T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

NONKONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUSDA SPECT AKTİVİTESİ

Dr. Fatma Zehra ALTUNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

NONKONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUSDA SPECT AKTİVİTESİ

Dr. Fatma Zehra ALTUNÇ
Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Nurgül UZUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2021

TEŞEKKÜR

Bana engin tecrübesi ve bilgisiyle nöroloji sevgisi ve bilgisinin yanında iyi, erdemli ve çalışkan bir insan olmanın canlı bir örneğini sunan ve hayatım boyunca örnek olarak alacağım hocalarım Prof. Dr. Yasemin BİÇER GÖMCELİ ve Doç. Dr. Aylin YAMAN'a,

Başta tezimin oluşum sürecinde her türlü akademik ve teknik desteği son ana kadar esirgemeyen Doç Dr. Fatma GENÇ, Uzm. Dr. Nurgül UZUN olmak üzere beraber çalıştığım hepsini gerçek abi ve ablam olarak gördüğüm tüm doçent ve uzman abi ve ablalarıma,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ve sağlık personeline,

Bana nörolojiyi öğreten hastalarıma,

Bana karşı her zaman sonsuz fedakârlık ve özveri gösteren, hayatımın her anında benden sevgisini, emeğini ve ilgisini esirgemeyen, beni uzman hekimliğe adeta omuzlarında taşıyan kıymetli anneme, kardeşlerime

Mükemmel bir iş arkadaşlığının yanında bana hayatın anlamını yeniden kazandıran, sevgili eşim, hayat arkadaşım olan Dr. Cenk ALTUNÇ'a,

Asistanlık hayatımın büyük kısmında meraklı gözlerini üzerimden ayırmayan, sevgisiyle beni motive eden, sabırla bekleyen kıymetli evladım Salih'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Fatma Zehra ALTUNÇ

Antalya, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iii

TABLOLAR LİSTESİ iv

ŞEKİLLER LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

3.GEREÇ VE YÖNTEM 17

4.BULGULAR 19

5.TARTIŞMA 34

6.SONUÇLAR 38

7.KAYNAKLAR 39

8.ÖZGEÇMİŞ 48

9.EKLER 49

KISALTMALAR

AMPA	Amino-hidroksimetil İzoksazol Propionik Asit
ASE	Absans Status Epileptikus
BT	Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	SARS-CoV-2
EEG	Elektroensefalografi
FB	Fenobarbital
FDG	Fluorodeoxyglucose
GABA	Gama Amino Bitürik Asit
HMPAO	Hekzametilpropilenaminoksim
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
İJE	İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
JTKN	Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
KSE	Konvulzif Status Epileptikus
LCM	Lakozamid
LEV	Levetirasetam
LRDA	Lateralizan ritmik delta aktivitesi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKSE	Nonkonvülzif Status Epileptikus
NMDA	N-metil-D-aspartat
NÖİ	Nöbet Önleyici İlaç
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PLED	Periyodik Lateralizan Epileptiform Deşarj
SE	Status Epileptikus
SPECT	Single Photon Emission Computerized Thomography
SSS	Santral Sinir Sistemi
Tc-99	Teknesyum-99
VPA	Valproik asit

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	NKSE alt tiplerinin 2015 sınıflaması	**9**
Tablo 2.2.	NKSE tablosunun en sık nedenleri	**12**
Tablo 2.3.	2015 Salzburg konsensus ölçütleri	**13**
Tablo 4.1.	Olguların demografik ve klinik özellikleri	**20**
Tablo 4.2.	Olguların geliş klinikleri ve NKSE etiyolojisinde altta yatan faktörler	**21**
Tablo 4.3.	Olguların NKSE tedavisi öncesi EEG bulguları, Salzburg tanı kriterlerini karşılama durumları ve NKSE tedavisine verdikleri EEG ve Klinik yanıtlar	**22**

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	ILAE 2017 nöbet sınıflaması genişletilmiş versiyonu	**6**
Şekil 2.2.	ILAE 2017 epilepsi sınıflaması	**7**
Şekil 4.1..	1. Olgunun ilk EEG trasesi	**23**
Şekil 4.2.	1. Olgunun SPECT görüntülemesi	**23**
Şekil 4.3.	1. Olgunun IV NÖİ tedavisi 24. Saatindeki kontrol EEG trasesi	**24**
Şekil 4.4..	2. Olgunun Tedavi öncesi ile EEG trasesi	**25**
Şekil 4.5.	2. Olgunun SPECT görüntülemesi	**25**
Şekil 4.6.	2. Olgunun LEV ve VPA yanıtı elde edilememesi üzerine benzodiazepin uygulaması sırasındaki EEG trasesi	**26**
Şekil 4.7.	2. Olgunun benzodiazepin sonrası EEG trasesi	**26**
Şekil 4.8.	3. Olgunun tedavi öncesi EEG trasesi	**28**
Şekil 4.9.	3. Olgunun SPECT görüntüsü	**28**
Şekil 4.10.	3. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası EEG trasesi	**29**
Şekil 4.11.	4. Olgunun ilk EEG trasesi	**30**
Şekil 4.12.	4. Olgunun tedavi sonrası EEG trasesi	**30**
Şekil 4.13.	5. Olgunun ilk EEG trasesi	**31**
Şekil 4.14.	5. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası kontrol EEG trasesi	**31**
Şekil 4.15.	6. Olgunun ilk EEG trasesi	**33**
Şekil 4.16.	6. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası kontrol EEG trasesi.	**33**

ÖZET

Non Konvulzif Status Epileptikusda SPECT Aktivitesi

Amaç: Nonkonvulsif status epileptikus (NKSE) sürekli veya tekrarlayan elektrofizyolojik iktal aktiviteye karşın klinik olarak konvulziyonların yerine davranışsal veya mental değişikliklerle karakterize bir durumdur. Klinik olarak konvulziyonların görülmemesi nedeniyle tanınması için klinik şüphe ve elektrofizyolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı NKSE tanısında SPECT (Single Photon Emission Computerized Thomography)'nin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Öncellikle klinik bulgular ve EEG eşliğinde NKSE tanısı alan hastalar tespit edilmiş olup tedavi almayan hastalara tanı alma anından itibaren ilk 3 saat içerisinde iktal aktiviteyi saptamak amacıyla SPECT çekilmiştir. SPECT çekimi sonrası NKSE tedavisi uygulanan hastaların 24-72 saat sonra kontrol EEG çekimleri yanısıra klinik düzelme açısından değerlendirilmişlerdir.

Bulgular: NKSE tanısı ile SPECT çekilen 2'si erkek 4'ü kadın olmak üzere toplam 6 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaş değeri 55 (min 20- maks 87) saptanmıştır. Hastaların EEG bulguları, Nöbet önleyici ilaç (NÖİ) tedavisine verdikleri klinik ve EEG yanıtları da 2015 Salzburg konsensus kriterlerine göre değerlendirilmiş olup 4 hasta kesin NKSE tanısı alırken 1 hasta olası NKSE tanısı almıştır. Hastalardan birinde ise klinik ve NÖİ yanıtı yüksek NKSE şüphesi uyandırmakta iken EEG bulguları Salzburg kriterlerini karşılamamıştır. NKSE tanısı alan hastalarda SPECT aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanan bu çalışmada hastaların tamamında EEG de iktal aktivite görüldükten sonra 3 saat içerisinde çekilen SPECT'de hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır.

Sonuç: Sınırlı hasta sayısına rağmen prospektif olarak NKSE'de iktal SPECT'in en büyük vaka sayısı ile değerlendirildiği çalışmalardan biridir. Literatür bilgilerine ters düşmekle birlikte SPECT'de hipermetobolizma bulgusunun saptanmamasının NKSE tanısını dışlatmayacağını desteklemektedir. SPECT'in NKSE tanısında kullanılabilmesi için; çok sayıda hastayı içeren, çekim zamanlaması ve koşullarının detaylı ve karşılaştırılabilir olduğu iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Nonkonvulzif Status Epileptikus, SPECT, iktal görüntüleme

ABSTRACT

Aim: Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is a condition characterized clinically by behavioral or mental changes despite persistent or recurrent electrophysiological ictal activity. Clinical suspicion and electrophysiological examination are needed for clinical diagnosis. The aim of this study is to evaluate the usability of SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) in the diagnosis of NCSE.

Materials and Methods: First, patients diagnosed with NCSE with clinical findings and EEG were identified. SPECT was performed to detect ictal activity within the first 24 hours from the time of diagnosis in patients who did not receive treatment yet. Patients who were treated for NCSE after SPECT were evaluated 24-72 hours later in terms of clinical improvement as well as control EEGs.

Results: A total of 6 patients, 2 male and 4 female, who underwent SPECT with the diagnosis of NCSE, were included in the study. The median age of the patients was 55 (min 20 - max 87). The patients' EEG findings, clinical and EEG responses to IV ASM (anti-seizure-medication) treatment were also evaluated according to the 2015 Salzburg consensus criteria. While 4 patients were diagnosed with definite NCSE, 1 patient was diagnosed with probable NCSE. In one of the patients, the clinical and ASM response aroused a high suspicion of NCSE, while the EEG findings did not compatible the Salzburg criteria. In this study, which aimed to evaluate SEPCT activity in patients diagnosed with NCSE, no hypermetabolism findings were found in SPECT taken within 3 hours after ictal activity was observed in EEG in all patients.

Conclusion: Despite the limited number of patients, it is one of the studies in which ictal SPECT in NCSE was evaluated prospectively with the largest number of cases. Although it contradicts the literature information, it supports that the absence of hypermetabolism finding in SPECT does not exclude the diagnosis of NCSE. In order to use SPECT in the diagnosis of NCSE; Well-designed studies with large numbers of patients, detailed and comparable extraction timing and conditions are needed.

Key words: Epilepsy, Nonconvulsive Status Epilepticus, SPECT, ictal imaging.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet anormal, aşırı ve /veya senkron nöronal aktivite sonucu meydana gelir ve çoğunlukla kendiliğinden sonlanırken nöbeti meydana getiren mekanizmaların aşırı çalışması veya nöbeti durduran mekanizmalardaki yetersizlik nedeniyle bir nöbetin beklenenden uzun sürmesi veya önceki nörolojik durumuna dönmeden tekrarlayan nöbet görülmesi Status Epileptikus (SE) olarak tanımlanmaktadır (1)

Nonkonvulzif Status Epileptikus (NKSE) hafif konfüzyondan komaya kadar değişken ve dalgalı klinik bulgularla seyredebilen nörolojik ve psikiyatrik birçok tabloyu taklit edebilen non-spesifik nöbetlerle beraber elektroensefalografi (EEG)'de süregiden iktal aktiviteler ile seyreden bir nörolojik hastalıktır. Konvulzif Status Epileptikus (KSE)'de olduğu gibi kalıcı nöronal hasar ve tekrarlayan nöbetlere yatkınlık riski nedeniyle tanı konulur konmaz tedavi edilmesi ve etiyolojik araştırma yapılması gerekmektedir (2, 3).

Değişken klinik seyirler nedeniyle tanı güçlüğü barındırmakta olan NKSE'de tanı için öncelikli olarak klinik şüphe ve EEG görüntülemesi şarttır. Epileptologlar tarafından hala tanı kriterlerinde geliştirilmesi gereken yönler olduğu vurgulanan NKSE'nin yapılan sınırlı sayıdaki insidans çalışmalarında tüm SE olgularının yaklaşık %30-62'sini oluşturan tahmin edilenden daha sık görülen bir nörolojik problem olduğu vurgulanmaktadır (4).

Nöbet aktivitesi sırasında aşırı ve senkron nöronal aktiviteye bağlı artmış metabolik ihtiyaç ve bu ihtiyaca sekonder artmış bölgesel kan akımı nedeniyle iktal Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ve yapısal lezyonlar, epileptogenez ve nöronal hasara sekonder peri-iktal ve interiktal dönemde hipometabolizmanın görüldüğü SPECT çalışmaları epilepside tanı ve cerrahi tedavi hazırlığında kullanılan nükleer görüntüleme yöntemleridir (5).

Literatürde NKSE hastalarının SPECT ile değerlendirilmesi konusundaki çalışmalar olgu sunumu ile sınırlı olup SPECT çekim zamanı hakkında ortak bir konsensus bulunmamaktadır (6, 7). Bu çalışma ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Nöroloji Kliniği'nde takip edilen NKSE tanısı alan

hastalarda SPECT'in tanıya olan katkısını değerlendirerek literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Epilepsi, herhangi bir akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı tarafından provoke edilmeyen ve tekrar eden nöbetlerin nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik, sosyal sonuçları ve nöbet oluşumuna kalıcı yatkınlık ile karakterize kronik bir beyin hastalığıdır (8).

Epileptik nöbet; nöronların anormal, aşırı ve/veya senkron aktivitesine bağlı geçici olarak görülen belirti ve bulgulardır. Belirti ve bulgular nöronların bu anormal aktivitesine veya bu aktivitenin yayılımına göre çeşitli motor, duyusal, otonomik komponentler barındırabilmektedir (8, 9).

Epilepsi kavramsal olarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2005 yılında, beynin epileptik nöbetler oluşmasına kalıcı yatkınlığı ile karakterize edilen bir bozukluğu olarak tanımlanmıştır (8). Bu sade tanım epileptik bireylerin nörobiyolojik, bilişsel, psikososyal sonuçların kavranmasını kolaylaştırırken klinik pratikte epilepsi ile epileptik nöbet arasındaki sınırların daha net belirlenebileceği daha kapsamlı bir tanım ihtiyacı doğurmuştur. ILAE önderliğinde 2014 yılında yapılan gözden geçirme sonrası epilepsi bir bozukluktan ziyade bir hastalık olarak tanımlanarak, refleks nöbet ve provoke nöbet ayrımının daha net ortaya konulduğu, sendromik epilepsilere tanı koymayı kolaylaştıran daha kapsayıcı bir tanımlama meydana getirilmiştir. Epilepsi tanısı konulabilmesi için şu üç durumdan birinin karşılanması gerekmektedir: en az 24 saat arayla meydana gelen en az 2 provoke olmayan nöbet (veya refleks nöbet); provoke olmayan bir nöbet (veya refleks nöbet) ve nöbetten sonra gelecek 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi riskinin %60'tan fazla olması; epilepsi sendromlarından birinin var olması (10) .

Tek bir provoke olmayan nöbet sonrası 2 yıl içerisinde nöbet tekrarlama riski %40-50 iken 2 provoke olmayan nöbet sonrası 4 yıl içerisinde nöbet tekrarlama riski %60-90 saptanmıştır (11, 12). Tek bir nöbet sonrası epilepsi tanısı koyup tedavi başlanması konusunda alınacak kararlar, hastaya ikinci bir nöbet geçirme şansı

verilmesi, ikinci bir nöbet geçirmenin potansiyel sonuçları, başlanacak nöbet önleyici ilaçların (NÖİ'ler) potansiyel toksisitesi, etkinliği gibi tanı ve tedavinin nörobiyolojik, psikososyal, bilişsel hususlarını içerir (13).

Provoke nöbetler (tetiklenmiş, akut semptomatik, durum ilişkili nöbet) genellikle akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı ile meydana gelen geçici nöbetlerdir ve akut olaydan 1 hafta-10 gün sonra ortaya çıkarlar ve tekrarlayan nöbetlere neden olabilirler. Metabolik değişiklikler, ateş, alkol ve SSS depresanlarının çekilme periyotlarında gözlenen nöbetler provoke nöbetlerdir ve bu nöbetlerden sonra epilepsi tanısı konulmamalıdır (13).

Refleks nöbet, belirli nöbet tiplerinde ortaya çıkan duyusal veya bilişsel nöbetlerdir. Duyusal uyaranlar nöbeti saniyeler içerisinde tetiklerken, bilişsel uyaranlar daha karmaşık yolaklar üzerinden dakikalar içerisinde nöbete neden olurlar. Bir tetikleyici sonrası nöbet gelişen bireylerde nörogörüntüleme de normalse epilepsi tanısı konulamazken refleks epilepsili bireylerde nöronların o uyaran için süregiden bir duyarlılığı söz konusu olduğu için bu bireyler epilepsi tanısı alabilmektedir (14).

Epilepsi tanısı olan bir hastada 10 yıldır nöbetsiz olunması ve bunun son 5 yılını da NÖİ kullanmadan geçirmesi veya yaş ilişkili bir epilepsi sendromu tanısı bulunmuyorsa, artık epilepsi olarak kabul edilmez (10).

