

Odadaki Görünmez Fil: SUDEP Yani Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm

The Elephant in the Room: Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients



Dr. Pinar BEKDİK ŞİRİNOCAK

✉ Pinar BEKDİK ŞİRİNOCAK,¹ ✉ Ayşe Deniz ELMALI,² ✉ Betül BAYKAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm (sudden unexplained death in epilepsy: SUDEP) nadir olmasına karşın büyük öneme sahip bir komplikasyondur. Bu geri dönüşümsüz ve yıkıcı komplikasyona karşı alınabilecek tüm önlemler oldukça kıymetlidir. Bu derlemede, SUDEP'in ne olduğu, risk faktörleri ve korunmak için alınabilecek önlemler tartışılmıştır. Epilepsi hastalarının tedavisinde yer alan tüm nöroloji uzmanlarının ve aile hekimlerinin bu konuya özellikle eğilmesi gerekmektedir. SUDEP konusunda ve alınabilecek koruyucu önlemlerle ilgili tüm epilepsi hastaları ve yakınları bilgilendirilmelidir. Epilepsinin ölümcül bir komplikasyonu olan SUDEP konusunda daha çok bilgilendirilme ve araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm; önlemler; risk faktörleri.

Summary

Epilepsy is a disease characterized by recurring seizures. Sudden unexpected death in epilepsy patients (SUDEP), however rare, is very important. Precautions taken against this devastating and irreversible complication have substantial value. This review is a discussion of the definition of SUDEP, possible risk factors, and preventative measures. All neurologists and family medicine practitioners participating in the care of epilepsy patients should be well informed and very aware of this risk and preventative measures, as well as epilepsy patients and their caregivers. More research and programs to raise awareness of SUDEP, a deadly complication of epilepsy, are urgently needed.

Key words: Epilepsy; sudden unexpected death in epilepsy patients; preventative measures; risk factors.

Giriş

Epilepsi, tekrarlayan nöbetler ile karakterize ve görece sık rastlanan kronik nörolojik bir hastalıktır. Genel olarak epilepsi prevalansı, toplumlara ve çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte %0.6 ile %1 arasındadır.^[1] Epilepsi tanısı, artmış morbidite ve mortalite oranları ile birlikte. Bunlar içerisinde, ani beklenmeyen ölüm (sudden unexplained death in epilepsy: SUDEP) son yıllarda giderek daha da dikkat çekmekle birlikte hakkında az bilgiye sahip olunan, nadir fakat endişe verici komplikasyondur.

SUDEP, epilepsi hastalarında status epileptikus olmadan nöbet kanıtı olsun veya olmasın, tanıklı ya da tanısız, travma ya da düşmeye bağlı olmayan, ani, beklenmeyen ölüm olarak tanımlanmaktadır. Post mortem muayenede, ölüm

yapısal ya da toksikolojik bir nedene bağlı olmamalıdır.^[2,3] SUDEP aslen bir dışlama tanısıdır. SUDEP'in ilk resmi tanımı çok yakın bir geçmişte 1997 yılında Nashef ve ark.^[2] tarafından yapılmıştır. Kesin SUDEP tanısı, anatomik veya toksikolojik bir neden olmadığını doğrulamak için bir otopsi gerektirir.^[4]

Semptomatik epilepsi hastalarının ortalama yaşam süresinin, genel popülasyondan 10 yıl daha düşük olduğu düşünülmektedir.^[5] SUDEP, kronik epilepsi grubunda ölümlerin önde gelen nedenidir.^[6] Farklı popülasyonlarda risk değişmekle birlikte SUDEP riski yetişkinlerde yılda 1000 kişi başına 0.09–9.3 arasında, çocuklarda ise 4500 çocuk başına 1.0 dir.^[7–9] Kesin tanı için otopsinin gerekmesi ve atlanan olguların fazlalığı SUDEP insidansı bildirimlerindeki farklılıklara yol açmaktadır.

