

Jeneralize Tonik Klonik Statusta Klonazepam*

İbrahim Bora**, Basri Seçkin***, Mehmet Zarifoğlu**, Faruk Turan**,
Sadık Sadıkoğlu****, Erhan Oğul****

ÖZET. Jeneralize tonik klonik status (JTKS) tıbbi olarak acil bir durumdur. Eğer hasta tedavi edilmez yada tedavi gecikirse kalıcı nörolojik sekel veya ölüm görülebilir.

Bu çalışmada, 51 olguda görülen 69 jeneralize tonik klonik status epileptikus araştırılmış, tüm olgulara başlangıç tedavi olarak klonazepam uygulanmış ve klonazepamın status epileptikus üzerine olan etkisi gözden geçirilmiştir. Sonuçta klonazepamın JTKS'ta % 78.3 oranında başarılı olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler .Tonik-klonik status .klonazepam.

Clonazepam in Generalized Tonic-Clonic Status Epilepticus

SUMMARY. Generalized tonic-clonic status epilepticus (SE) is a medically emergency. If treatment is delayed, or patient is untreated, death or permanent sequelae may occur.

In this study, we evaluated 69 generalized tonic-clonic SE that were seen in 51 patients and have been treated with clonazepam initially. We investigated effectiveness of clonazepam and finally found that it is successful in the treatment of generalized tonic-clonic SE by % 78.3 in our series.

Key Words .Tonic-clonic status .clonazepam.

Tüm epileptik hastaların ortalama % 5'inin yaşamlarının bir döneminde status epileptikus (SE) deneyimi olduğu tahmin edilmektedir¹.

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde jeneralize tonik klonik status (JTKS) en sık görülen status formudur. JTKS; tekrarlayan tonik-klonik ataklar arası dönemde şuur durumunda düzelme olmaksızın en azından 30 dakika süren nöbetler olarak ifade edilir^{2,3,4}.

JTKS, kalıcı nörolojik hasar ihtimali ya da nadir örneklerde ölüm nedeni ile tıbbi olarak acil bir durumdur⁵. Eğer hasta tedavi edilmezse veya tedavi gecikirse mortalite ve morbidite artmaktadır^{2,6}.

Çocuklarda ve erişkinlerde mortalite oranı son dönemlerde % 10-12 olarak bildirilmektedir^{4,7}. Bu anlamlı mortalite oranına rağmen SE'tan dolayı ölümün nedeni tam olarak bilinmemekte, statusa neden olan patolojiye veya nöbetlerin süresine bağlı

olabileceği düşünülmektedir⁸. JTKS mümkün olduğu kadar çabuk durdurulmalı ve 60 dakikadan daha uzun sürmesine izin verilmemelidir^{4,9}.

Konvulziv SE'un tedavi planı, ülkeler ve belirli merkezler arasında farklılık göstermektedir. Her ne kadar benzodiazepinler primer antiepileptik ilaçlar (AEİ) arasında yer alan bir grup olmasalar da birçok araştırmacı tarafından SE tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken bir ilaç olarak düşünülmektedirler^{10,11}.

Bu çalışmada 1-4 benzodiazepinler grubundan klonazepamın JTKS üzerine olan etkisi gözden geçirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 1985-Aralık 1991 tarihleri arasındaki 6 yıllık dönemde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine jeneralize konvülsiyonlarla getirilen ve status epileptikus (SE) tanısı konulan 51 hastada değişik zamanlarda görülen 69 status tablosu gözden geçirildi. Status tablosundaki tüm olgulara uygulanan tedavi protokolü aşağıda belirtilmiştir:

i) Klonazepam 1 mg intravenöz (IV) 3-4 dakikada gidecek şekilde;

* XV. Dünya Nöroloji Kongresinde bildiri olarak sunuldu; 5-10 Eylül 1993, Vancouver, Kanada

** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

*** Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

**** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

Geliş Tarihi: 12.11.1993

Kabul Tarihi: 15.6.1994

- ii) Difenilhidantoin (DFH) supozitivar 3x1;
- iii) Eğer nöbetler kesilirse 500 cc izotonik NaCl solüsyonu içine 1 mg Klonazepam konulup 8 saatte gidecek şekilde günde 3 kez tekrarlandı.
- iv) Eğer nöbetler devam ediyorsa, 15 dk. sonra klonazepam 1 mg İV tekrarlandı, kesilmezse 3.kez İV 1 mg klonazepam yapıldı.
- v) Nöbetler yine de devam ediyorsa 100 mg fenobarbital İM yapıldı. Nöbet devam ederse 30 dk. sonra tekrarlandı.
- vi) Nöbetler kesilmediyse kloralhidrat 4 gr+200 cc izotonik NaCl ile lavman yapıldı.
- vii) Nöbetler yine de durmazsa, Reanimasyon bölümünde pentobarbital pentobarbital anestezisi uygulanarak ventilatöre bağlandı.

