

Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Status Epileptikuslu Hastaların Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimimiz

Evaluation of Patients with Status Epilepticus in The Pediatric Intensive Care Unit; Our Single-center Experience

© Merve Havan¹, © Mahmut Aslan²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²VM Medikal Park Mersin Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Status epilepticus (SE) çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik acillerindedir. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitemizde (ÇYBÜ) SE tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi, tedavi protokolleri ve sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak olarak hizmet veren ÇYBÜ'de Ocak 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında SE nedeni ile takip edilen 1 ay-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, yatış endikasyonları, SE etiyolojisi ve tipleri, uygulanan tedavi, mortalite ve morbidite durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 72 hasta [29 (%40,3) kız, 43 (%59,7) erkek] alındı. Hastaların yaş ortalaması 11,78±12,87 ay idi. Otuz üç (%45,8) hasta SE, 32 (%44,4) hasta refrakter SE (RSE), 7 (%9,7) hasta ise süper RSE (SRSE) ile takip edildi. En fazla hasta sayısı 1-5 yaş grubunda idi ve en sık SE etiyolojisi kronik statik santral sinir sistemi bozukluğu zemininde gelişen SE idi. Çalışmada 40 (%55,56) hastaya midazolam infüzyonu, sekiz (%11,11) hastaya ketamin infüzyonu, yedi (%9,7) hastaya tiopental infüzyonu, dört (%5) hastaya ketamin ve propofol infüzyonu, iki (%2,7) hastaya da valproik asid infüzyonu verildi. Tüm hastaların konvulziyonu kontrol altına alındı. Çalışmada yedi hasta (%9,7) kaybedildi. Bu hastaların ölüm sebebi SE'den bağımsız olarak altta yatan hastalıklarıydı.

Sonuç: SE'nin zamanında tanınması ve uygun medikasyonun zamanında yapılması kritik hasta çocuk takibinde önemlidir. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların altta yatan süregelen hastalıkları, prognoz ve mortaliteye etki etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Status Epileptikus, Çocuk Yoğun Bakım, Antiepileptik İlaç

Abstract

Objectives: Status epilepticus (SE) is one of the most common neurologic emergencies in children. The aim of this study was to investigate the clinical and demographic characteristics, treatment protocols, and outcomes of patients in our pediatric intensive care unit (PICU).

Materials and Methods: Patients aged 1 month to 18 years, who were treated in the PICU with a diagnosis of SE between January 2020 and September 2021, were retrospectively evaluated. Demographics, indications for hospitalization, etiology, and types of SE, treatment modalities, mortality, and morbidity were recorded.

Results: Seventy two patients [29 (40.3%) female, 43 (59.7%) male] were enrolled in the study. The mean age of the patients was 11.78±12.87 months. Thirty-three (45.8%) patients were followed up with SE, 32 (44.4%) patients with refractory SE (RSE), and 7 (9.7%) patients with super RSE (SRSE). Most of the patients were in the age group of 1-5 years, and the most common etiology was remote symptomatic SE. Midazolam infusion was given to 40 (55.56%) patients, ketamine infusion to eight (11.11%) patients, thiopental infusion to seven (9.7%) patients, ketamine and propofol infusion to four (5%) patients, and valproic acid infusion to two (2.7%) patients. Seven patients (9.7%) died during the study, and the cause of death was due to their underlying diseases, independent of SE.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Merve Havan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 544 260 46 94 E-posta: merve-havan@outlook.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3431-7906

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Timely recognition of SE and timely administration of appropriate medications are important in the follow-up of critically ill children. Chronic underlying diseases of patients followed up with RSE and SRSE affect prognosis and mortality.

