya soğuk hissi, flushing, piloereksiyon, çarpıntı, solunum değişiklikleri veya diğer otonomik etkilerle kendini gösterir. Fokal kognitif nöbetler ise, hastaların nöbetler sırasında konuşma, düşünme veya yüksek kortikal işlevlerindeki eksikliklerin olması ve bu semptomların, nöbetin diğer

belirtilerine ağır basması durumunda tanımlanabilmektedir. Fokal duyusal nöbetler, korku, kaygı, ajitasyon, öfke, neşe, coşku, gülme (jelastik) veya ağlama (dakristik) gibi duygusal değişikliklerle kendini gösterir. Nöbet sırasındaki olaylar için farkındalığın bozulması, nöbeti fokal kognitif nöbet olarak sınıflandırmaz, çünkü farkındalık bozulması herhangi bir fokal nöbette de olabilir. Fokal duyusal nöbet somatosensoriyel, koku alma, görsel, işitsel, tat, sıcak-soğuk hissi veya vestibüler duyular üretebilir (2, 5, 6, 53). Jeneralize nöbetlerin sınıflandırması, birkaç yeni türün eklenmesi dışında 1981'deki sınıflandırmaya benzemektedir. Tonik-klonik nöbet terimi, geçmişte kullanılan "grand mal" nöbet tipinin yerini alan terim olmaya devam etmektedir. Tonik (sertleşme) ve klonik (sürekli ritmik kasılma) hareketlerden önce miyoklonik hareketlerle karakterize yeni bir nöbet tipi olduğundan, tonik-klonik nöbetlerde ilk ortaya çıkan hareketlerin tonik olduğunu görmek oldukça önemlidir. Bir tonik-klonik nöbet sırasında, tonik kasılma ve sarsıntı hareketlerinden önce veya eşzamanlı olarak farkındalık kaybolur (6, 53).



Şekil 3. ILAE 2017 nöbet sınıflaması

Jeneralize klonik nöbetler vücudun her iki tarafında ve sıklıkla baş, boyun, yüz ve gövdede ekstremitelerin sürekli ritmik sarsılmasıyla başlar, ilerler ve son bulur. Jeneralize klonik nöbetler tonik-klonik nöbetlerden çok daha az sıklıkta saptanır. Bu tip nöbetler genellikle bebeklerde görülür ve jitteriness ataklarından mutlaka ayırt edilmelidir (2, 5, 6, 53, 54).

Jeneralize tonik nöbetler, genellikle boyunda kasılma ile birlikte bilateral ekstremitelerde kasılma şeklinde kendini gösterir. Tonik aktivite, bazen ekstremitelerin titremesinin eşlik ettiği, ekstansiyon veya fleksiyonda sürekli anormal bir duruş şeklinde olabilir. Tonik aktiviteyi, hem agonist hem de antagonist kasların atetoid veya bükülme, dönme hareketleri şeklinde sürekli kontraksiyonlar olarak tanımlanan distonik aktiviteden ayırt etmek zor olabilir.

Jeneralize miyoklonik nöbetler, tek başına veya tonik veya atonik aktivite ile bağlantılı olarak meydana gelebilir. Miyoklonus, klonustan farklı olarak daha kısa olmakta ve düzenli olarak tekrarlanmamaktadır. Miyoklonus olası epileptik ve epileptik olmayan etiyolojilere bağlı olabilir (2, 5, 6, 53). Miyoklonik-atonik nöbetler, ekstremitelerin veya gövdenin kısa süreli sarsıntısını ve ardından gevşek bir düşüşü içerir. Önceden miyoklonik-astatik nöbetler olarak adlandırılan bu nöbetler en sık Doose sendromunda görülmektedir, ancak Lennox-Gastaut ve diğer sendromlarda da bu nöbet tipi ile karşılaşılabilir (6, 56). Jeneralize atonik nöbet sırasında bacak tonusu kaybolur, hasta kalçalarının üzerine veya bazen dizlerinin ve yüzünün üzerine düşer. Bunun karşın, tonik veya tonik-klonik nöbetlerde hastalar tipik olarak geriye doğru düşmektedirler (2, 5, 6, 53). Epileptik spazmlar, daha önce infantil dönemde meydana gelmesinden dolayı “infantil spazmlar” olarak da adlandırılıyordu. Epileptik bir spazm, ağırlıklı olarak proksimal ve trunkal kasların ani fleksiyonu, ekstansiyonu veya ekstansiyon-fleksiyonu şeklinde kendini göstermektedir. Genellikle küme şeklinde ortaya çıkarken sıklıkla bebeklik döneminde görülmektedir (6, 53).

Jeneralize non-motor nöbet tipleri, birkaç çeşit absans nöbetinden oluşmaktadır. Bu tip nöbetler farklı EEG bulguları, eşlik ettiği farklı epilepsi sendromları, farklı tedavi ve prognozları nedeniyle tipik ve atipik absans nöbet olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tipik ve atipik absans nöbetleri arasındaki ayrımı sağlamak için EEG çekilmesi gerekmektedir (2, 5, 6, 53).

Miyoklonik absans nöbeti, saniyede üç ritmik miyoklonik hareketlerin eşlik ettiği bir absans nöbetini ifade etmektedir. Üst ekstremitelerde hızlı abdüksiyona neden olarak progresif kol elevasyonuna neden olurken EEG’de de saniyede üç jeneralize diken dalga aktivitesi görülmektedir. Nöbet süresi tipik olarak 10-60 saniyedir. Bilinç bozukluğu belirgin

olmayabilir (2, 6, 57).

Göz kapağı miyoklonisi, göz kapaklarının miyoklonik sarsıntıları ve gözlerin yukarı doğru kayması şeklinde tanımlanır ve genellikle gözleri kapatarak veya ışıkla ortaya çıkmaktadır. Göz kapağı miyoklonisi absanslarla ilişkilendirilebilir, ancak aynı zamanda absans olmaksızın motor nöbetler de olabilir ve bu da onları kategorize etmeyi zorlaştırır. Uluslararası Epilepsi Savaş Derneği'nin (ILAE) 2017 sınıflandırmasında, non-motor (absans) nöbetler içinde gruplandırılır. Ancak bu durumda miyokloninin motor nöbetler olarak değil de absans nöbetlerle bağlantılı olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır (2, 6, 58).

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler ise motor veya non-motor nöbetler olabilir. Bu sınıflandırmanın en önemli kullanımı, başlangıcı belirsiz olan tonik-klonik nöbetler içindir (2, 5, 6, 53).

2.2. Status Epileptikus

2.2.1. Tanımlama

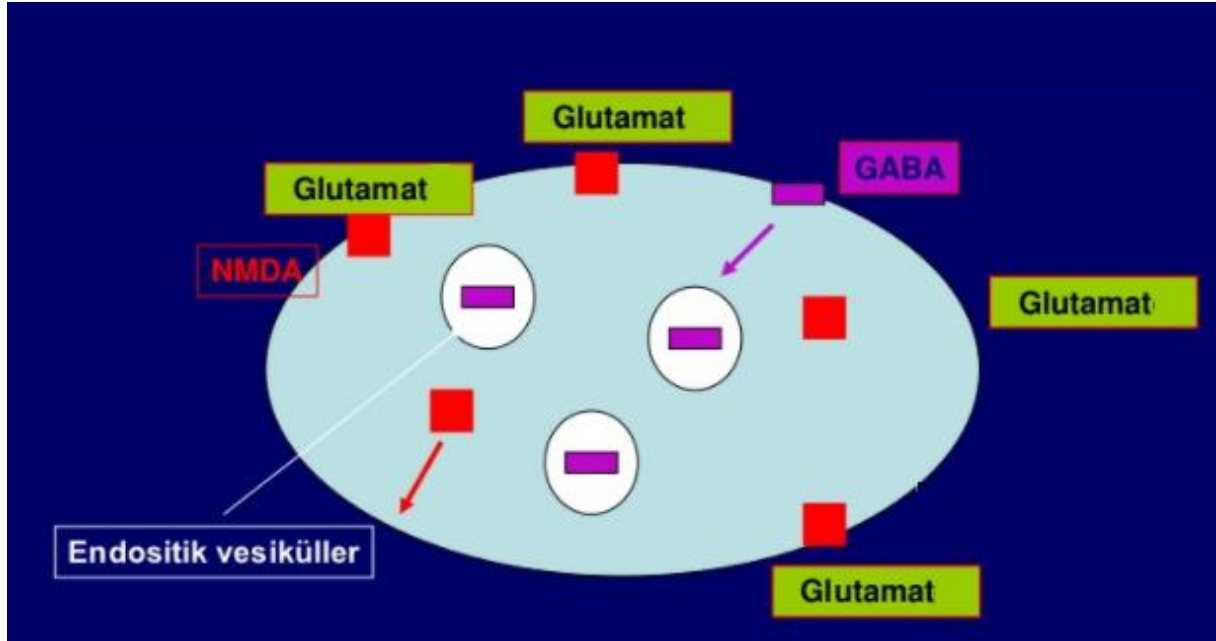
Status epileptikus (SE) tanımlaması için kullanılan sürekli nöbet aktivitesinin süresi zaman içinde sürekli değişmiştir. Tarihsel olarak bakıldığında, ILAE ve diğer epilepsi birlikleri tarafından 30 dakikanın üzerinde durmaksızın tek bir epileptik nöbet veya 30 dakikalık bir süre içinde nöbet aktiviteleri arasında kognitif fonksiyonların geri kazanılmadığı epileptik nöbet dizileri SE olarak tanımlanmıştır (9).

2.2.2. Patofizyoloji

Status Epileptikus (SE), izole başlayan nöbetlerin jeneralize olmadan sınırlandığı ve tekrarının önlendiği normal mekanizmaların başarısızlığı nedeniyle oluşmaktadır (59, 60). Bu başarısızlık, uyarılmanın aşırı olması ve/veya inhibisyonun etkisiz olması nedeniyle oluşur ve muhtemelen birden fazla mekanizma söz konusudur (Şekil 4 ve şekil 5) (61, 62).

Glutamat beyinde uyarıcı olan başlıca nörotransmitterdir. Glutamatın SE'nin patogenezendeki rolü, 1987 yılında Kanada'da glutamat analogu olan domoik asit ile kontamine midye yenmesi sonucu çıkan salgında görülen nöbetler ve nörolojik disfonksiyonlar ile desteklenmiştir (63). Bu salgından etkilenen hastalar, uyarıcı aminoasit reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sonucunda uzun süreli nöbetlere maruz kalmışlardır. Glutamatın yanı sıra, aspartat ve asetilkolin de SE'ye neden olan diğer uyarıcı nörotransmitterler arasında bulunmaktadır (Şekil 4 ve şekil 5) (60). Gamma-aminobütirik asit

(GABA) beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir , substantia nigra da değişikliklere yol açabilir veya GABA inhibisyonu SE'ye neden olabilir (62, 64). Diğer inhibitör mekanizmalar arasında Ca^{+2} iyonuna bağlı K^{+} iyon akımı ve N-metil-D-aspartat (NMDA) kanallarının Mg tarafından bloke edilmesi de yer almaktadır (Şekil 5) (62, 64).



Şekil 4. Status epileptikus patofizyolojisindeki Glutamat ve GABA'nın rolü (77)

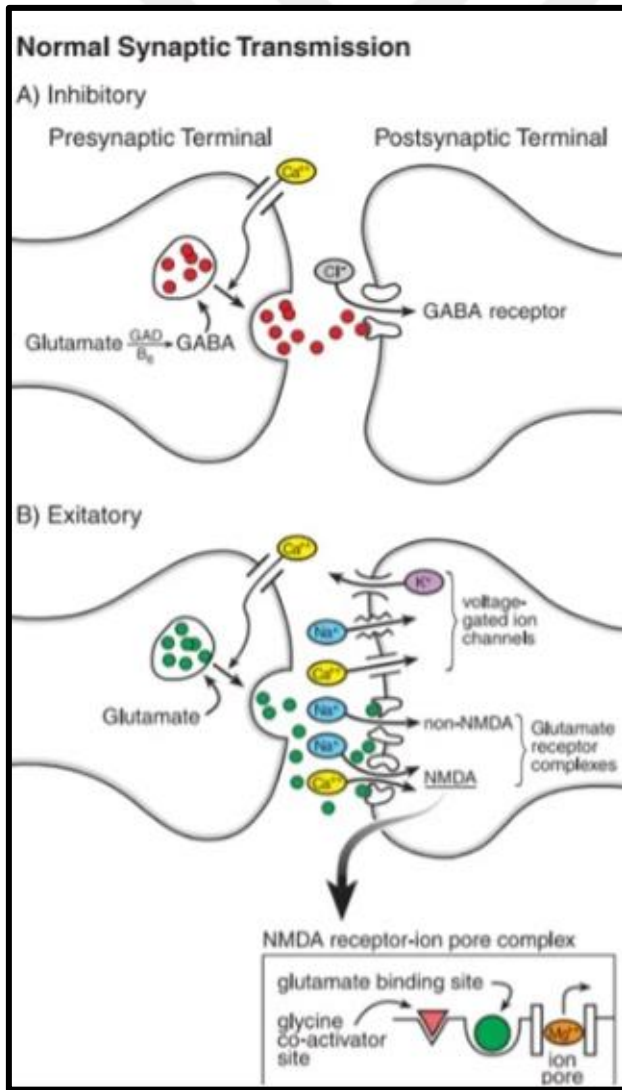
2.2.2.1. Nöronal kayıp

Altta yatan herhangi bir nörolojik hastalığın olmadığı durumlarda SE'nin sonucu genellikle olumlu olsa da, özellikle SE'nin uzun sürmesi durumunda, her atakta küçük miktarlarda nöron kaybının meydana geldiği düşünülmektedir. Buna karşın, nöbetlerin tekrarlaması ya da uzun sürmesi sonucunda nöronal kayıp artabilir ve nörolojik fonksiyonlarda önemli bozukluklar gelişebilir (59, 60, 61). NMDA kanallarının bozulması, SE' deki nöronal hasarın önemli bir mekanizması gibi görünmektedir (60). Nöronlarda depolarizasyon gerçekleştiğinde, kalsiyum hücre içine NMDA kanallarından girerek yaralanmaya veya ölüme neden olmaktadır. Ayrıca hipoksi; eksitator aminoasitlerin ve kalsiyumun aşırı miktarda sentezlenmesi; apoptozise neden olan çeşitli proteinlerde artış ve reseptör miktarındaki değişiklikler SE' ye bağlı nöron hasarına neden olan diğer sebeplerdir (65, 66). Hastalarda gerçekleşen nöronal hasarın saptanmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabileceği gibi nöronal spesifik enolaz (NSE) biyobelirteci de kullanılmaktadır.

2.2.2.1.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Fokal SE sırasında ve/veya sonrasında fokal radyolojik değişikliklerin görülmesi nadir görülen bir durum değildir. Fokal kortikal displaziler ve gliosis alanlarını içeren bu anormalliklerden bazıları, nöbete neden olan etiyoloji ile ilgili olmaktadır (67, 68, 69).

Diğer MRG değişiklikleri ise akut nöbet aktivitesinin bir sonucu gibi görünmektedir ve hafif ödem, sulkuslarda silinme ve gri-beyaz ayrımının kaybolması bu değişikliklerden bazılarıdır. Bu değişiklikler, akut iskemik inmede (stroke) görülen değişikliklere benzeyebilir; ancak, anormallikler vasküler bölgelerde olmayıp EEG'deki nöbet aktivitesinin olduğu bölgelerdedir. İki yetişkin ve dört yaşında bir erkek çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, MRG bulguları olarak sitotoksik ve vazojenik ödem, epileptojenik bölgenin hiperperfüzyonu ve leptomeningeal kan-beyin bariyerindeki değişiklikler saptanmıştır (68).



A) İnhibitör sinaps. Post-sinaptik aralıkta GABA nörotransmitterleri GABA-A reseptörlerine bağlanır ve Cl⁻ iyonlarının hücre içine akışını sağlar.
B) Uyarıcı sinaps. Presinaptik terminalden salgılanan glutamat nörotransmitteri sinaptik aralıktan geçerek post-sinaptik bölgede bulunan birkaç glutamat reseptöründen birine bağlanır (NMDA veya non-NMDA).

GAD: glutamik asit dekarboksilaz.

Şekil 5. Sinaptik aralıkta normal iletim (78)

2.2.2.1.2. Nöron spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz enzimi, glikolitik yolda glikozun piruvata dönüşümü sırasında gerekli olan bir enzimdir. Üç dimerik formu bulunmaktadır: alfa, beta ve gama. Gama izoformu, nöronlara spesifiktir ve "nöron spesifik enolaz" (NSE) olarak adlandırılır. Bu enzim 2-fosfogliseratı fosfoenolpiruvata dönüştürür. Bunun dışında, inme (stroke) ve anoksi / hipoksinin ortaya çıkmasından sonra beyin omurilik sıvısına (BOS) ve kana salınır. NSE, hayvanlardaki inme (stroke) modellerinde iskemi alanı ve süresi ile birlikte yenidoğanlarda da hipoksik-iskemik ensefalopati durumlarında yüksek olarak saptanmıştır (70). Bunun yanı sıra, NSE'nin tek bir nöbetten sonra bile arttığını bildiren bazı araştırmacılar olsa da NSE'nin SE'den sonra, özellikle de kompleks parsiyel SE'den sonra serum ve BOS'ta daha öngörülebilir şekilde arttığı gösterilmiştir (71, 72, 73).

2.2.3. Sınıflandırma

Status epileptikusun sınıflandırması, nöbet sınıflandırmasına benzer olmakla birlikte 4 ana grupta yapılmaktadır:

- **Bilinç kaybı veya farkındalık bozukluğu olmayan fokal SE (basit kısmi SE):** Bilinç bozukluğu olmaksızın devam eden veya tekrarlayan fokal motor veya duyusal nöbetler
- **Bilinç kaybı veya farkındalık bozukluğu olan fokal SE (kompleks parsiyel SE):** Bilinç kaybıyla birlikte fokal motor, duyusal veya kognitif semptomların devamlı veya tekrarlayan epizodları şeklindedir. Bu nöbetler “non-konvülsif SE” olarak da adlandırılmaktadır. Bazı hastalarda, nöbet aktivitesinin klinik belirtileri silik olup ve klinisyen tarafından anlaşılmayabilir.
- **Tonik-klonik, tonik ve klonik dahil jeneralize konvülsif SE:** Her zaman bilinç kaybı ile ilişkilidir.
- **Absans SE:** Klinik olarak farkındalığın bozulduğu ancak her zaman bilinç kaybının eşlik etmek zorunda olmadığı jeneralize nöbet aktivitesidir (74).

Miyoklonik ve psödonöbetler veya psikojenik nöbetler dahil olmak üzere daha az görülen ancak önemli nöbet formları da mevcuttur:

- **Non-epileptik nöbetler:** Bu nöbetler (psikojenik nöbetler olarak da bilinir) genellikle SE'un dışında tutulur, ancak özellikle gençlerde yaygın bir problemdir (75). Bu kişiler, standart antikonvülsan tedaviye yanıt vermeyen, tekrarlayan anormal davranış atakları veya uzun süreli nöbetler nedeniyle sık sık acil servislere başvururlar. Nöbetler tipik olarak duygusal ve anksiyete bozuklukları ile ailede nöbet öyküsü olan hastalarda meydana gelir.

Klinik sınıflandırmaya ek olarak SE, etiyolojiye göre de sınıflandırılmaktadır (13, 76):

- **Semptomatik (febril, akut, remote ve progresif ensefalopati):** Akut semptomatik nedenler arasında enfeksiyon, hipoksi, hipoglisemi ve elektrolit imbalansı, travma ve hemoraji veya inme (stroke) bulunur. "Remote semptomatik", perinatal hipoksik-iskemik hasar, travma, enfeksiyon veya konjenital beyin malformasyonu gibi yaşamın erken dönemindeki olaylar nedeni ile ortaya çıkan nöbetleri ifade eder. "Progresif ensefalopati" nöbetler ise, nörodejeneratif, metabolik, nörogenetik, malign, nörokutanöz hastalıklar veya ilerleyen miyoklonik epilepsi gibi etiyolojilere karşılık gelir.
- **Bilinmeyen veya kriptojenik:** Bilinen veya tanımlanabilir bir nedenin olmadığı nöbetlerdir.

Shinnar ve ark.'nın 1 ay-16 yaş arasındaki 394 SE'lu çocukta yaptığı çalışmada, SE tiplerinin yaşa bağlı değiştiğini bildirmişlerdir (75). Çalışmada, SE sırasıyla %29 oranında febril SE, %28 akut semptomatik, %24 remote semptomatik, %15 kriptojenik veya idiyopatik ve %5 oranında da progresif ensefalopati olarak sınıflandırılmıştır (75). Küçük çocuklarda SE daha sık görülürken, %40'tan fazlasının iki yaşından küçük çocuklarda olduğu saptanmıştır. Küçük çocukların %80'inden fazlası febril veya akut semptomatik etiyolojiye bağlı SE'ye sahipken, daha büyük çocukların kriptojenik veya remote semptomatik kategorilerde olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, büyük çocuklarda nörolojik anormallik oranı daha fazla (%55-%21) ve iki yaşından küçük çocuklara kıyasla nöbet öyküsü (%64-%20) olma olasılığı da daha yüksek olarak saptanmış (75). Chin ve ark.'nın yaptığı nüfus temmli prospektif çalışmada da benzer şekilde sonuçlar saptanmıştır (77).

Status epileptikus ayrıca nöbet süresi ve uygulanan tedaviye yanıtı göre de sınıflandırılmaktadır. Nöbet süresinin 5-20 dk arasında ise "erken SE", nöbet süresi 20-40 dk arasında ise "klasik SE", i ve nöbet süresinin >30 dk olması durumunda da "dirençli (refrakter) epilepsi" terimi kullanılmaktadır (78). Bunun yanı sıra, SE evreleri, literatürde nöbet süresi ve uygulanan tedaviye yanıtı göre ayrıca sınıflandırılmıştır. Nöbet süresinin ilk 30 dakikalık dönemine "erken SE", uygulanan primer ve sekonder antiepileptik tedavilere rağmen nöbetin devam etmesi ya da nöbet süresinin >1 saat olması durumunda "dirençli SE" ve çoklu antiepileptik tedaviye dirençli olan ve nöbet süresinin >24 saat olduğu nöbetlerde ise "süper dirençli SE" terimi kullanılmaktadır (11, 13, 14, 79, 80).

2.2.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Çocukluk çağında SE insidansı yaklaşık yılda 17-23/100.000 epizod olarak bildirilmektedir (81, 82). Status epileptikus (SE), ensefalit gibi akut hastalıkların komplikasyonu olarak ortaya çıkabilirken epilepsinin bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. İnsidans oranları, nedenleri ve prognozu yaşa göre büyük ölçüde değişmektedir. En yüksek insidans, yaşamın ilk bir yılı içindedir. En yaygın etiyoloji ise febril SE'dur. Çocukların yaklaşık %60'ı ilk SE epizodundan önce nörolojik olarak sağlıklıdırlar (83).

2.2.4.1. Risk faktörleri

Epilepsi tanısı olan çocukların %10-20'si en az bir kez SE atağı geçirmektedir (83). Bunun yanı sıra, epilepsili çocukların %12'si ilk nöbetini SE şeklinde geçirmektedirler. Küme şeklinde ataklarla seyreden parsiyel nöbetler (nöbetler arasında iyileşme olan ve 24 saat içinde üç veya daha fazla nöbet geçirme), küme şeklinde olmayanlara göre daha yüksek SE insidansına sahiptir (%47-%13) (84). Semptomatik epilepsili çocuklarda SE için diğer risk faktörlerini şu şekilde sıralayabiliriz (85):

- EEG'de fokal odak anormalliği
- Sekonder jeneralize olan fokal nöbetler
- İlk nöbetin SE şeklinde geçirilmesi
- Nörogörüntülemede jeneralize anormalliklerin olması.

Yeni tanı epilepsili 613 çocuk üzerinde yapılan prospektif kohort çalışmada, çocuklardan 56'sında (%9) epilepsi tanısı konulduğunda bir veya daha fazla SE atağı geçirdiği saptanmış (86). Benzer şekilde, Singh ve ark.'nın ilk kez nöbet geçiren 1382 çocukla yaptıkları çalışmada, bu hastaların %10'unda SE'nin epilepsinin ilk nöbeti olduğu görülmüş (87).

2.2.4.2. Genetik faktörler

Kemirgenlerde yapılan araştırmalar, SE'ye yatkınlıkta genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermiştir. Örneğin, hem nöbetler ve SE'nin uzaması hem de tekrarlayan nöbetlerden sonra hipokampustaki eksitotoksik hasarın boyutu, poligenik etkiler nedeniyle kemirgen türlerine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (88, 89). İkiz insan çalışmaları da SE için genetik bir yatkınlık olduğunu göstermiştir. Corey ve ark.'nın en az bir ikizde nöbet öyküsü olan 39 çift ikizi incelediği çalışmada, nöbet ve SE uyum oranları, 13 çift monozygotik

ikizde 26 çift dizigotik ikizlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (90). Bazı genetik sendromlarda da (örneğin, Dravet sendromu, GEFS+, Angelman sendromu) tekrarlayan SE epizodları ortaya çıkma eğilimindedir.

2.2.4.3. Nedenler

Status epileptikus, epilepsi hastalığı olanlarda ataklar şeklinde görülebiliyorken epilepsinin ilk atağı olarak da ortaya çıkabilir (87). Status epileptikus aynı zamanda nörolojik hastalıklarda ilk semptom olarak da görülebilir:

- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- Akut hipoksik-iskemik hasar
- Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, doğumsal metabolik hastalıklar)
- Elektrolit imbalansı
- Travmatik beyin hasarı (TBH)
- İlaçlar, madde kullanımı, intoksikasyonlar
- Serebrovasküler olay

Ateşli enfeksiyonlarla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), dirençli SE'den 2 hafta - 24 saat önce prodromal ateşli bir hastalık varlığında ortaya çıkan yeni başlangıçlı dirençli SE olarak tanımlanabilir (91, 92, 93, 94). Ateşli enfeksiyonlarla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), aktif epilepsisi veya önceden var olan başka nörolojik bozukluğu olmayan bir hastada SE'ye neden olabilecek akut veya aktif yapısal, toksik veya metabolik neden bulunmaması ile karakterize, yeni başlangıçlı refrakter SE'nin (NORSE) bir alt kategorisi olarak kabul edilmektedir (94). Mekanizma net değildir ve enfeksiyöz ajan genellikle tanımlanmamıştır. Bazı vakalar aslında N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü gibi sinaptik proteinlere karşı otoantikörler nedeniyle bir otoimmün veya paraneoplastik ensefalomiyelit şeklinde prezente olabilir ve bu durumda immünmodülatör tedaviler etkili olabilir (95).

