

Dirençli Jeneralize Status Epileptikusun Propofol ile Tedavisi (Olgu Sunumu)

Kazım KARAASLAN¹, Esra GÜMÜŞ¹, Nebahat GÜLCÜ¹, Burcu ALTUNRENDE²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Bolu, ²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu

ÖZET

Status epileptikus, jeneralize, konvülfif nöbetlerin sürekli olarak 5 dakika veya daha uzun sürmesi ya da bilinçte düzelme olmaksızın 2 veya daha fazla sayıda nöbet geçirilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Morbidite ve mortalitesi yüksek acil tıbbi durumlardan biridir. Dirençli status epileptikus ise konvansiyonel antiepileptik ilaç tedavisine rağmen, iki saatten fazla süren nöbetlerin olması veya saatte iki veya daha fazla nöbetin olduğu ve nöbet aralarında bilincin bazal değerlere dönmediği tablo olarak tanımlanmaktadır. Bu makalede propofol infüzyonu ile kontrol altına alınabilen dirençli bir status epileptikus olgusu sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Dirençli status epileptikus, Propofol

Treatment of Refractory Generalized Status Epilepticus with Propofol (Case Report)

SUMMARY

Status epilepticus, a major medical emergency associated with significant morbidity and mortality, is defined as a continuous, generalized, convulsive seizure lasting more than 5 minutes, or two or more seizures during which the patient does not return to baseline consciousness. Refractory status epilepticus is defined as seizures lasting more than 2 hours, or seizures recurring at a rate of two or more episodes per hour without recovery to baseline between seizures, despite treatment with conventional antiepileptic drugs. A case of refractory status epilepticus controlled by propofol infusion is presented in this report, and discussed in the light of literature.

Key words: Refractory status epilepticus, Propofol

GİRİŞ

Status epileptikus, jeneralize, konvülfif nöbetlerin sürekli olarak beş dakika veya daha uzun sürmesi ya da bilinçte düzelme olmaksızın iki veya daha fazla sayıda nöbet geçirilmesi şeklinde tanımlanırken, dirençli status epileptikus (DSE), konvansiyonel antiepileptik tedaviye rağmen, genellikle iki saatten fazla süren nöbetler ya da nöbetler arasında bazal duruma dönüşün olmadığı saatte iki veya daha fazla nöbetin varlığı olarak tanımlanmaktadır (1). Bununla birlikte klinik yaklaşım açısından, birinci basamak tedaviye cevap vermeyen olguların DSE olarak kabul edilmesi de önerilmektedir (2,3). Bu makalede; fenitoin sodyum (Epanutin, 100 mg kap, Pfizer, Türkiye) ve sodyum valproat (Depakin Chrono BT, 500 mg Film tb, Sanofi, Türkiye) tedavisi

altındayken iv. fenitoin, sodyum valproat ve diazepam (Diazem, 10 mg amp, Deva, Türkiye) kullanımına rağmen status epileptikus devam eden ve propofol infüzyonu ile nöbetleri kontrol altına alınabilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Acil servise bulantı, kusma, yürüyememe şikayeti ile başvuran 23 yaşındaki kadın hastanın yapılan ilk nörolojik muayenesinde hafif dizartrisi, her iki yöne bakışta horizontal planda nistagmusu mevcuttu. Derin tendon refleksleri hiperaktif, taban cildi refleksleri bilateral ekzansördü ve taraf seçmeyen ataksisi mevcuttu. Anamnezinde; 5 yıldır ani, kısa süreli kasılmalar şeklinde 6 ayda bir kez gelen, nöbetlerinin olduğu ve son 2 yıldır

aldığı fenitoin sodyum (Epanutin, 100 mg kap, Pfizer, Türkiye) 3x1 tedavisi ile nöbetlerinin azaldığı ancak 2 ay önce geçirdiği jeneralize tonik klonik nöbet sonrası yürümede güçlük ve konuşma bozukluğunun başladığı öğrenildi.