Key Words: Status Epilepticus, Pediatric Intensive Care, Antiepileptic Drugs

Giriş

Status epileptikus (SE) çocukluk çağının en sık görülen nörolojik acillerindedir. SE'nin erken dönemde tanınıp doğru ve erken tedavi edilmesi mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltmaktadır. SE; nöbet aktivitesinin 30 dakikadan uzun sürmesi veya bilinç düzelmeksizin iki ve daha fazla nöbet geçirilmesi durumudur (1). Son yıllarda 5 dakikayı geçen nöbetlere de SE gibi yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği 2015 yılında yeni tanımlama yapmıştır. Bu tanımlama ile t1 noktası olarak tanımlanan nöbet başlama zamanı ve t2 olarak tanımlanan nöronal ölüm ve nöronal hasar dönemi eklenmiştir (2). Klinik nöbeti başlatan mekanizmalar kesin olarak bilinemese de SE'de temel sorun başlamış olan nöbetin sonlandırılmaması, bozulmuş aşırı eksitasyon veya yetersiz inhibisyon ile karakterize dengesizliğinin düzeltilmemesidir. Fizyopatolojisinde; gelişmekte olan beyinde eksitator sinapslar daha erken, inhibitör nöronlar nispeten daha geç geliştiklerinden, küçük yaşlarda nöbet eşiğinin düşük olması nedeniyle nöbet ve uzamış nöbete yatkınlığın arttığı bilinmektedir (3).

Çocukluk çağında SE insidansı 17-23/100.000 olarak tahmin edilmektedir. En yüksek insidans ilk 1 yaşta görülmektedir. Epilepsi tanılı çocuklarda SE oranı çeşitli çalışmalarda %1,3-16 arasında gösterilmektedir. Çocukluk yaş grubunda mortalite %1-3 civarındadır (3,4). SE'de erken ve uygun tedavi mortalite ve morbiditede belirgin düşüş ile ilişkilidir (5). SE yönetiminde farklı ülkeler ve bölgelerde farklı tedavi protokolleri mevcuttur. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitemize (ÇYBÜ) SE tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve tedavi protokolleri ve sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, üçüncü basamak olarak hizmet veren otuz yataklı ÇYBÜ'de Ocak 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında SE nedeni ile takip edilen 1 ay-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya acil servis ve diğer yataklı servislerde izlenirken SE nedeni ile ÇYBÜ'de yatış endikasyonu olan hastalar ve ÇYBÜ'de yatışı sırasında SE ile izlenen hastalar dahil edilmiştir. SE tanılı hastanın ÇYBÜ'de yatış endikasyonu; ikinci basamak antiepileptik tedaviden [intravenöz (İV) fenitoin, fenobarbital (İV veya oral), İV sodyum valproat (VA), İV levitirasetam] fayda görülmemesi, SE'nin tedaviye rağmen bir saatten daha uzun sürmesi [refrakter SE (RSE) ve süper RSE (SRSE)], postiktal dönem sonrası bilinç kaybının [Glaskow Koma skoru (GKS)

12 altında] uzun süre devam etmesi ve entübasyon ihtiyacı gelişmesi olarak belirlenmiştir. Çalışmada RSE; 60 dakikayı geçen ve benzodiazapin ve ikinci grup antiepileptik ilaçlara (AEİ) cevap vermeyen SE, SRSE ise; tüm tedavilere rağmen 24 saat ve daha uzun süre devam edip; anestezi ilaçlara yanıt alınmaması durumu olarak kabul edilmiştir (3).

