

MULTİDİSİPLİNER STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİ
PROTOKOLÜ ÇALIŞTAYI

08.04.2016

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE STATUS
EPİLEPTİKUS HASTALARINA YAKLAŞIM
(TANI-TAKİP-ETİYOLOJİK İNCELEMELER)**

Prof. Dr. Sema SALTİK

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA STATUS EPİLEPTİKUS (SE)

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Risk faktörleri
- Sınıflandırma
- Etiyoloji
- Komplikasyonlar
- Prognoz

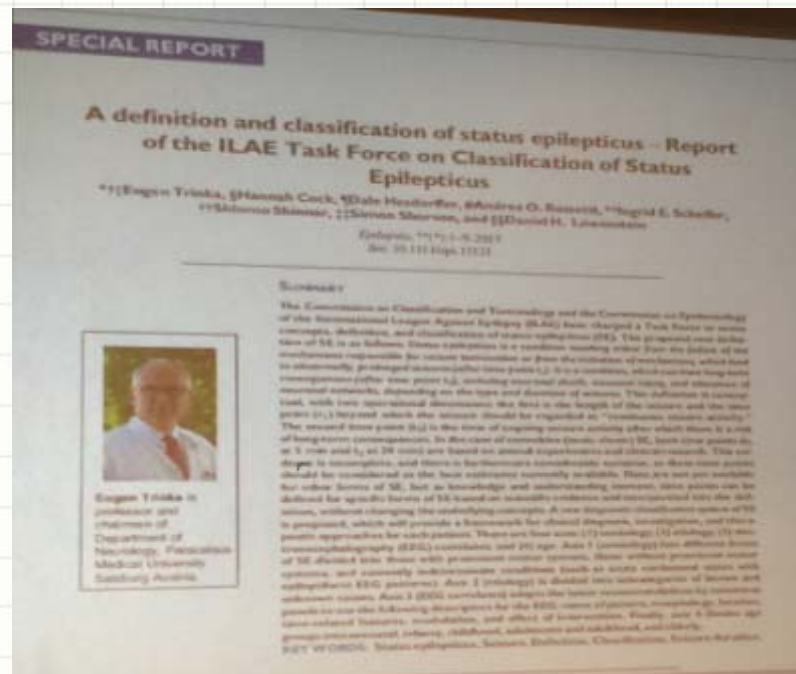
Epilepsia,54(Suppl.6):11–13,2013

doi:10.1111/epi.12265

STATUS EPILEPTICUS 2013

The London-Innsbruck Status Epilepticus Colloquia 2007–2011, and the main advances in the topic of status epilepticus over this period

*Simon Shorvon and†Eugen Trinka



The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures 9-11 April 2015, Imperial College, London

31st IEC Epilepsy congress- Istanbul 2015

SE - Hikaye

Daha önce yapılan Tanım ve Sınıflandırmalar
(ILAE bağılı gruplar)

İlk kez 1964 yılında geliştirildi →1970 yılında onaylandı

TANIM

... sabit ve devamlı bir epileptik duruma yol açacak
uzunlukta süren veya sık tekrarlayan nöbet

SINIFLANDIRMA

Parsiyel (örn: Jacksonian)

Jeneralize (örn: absans, tonik-klonik)

Unilateral (örn: hemiklonik)

SE - Hikaye

Daha önce yapılan Tanım ve Sınıflandırmalar (ILAE)

1981 yılında;

TANIM

ataklar arasında düzelmelerin meydana gelmediği
uzunlukta süren veya sık tekrarlayan nöbet

SINIFLANDIRMA

Parsiyel (örn: Jacksonian)

Jeneralize (örn: absans, tonik-klonik

«Epilepsia Partialis Continua»

SE - Hikaye

Daha önce yapılan Tanım ve Sınıflandırmalar (ILAE)

*2001 yılında / 2005 yılında

Jeneralize SE

1. Jeneralize tonik-klonik SE
2. Klonik SE
3. Absans SE
4. Tonik SE
5. Miyoklonik SE

Fokal SE

1. «Epilepsia Partialis Continua»
2. Aura continua
3. Limbik SE
3. Hemipareziyle birlikte hemikonvulsif SE

SE- Tanım

Bir nöbetin aynı tip nöbeti gösteren hastaların çoğunda durduğu sürede durmaması veya santral sinir sisteminin interiktal dönemde düzelmediği, tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğu bir durumdur.