Dirençli epilepsi ise ILAE tarafından 2010 yılında nöbet tipine uygun, etkin ve tolere edilebilir dozda 2 veya daha fazla sayıda NÖİ monoterapi veya politerapi olarak kullanımına rağmen nöbetsizlik sağlanamaması olarak tanımlanmıştır (15). Epilepsi hastalarının %30'unun tedaviye dirençli seyrettiği bilinmektedir (16).

Epilepsi stigma, psikiyatrik komorbidite ve yüksek ekonomik maliyetle ilişkili ciddi ve sık görülen bir nörolojik hastalık olup DSÖ'nün 2010 Küresel Hastalık Yükü çalışmasında, dünya çapında yaşam sürelerine göre engelliliğe neden olan en ağır ikinci nörolojik bozukluk olarak sıralanmaktadır(17).

Epilepsi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar yaş, cinsiyet, ırk ayrımı gözetmeksizin epilepsinin tüm dünyada yaygın olarak görüldüğünü ortaya koymakla birlikte ortaya çıkan sonuçlar arasında metodolojik nedenlerden de kaynaklanan

büyük farklılıklar bulunmaktadır (18). Epilepsi insidansının incelendiği uluslararası ölçekli sistematik derleme ve meta-analizde, epilepsinin insidansı yılda 61.4/100.000 saptanmaktadır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre bakıldığında ise gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (139.0-48.9/100.000) (17). Gelişmekte olan ülkelerdeki farklılığın perinatal travmalar ve SSS enfeksiyonlarının bu gurupta daha sık olması ve metodolojik nedenler ile açıklanabilmektedir(19). Akut semptomatik nöbetlerin ise medyan insidansı yılda 29-39/100.000 olup 1 yaş altında ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (19, 20).

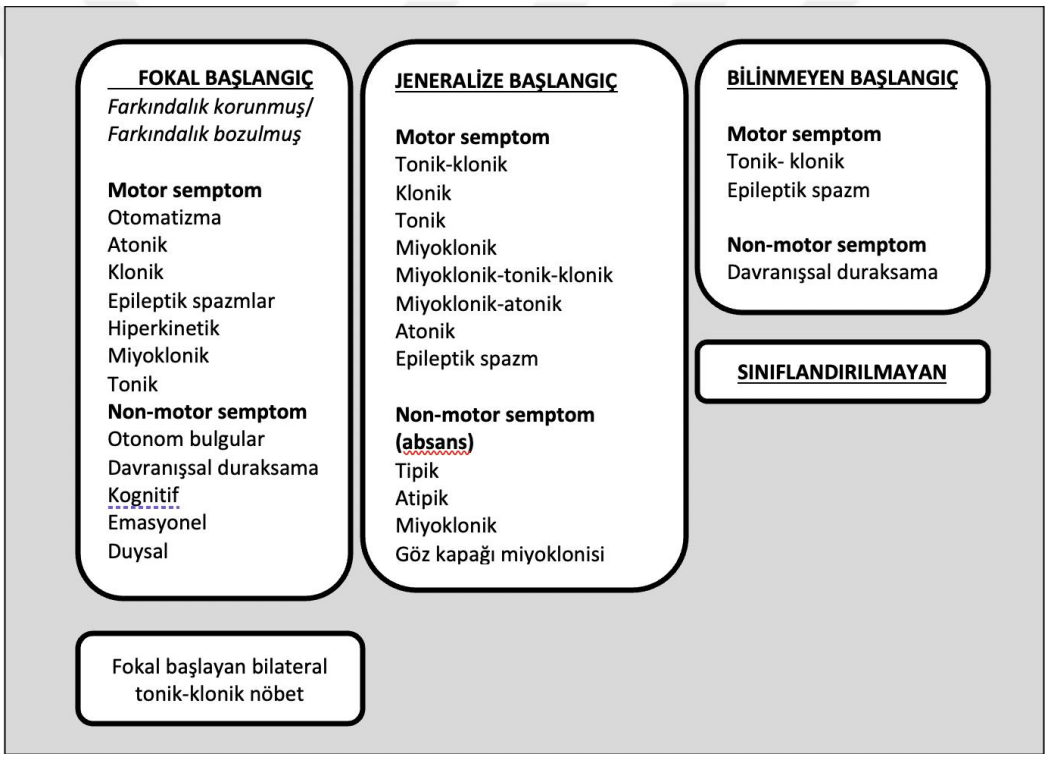
Epilepsi insidansı bimodal dağılım göstermekte olup en genç ve en yaşlı yaş gruplarında daha yüksek sıklıkta görülmektedir (17). Çocuklarda epilepsi insidansı yaşamın ilk yılında en yüksektir ve 10 yaşın sonunda erişkin seviyelerine gerilemektedir (21). Buna karşılık, yaşlılarda insidans, ortalama yaşam süresindeki artışa paralel olarak artan epileptojenik durumlardan serebrovasküler olaylar, SSS tümörleri ve nörodejeneratif bozukluklar gibi tetikleyiciler nedeniyle orantısal olarak yaşla beraber artmaktadır (19). Cinsiyete bağlı insidans farklılıkları çoğu çalışmada belirgin değildir (18).

Fies ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasında epilepsinin yaşam boyu prevalansı gelişmekte olan ülkelerde 8.75/1.000, gelişmiş ülkelerde 5.18/1.000 olmak üzere tüm dünya genelinde 7.6/1.000 civarındadır. Aktif epilepsinin anlık medyan prevalansı ise gelişmekte olan ülkelerde 6.68/1.000 ve gelişmiş ülkelerde 5.49/1000 olmak üzere dünya genelinde 6.38/1.000 civarındadır (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış çeşitli çalışmalarda ise seçilmiş popülasyonlara bakıldığında azınlık olarak yaşayan belirli etnik kökene sahip bireylerde ve sosyoekonomik durumu düşük olan kişilerde epilepsi prevalansı daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmektedir (22, 23).

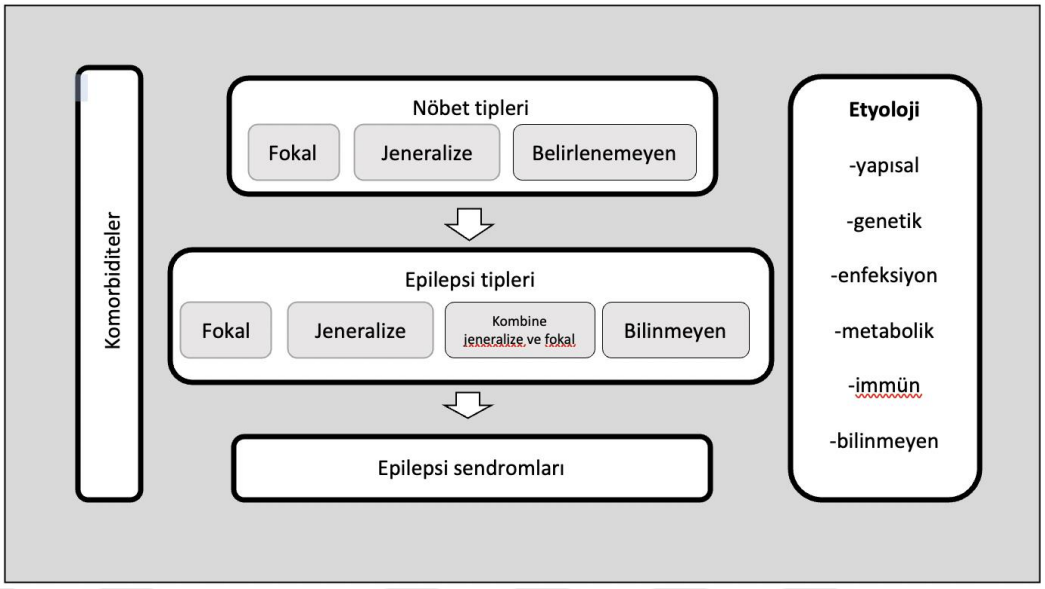
2.1.2. Epilepsi Nöbet Sınıflaması

Epilepsinin tanımlanmasından sonraki adımda yapılacak olan sınıflamanın amacı uluslararası alanda ortak bir dil oluşturmak, patofizyolojiyi kavramak, etiyolojik yaklaşıma katkı, prognoz ve tedavi hakkında yol gösterici olmaktır. Epileptik

nöbetlerin uluslararası anlamda formal ilk sınıflandırma çalışmaları 1964 yılına dayanmaktadır. 6 ülkenin önderliğinde gerçekleştirilen bu ön sınıflanma çalışmaları yakın geçmişe kadar kullandığımız 1981 sınıflamasının temellerini oluşturmaktadır (24). Klinik pratikte anlaşılması kolay ve alışkın olduğumuz bu sınıflama güncel bazı boşluklar ve sınıflamada yaşanan aksaklıklar nedeniyle 2017 yılında halen kullanmakta olduğumuz son güncel halini almıştır. Yeni sınıflamanın öncekilerden belirgin farkı nöbetin başlangıcına göre gruplandırılması, basit ve komplike nöbet kavramı yerine bilinç durumunu açıklamak için farkındalık kavramının kullanılması ve nöbetin diğer özelliklerini de açıklayıcı hale getirildiği pratik bir tanımlamadır (25). (Şekil 2.1. ve 2.2.)



Şekil 2.1. ILAE 2017 nöbet sınıflaması genişletilmiş versiyon (26).



Şekil 2.2. ILAE 2017 epilepsi sınıflaması (26).

2.2. Status Epileptikus

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Epileptik nöbet oluşumu için beyinde inhibitör ve eksitatör mekanizmaların dengesinin eksitasyon lehine bozulması ile meydana gelmekte ve çok sayıda nöron grubunun senkron hareketiyle klinik olarak nöbet görülmekteyken normal nöronal ağlarda zamanla hipereksitabilite gelişip nöbete yatkın hale gelinmesi ile tekrarlayan nöbetler oluşmasına ise epileptogenez denilmektedir (27).

Epileptik nöbetlerin büyük çoğunluğu tedavi gerektirmeden kısa sürede sonlanırken inhibitör ya da eksitatör mekanizmalardaki bozukluklar sebebiyle nadiren de olsa nöbetlerin normalden uzun sürmesi veya önceki nörolojik durumuna gelmeden nöbetlerin arka arkaya tekrarlaması olayına status epileptikus (SE) denilmektedir. Klinik olarak konvulzif ve nonkonvulzif SE olmak üzere kabaca iki gruba ayrılmaktadır. Nörolojik aciller arasında 2. sıklıkta olan SE için ILAE tarafından 2015 yılında belirlenmiş t1 ve t2 olmak üzere iki zaman tanımlaması vardır. Bir nöbetin SE'ye evrildiği uzayan nöbet olarak tanımlanacağı zaman (t1 zaman noktasından sonra), nöbetin tipine ve süresine bağlı olarak nöronal ölüm, nöronal hasarlanma ve nöronal ağların değişmesi dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlara (t2 zaman noktasından sonra) neden olan durum olarak tanımlanmıştır (1). Klinik

pratikte nöbet süresinin uzaması ile nöronal hasar arasındaki doğrusal bağlantı ve NÖİ'lere karşı direnç nedeniyle nöbet 5 dakikadan uzun sürmesi halinde sonra SE tanısı koyup tedaviye başlamak gerekmektedir. Jeneralize konvulzif SE (JKSE) için t1 süresi 5 dk, t2 süresi 30 dk, nonkonvulzif SE (NKSE)'nin fokal formu için yeterli kanıt olmamakla beraber t1 süresi 10 dk, t2 süresi >60dk olarak belirlenmiş olup NKSE'nin jeneralize formu için t2 süresinin bilinmediği rapor edilmiştir (4).

SE her yaş grubunda görülmekle ve toplum genelinde insidansı 10-41/100.000 civarıdır. Yaşamın ilk yıllarında ve 60 yaşından sonra ise insidans daha yüksek olup 86/100.000 saptanmaktadır. Epilepsi hastalığı olan bireylerde SE görülme sıklığı ise %10-20 arasında olup SE geçiren bireylerde remisyon beklentisi daha düşüktür. İlk nöbeti SE olan olgular da nöbet tekrarlama riski 3,3 kat artmıştır (28, 29).

2.2.2 Patofizyoloji

Her nöbet başladığı andan itibaren hücresel ve moleküler düzeyde birtakım değişikliklere neden olur. İlk milisaniyeler içerisinde protein fosforilasyonu, iyon kanallarında açılıp kapanma nörotransmitter salınımı meydana gelirken saniyeler ve dakikalar içerisinde inhibitör nörotransmitter maddelerin ana hedefi olan gama-amino-butirikasid (GABA) reseptörleri (benzodiazepin türevi NÖİ'lerin etki ettikleri reseptör) azalırken ve eksitatör nörotransmitter maddelerin ana hedefi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) ve amino-hidroksimetil izoksazol propionik asit (AMPA) reseptörleri artmaktadır ve SE benzodiazepin direncine neden olmaktadır. Nöbetten sonra dakikalar ve saatler içerisnde nöropeptit ekspresyonu ile hipereksitabıl durumun sürekliliğine neden olmakta ve nöbetten günler sonra ise genetik ve epileptogenetik değişiklikler ile ilişkili olarak hipokampal hücrelerde, talamus ve neokorteks de hasara neden olarak nöbete yatkınlığı kalıcı olarak artıran bir diğer süreç tetiklenmiş olmaktadır. SSS'deki süregiden anormal ve hipersenkron nöron deşarjı nedeniyle aşırı glikoz ve oksijen kullanımı, katekolamin salınımı, laktik asidoz, serebral kan akımı dengesinin bozulması ile metabolik ve iskemik hasar meydana gelmektedir. Bütün bu patofizyolojik süreç SE tedavisinin önemini artırmaktadır (28, 30, 31).

2.3. Nonkonvulzif status epileptikus

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

NKSE sürekli veya tekrarlayan elektrofizyolojik iktal aktiviteye karşın klinik olarak konvulziyonların yerine davranışsal veya mental durum değişikliğiyle karakterize bir durumdur. Klinik olarak konvulziyonların görülmemesi nedeniyle tanınması için klinik şüphe ve elektrofizyolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır (32).

Tanı güçlüğü ve metodolojik nedenlerle insidansının belirlenmesi güç olsa da tüm SE olguları arasında NKSE sıklığının %20 olduğu düşünülmekteyken klinik şüphenin artması ve uzun süreli EEG kullanımındaki artışla son yıllardaki çalışmalar bu oranın %30-62.5 civarına yükseldiğini ortaya koymaktadır (33).

2.3.2. Sınıflama

ILAE'nin 1981 yılında yayınlanan ve tüm dünyada kabul gören sınıflamasında NKSE'ye yer verilmemişken 2001 yılında yapılan sınıflamada ise limbik SE (psikomotor SE) olarak isimlendirilmiştir. ILAE'nin 2015 sınıflamasında ise NKSE'ye B alt başlığı altında yer verilmiştir (1, 33). (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. **NKSE Alt Tiplerinin 2015 Sınıflaması (33).**
(B) Belirgin motor semptomları olmayan SE tipleri (NKSE)
B.1 Koma ile giden NKSE ('subtle' SE dahil)
B.2 Koma olmaksızın NKSE
B.2.a.a Tipik absans status epileptikus
B.2.a.b Atipik absans status epileptikus
B.2.a.c Miyoklonik absans status epileptikus
B.2.b Fokal
B.2.b.a Bilinç bozukluğu olmaksızın (aura kontinua, otonomik, duyusal, görsel, olfaktor, gestatuar, emasyonel/psişik/yaşantısal veya işitsel semptomlar)
B.2.b.b Afazik status
B.2.b.c Bilinç bozukluğu ile giden
B.2.c Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen
B.2.c.a otonomik status epileptikus(panayiotopoulos sendromu)

2.3.3. Klinik Bulgular

Konvulzif nöbetlerde belirli zaman aralığında gerçekleşen ve sonlanan stereotipik hareketler ve yayılımlar görülürken NKSE kliniğinde hastalarda ılımlı bir konfüzyondan komaya kadar uzanabilen farklı klinikler görülebilir. Genellikle hastalar uykuya meyilli ve konfüzedirler. Yer, zaman ve kişi oryantasyonunun ve kooperasyonun bozulduğu, dikkat değişikliğinin ön planda olduğu mental değişiklik görülür. Periorbital, fasyal ve taraf veren miyokloniler ile nistagmoid göz hareketleri ve göz kırpma gibi hafif motor fenomenler görülebilir (34).