Hastaların demografik verileri, ÇYBÜ yatış endikasyonları, başvuru şekilleri, SE şekli, nöbet süresi, ateşin eşlik edip etmediği, yoğun bakım takibi sırasında geçirilen nöbet sayısı ve süresi, uygulanan antiepileptik tedaviler, nöbetin sonlanma şekli, görüntüleme yöntemleri, elektroensefalografi (EEG) bulguları ve taburculuk-mortalite durumları kaydedilmiştir. Dosyalarında eksik verileri olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Olguların tedavisinde Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneğinin 2017 ve 2020 yıllarında güncellenen SE tedavi protokolü uygulanmıştır (3,6). Midazolam için 0,1-0,2 mg/kg/doz İV puşe, levitirasetam için 20 mg/kg yükleme dozu sonrası, 20 mg/kg/gün idame dozu, fenitoin ve fenobarbital için 15-20 mg/kg yükleme dozu sonrası, 5 mg/kg/gün idame dozu, sodyum VA için 20-30 mg/kg/gün tedavi dozu uygulanmış, ikincil tedavi olarak ise, özellikle antiepileptik tedavi kullanan çocuklarda kendi kullandıkları ilaçlar öncelikli olarak İV formda tercih edilmiştir. RSE ve SRSE tedavisinde ilk basamak tedavide midazolam infüzyonu verilmiştir, artan doza (16 mcg/kg/dakika) rağmen yanıt alınmazsa tedaviye ketamin infüzyonu eklenip, konvulziyonun devam etmesi halinde sodyum tiyopental infüzyonu tedaviye eklenmiştir. Midazolam infüzyonu için 0,2 mg/kg/doz puşe sonrası 0,1 mg/kg/saat başlangıç dozu, VA gerekli durumlarda 3-5 mg/kg/saat sürekli infüzyon dozu, topiramet 8-10 mg/kg yükleme sonrası 5 mg/kg idame, sodyum tiyopental 3-5 mg/kg İV yükleme dozunu takiben 1-6 mg/kg/saat infüzyon olacak şekilde uygulanmıştır. Dirençli ve progresif epilepsi grubunda takip edilen bazı hastaların tedavilerine, EEG sonuçlarına göre lakozamid, klobozam, zonisamid, lamotrigin ve vigabatrin gibi AEİ'ler eklenmiştir. Gerekli durumlarda ketamin, propofol ve lidokain infüzyonları tedavi protokolü dozlarına uygun olacak şekilde verilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/01/2022 tarihli 6/1 sayılı etik kurul onamı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 25.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları ve yüzdeleri verildi. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel metotlardan normal dağılım verileri için ortalama, standart

sapma kullanılırken normal dağılmayan veriler için ortanca ve genişlikleri ile ortalamaları kullanıldı. Verilerin normal dağılımının tespitinde Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza otuz yataklı üçüncü basamak ÇYBÜ'de yatan 86 hasta dahil edilmiştir. Dosyalarında eksik verileri olan 14 hasta çalışmadan çıkartılmış, 72 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastalarımızın 29'u (%40,3) kız, 43'ü (%59,7) erkek idi. Hastalarımızın yaş aralığı 0-85 ay, yaş ortalaması ise $11,78 \pm 12,87$ ay idi. Otuz üç (%45,8) hasta SE, 32 (%44,4) hasta RSE, 7 (%9,7) hasta ise SRSE ile takip edildi. RSE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 28,75 ay (aralık 3-184 ay), SRSE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 35,03 ay (aralık 9-168 ay) idi. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların 30'unda (%76,9) altta yatan metabolik hastalık, serebral palsi, hidrosefali ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) vardı. Altı hasta (%15,3) daha önceden epilepsi ile takipliydi, üç (%7,69) hasta ise daha öncesinde sağlıklıydı. SE ile başvuran 43 (%59,7) hastada öncesinde epilepsi öyküsü vardı. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Altmış dört (%88,9) hastamız afebril, sekiz (%11,1) hastamız ise febril status ile başvurdu. SE ile başvuran 10 (%13,9) hastaya lomber ponksiyon yapıldı ve altı hastada santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu izlendi. Hastaların SE etiyolojisine göre değerlendirildiğinde en çok hastanın kronik statik SSS bozukluğu zemininde SE ile izlenen hastalar olduğu görüldü (29 hasta %40,2), hastaların SE etiyolojisine göre sınıflandırılması Tablo 2'de verildi. Hastalar yaş gruplarına göre SE etiyolojisi açısından değerlendirildiğinde bir yaş altı grupta en sık sebebin akut semptomatik SE (%68,4), bir yaş üstünde ise kronik statik SSS bozukluğu zemininde SE olduğu görüldü. Hastalar nöbet semiyolojisine göre değerlendirildiğinde 13 (%18) hastada fokal, 52 (%72,2) hasta generalize [38 (%73) hastada tonik-klonik, 6 (%11,5) hastada miyoklonik, 5 (%9,6) hastada klonik, 3 (%0,5) hastada tonik], 7 (%9,7) hasta ise bilinmeyen grupta idi.