SE- Tanım

Status epileptikus; epileptik tek nöbet aktivitesinin 30 ??? dakikadan daha uzun sürmesi veya iki ve daha fazla nöbetin aralarında hasta bilinci açılmadan seriler halinde gelmesidir.

Epilepsy Foundation of America. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. Aug 18 1993;270(7):854-9.

SE Tanım

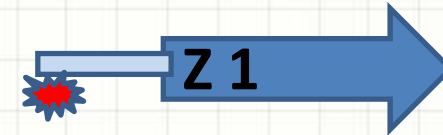


Hem nöbeti durdurmakla sorumlu mekanizmaların yetersizliği,

Hem de nöbetin anormal olarak uzamasına yol açan mekanizmaların başlaması

sonucunda görülen bir nörolojik durumdur.

(Z1) zaman
noktasından sonra



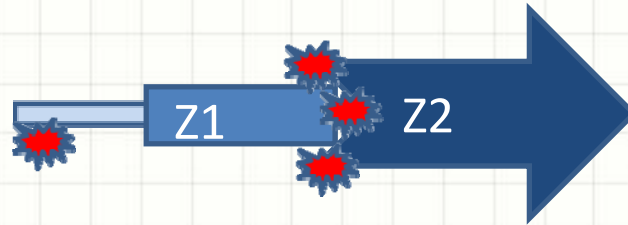
SE Tanım

Nöbetin tipine ve süresine bağı olarak

uzun dönem sonuçların görüldüğü nörolojik durum

- Hücre ölümü
- Hücre zedelenmesi
- Nöronal ağda hasar

(Z 2) zaman
noktasından sonra



SE tanım

Kavramlara dayalı tanım

- 2 eylemsel ölçüm
 - (Z1)
 - (Z2)



SE Tanım

SE Tipi	Zaman (Z1): Devamlı nöbet aktivitesine yol açması muhtemel zamana kadar olan nöbet süresi	Zaman (Z2) ; sonrasında nöbetin muhtemel uzun dönem sonuçlarının görüldüğü zamana kadar geçen süre
Tonik-klonik SE	5 dakika	30 dakika altında
Şuur bozukluğuyla SE	10 dakika	30-60 dakika
Absans SE	2 dakika	bilinmiyor

Tedaviye başlama zamanı

Z1= tedaviye başlamak için en erken zaman

Z2= SE' un uzun dönem sorunlarını önlemek için SE'un kontrol altına alınması gereken zamana kadar geçensüre

Konvulsif SE 'da Klinik Seyir

- Evre 1

Erken dönem SE
SE uyarıcısı, SE başlangıcı

5-10 dak.

- Evre 2

Yerleşik SE

10-30 dak

- Evre 3

Dirençli SE
evre 1 ,2 tedavilerine rağmen
devam eden; subtil

30-60 dak.

- Evre 4

Super-dirençli SE
Anestetiklerle tedaviye rağmen
devam eden SE > 24 saat

> 24 saat

Konvulsif SE 'da Klinik Seyir

Evre 1

5-10 dak

Erken dönem SE

İlk tedavi
başlama (BZD)

Evre 2

10-30 dak

Yerleşik SE

Benzodiazepine
yanıt vermeyen

Evre 3

30-60 dak

Dirençli SE

Benzodiazepin ve
AE ilaç veya
ilaçlara yanıt
vermeyen

Evre 4

> 24 saat

Super-dirençli SE

Anestetiklerle
tedaviye rağmen
devam eden SE >
24 saat

Epidemiyoloji

- Çocukluk çağında SE insidansı
*yılda 17-23 epizod/ 100.000
- Yaşla değişir (En yüksek insidans ilk 1 yaşta)

Epilepsi tanılı çocuklarda SE oranı %1.3 – 16

SE öncesinde epileptik nöbet öyküsü oranı : % 32 (erişkinde % 48)

[*Chin RF, et al. Lancet 2006;](#)

[*Raspall-Chaure M, et al. Epilepsia 2007](#)

Epidemiyoloji

- 1 yaş altındaki epilepsi tanılı çocukların % 70' inde SE ilk bulgu
- Epilepsi tanılı çocukların % 20' sinde 5 yıl içinde SE gelişir
- Febril nöbet tanılı çocukların % 5' inde SE gelişir.