2.2.5. Tanı

2.2.5.1. İlk değerlendirme

Kısa bir fizik muayene ile hastaların solunum sistemi ve dolaşım sistemi değerlendirilmelidir. Solunum yetmezliği varsa hemen hava yolu güvenliği sağlanmalı ve gerektiğinde destekleyici tedavi (örn. Oksijen, mekanik ventilasyon) başlatılmalıdır. Kan örneği almak ve ilaç uygulamak için güvenli bir damaryolu açılmalıdır. Vital bulguların

sürekli izlenmesi için monitörize edilmelidir. Daha sonra, SE tipinin ön sınıflandırmasını sağlamak için hızlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Ebeveyn, hasta yakını ve/veya bakıcıdan alınan bir öykü, nöbetlerin nedenini veya predispozan faktörleri belirlemeye yardımcı olabilir.

2.2.5.2. Laboratuvar analizi

Status epileptikus ile başvuran hastalarda serum glukozu (ve parmak ucu kan şekeri), serum elektrolitleri, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri, arteriyel kan gazları, tam kan sayımı, idrar ve kanda toksik madde analizi ve serum ilaç düzeyleri için idrar ve kan örnekleri alınmalıdır.

Kanıtı dayalı yapılan bir analizde, SE ile başvuran çocukların neredeyse üçte birinde kullanmış oldukları antiepileptik ilaçların subterapötik düzeyde olduğu görülmüş ve bu nedenle de mutlaka ilaç kan düzeylerinin görülmesi gerektiği belirtilmiştir (96). Ayrıca, bazı spesifik durumlarda özel testlerin de yapılması gerekmektedir. Sistemik veya santral sinir sistemi enfeksiyonu kanıtı varsa kan kültürleri alınmalı ve lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır; bu testlerin rutin yapılmasını destekleyecek yeterli veri yoktur. Nörogörüntüleme genellikle hasta stabilize olana kadar ertelenir. Bununla birlikte, LP yapılması düşünüldüğünde, özellikle focal nörolojik bulguları olan bir hastada kitle lezyonunu dışlamak için genellikle önceden bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. Daha sonraki izlemde ise SE'nin etiyojisi bilinmiyorsa MRG önerilir.

2.2.5.3. Elektroensefalografi (EEG)

Status epileptikusun kesin tanısı nöbet sırasında çekilecek acil bir EEG ile konulmaktadır. Acil servise nöbet şüphesiyle başvuran bir çocukta psikojenik non-epileptik nöbet veya SE tanısının konulmasında yalnızca birkaç elektrotun uygulanmasıyla da tanı konulabilmektedir.

Acil olarak EEG çekilemeyeceği durumda ise, nöbet durduktan sonra mümkün olan en kısa sürede (ideal olarak 1-2 saat içinde) nöbet aktivitesini değerlendirmek için bir EEG çekimi yapılmalıdır. Jeneralize konvülsif veya uzun süreli parsiyel SE'den sonra genellikle saatler hatta günler boyunca EEG'de zemin ritmi anormal derecede yavaş kalır. Hastaların SE'nin durmasından sonraki birkaç saat içinde göreceli olarak normal bir bilinç düzeyine geri dönmediyse, subklinik elektrografik nöbet olasılığını değerlendirmek için EEG çekimi

yapılmalıdır (97). Sürekli EEG monitörizasyonu uygulanan kritik çocuklarla ilgili çalışmalarda, klinik bulguların eşlik etmediği hastaların %30-40'ında subklinik elektrografik nöbetlerin olduğu görülmüştür (98, 99, 100)

2.2.5.4. Nörogörüntüleme

Status epileptikus, epilepsinin ilk semptomu şeklinde olması ve postiktal sürecin beklenen seyirde izlenmediği çocuklarda nörogörüntüleme yapılması gereklidir (87, 101). Acil serviste bilgisayarlı tomografi yapılabilir, ancak MRG altta yatan etiyolojinin saptanmasında daha üstündür.

2.2.6. SE yönetimi ve tedavi

Pediyatrik SE tedavisi için birçok protokol mevcut olmasına rağmen, karşılaştırmalı veriler sınırlıdır ve bu yaklaşımlar klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır (14, 102).

2.2.6.1. Acil farmakolojik tedavi

Status epileptikus tedavisindeki gecikmeler morbidite ve mortaliteyi arttırdığından tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (15, 16, 17).

2.2.6.1.1. İlk tedavi – Benzodiazepin

İlk tedavide öncelikle kullanılması gereken benzodiazepin olan “Lorazepam” 0.1 mg/kg dozunda (maksimum 4 mg) intravenöz (iv) olarak bir dakika boyunca yavaş puşe ile uygulanmalı ve sonraki 5-10 dakika boyunca etkisi değerlendirilmelidir (103). İlk seçenek olan lorezapam tedavisine ulaşamadığı durumlarda yine eşit derecede etkili olan alternatif ajan olan “diazepam” 0.1-0.3 mg/kg dozunda (maksimum 8 mg) iv olarak uygulanabilir (103, 104). Buna rağmen, 5 dakika sonrasında nöbetlerin devam etmesi durumunda ek dozlarda lorazepam veya diazepam verilebilir. Benzodiazepinlerin iki dozdan fazla miktarda kullanılması durumunda solunum depresyonu riski artmaktadır (10, 105).

2.2.6.1.2. İkinci Tedavi – Nöbet önleyici ilaç

Status epileptikus tedavisinde hastada en az iki lorazepam veya diazepam uygulamasından sonra nöbetler 10 dakika daha devam ederse, uzun etkili antiepileptik ilaçlar ikinci tedavi olarak kullanılmaktadır. İkinci tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar olan fenitoin/fosfenitoin, levetirasetam (LEV) ve valproatın (VPA) etkinliklerinin eşit derecede olduğu düşünülmektedir (11). Kullanım kolaylığı, daha hızlı uygulama ve eşdeğer etkinliği nedeniyle LEV (40 mg/kg) fenitoine tercih edilmektedir. Literatürde, ConSEPT ve EcLiPSE çalışmalarının her ikisinde de konvülsif SE için LEV 40 mg/kg doz kullanılırken (106, 107), daha önceki ve daha küçük raporların çoğunda 20-30 mg/kg dozunda LEV kullanmıştır (108, 109, 110, 111, 112). Bununla birlikte 60 mg/kg'a kadar tek doz LEV kullanımı da en az iki kılavuz tarafından onaylanmıştır (11, 14)

Fenitoin, çocuklarda akut ve kronik nöbetleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan uzun etkili bir ilaçtır (60). Başlıca avantajı, SE'nin uzun süre tekrarını önlemesidir. Bununla birlikte, etki başlangıcı 10-30 dakika gecikebileceğinden, öncesinde benzodiazepinler (lorazepam, diazepam) gibi hızlı etkili bir ajan verilmelidir.

Alternatif olarak fosfenitoin, 20 mg fenitoin eşdeğeri (FE)/kg dozunda iv ve dakikada 3 mg PE/kg oranında (maksimum hız 150 mg PE/dak) verilebilir. Bebeklerde ve çocuklarda fosfenitoinin farmakokinetiği hakkında çok az bilgi mevcuttur. Çocuklarda fosfenitoin infüzyonundan sonra nadiren subterapötik serbest fenitoin seviyeleri ortaya çıkabilir (113). Fenitoin ve fosfenitoin, toksinler veya ilaçlara bağlı nöbetlerin tedavisinde daha az etkili olabilir; bu gibi durumlarda levetirasetam, VPA veya FNB gibi bir alternatif tedaviler kullanılmalıdır (114, 115, 116).

Diğer bir seçenek, VPA veya FNB dozu uygulamaktır. Önceki SE ataklarında levetirasetam veya fosfenitoine yanıt vermeyen çocuklarda, fenitoine aşırı duyarlılığı olan çocuklarda ve toksine bağlı SE vakalarında VPA veya FNB başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir (117). VPA, 20-40 mg/kg IV (normal salin veya %5 dekstroz ile 1: 1 seyreltilmiş) yükleme dozunda 5-10 dakika içinde verilir ve 10-15 dakika sonra tekrarlanabilir (118). Fenobarbital ise 20 mg/kg'lık bir başlangıç dozunda yavaşça iv puşe yapılması sonrasında (maksimum infüzyon hızı 50 mg/dakika ile dakikada 2 mg/kg) ve ardından her 30 dakikada yaklaşık 8-10 mg/kg'lık tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Genellikle hipotansiyon veya solunum depresyonu gibi önemli komplikasyonlar olmaksızın yüksek dozlara çıkılabilir ve nöbet kontrolü sağlanabilir. Fenobarbital, nöbetleri tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılan uzun etkili bir nöbet önleyici ilaçtır. İntravenöz uygulamanın yan etkileri, özellikle bir benzodiazepinden önce kullanıldığında sedasyon ve solunum depresyonunu içerir. Sonuç

olarak, FNB, LEV, FE veya fenitoin ve VPA'dan sonra ikinci basamak uzun etkili bir ajan olarak kabul edilir ve genellikle sadece bu ajanlar etkili olmadığında kullanılır. Uzun süreli sedasyon riski diğer antikonvülsanlara göre daha fazladır çünkü yarılanma ömrü 87-100 saattir ve genellikle yenidoğanlarda daha da uzundur (117).

2.2.6.1.3. Birinci ve ikinci tedavilere rağmen devam eden nöbetler

İki başlangıç dozunda benzodiazepin ve ikinci tedavi olarak nöbet önleyici ilaçların uygulanmasına rağmen nöbet aktivitesi devam eden hastalarda, midazolam, propofol veya pentobarbitalin sürekli infüzyonu için hazırlık yapılmalı ve bu tedavi farklı bir ikinci tedaviyle aynı anda yapılmalıdır (119). Konvülsif SE, başlangıç tedavileri uygulandıktan sonra 30 dakika boyunca devam ederse (hemen benzodiazepin tedavisi, ardından bir antiepileptik ilaç ile ikinci tedavi), genellikle sürekli infüzyon tedavisi şeklinde farmakolojik tedavi (üçüncü tedavi) gerekir. Bu durumda en sık kullanılan üç ilaç pentobarbital, midazolam ve propofoldür. Bunlar arasında midazolam en sık ilk tercih edilen anestezi ajanıdır ve onu pentobarbital izlemektedir (119).

Midazolam, dirençli SE için sürekli iv infüzyon olarak verilebilir ve minimal kardiyovasküler yan etkilere sahiptir (120, 121, 122, 123, 124). Midazolam, başlangıç bolus infüzyonu olarak 0.2 mg/kg iv, ardından da 0.05-2 mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyon sırasında gerçekleşen nöbetler için ek 0.1-0.2 mg/kg bolus uygulanabilir ve sürekli infüzyon hızı her 3 ila 4 saatte bir 0.05-0.1 mg/kg/saat artırılır (103).

Pentobarbital, ilk bolus infüzyonu olarak 5-15 mg/kg iv olarak yapıldıktan sonra 0.5-5.0 mg/kg/saat sürekli infüzyon olarak verilmektedir (60). Pentobarbitalin önemli yan etkileri arasında solunum depresyonu, hipotansiyon, miyokardiyal depresyon ve azalmış kalp debisi gibi ciddi durumlar bulunur. Bu nedenle tedaviden önce entübasyon, mekanik ventilasyon ve inotropik ilaçlara ihtiyaç olabileceği düşünülerek hazırlık yapılmalı ve yakın kan basıncı ile hastalar izlenmelidir (60).

Sürekli anestezi ilaç infüzyonu uygulanan dirençli SE'li 54 çocuğun katıldığı çok merkezli prospektif çalışmada, hastaların %78'inde ilk seçenek olarak midazolam infüzyonunun kullanıldığı bildirilmiştir (119). Midazolama yanıt alınamadığı durumda ise %82 oranında en sık kullanılan tedavi pentobarbital olarak saptanmıştır (119). Birinci basamak tedavide midazolam alan 42 hastanın 30'unda (%71) nöbete hakim olunmuş ve ilave sekiz hastada da ek bir ilaç ile (çoğunlukla pentobarbital) nöbet sonlandırılmış. Tüm kohortta yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 10 gün olarak saptanırken hastaların %28'inin

vazopressör tedavi desteğine ihtiyaç duyduğu görülmüş (119).

Propofol ise çocuklarda elektif prosedürler için sıklıkla kullanılan, hızlı başlangıçlı ve kısa etki süreli iv anesteziiktir (125). Status epileptikus tedavisinde propofol kullanımı yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan küçük çalışmalarda bildirilmiştir (126, 127, 128). Propofole bağlı yan etkiler, özellikle hızlı infüzyon sonrasında gelişen hipotansiyonu içermektedir (60). Diğer yan etkiler arasında apne ve bradikardi bulunur. Bununla birlikte, propofola bağlı negatif kardiyovasküler etkiler pentobarbitale göre daha az sıklıkta ortaya çıkar. Propofolün idame infüzyonunun iskelet ve kalp kaslarında fatal asidoz ve rabdomiyoliz ile ilişkili olması oldukça önemlidir (129, 130). Bunun dışında, van Gestel ve ark.'ı propofol infüzyon dozunun 5 mg/kg/saat'in üzerinde titre edilmemesi halinde ciddi yan etkiler olmaksızın kullanılabileceğini ve yan etkiler ortaya çıkarsa da infüzyonun durdurulup tekrar başlanarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (131).

Gözlemsel veriler lakozamid ve topiramat dahil olmak üzere diğer nöbet önleyici ilaçların, özellikle de dirençli SE'nin tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer tedaviler arasında ketamin ve ketojenik diyet de bulunmaktadır (132, 133, 134, 135).

2.2.6.1.4. İntravenöz erişimin olmadığı durumlarda

Status epileptikus tablosunda olan hastalarda ilk üç dakika içinde iv ya da intraosseöz (io) erişimi sağlanamadığında, alternatif kullanılabilecek birinci sıra antiepileptik ajanlar şunları içermektedir (103, 132):

- Bukkal midazolam 0.2 mg/kg, maksimum 10 mg
- İntramuskuler (im) midazolam 0.2 mg/kg, maksimum 10 mg
- Rektal diazepam 0.5 mg/kg, maksimum 20 mg

Bu alternatif tedavilerde bukkal midazolam, rektal diazepamdan daha etkili olabilir (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2. Hasta Seçimi

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı kliniğinde retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamızda 01 Ocak 2016–31 Aralık 2019 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde son 4 yılda nöbet nedeni çocuk acil servise başvuran tüm hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Status Epileptikus tanısı konulan ve tedavi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane kayıtlarına ulaşılamayan ya da yeterli verisi olmayan/eksik verisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (TAEK) onay alındı (Ek-1).

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi

Status Epileptikus tanısı konulan ve çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), acil servise başvuru zamanı (mesai içi/mesai dışı), özgeçmişleri (bilinen ek hastalık olup olmadığı) incelendi. Acil serviste SE tanısı konulan hastaların başvuru öncesinde nöbet geçirme süresi ve acil servisteki toplam nöbet süresi ve acil servisteki vital bulguları kaydedildi. Hastaların nöbet semiyolojilerinden aşağıdaki parametreler kayıt edildi:

- a. **Nöbet sınıflaması;** ILAE-2017 kriterlerine göre (fokal motor, fokal non-motor, fokalden bilateral tonik klonik, jeneralize motor ve jeneralize non-motor) sınıflandırıldı.
- b. **Status sınıflaması;** erken SE (5-20 dk), gerçekleşmiş olan SE (20-40 dk), refrakter SE (>40-60 dk), süper refrakter SE (>60 dk)].
- c. **Nöbet etiyojisi;** (idiyopatik/kriptojenik, akut semptomatik, remote semptomatik, progressif ensefalopati ve febrile SE) incelendi.
- d. **Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP):** Ege pediatrik acil servisinde status epileptikus sırasında hastalara uygulanan Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP) tedavi protokolleri (basamak 1, 2, 3 ve basamak 4) incelendi (Şekil 6). YEPSEP 2011 yılında literatüre sunulan EPSEP’in (Ege Pediatrik Status Protokolü) geliştirilmiş şekli (Şekil 7) olarak 2016 yılından itibaren EÜTF Pediatrik Acil Servisinde uygulanmaya başlanmıştır. EPSEP’te yer alan 2.basamak tedavi literatürde yer alan gelişmeler eşliğinde değişimine uğramış ve YEPSEP uygulaması Ocak 2016 ‘da başlatılmıştır. İkinci basamak tedavide yer alan DPH yanına levetirasetam ve valproik asid infüzyonları ilave edilmiştir. YEPSEP aynı zamanda AET- American Epilepsi Topluluğu

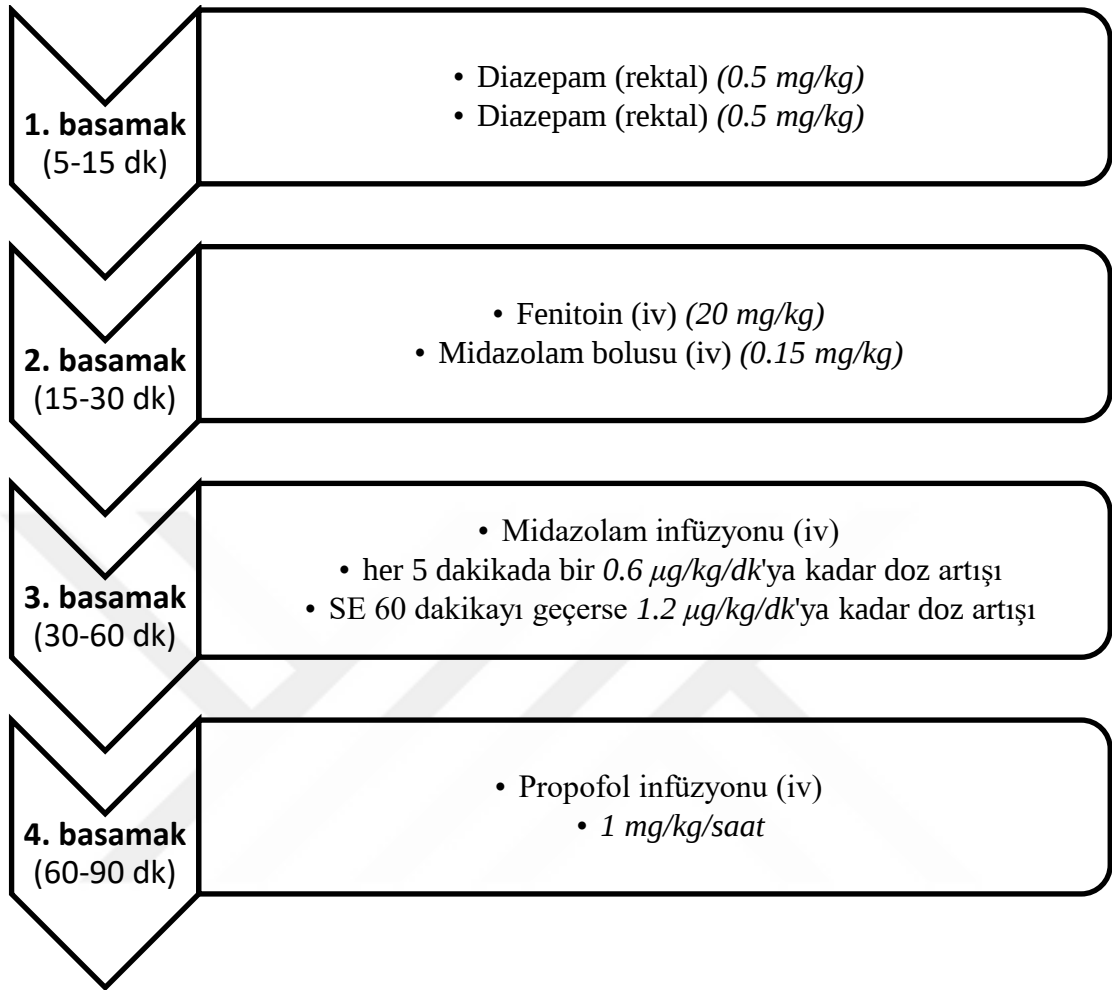
tarafından önerilen tedavi algortiması ile uyumludur (şekil 8) (11). AET algoritmasında yer alan 3. faz tedavi uygulaması EPSES'e uyum sağlamak amacı ile Faz. 3 ve Faz 4 tedavi olarak modifiye edilmiştir (değişime uğratılmıştır) Tedavi sırasında hastalarda ilaca bağlı gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Hastalara acil serviste uygulanan girişimler (ambu ile oksijen desteği, endotrakeal entübasyon, entübasyon gerekli olduysa bunun SE'nin kaçınıcı dakikasında gerçekleştiği, kardiyopulmoner resusitasyon, inotrop kullanımı, sıvı yükleme) değerlendirildi.

- e. **Prognoz değerlendirmesi;** Hastaların acil serviste toplam izlem süreleri, SE sonrasındaki takipleri (taburcu, servise yatış, yoğun bakıma yatış, eksitus), hastanede yatış süreleri kaydedildi ve erken dönemdeki prognostik değerlendirmeleri (yoğun bakımda kalış süresi, kaç antiepileptik ilaç kullanıldığı, kaç ilaç ile çıkıldığı, nöroloji konsültasyonu ile izlemde epilepsi tanısı alıp almadığı) yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların tüm verileri oluşturulan olgu rapor formlarına kaydedildi (Ek-2).

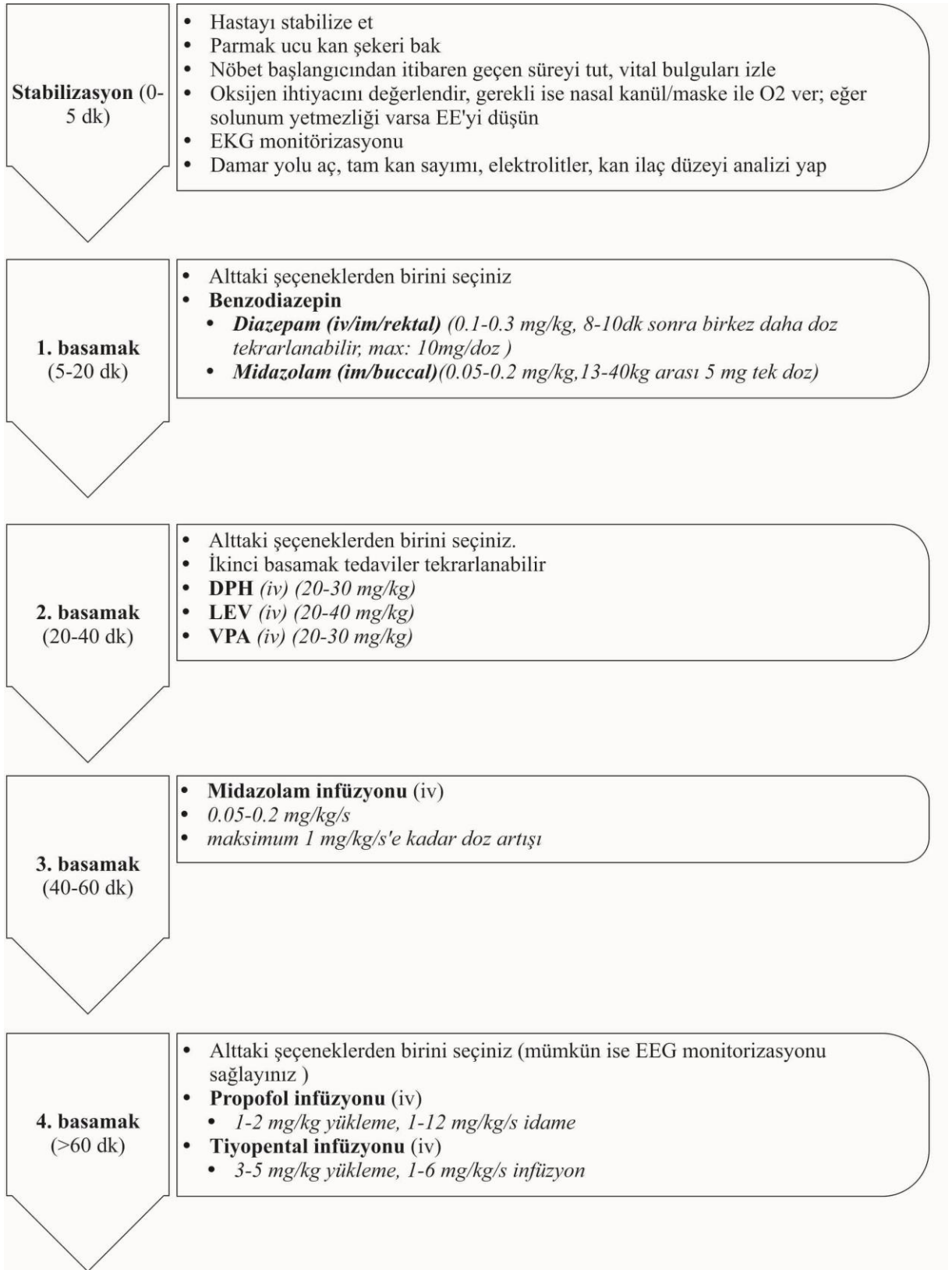
3.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların bilgileri kaydedildikten sonra IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows Version 5.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Çalışmamızdaki tanımlayıcı istatistiklerin analizinde standart sapma, ortanca, ortalama, maksimum ve minimum değerler ile frekans ve yüzde dağılımlar verilmiştir. Verilerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak kontrol edilmiştir. Parametrik testlerde student T testi, independent T testi, paired-sample T testi ve One-Way ANOVA testi kullanılırken; non-parametrik testlerde ise Wilcoxon Sign, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlanması durumunda Bonferroni ve Tukey; varyans homejenliğinin sağlanmadığı durumlarda ise Dunnett's T3 ve Dunnett's C post-hoc testleri kullanılmıştır. Sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar (Crosstabs, Pearson Correlation) kullanılmış olup elde edilen sonuçlar % 95 ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



