

Bölüm 14

EPİLEPSİDE ANİ BEKLENMEDİK ÖLÜM (SUDEP)

Emine KILIÇPARLAR CENGİZ¹

GİRİŞ

Epilepsi, yetişkinleri ve çocukları etkileyen yaygın nörolojik hastalıktır. Epilepsili bireylerde ölüm oranı toplumun diğer bireyelerine göre 2-3 kat artmaktadır (1)

SUDEP tanımı ve sınıflaması: Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP); nöbet kanıtı olup olmadığına bakılmaksızın, belgelenmiş statutus epileptikus vakaları hariç, travmatik ve boğulmaya bağlı ölümlerin dahil edilmediği, post-mortem yapısal ve toksikolojik neden saptanmayan, tanık olunan veya olunmayan ani, beklenmedik ölüm olarak tanımlanır (2)(3). SUDEP sınıflaması 3 alt grupta incelenir (3):

1- Kesin SUDEP (Definite SUDEP): Yukarıda SUDEP tanısında sayılan tüm klinik parametreler karşılanmaktadır ve otopsi yapıldığında başka bir ölüm nedeni ortaya konmamıştır.

2- Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP): Tüm klinik kriterler karşılanmaktadır ancak otopsi yapılmamıştır.

3- Olası SUDEP (Possible SUDEP): Ölüm nedeniyle ilgili yeterli kanıt ve otopsi yoktur ancak SUDEP göz ardı edilememektedir.

2017 yılında yayınlanan bir metaanalizde genel popülasyonda SUDEP insidansının yılda 0,58/1000 olarak (%95 güven aralığı 0.31-1.08), yetişkinlerde yılda 1.2/1000 hasta (%95 güven aralığı 0.64-2.32), çocuklarda ise yılda 0,22/1.000 hasta (%95 güven aralığı 0,16-0,31) olduğu tespit edilmiştir (4).

SUDEP'in patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber nöbetlerin kalp ve solunumla ilgili fizyolojik işleyişi bozduğu, buna bağlı olarak ölümlerin meydana geldiği düşünülmektedir. Nöbet ile birlikte bradikardi, taşikardi, kardiyak aritmi, ileti blokları, hipoventilasyon gibi hem kardiyak hem de solunumsal değişikliklerin meydana gelerek SUDEP riskini artırdığı belirtil-

¹ Uzm. Dr., Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, emine.k.cengiz@gmail.com

mektedir (5). Beyinde otonomik ve solunumsal kontrolü sağlayan yapılardaki değişikliğin SUDEP ile ilişkisini inceleyen nörogörüntüleme çalışmalarının derlendiği bir makalede; SUDEP riski olan vakalarda arka talamik bölgelerde, frontal lobun medial kısım ve orbital korteksinde, orta beyin, serebellum ve beyin sapında azalmış hacim ve kortikal inceltme, amigdala, insula, singulat yapılar ve duyuşsal alanlarda artmış hacim ve kortikal kalınlaşma saptanmıştır ve bu hacimsel ve kortikal değişiklikler otonom ve solunumsal disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (6).

Genetik kaynaklı çocukluk çağı epilepsilerinden SCN1A gen mutasyonu ile giden Dravet sendromu ve infantil başlangıçlı epileptik ensefalopati tablosuna yol açan SCN8A mutasyonunda SUDEP riski artmaktadır (1). Bunun dışında SCN2A, DEPDC5, KCNQ1, KCNH2 ve SCN5A gibi uzun QT sendromu ve epilepsi birlikteliği olan durumlar da SUDEP ile ilişkilendirilmiştir (1).

RİSK FAKTÖRLERİ

SUDEP için belirlenen kesin bir risk faktörü bulunmamaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmaların birçoğunda jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bunun yanında hastanın yaşı, cinsiyeti, nöbetin başlama yaşı, nöbet sıklığı, kullanılan ilacın türü ve sıklığı, genetik faktörler araştırılmıştır.