Geliş (Submitted): 19.09.2019

Kabul (Accepted): 14.10.2019

İletişim (Correspondence): Dr. Pinar BEKDİK ŞİRİNOCAK

e-posta (e-mail): bekdikpinar@gmail.com



Patofizyoloji

SUDEP'in ortaya çıkmasına neden olan patofizyolojik yollar karmaşıktır ve birçok farklı faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Nöbet sırasında kardiyak, solunumsal, metabolik değişiklikler ve dolaşım bozukluğu gibi etkenler, birlikte veya birbirlerini tetikleyerek SUDEP'in ortaya çıkmasında rol oynamaktadır.^[10] Video-EEG izleme ünitelerinden toplanan verilerle yapılan MORTEMUS çalışması, SUDEP'i anlama sürecinde oldukça önemli ipuçları sağlamıştır. Bu çalışma SUDEP hastalarında jeneralize tonik klonik nöbet sonrasında kardiyak ve solunumsal fonksiyonların birlikte bozulduğunu ve bu sürecin ölüme neden olduğunu göstermiştir.^[9,11]

SUDEP patofizyolojisinde rol oynadığı ispatlanan ve ileri sürülen hipotezler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. SUDEP patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

1. Kardiyak fonksiyon bozukluğu	En yaygın görülen aritmi sinüs taşikardisidir. ^[12] Bradikardi ve iletim blokları gibi diğer ritim bozuklukları ile Takatsubokardiyomiyopatisi gibi tablolar da ortaya çıkabilir. Aritmi; uzun, noktürnal ve jeneralize olmuş nöbetlerde daha sık görülür. ^[13,14]
2. Solunum fonksiyon bozukluğu	Nöbet sırasında merkezi apne ve hipoksi oldukça sıktır. Nöbetlerin beşte birinde oksijen saturasyonun %85'in altına düştüğünü gösterilmiştir. ^[15] Uzamış apnenin SUDEP gelişimi açısından bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Pulmoner ödem de, SUDEP otopsislerinde neredeyse değişmez bir bulgu olarak karşımıza çıkar, santral kökenli vasküler yanıt sonucu ortaya çıkan soldan sağa şant nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Nöbetlerin 1/3'üne eşlik eden üst solunum yolu stenozu ve iktal laringospazm da, hipoksiye ve apneik yanıtta katkıda bulunur. ^[16-18]
3. Otonom sistem fonksiyon bozukluğu	Dirençli epilepsi hastalarının beşte ikisinde kardiyootonomik bozukluklar görülür. ^[32] Vagal sinir kontrolünde olan kalp atım hızı değişkenliği bozulmalarının; SUDEP patogenezinin otonom sinir sistemi ile ilgili ana bileşeni olduğu görülmektedir. ^[19,20]
4. "Arousal" fonksiyonu bozukluğu	Beyin sapında bulunan "arousal" sistemi, iktal aktivitenin ya da inhibitör yanıtın yayılımından etkilenebilir. Bu durum bilinç kaybına, koruyucu tepkilerin aksamasına, kardiyorespiratuar ve otonom sistem regülasyonunda bozulmaya neden olabilir. ^[21]
5. Serotonin	Nöbet sırasında serotoninergic nöronların baskılanması, hipoventilasyona, dolayısıyla da postiktal olarak uzamış PGES'e yol açabilir. ^[22,23]
6. Adenozin	Adenozin, ağırlıklı olarak inhibitör bir moleküldür nöbet sonlandırıcı yollarda rol oynar. Adenozin kaynaklı uzamış inhibitör etkinin, hayvan modellerinde muhtemelen solunum merkezleri gibi vital yolları baskılamak suretiyle SUDEP'i arttırdığı gösterilmiştir. ^[24,25]
7. Kanalopatiler	Bir genin SUDEP geni olarak adlandırılması için bu mutasyonun "hem epilepsiye neden olması, hem de kardiyak, respiratuar, otonom sistemler gibi bir son organın etkilenmesine yol açması" beklenir. ^[26] Örneğin mutasyona uğramış Na kanalları, hem nöbetlere hem de kalp iletimi kusurlarına neden olarak SUDEP riskini artırır. ^[27,28]
8. Memeli suya dalış teorisi	Oksijen koruma mekanizmasını temsil eden bu refleks yanıt, yüzün suya değmesi ile ortaya çıkan bir apne ve ardından gelişen bradikardi, periferik vazokonstriksiyon ve hipertansiyon ile karakterizedir. Süreç SUDEP patogenezine benzerdir. ^[29] Yapılan bir otopsi çalışması, epilepsi ile ilişkili boğulma ve SUDEP vakalarının otopsi ile ayırt edilemez olduğunu göstermiştir. ^[30]

SUDEP: Epilepside ani beklenmedik ölüm; PGES: Postiktaljeneralize elektriksel süpresyon.