Dalgalanma gösteren ve başka nedenle açıklanamayan konfüzyon veya deliryum tablosuna ajitasyon; azalmış konuşma, mutizm, ekolali, dalgalanan afazi benzeri konuşma bozuklukları; yalanma, yutkunma, göz kırpma, gibi kompleks otomatizmalar; uygunsuz emosyonel tepkiler, bal mumu katılığı, perseveratif hareketler, dürtü kontrol bozukluğu gibi psikiyatrik belirtiler ve bulantı, kusma, kilo kaybı, iştahsızlık gibi vejetatif bulgular gibi atipik klinik prezantasyonlar da görülebilmektedir (34-36).

Bir çalışmada, acil servise kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içinde sürekli EEG monitorizasyonu yapılan deliryumlu yaşlı hastaların %28'inde NKSE ile uyumlu paternler bulunmuştur (37). Öte yandan NKSE yalnızca elektrografik bir SE tablosu değildir. Hastaya bazal nörolojik durumundan farklı eşlik eden bir klinik mutlaka olmalı, spontan veya uygun NÖİ tedavisiyle bu klinik durumda düzelmeler görülmelidir (33).

NKSE epileptik bireylerde görülebileceği gibi, olguların üçte birinde ilk klinik prezantasyon NKSE ile olabilmektedir. Her yaş grubunda NKSE görülebilmekte olup ileri yaş grubunda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır (36).

2.3.4. Etiyoloji

NKSE etiyolojisinde yer alan durumları epilepsi ilişkili durumlar, ilaç ve toksinlere bağlı nedenler, metabolik ve sistemik nedenler ve SSS hastalıkları olmak üzere 4 ana grupta değerlendirebilir (tablo 2.2.) (33).

NKSE etiyolojisinde ilk sırada yer alan epilepsi ve epilepsi tedavisine bağlı gelişen durumlar bulunmaktadır. Epilepsisi olan bir bireyin alışılagelmiş nöbetleri dışında konfüzyonel değişikliklerle gelmesi halinde öncelikle hastanın NÖİ tedavisine uyumu ve sendroma uygun ilaç kullanımı gözden geçirilip olası NKSE açısından tetkik edilmesi önerilmektedir (4).

İnmeli olgularda KSE gibi NKSE görülme sıklığı da artmıştır. Kliniğimizde yapılmış 792 inme hastasının incelendiği bir çalışmada 39 NKSE olgusu tespit edilmiş olup, erken başlangıçlı NKSE görülen olguların (23/39 %59) daha ileri yaşlı olduğu; geç başlayan NKSE olgularının ise daha sık geçirilmiş inme öyküsüne sahip oldukları görülmüştür (38).

Bir başka kohort çalışmasında >6 saat EEG çekilen akut SVO hastası değerlendirilmiştir. Toplam 889 SVO hastasının değerlendirildiği çalışmada 32 NKSE (%3,6) saptanmış. Yine aynı çalışmada geç tanı alan NKSE olgularının prognozlarının daha kötü olduğu tespit edilmiştir. İnme ünitelerinde EEG monitorizasyonu yapılması önerilmiştir (39).

Yoğun bakım ünitelerinde NKSE'nin değerlendirilmesi oldukça güç olmakla beraber sıklığı nedeniyle mutlaka akılda bulundurulması gerekmektedir. NKSE'yi bilinci kapalı, genel durum bozukluğu olan bir hastada ayırt edebilmek sadece EEG değerlendirmesi ile mümkün olmaktadır. Nöroloji Yoğun bakım ünitesinde video EEG monitörizasyonu ile yapılan bir çalışmada 30/200 hastada NKSE tespit edilmiştir (40).

Son yıllarda yaşanan pandemi nedeniyle etiyolojide akılda bulundurmamız gereken bir diğer enfeksiyöz ajan SSS tutulumu yaptığını bildiğimiz SARS-CoV-2 (COVİD-19)'dur. SE tablosu ensefalit zemininde gelişebileceği gibi ensefalit olmaksızın da görülebilmektedir. COVİD-19 enfeksiyonu sonrası NKSE tablosu bildirilen 2

çalışma ve COVİD-19 aşısı sonrası NKSE gelişen literatürde vaka bildirimi şeklinde çalışmalar mevcuttur (41-43).

Tablo 2.2. : NKSE tablosunun en sık nedenleri (33)

Epilepsi ile İlişkili Durumlar	**Metabolik/Sistemik Bozukluklar**
JTKN veya konvulsif SE izleyerek İJE'de PHT ve CBZ kullanımı TGB kullanımı ile NKSE VGB kullanımı Düzensiz NÖİ kullanımı NÖİ'lerin uygunsuz kesilmesi Propofol Ketamin	Böbrek Yetmezliği (özellikle sefalosporin kullanımı ile) Hipertiroidi Hiperglisemi Hipo/Hipernatremi İmmun yetmezlik Sistemik veya SSS enfeksiyonu Metastaz, paraneoplastik sendrom Sifiliz Akut immün yetmezlik sendromu Anoksi
İlaç ve Toksinler	**SSS Hastalıkları**
Alkol Sedatif ilaçların uygunsuz kesilmesi Lityum İfosfamid Klorokin Baklofen Siklosporin Teofilin Seftazidim, sefepim, seftriakson Siprofloksasin Trisiklik antidepresanlar Damar içi kontrast madde Nöroleptik malign sendrom	Mental retardasyon(MR) Demans Serebrovasküler olay(SVO) Kafa travması Serebral veya leptomeningeal tümörler Multiple skleroz Lafora MELAS sendromu Elektrokonvulzif tedavi

2.3.5. Tanı ve EEG

NKSE tanısı için ilk yapılması gereken klinik şüphe, ikincisi ise klinik pratikte tek tanı koydurucu yöntem olan EEG incelemesidir. Tanıda yaşanan güçlükler nedeniyle 2015 yılında Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği'nin 2012 kriterlerinden uyarlanarak hazırlanan Salzburg Konsensus Ölçütleri yayınlanmıştır (tablo 2.3. kaynak 3 ten hazırlanmıştır) (3).

Tablo 2.3. 2015 Salzburg Konsensus Ölçütleri (3).
Epileptik ensefalopatisi olmayan hastalarda **Kesin NKSE;**
1. 10 saniyelik dönemlerde 5'ten fazla epileptik deşarj (ED) veya
2. ED ≤2.5Hz ise veya>0.5Hz ritmik teta/delta aktivitesi varsa en az bir ek kriteri karşılamalı
2.a. **İntravenöz (IV) NÖİ tedavisi ile klinik ve EEG bulgularında düzelme**
2.b. **Sinsi klinik fenomenler**
2.c. **Tipik spasyotemporal evolüsyon**
Epileptik ensefalopatisi olmayan hastalarda **Olası NKSE;**
1. Klinik düzelme olmaksızın EEG'de düzelme olması
2. EEG'de evolüsyon olmaksızın fluktuasyon olması
Epileptik ensefalopatisi bilinen hastalarda NKSE tanısı;
1. EEG'de bazal bulgularının belirginleşmesi/sıklaşması ve gözle görülebilir klinik bulgular olması
2. IV NÖİ tedavisi ile klinik ve EEG bulgularında düzelme

NKSE'de çok farklı EEG bulguları görülebilmekle beraber EEG'de devamlı ya da çok sık tekrarlayan jeneralize veya fokal tipik diken dalga deşarjları şeklinde iktal

aktivite görülmesi ile NKSE tanısı konulabilmektedir. Bazen de epileptiform aktivite olmaksızın sadece artan ve azalan görünümde teta ve delta aktivitesi ve jeneralize hızlı ritimler gibi görece daha nadir bulgular da izlenebilmektedir (44).

Leitinger ve arkadaşlarının çalışmasında EEG çekim koşullarının önemine dikkat çekilmiş olup; EEG çekim süresinin 30 dakikanın üzerinde tutulduğu, iktal anormalliklerin aralıksız en az 10 saniye boyunca devam ettiği ve bu durum tüm EEG trasesinin yarısı boyunca tespit edilebildiği durumlarda NKSE tanısının doğruluğunun %93'lere çıktığı vurgulanmıştır (2).

Ayırıcı tanıda, kesin iktal aktivite olarak görülmeyen periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLEDs) / trifazik dalgalar veya Lennox-Gestaut Sendromu ve tipik spasyotemporal evolüsyon göstermeyen ritmik yavaş dalgalara dikkat etmek gerekir. Bu gibi durumlarda NÖİ tedavisinden hemen sonra klinik ve EEG yanıtı görülmemesi bizi NKSE tanısından uzaklaştırmaktadır. Bazı epileptologlar tarafından sürekli ritmik yavaş dalgaları NKSE'ye bağlı EEG'nin geç dönem dejenerasyonu olarak yorumlarken, bazı epileptologlar tarafından ise NKSE olarak değerlendirilmemektedir (45).

2.3.6.Nörogörüntüleme

Yeni tanı alan bir epilepsi hastasında olası etiyoloji tanımlanırken klinik, EEG bulguları ve nörogörüntüleme birlikte değerlendirilmektedir. Nörogörüntüleme yöntemleri arasında başlıca Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonanslı Görüntüleme (MRG) ve fonksiyonel-metabolik görüntüleme yöntemlerinden MR Spektroskopi (MRS), fonksiyonel MRG, PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve SPECT (Single Photon Emission Tomography) bulunmaktadır. Görüntülemeler ile yapısal bir anomaliyi ya da patolojiyi saptayarak prognozu öngörüp medikal tedaviyi belirleyip cerrahi tedavi adaylarının seçimine yardımcı olmak hedeflenmektedir (46).

BT hızlı, ulaşımı kolay ve ucuz olması sebebiyle acil servislerde provoke nöbetleri tespit etmek için kullanılmaktadır. Kanama, iskemi, majör yapısal anomali, hidrosefali, kalsifiye lezyonları ayırt etmede fayda sağlamaktadır (47).

MRG’nin BT’ye göre yumuşak doku duyarlılığının yüksek olması, multiplanar görüntüleme olasılığı ile daha iyi uzaysal rezolüsyon avantajları bulunmaktadır. Beyindeki yapısal anomaliler, mesiyal temporal skleroz, serebrovasküler olaylar, düşük gradeli tümörler, küçük metastazlar, herpes simpleks ensefaliti ve leptomeningeal tutulumlar, kortikal displaziler, sturge-weber, tuberoskleroz gibi nörokutanöz sendromlara bağlı bulgular ve kavernomların tespit edilmesini sağlamaktadır. Özellikle epilepsi cerrahisi öncesi 3 tesla ile yapılan MRG çekimleri ile artmış doku kontrastı ve yüksek çözünürlük sayesinde hipokampal hacim ölçüm güvenirliğini artırmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG ise nöbet sonrası hücresel ödeme bağlı geçici lezyonları görüntülenebilmektedir. Yine Özellikle SE ve Jeneralize tonik klonik nöbeti izlenen hastalarda periiktal dönemde gelişen sitotoksik ödeme bağlı T1görüntülemelerde geçici kontrastlanma paternleri görülebilmektedir (47, 48).

Nükleer tıp alanında interiktal PET ve iktal/periiktal SPECT ile yapılan moleküler görüntülemeler fokal epilepsilerde cerrahi öncesi değerlendirmede rutin kullanılan yöntemlerdendir. SPECT ve PET ile yapılan fonksiyonel görüntülemeler sayesinde nöbetlerle ilişkili beyin perfüzyonu, glukoz metabolizması ve nöroreseptör düzeyindeki değişiklikler tespit edilebilmektedir (5). Sintigrafik görüntüleme teknikleri sayesinde epileptojenik odak belirlenebilmekte ve cerrahi öncesi beynin fonksiyonel bütünlüğünü hakkında bilgi sağlanmaktadır. Özellikle epileptik bölgenin lateralizasyon ve lokalizasyonu için yapılan video-EEG, MRG sonuçları ve klinik bulgular uyumsuz olduğunda veya MRG'de yapısal lezyon olmadığında, iktal-periiktal SPECT ve interiktal PET yol gösterici olmaktadır (49).

Epilepside PET çekimlerinde sıklıkla F-18 işaretli *fluorodeoxyglucose* (FDG) kullanılmakta olup bu sayede serebral glukoz metabolizması incelenmektedir. Ancak FDG maddesi enjeksiyonu sonrası 45 dk kadar olan bekleme süresi nedeniyle iktal ve postiktal PET çalışmalarını uygulamak güçtür. Klinik pratikte interiktal FDG-PET uygulaması kullanılmakta olup epileptik bölgede azalmış metabolizmayı göstermek hedeflenmektedir (49). Temporal lob epilepsilerinde interiktal FDG-PET uygulamasında hipokampal bölgede azalmış hipometabolizmayı göstermek cerrahi öncesi oldukça anlamlıdır. Ekstratemporal lob epilepsilerinde ise FDG-PET’in

lateralizasyon değeri yüksek olup lokalizsayon değeri sınırlıdır. Bu nedenle son yıllarda yapılan PET ve MRG korele olarak kullanıldığı çekimlerde lezyonun lokalize edilebilirliği artırılmıştır (50).

SPECT dinamik ve statik olmak üzere iki farklı temel teknikle yapılmaktadır. Dinamik SPECT çekimi teknik zorluklar nedeniyle klinik pratikte kullanılmamaktadır. Epilepside SPECT çekimi statik temeller üzerine kurulu olup çekim esnasında kullanılan radyofarmasötikler Teknesyum 99-hekzametilpropilenaminoksim (99mTc-HMPAO) ile Tc-99 m ECD (ethyl cysteinate dimer)'dir. Her iki ajan da FDG-PET'in aksine 1-2 dakika içerisinde pik seviyeye ulaşıp %6-7 oranında beyne tutulmakta olup teknesyumun yarılanma ömrü ise 6 saat civarıdır. Bu nedenle SPECT'in iktal, interiktal ve periiktal olarak kullanımı mümkündür (5, 49).

İktal SPECT çekimi sırasında nöbet başladıktan birkaç saniye içerisinde radyofarmasötik ajan enjeksiyonu yapılır ve beyinde bölgesel kan akımı artışı gösterilerek epileptik bölge lokalize edilmeye çalışılır. Temporal ve ekstratemproal lob epilepsilerinde iktal SPECT'in interiktal SPECT'e göre duyarlılığı daha yüksektir (5).

İktal SPECT'in düşük zamansal çözünürlüğü nedeniyle hem iktal hem postiktal değişiklikleri birlikte yansıtarak epileptik alanın lokalizasyonu zorlaştırabilir. Bu nedenle interiktal ya da periiktal SPECT çekimleri de yapılmaktadır. Ancak bu çekimlerde beklenen, artmış bölgesel beyin kan akımının aksine epileptik bölgede azalmış beyin perfüzyonunun görüntülenmesidir. Ancak temporal lob epilepsilerinde klinik ile uyumluluk gösteren hipoperfüzyon ancak %50 olguda saptanabilmekte, bu oran ekstratemporal epilepsilerde daha da azalmaktadır. Bu duyarlılığı artırmak için SPECT ile MRG korele edildiğinde anatomik ve fonksiyonel bilgilerin beraber değerlendirilebildiği SISCOM (Substraction ictal SPECT co-registered to MRI) tekniği kullanılmaktadır (49, 51)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma NKSE hastalarında SPECT aktivitesini değerlendirmek üzere planlanmıştır. Bu amaçla 3.basamak bir epilepsi merkezi olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde NKSE tanısı alan hastalar seçilmiştir. Çalışmaya hasta alma süreci 10/10/2019 tarihinde başlamış 08/06/2020 tarihinde sonlandırılmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üzeri, NKSE ön tanısı ile EEG'si çekilen hastalardan 2015 yılı Salzburg Konsensus Kriterleri doğrultusunda kesin ve olası NKSE tanısı alan 5 hasta ve yüksek klinik şüphesi olan ancak Salzburg konsensus kriterlerini karşılamayan 1 hasta dahil edilmiştir.