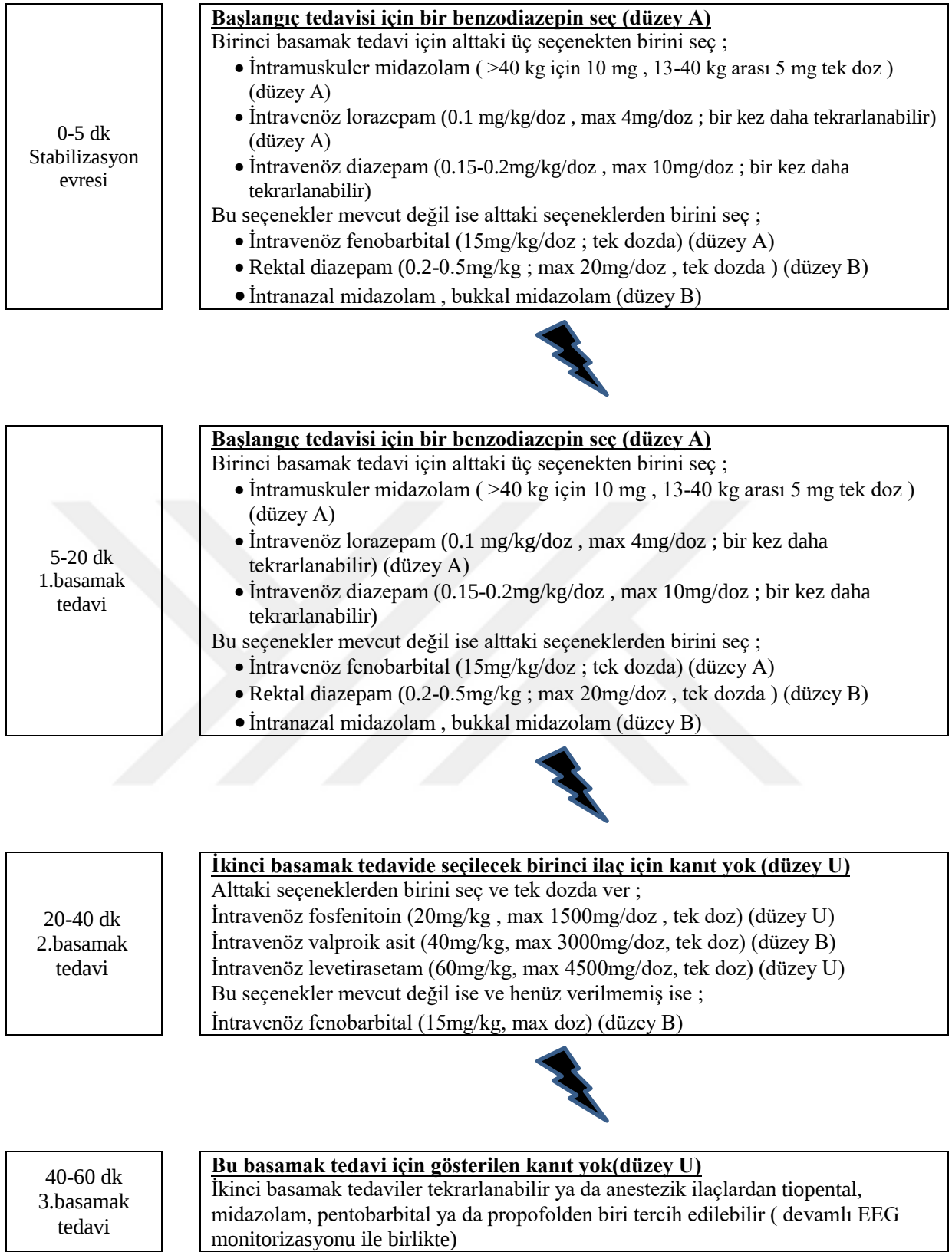
Şekil 6. Ege Pediatri Status Epileptikus Protokolü (EPSEP) (12)

dk: dakika, iv: intravenöz, kg: kilogram, mg: miligram, µg: mikrogram



Şekil 7. Yeni Ege Pediatri Status Epileptikus Protokolü (YEPSEP)

dk: dakika, im: intramuskuler, iv: intravenöz, kg: kilogram, mg: miligram, s: saat, µg: mikrogram

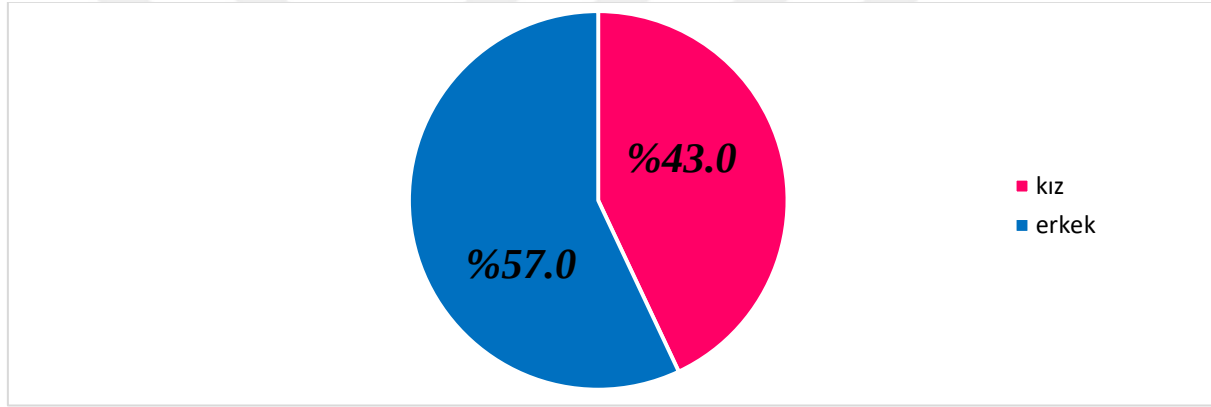


Şekil 8. Amerikan Epilepsi Topluluğu Status Epileptikus Rehberi (11)

4. BULGULAR

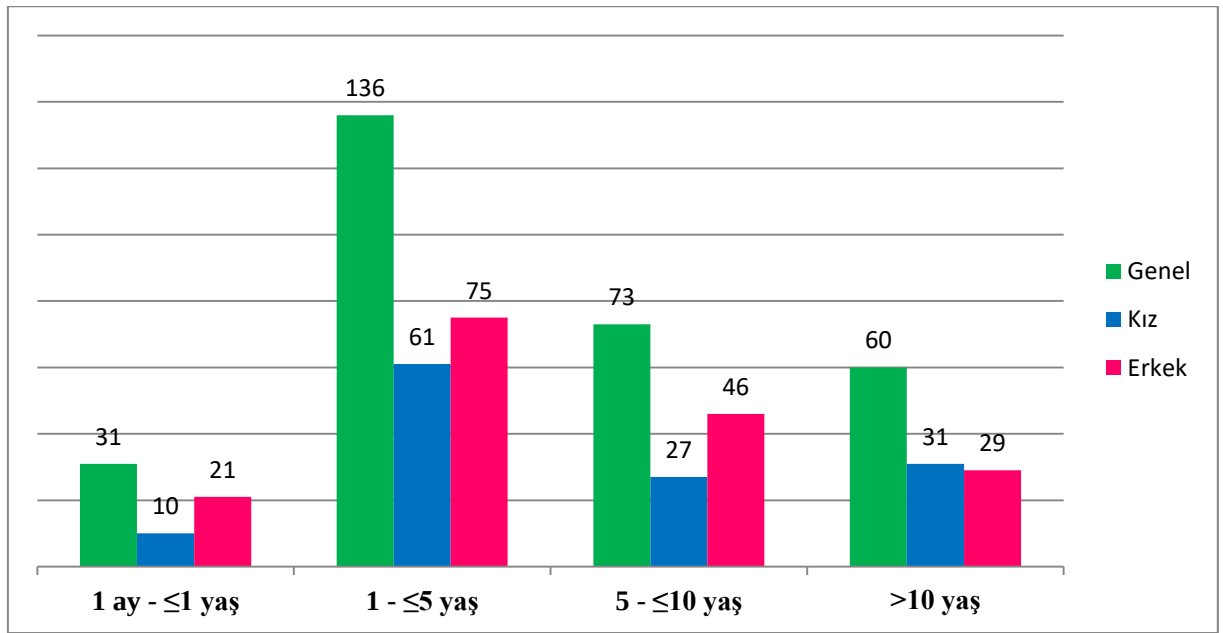
4.1. Uzamış Nöbet Tanılı Hastaların Demografik özellikler

Bu çalışmaya; 01 Ocak 2016 - 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, çocuk acil servise nöbet nedeni ile başvuran 5124 hastanın tıbbi kayıtları incelendi ve SE tanısı konulan 319 hasta çalışmaya dahil edildi. EÜTF Çocuk Acil servisine status epileptikus ile başvuru oranı 319/5124 (%6.3) olarak belirlendi. Tıbbi kayıtların eksik ya da yeterli izlem olmaması sebebi ile 19 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada veri analizleri 300 çocuk hasta üzerinden yürütüldü. Hastaların %57.0'ı (n=171) erkek olup erkek/kız oranı 1.32/1 olarak saptandı (Grafik 1).



Grafik 1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımları

Çalışmaya katılan hastaların yaşları analiz edildiğinde normal dağılım göstermediği görüldü. Hastaların ortalama yaşı 60 ay (IQR 24-108 ay, minimum 1 ay- maksimum 216 ay) olarak saptanırken erkeklerde ortalama yaş 60 ay (IQR 21-96 ay, minimum 1 ay-maksimum 216 ay), kızlarda da ortalama yaş 60 ay (IQR 28-120 ay, minimum 2.5 ay-maksimum 192 ay) olduğu görüldü (Tablo 3). Hastalar yaş gruplarına göre analiz edildiğinde ise, 1 ay altında hiçbir hasta bulunmazken %10.3'ü (n=31) 1 ay-1 yaş arasında, %45.3'ü (n=136) 1-5 yaş, %24.3'ü (n=73) 5-10 yaş arasında iken %20'si (n=60) >10 yaş olduğu görüldü (Grafik 2).



Grafik 2. Hastaların yaş gruplarının değerlendirilmesi ve cinsiyete göre analizi (n)

Hastaların cinsiyetlerine göre yaş grup analizi yapıldığında ise, kızların %7.8'i (n=10) 1 ay-1 yaş arasında, %47.3'ü (n=61) 1-5 yaş, %20.9'u (n=27) 5-10 yaş arasında iken %24'ü (n=31) >10 yaş üzerindeydi; erkeklerin ise %12.3'ü (n=21) 1 ay-1 yaş arasında, %43.9'u (n=75) 1-5 yaş, %26.9'u (n=46) 5-10 yaş arasında iken %17'si (n=29) de >10 yaş üzerindeydi (Grafik 2).

Tablo 3. Hastaların yaşlarının cinsiyete göre dağılımı*

	Yaş (ay)		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
Kız	60	28-120	2.5-192
Erkek	60	21-96	1-216
Genel	60	24-108	1-216

IQR: interquartile range (çeyreklerarası aralık), min: minimum, maks: maksimum

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

Çocuk acil serviste SE tanısı konulan hastaların %58'inin (n=174) nöbet koşullarında (mesai dışı) acil servise başvurduğu görülürken %42'sinin (n=126) mesai içinde başvurduğu saptandı (Tablo 4). Status epileptikus tanısı konulan hastaların çalışmaya dahil edildiği yıllar değerlendirildiğinde ise, %22'si (n=66) 2016, %31'i (n=93) 2017, %25.3'ü (n=76) 2018 ve %21.7'si (n=65) 2019 yılında idi (Tablo 4). Çalışmaya katılan hastaların %72.7'sinin (n=218) en az bir kronik hastalığı olduğu görülürken, bunların %50'sinde (n=109) sadece 1 kronik hastalık, %46.8'inde (n=102) iki kronik hastalık ve %3.2'sinde (n=7) de ≥ 3 kronik hastalık olduğu saptandı (Tablo 5). Altta yatan kronik hastalıkları ayrıntılı incelendiğinde ise, çalışmaya katılan tüm hastalarda en sık %69.0 (n=207) epilepsi, %18.0 (n=54) nörometabolik hastalık (NMH), %10.0 (n=30) intrakraniyal kanama + ventrikülo-peritoneal şant (VPŞ) ve %2.7 (n=8) serebral palsy (SP) olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların acil servise başvuru zamanları ve yılları

		N	%
Başvuru zamanı	Mesai içi	126	42.0
	Mesai dışı	174	58.0
Başvuru yılı	2016	66	22.0
	2017	93	31.0
	2018	76	25.3
	2019	65	21.7

Çalışmaya katılan hastaların %65.3'ü (n=196) antiepileptik ilaç (AEİ) kullanmaktaydı. Düzenli AEİ tedavisi alan hastaların %55.9 'i tekli AEİ tedavisi (monoterapi) %54.1'i (n=106), %35.7'si (n=70) ikili AEİ tedavisi (dualterapi), ve %18.4'ü (n=36) çoklu AEİ tedavisi (politerapi) kullanmaktaydı (Tablo 6). Kullanılan AEİ'lerin ayrıntılı analizi yapıldığında ise, hastaların %40'ı (n=120) LEV, %29'u (n=87) VPA, %12.3'ü (n=37) FNB, %9.0'ı (n=27) topiramat, %5.3'ü (n=16) karbamazepin (KBZ), %5.0'ı (n=15) klobazam (CLB), %4.3'ü (n=13) okskarbamazepin (OKBZ), %3.0'ı (n=9) vigabatrin, %2.7'si (n=8) difenilhidantoin, %1.3'ü (n=4) lamotrijin (LTG), %0.7'si (n=2) etosüksimid, %0.3'ü (n=1) lokazamid ve %0.3'ü (n=1) sultiam kullanmaktaydı (Tablo 6). Çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda ise en çok tercih edilen kombinasyonlar %31.1 (n=33) LEV + VPA, %21.7 (n=23) LEV + FNB, %10.4 (n=11) LEV + Topiramat, %8.5 (n=9) LEV + KBZ şeklinde olduğu

görülmüştür. Bunlar içerisinde ikili antiepileptik tedavi alanlar içerisinde ise en sık kullanılan kombine tedaviler, %25.7 (n=18) LEV + VPA, %17.1 (n=12) LEV + FNB, %5.7 (n=4) LEV + Topiramet ve %5.7 (n=4) LEV + difenilhidantoin şeklinde olduğu görüldü (Tablo 7). Üçlü antiepileptik tedavi alan hastalarda en sık kullanılan kombine tedaviler, %17.2 (n=5) “LEV + FNB + VPA” ve %10.3 (n=3) “LEV + KBZ + Topiramet” şeklinde olup diğer kombine tedaviler tablo 8’de gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, 4’lü antiepileptik tedavi alan 6 hastadan ikisinde “LEV + VPA + KBZ + Topiramet” kullanımı mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 5. Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden kronik hastalıklar ve sayıları

		n	%
Kronik hastalık	Yok	82	27.3
	1	109	50.0
	2	102	46.8
	≥3	7	3.2
Eşlik eden kronik hastalıklar	Epilepsi	207	69.0
	NMH	54	18.0
	İntrakranital kanama+ VPŞ	30	10.0
	SP	8	2.7
Diğer	ALD	4	1.3
	Adrenal yetmezlik	2	0.7
	OSB	3	1.0
	MLD	1	0.3
	Kardiyopati	8	2.7
	Tüberoskleroz	2	0.7
	Tirozinemi	1	0.3
	Sturge-weber sendromu	1	0.3
	Zellweger sendromu	1	0.3
	RETT sendromu	1	0.3
	Rasmussen ensefalopatisi	1	0.3
	ROHHAD sendromu	1	0.3
	Meningomyelosel	1	0.3
	MSUD	1	0.3
	Non-ketotik hiperglisinemi	1	0.3
	Canavan sendromu	1	0.3
	Angelman sendromu	1	0.3
	FIRES sendromu	2	0.7
	Hidrocefali	3	1.0
	Korpus kallosum agenezisi	2	0.7

ALD: adrenolökodistrofi; FIRES: Febrile infection-related epilepsy syndrome; MLD: metakromatik lökodistrofi; MSUD: Maple syrup urine disease; NMH: nörometabolik hastalık; OSB: otizm spektrum bozukluğu; ROHHAD: rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation; SP: serebral palsy; VPŞ: ventrikülo-peritoneal şant.

Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların kronik antiepileptik kullanım oranı ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ve sayıları

		N	%
Kronik antiepileptik kullanımı	Yok	104	34.7
	Var	196	65.3
Kullanılan antiepileptik sayısı	1	90	45.9
	2	70	35.7
	3	30	15.3
	4	6	3.1
Kullanılan antiepileptikler	LEV	120	40.0
	VPA	87	29.0
	FNB	37	12.3
	Topiramet	27	9.0
	KBZ	16	5.3
	CLB	15	5.0
	OKBZ	13	4.3
	Vigabatrin	9	3.0
	Difenilhidantoin	8	2.7
	LTG	4	1.3
	Etosüksimid	2	0.7
	Lokazamid	1	0.3
	Sultiam	1	0.3

CLB: klobazam, FNB: fenobarbital, KBZ: karbamazepin, LEV: levatiresetam, LTG: lamotrijin, OKBZ: okskarbamazepin, VPA: valproik asit

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ikili antiepileptik tedavi kombinasyonları

İkili antiepileptik tedavi kombinasyonları	N	%
LEV + VPA	18	25.4
LEV + FNB	12	16.9
LEV + Difenilhidantoin	4	5.6
LEV + Topiramat	4	5.6
VPA + CLB	4	5.6
LEV + OKBZ	4	5.6
VPA + Topiramat	3	4.2
FNB + VPA	2	2.8
LEV + KBZ	2	2.8
LEV + CLB	2	2.8
LEV + Vigabatrin	2	2.8
Topiramat + KBZ	2	2.8
LEV + LTG	1	1.4
VPA + Etosüksimid	1	1.4
FNB + KBZ	1	1.4
Topiramat + CLB	1	1.4
Topiramat + Vigabatrin	1	1.4
KBZ + LTG	1	1.4

CLB: klobazam, FNB: fenobarbital, KBZ: karbamazepin, LEV: levatiresetam, LTG: lamotrijin, OKBZ: okskarbamazepin, VPA: valproik asit

Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları üçlü antiepileptik tedavi kombinasyonları

Birlikte kullanılan üçlü kombine tedaviler	N	%
LEV + VPA + FNB	5	17.2
LEV + KBZ + Topiramat	3	10.3
FNB + VPA + OKBZ	2	6.9
LEV + VPA + Difenilhidantoin	2	6.9
LEV + VPA + KBZ	2	6.9
LEV + Topiramat + Difenilhidantoin	1	3.4
LEV + FNB + Vigabatrin	1	3.4
VPA + Sultiam + KBZ	1	3.4
LEV + LTG + CLB	1	3.4
LEV + FNB + OKBZ	1	3.4
LEV + VPA + LTG	1	3.4
LEV + OKBZ + Difenilhidantoin	1	3.4
LEV + VPA + Topiramat	1	3.4
LEV + FNB + KBZ	1	3.4
LEV + OKBZ + Topiramat	1	3.4
LEV + VPA + CLB	1	3.4
LEV + KBZ + CLB	1	3.4
FNB + VPA + Topiramat	1	3.4
VPA + Topiramat + CLB	1	3.4

CLB: klobazam, FNB: fenobarbital, KBZ: karbamazepin, LEV: levatiresetam, LTG: lamotrijin, OKBZ: okskarmazepin, VPA: valproik asit

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları dördümlü antiepileptik tedavi kombinasyonları

Birlikte kullanılan dördümlü kombine tedaviler	N	%
LEV + VPA + KBZ + Topiramat	2	33.3
VPA + FNB + Topiramat + KBZ	1	16.7
LEV + FNB + VPA + Lakozamid	1	16.7
FNB + LEV + Topiramat + KBZ	1	16.7
VPA + LAV + CLB + Etosüksimid	1	16.7

CLB: klobazam, FNB: fenobarbital, KBZ: karbamazepin, LEV: levatiresetam, LTG: lamotrijin, OKBZ: okskarmazepin, VPA: valproik asit

4.2. Uzun Nöbet Tanılı Hastaların Klinik ve Semiyolojik Nöbet Sınıflamaları

Çalışmaya katılan tüm hastaların acil servise başvuru sırasındaki vücut sıcaklıkları incelendiğinde, 112 çocuğun (% 39.3%) ateş yüksekliği ile acil servise getirildikleri görüldü; 17.0'ında (n=51) $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, %22.3'ünde (n=67) $37-37.9^{\circ}\text{C}$. Hastaların yapılan fizik muayenelerinde ortalama glasgow koma skoru (GKS) 14 (IQR 12-14, minimum 3-maksimum 15) olarak saptandı (Tablo 10).

Çalışmaya alınan tüm hastaların acil servise başvurana kadar geçen zaman içerisindeki nöbet geçirme süreleri analiz edildi. Buna göre, başvuru öncesinde ortalama nöbet süresi 10 dk (IQR 2-20 dk, minimum 0-maksimum 120 dk) olarak saptandı (Tablo 10).

Hastaların cinsiyetleri ile başvuru öncesinde nöbet geçirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.744$) (Tablo 11). Hastaların yaş grupları ile başvuru öncesinde nöbet geçirme süreleri karşılaştırıldığında, 1 ay-1 yaş arasındaki çocuklarda median süre 5 dk iken diğer gruplarda median süre 10 dk olarak saptanmış olup yaş grupları ile başvuru öncesi nöbet geçirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.117$) (Tablo 11).

Tablo 10. Hastaların başvuru sırasında GKS'leri ve başvuru öncesindeki nöbet süreleri

	Ortanca	IQR	Min-Maks
GKS	14	12-14	3-15
Başvuru öncesi nöbet süresi (dk)	10	2-20	0-120

dk: dakika, GKS: glasgow koma skoru, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), min: minimum, maks: maksimum

Ayrıca, hastaların acil servise başvuru zamanları ile başvuru öncesi nöbet süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.176$) (Tablo 11). Kronik hastalığı olanlardaki hastane öncesi nöbet süresinin kronik hastalığı olmayanlara göre daha uzun olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 11). Ayrıca, hastalarda sadece 1 kronik hastalık olması ile ≥ 2 kronik hastalığı olmasının hastane öncesindeki nöbet süresi üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p=0.540$).

Tablo 11. Hastaların demografik özelliklerinin başvuru öncesindeki nöbet süreleri üzerine olan etkisi

		Başvuru Öncesinde Nöbet Geçirme Süresi (dk)			<i>*p</i>
		Ortanca	IQR	Min-Maks	
Cinsiyet	Kız	10	0 – 90	5 – 25	0.744
	Erkek	10	0 – 120	5 – 20	
Yaş	1 ay – 1 yıl	5	2 – 20	0 – 30	0.117
	1 – 5 yıl	10	0 – 90	5 – 24	
	5 - 10 yıl	10	0 – 80	5 – 15	
	>10 yıl	10	0 – 120	5 – 24	
Başvuru zamanı	Mesai içi	10	0 – 60	5 – 20	0.176
	Mesai dışı	10	0 – 120	5 – 20	
Kronik hastalık	Yok	8	5 – 15	0 – 66	<0.001
	Var	10	5 – 22	0 – 120	
Kronik hastalık sayısı	1	10	5 – 20	0 – 90	0.540
	≥2	10	5 – 25	0 – 120	

dk: dakika, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), min: minimum, maks: maksimum

*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların başvuru öncesindeki nöbet süreleri ile acil serviste geçirdikleri nöbet süreleri toplanarak toplam nöbet süreleri hesaplandı. Toplam nöbet sürelerinin hastalar arasında normal dağılım göstermediği görüldü. Hastalardaki ortanca nöbet süresi 23 dk (IQR 11 - 63 dk, minimum 5 – maksimum 165 dk) olarak saptandı (Tablo 12). Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri ile toplam nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.531$). Acil servise başvuru zamanları ile nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.248$). Hastaların yaş grupları ile toplam nöbet süreleri karşılaştırıldığında, 1 ay-1 yaş arasındaki çocuklarda median süre 15 dk; 1-5 yaş arasındaki çocuklarda median nöbet süresi 25 dk; 5-10 yaş arasındaki çocuklarda median nöbet süresi 20 dk ve >10 yaş üzerindeki hastalarda ise 25 dk olarak saptandı. Hastaların yaş grupları ile toplam nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.341$) (Tablo 12). Kronik hastalığı olanlarda median nöbet süresi kronik hastalığı

olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (25 dk vs 15 dk) ($p=0.006$) (Tablo 12). Bunun yanısıra kronik hastalık sayısı ile toplam nöbet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.323$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların demografik özelliklerinin toplam nöbet süreleri üzerine olan etkisi

		Toplam Nöbet Geçirme Süresi (dk)			<i>*p</i>
		Ortanca	IQR	Min-Maks	
Cinsiyet	Kız	24	15 – 36	5 – 152	0.531
	Erkek	22	10 – 37	5 – 165	
Yaş	1 ay – 1 yıl	15	8 – 35	5 – 62	0.341
	1 – 5 yıl	25	15 – 40	5 – 152	
	5 - 10 yıl	20	10 – 35	5 – 165	
	>10 yıl	25	13 – 35	5 – 125	
Başvuru zamanı	Mesai içi	21	10 – 35	5 – 145	0.248
	Mesai dışı	24	15 – 40	5 – 165	
Kronik hastalık	Yok	25	15 – 43	5 – 165	0.006
	Var	15	10 – 35	5 – 135	
Kronik hastalık sayısı	1	22	14 – 38	5 – 125	0.323
	≥ 2	25	15 – 45	5 – 165	

dk: dakika, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), min: minimum, maks: maksimum

**p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların kronik ilaç kullanımlarının hastane öncesi nöbet süresi ve toplam nöbet süresine olan etkisi analiz edildi (Tablo 13). Buna göre, kronik ilaç kullanımının hastane öncesi nöbet süresi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmazken ($p=0.210$), kronik ilaç kullanan hastalardaki toplam nöbet süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (25 dk - 17 dk) ($p=0.020$) (Tablo 13). Bunun yanısıra, çoklu ilaç kullanımının (≥ 2 antiepileptik kullanımı) hastane öncesi ve toplam nöbet süresine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olmadığı görüldü ($p=0.206$ ve $p=0.262$).

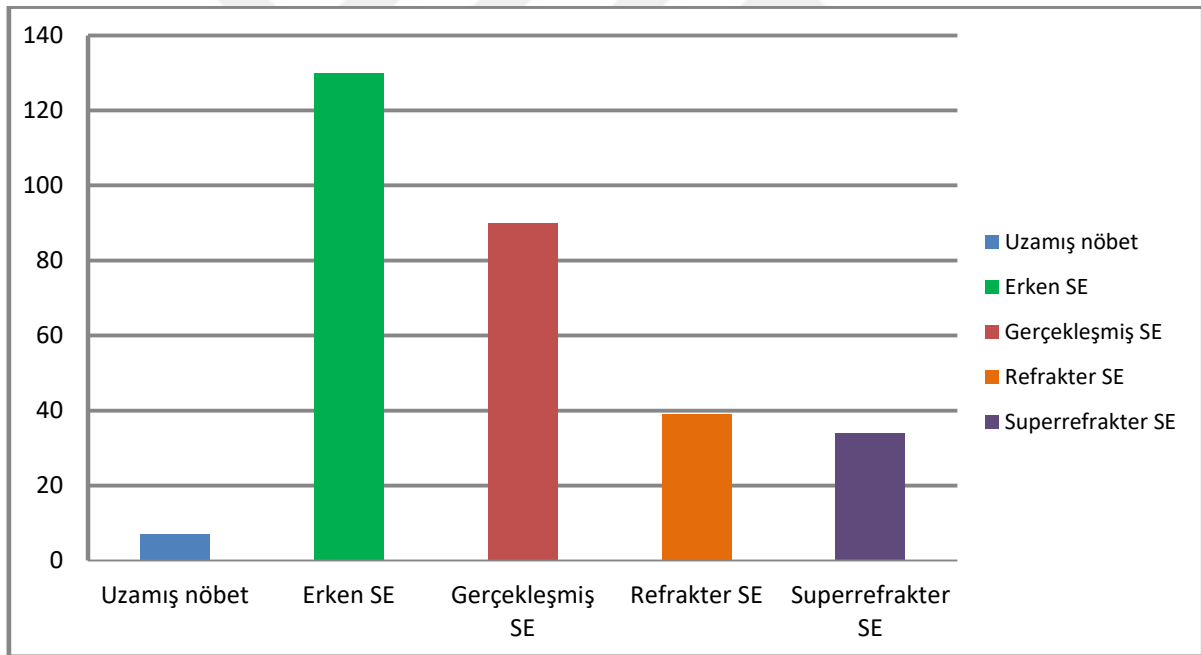
Tablo 13. Kronik ilaç kullanımının hastane öncesi ve total nöbet süresi üzerine etkisi

		Kronik ilaç kullanımı		<i>*p</i>
		-	+	
Ortanca nöbet süresi (dk)	Hastane öncesi	10	10	0.210
	Toplam	17	25	0.020

dk: dakika.