Risk faktörleri

Epilepsili çocukların % 10-20 'sinde en az 1 SE epizodu

Epilepsili çocukların % 12' sinde ilk epileptik nöbet SE

Parsiyel nöbetleri olan epilepsili çocuklarda

parsiyel nöbetler kümeler halinde ise (%47)

parsiyel nöbetleri kümeler halinde olmayan (%13)

çocuklara göre SE gelişme riski daha yüksek

SE Risk Faktörleri (bağımsız)

- SE öyküsünün varlığı
- Semptomatik etiyoloji
- Nöbet başlangıcının erken yaş olması
(1 yaş veya altı)

Risk faktörlerini bilmek hastaya yaklaşım açısından önemlidir. Erişkinlerde RF leri medikal komorbidite ile ilişkili. Bu faktörler çocuklara uygulanamaz çocuklarda daha farklıdır.

Çocuklarda SE Risk faktörleri

- Çoklu ilaç kullanımı, sık AEİ değişimi
- AEİ kesimi
- EEG' de fokal zemin aktivitesi bozukluğu
- Nöromotor gerilik
- EEG' de jeneralize zemin aktivitesi bozukluğu
- Sekonder jeneralize fokal nöbetler
- İlk nöbet SE olması
- Nöro-görüntülemelerde jeneralize anormallik
- SE öyküsü
- Erken yaşta nöbetlerin başlaması
- Lezyoner/ metabolik etiyoloji

*Değişkenlik gösterebilir
5 – 30 dak sürede fark yok

SE Sınıflandırılması

SE' lu hastaların en azından ½ si epilepsi /epileptik sendrom değil

SE sınıflandırılmasının yapılabilmesi için öncelikle her hastayı değerlendirmek için bazı eksenler kullanılır

1970 yılı

1. klinik nöbet tipi
2. EEG iktal, interiktal bulguları
3. anatomik substrat
4. etiyoloji
5. yaş

1981 yılı

1. nöbet tipi
2. EEG iktal, interiktal bulguları

2015 yılı 4 eksen

*SE Sınıflandırılması (2015)