NKSE tanısı aldıktan sonra IV NÖİ tedavisi almış hastalar nöbet aktivitesi baskılanmış olabileceğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca ağır mental retardasyon (MR)'si olan IV NÖİ tedavisi yanıtı için klinik düzelme takibi yapılamayacak düzeyde bazal nörolojik durumu kötü olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastaların EEG çekimleri için Nihon Kohden/LS-703A model, 21 kanallı EEG cihazı ile ilave anterior (T1 ve T2) kayıt elektrotlarının eklendiği uluslararası 10-20 sistemine göre, hastalar uyanıkken yapılmıştır. Bipolar, referans montajlar ve 4 dakika hiperventilasyon, 5 dakika aralıklı fotik stimulasyon olmak üzere aktivasyon yöntemleri de kullanılarak 20 dakikalık çekimler yapılmıştır. Tüm EEG değerlendirmeleri iki farklı nörolog ve bir elektronörofizyolog tarafından yapılmıştır.

EEG de iktal aktivite görüldükten sonra ilk 24 saat içerisinde (hastaların tamamına ilk 3 saat içerisinde çekim yapılmıştır) Nükleer Tıp Ünitesinde SPECT çekilmiştir. SPECT görüntüleme için yeni sağım yapılmış 20-25 mCi Tc99m perteknetat ile hazırlanan HMPAO kiti 0.25-0.35mci/kg dozunda hastaya IV olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan yaklaşık 60 dk sonra çift başlı gama kamera SPECT cihazı (Mediso marka AnyScan SC model) LEGP (Düşük enerji genel amaçlı) kolimatör ile 128x128 matrikste görüntüleme yapılmıştır. Tomografik verilerin rekostrüksiyonunda filtered-backprojection yöntemi kullanılmış ve Butterworth filtre ile filtreleme işlemi uygulanmıştır. Görüntülerden transvers, koronal ve sagital

planda verteksten başlayarak kafa tabanına kadar serebellumun tamamını içine alacak şekilde kesitler elde edilmiştir. Elde edilen SPECT görüntüleri 2 farklı nükleer tıp uzmanı tarafından vizüel olarak değerlendirilmiştir.

Çekim sonrası hastalara IV NÖİ yüklemesi yapılarak 24 saat sonrasında klinik ve EEG yanıtları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Hastalar arasında daha önce epilepsi tanısı bulunanlardan ilk nöbetlerinden beri geçen süreleri, aldıkları medikal tedavileri ve MRG gibi yardımcı tetkikleri, nöbet sıklıkları, hasta dosyalarından taranmış, nöbet türünden bağımsız olarak NKSE etiyolojisi açısından değerlendirilen hastalar 2017 ILAE epilepsi sınıflamasına göre etiyolojik olarak sınıflandırılmıştır (52).

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30/11/2017 tarihinde 18/09 karar numarası ile etik kurulu onayı alınmıştır (EK 1). Hastalar veya yakınlarından çalışma öncesi radyafarmösitik ajan kullanıldığına dair bilgi de içeren onam formu alınmıştır (EK 2).

Çalışmamızda sorumlu ve yardımcı araştırmacıların hiçbirinin çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 4'ü kadın 2'si erkek olmak üzere toplam 6 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaş değeri 55 (min 20- maks 87) idi.

Hastaların hepsi 2015 SE sınıflamasına göre "Koma olmaksızın NKSE- fokal-bilinç bozukluğu ile seyreden" grupta yer alıyordu. Hastaların 4'ünde bilinen epilepsi öyküsü varken 2 hastanın yaşadığı NKSE tablosu bilinen ilk epileptik atağı idi. NKSE atağı ilk epileptik nöbeti olan iki hastanın ileri yaş ve hafif-orta evre demans öyküsü mevcuttu.

Epilepsi tanılı 4 hastanın 2017 ILAE sınıflamasına göre 3'ü ekstratemporal özellik gösteren fokal epilepsi,1 hasta ise kombine jeneralize ve fokal epilepsi olarak tanımlandı. Epilepsi tanısı olan 4 olgunun tamamı dirençli epilepsi hastası idi.

Hastaların beşinde en az bir komorbid hastalık öyküsü vardı. Komorbid hastalıklar arasında serebrovasküler olay (SVO), Hipertansiyon (HT), Tip 2 diyabetes mellitus (DM), bipolar bozukluk, hiperlipidemi, demans, migren, psikotik bozukluk ve mental retardasyon (MR) yer almaktaydı Hastaların demografik özellikleri, olası etyolojik neden ve komorbidite özellikleri tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

.

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri, Olası Etiyolojik Neden ve Komorbiditeleri

Olgu	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Epilepsi özgeçmişi	Etiyoloji	Komorbidite
1	58	Erkek	Var	Yapısal	SVO DM HT Bipolar bozukluk
2	87	Kadın	Yok	Yapısal	Demans DM Hiperlipidemi
3	70	Erkek	Yok	Yapısal	SVO Demans
4	52	Kadın	Var	Bilinmeyen	Migren Psikotik bozukluk?
5	50	Kadın	Var	Bilinmeyen	-
6	20	Kadın	Var	Bilinmeyen	MR

Hastaların tamamında izlenen en sık geliş kliniği mental durum bozukluklarından oluşmakta iken 2 hastada konuşma bozukluğu, 3 hastada psikiyatrik belirtiler mevcuttu. Hastalarda NKSE kliniğinde altta yatan nedenlere bakıldığında 4 hastada epilepsi ile ilişkili durumlar saptanırken, 2 hastada sistemik bozukluklara bağlı durumlar saptanmıştır (tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Olguların Geliş Klinikleri ve NKSE Etiyolojisinde Altta Yatan Faktörler.		
Olgu	**Geliş Kliniği**	**Altta yatan olası nedenler**
1	Konfüzyon Kooperasyon kısıtlılığı Tepki latansında uzama Perseveratif konuşma	Düzensiz NÖİ kullanımı Serebral enfarkt
2	Konfüzyon İletişimde azalma	Demans
3	Konfüzyon Boş bakma İletişimde azalma	Demans
4	Gündelik işlerde yeni ve açıklanamayan tuhaf davranışlar Ajitasyon Anlamsız konuşma	Tonik-klonik nöbetleri izleyerek
5	Kafa karışıklığı Anlamsız konuşma	Düzensiz NÖİ kullanımı Tonik klonik nöbetleri izleyerek
6	Konfüzyon Mental durum değişikliği	Tonik klonik nöbetleri izleyerek MR

Hastaların EEG bulguları, IV NÖİ tedavisine verdikleri klinik ve EEG yanıtları da 2015 Salzburg konsensus kriterlerine göre değerlendirilmiş olup 4 hasta kesin NKSE tanısı alırken 1 hasta olası NKSE tanısı almıştır (tablo 4.3.). Tüm hastalara EEG'de iktal aktivite görüldükten sonraki 3 saat içerisinde SPECT yapılmış ancak hiçbir hastada hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır.

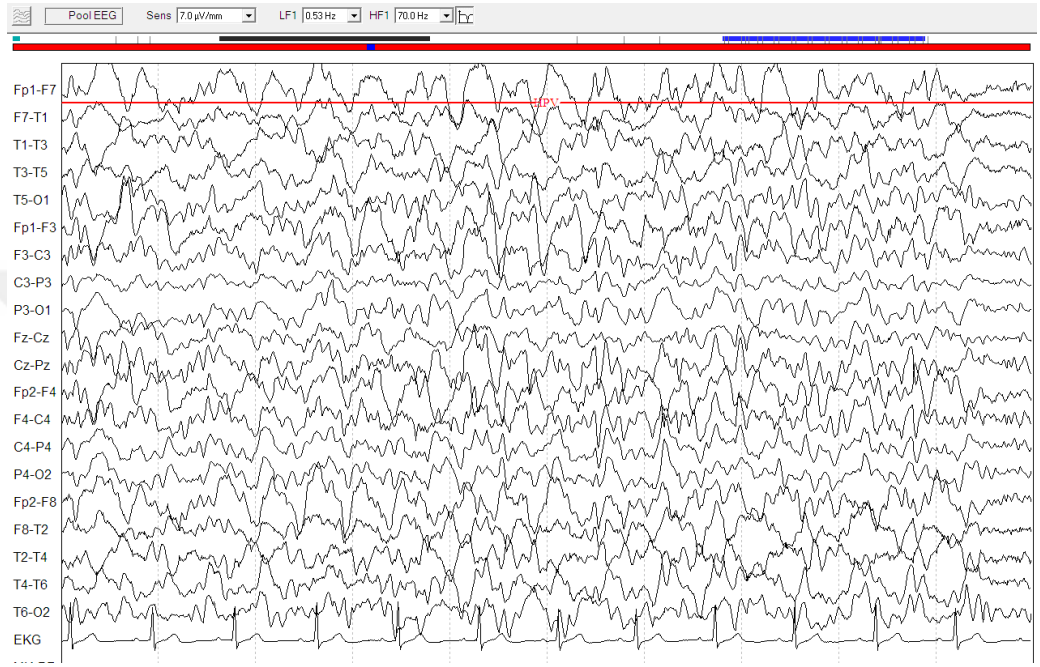
Tablo 4.3. Olguların NKSE tedavisi öncesi EEG bulguları, Salzburg tanı kriterlerine göre tanımlamaları ve NÖİ tedavisine verdikleri klinik ve EEG yanıtları.

Olgu	İlk EEG	Salzburg tanı kriterleri	Klinik yanıt	EEG yanıtı
1	>20sn iktal aktivite	Olası NKSE	Yok	Var
2	Sürekli iktal aktivite	Kesin NKSE	Var	Var
3	Diffüz teta parasagital keskinler	-	Var	Var
4	>15sn ritmik yavaş dalga aktivitesi	Kesin NKSE	Var	Var
5	>20sn süreli iktal aktivite	Kesin NKSE	Var	Yok
6	15-25sn süreli jeneralize KD ritmisitesi	Kesin NKSE	Var	Var

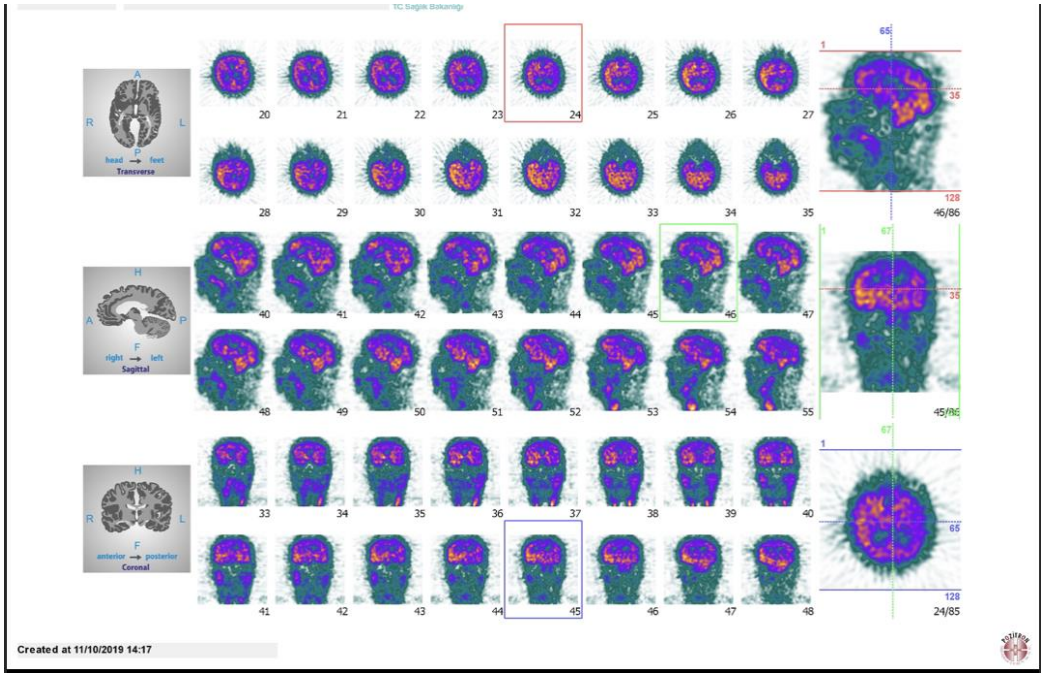
1.OLGU

50 yaşında erkek hasta, epilepsi polikliniğinde rutin kontrolü sırasında mental durum değişiklikleri, perseveratif konuşma bozukluğu fark edilmesi üzerine NKSE ön tanısı ile değerlendirilmiştir. Özgeçmişinde epilepsi, SVO, HT, Tip 2 DM, bipolar bozukluk tanıları mevcuttur. Öyküsünde, hastanın 7 yıl önce ilk başvuru presentasyonun inme sonrası NKSE olduğu dikkat çekmiştir. Kranial MRG'de sol serebellar bölgede 1,5x7 cm araknoid kist, sağ mezensefalon alt yarımında,sağ superior serebellar pedinkülde kronik enfarkt alanları mevcuttur. Karbamazepin (CBZ) ve Valproik asit (VPA) politerapisi altında iken ilk atağına benzer klinik bulgular nedeni ile yapılan EEG'sinde zemin aktivitesine 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgaların karıştığı izlenmiştir. Ayrıca sağda belirgin her iki parasagital bölgede sık sık jeneralize irregüler keskin dalgaların izlendiği dikkat çekmiş ve iktal patern olarak değerlendirilen sağ parasagital bölgeden başlayıp sağ hemisfere lateralize olan 20 sn süreli ritmik yüksek amplitüdlü keskin dalga aktivitesi gözlenmiştir (şekil 4.1.). EEG'de tanımlanan iktal patern klinik veriler eşliğinde değerlendirildiğinde hasta NKSE olarak değerlendirilip EEG çekiminden yaklaşık 2 saat sonra SPECT çekilmiştir. SPECT'de hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır (şekil 4.2.). SPECT çekimi sonrası hastaya 2000 mg Levetirasetam (LEV) 30dk/IV infüzyon şeklinde yükleme yapılmıştır. 24 saat sonra hastanın

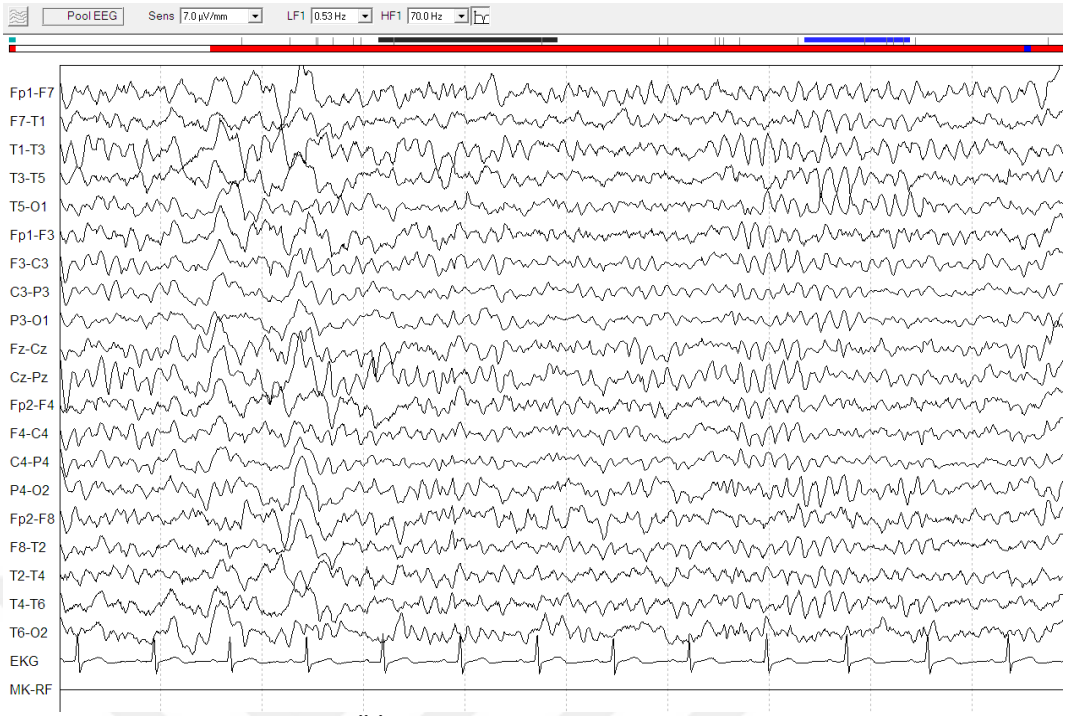
görülen EEG'sinde nöbet aktivitesi izlenmemiş olup bir önceki EEG ile kıyaslandığında bir miktar düzelme dikkat çekmiş ancak klinik tablosunda ise değişiklik izlenmemiştir (şekil 4.3.). NÖİ tedavisi sonrası EEG'de düzelmesi olup klinik yanıt alınamayan hasta 2015 Salzburg Konsensus Kriterlerine göre olası NKSE olarak değerlendirilmiştir (1).