Hastalarımızın ortalama nöbet sayısı $6,29 \pm 12,3$; ortalama nöbet süresi $312,71 \pm 832,967$ dakika idi. SE ile başvuran 15 (%20,8) hastada altta yatan herhangi bir hastalık yoktu ve ilk kez nöbet ile başvurdular. On beş hastanın 5'i febril status diğer 10'u ise afebrildi. Febril status ile başvuran iki hasta Koronavirüs hastalığı 2019, bir hasta ise pediatrik MIS-C tanısı aldı. On (%13,8) hasta ise epilepsi ile takipliydi ve altı hasta son zamanlarda kullandığı AEİ aksatmıştı. On iki (%16,6) hasta serebral palsi, 11 (%15,2) hasta ise serebral palsi ve epilepsi ile takipliydi. On hasta (%13,8) metabolik hastalık, beş (%6,9) hasta ise metabolik hastalık ve epilepsi ile takipliydi. Yedi (%9,72) hasta hidrosefali, beş (%6,9) hasta travmatik beyin hasarı, iki (%2,4)

Tablo 1: Status epileptikus ile çocuk yoğun bakıma yatan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	
Kız	29 (40,2)
Erkek	43 (59,7)
Yaş	
1 yaş altı	23 (31,9)
1-5 yaş	34 (47,2)
5 yaş üstü	15 (20,8)
Status epileptikus	33 (45,8)
Öncesinde sağlıklı	12 (16,6)
Metabolik hastalık	8 (11,1)
Serebral palsi + hidrosefali	4 (5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3 (4,1)
Travmatik beyin hasarı	3 (4,1)
Diğer (zehirlenme, serebrovasküler olay)	3 (4,1)
Refrakter SE	32 (41,5)
Serebral palsi	8 (11,1)
Metabolik hastalık ve epilepsi	5 (6,9)
Hipoksik iskemik ensefalopati, hidrosefali	5 (6,9)
Genetik hastalık	4 (5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3 (4,1)
Metabolik hastalık	2 (2,7)
Öncesinde sağlıklı	2 (2,7)
Diğer (travmatik beyin hasarı, İKK, malignite)	3 (4,1)
Süperrefrakter SE	7 (9,7)
Hipoksik iskemik ensefalopati	2 (2,7)
FİRES	1 (1,3)
MERRF	1 (1,3)
MİS-C	1 (1,3)
Genetik (tuberoskleroz)	1 (1,3)
Öncesinde sağlıklı (NORSE)	1 (1,3)
EEG bulguları	
Normal	15 (20,8)
Anormal	57 (79,1)
Generalize	24 (33,3)
Fokal	30 (41,6)
Elektriksel status	3 (4,1)
Nörogörüntüleme	
Normal	20 (31,7)
Anormal	43 (68,2)

FİRES: Ateşli enfeksiyona bağlı epilepsi sendromu, İKK: İntrakraniyal kanama, MERRF: Miyoklonik epilepsi (ragged-red fibers), MİS-C: Pediatrik Multisistem enflamatuvar sendrom, NORSE: Yeni başlangıçlı (new-onset) refrakter status epileptikus, SE: Status epileptikus

hasta ise ensefalit sekeli ile takipliydi. Beş hastada (%6,9), ÇYBÜ yatışı sırasında tüm ekzon dizi analizi çalışıldı ve genetik hastalık (charcot marie tooth hastalığı, alegille sendromu, tuberoskleroz, pontocerebellar hipoplazi, NAXE gen mutasyonu ilişkili progresif ensefalopati sendromu) tanısı aldı. Çalışmamızda nonkonvulziv SE tanılı hasta yoktu.

Hastalarımızın 63'üne (%87,5) kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildi. Yirmi (%27,7) hastanın MRG normaldi. MIS-C ile takip edilen hastada bilateral yaygın bazal gangliyon tutulumu mevcuttu. Yirmi yedi (%37,5) hastada sekel lezyonlar, 6 (%8,3) hastada metabolik hastalık bulguları, 7 (%9,7) hastada hidrosefali, 2 (%2,7) hastada ise SSS malformasyonları izlendi. Hastalarımızın tamamına AEİ infüzyonları kesimi sonrasında ve SRSE ve RSE ile takip edilen hastalarda ise uygulanan sürekli infüzyon tedavisi sırasında ve AEİ infüzyonlarından geri çekilme sırasında elektriksel aktiviteyi değerlendirmek için EEG çekildi. On beş (%20,8) hastada EEG normaldi. Yirmi dört (%33,3) hastada jeneralize epileptik anormallik, 30 (%41,6) hastada fokal epileptik anormallik izlendi. Üç [%4,17 hastada elektriksel SE izlendi. Otuz (%41,6)] hastamızda ise zemin ritminde düzensizlik izlendi.