Difenilhidantoin toksikasyonu ön tanısıyla nöroloji servisine yatırılıp yapılan hastanın fenitoin kan düzeyinin 47,5 µg/dL (Normal: 10–20 µg/dL) gelmesi üzerine epanutin dozu kademeli olarak azaltılarak sodyum valproat (Depakin Chrono BT, 500 mg Film tb, Sanofi, Türkiye) 2x1 başlandığı öğrenildi. Yatışının 4. gününde jeneralize konvülfif status epileptikusa giren ve diazepam (Diazem, 10 mg amp, Deva, Türkiye) 0,15 mg/kg iv. tedavisine rağmen nöbet ve bilinç kaybı 2 saatten uzun süre devam eden hasta, genel durumunun kötüleşmesi, aspirasyon şüphesi ve solunumunun yüzeyselleşmesi üzerine yoğun bakım ünitemize (YBÜ) kabul edildi. Arteriyel kan gazında PaO₂:41 mmHg, PaCO₂:75 mmHg, SpO₂:% 76, glukoz 98 mg/dL olan hasta, 3 mg/kg propofol (Propofol %1 Fresenius, 200 mg amp, Fresenius Kabi, İsveç) ve 1 mg/kg rocuronyum bromid (Esmeron 50 mg amp, Organon, Hollanda) iv. ile entübe edilip mekanik ventilatöre bağlandı. % 0.9 NaCl 200 ml/saat ve propofol infüzyonu 30 µg /kg/dk'dan başlandı. Nöroloji konsültasyonu sonrasında depakin 1000 mg/gün iv. infüzyon, manitol 4x75 ml, dekort amp 2x1, losec amp 2x1 ve aspirasyon şüphesinden dolayı duocid 1 gr 3x1 iv. olarak başlandı. YBÜ' ne yatışının 2. gününde akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonlarının gözlenmesi, endotrakeal tüpten bol pürülan balgam aspire edilmesi üzerine mekanik ventilasyona ve propofol infüzyonuna 5 gün daha devam edildi. YBÜ' ne yatışının 2. gününde enteral beslenmeye ve levetirasetam (Keppra 1000 mg tb, UCB Farma, Belçika) 2x1/2 tedavisine başlandı. Propofol infüzyonu hastayı uyandırmaya başlamak amacıyla 10 µg/kg/dk'ya düşürülerek 5 saatlik takipten sonra sonlandırıldı. İki saat T - tüpte takip edilen olgu başarıyla ekstübe edildi. Hastanın propofol infüzyonunun sürdürüldüğü dönemlerde nöbetlerinin kontrol altına alındığı gözlemlendi. Propofol infüzyonu altında iken daha önceki istirahat ve uyanıklık sırasında alınan EEG'sinde saptanmış olan 3c/s frekanslı diken dalga aktivitesinin kaybolduğu gözlemlendi. Çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde herhangi bir

patolojik bulguya rastlanmazken kontrastlı beyin MRG incelemesinde sağ orta temporal girusta ve bilateral insüler kortekste fokal kalınlık artışı ile T2A düzleminde sinyal artışı saptandı.

Hasta YBÜ' ne yatışının 10. gününde genel durumunun düzelmesi; bilinci açık, koopere ve oryante haldeyken nöbetlerinin de olmaması üzerine depakin tb. 2x500mg ve keppra 2500 mg/gün tedavisi ile nöroloji servisine devredildi.

TARTIŞMA

Status epileptikus (SE), sürekli, jeneralize, konvülfif nöbetlerin 5 dakikadan daha fazla sürmesi veya 2 veya daha fazla atakta hastanın önceki bilinç durumuna dönememesi durumu olarak tanımlanırken (4), DSE konvansiyonel antiepileptik ilaç tedavisine rağmen, iki saatten fazla süren nöbetlerin olması veya saatte iki veya daha fazla nöbetin olduğu ve nöbet aralarında bilincin bazal değerlere dönmediği tablo olarak tanımlanmaktadır (1).