**p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların geçirdikleri SE'ler sürelerine göre sınıflandırıldığında, hastaların yarısına yakını (%43.3) (n=130) “erken SE” şeklindeyken, %30.0'ı (n=90) “gerçekleşmiş SE”, %13.0'ı (n=39) “refrakter SE”, %11.3'ü (n=34) “süperrefrakter SE” ve %2.3'ünün (n=7) de “uzamış nöbet” olduğu görüldü (Grafik 3).

**Grafik 3.** Çalışmaya katılan hastalarda nöbet sürelerine göre pediatrik SE sınıflandırılması

Hastaların kronik hastalığı olması ile süreye göre SE tipleri karşılaştırıldığında, kronik hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek refrakter SE olduğu görüldü ($p=0.033$) (Tablo 14). Buna karşın hastaların kronik hastalıklarının olması ile diğer SE tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kronik hastalık olması ile süreye göre SE tipleri arasındaki ilişki

		Kronik hastalık		<i>*p</i>
		-	+	
SE tipi	Erken SE	43	87	0.067
	Gerçekleşmiş SE	23	67	0.675
	Refrakter SE	5	34	0.033
	Süper refrakter SE	8	26	0.686

SE: status epileptikus

**p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ayrıca, hastalarda epilepsi olması ile SE tipleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bunun yanısıra, hastaların kronik hastalık sayısının ($1 - \geq 2$) süreye göre SE tipi üzerine de etkili olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan hastalardan kronik ilaç kullanımı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek refrakter SE olduğu görüldü ($p=0.044$) (Tablo 15). Buna karşın kronik ilaç kullanımı ile diğer SE tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 15). Bununla birlikte, kullanılan ilaç sayısının (tek AEİ veya 2'li veya 3'lü AEİ kombinasyonları) süreye göre SE tipleri üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

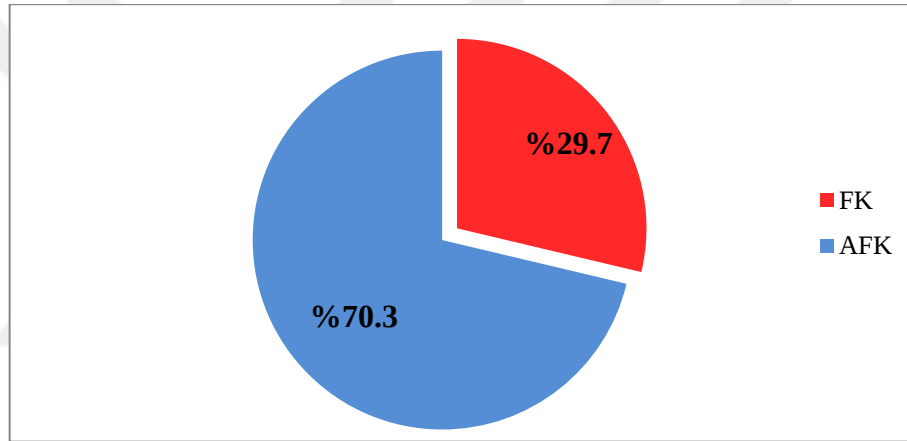
Hastaların geçirmiş oldukları konvülziyon tipleri febril konvülziyon (FK) ve afebril konvülziyon (AFK) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılanların büyük bir çoğunluğunda (%70.3) ($n=211$) AFK olduğu görülürken %29.7'si ($n=89$) FK şeklindeydi (Grafik 4). Hastaların cinsiyetleri ile konvülziyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık saptanmadı ($p=0.373$) (Tablo 16). Konvülziyon tipi ile yaş grupları karşılaştırıldığında ise, on yaş üzerindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sayıda AFK görülürken ($p=0.017$); diğer yaş grupları ile konvülziyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 15. Kronik ilaç kullanımı ile süreye göre SE tipleri arasındaki ilişki

		Kronik hastalık		<i>*p</i>
		-	+	
SE tipi	Erken SE	48	81	0.136
	Gerçekleşmiş SE	27	63	0.592
	Refrakter SE	7	32	0.044
	Süper refrakter SE	11	23	0.991

SE: status epileptikus

**p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Grafik 4. Konvülziyon tipleri (%)

Çalışmaya katılan hastalardan kronik hastalığı olmayanlarda %52.4 (n=43) FK ve %47.6 (n=39) AFK görülürken; kronik hastalığı olanlarda ise %78.9 (n=172) AFK ve %21.1 (n=46) de FK saptandı (Tablo 16). Kronik hastalığı olanlarda AFK görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 16).

Hastaların konvülziyon tipleri ile toplam nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.860$). Kronik hastalık bulunmayan FK tanılı olgular (n=43) febril status epileptikus olarak kabul edildi.

Tablo 16. Hastaların cinsiyeti, yaş grupları ve kronik hastalık olma durumları ile konvülziyon tiplerinin karşılaştırılması

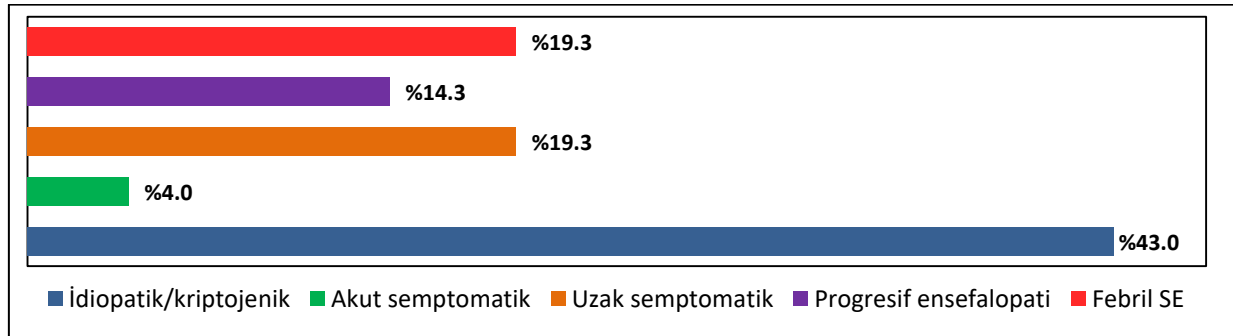
		Konvülziyon tipi		*p
		FK	AFK	
Cinsiyet	Kız	42	87	0.373
	Erkek	47	124	
Yaş	1 ay – 1 yıl	9	22	0.935
	1 – 5 yıl	47	89	0.100
	5 - 10 yıl	23	50	0.768
	>10 yıl	10	50	0.017
Kronik hastalık	Yok	43	39	<0.001
	Var	46	172	

FK: febril konvülziyon, AFK. Afebril konvülziyon

*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.3. Status Epileptikus'un etiyolojik sınıflandırılması

Çalışmada uzamış nöbet tanılı 7 hasta çıkartılarak pediatrik SE tanısı alan 287 hasta üzerinden bulgular analiz edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların geçirdikleri SE'lerin etiyolojik sınıflandırılması yapıldı. Buna göre, hastaların %43.0'ında (n=129) "idiopatik/kriptojenik", %4.0'ında (n=12) "akut semptomatik", %19.3'ünde (n=58) "uzak semptomatik", %14.3'ünde (n=43) "progresif ensefalopati" ve %19.3'ünde (n=58) de "febril SE" etiyolojisi saptandı (Grafik 5).



Grafik 5. SE'lerin etiyolojik olarak sınıflandırılması (%)

Hastaların cinsiyetleri ile etiyolojik sınıflandırma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17). Hastaların yaş grupları ile SE etiyolojisi arasındaki ilişki araştırıldı. “Akut semptomatik” etiyolojiye sahip SE’lerin bir ay ile bir yaş arasındaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülürken; $>5 - \leq 10$ yaş olan hasta grubunda ise hiç görülmediği saptandı (sırasıyla, $p=0.026$ ve $p=0.043$) (Tablo 17). Bunun yanısıra, $>1 - \leq 5$ yaş arasındaki hasta grubunda “progresif ensefalopati” ve “febril SE” etiyolojilerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.033$ ve $p<0.001$) (Tablo 17). Ayrıca, >10 yaş üzerinde “Febril SE” etiyolojinin anlamlı derecede az görüldüğü saptandı ($p<0.001$) (Tablo 17).

Çalışmaya katılan hastaların kronik hastalıkları olması ile SE etiyolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$). Kronik hastalığı olanlarda “uzak semptomatik” ve “progresif ensefalopati” etiyolojisine sahip SE’ler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$); “akut semptomatik” ve “febril SE” etiyolojisine sahip SE’lerin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az sıklıkta olduğu görüldü (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 17). Bunun yanısıra, hastalarda kronik hastalık olması ile “idiyopatik/kriptojenik SE” etiyoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Status epileptikus etiyolojisi ile hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, kronik hastalık varlığı) arasındaki ilişki

		SE etiyolojisi (n)					<i>*p</i>
		Akut semptomatik	İdiyopatik /kriptojenik	Uzak semptomatik	Progresif ensefalopati	Febril SE	
Cinsiyet	Kız	7	57	26	17	22	>0.05
	Erkek	5	72	32	26	36	
Yaş	1 ay – 1 yıl	4 [¶]	11	5	5	6	<0.05
	1 – 5 yıl	3	59	22	13 [¶]	39 [§]	
	5 - 10 yıl	0 [¶]	31	15	16 [¶]	11	
	>10 yıl	5	5	16	9	2 [§]	
Kronik hastalık	Yok	10	32	0	0	40	<0.001
	Var	2 [§]	97	58 [§]	43 [§]	18 [§]	
Toplam		12	129	58	43	58	

SE: Status epileptikus **p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

[¶] $p<0.05$, [§] $p<0.001$, [¶] $p=0.053$

Çalışmaya katılan hastaların toplam nöbet geçirme süreleri ile etiyolojik grupları arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların etiyolojik sınıfları ile nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.060$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların toplam nöbet geçirme süreleri ile etiyolojik grupları arasındaki ilişki

	Toplam Nöbet Geçirme Süresi (dk)			<i>*p</i>
	Ortanca	IQR	Min-Maks	
Akut semptomatik	15	8 – 30	5 – 75	0.060
İdiyopatik / kriptojenik	20	11 – 35	5 – 122	
Uzak semptomatik	25	14 – 48	5 – 165	
Progresif ensefalopati	30	20 – 58	20 – 57	
Febril SE	21	10 – 35	5 – 135	

dk: dakika, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), min: minimum, maks: maksimum

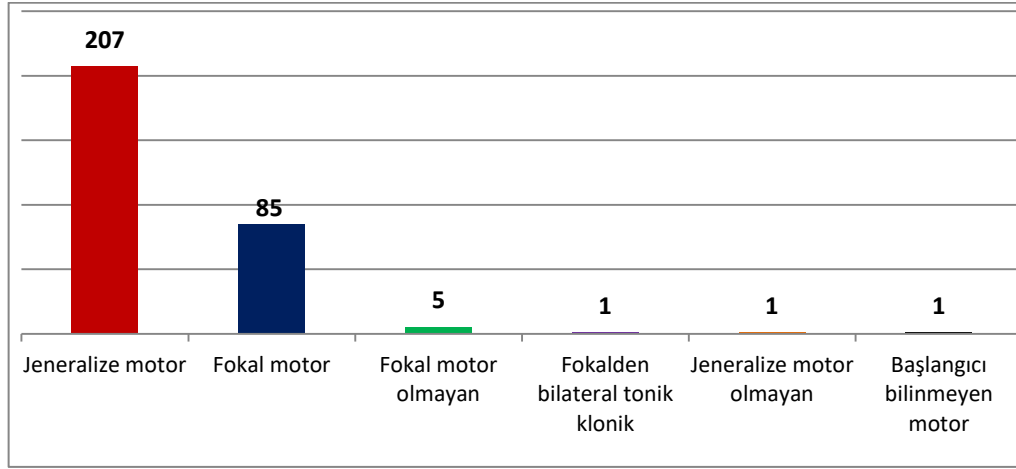
*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4. Status Epileptikus'un ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılması

Çalışmaya katılan SE'li hastaların ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılması yapıldı. Buna göre, hastaların büyük bir çoğunluğu (%69.0) (n=207) “jeneralize motor” alt tipinde iken %28.3'ü (n=85) “fokal motor”, %1.7'si (n=5) “fokal motor olmayan”, %0.3'ü (n=1) “fokalden bilateral tonik klonik”, %0.3'ü (n=1) “jeneralize motor olmayan” ve %0.3'ü (n=1) de “başlangıcı bilinmeyen motor” nöbet olduğu görüldü (Grafik 6).

Çalışmaya katılan SE'li hastaların etiyolojileri ile ILAE 2017 semiyoloji sınıflandırılmasının karşılaştırılması Tablo 19'da gösterilmiştir. SE semiyolojisinin alt tiplerine göre analizi yapıldığında, hastaların yarısından fazlasında (%59.3) (n=178) “jeneralize motor tonik klonik”, %15.3 (n=46) “fokal motor tonik”, %6.7 (n=20) “jeneralize motor tonik”, %5.3 (n=16) “jeneralize motor atonik”, %3.3 (n=10) “jeneralize motor miyoklonik”, %2.3 (n=7) “fokal motor miyoklonik”, %2.2 (n=6) “fokal motor otomatizma”, %1.7 (n=5) “fokal motor olmayan davranışsal duraklama”, %1.3 (n=4) “fokal motor klonik”, %1.0 (n=3) “fokalden bilateral tonik klonik”, %0.7 (n=2) “fokal motor atonik”, %0.3 (n=1) “jeneralize motor klonik”, %0.3 (n=1) “jeneralize motor miyoklonik-tonik-klonik” ve %0.3

(n=1) “jeneralize motor olmayan göz kapağı miyoklonisi” olduğu görüldü (Figür 1).

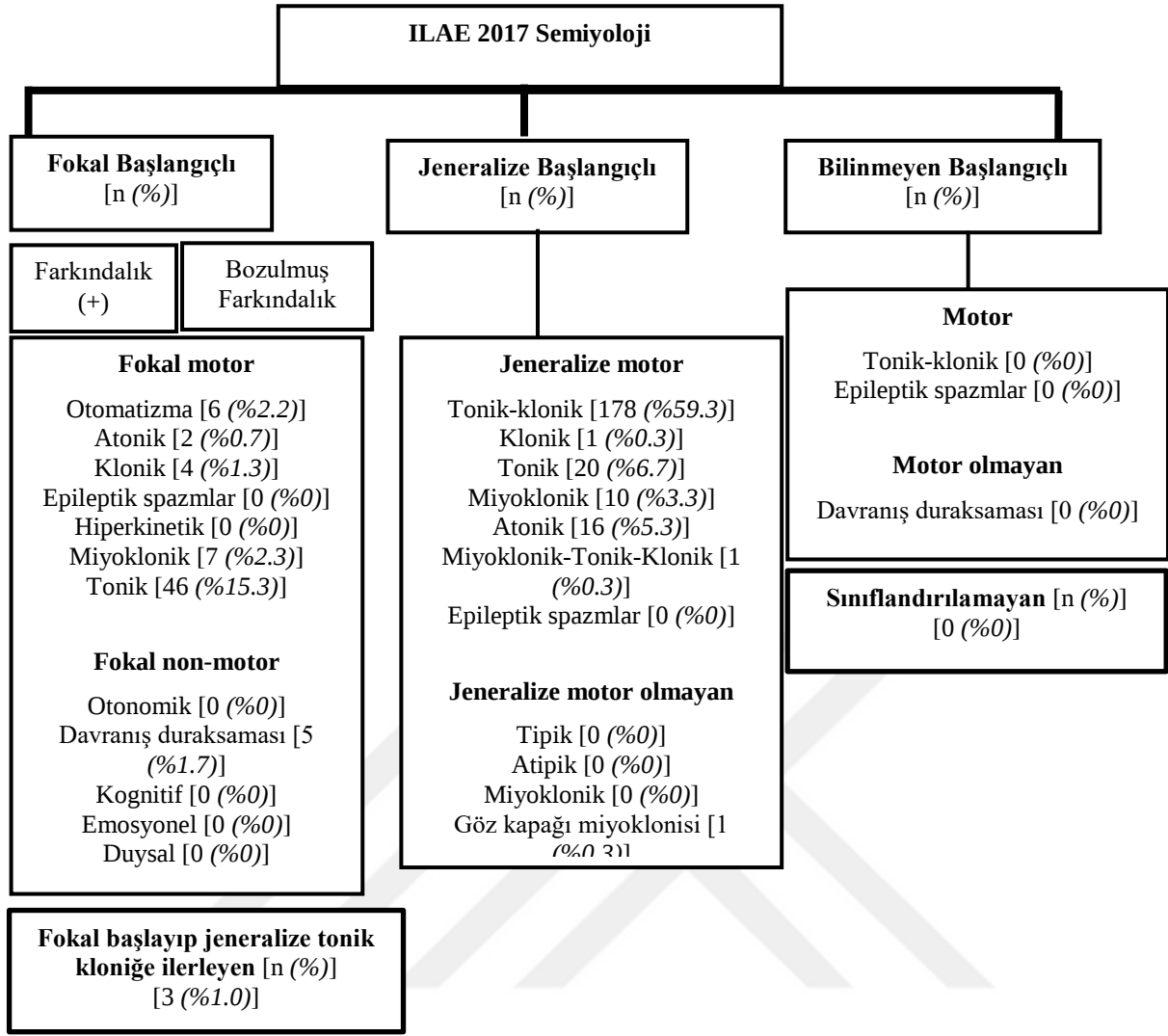


Grafik 6. Çalışmaya katılan SE’li hastaların ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılması (n)

Tablo 19. Status epileptikus tanısı konulan hastaların etiyolojileri ile ILAE 2017 semiyoloji sınıflandırılmasının karşılaştırılması

Etiyoloji	ILAE 2017 Semiyoloji (n)					
	Fokal Motor	Fokal Motor olmayan	Fokalden Başlayan Tonik klonik	Jeneralize Motor	Jeneralize Motor olmayan	Başlangıcı Bilinmeyen Motor
Akut semptomatik	3	0	0	9	0	0
İdiyopatik / kriptojenik	39	5	1	84	0	0
Remote semptomatik	19	0	0	39	0	0
Progresif ensefalopati	12	0	0	29	1	1
Febril SE	12	0	0	46	0	0
Toplam	85	5	1	207	1	1

ILAE: International League Against Epilepsy, SE: status epileptikus



Figür 1. Status epileptikus tanısı konulan hastaların ILAE 2017 semiyoloji alt tiplerinin sınıflandırılması

4.5. YEPSEP Tedavi Basamakları Etkinliği

4.5.1. Birinci basamak AEİ tedavisi

Hastaların acil serviste SE tanısı konulduktan sonra uygulanan YEPSEP tedavi basamaklarındaki ilaçların etkinliği incelendi. Hastaların %96.3'ünde (n=289) YEPSEP uygulanabilmiştir. Birinci basamak tedavide %60.9'u (n=176) diazepam [%34.9 (n=101) rektal, %25.7 (n=74) intravenöz, %0.3 (n=1) intramuskuler] ve %39.1 (n=113) midazolam [%38.1 (n=110) intravenöz, %0.7 (n=2) intramuskuler, %0.3 (n=1) nazal] kullanılmıştı (Tablo 20).

Birinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozları değerlendirildiğinde, intravenöz ve intramuskuler diazepam hastaların yarısından fazlasında (%50.7) (n=38) 0.05 mg/kg dozunda kullanılırken %42.7'sinde (n=32) 0.1 mg/kg ve %6.7'sinde (n=5) 0.2 mg/kg dozunda

kullanılmıştı. Bunun yanı sıra, rektal diazepam ise hastaların %78.2'sinde (n=79) 0.05 mg/kg, %21.8'inde (n=18) ise 0.1 mg/kg dozunda kullanılmıştı (Tablo 21).

Tablo 20. Acil serviste SE'li hastaların birinci basamak tedavisinde uygulanan ilaçlar ve uygulama yolları

Uygulama yolu	YEPSEP Birinci Basamak Tedavi [n (%)]		
	Diazepam	Midazolam	Toplam
İntravenöz	74 (25.7)	110 (38.1)	184
İntramuskuler	1 (0.3)	2 (0.7)	3
Rektal	101 (34.9)	-	101
Nazal	-	1 (0.3)	1
Toplam	176 (60.9)	113 (39.1)	289

SE: status epileptikus

Birinci basamak tedavide midazolam alan hastaların dozları incelendiğinde, hastaların %51.3'ünde (n=58) 0.05 mg/kg, %46.9'unda (n=53) 0.1 mg/kg ve %1.8'inde (n=2) 0.2 mg/kg dozunda midazolam kullanılmıştı (Tablo 21).

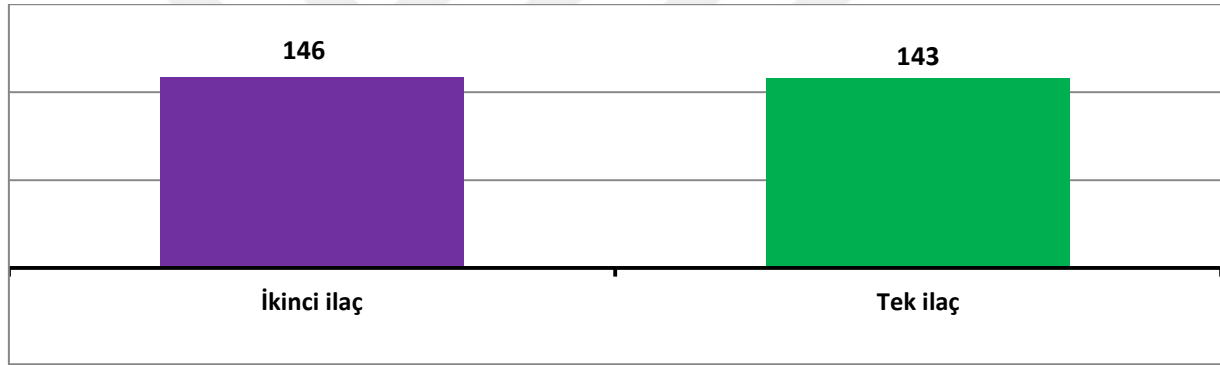
Tablo 21. SE'li hastaların birinci basamak tedavisinde uygulanan AEİ'lerin dozları

YEPSEP Birinci Basamak Tedavi		Doz (mg/kg)		
		0.05	0.1	0.2
Diazepam [n (%)]	İntravenöz / intramuskuler	38 (50.7)	32 (42.7)	5 (6.7)
	Rektal	79 (78.2)	18 (21.8)	-
Midazolam [n (%)]	İntravenöz / intramuskuler	58 (51.3)	53 (46.9)	2 (1.8)
Toplam		96	85	7

SE: status epileptikus, mg: miligram, kg: kilogram

Acil serviste SE tanısı konulup birinci basamak tedavide ilk AEİ uygulaması yapıldıktan sonra %50.5'inde (n=146) nöbetlerinin devam etmesi nedeniyle ikinci AEİ kullanımı gerçekleşmiştir (Grafik 7). İlk AEİ olarak rektal diazepam uygulanan hastaların %72.3'ünde (n=73) ikinci AEİ kullanımının olduğu görüldü. Bu hastalarda ikinci ilaç olarak %52.1 (n=38) sıklıkta midazolam kullanılırken %47.9'unda (n=35) diazepam kullanılmıştı. İlk ilaç olarak intravasküler ya da intramuskuler diazepam kullanılan hastalarda ise %33.3 (n=25) sıklıkta ikinci AEİ kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda da ikinci AEİ olarak %60.0 (n=15) sıklıkta diazepam kullanılırken %40.0 (n=10) oranında midazolam tercih edilmişti (Tablo 22). Bunun yanısıra, ilk AEİ olarak midazolam kullanılan hastaların %42.5'inde (n=48) nöbetin devam ettiği ve ikinci AEİ kullanımının olduğu görüldü.

Bu hastaların %79.2'sinde (n=38) ise ikinci ilaç olarak midazolam kullanılırken %20.8'inde (n=10) de diazepam tercih edilmişti (Tablo 22).



Grafik 7. SE'li hastalarda birinci basamak tedavide tek ilaç ve ikinci ilaç kullanım oranları (n)

Tablo 22. YEPSEP birinci basamakta tercih edilen ilk ve ikinci AEİ'ler

İlk tercih edilen AEİ [n (%)]	İkinci tercih edilen AEİ [n (%)]		
	Diazepam (iv)	Midazolam (iv)	Toplam
Diazepam			
İntravenöz / intramuskuler	15 (60.0)	10 (40.0)	25
Rektal	35 (47.9)	38 (52.1)	73
Midazolam	10 (20.8)	38 (79.2)	48
Toplam	60 (41.1)	86 (58.9)	146

AEİ: antiepileptik ilaç, SE: status epileptikus, iv: intravenöz

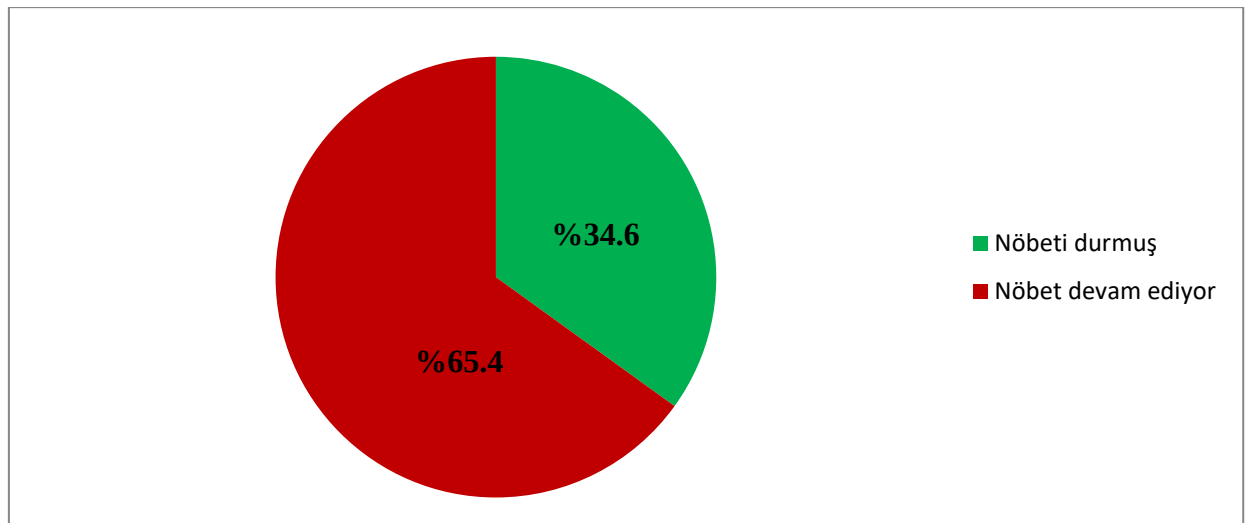
Birinci basamak tedavide ikinci ilaç olarak kullanılan antiepileptik ilaçların dozları analiz edildiğinde, ikinci ilaç olarak diazepam tercih edilen hastalarda en sık (%83.3) (n=50) 0.1 mg/kg dozda kullanım olduğu görülürken 8 (%13.3) hastada 0.05 mg/kg ve 2 (%3.4) hastada da 0.2 mg/kg dozda kullanım mevcuttu (Tablo 22). Bunun yanı sıra, ikinci ilaç olarak midazolam tercih edilen hastalarda ise en sık (%89.5) (n=77) 0.1 mg/kg dozda midazolam kullanımının olduğu görülürken 8 (%9.3) hastada 0.05 mg/kg ve 1 (%1.2) hastada da 0.15 mg/kg dozda midazolam kullanımı mevcuttu (Tablo 23).