Hastalarımızın 20'si (%27,7) klasik AEİ yanıt verdi ve nöbetleri kontrol altına alındı. Çalışmada beş (%6,9) hastanın konvulziyonu levatirasetam, 3 hastanın (%4,1) fenitoin yükleme, iki hastanın da önceden kullandığı VA yükleme tedavisi sonrası durdu. İkinci basamak AEİ tedaviye yanıt vermeyen kırk (%55,5) hastaya midazolam infüzyonu, sekiz (%11,1) hastaya ketamin infüzyonu, yedi (%9,7) hastaya tiopental infüzyonu, dört (%5) hastaya ketamin ve propofol infüzyonu, iki (%2,7) hastaya da VA infüzyonu verildi. RSE olan hastalardan 28'inin (%87,5) konvulziyonu midazolam infüzyonu ile durdu. Dört (%5) hastaya ketojenik diyet uygulandı. Yirmi sekiz (%38,8) hastanın konvulziyonu midazolam infüzyonu ile, üç (%4,1) hastanın midazolam ve ketamin infüzyonu ile, altı (%8,3)

hastanın tiopental infüzyonu ile, iki (%2,7) hastanın ise tiopental infüzyonuna ilave olarak eklenen lidokain ve propofol infüzyonuna eklenen oral lakozamid tedavisi ile kontrol altına alındı. Çalışmada sadece tiopental infüzyonu kullanan dört hastada hipotansiyon oldu ve inotrop ajan (adrenalin infüzyonu) kullanıldı, AEİ tedavisine bağlı başka yan etki izlenmedi. Çalışmada altı hastaya İV immünoglobulin (İVİG), dört hastaya pulse steroid, beş hastaya İVİG ve pulse steroid birlikte verildi. İki hastaya plazmaferez yapıldı. Çalışmada iki hastaya zonisamid (%2,7), yedi hastaya clobozam (%9,7), dört hastaya lamotrigin (%5,5), bir hastaya vigabatrin (%1,3) verildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 32,99±41,02 gün, hastanede ortalama yatış süresi 43,40±45,58 gün idi. Altmış beş hasta (%90,2) ÇYBÜ'den taburcu oldu; bunlardan 46 (%70,7) hastanın taburculuk sırasında artmış nörolojik defisiti yoktu [28 (%38,8) hastanın taburculukta GKS 15 idi]. Sekiz (%11,1) hasta epilepsi, dört (%5,5) hasta metabolik hastalık, beş (%6,9) hasta genetik hastalık, bir hasta Rasmussen ensefaliti tanısı aldı. Sekelsiz taburcu edilen hastalardan dört hastaya akut nekrotizan ensefalopati tanısı konuldu. Dirençli epilepsi ile takip edilen yedi (%9,7) hastaya ÇYBÜ yatışı sırasında trakeostomi açıldı; bunlardan dört hasta oksijen t-tüp ile oksijen desteği, üç hasta ev tipi mekanik ventilatör ile servise devredildi. Çalışmada yedi (%9,7; beş erkek, iki kız) hasta öldü. Ölen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'de verildi. Çalışmada SE, RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların kendi grupları içinde ölüm oranı sırasıyla; %6, %9,3 ve %28,5 idi. Bir hasta dışında (hasta 5), hastaların hepsinin önceden epilepsi tanısı ve altta yatan kronik hastalığı vardı. Ölen hastalardan iki hastanın (hasta 2 ve 7) ÇYBÜ kabulü öncesi kardiyak arrest öyküsü bulunmaktaydı. Bunlardan bir hasta beyin ölümü tanısı aldı. Ölen hastalarda konvulziyonu kontrol altına alınmayan hasta olmadı. Dört hasta septik şok nedeni ile kaybedildi. Çalışmamızda primer neden olarak SE'ye bağlı ölen hasta olmadı.