Şekil 4.1. 1. Olgunun ilk EEG trasesi



Şekil 4.2. 1. Olgunun SPECT görüntülemesi



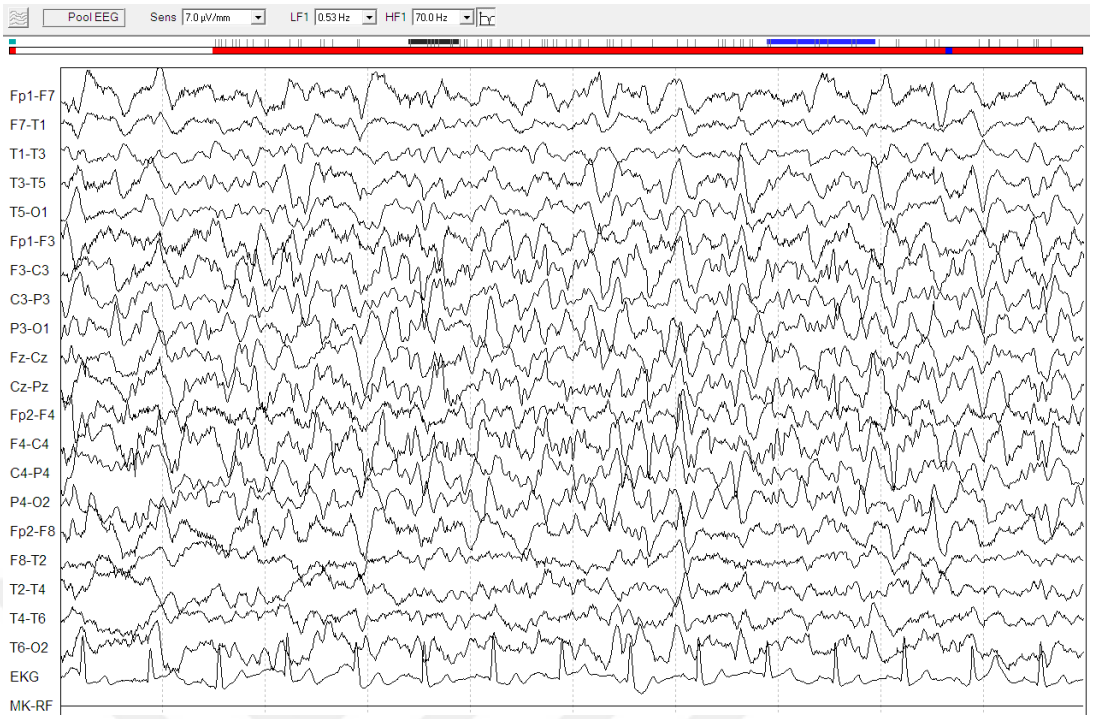
Şekil 4.3. 1. Olgunun IV NÖİ tedavisi 24. saatindeki kontrol EEG trasesi.

2.OLGU

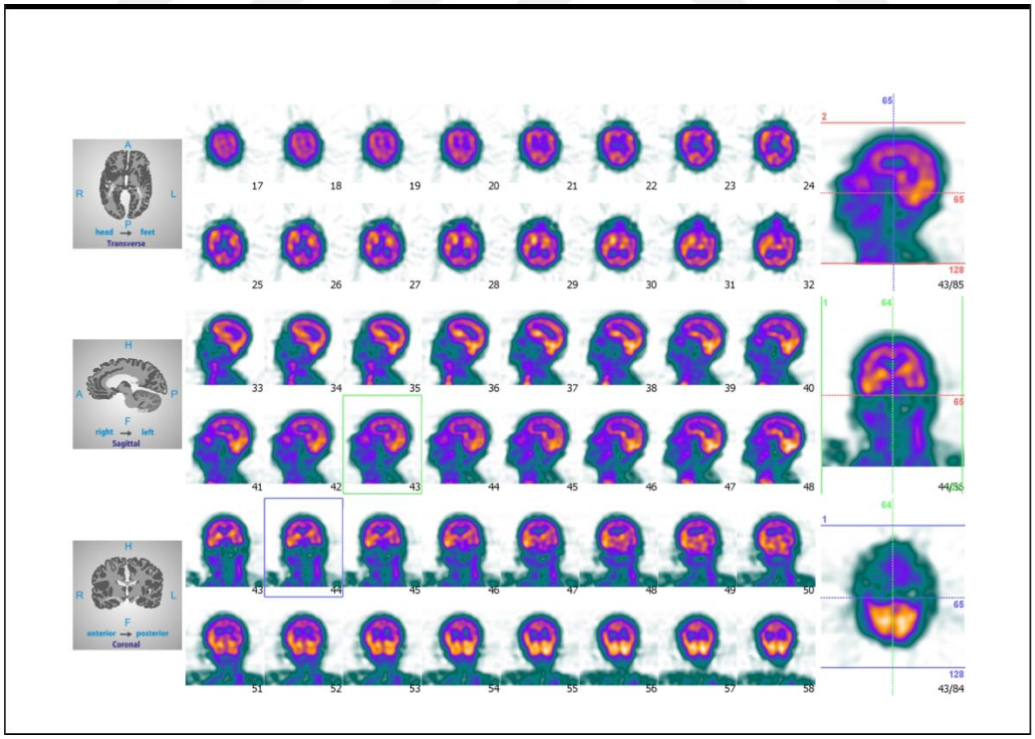
87 yaşında kadın hasta iletişimde azalma, boş bakma şikâyeti ile acile başvurmuştur. Bilinen demans (hafif-orta evre), DM ve Hiperlipidemisi mevcuttur. Nörogörüntülemede yaşa bağlı serebral atrofi dışında kliniğini açıklayacak patoloji izlenmemiştir. Laboratuar bulgularında enfeksiyon ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda bulunmuştur.

NKSE ön tanısı ile yapılan EEG'de zemin aktivitesinin 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalardan oluştuğu dikkat çekmiş, ayrıca sağ parasagital bölgede hemen sürekli yüksek amplitüdlü ritmik, semiritmik keskin dalgalar izlenmiştir (Şekil 4.4.).

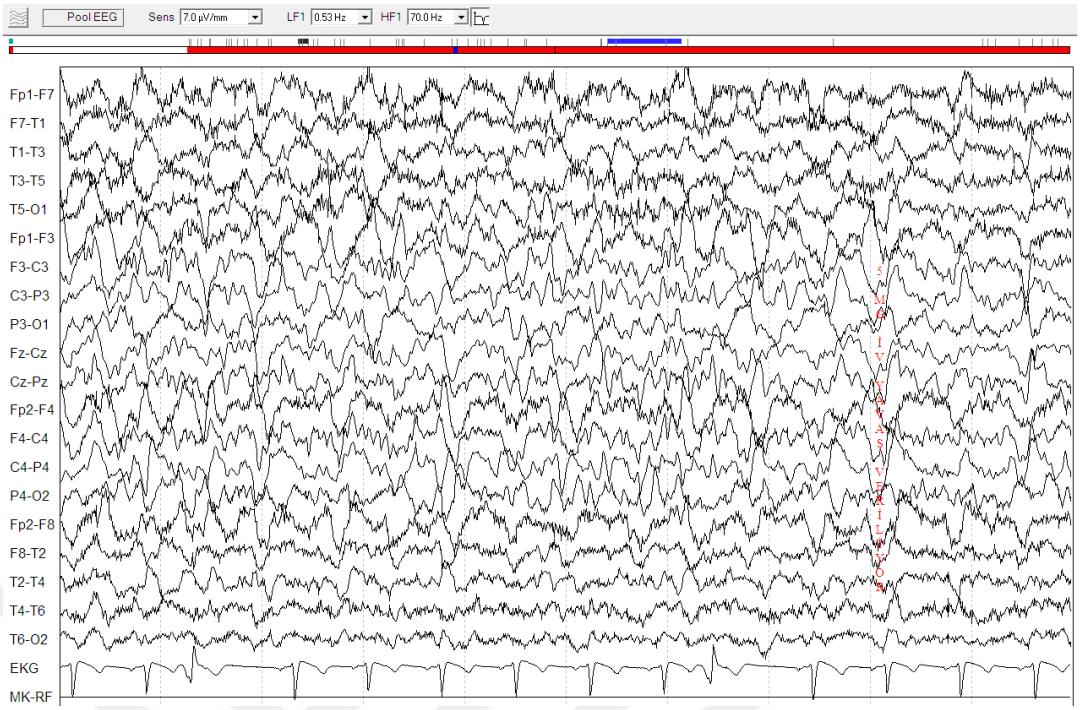
EEGde görülen iktal aktiviteden 2 saat sonra çekilen SPECT'de hipermetabolizma izlenmemiştir (şekil 4.5.). Hastaya NKSE'ye yönelik 2000mg LEV 30 dk/IV infüzyon şeklinde yükleme yapılmıştır. Yüklemeden 24 saat sonra görülen kontrol EEG'de iktal aktivitenin devam etmesi üzerine benzodiazepin yanıtına bakılmış ve aşikâr elektrografik yanıt yanısıra kısmi klinik yanıt izlenmiştir (şekil 4.6. ve şekil 4.7.). Bunun üzerine 1600mg VPA/45dk/IV infüzyon ile yükleme yapılmıştır. Klinik ve elektrografik yanıtı olan hasta NKSE tanısı ile 2'li NÖİ ile taburcu edilmiştir.



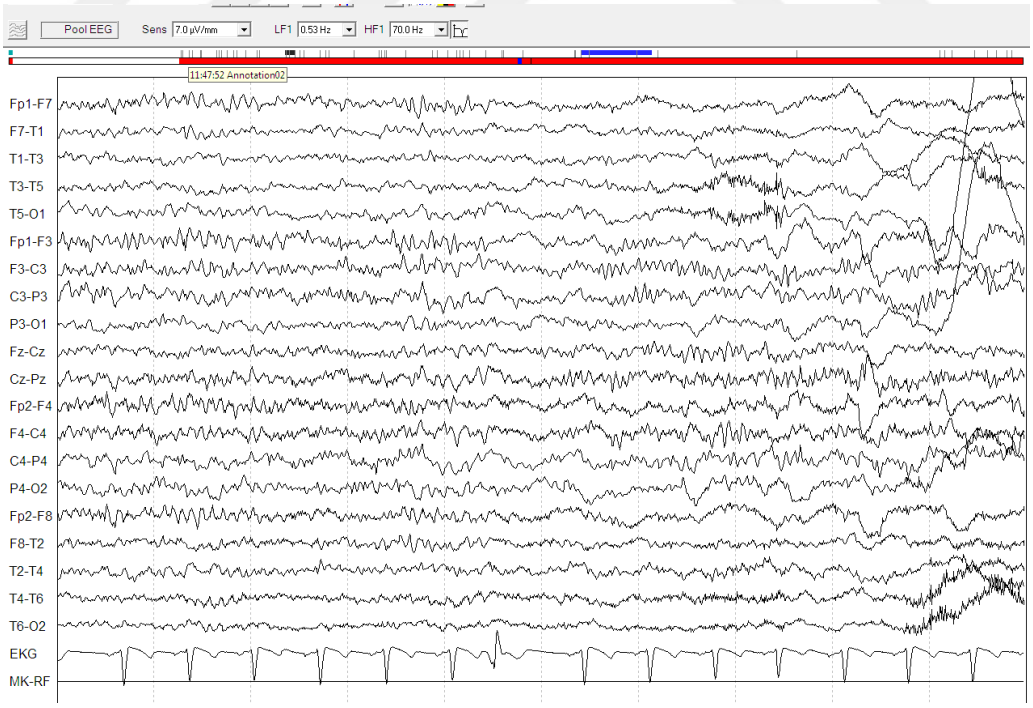
Şekil 4.4. 2.Olgunun tedavi öncesi EEG trasesi



Şekil 4.5. 2. olgunun SPECT görüntülemesi



Şekil 1.6. 2. Olgunun LEV infüzyonundan 24 saat sonraki EEG trasesi.

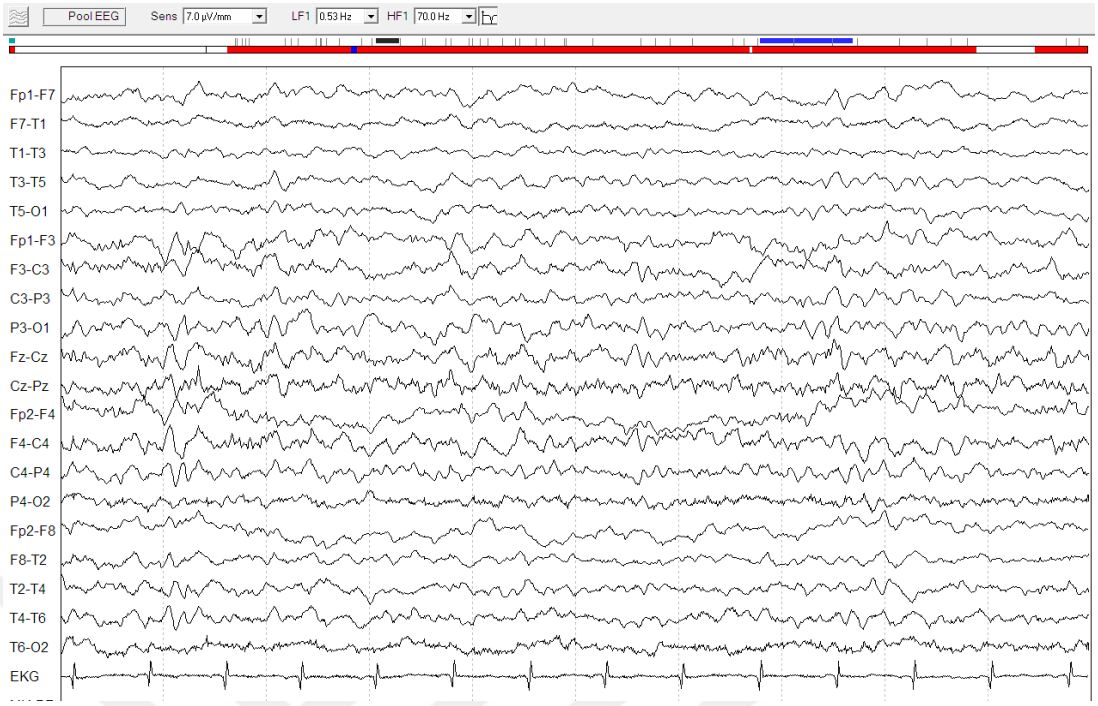


Şekil 4.7. 2.Olgunun benzodiazepin sonrası EEG trasesi

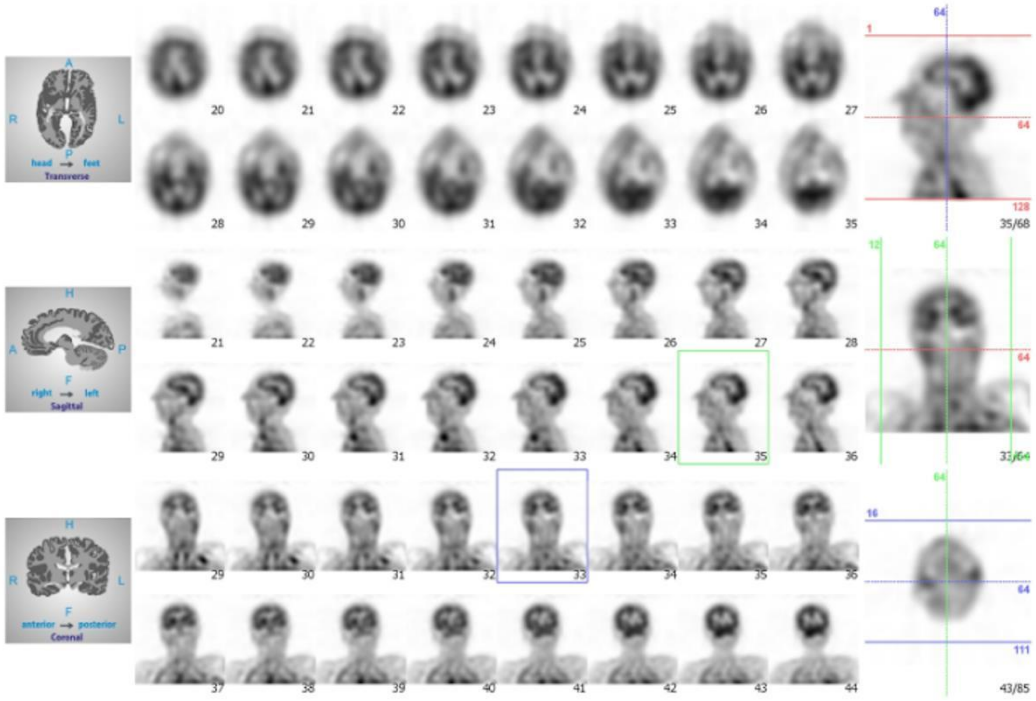
3.OLGU

70 yaşında erkek hasta yarım saat süren ağızda kayma-boş bakma ve sonrasında gelişen apati ve huzursuzluk nedeni ile acil servise başvurmuştur. Özgeçmişinde 3 yıl önce geçirilmiş sol serebellar enfarkt (sekelsiz iyileşmiş), orta evre demans tanıları bulunmaktadır. Laboratuvar incelemelerinde enfeksiyöz ve biyokimyasal parametreler normal sınırlarda bulunmuştur. Hastanın kranial MRG'sinde kliniğini açıklayacak patoloji izlenmemiştir. Bazal nörolojik durumuna dönmeyen konfüzyonel tablonun devam ettiği hastada nöbete yönelik yapılan EEG incelemesinde zemin aktivitesinin 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalardan oluştuğu izlenmiş olup sık sık her iki parasagital bölgede keskin karakterli yavaş dalgalar gözlenmiştir (Şekil 4.8.). SPECT çekilen hastada hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır (Şekil 4.9.).