Bulgular

Olguların 31'i (% 61) erkek, 20'si (% 39) kadın olup, yaşları erkeklerde 11-79 (ortalama yaş 31.6), kadınlarda ise 12-78 (ortalama yaş 35.7) arasında değişmekteydi.

69 SE'un 39'u (% 57) primer jeneralize, 30'u (% 43) ise sekonder jeneralize olan tonik klonik status idi. Epileptik nöbetlerin başlangıç süresi 31 olguda ortalama 15.4 yıl (en az 2, en çok 34 yıl), 6 olguda 6 aydan daha kısa süreliydi. 14 hasta ise status tablosuna girinceye kadar hiç epileptik nöbet geçirmemişti; bu hastalarda ilk epileptik nöbetin status tablosu şeklinde ortaya çıktığı saptandı.

51 hastanın 32'si (% 63) status öncesi AEİ kullanıyordu. 18'i ise hiç ilaç kullanmamıştı. 1 hasta 2 yıl önce AEİ almayı kesmişti. AEİ tedavi altındaki 32 hastanın 21'i status öncesi polifarmasi, 11'i ise monoterapi ile tedavi ediliyordu. AEİ tedavi gören 32 hastadan 9'u düzensiz ilaç kullanıyordu ve 3 hasta da son dönemlerde kendi istekleri ile ilaç almayı durdurmuşlardı. Status tablosu ile gelen ve AEİ kullanan 32 olgudan 21'inde gelişlerinde ilaç kan düzeylerine bakılmış ve 16'sında normal değerlerin altında bulunmuştur. 4 olguda ilaç kan düzeyleri normal sınırlar içinde, 1 olguda ise toksik düzeyde tespit edilmiştir.

51 olgunun etyolojik faktör yönünden araştırmaları yapılmış ve sonuçlar Tablo I'de gösterilmiştir.

Konvulzif status süreleri gözden geçirildiğinde, 21 olguda (% 30.4) status 1 saatten daha kısa bir süre devam etmiştir. 28'inde (% 40.6) 2-6 saat, 6'sında (% 8.7) 6-24 saat ve 12 olguda (% 17.4) 24 saatten daha uzun sürdü.

Tüm olgularda uygulanan klonazepam tedavisinin etki süresi sonuçları aşağıdaki şekilde bulundu. 30 olgu (% 43.5) 1 mg klonazepam tedavisine yanıt verdi. Bu 30 olgudan 19'unda (% 27.5) 5 dakikadan

daha kısa sürede, 8'inde (% 11.6) 5-10 dk. arasında ve 3'ünde (% 4.4) 10-15 dk. arasında nöbetler durdu. 1 mg klonazepam yanıt vermeyen ya da nöbetleri azalan ancak tam olarak durmayan 16 olguda (% 23.2) ikinci kez 1 mg İV klonazepam yapılmak zorunda kalındı ve böylece nöbetler kontrol altına alındı (Tablo II). Ortalama yanıt süresi bu grupta 41.5 dk. idi. Sonuçta 69 JTKS tablosundan 52'sinde (% 75.4) nöbetler sadece klonazepam ile kontrol altına alındı. Ayrıca 2 olgunun (% 3) da nöbetleri klonazepamı (İV)+fenobarbital (İM) uygulaması ile durduruldu. Böylece 69 JTKS'tan 54'ü (% 78.3) klonazepam ile kontrol edildi. Klonazepam yanıt vermeyen bir olguda fenobarbital 100 mg İM ile nöbetler durdu. Başka bir olguda ise başlangıçta 2 mg İV klonazepam ile yanıt alınamadı takiben 200 mg İM fenobarbital ile nöbetlerde azalma oldu ve daha sonra uygulanan İV klonazepam ile nöbetler tamamen kontrol altına alındı.