2011 yılında yapılan bir metaanalizde 4 ülkeden 4 ayrı çalışma incelenmiş ve SUDEP için demografik özellikler, nöbet özellikleri, antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) ve komorbiditeler dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri değerlendirilmiştir (2)(7)(8)(9)(10).

Metaanaliz sonucunda demografik veriler incelendiğinde erkek cinsiyet ve epilepsi başlangıcının 16 yaşından önce olması SUDEP için artmış risk olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 15 yıldan daha uzun süre epilepsisi olanlarda, JTKN sıklığı fazla olanlarda, politerapi alanlarda, alkol kötüye kullanım öyküsü olanlarda ve öğrenme güçlüğü olanlarda yüksek SUDEP riski ile ilişkili bulunmuştur (2).

2019 yılında SUDEP risk faktörlerinin incelendiği bir araştırmada (1);

SUDEP risk faktörleri olarak aşağıdaki durumlar öne sürülmüştür:

1. Jeneralize tonik klonik nöbetlerin (JTKN) varlığı
2. JTKN'in sıklığı; (Yılda 3 veya daha fazla JTKN)

3. Dirençli hastalarda ilave bir antiepileptik ilaç eklenmemesi
4. 1-5 yıldır nöbetsiz olmama

Öte yandan SUDEP risklerine ilişkin Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) Uygulama Kılavuzlarının özetini sunan bir makalede (Tablo 1, 2, 3) (11);

Tablo 1. SUDEP'te belirlenmiş risk faktörleri (yüksek ve orta kanıt düzeyi)

Faktör	Odds oranı (%95 GA)	Kanıt düzeyi
1- JTKN varlığı	10 (17-14)	Orta
2- > yılda 3 JTKN	15 (9,9-24)	Yüksek
3- 1-5 yıl boyunca nöbetsiz olmama	4,7 (1,4-16)	Orta
4- Dirençli epilepside AEİ eklememe	6 (2-20)	Orta
5- Gece gözetimi	0,4 (0,2-8)	Orta
6- Gece dinleme cihazı kullanımı	0,1 (0-0,3)	Orta

Tablo 2. SUDEP'te düşük kanıt düzeyli risk faktörleri

Faktör	SUDEP riski üzerine etki
1- Gece nöbetleri	artırır
2- Kadınlarda lamotrijin kullanımı	artırır
3- Hiç AEİ kullanmama	artırır
4- Kullanılan AEİ sayısı	artırır
5- Ekstratemporal epilepsi varlığı	artırır
6- Zihinsel engellilik durumu	artırır
7- Erkek cinsiyet	artırır
8- Anksiyolitik ilaç kullanıyor olma	artırır
9- Herhangi bir spesifik AEİ kullanımı	artırmaz
10- Kalp atış hızı değişkenliği	artırmaz

Tablo 3. SUDEP'te çok düşük kanıt düzeyli veya çelişkili risk faktörleri

- 1- Epilepsi etiyojisi (idiopatik veya lokalizasyonla ilişkili)
- 2- Epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi
- 3- MRG'de yapısal lezyon varlığı
- 4- Son 1 yıl içinde tedaviye dirençli nöbet varlığı
- 5- Monoterapi ve politerapi
- 6- Sık AEİ değişimi
- 7- Dirençli epilepsisi olanlarda lamotrijin kullanmak
- 8- Karbamazepin, fenitoin ve sodyum valproat seviyeleri
- 9- Psikotrop ilaç kullanımı
- 10- Psikiyatrik hastalıklar, akciğer hastalıkları ve alkol kullanımı
- 11- Rezektif epilepsi cerrahisi geçirmiş olmak
- 12- Epilepsi cerrahisi ile azaltılmış JTKN sıklığı ve epilepsi şiddeti
- 13- 2 yıldan uzun süredir vagal sinir stimülasyonu kullanımı
- 14- Postiktal jeneralize EEG supresyonu