Tablo 2: Etiyolojilerine göre hastaların sınıflandırılması

Etiyoloji	Hasta sayısı (%)
İdyopatik SE	10 (7,2)
Febril SE	8 (11,1)
Akut semptomatik	22 (30,5)
SSS enfeksiyonu	6 (8,3)
Travmatik beyin hasarı	6 (8,3)
AEİ kullanmama	6 (8,3)
Akut hidrosefali, VP şant disfonksiyonu/enfeksiyonu	3 (4,1)
İKK	1 (1,3)
Kronik statik santral sinir sistemi bozukluğu zemininde SE	29 (40,2)
Progresif SE	3 (4,1)

AEİ: Antiepileptik ilaç, SE: Status epileptikus, İKK: İntrakraniyal kanama, VP: Ventriküloperitoneal, SSS: Santral sinir sistemi

Tartışma

SE, ÇYBÜ'lerinde nörolojik hastalık nedeniyle takip edilen kritik hasta çocukların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğunun erkek (%59,7) ve 1-5 yaş arasında (%47,2) olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde SE etiyojisinde cinsiyetin önem taşımamakla birlikte, en fazla insidansın bir yaşın altında olduğu (51/100.000), yaş büyüdükçe SE insidansının azaldığı bilinmektedir (5,7). Bizim çalışmamızda bir yaş altı hastalar ikinci sıklıkta (%31,9) idi.

Çocuk yaş grubunda SE olgularının en sık (%32-52) ateşli enfeksiyonlar, ikinci sıklıkta (%9-17) ise akut metabolik düzensizlik ya da SSS enfeksiyonu sonrası geliştiği bilinmektedir (5,8-10). Ayrıca SE olgularında hasta ne kadar küçükse akut etiyojinin bulunma olasılığının o kadar fazla olduğu ve büyük çocuklarda da altta yatan nörolojik nedenin prognoz ile

ilişkili olduğu bilinmektedir (11). Çalışmamızda hastalarımız SE etiyolojisine göre sınıflandırdığımızda en fazla hastanın kronik statik SSS bozukluğu zemininde gelişen SE olduğu görülmektedir ve akut semptomatik SE olguları ikinci sıklıktadır. Bunun nedeni, çalışmamızda hastaların büyük kısmının (%68) bir yaşın üstünde olması ve bu hastalarda kronik SSS hastalığı zemininde gelişen SE oranının fazla olmasıdır. Bir yaş altındaki grupta ise diğer çalışmalara benzer şekilde en sık etiyoloji akut semptomatik SE idi.

RSE ve SRSE, sınırlı tedavi seçenekleri olan nörolojik acil durumlardır. Literatürde SE hastalarının %10-40'ının RSE, %7-12,8'inin SRSE olduğu ve RSE'nin mortalite oranı %16-43,5 iken, SRSE'nin mortalite oranının %11,7 olduğu belirtilmektedir (5,12,13). Çalışmamızda ise hastaların %51'ini RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların oluşturduğu görülmektedir. RSE ve SRSE'ye neden olan altta yatan etiyolojiyi belirlemek tedavide önemli faktörlerden biridir fakat, bunu sağlamak her zaman mümkün değildir. Enflamatuvar ve immünolojik etiyolojiler için laboratuvar araştırmaları (lomber ponksiyon, serum ve beyin omurilik sıvısı - otoantikörleri, immünooglobulin G indeksi) ve mümkünse kontrastlı kraniyal görüntülemeler yapılmalıdır (14,15). Etiyoloji saptanamayan hastalarda, özellikle küçük yaş, dismorfik özellikler, gelişimsel gecikme veya ailede epilepsi öyküsü olanlar hastalarda genetik epilepsi sendromları için değerlendirmelerin yapılması düşünülmelidir. Çalışmamızda yeni başlangıçlı RSE yeni başlangıçlı (new-onset) RSE klinik tanısı ile takip edilen ve tüm diagnostik testlere rağmen tanı alamayan sekiz hastadan beşi ÇYBÜ yatışı sırasında gönderilen tüm ekzon dizin analizi ile tanı almıştır, sadece üç hastanın tanısı konulamamıştır. EEG SE ile takip edilen hastalarda nöbetlerin tanımlanması için önemlidir. RSE ve SRSE'de ise verilen tedaviye klinik yanıtı değerlendirmek, burst supresyon ve farmakolojik koma durumunu değerlendirmek ve AEİ infüzyonlarından geri

çekilirken elektriksel nöbetleri değerlendirmek için sürekli EEG çekilmesi önerilmektedir (5,9,12,16). Bizim çalışmamızda RSE ve SRSE ile takip edilen hastalara sürekli EEG çekilememiştir, fakat klinisyenlerin endikasyon koyduğu durumlarda özellikle AEİ infüzyon tedavisine cevabı değerlendirmek için hastalara düzenli olarak EEG çekilmiştir.