Tablo 23. YEPSEP birinci basamak tedavisinde ikinci sırada kullanılan ilaçların dozları

İkinci sırada tercih edilen ilaçlar	Doz (mg/kg)		
	0.05	0.1	0.2
Diazepam, n (%)	8 (13.3)	50 (83.3)	2 (3.4)
Midazolam, n (%)	8 (9.3)	77 (89.5)	1 (1.2)
Toplam, n (%)	16 (11.0)	127 (86.9)	3 (2.1)

SE: status epileptikus, mg: miligram, kg: kilogram

Çocuk acil serviste SE'li hastalara birinci basamak tedavi uygulandıktan sonra hastaların %34.6'unda (n=100) nöbete hakim olunmuş ancak %65.4'ünde (n=189) nöbetin durmaması sebebi ile ikinci basamak tedaviye geçilmişti (Grafik 8).



Grafik 8. Birinci basamak tedavinin SE'deki etkinliği (%)

Birinci basamak tedavi ile SE nöbetine hakim olunan hastalarda kullanılan AEİ'ler tablo 24'te gösterilmiştir. Buna göre nöbetine hakim olunan hastaların %32.0'ında (n=32) ilk AEİ olarak midazolam kullanılırken, %68.0'ında (n=69) diazepam [%48.0 (n=48) rektal, %20.0 (n=20) intravenöz/intramuskuler] kullanılmıştı (Tablo 24). Bu hastaların %49.5'inde (n=50) ilk AEİ sonrasında nöbete hakim olunmuştu. Buna karşın birinci basamak tedavide ikinci AEİ ihtiyacı görülen hastalarda (%50.5) (n=51) ilk AEİ olarak midazolam (n=14) tercih edilenlerde ikinci AEİ olarak %78.6 (n=11) midazolam ve %21.4 (n=3) sıklıkta diazepam kullanılmıştı (Tablo 25). Bunun yanı sıra, ilk AEİ olarak rektal diazepam tercih edilen hastalarda (n=32) ikinci AEİ olarak %37.5'inde (n=12) midazolam ve %62.5'inde (n=20) de diazepam kullanılmıştı (Tablo 25). Ayrıca, ilk AEİ olarak intravenöz/intramuskuler diazepam tercih edilen hastalarda (n=5) ise ikinci AEİ olarak %60.0'ında (n=3) midazolam ve %40.0'ında (n=2) da diazepam kullanıldığı görüldü (Tablo 25).

Tablo 24. YEPSEP birinci basamak tedavi sonrasında SE nöbetine hakim olunan hastalarda uygulanan AEİ'ler

AEİ		N	%
Midazolam		32	32.0
Diazepam	İntravenöz / intramuskuler	20	20.0
	Rektal	48	48.0
Toplam		100	100

AEİ: antiepileptik ilaç, SE: status epileptikus

Tablo 25. YEPSEP birinci basamak tedavi ile SE nöbetinin durduğu hastalarda kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler

Birinci basamak ilk AEİ		Birinci basamak ikinci AEİ		
		Diazepam	Midazolam	Toplam
Diazepam, n (%)	İntravenöz / intramuskuler	2 (40)	3 (60)	5
	Rektal	20 (62.5)	12 (37.5)	32
Midazolam, n (%)		3 (21.4)	11 (78.6)	14
Toplam		25	26	51

AEİ: antiepileptik ilaç, SE: status epileptikus

Birinci basamak tedavi sonrasında SE nöbetinin devam eden hastaların %49.5'inde (n=93) ikinci AEİ kullanımı olmadan ikinci basamak tedaviye geçildiği görüldü (Tablo 26). Bunun yanı sıra, ikinci AEİ kullanımı olan hastalarda (%50.5) (n=95) ilk AEİ olarak %43.1 (n=81) sıklıkta midazolam kullanılırken %56.9 (n=107) sıklıkta da diazepam [%27.6 (n=52) rektal, %29.3 (n=55) intravenöz/intramuskuler] kullanılmıştı (Tablo 26).

Tablo 26. Birinci basamak tedavi ile SE nöbeti durmayan hastalarda uygulanan ilk AEİ'ler ve ikinci AEİ kullanım oranı

	N	%
Kullanılan ilk AEİ		
Midazolam	81	43.1
Diazepam		
İntravenöz / intramuskuler	55	29.3
Rektal	52	27.6
Birinci basamak tedavide ikinci AEİ kullanımı	95	50.5

AEİ: antiepileptik ilaç, SE: status epileptikus

Birinci basamak tedavi ile nöbeti durmayan SE hastalarında kullanılan AEİ'ler ayrıntılı olarak incelendi. Bu hastalardan ilk AEİ olarak midazolam (n=34) tercih edilenlerde ikinci AEİ olarak %79.4 (n=27) midazolam ve %20.6 (n=7) sıklıkta diazepam tercih edilmişti (Tablo 27). Bu hastalardan ilk AEİ olarak rektal diazepam tercih edilenlerin (n=41) %63.4'ünde (n=26) ikinci AEİ olarak midazolam ve %36.6'sında (n=15) ise diazepam kullanılmıştı (Tablo 27). Bununla birlikte, ilk AEİ olarak intravenöz/intramuskuler diazepam tercih edilen hastalarda ise (n=20) ise ikinci AEİ olarak %35.0'ında (n=7) midazolam ve %65.0'ında (n=13) da diazepam kullanıldığı görüldü (Tablo 27).

Tablo 27. Birinci basamak tedavi ile SE nöbetinin durmadığı hastalarda kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler

Birinci basamak ilk AEİ	Birinci basamak ikinci AEİ		
	Diazepam	Midazolam	Toplam
Diazepam, n (%)			
İntravenöz / intramuskuler	13 (65)	7 (35)	20
Rektal	15 (36.6)	26 (63.4)	41
Midazolam, n (%)	7 (20.6)	27 (79.4)	34
Toplam	35	60	95

AEİ: antiepileptik ilaç, SE: status epileptikus

4.5.2. YEPSEP İkinci basamak AEİ tedavisi

Acil servisteki SE'li hastalarda ilk basamak AEİ tedaviye yanıt alınamaması nedeni ile 189 (%63.0) hastada ikinci basamak tedaviye geçildi. Bu hastaların ikinci basamak tedavisinde %58.2 (n=110) sıklıkta LEV kullanılırken, %19.0 (n=36) VPA ve %22.8 (n=43) sıklıkta da difenilhidantoin kullanılmıştı (Tablo 28).

Tablo 28. YEPSEP ikinci basamak tedavide kullanılan AEİ'ler

İkinci basamakta ilk tercih edilen AEİ	N	%
LEV	110	58.2
VPA	36	19.0
Difenilhidantoin	43	22.8
Toplam	189	100

AEİ: antiepileptik ilaç, LEV: levitiresetam, SE: status epileptikus, VPA: valproik asit

İkinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozları değerlendirildiğinde, LEV kullanılan hastalarda ortalama doz 20 mg/kg (IQR 20 - 30 mg/kg, minimum 6.2 – maksimum 48 mg/kg) iken hastaların yarısına yakınında (%47.3) (n=52) 20 mg/kg dozunda kullanım olduğu görüldü (Tablo 29). Bunun yanı sıra, hastalarda kullanılan LEV dozları gruplandırıldığında, %10.9 (n=12) <20 mg/kg, %70.9 (n=78) ≥20 - <40 mg/kg ve %18.2 (n=20) ≥40 mg/kg şeklinde olduğu görüldü (Tablo 30).

Tablo 29. YEPSEP ikinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozları*

	Doz (mg/kg)		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
LEV	20	20 – 30	6.2 – 48
VPA	20	10 – 20	6.6 – 40
Difenilhidantoin	20	17.3 – 20	5 – 40

IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), kg: kilogram, LEV: levatiresetam, maks: maksimum, min: minimum, mg: miligram, VPA: valproik asit

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

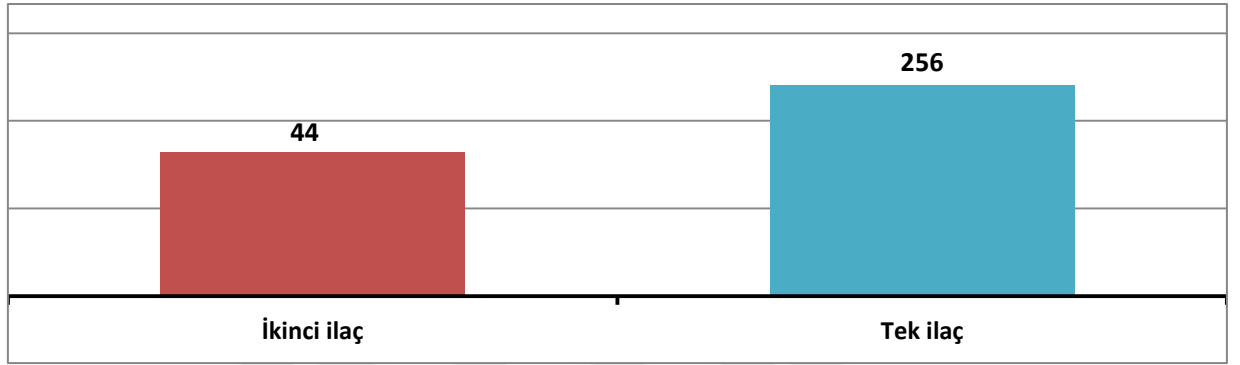
İkinci basamak tedavide VPA kullanılan hastalarda ortanca doz 20 mg/kg (IQR 10 - 20 mg/kg, minimum 6.6 – maksimum 40 mg/kg) olup hastaların %44.4'ünde (n=16) 20 mg/kg dozunda kullanım olduğu görüldü (Tablo 29). Hastalarda kullanılan VPA dozları gruplandırıldığında, %41.7 (n=15) <20 mg/kg, %47.2 (n=17) ≥20 - <30 mg/kg ve %11.1 (n=4) ≥30 mg/kg şeklinde olduğu görüldü (Tablo 30).

Tablo 30. YEPSEP ikinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozlarına göre gruplandırılması

	N	%
LEV (mg/kg)		
<20	12	10.9
≥20 - <40	78	70.9
≥40	20	18.2
VPA (mg/kg)		
<20	15	41.7
≥20 - <30	17	47.2
≥30	4	11.1
Difenilhidantoin (mg/kg)		
<20	10	23.3
≥20 - <30	26	60.4
≥30	7	16.3

AEİ: antiepileptik ilaç, LEV: levatiresetam, VPA: valproik asit

İkinci basamak tedavide difenilhidantoin kullanılan hastalarda ortalama doz 20 mg/kg (IQR 10 - 20 mg/kg, minimum 6.6 – maksimum 40 mg/kg) olup hastaların %44.4'ünde (n=16) 20 mg/kg dozunda kullanım olduğu görüldü (Tablo 29). Hastalarda kullanılan difenilhidantoin dozları gruplandırıldığında ise, %23.3 (n=10) <20 mg/kg, %60.4 (n=26) ≥20 - <30 mg/kg ve %16.3 (n=7) ≥30 mg/kg şeklinde olduğu görüldü (Tablo 30). İkinci basamak tedavide hastaların %85.3'ünde (n=256) ikinci AEİ kullanımı olmazken sadece 44 hastada (%14.7) ikinci AEİ kullanılmıştı (Grafik 9).



Grafik 9. SE'li hastalarda ikinci basamak tedavide tek ilaç ve ikinci ilaç kullanım oranları (n)

İkinci basamak tedavide ilk AEİ olarak LEV kullanılan hastaların (n=110) %20.0'ında (n=22) ikinci AEİ kullanımının olduğu görüldü. Bu hastalarda ikinci ilaç olarak %63.6 (n=14) sıklıkta difenilhidantoin kullanılırken %31.8'inde (n=7) VPA ve %4.5'inde (n=1) de tekrar LEV kullanıldığı saptandı (Tablo 31). İlk ilaç olarak VPA kullanılan hastalarda (n=36) ise %25.0 (n=9) sıklıkta ikinci AEİ kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda da ikinci AEİ olarak %88.9 (n=8) sıklıkta LEV kullanılırken sadece 1 hastada (%11.1) difenilhidantoin tercih edilmişti (Tablo 31). Son olarak, ilk ilaç olarak difenilhidantoin kullanılan hastalarda (n=43) ise %30.2 (n=13) sıklıkta ikinci AEİ kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda da ikinci AEİ olarak %84.6 (n=11) sıklıkta LEV kullanılırken 2 hastada (%15.4) VPA tercih edilmişti (Tablo 31).

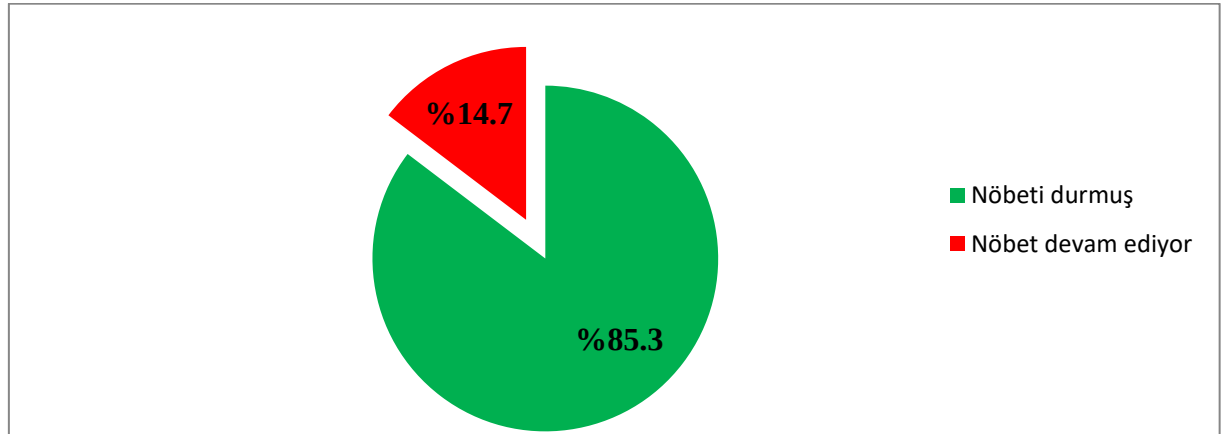
Tablo 31. YEPSEP ikinci basamak tedavisinde kullanılan ilk ve ikinci AEİ'ler

İkinci basamak ilk AEİ	İkinci basamak ikinci AEİ			Toplam
	LEV	VPA	Difenilhidantoin	
LEV, n (%)	1 (4.5)	7 (31.8)	14 (63.6)	22
VPA, n (%)	8 (88.9)	-	1 (11.1)	9
Difenilhidantoin, n (%)	11 (84.6)	2 (15.4)	-	13
Toplam	20	9	15	44

AEİ: antiepileptik ilaç, LEV: levatiresetam, SE: status epileptikus, VPA: valproik asit

4.5.3. YEPSEP Üçüncü basamak AEİ tedavisi

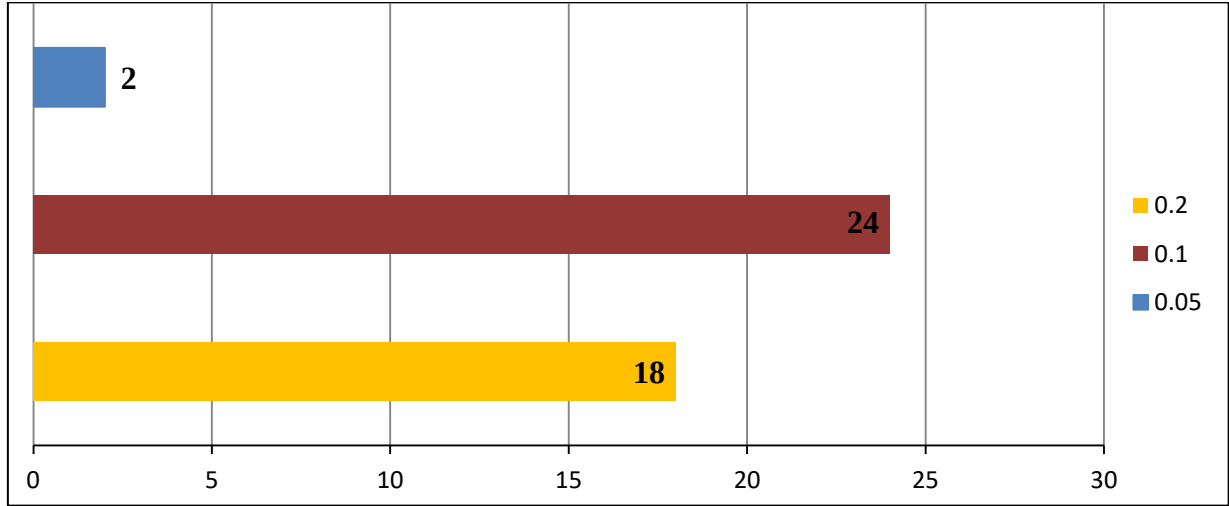
Acil serviste SE yönetiminde ikinci basamak tedavi ile hastaların büyük bir kısmında (%85.3) (n=256) nöbete hakim olunurken 44 (%14.7) hastada nöbetin devam etmesi sebebi ile üçüncü basamak tedaviye geçilmişti (Grafik 10). Çocuk acil serviste üçüncü basamak tedaviye geçilen hastalara midazolam infüzyonu uygulanmıştı.



Grafik 10. İkinci basamak tedavinin SE'deki etkinliği ve üçüncü basamak tedavi kullanım oranı (%)

Üçüncü basamak tedavideki midazolam infüzyonu hastaların 35'inde (%79.5) ikinci basamak tedavi sonrasında nöbetin durmaması nedeniyle başlanırken 9 hastada ise kronik hastalıkları olması ve çoklu antiepileptik kullanımına rağmen SE tablosu ile acil servise başvurması sebebi ile başlanmıştı. Nöbeti devam eden hastalarda üçüncü basamak tedavide

uygulanan midazolam infüzyonunda dozları değerlendirildiğinde, %54.5 (n=24) sıklıkta 0.1 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyon başlanırken %40.9 (n=18) sıklıkta 0.2 mg/kg/saat ve %4.5 (n=2) sıklıkta da 0.05 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyonu başlanmıştı (Grafik 11).



Grafik 11. Üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam infüzyon dozları (mg/kg/saat) (n)

Uygulanan maksimum midazolam infüzyon dozları incelendiğinde ise, hastaların yarısından fazlasında (%56.8) (n=25) maksimum 0.2 mg/kg/saat dozuna çıkılırken, 5 hastada (%11.4) 0.3 mg/kg/saat ve 1 hastada da 0.4 mg/kg/saat dozunda kullanılmıştı. Buna karşın hastaların %29.5'inde (n=13) midazolam infüzyonu maksimum 0.1 mg/kg/saat dozunda kullanılmıştı (Tablo 32).

Tablo 32. YEPSEP üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam infüzyonun maksimum dozları

Maksimum doz (mg/kg/s)	N	%
0.1	13	29.5
0.2	23	56.8
0.3	5	11.4
0.4	1	2.3

kg: kilogram, mg: miligram, s: saat

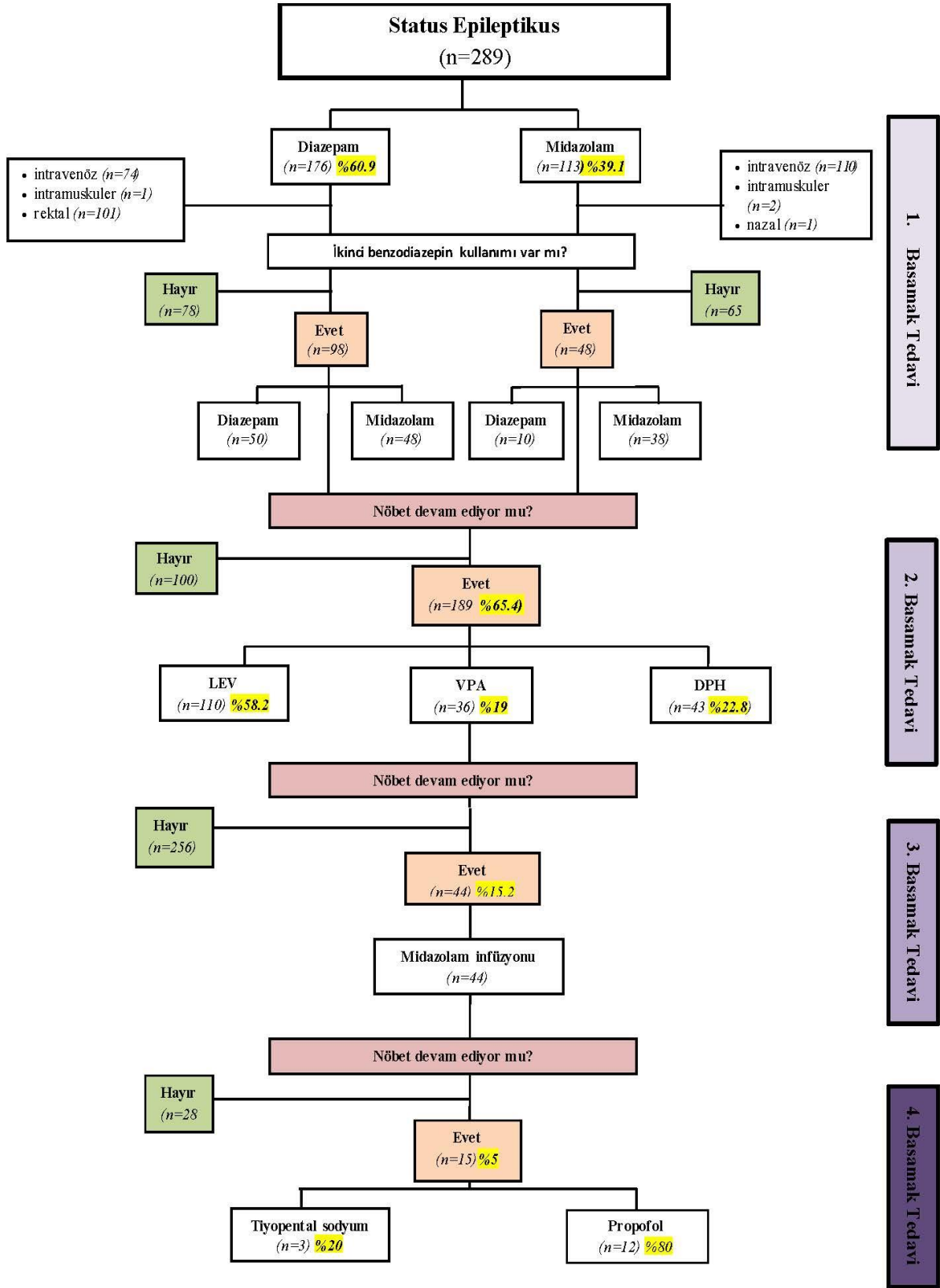
4.5.4. YEPSEP Dördüncü basamak tedavi (genel anestezi uygulaması)

Çocuk acil serviste SE tanısı alan hastalarda üçüncü basamak AEİ tedavisine rağmen nöbeti durmayan 15 hastada (%5) dördüncü basamak tedaviye (genel anestezi) geçildi. Bu hastaların %80'inde (n=12) propofol kullanılırken 3 hastada (%20) tiyopental sodyum kullanılmıştı (Tablo 33) (Figür 2).

Tablo 33. YEPSEP dördüncü basamak tedavi kullanım oranı ve kullanılan genel anestezi

		N	%
Dördüncü basamak tedavi kullanımı		15	5
Kullanılan genel anestezi	Propofol	12	80
	Tiyopental sodyum	3	20

SE: status epileptikus



Figür 2: YEPSEP Tedavi Basamakları Etkinlik Akış Seması

4.5.5. YEPSEP Tedavi Basamakları Komplikasyonlar, izlem süreleri ve prognoz

Çalışmaya alınan tüm hastalarda SE yönetimi süresince görülen komplikasyonlar incelendi. Hastaların %25.3'ünde (n=76) komplikasyon gerçekleştiği, bunların %94.7'sini (n=72) solunum depresyonu, %3.9'unu (n=3) bradikardi ve %1.3'ünü (n=1) de alerjik reaksiyonun oluşturduğu görüldü (Tablo 34). Çalışmada, 15 hastada dördüncü basamak tedavi (genel anestezi) sonrasında solunum depresyonu gerçekleştiği görüldü. Bu nedenle de bu hastalarda solunum depresyonu görülmesi komplikasyon olarak kabul edilmedi.

Tablo 34. YEPSEP Tedavi Basamakları komplikasyonlar ve görülme sıklığı

		N	%
Komplikasyon görülme oranı		76	25.3
Komplikasyonlar	Bradikardi	3	3.9
	Solunum depresyonu	72	94.7
	Alerjik reaksiyon	1	1.3

SE: status epileptikus

Çalışmaya katılan hastalara uygulanan tedavi basamakları ve kullanılan AEİ ile tedavi ve izlem süresince meydana gelen komplikasyonlar arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Üçüncü basamak tedavi olarak midazolam infüzyonu başlanan hastalarda solunum depresyonu görülme oranının üçüncü basamak tedavi başlanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 35).

Buna karşın, üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam başlangıç ve maksimum dozları ile solunum depresyonu gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, $p=0.180$ ve $p=0.284$).

Tablo 35. YEPSEP üçüncü basamak tedavisinde midazolam infüzyonu kullanılması ile komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki

Midazolam infüzyonu	Solunum depresyonu		<i>*p</i>
	+	-	
+	23	21	<0.001
-	49	203	

**p* değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalara birinci basamakta uygulanan AEİ (diazepam ve midazolam) ile solunum depresyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Buna göre, ilk basamakta diazepam uygulanan hastaların %26.7'sinde (n=47), midazolam uygulananların ise %34.5'inde (n=39) acil servis izleminde solunum depresyonu görüldüğü saptandı (Tablo 36). Bununla birlikte, birinci basamak tedavi uygulandıktan hemen sonra 21 hastada solunum depresyonu olduğu görülürken; bu hastaların %61.9'u (n=13) diazepam sonrası görülürken %38.1'i (n=8) midazolam sonrası gelişmişti (Tablo 37). Hastalara birinci basamakta uygulanan AEİ'lerin arasında solunum depresyonuna neden olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.187$) (Tablo 37).