Tablo I- Status epileptikus olgularında muhtemel etyolojik faktörler

Etyolojik faktörler	Hasta sayısı (n)	(%)
Hiperglisemi	4	(7.8)
Hipoglisemi	2	(3.9)
Hipertiroidi	1	(2.0)
Düzensiz AEİ kullanımı	7	(13.7)
AEİ kesilmesi	4	(7.8)
SVH sekeli	2	(3.9)
Doğum travması	2	(3.9)
Menenjit sekeli	2	(3.9)
Febril konvülsiyon anamnezi	11	(21.6)
Hipertansif ensefalopati	2	(2.0)
Beyin tümörü	2	(2.0)
Ensefalit	2	(2.0)
Gebelik	2	(2.0)
İlaç hepatiti	2	(2.0)
Karaciğer hemanjiomu	2	(2.0)
Sebebi bulunamayan	10	(19.6)

AEİ: antiepileptik ilaç; SVH: serebrovasküler hastalık

Tablo II- Antikonvülzan tedaviye alınan yanıtlar

Antiepileptik ilaç	Doz	Süre*	Yanıt (+) Hasta (n)	Yanıt (+) (%)
Klonazepam	1 mg	3-5 dk	19	(27.5)
Klonazepam	1 mg	5-10 dk	8	(11.6)
Klonazepam	1 mg	10-15 dk	3	(4.4)
Klonazepam	2 mg	15-30 dk	16	(23.2)
Klonazepam	3 mg	30-45 dk	6	(8.7)
Toplam Klonazepam	1-3 mg	3-45 dk	52	(75.4)
KNZ(3mg)+FB(200mg)	-	> 45 dk	2	(3.0)
Pentobarbital	0.5-2gr	3 saat-10 gün	15	(21.7)
Genel Toplam	-	-	69	(100.0)

*: ilaç verildikten sonra nöbet kontrolüne kadar geçen süre;
KNZ: klonazepam; FB: fenobarbital

15 olgu (% 21.7) klonazepam tedavisine hiç yanıt vermedi ve bu olgular fenobarbital ve kloralhidrat tedavisine de yanıt vermediklerinden ventilatöre bağlanıp pentobarbital anestezisi uygulandı (Tablo II). Pentobarbital tedavisine ihtiyaç gösteren hastalarda status süresinin ortalama 44.5 saat (en kısa 3 saat, en uzun 10 gün) olduğu bulundu. 4 olgu (% 5.8) eksitus oldu, bunlarda status epileptikus 3, 4, 5 ve 10 gün devam etti.

Tartışma

Uzayan jeneralize tonik-klonik SE'leri kontrol altına almak çok zordur. Uzun süren nöbetlerde kalıcı beyin hasarı ya da ölüm oranının artması nedeniyle nöbetler mümkün olduğu kadar çabuk durdurulmaya çalışılmalıdır^{3,6,12}.

Bizim olgularımızın % 78.3'ünde 3-45 dk'lık süreler içersinde nöbetler kontrol altına alındı. Nöbetleri kontrol altına alınamayan 15 olguda (% 1.7) nöbetler 3 saat-10 gün arasında devam etti (ortalama 44.5 saat) ve nöbetleri kontrol edilemeyen 15 olgudan 4'ü (% 27) eksitus oldu.

Yapılan çalışmalarda, nörolojik sekel gelişmeyen hastalarda status süresi 0.5 saat, nörolojik sekel gelişen JTKS'lu hastalarda ortalama süre 10 saat ve ölen hastalarda konvulzif SE'un süresi ortalama 13 saat olarak bulunmuştur^{3,13}. Deneysel çalışmalarda konvulzif SE'un 60.ıncı dakikasından sonra hipokampus, amigdala, serebellum, talamus ve serebral korteksin orta tabakalarında kalıcı hücre hasarı geliştiği gösterilmiştir^{3,6}. Statusun 60.ıncı dakikasından sonra laktik asidoz belirgin olur, BOS basıncı artar, başlangıçta görülen hiperglisemiye hipoglisemi izler, hipertermi, yoğun terleme, dehidratasyon, hipotansiyon ve giderek şok gelişir. Yoğun kas aktivitesi nedeniyle myolizis, myoglobulinüri ve aşağı nefron nekrozuna yol açar^{3,6}.

SE daha önceden epilepsisi bilinen kişilerde görüldüğü gibi, önceden hiç nöbet geçirmemiş kişilerde de akut beyin hasarının ilk manifestasyonu olabilir¹⁴. Bizim çalışmamızdaki 51 hastanın 14'ü (% 27) daha önce epileptik nöbet geçirmemişti.