SE ile ilgili güncel bir meta-analizde intramusküler (İM) midazolam ve İV lorezapamın ilk basamak tedavide eşit derecede etkili olduğu ve bunların da İV ya da İM diazepamdan daha üstün olduğu belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da, ilk basamak tedavide İV, İM ya da bukkal midazolam kullanıldı ve diazepam kullanılan hasta olmadı. RSE ve SRSE tedavisinde anestezi ajanlarla koma indüksiyonu, birinci ve ikinci basamak AEİ'ler başarısız olduğunda en yaygın uygulanan tedavidir. Anestezi ajan seçimi, klinik uygulamaya rehberlik edecek yeterli randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle, genellikle bireyseldir (16,17). Çalışmamızda RSE grubunda olan hastaların çoğunda midazolam infüzyonu ile konvulziyon kontrol altına alınmıştır. SRSE tedavisinde nöbetin devam etmesi durumunda alternatif tedaviler de uygulanabilmektedir. Bunlar immünmodulatuvar tedaviler (steroid ve İVİG), magnezyum, piridoksin gibi farmakolojik tedavilerden veya hipotermi, ketojenik diyet, elektrokonvülviz tedavi veya epilepsi cerrahisi gibi farmakolojik olmayan tedavilerden oluşmaktadır (18,19). Çalışmamızda alternatif tedavi olarak sadece on beş hastaya immünmodulatuvar tedavi, dört hastaya ise ketojenik diyet verildi. Bir hasta dışında hastalarımızın hepsinin konvulziyonu uyguladığımız tedavi protokolü ile kontrol altına alındı. Literatür incelendiğinde, daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilse de, lakozamidin fokal ilaca dirençli epilepsi ve RSE olan pediatrik hastalarda ek tedavi olarak iyi bir seçenek olduğu belirtilmektedir (20,21). Bizim çalışmamızda da SRSE grubunda olan iki hastanın konvulziyonu lakozamid eklendikten sonra kontrol altına alınmıştır.

Tablo 3: Ölen hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Altta yatan/eşlik eden hastalık	Status tipi	Yoğun bakımdaki nöbet süresi	Yoğun bakım yatış gün sayısı	Ölüm nedeni
1	Erkek	14 ay	Hidrocefali, dirençli epilepsi	SE	48 dakika	140	VP şant enfeksiyonu sonrası septik şok
2	Erkek	10 yaş	Serebral palsi, HİE sekeli, dirençli epilepsi, hastane dışı arrest	Refrakter SE	90 dakika	2	Arrest sonrası hemodinamik dekompanzasyon
3	Kız	14 yaş	MERRF sendromu	Süper refrakter SE	22 gün	103	Septik şok
4	Erkek	21 ay	Hipotonik infant, epilepsi	SE	35 dakika	97	P-ARDS, septik şok
5	Kız	12 ay	Epileptik ensefalopati	Refrakter SE	75 dakika	90	Septik şok
6	Erkek	12 ay	Tuberoskleroz, West sendromu	Süper refrakter SE	38 saat	3	Aritmiye sekonder ani kardiyak arrest
7	Erkek	9 ay	Hipotonik infant, musküler distrofi, hastane içi arrest	Refrakter SE	85 dakika	7	Beyin ölümü

P-ARDS: Pediatrik akut respiratuvar distress sendromu, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, MERRF: Miyoklonik epilepsi (ragged-red fibers), VP: Venriküloperitoneal, SE: Status epileptikus