Eksen 1. Semiyoloji

Eksen 2. EEG

Eksen 3. Etiyoloji

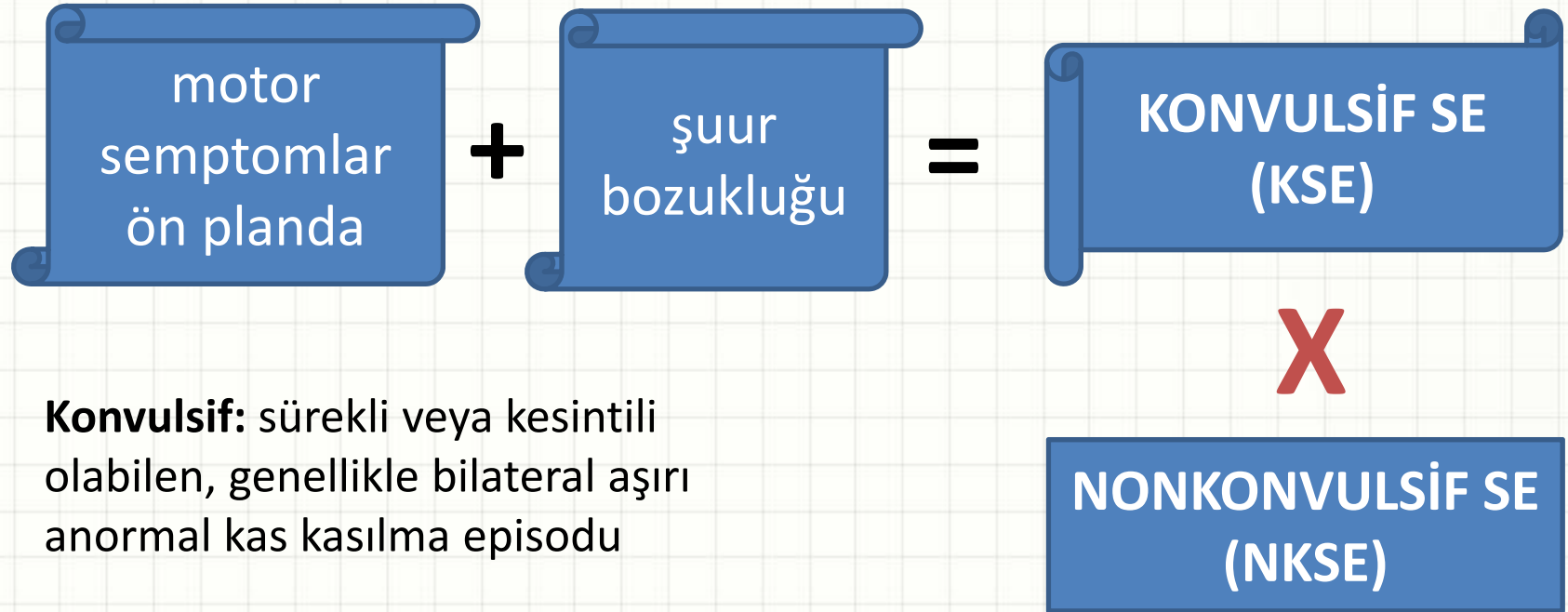
Eksen 4. Yaş

TANI – TETKİK - TEDAVİ

*Her bir hasta için

Eksen 1- Semiyoloji

1. Ön planda motor semptomlar : var / yok
2. Şuur bozukluğunun derecesi (kalitatif veya kantitatif)



Konvulsif: sürekli veya kesintili olabilen, genellikle bilateral aşırı anormal kas kasılma episodü

A) Motor Semptomlar Ön Planda ise;

A.1 Konvulsif SE (KSE = tonik–klonic SE)

A.1.a. Jeneralize KSE

A.1.b. Fokal başlangıç → bilateral KSE

A.1.c. Fokal / jeneralize bilinmeyen

A.4 Tonik status

A5. Hiperkinetik status

A.2 Miyoklonik SE

A.2.a. Koma ile

A.2.b. Koma görülmeksizin

A.3 Fokal motor

A.3.a. Tekrarlayan fokal motor nöbetler (Jacksonian)

A.3.b. 'Epilepsia partialis continua' (EPC)

A.3.c. Adversif status

A.3.d. Okuloklonik status

A.3.e. İktal parezi (örn., fokal inhibitör SE)

B) Motor Semptomlar Ön Planda Değilse; (= Nonkonvulsif SE, NKSE)

B.1 Koma ile NKSE (“subtle” SE)

B.2 Koma görülmeksizin NKSE

B.2.a. Jeneralize

B.2.a.a Tipik absans status

B.2.a.b Atipik absans status

B.2.a.c Miyoklonik absans status

B.2.b. Fokal

B.2.b.a Şuur bozukluğu olmadan (aura continua, with autonomic, sensory, visual, olfactory, gustatory, emotional/ psychic/experiential, or auditory symptoms)

B.2.b.b Afazik status

B.2.b.c Şuur bozukluğu ile birlikte

B.2.c .Fokal/ jeneralize olduğu bilinmeyen

B.2.c.a Otonomik SE

Eksen 2 - * SE Etiyolojisi

✓ Bilinen (= Semptomatik)

- ✓ Akut (örn., inme, intoksikasyon, ensefalit...)
- ✓ Uzak (örn., posttravmatik, postensefalitik, inme sonrası...)
- ✓ Progresif (örn., beyin tm, Lafora hastalığı ve diğer PME...)
- ✓ Tanımlanan elektroklinik sendromlarda SE

✓ Bilinmeyen (= Kriptojenik)

X

Genetik
İdiyopatik

* 2010; ILAE sınıflandırma komisyonu

SE Etiyoloji

- Akut semptomatik (%35)
- Kriptojenik /idiyopatik (%30)
- Uzak semptomatik (%10-15)
- Progressif ensefalopati (%5)

- Febril (% 25)

YAŞ İLE İLİŞKİLİ

Küçük çocuklarda ; akut semptomatik ve febril

Büyük çocuklarda ; uzak semptomatik ve kriptojenik

SE Etiyoloji

- Kullanılan sınıflandırma sistemine
- sosyo ekonomik-kültürel durum

İran

1. Febril SE (%51 en sık)
2. AEİ kesimi

Hindistan (Gelişmekte olan ülke)

- * Akut Semptomatik SE (en sık)
 - * SSS inf
 - vasküler
 - akut metabolik

AEİ kullanımına uyumsuzluk (2. sıklık)
Febril nöbetler yok.