SE, olguların çoğunda semptomatik orijinlidir. Bu nedenle hastaların nöbetleri kontrol altına alındıktan sonra altta yatan sebep araştırılmalıdır². JTKS'larda santral sinir sisteminin sıklıkla akut bir lezyonu aranmalıdır. Strüktürel bir lezyonun tespit edilemediği olgularda metabolik bozukluk, sıvı-elektrolit dengesizliği, antiepileptik ilaç kesimi ya da ilaç değişiklikleri üzerinde durulmalıdır³.

Celesia ve Delgado-Escueta JTKS'lu hastaların % 70-80'inde parsiyel bir başlangıç olduğunu bulmuşlardır^{3,4,13}. Bizim serimizde olguların % 43'ü parsiyel olarak başlayıp sekonder jeneralize olan tonik-klonik status olarak belirlendi.

SE tedavisinde, değişik klinisyenler ve tıbbi merkezler başarılı olduklarını bildirdikleri tedavi protokollerini tavsiye etmektedirler. Fakat bugün için SE tedavisinde uygulanan standart bir tedavi şeması yoktur. SE tedavisinde kullanılacak ilaç, beyne hızla giren, derhal antikonvülzan etki gösteren, geniş aktivite spektrumu olan, etkisi uzun süreli, güvenle uygulanabilen, tek başına ya da diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılabilen ve ciddi yan etkileri olmayan bir ilaç olmalıdır^{5,9,14}.

Konvulzif SE'ü tedavi etmek için bugün ideal bir ilaç yoktur. Halen kullanılan ilaçların hiçbiri bu özelliklerin tümüne sahip değildir¹⁵. Nöbetleri durdurmak için benzodiazepinler, fenitoin, fenobarbital gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlardan, hangisinin daha etkili olduğu konusunda yeterli bilgi yoktur⁵.

Intravenöz fenitoin SE tedavisi için seçilecek ilaçlardan biridir. Ancak fenitoinin antikonvülzan etkisi infüzyonun başlangıcından sonraki 10-20 dakikaya kadar görülmez. Bu nedenle nöbetleri kontrol altına almak için hızı etkili bir antikonvülzana ihtiyaç vardır¹⁵.

Benzodiazepinler SE tedavisinde yoğun olarak kullanılan çok etkili ve diğer AEİ ile karşılaştırıldığında etkisi çok hızlı olarak başlayan bir ilaç grubudur¹⁶. Bu gruptaki ilaçlardan diazepam ve klonazepam ya da lorazepam esas olarak SE tedavisinde kullanılmaktadır. Benzodiazepinlerin hiçbirinin SE'un klinik tedavisinde birbirlerine üstünlükleri açık olarak gösterilememiştir¹⁷.

Bir benzodiazepin derivesi olan klonazepam, gastrointestinal kanaldan hızlı ve tam olarak absorbe olur. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda maksimum serum düzeyine 1-4 saatte ulaşır. Oldukça geniş volüm distribüsyonuna sahiptir (1.5-4.4 L/kg). Yaygın olarak karaciğerde metabolize olur. Yarı ömrünün 30 saat kadar olduğu tahmin edilmektedir. Buna rağmen çocuklarda ve AEİ alan kişilerde yarı ömrü daha kısa olabilir. Klonazepamın terapötik plazma düzeyi 0.02-0.07 µg/ml'dir¹⁸. Klonazepamın, istenmeyen yan etkileri, sıklıkla tolerans gelişmesi ve buna paralel olarak etkisinin azalması ve psikomotor bozulma gibi nedenlerle oral yolla epilepsi tedavisinde kullanımı sınırlıdır^{19,20,21}.

Serum klonazepam konsantrasyonu ile klinik etki arasında iyi bir korelasyon demonstre edilememiştir¹⁹. Epilepside klonazepamın terapötik etkinliği ve farmakolojik özellikleri üzerine olan literatür gözden geçirildiğinde diğer AEİ'lara rezistan olan birçok hastada yardımcı tedavi olarak çok etkili olduğu, absans nöbetler, infantil spazm, Lennox-Gastaut sendromu, fotosensitif epilepside yardımcı ilaç olarak veya tek başına etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca myoklonik nöbetlerde de etkilidir^{19,22}.