Risk faktörleri

SUDEP için risk faktörlerinin bilinmesi, SUDEP'in önlenmesinde en önemli adımdır. Fakat hem tablonun tanınmasındaki yetersizlikler, hem de çalışmalardaki toplumsal ve yöntemsel farklılıklar nedeniyle çalışmalar birbirleriyle örtüşmemektedir. Klinik açıdan en önemli olanı, değiştirilebilir risk faktörlerinin tanınmasıdır (Tablo 2).^[31]

Önlemler

SUDEP'in önlenmesinde göz önünde tutulması gereken en önemli faktörler efektif nöbet kontrolünün sağlanması, nöbet saptama cihazları ve monitörizasyonla efektif nöbet takibi yapılması, canlandırma girişimlerinin etkin ve erken uygulanması ile yaşam tarzı değişiklikleridir. Burada önlemler farmakolojik olmayan koruyucu yöntemleri, farmakolojik

Tablo 2. Risk faktörleri

Genetik risk faktörleri
1. SCN1A gibi kalp ve beyindeki sodyum kanallarını etkileyen genler
2. Uzun QT sendromu (LQTS)
3. Dravet sendromu
4. Birçok diğer sodyum ve potasyum kanalı mutasyonu
5. Özel bir sodyum kanalı mutasyonu SCN8A
6. GABA, riyanodin, μ -opiod ve glutamat ilişkili mutasyonlar
Değiştirilemeyen risk faktörleri
1. Erkek cinsiyeti
2. Erken nöbet başlangıç yaşı (<16 yaş),
3. Epilepsi süresinin uzun olması (>15 yıl),
4. 20–40 yaş arası olmak
5. Zihinsel yetersizlik
6. Ekstratemporal nöbetler
Değiştirilebilir risk faktörleri
<i>Nöbet karakteristiği ile ilişkili</i>
1. Nöbet tipine bakılmaksızın yüksek nöbet sıklığı
2. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin varlığı (sıklığı yılda >3)
3. 1–5 yıldır nöbetsiz kalmamış olmak
4. Gece nöbetleri
5. Yüzüstü pozisyonda uyumak
6. Uzamış postiktal EEG supresyonu
7. Postiktal immobilité
<i>Tedavi ile ilişkili</i>
8. Uygun olmayan antiepileptik ilaç kullanımı
9. >3 antiepileptik ilaç kullanımı
10. Sık (3–5/yıl) antiepileptik ilaç değişimi
11. Jeneralize tonik klonik nöbetleri olan idiyopatik (genetik) jeneralize epilepsili kadınlarda lamotrijin kullanımı
12. Tedavi uyumsuzluğu ve terapötik düzeyin altındaki antiepileptik ilaç seviyeleri
13. Anksiyolitik ve antipsikotik ilaçlarla tedavi
<i>Hasta ile ilişkili</i>
14. Alkol kötüye kullanımı ve yalnızlık gibi yaşam tarzı faktörleri
15. Psikiyatrik komorbiditeler
16. Eşlik eden hastalıklar; Aritmi ve uyku ile ilgili solunum problemleri
17. Metilksantinlerin kronik kullanımı
18. Plazma kafein seviyesinin düşük ve beyin adenosin seviyesinin en yüksek olduğu fizyolojik bir zaman aralığı

ajanlar ve cerrahi girişimler şeklinde üç ana başlık altında değerlendirilecektir.

Non-farmakolojik tedaviler ve koruyucu önlemler

Epilepsi nöbeti sırasında oluşabilecek solunum yolu tıkanıklığı ve kardiyorespiratuar sistemdeki bozukluk SUDEP patogenezinin en önemli parçalarıdır. Nöbet sırasında yapılacak erken müdahaleler SUDEP'in önlenmesinde önemlidir. Kalp atım sayısı, apne ve otonom bulguların takibi nöbetin tanınmasında kıymetli verilerdir. EEG olmadan bu fizyolojik parametrelerle nöbetleri saptamak ve erken dönemde müdahale etmek mümkün olmaktadır.^[32,33] Çeşitli teknolojiler ve giyilebilir akıllı cihazlar SUDEP'i önlemeye yardımcı olabilecek önemli teknolojilerdir.^[34]

Gece gözlemi

Gece gözlemi ile SUDEP insidansının azaldığı açıkça gösterilmiştir.^[11,35,36] Bu denetim bir kişi (tercihen 10 yaş üstü ve normal zekâda) veya ses ile video monitörleri tarafından sağlanabilir.^[8,36,37] Ancak gece gözetiminin kişinin mahremiyetini zedelediği de göz önünde tutulmalıdır.^[38] Nöbet alarmları ve nöbet bildiren köpekler, seçilmiş hastalarda özel hayatı koruyucu önlemler olabilir.