Çalışmamızın mortalitesi %9,7 olarak bulunmuştur. Mortalite oranımız literatürde tanımlanan çocuklarda SE'nin mortalite oranına (%1-3) göre yüksektir. Gruplara göre mortalite oranımız değerlendirildiğinde ise SE ve SRSE grubunda mortalite oranımız diğer çalışmalara göre yüksek iken RSE grubunda mortalite oranımızın diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (12,14,17,22). Bunun nedeninin çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yoğun bakım takibi gerektiren kritik hasta çocuklardan oluşması ve hastaların çoğunda altta yatan ciddi komorbid durumların olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde küçük çocukların daha büyük çocuklara göre daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (5,23). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ölen hastaların çoğunu küçük yaşta hastalar oluşturmaktaydı fakat kaybedilen olguların hepsi SE'den bağımsız olarak tamamen altta yatan hastalıklar ve komorbid durumlar nedeniyledi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkez olması, retrospektif olması ve RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların sürekli EEG monitorizasyonu ile takip edilmemesidir. Özellikle bu hasta grubunda verdiğimiz AEİ infüzyonlarının dozlarının arttırılması ve azaltılması çoğunlukla klinik gözleme dayalı olarak yapılmıştır.

Sonuç

SE ÇYBÜ'de takip edilen nörolojik acillerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu hastaların takibinde önemli olan SE'nin zamanında tanınması ve uygun medikasyonun zamanında yapılmasıdır. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların altta yatan süregelen hastalıkları, yoğun bakımda hasta takibi sırasında prognoza ve mortaliteye etki etmektedir. Bu hasta grubunda tedavi algoritmasının oluşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Çalışmamız süresince hasta takibi ve tedavi süresince çocuk yoğun bakım ekibinin büyük bir parçası olan tüm pediatri uzmanı meslektaşlarımıza, tüm hemşir ve hemşirelerimize, EEG teknisyenimize ve verileri toplamamıza yardımcı olan hastanemizin tıbbi sekreterlerine ve istatistik ekibine teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Toros Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/01/2022 tarihli 6/1 sayılı etik kurul onamı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.H., M.A., **Dizayn:** M.H., M.A., **Veri Toplama veya İşleme:** M.H., M.A., **Analiz veya Yorumlama:** M.H., M.A., **Literatür Arama:** M.H., M.A., **Yazan:** M.H., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Acer H, Canpolat M, Kumandaş S. Türkiye Klinikleri Çocukluk Çağı Epilepsileri. 2020:179-183.
2. 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;56:1515-1523.
3. Nilgün Erkek, Nilüfer Öztürk, Esra Şevketoğlu, et al. Status Epileptikus Tedavi Protokolü. *Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020;7(Suppl-1):64-71.
4. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37:429-433.
5. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al. Lessons from the RAMPART study—and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:74-77
6. Erkek N, Öztürk N, Şevketoğlu E. Status Epilepticus Tedavi Protokolü. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği Website. Ulaşılabilir: [http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/C%CC%A7AYD%20Status%20Epileptikus%20protokolu%CC%88%20\(01022018\).pdf](http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/C%CC%A7AYD%20Status%20Epileptikus%20protokolu%CC%88%20(01022018).pdf).2017.
7. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and shortterm outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-229
8. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*. 2014;23:87-97.
9. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, populationbased epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
10. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-642.
11. Barzegar M, Mahdavi M, Galegolab Behbehani A, et al. Refractory convulsive status epilepticus in children: etiology, associated risk factors and outcome. *Iran J Child Neurol* 2015;9:24-31.
12. Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail: how effective is second line therapy for status epilepticus in children. *Emerg Med Australas*. 2006;18:45-50.
13. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, et al. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65:1316-1318.
14. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:553-561.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
16. Vasquez A, Farias-Moeller F, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
17. Zhao ZY, Wen B, Yang ZB, et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2016;31:1093-1107.
18. Abend NS, Bearden D, Helbig I, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21:263-274.

19. Aguilar CB, Fernández IS, Loddenkemper MP. Status Epilepticus—Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol.* 2020;40: 661-674
20. Abarrategui B, García-García ME, Toledano R, et al. Lacosamide for refractory generalized tonic-clonic seizures of non-focal origin in clinical practice: A clinical and VEEG study. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2017;8:63-65.
21. Rosa JSO, Ladino LD, Rodriguez PJ, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;56:34-40.
22. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: a population-based study on German health insurance data. *Epilepsia.* 2019;60:911-920.
23. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, et al. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia.* 2001;42:1461-1467.