İkinci basamakta uygulanan AEİ'ler (LEV, VPA, Difenilhidantoin ile solunum depresyonu komplikasyonu arasındaki ilişki analiz edildiğinde; LEV kullanılan hastalarda %34.5 (n=38), VPA kullanılan hastalarda %27.8 (n=10) ve difenilhidantoin kullanılan hastalarda ise %30.2 (n=13) oranında acil servis izleminde solunum depresyonu geliştiği görüldü (Tablo 36). Bununla birlikte, ikinci basamak tedavi uygulandıktan sonra 28 hastada solunum depresyonu olduğu görülürken; bu hastaların %39.3'ünde (n=11) LEV sonrası görülürken %32.1'inde (n=9) VPA ve %28.6'sında (n=8) ise difenilhidantoin sonrası solunum depresyonu gelişmişti (Tablo 37).

İkinci basamakta kullanılan LEV, VPA ve Difenilhidantoin AEİ'leri arasında solunum depresyonuna yol açma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.115$, $p=0.863$ ve $p=0.857$) (Tablo 36).

Hastalarda gelişen komplikasyonlar sonrasında çocuk acil serviste yapılan müdahaleler analiz edildiğinde, hastaların %61.8'ine (n=47) nazal oksijen tedavisi verilirken %10.5'inde (n=8) balon-maske-ventilasyon (ambu) ve %47.4'üne (n=36) de endotrakeal

entübasyon uygulanmıştı (Tablo 38). Bununla birlikte, 1 hastaya intravenöz sıvı yüklemesi ve 1 hastaya da antihistaminik tedavisi verilmişti (Tablo 38).

Tablo 36. YEPSEP birinci ve ikinci basamakta kullanılan AEİ'ler ile solunum depresyonu arasındaki ilişki

	Solunum depresyonu		*p
	+	-	
Birinci basamak AEİ			
Diazepam, n (%)	47 (26.7)	129 (73.3)	>0.05
Midazolam, n (%)	39 (34.5)	74 (65.5)	
İkinci basamak AEİ			
LEV, n (%)	38 (34.5)	72 (65.5)	>0.05
VPA, n (%)	10 (27.8)	26 (72.2)	
Difenilhidantoin, n (%)	13 (30.2)	30 (69.8)	

AEİ: antiepileptik ilaç, LEV: levatiresetam, SE: status epileptikus, VPA: valproik asit

*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 37. Acil serviste YEPSEP birinci basamak ve ikinci basamak AEİ uygulamasından hemen sonra görülen solunum depresyonu oranları

		n	%
Birinci basamak AEİ	Diazepam	13	61.9
	Midazolam	8	38.1
İkinci basamak AEİ	LEV	11	39.3
	VPA	9	32.1
	Difenilhidantoin	8	28.6

AEİ: antiepileptik ilaç, LEV: levatiresetam, SE: status epileptikus, VPA: valproik asit

Çocuk acil serviste birinci, ikinci ve üçüncü basamakta AEİ uygulanması sonrasında solunum depresyonu komplikasyonu gelişen hastaların 14'ünde (%19.4) BMV uygulanmadan endotrakeal entübasyon uygulanırken 58'inde (%80.6) BMV uygulanmıştır. Balon maske ventilasyon uygulanan 58 hastanın da 51'inde (%87.9) spontan solunumun geri geldiği

görülmesi sonrasında nazal oksijen tedavisi uygulanırken 7 (%12.1) hastada endotrakeal entübasyon uygulanmıştır (Grafik 12).

Tablo 38. YEPSEP’te tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar sonrasında çocuk acil serviste yapılan müdahaleler

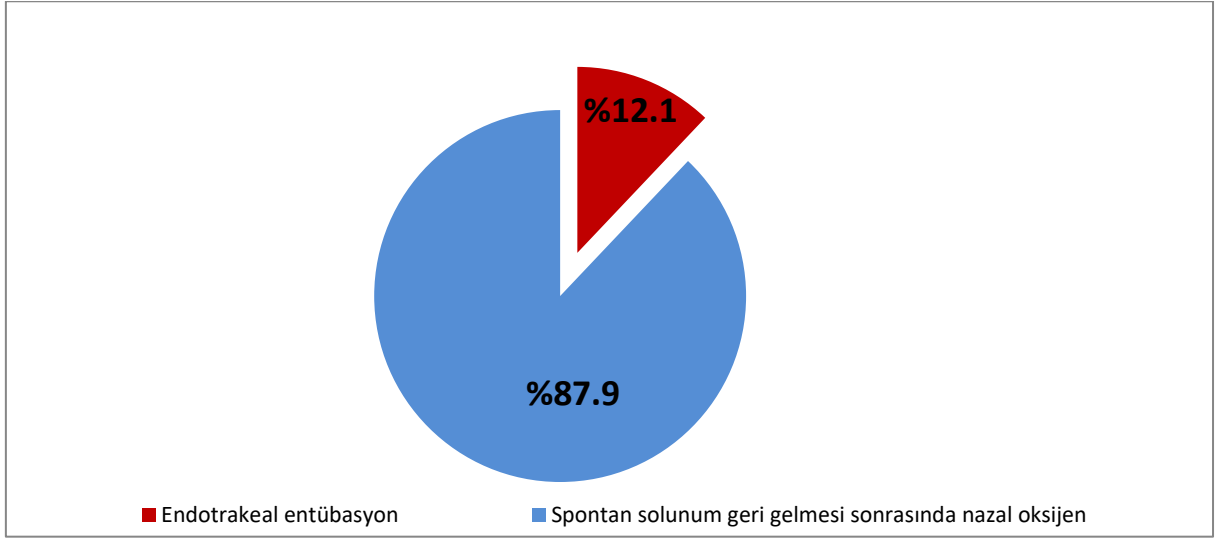
Acil serviste yapılan müdahaleler	n	%
Nazal oksijen	51	70.8
BMV	58	80.6
Endotrakeal entübasyon	36	47.4
Komplikasyon sonrasında [¶]	21	27.6
Profilaktik [§]	15	19.8
Sıvı yüklemesi	1	1.3
Antihistaminik tedavi	1	1.3

AEİ: antiepileptik ilaç, BMV: balon-maske-ventilasyon (ambu), SE: status epileptikus

[¶]Birinci, ikinci ya da üçüncü basamakta uygulanan AEİ sonrasında gelişen solunum depresyonu nedeni ile uygulanan endotrakeal entübasyon

[§]Dördüncü basamak (genel anestezi) AEİ kullanımı nedeni ile profilaktik uygulanan endotrakeal entübasyon

Çocuk acil serviste hastalara uygulanan endotrakeal entübasyon girişiminin SE nöbetinin kaçında dakikasında uygulandığı incelendi. Buna göre, endotrakeal entübasyon yapılma ortalama süresi 34 dakika (IQR 22 - 73 dk, minimum 5 – maksimum 193 dk) olarak saptandı (Tablo 39). Hastaların çocuk acil serviste izlem süreleri değerlendirildiğinde ise, ortalama izlem süresinin 8 saat (IQR 6 - 13 saat, minimum 0.25 – maksimum 110 saat) olduğu görüldü (Tablo 39).



Grafik 12. Solunum depresyonu gelişen hastalarda BMV sonrasında gereken müdahaleler (%)

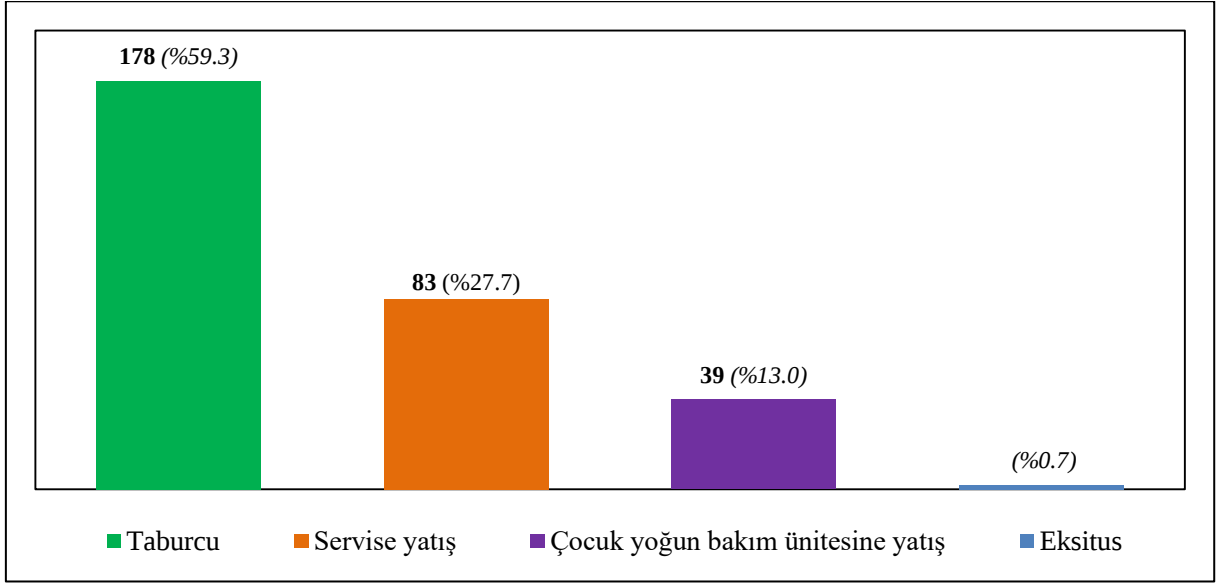
Tablo 39. Çocuk acil serviste uygulanan endotrakeal entübasyon girişim zamanı ve hastaların acil servis izlem süreleri*

	Süre		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
Endotrakeal entübasyon (dk)	34	22 – 73	5 – 193
Acil serviste izlem süresi (s)	8	6 – 13	0.25 – 110

dk: dakika, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum, s: saat

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

Hastaların acil serviste gereken müdahaleleri yapıldıktan sonra %59.3'ü (n=178) acil serviste izlem yapıp taburcu edilirken %27.7'si (n=83) servise, %13.0'ı (n=39) da çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve hastaların %0.7'si (n=2)de öldü (Grafik 13).. Ölen hastalardan ilki tuberoskleroz ve epilepsi tanısı ile izlenen ve evde konvulziyon sonrası kardiyak arrest gelişen ve kardiyopulmoner resusitasyon ile acil servise getirilen hasta olup izlemin 1.gününde eksitus ; diğeri ise meningomyelomalasi nedeniyle VP şanlı , SE tablosunda acil servise getirilen hasta olup izleminin 19.gününde eksitus kabul edilmişti.



Grafik 13. Hastaların acil serviste gereken müdahaleleri yapıldıktan sonraki sonuçları [n (%)]

Çalışmaya katılan hastaların çocuk yoğun bakım ünitesine yatışları ile cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, kronik hastalık eşlik etmesi, nöbet tipi (FK/AFK) ve midazolam infüzyonu kullanılması ile karşılaştırıldı (Tablo 40). Hastaların cinsiyetlerinin çocuk yoğun bakım yatışı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.166$). Bunun yanısıra, çocuk acil servise nöbet koşullarında başvuran SE hastalarının yoğun bakım ünitesine yatışlarının mesai saati içinde başvuran hastalara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p=0.036$) (Tablo 40). Ayrıca, SE nedeni ile acil servise başvuran hastaların kronik hastalığının olması durumunda çocuk yoğun bakım ünitesine yatışlarının daha az olduğu, kronik hastalığı olmayan SE hastalarının ise anlamlı derecede daha fazla çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldığı görüldü ($p=0.003$) (Tablo 40). Hastaların geçirdikleri nöbet tipi (FK/AFK) ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p=0.853$) (Tablo 40). Son olarak da, acil serviste midazolam infüzyonu alan hastaların çocuk yoğun bakım ünitesine yatışlarının anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 40).

Tablo 40. Hastaların çocuk yoğun bakım ünitesine yatışları ile cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, kronik hastalık eşlik etmesi, nöbet tipi (FK/AFK) ve midazolam infüzyonu kullanılmasının karşılaştırılması

		Çocuk YB ünitesine yatış		*p
		+	-	
Cinsiyet, n (%)	Kız	21 (16.3)	108 (83.7)	0.166
	Erkek	18 (10.5)	153 (89.5)	
Başvuru zamanı, n (%)	Mesai içi	10 (7.9)	116 (92.1)	0.036
	Mesai dışı	29 (16.7)	145 (83.3)	
Kronik hastalık, n (%)	Var	20 (9.2)	198 (90.8)	0.003
	Yok	19 (23.2)	63 (76.8)	
Nöbet tipi, n (%)	FK	12 (13.5)	77 (86.5)	0.853
	AFK	27 (12.8)	184 (87.2)	
Midazolam infüzyonu, n (%)	Var	21 (47.7)	23 (52.3)	<0.001
	Yok	18 (7.1)	237 (92.9)	

AFK: afebril konvülsiyon, FK: febril konvülsiyon, SE: status epileptikus, YB: yoğun bakım

*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların yaşları ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatışları arasındaki ilişki analiz edildi. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların ortalanca yaşı yoğun bakım ünitesine yatmayan hastalara göre daha küçük olmasına rağmen, hastaların yaşı ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatışları arasında korelasyon olmadığı görüldü ($r=0.108$) ($p=0.061$) (Tablo 41).

Tablo 41. Hastaların yaşları ile çocuk YB ünitesine yatışları arasındaki ilişki*

Çocuk YB Ünitesi Yatışı	Yaş (ay)		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
+	36	15 – 72	2.5 – 192
-	60	28 – 115	1 – 216

IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum, YB: yoğun bakım

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

Status epileptikus nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar değerlendirildiğinde, daha çok endotrakeal entübasyon uygulanan hastaların çocuk yoğun bakıma yatırıldığı [%76.9 (n=30)] görülürken sadece 9 (%23.1) hastanın endotrakeal entübasyon olmadan çocuk yoğun bakıma yatırıldığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 42). Bunun yanısıra, SE sonrasında solunum depresyonu olan hastaların sadece %36.8'inin (n=32) çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldığı görülmesine karşın yine de solunum depresyonu olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatırılma oranlarının solunum depresyonu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 42).

Tablo 42. Çocuk yoğun bakıma yatırılan SE hastaları ile endotrakeal entübasyon ve solunum depresyonunun karşılaştırılması

		Çocuk YB ünitesine yatış		*p
		+	-	
Endotrakeal entübasyon	Var, n (%)	30 (83.3)	6 (16.7)	<0.001
	Yok, n (%)	9 (3.4)	255 (96.6)	
Solunum depresyonu	Var, n (%)	32 (36.8)	55 (63.2)	<0.001
	Yok, n (%)	7 (3.3)	206 (96.7)	

SE: status epileptikus, YB: yoğun bakım

*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaneye yatırılan hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde ve toplam hastanede yatış süreleri analiz edildi. Acil servisten hastaneye yatırılan SE hastalarının ortanca yatış süresi 6 gün (IQR 4-10 gün, minimum 1 – maksimum 108 gün) olarak saptanırken çocuk yoğun bakıma yatan hastaların yoğun bakımca ortanca kalış süresi 4 gün (IQR 2-8 gün, minimum 1 – maksimum 87 gün) olarak saptandı (Tablo 43).

Tablo 43. Hastane yatırılan SE hastalarının hastanede toplam yatış süresi ve çocuk YB ünitesinde kalış süresi*

	Gün		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
Hastanede toplam yatış süresi	6	4 – 10	1 – 108
Çocuk YB Ünitesinde kalış süresi	4	2 – 8	1 – 87

IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum, SE: status epileptikus, YB: yoğun bakım

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

Hastaların acil servise başvuru zamanları (mesai içi / mesai dışı) ile hastanede toplam yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi karşılaştırıldığında, başvuru zamanının hastanede toplam yatış süresini etkilemediği görülürken mesai dışında başvuran hastaların çocuk YB yatış süreleri mesai içinde başvuran hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olarak saptandı (sırasıyla, $p=0.387$ ve $p=0.021$) (Tablo 44-45). Bunun yanı sıra, hastaların cinsiyetleri ile hastanede toplam yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.833$ ve $p=0.724$) (Tablo 44-45). Ayrıca, hastaların kronik hastalığının olması hastanede yatış süresini ve çocuk yoğun bakım ünitesinde kalış süresi üzerine etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.858$ ve $p=0.067$) (Tablo 44-45).

Tablo 44. Hastanede yatış süresi ile cinsiyet, başvuru zamanı ve kronik hastalık olma durumunun karşılaştırılması*

		Hastanede yatış süresi (gün)			^p
		Ortanca	IQR	Min-Maks	
Cinsiyet	Kız	6	4 – 8.75	2 – 31	0.833
	Erkek	6	3 – 11	1 – 90	
Başvuru zamanı	Mesai içi	5	3 – 9	2 – 108	0.387
	Mesai dışı	4.5	3 – 7.75	1 – 35	
Kronik hastalık	Var	5	3 – 9	1 – 108	0.858
	Yok	6	3 – 7	1 – 23	

IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır.

^p değerin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 45. Çocuk YB ünitesinde kalış süresi ile cinsiyet, başvuru zamanı ve kronik hastalık olma durumunun karşılaştırılması*

		Çocuk YB ünitesinde kalış süresi (gün)			[°] p
		Ortanca	IQR	Min-Maks	
Cinsiyet	Kız	3	2 – 7.5	1 – 17	0.724
	Erkek	4	2.75 – 9.5	1 – 87	
Başvuru zamanı	Mesai içi	3.5	1.75 – 9	1 – 87	0.021
	Mesai dışı	4	3 – 9	1 – 22	
Kronik hastalık	Var	4	3 – 9.5	1 – 87	0.067
	Yok	3	3 – 5	1 – 22	

IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum, YB: yoğun bakım

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır.

[°]p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Acil serviste yapılan SE sınıflaması ile hastaların acil serviste kalış süresi, hastanede yatış süresi ve çocuk yoğun bakım ünitesinde kalış süresi arasındaki ilişki araştırıldı. Buna göre, hastaların SE sınıflamasının acil serviste kalış süresi ve hastanede toplam yatış süresi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.060$ ve $p=0.065$) (Tablo 46). Buna karşın, SE sınıflamasına göre “remote semptomatik SE” tanısı konulan hastaların çocuk yoğun bakım ünitesindeki kalış süreleri diğer SE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 46).

Tablo 46. Acil serviste yapılan SE sınıflaması ile hastaların acil serviste kalış süresi, çocuk YB ünitesinde kalış süresi ve toplam hastanede yatış süresi arasındaki ilişki

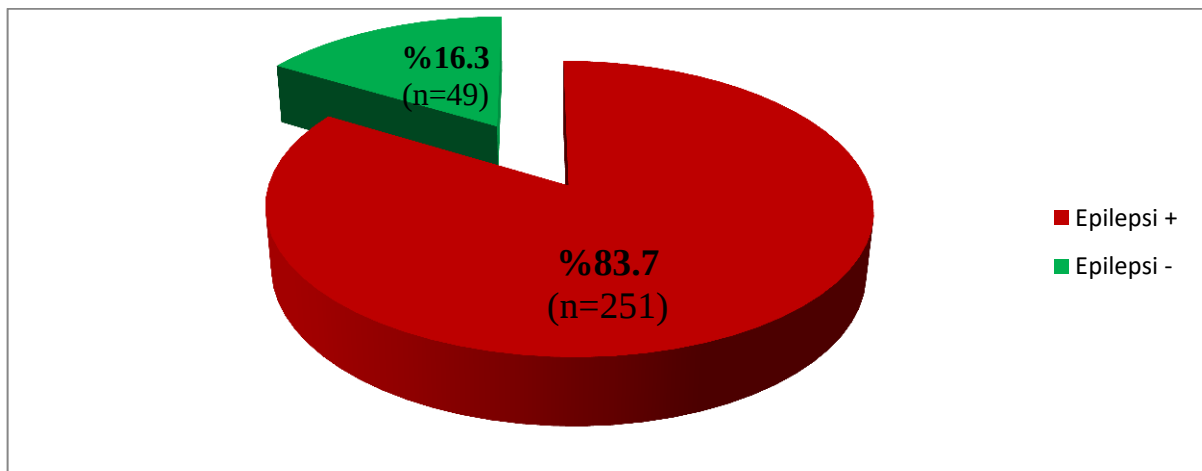
Yatış süresi, ortanca (min-maks)	ILAE 2017 sınıflaması					°p
	İdiopatik/ kriptojenik	Akut semptomatik	Uzak semptomatik	Progresif ensefalopati	Febril SE	
Acil Servis (s)	8 (0.25–28)	6 (1–10)	8 (2–61)	11 (2–72)	7 (1–110)	0.060
Çocuk YB Ünitesi (g)	2.5 (1–5)	3 (1–17)	7 (4–21)	3 (2–87)	3.5 (1–22)	<0.001
Hastane Toplam (g)	5.5 (1–35)	5.5 (3–8)	5 (2–13)	3.5 (2–108)	4 (2–34)	0.065

g: gün, ILAE: The International League Against Epilepsy, maks: maksimum, min: minimum, s: saat, SE: status epileptikus, YB: yoğun bakım

°p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

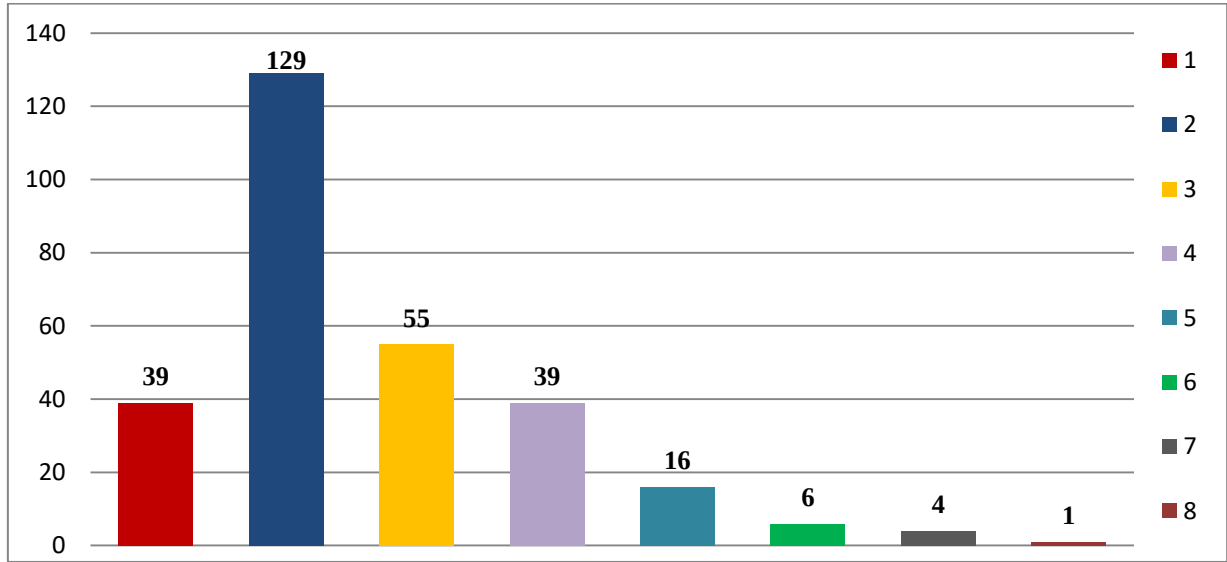
Çalışmaya katılan hastaların acil serviste kalış süresi ile hastanede toplam yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi arasında negatif ya da pozitif bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla, $r=0.013$ ve $r=-0.021$).

Acil serviste SE tanısı konulan hastaların %83.7'sine (n=251) tetkik ve tedavileri tamamlandıktan sonra “Epilepsi” tanısı konulmuştu (Grafik 14).



Grafik 14. Epilepsi tanısı alma oranı [% (n)]

Hastaların yatışı süresince kullanılan AEİ sayıları incelendi. Buna göre, hastaların %43.0'ında (n=129) iki AEİ kullanılırken, %18.3'ünde (n=55) 3 AEİ, %13.0'ında (n=39) 1 AEİ, %13.0'ında (n=39) 4 AEİ, %5.3'ünde (n=16) 5 AEİ, %2.0'ında (n=6) 6 AEİ, %1.3'ünde (n=4) 7 AEİ ve %0.3'ünde (n=1) 8 AEİ kullanılırken, 11 hastada ise AEİ kullanılmamıştı (Grafik 15). Hastalarda kullanılan ortalama AEİ sayısı 2 (IQR 2-3) olarak saptandı (Tablo 47).



Grafik 15. Hastaların yatışı süresince kullanılan AEİ sayıları

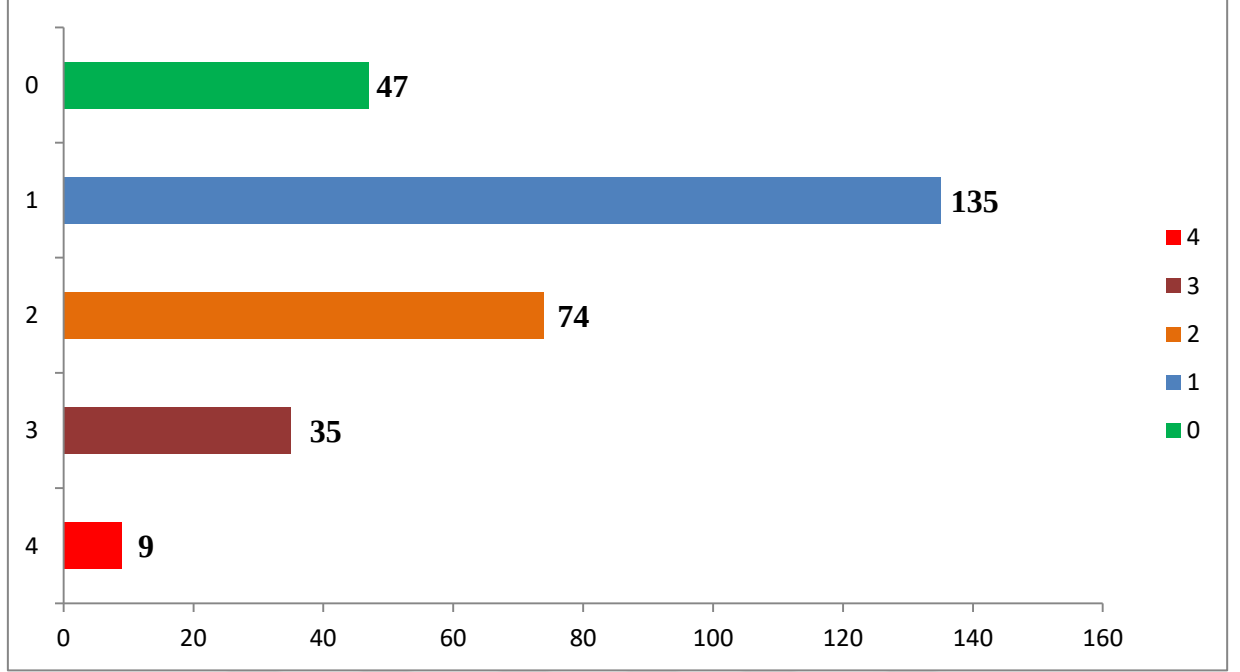
Tablo 47. Hastane yatırılan SE hastalarında yatış sırasında kullanılan ve taburculukta başlanan AEİ sayıları*

	AEİ sayısı (n)		
	Ortanca	IQR	Min-Maks
Yatış sırasında kullanılan	2	2 – 3	0 – 8
Taburculukta başlanan	1	1 – 2	0 – 4

AEİ: antiepileptik ilaç, IQR: interquantile range (çeyreklerarası aralık), maks: maksimum, min: minimum, SE: status epileptikus

*Gruplar normal dağılım göstermediği için ortanca değerler kullanılmıştır

Hastalara taburculukta başlanan ortalama AEİ sayısı 1 (IQR 1-2, minimum 0 – maksimum 4) olarak saptandı (Tablo 47). Ayrıca, hastaların %84.3'ü (n=253) en az bir AEİ ile taburcu edilirken 47 hastada hiçbir AEİ kullanılmadan taburculuk yapılmıştı (Grafik 16).