Hemşirelik bakımı

Nöbet sonrasında taktik ve işitsel uyarı ve konum düzeltme şeklinde yapılan hemşirelik müdahaleleri, boğulmayı önlemek ve solunumu teşvik etmek için ilk adımlardır. Bu adımlar solunum fonksiyon bozukluğunun, postiktal jeneralize elektroensefalografik supresyonun (PGES) ve immobilitenin hafifletilmesine yardımcı olabilir.^[39]

Yatak ve yastık uyku pozisyonu

Yüzüstü pozisyon ve uygun olmayan yatak malzemeleri SUDEP riskinde artış ile ilişkilidir. Kafesli yastıklar gibi boğulma önleyici yastıklar ve gömme çarşaflar riski azaltabilir.^[8,40]

Apne tespit cihazı

Ev ortamında apneyi saptamada kullanılacak güvenilir noninvaziv bir yöntem yoktur. Nöbet tespit sistemlerinin çoğu bilekte ya da yatakta bulunan sensörlerle ritmik hareketin tespitine dayanır. Bunların hiçbiri doğrudan bir SUDEP öncülü olan apnenin tespit edilmesini sağlamaz.^[41]

Yeni giyilebilir apne tespit cihazı ise (WADD) trakeadaki akustik hava akım sinyalini hassas bir mikrofon aracılığıyla yakalar ve gürültü engelleyici yazılımı kullanır. Uyku apnesi için tasarlanan bu cihazın %91 duyarlılığa ve %99.5 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.^[41] SUDEP öncülü apnenin tespitinde faydalı olup olmayacağını saptamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hareket sensörleri

İvmelenmeye, basınca veya harekete duyarlı sensörler ile

nöbet tespiti yapılabilir ancak bu cihazların başarı oranları farklı çalışmalarda oldukça değişkendir. Dolayısıyla rutin kullanım için şu an önerilen bir cihaz mevcut değildir.^[32]

Akıllı teknoloji uygulamaları

Epilepsi yönetiminde yardımcı olmak için bir dizi akıllı telefon veya akıllı saat uygulaması geliştirilmiştir. Gelecek vaat eden nöbet tespit cihazlarından biri Empatice Inc tarafından üretilen bilek bantlarıdır. Bu cihazlar ivmelenmeyi, kalp atım hızını ve vücut sıcaklığını ölçer, ancak henüz rutin kullanımda önerilebilecek kadar kanıt mevcut değildir.^[32] Epi-Watch da, Apple iWatch'ta kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış bir uygulamadır. Bu sofistike uygulama, kalp atış hızı değişimi gibi fizyolojik parametrelerin izlenmesinin yanı sıra nöbet ile ilgili hareketleri de tespit etmeyi amaçlamaktadır.^[38,42]

EpSMon

EpSMon (epilepsi self monitor, epilepsi kendi kendine izlem), SUDEP güvenlik kontrol listesine dayanan ve ücretsiz olarak kullanılabilen bir cep telefonu uygulamasıdır.^[43] EpSMon, hastaların kendi risk faktörlerini değerlendirmelerini sağlayan bir sistemdir.^[44]

Bilinçlendirme

Bilinçlendirme programları, tartışmalar ve telefon uygulamaları önemli stratejilerdir. Hastalar ve bakıcılar ile SUDEP hakkında yapılandırılmış tartışmalar SUDEP riskinde azalmayı sağlar.^[45]