Veterans Affairs'in (VA) 1998 yılındaki ortak çalışmaları (5) ile San Francisco Acil Tıp Servisinin 2001 yılındaki çalışmalarında (6) SE'de nöbetlerin sonlandırılmasında kanıta dayalı olarak ilk basamak tedavi yaklaşımları karşılaştırılmıştır. VA ortak çalışmasında (5) jeneralize SE tedavisinde dört tedavi seçeneği karşılaştırılmıştır. Lorazepam 0,1 mg/kg ile %64,9, fenobarbital 18 mg/kg ile % 58,2, diazepam 0,15 mg/kg yükleme dozunu takiben 18 mg/kg fenitoin ile % 55,8 ve fenitoin 18 mg/kg ile % 43,6 oranında nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir. Her iki çalışmada da (5,6) lorazepamın diazepamdan daha etkili ve lorazepamın anti konvülfif etkisinin (> 6 saat) diazepam göre (<20 dk) daha uzun olduğu bildirilmiş olmasına rağmen lorazepamın iv formu ülkemizde olmadığından olgumuzda nöroloji tarafından SE tedavisinde 0,15 mg/kg diazepam kullanımı tercih edilmişti.

VA ortak çalışmasında (5); jeneralize konvülfif SE hastalarının % 55'inin birinci basamak tedaviye cevap vermediği, ikinci ilk basamak tedaviye (lorazepam, diazepam, fenitoin, ya da fenobarbital) cevabın % 7 ve üçüncü ilk basamak tedaviye cevabın % 2,3 olduğu, bununla birlikte lorazepam ve fenitoin tedavisine cevap vermeyen SE'li olgularda

tedaviye fenobarbital ilave edilmesi ile ancak % 5 olguda olumlu cevap alınabildiği bildirilmiştir.

DSE tedavisi için midazolam, propofol, yüksek doz tiopentan ya da pentobarbital, iv valproat, topiramet, tiagabin, ketamin, izofluran ve iv lidokain gibi pek çok ajan kullanımı tavsiye edilmiş olmasına karşın konuyla ilgili prospektif klinik çalışmalar olmadığı için tedavi protokollerinin oluşturulması oldukça zordur (7). Bununla birlikte sürekli EEG monitörizasyonu eşliğinde midazolam ya da propofol infüzyonu tercih edilen tedavi yöntemlerindedir (8,9). Her iki ajanın da DSE'li vakalarda nöbetlerin kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir (1,10).

Propofol, iv alkil fenol (2,6-diisopropilfenol) olup anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanıldığı gibi YBÜ' de sedasyon amacıyla sıkça kullanılmaktadır (11). Propofol GABA reseptörlerini direkt etkileyen geniş etkili santral sinir sistemi (SSS) depresanıdır (11,12). Antioksidan etkisi de bulunan propofol ayrıca NMDA reseptörlerini inhibe ederek yavaş kalsiyum kanallarından kalsiyum akışını da düzenlemektedir (13). Deneysel çalışmalar, propofolün güçlü antikonvülzan özelliğe sahip olup dirençli SE olgularının kontrolünde çok etkili bir ajan olduğunu ortaya koymuştur (1,10,14). Propofol büyük ölçüde lipofilik olup geniş dağılım hacmine sahiptir. Bu özelliğiyle SSS'den hızlı alınma ve eliminasyona uğramaktadır. Bu farmakolojik özelliğinden dolayı etkisi hızlı başlamakta ve infüzyonu sonlandırıldığında da etkisi hızla kaybolmaktadır. Propofol glukronid ve sülfat konjugasyonu ile metabolize edilir ve uzun süreli infüzyonunda birikim olmaz. Kolaylıkla titre edilebilir. Önerilen doz; 3-5 mg/kg yükleme dozunu takiben EEG'deki nöbet baskılama durumuna göre 30-100 µg/kg/dk infüzyon dozunun titre edilmesidir (7).

Propofolün 40 milyondan fazla hastada güvenle kullanıldığı rapor edilmiştir. En önemli yan etki "Propofol İnfüzyon Sendromu" diye isimlendirilen, nadir ama ölümcül olan, daha çok çocuk olgularda uzun süre (>48 saat) ve yüksek dozlarda (>4 mg/kg/saat) kullanımı sırasında ortaya çıkabilen; ağır metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile karakterize bir durumdur (15,16). Bunun yanı sıra erişkinlerde propofolün kısa veya uzun süreli (> 48 saat)

kullanımının güvenilirliği ve etkinliği çeşitli randomize klinik çalışmalarla ispatlanmıştır (17,18). Biz de olgumuzun erişkin olması ve bahsedilen üstünlüklerinden dolayı propofol kullanmayı tercih ettik.