Tunus ve Suudi Arabistan

Akut semptomatik + Febril SE (%80)
Uzak semptomatik nadir

Kenya

1. Enfeksiyonlar % 71
(malarya, febril, SSS inf.)

SE Etiyoloji- Gelişmiş Ülkeler

Montreal (10 yıllık)

epilepsi (%32)
Febril nöbetler (% 13.6)
Meningit (%13)
Ensefalit (%13)

Londra

Febril SE (%32)
Akut ve uzak semptomatik (%17).
İdiyopatik (%10)

İngiltere

Febril SE (%34)of cases.
Uzak semptomatik (%28)
Akut semptomatik (%18)
(SSS inf, travma, anoksi)

USA

Uzak semptomatik (% 35.7)
Akut semptomatik (%26)
Febril SE (% 10.4)

Etiyoloji

Etiological classification of patients with status epilepticus

Non-progressive neurological disorder	% 30.4
Hypoxic ischemic encephalopathy	% 10.7
Central nervous system malformations	% 8.9
Trauma (more than 1 week before)	% 3.6
Genetic syndrome	% 3.6
Intrauterine infections	% 1.8
Congenital hydrocephaly	% 1.8
Progressive neurological disorder†	% 8.9
Idiopathic/cryptogenic	% 33.9
Febrile	% 19.6
Acute symptomatic	% 7.1

Akut Semptomatik nedenler

- SSS infeksiyonu—menenjit, ensefalit
- Akut anoksik hasar
- Metabolik (hipoglisemi, yenidoğan metab hast, elektrolit bozukluğu),
- SSS travma/ kanama/ tümör
- İlaç, intoksikasyon, zehirlenme
- YD HİE
- İlk atak SE (öz. le febril)
- Epilepsi tanılı çocuklarda SE
- Konjenital beyin malformasyonu.

Pediatric Refractory KSE Etiyolojisi

- 105 olgu (54 erkek) ; 5.6 (\pm 5.3) yaş

% 66 olguda öncesinde gelişim geriliği, zihinsel bozukluk, epilepsi hikayesi (+)

AKUT NEDENLER

- Sistemik enfeksiyon (25.7%),
- Nedeni bulunamayan ateş (18%),
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu (8.6%),
- Travmatik beyin hasarı (5.7%),
- Akut hipoksik iskemik ensefalopati (4.8%),
- AEİ uyumsuzluğu (2.9%),
- Elektrolit bozukluğu (2%).
- Bilinmeyen (22%)

Results from the Pediatric Status Epilepticus Research Group
Neurology April 8, 2014

Febril infeksiyon ilişkili epilepsi sendromu

'Febrile infection-related epilepsy syndrome' (FIRES);

Prodromal febril hastalık durumunda Dirençli SE

(diğer isimler yeni başlangıç dirençli SE ve

dirençli tekrarlayıcı parsiyel nöbetlerle seyreden akut ensefalit)

- Mekanizma bilinmiyor
- Enfeksiyon ajanı gn.le ayırtedilemiyor
- Otoimmün / paraneoplastik
- İmmunomodulator tedaviden fayda (IVIg, steroid, plazmaferez, rituximab..)

SE Nedenleri

Sık Nedenler	Tüm olgu serileri (1990-2010) %
İlaç azaltılması, kesimi	10-20
Serebrovasküler hastalıklar	10-40
Akut SSS infeksiyonu	0-10
Akut SSS anoksisi	5-10
İlaç/ toksin/metabolik	10-25
Kafa travması	5-10
Serebral tümör	0-10
Kriptojenik/ idiyopatik	5-15
Sık Olmayan nedenler	< 5

SE nedenleri

- Tedavi edilebilir, geri dönüşümlü etiyolojileri tanımak önemli
- İnfeksiyon
- Otoimmün
- Toksik
- Metabolik
- Epileptik

SE Nedenleri

Sık Olmayan Nedenler

Tıbbi yazında (1998- 2008 yılları arasında) 513 olgu sunumu veya olgu serilerinin incelenmesi ile 181 neden belirlendi ve toplam 5 kategoriye ayrıldı