SUDEP ÖNLEME STRATEJİLERİ

SUDEP epilepsi hastalarında önemli ölüm nedenlerindedir ve önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. SUDEP risk faktörlerini belirleyip gereken önlemleri almaya yönelik stratejiler geliştirmek önem arz etmektedir. Ancak SUDEP ile ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi ile ilgili karışıklıktan dolayı SUDEP'i önlemek sanıldığı kadar kolay olmamaktadır. Öncelikli olarak hasta ve yakınlarının SUDEP'le ilgili bilgilendirilmesi, epilepsi nöbetlerini tetikleyen faktörlerden kaçınılmasının sağlanması ve ilaç uyumu önem taşımaktadır.

SUDEP ile İlgili Hasta ve Bakımvereninin Eğitimi

Doktorların epilepsi hastalarına ve bakıcılarına yönelik SUDEP ile ilgili danışmanlığını sorgulayan bir anket çalışmasında, çalışmaya katılanların büyük bir kısmının hastalara ve bakıcılarına SUDEP riski ile bilgilendirmeyi çok sık yapmadığı sonucu ortaya konmuştur. Bilgilendirmeyi çocuk hastalarda sadece bakımverenlere, yetişkinlerde ise hem hastalara hem de bakımverenlere yaptıkları görülmüştür. Aynı çalışmada katılımcılar SUDEP ile ilgili bilgilendirmenin ilaç uyumu olmayan, sık JTKN geçiren ve epilepsisi kontrol altında olmayan hasta ve yakınlarına yapılması gerektiğini savunmuş, bunun dışındaki nöbetleri kontrol altında olan görece daha hafif seyirli epilepsi grubunda bu bilgilendirmenin yapılmasını gereksiz endişe yaratacağı gerekçesiyle yapılmamasını düşünmüşlerdir (12).

Nöbet Kontrolü

Tek tek risk faktörleri ele alındığında öncelikle JTKN kontrolü önemlidir. Bilindiği gibi JTKN varlığı ve sıklığı SUDEP için artmış risk faktörüdür. İlaça dirençli epilepside, tedaviyi optimize etmek için AEİ eklenmesi önemlidir. AEİ ile nöbetler kontrol altına alınmadığında vagal sinir sitümlasyonu (VNS), epilepsi cerrahisi gibi yöntemler ön plana çıkmaktadır. İlaça dirençli epilepsilerde VNS tedavisi uygulamasının SUDEP riskini uzun vadede azalttığı saptanmıştır (13). Epilepsi cerrahisi sonrası JTKN azalması ve/veya ortadan kalkmasına bağlı olarak mortalite riskinin azaldığı ortaya konmuştur (14).

Gece Denetimi ve Nöbet Tespiti

Özellikle gece JTKN varlığında gece nöbet gözetiminin olması, gece dinleme cihazının olması, hastaların yatak odasında yalnız kalmıyor olması nöbetin tespiti ve gereken ilk müdahalenin yapılması açısından önem taşımaktadır. MORTMUS çalışmasında video EEG ile izlemde, vakaların çoğunda JTKN sonrası solunum sayısı artışı sonrasında apne, bradikardi ve kardiyak arrest saptanmış ve hemen kardiyopulmoner resüsitasyonla hastalar hayata döndürülmüştür (15). Son yıllarda nöbet tespit edilmesine yardımcı olması açısından nöbet tespit cihazları da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak şunu da gözönünde tutmak gerekir ki gece denetiminin olması, nöbetin erken tespit edilmesi, nöbete tanık olan birinin bulunması her zaman SUDEP'in oluşmasını engellememektedir. Çünkü SUDEP oluşmasını önlemek için hemen gerekli resüsitasyon işlemlerinin başlaması gerekmektedir bu da her zaman mümkün olmamaktadır.