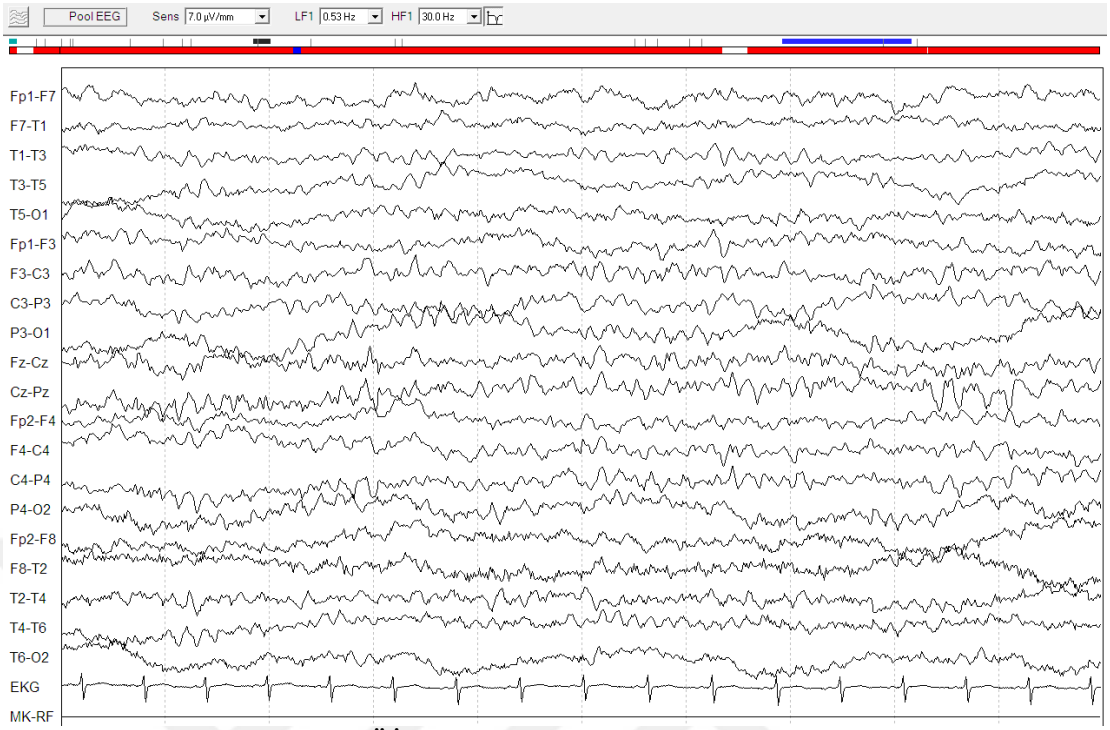
EEG bulguları Salzburg konsensus kriterlerini karşılamayan ancak yüksek klinik şüphesi olan hastaya NKSE ön tanısı ile LEV 1500mg /30dk/IV infüzyon yapılmıştır. Kontrol EEG de zemin aktivitesinin epileptiform anormalliklerin kaybolduğu izlenirken, zemin ritmindeki teta yavaşlaması devam etmiştir (Şekil 4.10.). NÖİ tedavisi sonrası kısmi EEG'de düzelmesi olup klinik yanıtı sınırlı olan hasta olası NKSE olarak değerlendirilmiştir. LEV 2*1000mg ile taburcu edilmiştir.



Şekil 4.8. 3. Olgunun tedavi öncesi EEG trasesi



Şekil 4.9. 3. Olgunun SPECT görüntüsü

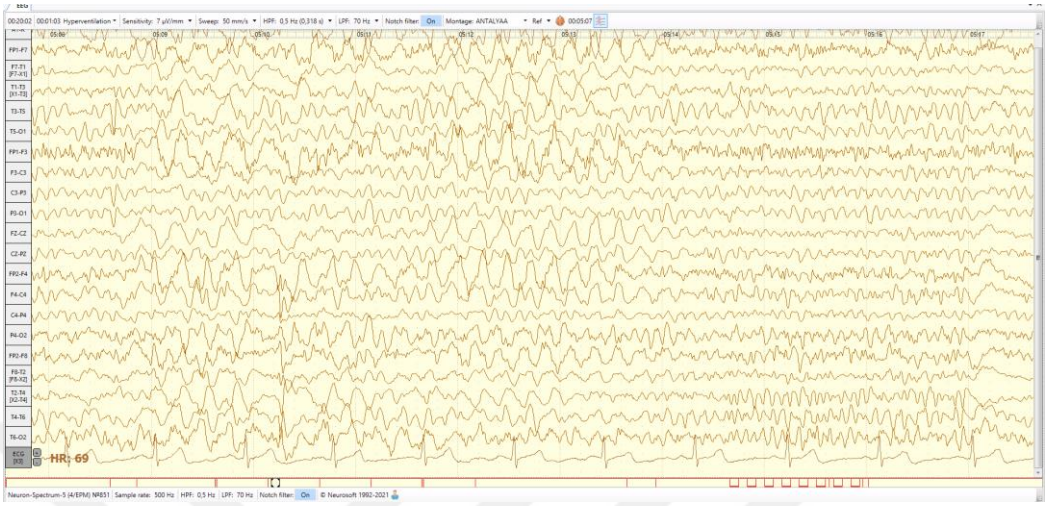


Şekil 4.10. 3. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası EEG trasesi

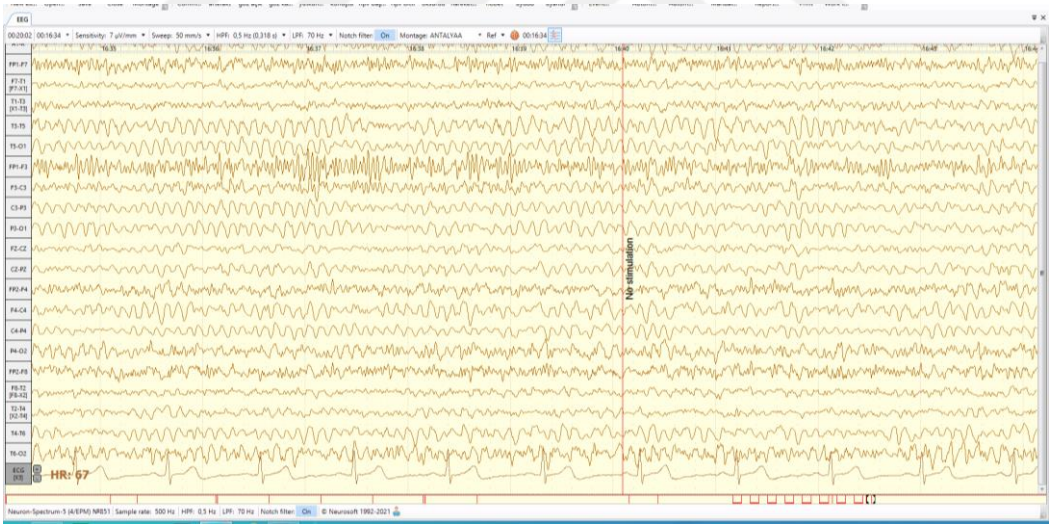
4.OLGU

51 yaşında Irak uyruklu kadın hasta, epilepsi polikliniğine son 5 gün içerisinde 2 kez fokalden jeneralizeye tonik-klonik nöbet geçirmesi üzerine başvurmuştur. Hastanın son 1 yıldır dalgalanan anlamsız davranışlar, boş bakması ve anlamsız konuşma yakınmaları mevcutmuş. Özgeçmişinde 15 yaşından beri epilepsi tanısı, migren ve son 1 yıldır ara ara olan anlamsız davranışları nedeniyle psikotik bozukluk ön tanısı psikiyatride takip edildiği öğrenildi. Dirençli epilepsi düşünülen 3'lü NÖİ tedavisi altında halen nöbetleri devam eden hastanın Kranial MRG'si normaldi. EEG'de zaman zaman sağ hemisferde daha belirgin jeneralize keskin ve diken dalga deşarjları izlenmiştir. Ayrıca sağ hemisferde geniş bir alanda özellikle sağ parasagital bölgede daha belirgin olan keskin, teta-delta frekansında yavaş dalgaların ritmisite gösterdiği dikkat çekmiştir (şekil 4.11.). EEG'de tanımlanan iktal aktivite nedeniyle NKSE tanısı ile hastaya EEG çekiminde sonra 2. saatinde yapılan SPECT çekiminde hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır. SPECT sonrası sosyal nedenler ile ayaktan takip edilmek zorunda kalınan hastaya Lakozamid (LCM) 200mg/oral

yükleme yapılmıştır. 3 gün sonra yapılan EEG kontrolünde (şekil 4.12.) ve kliniğinde belirgin düzelme izlenmiştir.



Şekil 4. 11. 4. Olgunun ilk EEG trasesi

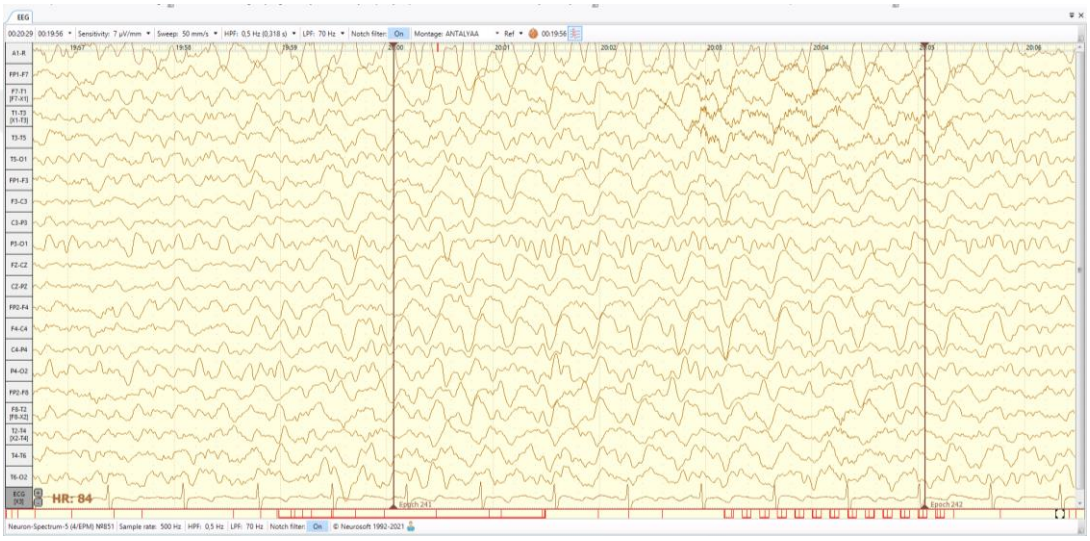


Şekil 4.12. 4. Olgunun tedavi sonrası EEG trasesi

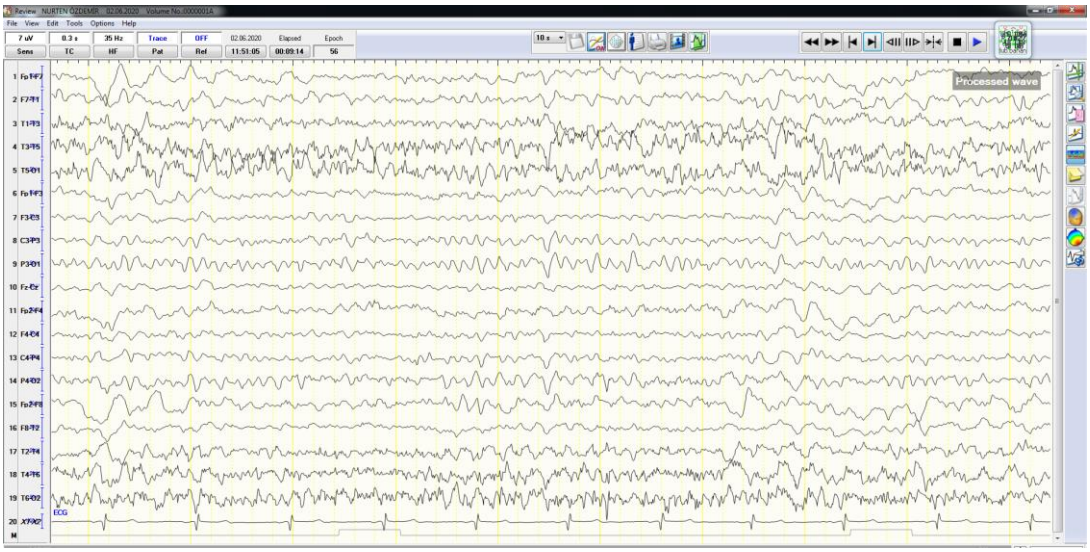
5.OLGU

50 yaşında kadın hasta, epilepsi polikliniğine rutin kontrole geldiği sırada anlamsız konuşma, koopereasyon bozukluğu farkedilmiştir. Olgu 20 yaşından beri fokalden jeneralize tonik klonik nöbetleri nedeni ile 1 yıldır epilepsi polikliniğimizde düzenli takip edilmektedir. Kranial MRG'de bilateral serebral ve serebellar yaygın atrofisi mevcuttur. Hastanın ilaç uyum sorunu nedeni ile sık jeneralize tonik klonik nöbetleri

vardı. Başvuru öncesi VPA ve LEV politerapisindeki hastanın son 3 gündür ilaçlarını düzensiz aldığı öğrenildi. EEG'de zemin aktivitesinin 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalardan oluştuğu izlenmiş olup hemen sürekli solda belirgin her iki temporal ve kafa ön bölgelerinde yüksek amplitüdlü ritmik keskin dalgaların izlendiği dikkat çekmiştir (şekil 4.13.). EEG değerlendirmesini takiben 2.saatte yapılan SPECT'de hipermetabolizma bulgusuna rastlanmayan hastaya NKSE'ye yönelik LEV 3000mg/g 30dk/IV infüzyon uygulandı. EEG tekrarı 24 saat sonra yapılan hastada klinik ve elektrografik düzelme olduğu izlendi (şekil 4.14.).