Farmakolojik tedavi

Nöbetlerin etkili tedavisi

Nöbetlerin etkin tedavisi SUDEP'i önlemede çok önemli bir yere sahiptir. Lamotrijin ve karbamazepin gibi bazı anti-epileptik ilaçların daha önce genç kadınlarda SUDEP riskini arttırdığı öne sürülmüş olsa da, epilepsinin ciddiyeti için ayarlamalar yapıldığında risk artışı anlamlı değildir.^[46] Uygun tedavinin planlanmasının yanı sıra, bu tedavinin uygun şekilde ve dozda düzenli olarak kullanıldığının da kontrolü önemlidir.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Hastalarda eşlik eden depresyon tedavi edilmelidir. Özellikle SUDEP riski altında olan fokal epilepsili hastalarda SSRI'lerin kullanılması güvenli görünmektedir.^[25]

Odyojenik nöbetleri olan DBA/1 ve DBA/2 fare suşları, tonik jeneralize nöbetler sonrasında sıklıkla solunum durmasından ölmektedir.^[47,48] Seçici bir SSRI olan fluoksetin bu farelerde nöbet sonrası solunum durmasını önler.^[49,50] Deneysel verilerin bir kısmı, serotoninergik nörotransmisyonun güçlendirilmesinin SUDEP riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^[51,52] Ancak mevcut veriler ışığında epilepsi hastalarına SUDEP profilaksisi amacıyla serotoninergik ilaçların önerilmesi söz konusu değildir.

Adenozin reseptörü antagonistleri ve adenozin klirensi

Adenozinin inhibitör etkisi nöbetin sonlandırılmasında önemli olsa da, hayvan deneylerinde uzamış ve artmış adenozin aracılı inhibisyonun SUDEP'i artırabildiği ve adenozin reseptör inhibisyonu yapan kafeinin bu deney gruplarında sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir.^[25] Ancak insanlar için henüz veri yoktur.

Opioid reseptörü antagonistleri

Nöbetlerin (özellikle JTK), solunum fonksiyon bozukluğuna ve apneye katkı sağlayan endojen opioidlerin kitlesel olarak ortaya çıkmasına yol açabileceği göz önüne alındığında, opioid reseptör antagonizmasının ani ölümü önleyebileceği hipotezi öne sürülmüştür.^[53-55] Opioid aracılı solunum sıkıntısı, opioid reseptörlerinin bir antagonisti olan naloksonun uygulanmasıyla çok hızlı bir şekilde tersine çevrilebilir.^[56] Nalokson ve naltrekson, opiat bağımlılığı ve muhtemelen alkol bağımlılığı için yararlı iki opioid reseptör antagonistedir. SUDEP için de potansiyel bir farmakolojik müdahale ajanı olabilirler.^[57,58] İlaça dirençli fokal epilepsisi olan hastalarda, naloksonun postiktal santral solunum fonksiyon bozukluğunu azaltmadaki etkinliği çok merkezli, çift yönlü, kör, randomize, plasebo kontrollü olarak araştırılmaktadır.^[57]

Beta blokerlerin, Takatsubo kardiyomiyopatisinin neden olduğu SUDEP'e yakın bir durumda yararlı olduğu bildirilmektedir.^[59] Öte yandan, kesinlikle gerekli olmadıkça anksiyolitikler ve opiatlar gibi bazı ilaçlardan kaçınmak, epilepsili hastalarda makul bir önlemdir.

Postiktal oksijen tedavisi

Nöbetlerden sonra hipoksi yaygın olarak ortaya çıkar ve VEM üniterlerinde postiktal (özellikle JTK nöbetlerden sonra) oksijen verilmesi görece rutin bir uygulamadır. Ancak oksijenin postiktal solunum sıkıntısını ve SUDEP'i azalttığına dair tek doğrudan kanıt hayvan modellerinden gelmektedir; bir çalışmada oksijen bakımından zengin bir ortama maruz kalma, nöbet sonrası ölümü tamamen önlemiştir.^[48] Bununla birlikte, bu bulgular insanlarda doğrulanmış değildir.^[36] Nöbetle ilişkili hipoksi, merkezi apne nedenli olabileceği gibi, periferik ve pulmoner mekanizmalardan da kaynaklanabilir. Periferik vazokonstriksiyon, soldan sağa şant ve pulmoner ödem gelişmiş bir hastada maske aracılığıyla kan oksijenlenmesini doğrudan sağlamak mümkün olmayabilir. Ancak, hastalara nöbet süreleri boyunca ek oksijen sağlanması, zarar verme olasılığı muhtemel yararından daha düşük olduğu için makul bir yaklaşım olabilir. Hastalar ve bakım verenleri, bu tedavinin hala varsayımsal olduğu ve SUDEP'in önlenmesinde yararının kanıtlanmamış olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Cerrahi yöntemler