- İlaç, metabolik, toksin
- Genetik veya kromozomal
- İnflamatuvar veya immunolojik
- İnfeksiyonlar
- Mitokondrial hastalıklar

Metabolik

Piridoksin bağımlı epilepsi

Mitochondrial myopathy, MELAS,

(L-arginin infüzyonu SE için)

Wilson

Adrenolökodistrofi

Mitokondrial polimeraz g geninde mutasyon

Pirimidin defektleri (öz. Le b-üroidopropionaz eksikliği)

Genetik

- İkiz çalışmaları SE' de genetik yatkınlığı gösterir
- Bazı genetik sendromlarda SE' a eğilim (Dravet sendromu, Angelmann sendromu, Down sendrom, GEFS+)
- Wolf-Hirschhorn (4p-) sendrom,
- Ring chromosome 14,
- Ring chromosome 20,
- Monosomy 1p36,
- Kromozom 15 inversiyon-duplikasyon.

Eksen 3 – EEG

SE için kanıta dayalı bir EEG ölçütü yoktur

*EEG paternlerini tanımlamak için önerilen terminoloji

*Kaplan PW. Epilepsia **2007**

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2012**

Beniczky S. ve ark. Epilepsia **2013**

Hirsch LJ. ve ark. J Clin Neurophysiol **2013**

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2013**

Eksen 3 – EEG

SE için kanıta dayalı bir EEG ölçütü yoktur

*EEG paternlerini tanımlamak için önerilen terminoloji

EEG PATERNİNİN

1- LOKASYONU

- Jeneralize (bilat. senkron paternler dahil)
- Lateralize
- Bilateral bağımsız
- Multifokal

*Kaplan PW. Epilepsia 2007

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2012**

Beniczky S. ve ark. Epilepsia **2013**

Hirsch LJ. ve ark. J Clin Neurophysiol **2013**

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2013**

Eksen 3 – EEG

SE için kanıta dayalı bir EEG ölçütü yoktur

*EEG paternlerini tanımlamak için önerilen terminoloji

EEG PATERNİNİN

1- LOKASYONU

- Jeneralize (bilat. senkron paternler dahil)
- Lateralize
- Bilateral bağımsız
- Multifokal

2- ADLANDIRILMASI

- Periodik deşarjlar
- Ritmik delta aktivitesi
- DD /Keskin Dalga + alt tipleri

*Kaplan PW. Epilepsia 2007

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2012**

Beniczky S. ve ark. Epilepsia **2013**

Hirsch LJ. ve ark. J Clin Neurophysiol **2013**

Sutter R, Kaplan PW. Epilepsia **2013**

Eksen 3 – EEG

EEG PATERNİNİN

3- MORFOLOJİSİ

- Keskinliği
- Faz sayısı (örn. trifazik)
- Net ve göreceli amplitüdü
- Polarite

4- ZAMANLA İLİŞKİLİ BULGULAR

- Prevalans
- Sıklık
- Süre
- Günlük patern süresi ve index
- Başlangıç (ani /kademeli)
- Dinamiği (gelişim, dalgalı, durağan)

5- DEĞİŞİMİ

Uyaranla/ spontan

6- EEG' ye İLACIN ETKİSİ

Eksen 4 –Yaş

1. Neonatal (0 - 30 gün)



2. Süt çocukluğu (1 ay -2 yaş)



3. Çocukluk (> 2- 12 yaş)



4. Adölesan ve erişkin (> 12 – 59 yaş)



5. Yaşlı (\geq 60 yaş)



Eksen 4 –Yaş

Yenidoğan ve sütçocuğu epilepsi sendromlarında SE

- *Ohtahara veya West sendromunda* → tonik SE
- *Dravet sendromunda* → miyoklonik SE
- Fokal SE
- Febril SE
 - Bilateral
 - Unilateral

Eksen 4 –Yaş

Çocukluk çağı ve adölesan dönemde görülen SE

- *Panayiotopoulos sendromu* → Otonomik SE
- *LGS* → tonik status
- *PME* → miyoklonik status
- *ESES*
- Landau-Kleffner sendromu → afazik status
- *Spesifik çocukluk epilepsi send. ve etiyoloji* → NKSE
(Ring kromozom 20 ve diğer karyotip anomalileri, Angellman sendromu, miyoklonik ensefalopatiler...)