Pinder ve ark. klonazepamın majör endikasyon alanın SE olduğunu ve diazepamdan çok daha etkili olduğunu bildirmişlerdir²³. 1-4 mg/lık tek bir İV dozu genellikle statusu ortadan kaldırmak için yeterlidir. Bu konuda 422 hastayı kapsayan 9 çalışmada klonazepamın % 75 ile % 100 arasında değişen oranlarda (ortalama % 85) etkinlik gösterdiği bildirilmiştir²³. Keza 1200 mg fenobarbiton ve 30 mg diazepam gibi yüksek dozda parenteral ilaç kullanımına rağmen yeterli yanıtın alınamadığı durumlarda klonazepamın etkili olduğu bildirilmiştir. Davidson SE'de seçilecek tedavi olarak klonazepam ya da diazepamı önermektedir²⁴. Eğer antikonvülzan tedaviye rağmen SE 60 dk. dan daha uzun sürerse hastaya genel anestezi uygulanmalıdır⁶. Klonazepamın etki süresi kısa olduğu için tüm hastalara klonazepam tedavisi ile birlikte suppozituar formunda DFH başlanılmalıdır.

Çalışmamızda, klonazepamın JTKS'lu hastalarda % 78.3 oranında etkili olduğu ve eğer klonazepam ile sonuç alınamazsa diğer antikonvülzanlarla da sonuç alınmadığı saptanmıştır. Bu nedenle SE'ta diazepam veya klonazepamın ilk tercih edilmesi gereken ilaç olduğunu ve klonazepam ile nöbetler durdurulmazsa hastaya doğrudan genel anestezi uygulanmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

Doç. Dr. İbrahim BORA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
Tel: 4428400
16059 Görükle/BURSA

Kaynaklar

1. Robert P, Cruse DO: Treatment of status epilepticus. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 56 (Suppl 2):254-258, 1988
2. Brodie MJ: Status epilepticus in adults. Lancet 336:551-552, 1990
3. Delgado-Escueta AV, Joseph GB: Status epilepticus: Mechanism of brain damage and rational management. Epilepsia, 23 (Suppl 1):S29-S41, 1982
4. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ: Management of status epilepticus. N engl J Med 306:1337-1340, 1982
5. Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR: Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: Effectiveness and tachyphaxias. Neurology 37:190-195, 1987
6. Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP: Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. Crit Care Med 12:367-372, 1984
7. Long RJ, Krall RL: Treatment of status epilepticus with lorazepam. Arch Neurol 41:605-611, 1984
8. Calabrese VP, Gruemer HD, James K, et al: Cerebrospinal lactate levels and prognosis in status epilepticus. Epilepsia 32:816-821, 1991
9. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al: Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA, 249:1452-1454, 1991
10. Van Ness PC: Pentobarbital and EEG suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. Epilepsia 31:61-67, 1990
11. Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, et al: Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. Epilepsia 31:313-317, 1990
12. Aminoff MJ, Simon RP: Status epilepticus: Causes, clinical features, and consequences in 98 patients. Am J Med 69:657, 1980
13. Celesia GG: Modern concepts of status epilepticus. JAMA, 12:1571-1574, 1976
14. Tinuper P, Aguglia U, Gastaut H: Use of clobazam in certain forms of status epilepticus and in startle-induced epileptic seizures. Epilepsia, 27 (Suppl 1):18-26, 1986
15. Pascual J, Sedano MJ, Polo JM, Berciano J: Intravenous lidocaine for status epilepticus. Epilepsia, 29:84-89, 1988
16. Treiman DM: The role of benzodiazepines in the management of status epilepticus. Neurology, 40 (Suppl 2):32-42, 1990
17. Treiman DM: Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. Epilepsia, 30 (Suppl 2):4-10, 1989
18. Faingold CL, Browning RA: Mechanisms of anticonvulsant drug action. Eur J Pediatr 146:8-14, 1987
19. Farrel K: Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. Epilepsia, 27 (Suppl 1):45-51, 1986
20. Specht U, Boenigk HE, Wolf P: Discontinuation of clonazepam after long-term treatment. Epilepsia 30:458-463, 1989
21. Tietz EI, Rosenberg HC, Chiu TH: A comparison of anticonvulsant effects of 1.4- and 1.5-benzodiazepines in the amygdala kindled rat and their effects on motor function. Epilepsy Res 3:31-40, 1989
22. Obeid T, Panayiotopoulos CP: Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 30:603-606, 1989
23. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS: Clonazepam: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. Drugs 12:321-361, 1976
24. Davidson DLW: Anticonvulsant drugs. Br Med J 286:2043-2045, 1983