Şekil 4.13.. 5. Olgunun ilk EEG trasesi

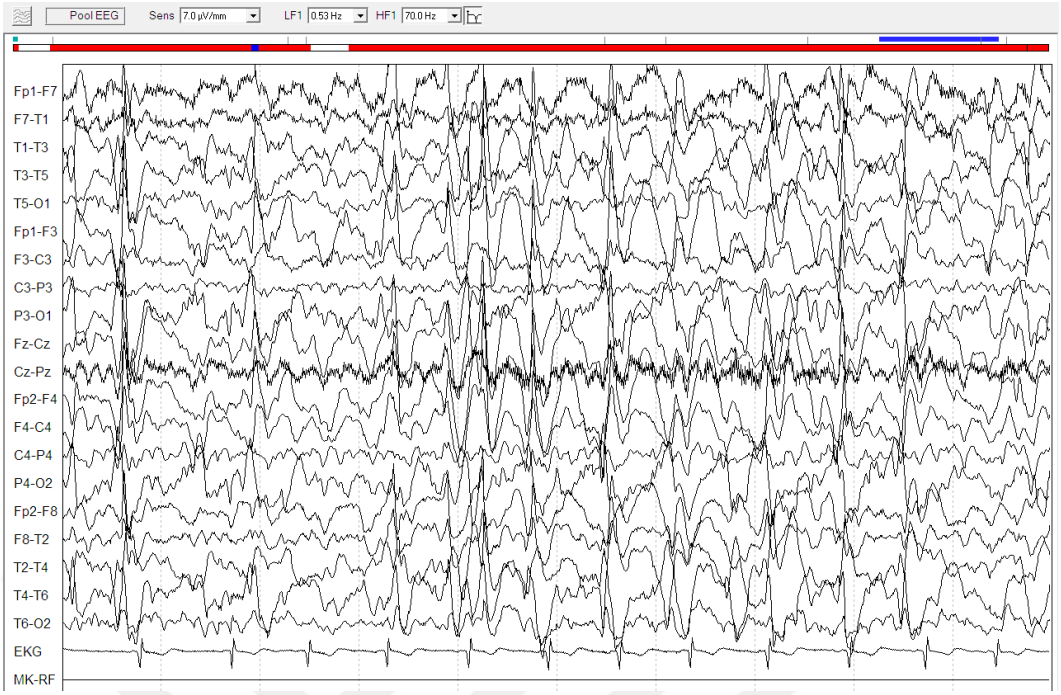


Şekil 4.14. 5. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası kontrol EEG'si.

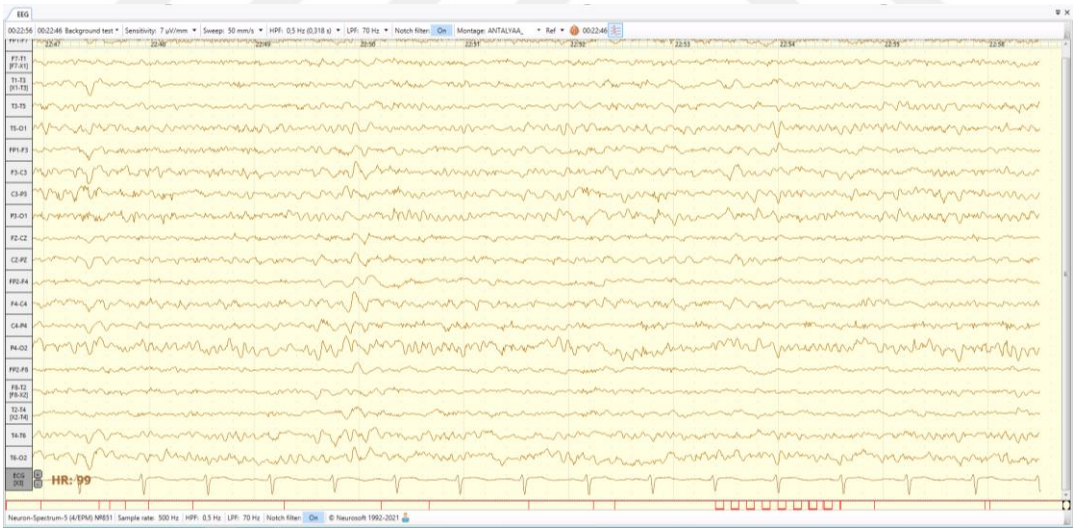
6.OLGU

20 yaşında kadın hasta, 10 aylıkken febril konvulziyon sonrası tonik spazm şeklinde nöbetleri başlamış, 4 yaşında epilepsi tanısı alıp VPA başlanmıştı. Hasta ilk takibe alındığı dönemde VPA, fenobarbital (FB) ve Clobazam (CLB) tedavisi altında önce sıçramalar ardından asimetrik tonik postür alma şeklinde hemen hemen hergün nöbetleri devam etmekteydi. Hasta, miyokloniler, asimetrik tonik postüral nöbetler, EEG'de zemin aktivitisinde gözlenen yavaşlama yanısıra fokal ve jeneralize özellikler eşliğinde Lennox-Gastaut Sendromu tanısı ile izleniyordu. Fokal nöbetlerinin kontrolü amacıyla tedavisine CBZ eklendikten sonra sedasyon, uykuya meyil gelişmişti. EEG'de zemin aktivitesi 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalardan oluşuyordu ve hemen sürekli yüksek amplitüdlü jeneralize keskin ve diken dalgalar izlendi (şekil 4.15.). EEG'de görülen iktal aktivite nedeniyle hastaya SPECT çekilmiş ancak SPECT sırasında hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır.

SPECT sonrası LEV 1500mg 30dk/IV infüzyon uygulanmıştır. 48 saat sonra yeniden değerlendirilen EEG'sinde belirgin düzelme dikkat çekmiştir (şekil 4.16.). Hastada IV NÖİ tedavisine hem klinik hem EEG yanıtı gözlenmiştir.



Şekil 4.15. 6. Olgunun ilk EEG trasesi.



Şekil 4.16. 6. Olgunun IV NÖİ tedavisi sonrası kontrol EEG trasesi.

5.TARTIŞMA

KSE ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili bir nörolojik acil olarak kabul edilmekte ve tedavisi konusunda agresif yaklaşımlara gidilebilmektedir. KSE'de tedavide gecikmenin nöronal hasar ve epileptogenezle ilişkisi net bir şekilde gösterilmiştir. Ancak NKSE'nin acil tanı ve tedavisi konusunda KSE kadar vurgu yapılmamaktadır. NKSE'nin kalıcı nöron hasarına yol açan bir tablodan ziyade hasar görmüş bir beynin elektrografik yansıması olduğunu düşünen görüşler de mevcuttur. Nöronal hasar belirteci olan NSE (Nöron spesifik enolaz) düzeyindeki artışın tıpkı KSE'da olduğu gibi NKSE'de de izlenebileceği tartışmalı olsa da gösterilmiştir (60). NKSE'de görüntüleme bulgularının incelendiği bir başka olgu sunumunda ise sitotoksik beyin ödemi ile uyumlu geçici diffüzyon kısıtlılıkları da gösterilmiştir (6). Bu da NKSE'nin yaptığı nöronal hasarı desteklemektedir.

İktal SPECT özellikle MRG negatif fokal epilepsili hastalarda epileptik odağı belirleyerek epilepsi cerrahisi kararına yön vermekte veya invaziv EEG monitörizasyonu öncesi elektrotların yerleştirileceği alanların belirlenmesinde kullanılmaktadır. İdeal koşullarda yapılmış deneyimli merkezlerde iktal SPECT'in temproral lob epilepsisinde epileptik odağı göstermede doğruluk oranı %90-95 civarıdır. Bu oran ekstratemporal lob epilepsilerinde daha düşük bulunmaktadır. İdeal şartların sağlanmasındaki güçlükler; nöbetin başlangıç ve yayılım hızı ile radyofarmasötik maddenin beyinde etkin konsantrasyona ulaşması arasındaki geçen sürenin yakalanamaması durumunda meydana gelmekte ve SPECT her zaman cerrahi sınırlarını net ortaya koyamamaktadır. Bu durumda SPECT'in lokalizan değerini artırmak interiktal SPECT ve MRG görüntülerinin eş zamanlı değerlendirildiği SISCOM tekniği kullanılmaktadır (49). İnteriktal SPECT çalışmalarında ise temporal lob epilepsilerinde klinik ile uyumluluk gösteren hipoperfüzyon ancak %50 olguda saptanabilmiş ve bu oranın ekstratemporal epilepsilerde daha da azaldığı belirtilmiştir (50, 51). Çalışmamızda epilepsi tanılı 4 hastanın hiçbirinde temporal lob epilepsisinin semiyolojik özellikleri ve kranial MRG bulguları bulunmamaktadır. Bu nedenle kesin NKSE düşündüren 4 hastamızda ekstratemporal özellikler gösterdiği için SPECT bulgusu saptanamamış olabileceğini düşünüyoruz.

Konvulzif SE genellikle klinik olarak kolayca tanınırken, NKSE tanısal açıdan zorlayıcı olabilir ve sıklıkla atlanır. NKSE kliniğinin silik, değişken ve taklitçi özellikleri tanınmasını zorlaştırır (34).Ayrıca hangi EEG paternlerinin iktal olarak tanımlanacağı konusunda halen tartışmalar vardır (44, 53, 54). NKSE tanısında EEG ve klinik bulguları destekleyecek daha fazla tanısal teste ihtiyaç olduğu aşikardır.

NKSE'de SPECT aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanan bu çalışmada üçüncü basamak epilepsi merkezi olan kliniğimizde NKSE tanısı alan 6 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 5'inde NKSE tanısı için 2015 Salzburg Konsensus Kriterleri baz alınırken bir hastada yüksek klinik şüphe nedeniyle NKSE düşünülmüştür. Hastaların hiçbirinde SPECT'de nöbet aktivitesi düşündüren hipermetabolizma gösteren bir odağa rastlanmamıştır.

Literatüre bakıldığında NKSE'de SPECT aktivitesinin değerlendirildiği sınırlı sayıda vaka bildirimi şeklinde çalışmalar mevcuttur (6, 55-57). Nörogörüntüleme teknikleri radyofarmasötik ajan içerdiği için çalışmalarda kontrol grubu oluşturulamamaktadır.

En kapsamlı çalışmalardan biri, 2019 yılında yayınlanan Jaraba ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasıdır. Bu çalışmada HMPAO-SPECT çekilen 25-84 yaş arası toplam 55 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hastaların 36'sı (%64) 2015 Salzburg Konsensus kriterlerini karşılayarak NKSE tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, nükleer görüntüleme yöntemi ihtiyacı duyulan, tanı güçlüğü olan hastalardan oluştuğu için çalışmada Salzburg kriterlerinin duyarlılığı %61,1 özgüllüğü %89 bulunmuştur. Hastaların EEG, iktal SPECT, interiktal SPECT ve SISCOM bulguları birlikte değerlendirilmiştir. Hem 99mTc-HMPAO SPECT hem QtSPECT (quantified SPECT) değerlendirildiği çalışmada NKSE tanısı için her iki SPECT tekniğinin de kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (53). Jaraba ve arkadaşlarının çalışmasına NKSE tanısı alan ancak SPECT bulguları normal saptanan hastalar dahil edilmememiştir. Bizim çalışmamızda ise NKSE tanısı alan sınırlı sayıdaki hastaya prospektif olarak yapılan SPECT değerlendirmesinde anlamlı bulgu elde edilememiştir. Daha fazla sayıda olgunun değerlendirilebileceği prospektif çalışmaların SPECT'in tanısal gücünü değerlendirmede daha güvenilir sonuçlar doğuracağını düşünüyoruz. Ayrıca Jaraba ve arkadaşlarının çalışmasında

Salzburg kriterlerini düşük duyarlılığı tanı güçlüğü yaşanan gruptaki hastalar için SPECT dışında farklı yaklaşımlara ihtiyaç duyulabileceğinin bir diğer göstergesidir.

Bir diğer çarpıcı çalışma 2021 yılında Munoz-Vendrell ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Munoz-Vendrell NKSE kliniği ile gelen ancak non-epileptiform EEG paternleri olan hastalarda SPECT'in tanısal değerini araştırmıştır. Retrospektif olarak 5 yıllık veriler incelenmiş ve öncelikli olarak hastalar SPECT sonuçlarından bağımsız olarak klinik tanı ve tedavi yanıtları göz önüne alınarak NKSE olan ve NKSE olmayan 2 ana gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu 2 grubun EEG ve SPECT sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda NKSE hastalarında EEG'de lateralizan ritmik delta aktivitesi (LRDA)'nın NKSE olmayan guruba göre anlamlı derecede baskın olduğu görülmüştür. Lateralize düzensiz yavaşlamanın ise her iki grupta eşit sıklıkta olduğu saptanmıştır. QtSPECT'de NKSE hastalarının %91'inde hipermetabolizma görülürken, NKSE olmayan hastaların %75'inde hipermetabolizma saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışmada klinik şüphesi yüksek ve EEG'de LRDA saptanan olgularda SPECT'in NKSE tanısı için kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (54).

Kutluay ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında 3 semptomatik epilepsili hasta incelenmiştir. Olgular; 17 yaşında frontal abse operasyonu öyküsü olan, 42 yaşında multiple iskemik serebral lezyonları olan, 34 yaşında opere arteriovenöz malformasyonu olan ve NKSE gelişen kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların 3'ü de dirençli fokal NKSE kliniği ile gelmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 3 olguda da öncelikle NKSE tedavisi uygulanmış, tedaviyle iktal aktivitesi baskılanamayan olgulara iktal ve interiktal SPECT çekilmiştir. SPECT sonuçlarında 3 hastanın da MRG'de tanımlanan lezyon bölgeleri ile uyumlu hipermetabolizma odakları saptanmıştır. Daha sonra invaziv EEG monitörizasyonu yapılmış ve 3 olguya da lezyonektomi uygulanmıştır. Hastaların post-operatif nöbet kontrolünün sağlandığı belirtilmiştir. Çalışmada iktal ve interiktal SPECT'in fokal NKSE'li hastalar için noninvaziv bir tanı testi olduğu belirtilmektedir (55). Bizim çalışmamızda SVO özgeçmişi olan 2 hasta bulunmakla beraber hastalarının lezyonları serebellar ve pontin bölgede olduğu için epileptik odak olma ihtimalinin az olduğu düşünülürse Kutluay ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak MRG

ile saptanmış epileptojenik odak olabilecek lezyonları yoktu. Bu durum epileptik odak saptanan hastalarda SPECT sonuçlarında pozitif bulgu saptanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Konvulzif bir nöbetin kliniği ile eş zamanlı iktal EEG aktivitesine karşın NKSE'nin silik klinik fenomenleri ve EEG'sinde izlenen iktal bulgular arasında aynı zamansal netlik bulunmamaktadır. Tam da bu nedenle konvulsif nöbetlerde iktal SPECT uygulamaları için zamanlama çok net olarak belirtilmekle beraber, NKSE için böyle bir zamanlama belirsizliğini korumaktadır. NKSE'un hem klinik hem elektrografik olarak dalgalı seyri nedeni ile SPECT incelemesi anında beklenen aktivitenin saptanamamış olabileceğini düşünüyoruz. Epileptik olduğu bilinen olgularımızdan 4'ünün konvulzif nöbetleri takiben kesin NKSE tanısı almalarına rağmen SPECT'in normal saptanmasının, inceleme anındaki iktal aktiviteyi öngörememizle ilişkili olabileceği görüşündeyiz. Nitekim Munoz-Vendrell ve arkadaşlarının çalışmasında SPECT öncesi NKSE kliniği ve EEG bulgusu saptanmayan hastalardan %25 gibi büyük bir oranda SPECT çekimi anında hipermetabolizma saptanmıştır (54). NKSE ve SPECT ilişkisi değerlendirilirken aynı hastaya tekrarlayan SPECT çekimleri yapılması ile bu sorun giderilebilir olsa da bu durumda da maliyet ve etkinlik konusu gündeme gelecektir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. SPECT çekimi için temin edilen radyofarmösitik malzemenin maliyetli nedeniyle hasta potansiyelimiz yüksek olmasına rağmen anlamlı bulgu elde edilecek olgu sayısına ulaşılamamıştır. Daha yüksek sayıda kit temin edilip hastalara tekrarlayan SPECT çekimleri yapılırsa iktal aktivitenin saptanma ihtimalinin artacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak NKSE'nin de en az KSE kadar olumsuz prognozla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Klinik ve elektrografik olarak nöbet aktivitesinin sonlandırılması amaçlanmalıdır. Ancak tedavide ne kadar agresif olunacağı hasta bazında değerlendirilmeli ve etiyolojik nedenler göz ardı edilmemelidir. Terapötik koma uygulamasının tedaviye dirençli fokal NKSE olgularında mortaliteyi artırdığı da bilinmektedir (61).