Epilepsi cerrahisi

SUDEP'i önlemede en önemli hedef nöbet sıklığının azal-

tılmasıdır. Epilepsi cerrahisi, iki ya da daha fazla antiepileptik ilaç kullanımına rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan fokal başlangıçlı epilepsi hastalarında uygun merkezlerde uygulanabilecek bir yöntemdir. Uygun hastalarda, rezektif cerrahiye takiben nöbetsizlik %58–73'e yaklaşabilir.^[60,61] Başarılı cerrahi operasyonlar SUDEP riskini tamamen ortadan kaldırmaya da önemli ölçüde azaltır.^[62]

Vagus sinir stimülasyonu (VNS) ve diğer teknikler

Rezektif cerrahi mümkün olmadığında, VNS uygulamasının daha düşük SUDEP oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[63]

Duyarlı nörostimülasyon (RNS) ile ilgili veriler, RNS'nin 2014 yılında yeni onaylandığı göz önüne alındığında oldukça sınırlıdır. Kısa ve uzun vadeli etkilerden dolayı nöbetler üzerindeki olumlu etkilerinin olması beklenmektedir.^[64] Erken veriler, nöbetleri azaltarak SUDEP'i azaltabileceğine işaret etmektedir.^[65]

On sekiz yaş ve altındaki hastalarda ilaca dirençli fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisi için onaylanan "thalamik deep brain stimulation" (DBS) için daha da az veri mevcuttur. Yeni cihazların potansiyel mortalite açısından faydalarının tespit edilebilmesi için uzun vadeli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.^[31]

Kalp pilleri

Kalp pilleri iktal asistoli olgularında kullanılmaktadır, ancak kalıcı kalp pillerinin SUDEP'te etkinliğini test eden sistemik bir çalışma yoktur.^[66,67] Olası taşiaritmiyle ilişkili SUDEP olguları için, implante edilebilir bir kardiyoverter defibrilatör (ICD) daha uygun olabilir. Bu yaklaşımın SUDEP riski üzerine etkisi henüz belirlenmemiştir.^[67] Fakat solunum sistemi etkilenimine sekonder bradiaritmisi nedeni SUDEP olgularında kalp pili uygulaması faydalı olmayabilir.^[45]

SUDEP Riskinin Hasta ve Yakınları İle Paylaşılması

SUDEP riskinin hasta ve yakınları ile paylaşılması hekim için de bir stres kaynağı ve emosyonel yük teşkil etmektedir. Bunun önüne geçmek için öncelikle hekimin bu konuda yeterli bilgi birikimine ve uygun iletişim becerilerine sahip olması esastır. Anket çalışmaları hekimlerin büyük bir kısmının bu konuda yeterli bilgi sahibi olmadığını, bu konuyu konuşacak kadar iletişim becerileri olmadığını düşündüklerini ya da başka hekimin zaten aileye bilgi vermiş olduğunu varsaydıklarını göstermektedir.^[68,69] SUDEP riski hakkında bilgi vermek isteyen hekimler ise hasta ve yakınlarında endişe ve depresyon gibi negatif sonuçlara yol açacağından korktuklarından bu bilgiyi iletmekte sınırlı duymaktadır. Oysa çalışmalar hasta ve yakınlarının yaşam kalitesinde veya ruh durumunda kalıcı bir kötüleşme olmadığını göstermekte, ortaya çıkabilecek

negatif reaksiyonların geçici olduğuna ve deneyim ile birlikte uygun iletişim becerileri ile bu negatif reaksiyonların minimize edilebileceğine işaret etmektedir.^[70–73]

Hasta ve yakınlarının penceresinden bakıldığında, bilgilendirilmeyi istedikleri ve bunu hakları olarak gördükleri açıkça görülmektedir.^[74,75] Çocuğu epilepsi hastası olan anne babaların tümü, kendileri epilepsi hastası olanların da tamamını bu konuda bilgilendirilmeyi tercih etmektedir.^[76,77] SUDEP nedeniyle yakınına kaybetmiş kişilerin dörtte üçü, daha önceden bu konuda bilgilendirilmiş olmayı dilediklerini dile getirmişlerdir.^[78]