Grafik 16. Hastalara taburculukta başlanan AEİ sayıları (n)

5. TARTIŞMA

Status epileptikus uygun tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen en önemli pediatrik nörolojik acillerden biridir (9). Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasından dolayı hızlı tanı konulup uygun tedavi edilmesi gerekmektedir. Etkin ve başarılı uygulanan tedaviler ile iyi bir prognoz sağlanabilir (9, 11). Bu tez çalışmasında pediatrik SE olguları kurumsal yeni bir tedavi protokolü olarak geliştirilen YEPSEP ile başarılı bir şekilde yönetilmiştir. SE'lı olguların dağılımı %43.3'ü erken SE, %30.0'ı gerçekleşmiş SE, %13.0'ı refrakter SE, %11.3'ü süper refrakter SE olarak gerçekleşmiştir. Etiyolojiye göre hastaların %43.0'ı "idiopatik/kriptojenik", %4.0'ı "akut semptomatik", %19.3'ü "uzak semptomatik", %14.3'ü "progresif ensefalopati" ve %19.3'ünde de "febril SE" olarak tanımlandı. YEPSEP protokolünde yer alan 1. Basamak ilaç uygulamaları ile hastaların %37'sinde SE sonlandırılabilmiştir. İkinci basamakta en sık tercih edilen ilaç levetirasetam (%58.2) olmuştur. İkinci basamak ilaç tedavi uygulaması ile hastaların %85.3'ünde SE kontrolü sağlanmıştır. Üçüncü basamak tedavi %14.7 hastaya uygulanmış ve SE sonlandırılmıştır. Çalışma örnekleminde mortalite oranı %0.7 olarak belirlendi. Bu mortalite oranı literatür ile karşılaştırıldığında belirgin olarak az olduğu görülmektedir. Acil serviste YEPSEP protokolü ile yönetilen hasta grubumuzda yeni epilepsi tanısı erken dönem izlemde sonucunda %14.7 olarak gerçekleşmiştir.

Çocukluk çağında görülen SE tabloları, etiyoloji, semiyoloji ve süreye göre sınıflandırılmıştır (6, 11). Geçirdikleri SE sürelerinin incelendiği Fernandez ve ark.'nın yaptığı pediatrik çalışmada 445 hasta incelenmiş ve bunların %66.5'nin 30 dakika altında, %33.5'nin ise 30 dakikanın üzerinde SE geçirdikleri saptanmıştır (136). Bunun yanısıra Halawa ve ark.'nın pediatrik popülasyondaki SE çalışmasında ise refrakter SE oranı %64.3 olarak saptanırken %30.9 gerçekleşmiş SE ve %5.7 oranında erken SE görüldü (137). Ülkemizde yapılan Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada gerçekleşmiş SE oranı %37.0 iken refrakter SE oranı %33, erken SE oranı ise %30 idi (12). Bu tez çalışmamızda EÜTF Çocuk Acil Servisine konvülsif nöbet tanısı ile getirilen çocuk hastalar değerlendirildiğinde yarısına yakını (%43.3) erken SE şeklindeyken, %30.0'ı gerçekleşmiş SE, %13.0'ı refrakter SE, %11.3'ü süper refrakter SE ve %2.3'ü de uzamış nöbeti. Çalışmamızda refrakter ve süper refrakter SE oranlarının diğer benzer çalışmalara göre düşük oranda olmasının sebebi acil serviste tedavinin hızlı ve etkin tedavinin yapılmış olması, sadece yoğun bakıma yatan hastaların değil de acil servise başvuran hastaların değerlendirmeye alınmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çocuklarda SE süre, klinik bulgulara ek olarak etiyojiye göre de sınıflandırılmaktadır (13, 76). Shinnar ve ark.'nın 1 ay-16 yaş arasındaki 394 SE'lu çocukta yaptığı çalışmada SE sırasıyla %29 oranında febril SE, %28 akut semptomatik, %24 remote semptomatik, %15 kriptojenik veya idiyopatik ve %5 oranında da progresif ensefalopati olarak sınıflandırılmıştır (75). Kravljanc ve ark.'nın 395 SE'lu hastada toplam 602 konvulziv SE epizodunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise %27,3 idiyopatik/kriptojenik, %14,2 uzak semptomatik, %23,3 febril, %16,7 akut semptomatik ve %18,2 progresif ensefalopati olarak hastalar sınıflandırılmıştır (76). Bizim çalışmamızda ise hastaların %43,0'ında "idiyopatik/kriptojenik", %4,0'ında "akut semptomatik", %19,3'ünde "uzak semptomatik", %14,3'ünde "progresif ensefalopati" ve %19,3'ünde de "febril SE" etiyojisi saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında tez çalışmamızda idiyopatik/kriptojenik ve progresif ensefalopati daha sık görülürken, febril ve akut semptomatik SE daha az olduğu saptandı. Bu farklılıkta, hastaların erken dönemde hastaneye başvurusu, son yıllarda çocuk nöroloji alanından hastaların yönetiminde sağlanan gelişmeler ışığında febril nöbetlerin ve akut semptomatik SE olgularının evde tedavi (rektal diazepam uygulamaları) ve bölge hastane acil servislerinde erken ve doğru yönetimlerinin etkili olduğu düşünülmüştür.

Status epileptikus çalışma grupları yaşa göre değerlendirildiğinde; çocuklarda SE %25'i yaşamın ilk yılında daha yüksek görülmekte, ortak bir yaş ortalaması olmamakla birlikte yaş ortalaması 3.5-5 yıl aralığında değişmektedir (26). Kravljanc ve ark.'nın tek merkezli yaptıkları ve 602 SE epizodunu içeren çalışmada ortalama yaş 4.3 ± 4 yıl olduğu görülmüştür (26). Ülkemizde de Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada 27 SE olgusu incelenmiş ve yaş ortalaması 3.8 ± 1.8 yıl olarak saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak 1 ay altında hiçbir hasta bulunmazken hastaların %10,3'ü (n=31) 1 ay-1 yaş arasında, %45,3'ü (n=136) 1-5 yaş, %24,3'ü (n=73) 5-10 yaş arasında olup %20'si de (n=60) 10 yaş üzerindedir. Çalışmamızdaki hastaların median yaşı 60 ay (IQR 24-108 ay, minimum 1 ay- maksimum 216 ay) olarak saptandı. Bununla birlikte Chin ve ark.'nın yaptığı çalışmada etiyoji gruplarının yaşa göre dağılımına bakıldığında 1 yaş altı çocuklarda konvulziv SE diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada özellikle de bir yaş altında akut semptomatik hasta grubunun yüksek insidansa sahip olduğu saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akut semptomatik etiyojiye sahip SE'lerin bir ay ile bir yaş arasındaki hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülürken; $>5 - \leq 10$ yaş olan hasta grubunda ise hiç görülmeyişi saptandı (sırasıyla, $p=0.026$ ve $p=0.043$).

Kronik hastalığı olan çocuklarda farklı etiyojiler bağlı olarak SE görülme sıklığı artmaktadır (138). Trinka ve ark.'nın 2015 yılında yayınladığı bildiriye göre, kronik hastalığı

olan çocuklarda remote SE sıklığı daha fazla görülürken, kronik hastalığı olmayan ve SSS enfeksiyonu olan çocuklarda ise akut semptomatik SE'nin daha fazla olduğu belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların kronik hastalıkları olması ile SE etiyolojileri arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$). Kronik hastalığı olanlarda “remote semptomatik” ve “progresif ensefalopati” etiyolojisine bağlı SE oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bunun karşın, yine kronik hastalığı olan çocuklarda “akut semptomatik” ve “febril SE” etiyolojisine bağlı SE'lerin daha fazla olduğu görüldü.

Status epileptikus tedavileri değerlendirildiğinde SE'ların çoğunun birinci ve ikinci basamak tedaviler ile sonlandığı görülmüş, buna rağmen yaklaşık %15-30 oranında SE epizodunun refrakter olduğu ve diğer tedavilerin uygulanması gerektiği görülmüştür (139). Maytal ve ark.'nın 193 SE'lu hasta ile yapılan bir çalışmada %26 oranında SE'un 60 dakikadan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (140). Ülkemizde aynı merkezde Saz ve ark. 2010 yılında yaptığı ve EPSEP protokolünün belirlenip uygulanmış olduğu 27 SE'lu hasta ile yapılan çalışmada hastaların 2'sinde 5 dakikayı geçen nöbet nedeni ile tekrarlayan iki dozda 0.5mg/kg rektal diazepam yapıldığı ve nöbete hakim olunduğu görülmüş, aynı çalışmada 3 hastanın devam eden nöbeti nedeni ile ikinci basamak tedavilerden difenilhidantoin ile nöbetine hakim olunduğu ancak bu hastalarda ilaç yan etkisine bağlı olduğu düşünülen birinde ilaç ekstrevasyonu, ikisinde ise hipotansiyon görüldüğü bildirilmiş, EPSEP çalışmasında nöbeti ikinci basamak tedaviler ile süren 22 hasta midazolam infuzyonu aldığı, sadece 1 hastada 4.basamak tedavilerden propofol infuzyonu uygulandığı görülmüştür (12). Bizim tez çalışmamızda da hastaların %96.3'ünde birinci basamak AEİ tedavisi uygulanmıştı. Birinci basamak tedavide %60.9'u diazepam ve %39.1 midazolam kullanılmıştı. Birinci basamak tedavide hastaların %50.5'i ilk AEİ uygulamasına yanıtızsızdı ve ikinci AEİ ihtiyacı oldu. Bu hastalarda, ilk AEİ olarak rektal diazepam uygulanan hastaların %72.3'ünde ikinci AEİ kullanımının olduğu görüldü. İkinci ilaç olarak %52.1 sıklıkta midazolam kullanılırken %47.9'unda diazepam kullanılmıştı. İlk ilaç olarak intravasküler ya da intramusküler diazepam kullanılan hastalarda ise %33.3 sıklıkta ikinci AEİ kullanımı mevcuttu. Bu hastalarda da ikinci AEİ olarak %60.0 sıklıkta diazepam kullanılırken %40.0 oranında midazolam tercih edilmişti. Bunun yanısıra, ilk AEİ olarak midazolam kullanılan hastaların %42.5'inde nöbetin devam ettiği ve ikinci AEİ kullanımının olduğu görüldü. Saz ve ark. yaptığı çalışmada ise ilk basamak tedavide sadece rektal diazepam tercih edilip 27 hastadan 2'sinde nöbete hakim olunduğu görülmüştür (12). Bu farklılığın sebebi olarak yıllar içerisinde birinci basamak tedavi seçeneklerinin değişmesi, güncellenmesi ve hekimlerini bu konuda bilgi düzeylerinin artması gösterilebilir.

Literatürde 2. basamak tedaviler karşılaştırıldığında ise fosfofenitoin, VPA ve LEV tedavilerinin etkinliklerinin benzer olduğu ve yan etkilerinin de benzer oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Kapur ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada 384 SE'lu hasta değerlendirilmiş, 145 hastada LEV, 118 hastada fosfofenitoin ve 121 hastada VPA kullanılmış ve yan etki ile etkinlik açısından belirgin fark saptanmamıştır (141). Bu çalışmanın kısıtlılıkları, nöbetlerin EEG monitorizasyonu ile konfirme edilmemiş olması ve ikinci basamakta tercih edilen ilaçların hekim kararına göre seçilmiş olmasıdır (141). Dalziel ve ark.'nın yaptığı 3 ay ile 16 yaş arasındaki çocukların alındığı ConSEPT çalışmasında ise benzodiazepin tedavisine yanıt alınamayan ve ikinci basamak tedaviler ile devam edilen hastalarda 20 mg/kg fenitoin ya da 40 mg/kg LEV intravenöz ya da intraosseöz olarak uygulanmış ve 5 dakikanın sonunda her iki grupta nöbetin sonlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (106). Saz ve ark.'nın çalışmasında ise ikinci basamak tedavi olarak 20mg/kg difenilhidantoin ya da 0.15mg/kg midazolam bolusu uygulanmış; 27 hastadan 3'ünde nöbete hakim olunmuş 22 hasta ise 3.basamak tedavi gereksinimi duymuştur (12). Bizim çalışmamızda ise 189 (%63.0) hastada ikinci basamak tedaviye geçildi. Bu hastaların ikinci basamak tedavisinde %58.2 sıklıkta LEV kullanılırken, %19.0 VPA ve %22.8 sıklıkta da difenilhidantoin kullanılmıştı. İkinci basamak tedavide kullanılan AEİ'lerin dozları değerlendirildiğinde, LEV kullanılan hastalarda ortalama doz 20 mg/kg iken hastalarda kullanılan LEV dozları gruplandırıldığında, %10.9'unda 20 mg/kg'ın altında, %70.9'unda 20-40 mg/kg aralığında ve %18.2'sinde ise 40 mg/kg'ın üzerinde kullanıldığı görüldü. İkinci basamak tedavide difenilhidantoin kullanılan hastalarda ortalama doz 20 mg/kg olup hastaların %44.4'ünde 20 mg/kg dozunda kullanım olduğu görüldü. Hastalarda kullanılan difenilhidantoin dozları gruplandırıldığında ise, %23.3'ünde 20 mg/kg'ın altında, %60.4'ünde 20-30 mg/kg aralığında ve %16.3'ünde 30 mg/kg'ın üzerinde kullanıldığı görüldü. İkinci basamak tedavide hastaların %85.3'ünde ikinci bir AEİ kullanımı olmazken sadece 44 hastada ikinci bir AEİ kullanılmıştı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile kıyaslandığında hastanemizde ikinci basamak tedavilerde LEV'in daha fazla kullanıldığı görüldü. Bunun nedeni olarak da, son yıllarda LEV kullanımının daha ön planda olması, kontrendike olduğu durumların daha az olması ve kronik hastalığı olanların antiepileptik tedavisinde daha fazla kullanılıyor olması gösterilebilir.

Saz ve ark.'nın çalışmasında EPSEP ile 27 hastanın 22'sinde üçüncü basamak tedavi gereksinimi olmuş ve her 5 dakikada bir midazolam infuzyon dozu 0.6 mcg/kg/dk olarak artırılıp nöbete hakim olununca 24 saat sonra doz azaltılarak kesilmesi planlanmış (12). Tasker ve ark.'nın refrakter SE tedavisinin incelendiği prospektif çok merkezli 54 hastanın bulunduğu çalışmasında ise %78 oranında midazolam infuzyonunun ilk tercih olduğu ve

midazolam infüzyonuna yanıt alınamadığında ise %82 oranında devam tedavisi olarak pentobarbital kullanıldığı görülmüştür (119). Rivera ve ark. ise üçüncü basamak tedavide midazolam infüzyonunu 0.2 mg/kg intravenöz bolus sonrası 0.05 mg/kg/saat ile başlayıp 2 mg/kg/saate kadar artırılabilmesi belirtmişlerdir (120). Bizim çalışmamızda ise SE yönetiminde ikinci basamak tedavi ile hastaların büyük bir kısmında (%85.3) nöbete hakim olunurken sadece hastaların %14.7'sinde nöbetin devam etmesi sebebi ile üçüncü basamak tedaviye geçilmişti. Çocuk acil serviste üçüncü basamak tedaviye geçilen hastalara midazolam infüzyonu uygulanmıştır. Midazolam infüzyonu hastaların 35'inde (%79.5) ikinci basamak tedavi sonrasında nöbetin durmaması nedeniyle başlanırken, 9 hastada ise kronik hastalıkları olması ve çoklu AEİ kullanımına rağmen SE tablosu ile acil servise başvurusu sebebi ile başlanmıştı. Üçüncü basamak tedavide uygulanan midazolam infüzyonunda dozları değerlendirildiğinde %54.5 sıklıkta 0.1 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyon başlanırken %40.9 sıklıkta 0.2 mg/kg/saat ve %4.5 sıklıkta da 0.05 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyonu başlanmıştı. Literatürden farklı olarak, çalışmamızdaki hastalara midazolam infüzyonu öncesinde bolus doz uygulanmamış ve SE rehberine uygun olarak infüzyon dozu tercih edilmiştir. Hekimlerin midazolamın solunum depresyonu etkisinin farkında olması ve bunu daha çok yüksek doz ile ilişkilendirebileceğinden, rehberine uygun olarak 0.1 mg/kg/saat dozunda kullanımın daha sık olduğu görülmüştür.

Rivera ve ark. çalışmasında midazolam infüzyonuna yanıt alınamayan hastalarda çoğunlukla (%82) pentobarbital tedavisi tercih edilmiş, Saz ve ark. çalışmasında da 27 hastadan yalnızca 1 tanesinde 4.basamak tedavi gereksinimi olmuş ve tedavide propofol infüzyonu tercih edilmişti (12, 120). Hertzog ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise propofolün hızlı ve kısa etkili olmasından dolayı sıklıkla tercih edildiği belirtilmiştir (125). Çalışmamızda da üçüncü basamak AEİ tedavisine rağmen nöbeti durmayan 15 hastada (%5.0) dördüncü basamak tedaviye (genel anestezi) geçildi. Bu hastaların %80'inde (n=12) propofol kullanılırken 3 hastada (%20) tiyopental sodyum kullanılmıştı. Literatüre göre, çalışmamızdaki hastalarda propofol kullanımının sık olduğu saptanmıştır. Bu sonuç Hertzog ve ark.'nın çalışmasına benzer olmakla birlikte Rivera ve ark.'nın sonuçlarına göre farklı bulunmuştur. Propofol infüzyonunun daha sık kullanılmasına neden olarak da propofolün hızlı ve kısa etkili olmasının yanı sıra SE yönetimindeki hekimlerin tiyopental sodyum yerine propofol kullanım deneyiminin daha çok olması gösterilebilir.

Status epileptikus süresince fizyolojik değişimler ve kullanılan AEİ nedeni ile komplikasyonlar görülebilir. SE nedeni ile tedavi alan hastalarda tedavi süresince görülen komplikasyonlar incelendiğinde; Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada midazolam infüzyonu

sonrası 4 hastada (%20) solunum depresyonu geliştiği ve bu hastaların bu tedavi öncesi 2 kez rektal diazepam ve 2. basamak tedavilerden difenilhidantoin infüzyonu aldığı ve maske ile oksijen desteği sonrası hastanın stabilize edildiği belirtildi. Aynı çalışmada tedaviler sırasında 3 hastada sıvı resusitasyonu ile düzelen hipotansiyon görüldüğü belirtildi. Yine aynı çalışmada 3 hastada entübasyon gerekliliği olduğu bunların 2'sinde öncesinde kullanılan ilaçlara bakıldığında 2 kez rektal diazepam, intravenöz difenilhidantoin ve midazolam infüzyonu aldıkları ve bu hastaları 1 tanesinde de propofol infüzyonu nedeni ile solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir (12). Chin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ikiden fazla uygulanan benzodiazepin tedavisinin solunum depresyonu riskini arttırdığı bildirilmiştir (105). Ayrıca, Arayakarnkul ve ark.'nın yaptığı suprarefrakter SE tanısı konulan 17 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise AEİ'ler ile ilişkili komplikasyon oranının %82.4 olarak saptanmıştır (142). Bu hastaların 8'inde (%47.1) hipotansiyon, 6'sında (%35.3) hipersensitivite (%50'si fenitoine bağlı), 5'inde (%29.4) transaminaz yüksekliği ve yine 5 hastada (%29.4) propofol infüzyon sendromu görülmüştür (159). Bunun yanısıra, 2 (%11.8) hastada midazolam infüzyonu sonrasında solunum depresyonu görülürken 4 (%23.5) hastada da kardiyak artımı saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda ise hastaların %25.3'ünde komplikasyon gerçekleştiği, bunların çoğunun (%94.7) solunum depresyonu, %3.9'unun bradikardi ve %1.3'ünü de alerjik reaksiyon olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların üçüncü basamak acil serviste yönetilmiş olmaları, hekimlerin SE yönetimindeki bilgilerinin güncel tutulması ve sadece acil servise başvuran hastaların çalışmaya alınması çalışmamızdaki komplikasyonların daha düşük saptanmasını açıklayabilir. Bunun yanısıra, komplikasyonların çoğunluğunu solunum depresyonu oluşturmasının sebebi ise SE yönetiminde benzodiazepin kullanımının diğer AEİ'lara oranla oldukça fazla sıklıkta ve miktarda kullanılması ile hızlı puşe edilmesi ile açıklanabilir.

İlk basamakta uygulanan benzodiazepinlerin (midazolam ve diazepam) yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendi. Rainbow ve ark.'nın 107 hastada midazolam ve diazepamın etkinliği ve güvenliği ile ilgili yaptığı çalışmada, her iki benzodiazepinin birbirine üstünlüğünün olmadığı görülürken midazolam kullanılan hastalarda apne ve endotrakeal entübasyon oranının anlamlı derecede düşük olduğu görülmüş (143). Buna karşın, McIntyre J ve ark.'nın 229 SE'lu hasta ile yaptığı çalışmada ise midazolam kullanılan hastaların %5'inde solunum depresyonu olduğu görülürken rektal diazepam kullanılan hastaların %6'sında solunum depresyonu geliştiği saptanmış (144). İki grup arasında solunum depresyonu açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (144). Çalışmamızda ise ilk basamakta diazepam uygulanan hastaların %26.7'sinde, midazolam uygulananların ise %34.5'inde

solunum depresyonu görüldü. Bununla birlikte, birinci basamak tedavi uygulandıktan hemen sonra 21 hastada solunum depresyonu olduğu görülürken; bu hastaların %61.9'u diazepam, %38.1'i midazolam sonrası gelişmişti. Hastalara birinci basamakta uygulanan AEİ'lerin arasında solunum depresyonuna neden olmaları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.187$).

İkinci basamakta kullanılan AEİ'nin etkinliği ve güvenliği ile ilgili Kapur ve ark.'nın yaptığı çalışmada LEV, fosfenitoin ve VPA arasında etkinlik ve yan etki açısından herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (141). Buna karşın, Chamberlain ve ark.'nın yaptığı ESETT çalışmasında, her ne kadar etkinlik ve yan etki açısından anlamlı bir farklılık saptanmasa da fosfenitoin alan hastalarda hipotansiyon ve endotrakeal entübasyon oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu; mortalitenin ise LEV alan hastalarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (145). Bizim çalışmamızda ise, ikinci basamakta kullanılan LEV, VPA ve Difenilhidantoin AEİ'leri arasında solunum depresyonuna yol açma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.115$, $p=0.863$ ve $p=0.857$). Çalışmamızdaki sonuçların literatür ile benzer olduğu görüldü.

Midazolam infüzyonu uygulanan hastalarda solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (146, 147, 148). Bu komplikasyonların gelişme sebebi verilen infüzyon hızı ve ilaç miktarı ile ilişkilendirilmiştir (146, 147, 148). Ülkemizde Ozdemir D. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise midazolam infüzyonu alan hastaların hiçbirinde solunum depresyonu, hipotansiyon ve bradikardi gelişmemiştir (149). Kravljanc ve ark. yaptığı çalışmada ise midazolam infüzyonu alan hastaların %1.7'sinde solunum depresyonu olduğu bildirilmiştir (76). Bizim yaptığımız çalışmada ise üçüncü basamak tedavi olarak midazolam infüzyonu başlanan hastalarda solunum depresyonu görülme oranının üçüncü basamak tedavi başlanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.001$). Midazolam infüzyonu alan hastaların refrakter SE olduğu düşünülürse, nöbete hakim olunması için öncesinde birçok benzodiazepin alması ve infüzyon başlanarak dozunun yükseltilmesi solunum depresyonu riskini arttırmıştı.

Status epileptikus tablosu ile acil servise başvuran hastalarda uygulanan benzodiazepinler sonrasında gelişen solunum depresyonu sonucunda endotrakeal entübasyon uygulanmaktadır. Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, solunum depresyonu gelişen tüm hastaların endotrakeal entübasyon (EE) sonrasında çocuk yoğun bakıma yatırıldığı bildirilmiştir (150). Ülkemizden Saz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise solunum depresyonu gelişen 3 hastada EE uygulanmış (12). Çalışmamızda ise, EE uygulanma oranı %47.4 olarak saptanırken, solunum depresyonu gelişen ve BMV uygulanan hastaların %87.9'unda spontan

solunumun geri geldiği EE yapılmadığı görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatüre önemli katkıda bulunmuştur. Benzodiazepine bağlı solunum depresyonu gelişen hastalarda EE oranı literatüre göre daha düşük olmakla birlikte bu hastaların BMV uygulaması sonrasında spontan solunumlarının geri döndüğü ve EE ihtiyaçlarının azaldığını çalışmamız ile göstermiş olduk.

Acil serviste ilk müdahaleleri yapıldıktan sonra SE nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların hastane yatış sürelerini birçok faktör etkilemektedir (yaş, nöbet süresi, komplikasyon vb.) (151, 152). Literatürde Taker ve ark.'nın SE'lu çocuklarda çok merkezli prospektif olarak yaptığı çalışmada çocuk yoğun bakımda ortalama yatış süresi 10 (3-20) gün olduğu görülmüştür (153). Bir başka çalışmada da Sato ve ark.'ı SE nedeni ile hastanede yatan çocukların hastanedeki ortalama yatış süresi 10 (4-19) gün olarak saptamıştır (154). Bizim çalışmamızda ise, hastalarının hastanedeki ortalama yatış süresi 6 (minimum 4 – maksimum 10) gün olarak saptanırken çocuk yoğun bakıma yatan hastaların yoğun bakımca ortalama kalış süresi 4 gün (minimum 2 – maksimum 8) olarak saptandı. Hastaların hastanedeki yatış süreleri literatür ile benzerdi.