6.SONUÇLAR

NKSE, klinik pratikte belirsiz klinik özellikleri ve tartışmalı EEG kriterleri nedeni ile sık tanı sorunu yaşanan bir tablodur. Tüm bu belirsizliklerin içinde tanıyı destekleyebilecek fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ve güvenilirlikleri önem taşımaktadır.

Bu prospektif çalışmada klinik ve elektrografik olarak NKSE ön tanısı ile değerlendirilen 6 hastaya EEG çekimini takip eden ilk 3 saat çinde SPECT yapılmıştır. Hastaların 4'ünde tedavi ile tam düzelme gösteren klinik ve EEG bulguları nedeni ile kesin NKSE düşünülmüş, kalan iki hasta ise olası NKSE olarak tanımlanmıştır. Hastaların hiçbirinde SPECT'de iktal aktivite düşündürecek hipermetabolizma bulgusuna rastlanmamıştır.

Temporal lob epilepsisinde ve epileptik lezyonu olan hastalarda deneyimli merkezlerde iyi sonuçlar veren iktal SPECT çalışmalarının, konvulzif nöbet oluşturamayacak düzeyde değişken iktal bulgularla seyreden NKSE hastalarında retrospektif çalışmalarda ortaya konulanın aksine tanısal değerinin düşük olabileceğini düşünüyoruz.

Sınırlı hasta sayısına rağmen çalışmamız prospektif olarak NKSE'de iktal SPECT'in en fazla vaka sayısı ile değerlendirildiği çalışmalardan biridir. Bu çalışma literatür bilgilerine ters düşmekle birlikte SPECT'de hipermetobolizma bulgusunun saptanmamasının NKSE tanısını dışlatmayacağını desteklemektedir. SPECT'in NKSE tanısında kullanılabilmesi için; çok sayıda hastayı içeren, çekim zamanlaması ve koşullarının detaylı ve karşılaştırılabilir olduğu iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23. Epub 20150904. doi: 10.1111/epi.13121. PubMed PMID: 26336950.

2. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohracher A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol. 2016;15(10):1054-62. Epub 20160808. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30137-5. PubMed PMID: 27571157.

3. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. Epilepsy Behav. 2015;49:158-63. Epub 20150617. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007. PubMed PMID: 26092326.

4. Baykal B, Altındağ E. Nonkonvülzif Status Epileptikus. İstanbul: Cortex İletişim; 2018. 1-46 p.

5. la Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. Epilepsy Behav. 2009;15(1):50-5. Epub 20090221. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025. PubMed PMID: 19236949.

6. Ohe Y, Hayashi T, Deguchi I, Fukuoka T, Maruyama H, Kato Y, et al. A case of nonconvulsive status epilepticus with a reversible contralateral cerebellar lesion: temporal changes in magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography finding. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(8):e639-42. Epub 20130730. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.015. PubMed PMID: 23910513.

7. Tuan Huynh NN, Hiroyoshi A, Shozo N, Takashi T, Hideo T, Akira M. Reversible focal radiological changes due to non-convulsive status epilepticus of the right parietooccipital lobe. Turk Neurosurg. 2013;23(2):278-81. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.4870-11.0. PubMed PMID: 23546919.

8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. PubMed PMID: 15816939.

9. Engel J, (ILAE) ILAE. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796-803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x. PubMed PMID: 11422340.

10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82. Epub 20140414. doi: 10.1111/epi.12550. PubMed PMID: 24730690.

11. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. Epilepsia. 2008;49 Suppl 1:13-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x. PubMed PMID: 18184149.

12. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med. 1998;338(7):429-34. doi: 10.1056/NEJM199802123380704. PubMed PMID: 9459646.

13. Bergey GK. Management of a First Seizure. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(1 Epilepsy):38-50. doi: 10.1212/CON.0000000000000271. PubMed PMID: 26844729.

14. Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. Epilepsy Behav. 2017;71(Pt B):118-23. Epub 2015/05/11. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.009. PubMed PMID: 25958226.

15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia.

2010;51(6):1069-77. Epub 20091103. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. PubMed PMID: 19889013.

16. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503. PubMed PMID: 10660394.

17. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296-303. Epub 20161216. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. PubMed PMID: 27986877; PubMed Central PMCID: PMC5272794.

18. Yeni SN. Epilepsi İnsidansı, Prevalansı ve Risk Faktörleri. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editors. Epilepsi. Genişletilmiş 2.Baskı ed. istanbul Nobel tıp kitapevleri; 2018. p. 69-76.

19. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2020;54(2):185-91. Epub 20191218. doi: 10.1159/000503831. PubMed PMID: 31852003.

20. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia. 2008;49 Suppl 1:8-12. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x. PubMed PMID: 18184148.

21. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord. 2015;17(2):117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736. PubMed PMID: 25895502.

22. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. Neurology. 2013;80(21):1942-9. Epub 20130424. doi: 10.1212/WNL.0b013e318293e1b4. PubMed PMID: 23616158; PubMed Central PMCID: PMC3716344.

23. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. Epilepsy Res. 2007;77(2-3):141-50. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.09.012. PubMed PMID: 18023147.

24. JUUL-JENSEN P. FREQUENCY OF RECURRENCE AFTER DISCONTINUANCE OF ANTI-CONVULSANT THERAPY IN PATIENTS WITH EPILEPTIC SEIZURES. Epilepsia. 1964;5:352-63. doi: 10.1111/j.1528-1157.1964.tb03341.x. PubMed PMID: 14273595.

25. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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(4):522-30. Epub 2017/03/10. doi: 10.1111/epi.13670. PubMed PMID: 28276060.

26. Aktekin B. Epileptik Nöbetlerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılmasında Güncel Yaklaşımlar. In: Yeni N, Bora İ, Gürses C, editors. Epilepsi. Genişletilmiş 2. Baskı ed. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 2018 p. 237-48

27. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. Neurology. 2002;59(9 Suppl 5):S21-6. doi: 10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21. PubMed PMID: 12428028.

28. Arman F. Konvülzif Status Epileptikus. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editors. Epilepsi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. p. 503-15.

29. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? Seizure. 2020;75:131-6. Epub 20191109. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.003. PubMed PMID: 31786006.

30. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S23-30. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01521.x. PubMed PMID: 10885737.

31. Ebert U, Brandt C, Löscher W. Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. Epilepsia. 2002;43 Suppl 5:86-95. doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.5.39.x. PubMed PMID: 12121301.

32. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurol. 2007;6(4):329-39. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70074-1. PubMed PMID: 17362837.

33. Baykan B, Altındağ E. Nonkonvülzif Status Epileptikus. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C, editors. Epilepsi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. p. 517-35.

34. Kaplan PW. Behavioral Manifestations of Nonconvulsive Status Epilepticus. Epilepsy Behav. 2002;3(2):122-39. doi: 10.1006/ebeh.2002.0336. PubMed PMID: 12609414.

35. Kaplan PW. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. Neurologist. 2005;11(6):348-61. doi: 10.1097/01.nrl.0000162954.76053.d2. PubMed PMID: 16286878.

36. Dupont S. Non convulsive status epilepticus in the elderly. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2019;17(S1):25-30. doi: 10.1684/pnv.2019.0782. PubMed PMID: 30916648.

37. Naeije G, Depondt C, Meeus C, Korpak K, Pepersack T, Legros B. EEG patterns compatible with nonconvulsive status epilepticus are common in elderly patients with delirium: a prospective study with continuous EEG monitoring. Epilepsy Behav. 2014;36:18-21. Epub 20140516. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.04.012. PubMed PMID: 24836528.

38. Özaydın Göksu E, Genç F, Atiş N, Bıçer Gömceli Y. Early and late-onset nonconvulsive status epilepticus after stroke. Arq Neuropsiquiatr. 2021;79(5):384-9. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0018. PubMed PMID: 34161526.

39. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, Pisani LR, Sironi L, Arnaboldi M, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. J Neurol. 2014;261(11):2136-42. Epub 20140820. doi: 10.1007/s00415-014-7471-z. PubMed PMID: 25138478.

40. Dericioglu N, Arsava EM, Topcuoglu MA. Time to Detection of the First Seizure in Patients With Nonconvulsive Status Epilepticus in the Neurological Intensive Care Unit. Clin EEG Neurosci. 2020;51(1):70-3. Epub 20190919. doi: 10.1177/1550059419876509. PubMed PMID: 31533458.

41. Karvigh SA, Vahabizad F, Mirhadi MS, Banihashemi G, Montazeri M. COVID-19-related refractory status epilepticus with the presence of SARS-CoV-2 (RNA) in the CSF: a case report. Neurol Sci. 2021;42(7):2611-4. Epub 20210415. doi: 10.1007/s10072-021-05239-6. PubMed PMID: 33860395; PubMed Central PMCID: PMC8049392.

42. Rodrigo-Armenteros P, Uterga-Valiente JM, Zabala-Del-Arco J, Taramundi-Argüeso S, Erburu-Iriarte M, Antón-Méndez L, et al. Non-convulsive status epilepticus in a patient with COVID-19 infection. Clin Neurophysiol. 2020;131(11):2588-90. Epub 20200826. doi: 10.1016/j.clinph.2020.08.005. PubMed PMID: 32927214; PubMed Central PMCID: PMC7449119.

43. Liu BD, Ugolini C, Jha P. Two Cases of Post-Moderna COVID-19 Vaccine Encephalopathy Associated With Nonconvulsive Status Epilepticus. Cureus. 2021;13(7):e16172. Epub 20210704. doi: 10.7759/cureus.16172. PubMed PMID: 34367780; PubMed Central PMCID: PMC8330960.

44. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? Epilepsy Behav. 2015;49:203-22. Epub 20150704. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.005. PubMed PMID: 26148985.

45. Baykal B, Altındağ E. Nonkonvülzif Status Epileptikus. Istanbul: Cortex; 2018.

46. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for Adults With Seizures and Epilepsy. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(5, Neuroimaging):1451-79. doi: 10.1212/CON.0000000000000370. PubMed PMID: 27740984.

47. Koçer N, Işlak C, Samancı C. Epilepsi ve Nörogörüntüleme. In: Yeni SN, Bora İ, Gürses C, editors. Epielpsi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. p. 601-10.

48. Briellmann RS, Syngeniotis A, Jackson GD. Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 tesla and at 3 tesla. Epilepsia. 2001;42(8):1021-4. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420081021.x. PubMed PMID: 11554888.

49. Oğuz KK, Ergün EL. Epilepsi ve Fonksiyonel-Metabolik Görüntüleme. In: Yeni N, Bora İ, Gürses C, editors. Epilepsi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tip Kitapevleri 2018. p. 611-30.

50. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014;4(5):459-70. Epub 20140815. PubMed PMID: 25143864; PubMed Central PMCID: PMC4138140.

51. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. Handb Clin Neurol. 2016;136:985-1014. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X. PubMed PMID: 27430454; PubMed Central PMCID: PMC5256664.

52. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-42. Epub 20170308. doi: 10.1111/epi.13671. PubMed PMID: 28276064.

53. Jaraba S, Reynés-Llompart G, Sala-Padró J, Veciana M, Miró J, Pedro J, et al. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106544. Epub 20191118. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106544. PubMed PMID: 31753769.

54. Muñoz-Vendrell A, Sala-Padró J, Jaraba S, Reynés-Llompart G, Veciana M, Mora J, et al. Functional neuroimaging in nonepileptiform electroencephalographic patterns in status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2021. Epub 20210814. doi: 10.1111/ane.13515. PubMed PMID: 34390250.

55. Kutluay E, Beattie J, Passaro EA, Edwards JC, Minecan D, Milling C, et al. Diagnostic and localizing value of ictal SPECT in patients with nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2005;6(2):212-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.12.001. PubMed PMID: 15710307.

56. Cury RF, Wichert-Ana L, Sakamoto AC, Fernandes RM. Focal nonconvulsive status epilepticus associated to PLEDs and intense focal hyperemia in an AIDS patient. Seizure. 2004;13(5):358-61. doi: 10.1016/j.seizure.2003.07.001. PubMed PMID: 15158708.

57. Wei CY, Hsiao HL, Chen SC, Hung GU, Kao CH. Ictal and interictal 99mTc-HMPAO brain SPECT of a MELAS case presented with epilepsy-like visual hallucination. Clin Nucl Med. 2012;37(9):876-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e318262ad48. PubMed PMID: 22889777.

58. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Non-convulsive status epilepticus: causes, treatment, and outcome in 65 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;61(1):93-5. doi: 10.1136/jnnp.61.1.93. PubMed PMID: 8676169; PubMed Central PMCID: PMC486466.

59. Genç F, Erdal A, Akça G, Karaçay E, Göksu E, Kutlu G, et al. Relationship between Status Epilepticus Severity Score and etiology in adult NCSE patients. Ideggyogy Sz. 2019;72(7-8):257-63. doi: 10.18071/isz.72.0257. PubMed PMID: 31517458.

60. Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 1995;36(5):475-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00489.x. PubMed PMID: 7614925.

61. Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, et al. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. Neurocrit Care. 2013;18(2):216-27. doi: 10.1007/s12028-012-9785-y. PubMed PMID: 23065689; PubMed Central PMCID: PMC3767472.

62. Uslu İF, Kulaksızoğlu IB. Epilepsi ve Psikoz. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C, editors. Epilepsi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. p. 869-76.

63. Knott S, Forty L, Craddock N, Thomas RH. Epilepsy and bipolar disorder. Epilepsy Behav. 2015;52(Pt A):267-74. Epub 20150825. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.003. PubMed PMID: 26316422.

64. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2017;58(6):962-72. Epub 20170411. doi: 10.1111/epi.13744. PubMed PMID: 28397967.

65. Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toffol B, Constans T. Epilepsy and dementia in the elderly. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(4):293-300. Epub 20080303. doi: 10.1159/000119103. PubMed PMID: 18311076.

66. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. Epilepsia. 2013;54(4):700-7. Epub 20121206. doi: 10.1111/epi.12045. PubMed PMID: 23215680.

67. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. Lancet. 2020;395(10225):735-48. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8. PubMed PMID: 32113502.

Ek-2 Onam Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllülük ve Rıza Formu

Değerli hastamız / hasta yakınımız,

Bu çalışma; bilinç durumunda dalgalanmalar ve beyinde yoğun bir epilepsi aktivitesi ile seyreden nonkonvülzif status epileptikus isimli hastalığı araştırmak amaçlı yapılmaktadır. Çalışmada tarafınıza detaylı olarak anlatılacak olan nonkonvülzif status epileptikus hastalığı vücutta kasılma olmaksızın şaşkınlık, tuhaf davranışlara neden olan beyinde sürekli sara nöbeti aktiviesi tablosudur. Bu çalışmada özel bir kit ile beyin SPECT çekilecek ve tanınız desteklenecektir.

Bu çalışmayı yürüten Dr. Fatma Zehra Altunç; **çalışmanın yapısı, amacı, muhtemel süresi, ve yapmam gerekenler hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.** Dr. Fatma Zehra Altunç'u **hastalığımın geçmişini, kullandığım ilaçları, ölçülen kan değerlerimi, beyin SPECT görüntüleme tetkikimi, EEG ' mi ve daha önce kaydettiği epilepsi dosyamdaki bilgilerimin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.**

Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, doktorumla **ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.**

Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.

Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

24 saat araştırmacıya ulaşılabilecek telefon numarası:0 506 462 23 36

Aşağıda imzası olan ben, kişisel olarak veya yasal olarak temsil ettiğim hastam adına çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Bu çalışmada değerlendirilecek hastaların hemen hiçbiri gönüllü olarak rıza verebilecek bilinç düzeyinde olmayacağı için hasta yakınlarından onam alınacaktır.

Okudum ve Onayladım.

Hasta yakını	**Doktorun**	**Şahit**
Yakınlık derecesi:		
Adı Soyadı:	**Adı Soyadı:**	**Adı Soyadı:**
Telefon:	**Telefon:**	**Telefon:**
Tarih:	**Tarih:**	**Tarih:**
İmza:	**İmza:**	**İmza:**