Kafes Yastık Kullanımı

Yüzüstü yatış pozisyonunun SUDEP için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (16). Postiktal dönemde yüzüstü yatış pozisyonuyla ilgili olarak hava yolu tıkanıklıklarının meydana geldiği, bunun sonucu olarak ta SUDEP riskinin arttığı düşünülmektedir (17). Bu durumu engellemek için (hava yolu tıkanıklığı ve boğulmayı önlemek) kafes yastıkların kullanımı önerilmekle birlikte etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır (18).

Postiktal Oksijen Verilmesi

Nöbet esnasında oksijen saturasyonunda düşüklük olmaktadır (19). Nöbetle ilişkili hipoksinin sonucu olarak hipopne ve apne görülebilmektedir ve bunu azaltmak ve önlemek için nazal oksijen tedavisinin pek etki etmediği ancak verilmesinde de sakınca olmadığı düşünülmektedir (18).

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Serotonin uyku uyanıklık siklusu, solunumun düzenlenmesi ve nöbet modülasyonunda görev almaktadır (20). Serotonin solunum çekirdeklerini baskılayarak hipovekilasyona ve sonrasında da apneye neden olabilir (20). Hayvan çalışmalarında seçici serotonin reseptör inhibitörlerinin (SSRI) SUDEP riskini azaltmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir (21)(22). Retrospektif bir çalışmada SSRI alan epilepsi hastalarında almayanlara göre hipokseminin daha az olduğu gösterilmiş olsa da (23), prospektif çift kör daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Whitney R, Donner EJ. Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) and Their Mitigation. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(2).
2. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011;52(6):1150–9.
3. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology.* 2020;94(4):e419–29.
4. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology.* 2017;88(17):1674–80.
5. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2014;38:172–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.019>
6. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol.* 2019;10(March):1–8.
7. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology.* 2001;56(4):519–25.
8. Nilsson L, Farahmand BY, Persson P, Thiblin I, Tomson T. 1999_-_L_Nilsson_-_Riskfactorsforsuddenunexpecteddeathinepilepsyacase[retrieved-2017-05-29]. 1999;353.
9. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: A search for risk factors. *Epilepsy Behav.* 2007;10(1):138–41.
10. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology.* 2005;64(7):1131–3.
11. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2):205–12.
12. Asadi-Pooya AA, Trinka E, Brigo F, Hingray C, Karakis I, Lattanzi S, et al. Counseling about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): A global survey of neurologists' opinions. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2022;128:108570. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108570>

13. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, Hesdorffer DC, Sperling MR, Devinsky O, et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*. 2018;59(3):562–72.
14. Kinney MO. A reappraisal of mortality after epilepsysurgery. *Neurology*. 2016;87(19):2067.
15. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966–77.
16. Oguz Akarsu E, Şahin E, Ozel Yildiz S, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Peri-ictal Prone Position Is Associated With Independent Risk Factors For Sudden Unexpected Death In Epilepsy: A Controlled Video-EEG Monitoring Unit Study. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(3):197–205.
17. Sowers LP, Massey CA, Gehlbach BK, Granner MA, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: Fatal post-ictal respiratory and arousal mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2013;189(2):315–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.010>
18. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(3):220–30.
19. Blum AS, Ives JR, Goldberger AL, Al-Aweel IC, Krishnamurthy KB, Drislane FW, et al. Oxygen desaturations triggered by partial seizures: Implications for cardiopulmonary instability in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(5):536–41.
20. Petrucci AN, Joyal KG, Purnell BS, Buchanan GF. Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. *Exp Neurol* [Internet]. 2020;325:113145. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113145>
21. Faingold CL, Tupal S, Randall M. Prevention of seizure-induced sudden death in a chronic SUDEP model by semichronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2011;22(2):186–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.015>
22. Uteshev V V., Tupal S, Mhaskar Y, Faingold CL. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. *Epilepsy Res* [Internet]. 2010;88(2–3):183–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.11.004>
23. Bateman LM, Li CS, Lin TC, Seyal M. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(10):2211–4.