Çocuklarda SE sonrasındaki morbidite ve mortalite analizi yapıldığında, literatürde Saz ve ark. 'nın yaptığı ve EPSEP protokolünün kullanıldığı çalışmada hastaların elektrolit ve kan şekerlerinin normal aralıkta olduğu ve hasta popülasyonunda ölüm bildirilmediği görüldü (12). Çalışmadaki hastaların prognozları değerlendirildiğinde ise febril SE hastaların hiçbirinde nörolojik hasar görülmezken, nörolojik hasar bildirilen tüm hastaların akut semptomatik etyolojiye bağlı nöbetlerinin olduğu ve refrakter SE geçirdikleri bildirildi (12). Diğer etyolojilere bağlı görülen refrakter SE'lu 4 hastada ise 1 yıllık izlemde herhangi bir nörolojik defisit bildirilmedi; erken ve gerçekleşmiş SE'lu hastaların hiçbirinde de nörolojik hasar izlenmedi (12). Bunun yanı sıra, Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise SE nedeni ile hastaneye yatırılan 134 hastanın izleminde mortalite oranı %3.0 olarak saptanmıştır (150). Ayrıca, Jafarpour S ve ark.'ının 460 SE hastası ile birlikte yaptığı çalışmada da mortalite oranı %3.8 olarak saptanmış (155). Bizim çalışmamızda da, sadece 2 hasta hastaneye yatış sonrasındaki izleminde öldü ve mortalite oranı %0.7 olarak saptandı. Çalışmamızdaki mortalite oranı literatüre göre daha düşük olarak saptandı. Bunun sebebini hastaların üçüncü basamak çocuk hastanesinde yönetilmesi ve SE tablolarına erken müdahale edilemesi ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; (1) çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hasta verilerinde kayıp yaşanması en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır, (2) Tek merkezli olması nedeni ile de taburcu edilen bazı hastaların takibi yapılamadığından erken ve uzun dönem

prognozları bilinmemektedir, (3) Hastaların status döneminde EEG monitorizasyon kayıtlarının gerçekleştirilmemiş olması nedeniyle protokolde yer alan antiepileptik ilaç uygulamalarının etkinliği sadece klinik nöbet süresinin gözlenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın güçlü yönleri; (1) çalışmamız üçüncü basamak üniversite hastanesinde yapılmış olup ve yapılandırılmış bir kurumsal protokol ile hastaların tedavileri yönetilmiş ve takipleri yapılmıştır, (2) belirgin olarak yüksek hasta sayısı ile son tanımlanan ILAE nöbet sınıflaması ile nöbet semiyolojilerinin sunumu gerçekleştirilmiştir.



6. SONUÇLAR

- Bu çalışma örneklemini 2016-2019 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Acil Servisinde konvülsif nöbet tanısı alan 300 çocuk hastadan oluşmuştur.

I . Demografik Bulgular

1. Çalışma grubu 7 uzamış nöbet olgusu çıkartıldığında 293 pedatrik status epileptikus hastasından oluşmuştur.
2. Çalışmaya alınan hastaların %72.7'sinde en az bir kronik hastalığı olduğu görüldü; epilepsi: %69.0, nörometabolik hastalık : %18.0, intrakraniyal serebral yapısal patolojiler : %10.0 , serebral felç: %2.7.
3. Hastaların %65.3'ü nöbet / epilepsi tanıları ile antiepileptik ilaç kullanmaktaydı.
4. Ortanca nöbet süresi 23 dk (IQR 11 – 63 dk, minimum 5 – maksimum 165 dk) idi.
5. Kronik ilaç kullanımının hastane öncesi nöbet süresi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmazken ($p=0.210$), kronik ilaç kullanan hastalardaki toplam nöbet süresi anlamlı derecede yüksekti.
6. Çalışmaya katılan hastaların geçirdikleri SE'ler sürelerine göre sınıflandırıldığında, hastaların %43.3 erken SE ,%30.0'ı gerçekleşmiş SE, %13.0'ı refrakter SE, %11.3'ü superrefrakter SE ve %2.3'ünün de uzamış nöbet tanısı aldı.
7. Hastalardan kronik hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek refrakter SE saptandı.
8. Hastaların %43.0'ında idiopatik/kriptojenik, %4.0'ında (n=12) “akut semptomatik”, %19.3'ünde (n=58) “remote semptomatik”, %14.3'ünde (n=43) “progresif ensefalopati” ve %19.3'ünde (n=58) de “febril SE” etiyolojisi saptandı.
9. Kronik hastalığı olanlarda remote semptomatik ve progresif ensefalopati etiyolojisine sahip SE'ler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken akut semptomatik ve febril SE etiyolojisine sahip SE'lerin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az sıklıkta olduğu görüldü.
10. Çalışmaya katılan SE'li hastaların ILAE 2017 rehberine göre semiyolojik sınıflandırılmasına göre; nöbetlerin (%69.0) jeneralize motor, %28.3'ü fokal motor , %1.7'si fokal motor olmayan, %0.3'ü fokalden bilateral tonik klonik , %0.3'ü (n=1) jeneralize motor olmayan ve %0.3'ü de başlangıcı bilinmeyen motor nöbeti.

II. Yeni Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokol (YEPSEP) Etkinlik Sonuçları

1. YEPSEP 289 pediatrik status epileptikus hastası üzerinde yürütülmüştür.
2. Birinci basamak tedavide %60.9'u diazepam [%34.9 rektal, %25.7 intravenöz, %0.3 intramuskuler] ve %39.1 midazolam [%38.1 intravenöz, %0.7 intramuskuler, %0.3 nazal] kullanılmıştı.
3. Hastaların %63.0'ünde ikinci basamak tedaviye geçildi. İkinci basamak tedavide %58.2 sıklıkta LEV kullanılırken, %19.0 VPA ve %22.8 sıklıkta da difenilhidantoin kullanılmıştı.
4. Acil serviste SE yönetiminde ikinci basamak tedavi ile hastaların büyük bir kısmında (%85.3) nöbete hakim olunurken %14.7 hastada nöbetin devam etmesi sebebi ile üçüncü basamak tedaviye geçilmişti.
5. Hastaların %5 inde de dördüncü basamak tedaviye geçilmiş ve hastaların %80'inde propofol kullanılırken 3 hastada %20 tiyopental sodyum kullanılmıştı.
6. Hastaların %25.3'ünde komplikasyon gerçekleştiği, bunların %94.7'sini solunum depresyonu, %3.9'unu bradikardi ve %1.3'ünde alerjik reaksiyonun oluşturduğu görüldü.
7. Hastalara komplikasyonlar sonrası %61.8 oranında nazal oksijen tedavisi verilirken %10.5 balon-maske-ventilasyon ve %47.4 de endotrakeal entübasyon uygulanmıştı.
8. Hastaların acil serviste müdahaleleri yapıldıktan sonra %59.3'ü acil serviste izlem yapıp taburcu edilirken %27.7'si servise, %13.0'ı da çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve hastaların 2'si öldü ve mortalite oranı %0.7 saptandı.
9. Acil servisten hastaneye yatırılan hastaların ortalama yatış süresi 6 gün, yoğun bakımda ortalama kalış süresi 4 gündü.
10. Acil serviste SE ile izlenen hastaların %83.7'si izlemde epilepsi tanısı aldı.
11. Hastaların %84.3'ü en az bir AEİ ile taburcu edilirken 47 hastada hiçbir AEİ kullanılmadan taburcu edildiği görüldü.
12. Status epileptikus uygun tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen en önemli pediatrik nörolojik acillerden biridir.
13. Erken ve etkin tedavi ile mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir. Bunun için ise uygun bir tedavi protokolü belirlenmeli ve tüm hastalar protokolde belirlenen tedavi ile yönetilmelidir.
14. YEPSEP 'in etkinliği, prospektif ve randomize kontrollü ve Elektrofizyolojik yönü güçlendirilmiş bir yeni klinik çalışma test edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Louis EK, Cascino GD. Diagnosis of epilepsy and related epileptic disorders. *Epilepsy*. 2016; 15-37
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676.
3. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 28(2): 130-5
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:512.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522.
7. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22:489.
8. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:389.
9. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592.
10. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 696–703.
11. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J. et al. American Epilepsy Society Guideline Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016;16(1): 48–61.
12. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, Gokben S, Tekgul H. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure*. 2011 Mar;20(2):115-8

13. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56:1515.
14. Brophy G M, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck T P, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus, *Neurocrit Care* 2012; 17(1):3-23.
15. Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. *JAMA Neurol* 2018; 75:410.
16. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology* 2015; 84:2304.
17. Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995; 12:213.
18. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007; 48:1652.
19. Wheless JW. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. *Seminars in Pediatric Neurology* 2010; 17(3):190-4
20. Appleton R, Choonara I, Martland T, et al. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000; 83:415.
21. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58:531.
22. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32:429.
23. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006; 47:626.
24. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012; 129:256.
25. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017; 139.
26. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia* 1995; 36:866.
27. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures

- in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36:327.
28. Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* 1992; 33:1051.
 29. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. (Son erişim tarihi, 08 Ağustos 2020)
 30. Hauser AW, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota 1935-84. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
 31. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-4.
 32. Cui W, Kobau R, Zack MM, et al. Seizures in Children and Adolescents Aged 6-17 Years - United States, 2010-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1209.
 33. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071-1080
 34. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834-1842.
 35. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457-462.
 36. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-316
 37. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154-161.
 38. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21-26.
 39. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404-410
 40. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147-2153.
 41. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710-726.
 42. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211-234.
 43. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-390.
 44. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. *Nöroloji*. Ed: Öge EA, *Epilepsi*, 2.Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:279-308.

45. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(8):983-1004
46. Sánchez-Carpintero Abad R, Sanmartí Vilaplana FX, Serratosa Fernández JM. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist* 2007;13(6 Suppl 1):S47-51.
47. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009;15(9):430-8.
48. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett* 2009;453(3):162-5.
49. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1(4):212
50. Paluszkiwicz SM, Martin BS, Huntsman MM. Fragile X syndrome: the GABAergic system and circuit dysfunction. *Dev Neurosci.* 2011;33(5):349-64. doi: 10.1159/000329420.
51. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, etiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:533-43
52. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71(1):1
53. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19:571–597.
54. Luat AF, Kamat D, Sivaswamy L. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood, and adolescence. *Pediatr Ann* 2015;44:e18–e23.
55. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Res* 2015;114:2–12.
56. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:988–993.
57. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, et al. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia* 1998;39:660–663.
58. Striano S, Capovilla G, Sofia V, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 5):15–19.
59. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338:970.
60. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:683.
61. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela A-L, Koivikko M. Treatment

- delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology* 2005; 25;65(8):1316-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000180959.31355.92.
62. Carl E. Stafstrom (2014). The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians. *Pediatrics in Review* Vol. 19 No. 10.
 63. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med* 1990; 322:1781.
 64. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 Suppl 1:S37.
 65. Coulter DA. Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 1:S23.
 66. Macdonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 1:S9.
 67. Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy findings after focal status epilepticus. *Epilepsia* 1995; 36:946.
 68. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999; 52:1021.
 69. Zhang T, Ma J. Focal Status Epilepticus-Related Unilateral Brain Edema: Magnetic Resonance Imaging Study of Children in Southwest China. *Pediatr Neurol* 2019; 92:60.
 70. Inoue S. [A clinical study on neuron-specific enolase activities in cerebrospinal fluid of neonates]. *No To Hattatsu* 1992; 24:548.
 71. DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, et al. Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37:606.
 72. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, et al. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology* 1998; 50:1388.
 73. DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, et al. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology* 1999; 52:746.
 74. Doose H, Völzke E. Petit mal status in early childhood and dementia. *Neuropadiatrie* 1979; 10:10.
 75. Pakalnis A, Paolicchi J, Gilles E. Psychogenic status epilepticus in children: psychiatric and other risk factors. *Neurology* 2000; 54:969.
 76. Kravljanac R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 Sep;19(5):584-90. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.05.007

77. Shinnar S, Pellock JM, Moshé SL, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38:907.
78. Crawshaw AA, Cock HR. Medical management of status epilepticus: Emergency room to intensive care unit. *Seizure*. 2020;75:145-152. doi:10.1016/j.seizure.2019.10.006
79. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*. 2014;23(2):87-97. doi:10.1016/j.seizure.2013.10.004.
80. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus—an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Jun;14(6):452. doi: 10.1007/s11910-014-0452-x.
81. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368:222.
82. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007; 48:1652.
83. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98:216.
84. Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, et al. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsia* 1999; 40:1832.
85. Novak G, Maytal J, Alshansky A, Ascher C. Risk factors for status epilepticus in children with symptomatic epilepsy. *Neurology* 1997; 49:533.
86. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45:618.
87. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010; 74:636.
88. Ferraro TN, Golden GT, Smith GG, Berrettini WH. Differential susceptibility to seizures induced by systemic kainic acid treatment in mature DBA/2J and C57BL/6J mice. *Epilepsia* 1995; 36:301.
89. Schauwecker PE, Steward O. Genetic determinants of susceptibility to excitotoxic cell death: implications for gene targeting approaches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:4103.
90. Corey LA, Pellock JM, Boggs JG, et al. Evidence for a genetic predisposition for status

epilepticus. *Neurology* 1998; 50:558.

91. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011; 52:1956.
92. van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010; 51:1323.
93. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics* 2017; 48:5.
94. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs), and related conditions. *Epilepsia* 2018; 59:739.
95. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)--The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015; 47:17.
96. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006; 67:1542.
97. Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, et al. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia* 2006; 47:1504.
98. Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol* 2006; 63:1750.
99. Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, et al. Electrographic seizures in pediatric ICU patients: cohort study of risk factors and mortality. *Neurology* 2013; 81:383.
100. Fung FW, Jacobowitz M, Vala L, et al. Electroencephalographic seizures in critically ill children: Management and adverse events. *Epilepsia* 2019; 60:2095.
101. Yoong M, Madari R, Martinos M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the follow-up of children with convulsive status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:328.
102. Appleton R, Choonara I, Martland T, et al. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000; 83:415.
103. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic

convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1:CD001905.

104. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1652.
105. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, et al. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1584.
106. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393:2135.
107. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019; 393:2125.
108. İşgüder R, Güzel O, Ceylan G, et al. A Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children. *J Child Neurol* 2016; 31:1120.
109. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008; 38:377.
110. Reiter PD, Huff AD, Knupp KG, Valuck RJ. Intravenous levetiracetam in the management of acute seizures in children. *Pediatr Neurol* 2010; 43:117.
111. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14:215.
112. Kim JS, Lee JH, Ryu HW, et al. Effectiveness of intravenous levetiracetam as an adjunctive treatment in pediatric refractory status epilepticus. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30:525.
113. Koul R, Deleu D. Subtherapeutic free phenytoin levels following fosphenytoin therapy in status epilepticus. *Neurology* 2002; 58:147.
114. Wills B, Erickson T. Chemically induced seizures. *Clin Lab Med* 2006; 26:185.
115. Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med* 1988; 17:135.
116. Blake KV, Massey KL, Hendeles L, et al. Relative efficacy of phenytoin and phenobarbital for the prevention of theophylline-induced seizures in mice. *Ann Emerg Med* 1988; 17:1024.
117. Donn SM, Grasela TH, Goldstein GW. Safety of a higher loading dose of phenobarbital in the term newborn. *Pediatrics* 1985; 75:1061.

118. Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000; 54:2188.
119. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory Status Epilepticus in Children: Intention to Treat With Continuous Infusions of Midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:968.
120. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Pérez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993; 21:991.
121. Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999; 27:1982.
122. Hanley DF, Kross JF. Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Clin Ther* 1998; 20:1093.
123. Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22:239.
124. Papavasiliou AS, Kotsalis C, Paraskevoulakos E, et al. Intravenous midazolam in convulsive status epilepticus in children with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14:661.
125. Hertzog JH, Dalton HJ, Anderson BD, et al. Prospective evaluation of propofol anesthesia in the pediatric intensive care unit for elective oncology procedures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatrics* 2000; 106:742.
126. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:380.
127. Harrison AM, Lugo RA, Schunk JE. Treatment of convulsive status epilepticus with propofol: case report. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:420.
128. Tobias JD. The use of propofol to treat status epilepticus in a nine-month-old female patient. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14:248.
129. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998; 50:301.
130. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, et al. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000; 46:577.
131. van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005; 65:591.
132. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2013; 54:1498.
133. Cobo NH, Sankar R, Murata KK, et al. The ketogenic diet as broad-spectrum treatment

for super-refractory pediatric status epilepticus: challenges in implementation in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Child Neurol* 2015; 30:259.

134. O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014; 50:101.
135. Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, et al. The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care* 2011; 15:519.
136. Fernandez IS, Vendrame M, Kapur K, Khelm J, Uysal S, Gedik M, An S. Comprasion of pediatric with status epilepticus lasting 5-29 min versus ≥ 30 min. *Epilepsy and Behavior* 2014;37, 1-6
137. Halawa E, Diraz I, Ahmed D, Shaheen H. Predictors of outcome of convulsive status epilepticus among an Egyptian pediatric tertiary hospital. *Journal of Child Neurology* 2015 Vol 30 (13):1736-1742.
138. Freilich ER, Zelleke T, Gaillard WD. Identification and evaluation of the child in status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 144-9
139. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):164-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02070.x.
140. Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989 Mar;83(3):323-31
141. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N, Connor JT, Silbergleit R; NETT and PECARN Investigators. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.doi: 10.1056/NEJMoa1905795.
142. Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev*. 2019 Apr;41(4):359-366. doi: 10.1016/j.braindev.2018.11.011. Epub 2018 Dec 7.
143. Rainbow J, Browne GJ, Lam LT. Controlling seizures in the prehospital setting: diazepam or midazolam? *J Paediatr Child Health*. 2002 Dec;38(6):582-6. doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00046.x. PMID: 12410871.
144. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton RE, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*

2005;366(9481):205-10.

145. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, Rogers A, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Bleck TP, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain NB, Underwood E, Connor JT, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5.
146. Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory general-ized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994; 44:1837-40
147. KumarA, BleckTP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20:483-8
148. Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997; 76:445-8.
149. Ozdemir D, Gulez P, Uran N, Yendur G, Kavakli T, Aydin A. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2005 Mar;14(2):129-32. doi: 10.1016/j.seizure.2004.12.005.
150. Lu WY, Weng WC, Wong LC, Lee WT. The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsy Behav*. 2018 Sep;86:66-71. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.029.
151. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, Novy J, Faouzi M, Marchi NA, Dworetzky BA, Rossetti AO. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1650-1659. doi: 10.1212/WNL.0000000000003224.
152. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):205-10. doi: 10.1001/archneur.59.2.205.
153. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, Brenton JN, Carpenter JL, Gaillard WD, Glauser TA, Goldstein J, Helseth AR, Jackson MC, Kapur K, Mikati MA, Peariso K, Wainwright MS, Wilfong AA, Williams K, Loddenkemper T; Pediatric Status Epilepticus Research Group. Refractory Status Epilepticus in Children: Intention to Treat With Continuous Infusions of Midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Oct;17(10):968-975. doi: 10.1097/PCC.0000000000000900.
154. Sato K, Arai N, Takeuchi S. Status epilepticus severity score as a predictor for the

length of stay at hospital for acute-phase treatment in convulsive status epilepticus. *J Clin Neurosci*. 2020 May;75:128-133. doi: 10.1016/j.jocn.2020.03.004.

155. Jafarpour S, Hodgeman RM, De Marchi Capeletto C, de Lima MTA, Kapur K, Tasker RC, Loddenkemper T. New-Onset Status Epilepticus in Pediatric Patients: Causes, Characteristics, and Outcomes. *Pediatr Neurol*. 2018 Mar;80:61-69. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.016.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 07/08/2020-E.194757

1545



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : 20-8T/30

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " Ege Üniversitesi Çocuk Acil Serviste Status Epileptikus'un Departmental Protokol (Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü/Epsep) İle Yönetimi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz Onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek **kurum iznini gösterir belgenin (daha önce sunulmamış ise)** alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir
örneği elden gönderilecektir)

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 311 21 10 Faks No: +90 (232) 339 90 90
E-Posta: İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Halide TATAR
Unvan: Şef

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TİBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ege Üniversitesi Çocuk Acil Serviste Status Epileptikus'un Departmental Protokol (Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü/Epsep) İle Yönetimi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hasan TEKĞÜL
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Benay TURAN, Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN, Prof. Dr. Gül AKTAN Prof. Dr. Eylem Ulaşmaz, Prof. Dr. Bülent KARAPINAR, Doç. Dr. Sanem KESKİN YILMAZ, Doç. Dr. Hepsen Mine SERİN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-
	BİLGİLENDİRME FORMU	-
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 20-8T/30	Tarih: 05.08.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TİBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Tolga AKŞİT (Başkan Yardımcısı)	Antrenörlük Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Prof. Dr. Güzide AKSU	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Sayfa
			1/2

Ek 2: Olgu Rapor Formu

EGE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ACİL SERVİSTE STATUS EPİLEPTİKUS'UN DEPARTMENTAL PROTOKOL (EGE PEDIATRİK STATUS EPİLEPTİKUS PROTOKOLÜ/EPSEP) İLE YÖNETİMİ

Tarih:

OLGU RAPOR FORMU

1) Yaş:

2) Cinsiyet :

☐ Kız

☐ Erkek

3) Başvuru zamanı:

☐ Mesai içi

☐ Mesai dışı (nöbet)

4)başvuru yılı:

5) Acil servise başvuru öncesi konvulziyon geçirme süresi (dk):

6)Acil serviste toplam konvulziyon süresi (dk) :

7)geçirilen nöbet süresine göre Status Epilepticus Sınıflaması :

☐ Uzamış nöbet (2-5 dk)

☐ erken SE (5-20 dk)

☐ Gerçekleşmiş olan SE (20-40 dk)

☐ Refrakter SE (>40-60 dk)

☐ Supra refrakter SE (>60 dk)

8) Acil servisteki vital bulguları :

☐ Vücut Sıcaklığı:

☐ Kardiyak Nabız (/dk):

☐ Solunum Sayısı (/dk):

☐ Kan Basıncı (mmHg):

☐ Glaskow Koma Skalası :

9) Kronik hastalık var mı ?

☐ Evet

☐ Hayır

10) Konvulziyon tipi ?

☐ Febril

☐ Afebril

11) Etiyoloji sınıflaması :

☐ İdiopathic/cryptogenic

☐acute symptomatic

☐ Remote symptomatic

☐progressive encephalopathy

☐ Febrile SE

12) Semiyolojinin ILAE-2017 Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi

☐ Fokal motor

☐ Fokal non-motor

☐ Fokalden bilateral tonik klonik

☐ Jeneralize motor

☐ Jeneralize non-motor

13) Step I tedavi protokolü :

- ☐ midazolam (iv/im/nasal/bukkal)
 - ☐ 0.1 mg/kg
 - ☐ 0.05mg/kg
- ☐ Diazepam (iv/im)
 - ☐ 0.1 mg/kg
 - ☐ 0.2mg/kg
 - ☐ 0.3mg/kg
- ☐ Rektal diazepam

14) Step II tedavi protokolü :

- ☐ Levatirasetam (30-60 mg/kg)mg/kg
- ☐ Na valproat (20-30 mg/kg)mg/kg
- ☐ Fenitoin 15-20 mg/kgmg/kg

15)Step II tedavi protokolündeki ilaçlardan 2.ilâç kullanıldı mı ? ☐ evet ☐hayır

16)Step II tedavi protokolünden seçilen 2.ilâç ve dozu ? ☐ VLP mg/kg ☐fenitoinmg/kg

17) ilâç kan düzeyi bakıldı mı ?ng/ml

18) step III tedavi protokolü :

- ☐ Midazolam infüzyonu (..... mg/kg/saat)
- ☐ Uygulanan maksimum doz

19) Genel anestezi indüksiyonu gerekli oldu mu ? ☐ Evet ☐ Hayır

20) Step IV tedavi protokolü :

- ☐ Tiopental (.....mg/kg)
- ☐ Propofol(.....mg/kg)

21) Kullanılan ilaca bağlı gelişen komplikasyon ?

- ☐ Yok ☐ Bradikardi ☐ Solunum depresyonu ☐ Alerjik reaksiyon ☐ Hipotansiyon
- ☐ Aritmi ☐ Diğer (.....)

22)Acil serviste yapılan girişimler

- ☐ ambu ile oksijen desteği
- ☐ Entubasyon
- ☐ Entubasyon gerekli oldu ise statusun kaçınıcı dakikasında gerçekleşti ?
- ☐ Kardiyopulmoner resusitasyon
- ☐ İnotrop kullanımı
- ☐ Sıvı yükleme

23)Acil serviste izlem süresi (saat) :

24)Sonuç :

- ☐ Servise yatış
- ☐ Yoğun bakıma yatış
- ☐ Taburcu
- ☐ Exitus

25)Hastanede yatış süresi (gün):

26)erken dönem prognostik değerlendirme :

- ☐ Yoğun bakımda kalış süresi?
- ☐ Kaç antiepileptik ilaç kullanıldı?
- ☐ Kaç ilaç ile çıkıldı ?
- ☐ Nöroloji konsültasyonu ile izlemde epilepsi tanısı aldı mı ?

Ek 3: Tez Benzeşim Raporu

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 06/11/2020-E.288629



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu



Sayı : 71437136-806.01.03
Konu : Dr. Benay TURAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 04/11/2020 tarihli ve 285337 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Benay TURAN'ın "Çocuk Acil Serviste Konvülsif Status Epileptikus'un Yönetimi: Ege Pediatrik Status Epileptikus Protokolü (EPSEP)" konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programı'nda incelenmiştir. Tez savunma sınavına girmesi Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Cemil GÜRGÜN
Dekan

Ek: 1 adet yazı örneği

Dağıtım:
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Sayın Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Üniversite Cad. No:9 35100 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 390 39 55 Faks No: +90 (232) 388 11 15
E-Posta: tipasistan@mail.ege.edu.tr İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Sibel DEMİRDALİÇ
Unvan: Bilgisayar İşletmeni
Telefon No: 3903954

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÇOCUK ACİL SERVİSTE KONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS'UN YÖNETİMİ: EGE PEDIATRİK STATUS EPİLEPTİKUS PROTOKOLÜ (EPSEP)

ORIJİNALLIK RAPORU

%5	%4	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Semra HIZ KURUL. "New Diagnostic Approaches in Childhood Epilepsy: What Has Been Changed with Genetic Advances?: Review", Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2016 Yayın	<%1
3	incsos.org İnternet Kaynağı	<%1
4	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	tkb.dergisi.org İnternet Kaynağı	<%1

7	www.guncelpediatric.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	ulusalkanser.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
11	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	Olga D. Taraschenko. "18-Methoxycoronaridine: a potential new treatment for obesity in rats?", Psychopharmacology, 12/2008 Yayın	<% 1
14	moam.info İnternet Kaynağı	<% 1
15	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

17	ebeargekongresi.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Riga Stradins University Öğrenci Ödevi	<% 1
21	www.cayd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
24	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
27	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	

		<% 1
29	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
30	www.ebeargekongresi.com İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.adanasm.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
35	analesdepediatria.elsevier.es İnternet Kaynağı	<% 1
36	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.norokongre2019.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	www.floradergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
	www.upek2014.org	

39	İnternet Kaynağı	<% 1
40	Submitted to GATA Öğrenci Ödevi	<% 1
41	www.kbb.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
42	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
43	jarem.org İnternet Kaynağı	<% 1
44	algoloji.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.ofthalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
47	GÜZEL ŞENEL, Işıl, KİBAR, Ayşe Esin and VİDİNLİSAN, Sadi. "Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi", TUBİTAK, 2011. Yayın	<% 1
48	open.library.ubc.ca İnternet Kaynağı	<% 1
49	patentscope.wipo.int	

	İnternet Kaynağı	<%1
50	ihslc.mehmetakif.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
51	Benson, Leslie A., Heather Olson, and Mark P. Gorman. "Evaluation and Treatment of Autoimmune Neurologic Disorders in the Pediatric Intensive Care Unit", Seminars in Pediatric Neurology, 2014. Yayın	<%1
Alıntıları çıkart Bibliyografyayı Çıkart	Kapat Üzerinde	Eşleşmeleri çıkar < 5 words