SE olgularında havayolu açıklığını sağlamak temel hedeflerdendir. Tonik klonik nöbetler sırasında apne ve siyanoz görülmesine rağmen çoğu olguda uygun bir oral airway ile havayolu açıklığı sağlandığı sürece yeterli düzeyde solunumun sağlanabildiği bildirilmektedir (7). Hastanın uygun ventilasyon ve oksijenizasyonu sağlandığı sürece komatöz bile olsa endotrakeal entübasyonun gerekmebileceği de bildirilmektedir (19). Ancak tok olgularda ve ilk basamak tedaviye rağmen nöbeti devam eden olgularda endotrakeal entübasyon önerilmektedir (7). Bizim olgumuzda da dolu mide ve aspirasyon şüphesi olması, DSE durumu ile hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle endo-trakeal entübasyon uygulandı ve solunum parametrelerinin düzeldiği 6. güne kadar mekanik ventilasyona devam edildi.

Postiktal dönemde beyin MR görüntülerinde kortikal geçici ödemden kaynaklanan fokal kalınlık ve sinyal artışı görülebilmektedir (20). Olgumuzun beyin MRG incelemesinde de benzer şekilde sağ orta temporal girusta ve bilateral insüler kortekste fokal kalınlık ve T2A'da sinyal artışı saptandı ve bir ay sonrası için kontrol beyin MR'ı önerildi.

Yüksek kan fenitoin düzeyi saptanan olgumuzda depakin chrono tedavisine rağmen SE gelişmiş, iv. fenitoin, sodyum valproat ve diazepam tedavisi ile kontrol altına alınamayan ve DSE olarak kabul edilen nöbetler ancak propofol infüzyonu (30 µg/kg/dk) ile kontrol altına alınabildiği.

Sonuç olarak; DSE vakalarında etkisinin çok çabuk ortaya çıkması, erişkinlerde uzun süre infüzyon şeklinde güvenle kullanılabilmesi, konforlu sedoanaljezi sağlanması ve etkisinin hızlı şekilde sonlandırılabilir olmasından dolayı propofolün mevcut tedavi seçenekleri içinden tercih edilmesi gereken bir ajan olduğu, bunun yanı sıra SE olgularında aspirasyon pnömonisi gelişebileceğinin de unutulmaması gerektiği kanı-sındayız.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Kazım KARAASLAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji AD. 14280 BOLU
Tel: 03742534656-3120 Fax : 0374 2534615
E-posta: drkaraaslan@hotmail.com

KAYNAKLAR:

1. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and Midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-386. 2001
2. Lowenstein DH, Alledredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970-976. 1998
3. Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 40:59-63. 1999
4. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40(1):120-2. 1999
5. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus: Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 339:792-798. 1998
6. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 30;345(9): 631-7. 2001
7. Marik PE and Varon J. The Management of Status Epilepticus. *CHEST* 126:582- 591. 2004
8. Mayer SA, Claassen J, Lokin J et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome, *Arch Neurol* 59:205-210. 2002
9. Classen J, Hirch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 43:146-153. 2002.
10. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 39:18-26. 1998
11. Smith I, White PF, Nathanson M, et al. Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology* 81:1005-1043. 1994
12. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 79:781-788. 1993
13. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity nad properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl pharmacol* 129:163-169. 1994
14. Hantson P, Van Brandt N, Verbeeck R, et al. Propofol for refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 20:611-613. 1994
15. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29:1417-1425. 2003
16. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 305:613-616. 1992
17. Aitkenhead AR, Willatts SM, Park GR, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2:704-709. 1989
18. Carrasco G, Mollina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs Midazolam in short -, medium-, long-term sedation for critically ill patients. *Chest* 103:557-564. 1993
19. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1530-6. 2000
20. Henry TR, Drury I, Brunberg JA, Pennell PB, McKeever PE, Beydoun A. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia* 35:35-41. 1994.