Eksen 4 –Yaş

Adölesan ve erişkin dönemde görülen SE

- *JME* → miyoklonik status
- *JAE* → *absans status*
- *Down sendromu* → miyoklonik status

Laboratuvar

Önerilen Tetkikler

- Kan şekeri (parmak ucu hızlı değerlendirme)
- Serum elektrolitleri, ca, Mg, rutin biokimya
- Kan gazı, PH
- Tam kan sayımı
- İdrar-kan toksik inceleme
- Serum AEİ seviyesi

SE İlk nöbet
Epilepsili çocukta SE

?

Etiyoloji
SE izlem

Laboratuvar

Duruma Baęlı Önerilen Tetkikler

- Kan kültürü, lomber ponksiyon (İnf, SSS inf şüphesi)
- Genetik test
- Metabolik hastalıklar için metabolik tarama (şüphe ?)
- Nöro-görüntüleme (MRG/ CT)

Etiyolojik yaklaşım

- Ateş (+)
- Ateş (-)
 - Kraniyal MRG (-)
 - İlaç, toksinler
 - Epilepsi (Dravet, panaitopulos...)
 - Metabolik/genetik (piridoksin bağımlı, Beta-ureidopropionase eksikliği, mitokondrial polimeraz gen mut...)
 - SLE, hashimoto
 - Kraniyal MRG (+)
(MELAS, Wilson, Adrenolökodistrofi, POLG mut...)

EEG

- SE tanısında şüphe ?
- EEG hemen yapılamıyorsa, EEG zemin aktiviteyi değerlendirmek için mümkün olan en kısa sürede (ideal olarak 1-2 saat içinde) yapılması önerilmektedir.
- Zemin aktivitesinde yavaşlama SE sonrasında saatler bazen günler içinde görülür (psikojen nöbetlerin aksine)
- Ciddi hasta çocuklarda EEG monitorizasyonu klinik eşlik etmeksizin elektrografik nöbetleri gösterir.
- Şuur bozukluğunun açıklanamadığı olgularda nonkonvulsif SE tanısında yeri
- Parsiyel / Jeneralize ayrımı (tedavi...)

Komplikasyonlar

- **Hipoksemi;** →metabolik bozukluklar, beyin glikoz seviyesinde ve laktik asidoz →miyokard fonksiyonda bozulma, kardiyak output ta azalma, hipotansiyon
- **Asidemi;** laktik asidoz, respiratuar asidoz (olguların %13 PH 7 ve altı)
- **Kan Şekeri;** başlangıçta katetolamin deşarjına bağlı ↑ sonra ↓
- **Kan Basıncı;** başlangıçta katetolamin deşarjına bağlı ↑ sonra ↓
- **İntrakraniyal Basınc Artışı;** serebral ödem
- **Diğer**
 - Serum lökosit seviyesinde ↑ (% 60)
 - BOS ta pleositozis
 - Jeneralize kas kasılması → vücut ısısında ↑ ve rabdomiyoliz



Kas enzimlerinde ↑
Miyoglobinüri
Hipotansiyon
Akut böbrek yetmezlięi

Prognoz- Morbidite

Nörolojik sekel

- Fokal motor defisit
- Mental gerilik
- Davranışsal sorunlar
- Epilepsi

%15 ↓ (Raspall-
Chaure M, ve ark. 2006)

İlişkili Durumlar

Altta yatan neden

Erken yaş

Nöbetin süresi

Nöbet Rekürrensi

- SE ilk nöbetse (% 50)
- Uzak semptomatik etioloji
- Anormal EEG
- Uykuda nöbet
- Febril nöbet öyküsü
- Fokal postiktal defisit

SE Rekürrensi; % 16-17 (1 yıllık izlemde)
(özellikle nörolojik anormallik varlığında)

Prognoz- Mortalite

- Altta yatan nedene bađlı
- Solunum komplikasyonları
- Kardiovasküler komplikasyonlar
- Metabolik komplikasyonlar

*Çocuklarda SE mortalite oranı

% 3 -9

Febril SE; %0.2

Akut semptomatik %12-16

*Erişkinden düşük