Kılavuzlara göre tanı konulup, hastayla işlevsel bir hekim-hasta ilişkisi kurulduğunda SUDEP konusunda bilgilendirilme yapılması gerekmektedir.^[79–81] Hastanın tanısının ağırlığından veya SUDEP riskinden bağımsız olarak tüm hastalara bilgilendirme yapılması esastır, zira mevcut bilgilerimiz ışığında hastaları SUDEP riskine göre katmanlandırmak henüz mümkün değildir. Bu yüzden rolandik epilepsi gibi en selim olduğu düşünülen sendromlarda dahi mutlaka hasta ve yakınlarına bilgi verilmesi gerekir. Ancak her şey yolunda giderken bile olguların SUDEP ile kaybedilmesi mümkündür (Bakınız olgu).

Olgu: Bilinen başka bir sağlık sorunu olmayan, 11 yıldır idiyo-patik jeneralize epilepsi tanısı ile lamotrijin ve levitiracetam tedavileri ile izlenen 26 yaşında kadın hasta altı aydır nöbetsiz olarak takip edilmekteydi. Başarılı bir biçimde hemşirelik mesleğini sürdüren hastamız, evinde eşi tarafından hayatını kaybetmiş olarak bulundu. Ölüm öncesi nöbet geçirmiş olduğuna dair kanıtlar mevcuttu. Ölüm nedeni SUDEP olarak kayıtlara geçti. Kendisini sevgi ve özlemle anıyoruz.

Hasta ve yakınlarına bilgi verirken, bu hadisenin gerçekleşme ihtimali kadar gerçekleşmeme ihtimali de vurgulanmalıdır. Örneğin epilepsili bir çocuğun ebeveynine bu ihtimalin 4500'de bir olduğu söylenirken, diğer 4499 çocuğun başına gelmeyeceğinin de üzerinde durulmalıdır.^[8]

SUDEP riskinin paylaşılmasının hem hekim, hem hasta açısından önemli avantajları vardır. Bu konudaki açık yürekli bir bilgilendirme konuşmasının yapılmış olması hekim-hasta ilişkisindeki güveni pekiştirmektedir.^[82] Bununla beraber, bu bilgilendirmenin hastanın tedaviye uyumunu arttırdığı ve hasta ve hasta yakınlarını önleyici önlemler almaya teşvik ettiği de bilinmektedir.^[45,71,75,76]

Böyle yıkıcı bir olay yaşandığında, öncesinde bu önemli bilgilendirmenin yapılmamış olması yasal sıkıntılar doğurabilir. Aydınlatılmış onam ve bilgilendirmenin bu kadar önemli hale geldiği günümüz sağlık sisteminde, bu bilgilendirmenin yapılmamış olmasının hekim açısından ciddi sonuçlar

doğurabileceği aşikârdır. Bu riskin bilinmesi hasta yakınlarının hekimi veya kendilerini suçlamasının önüne geçecek ve yas sürecinin daha kolay atlatmasına yardımcı olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: P.B.Ş., B.B.; Dizayn: P.B.Ş., A.D.E., B.B.; Veri Toplama veya İşleme: P.B.Ş., A.D.E.; Analiz ve Yorumlama: P.B.Ş., A.D.E., B.B.; Literatür Arama: P.B.Ş., A.D.E.; Yazan: P.B.Ş., A.D.E., B.B.

Kaynaklar

1. Watkins L, Shankar R. Reducing the Risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Curr Treat Options Neurol* 2018;20(10):40. [CrossRef]
2. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):S6–8. [CrossRef]
3. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):S9–12. [CrossRef]
4. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017;19(1):1–9. [CrossRef]
5. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain* 2004;127(Pt 11):2427–32. [CrossRef]
6. Sander JW, Bell GS. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3):349–51. [CrossRef]
7. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378(9808):2028–38. [CrossRef]
8. 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: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88(17):1674–80.
9. 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. [CrossRef]
10. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol* 2012;25:201–7. [CrossRef]
11. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10(11):961–8.
12. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69–74. [CrossRef]
13. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:542–8. [CrossRef]
14. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 2002;52:117–27. [CrossRef]
15. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(3):297–300. [CrossRef]
16. Lacuey N, Vilella L, Hampson JP, Sahadevan J, Lhatoo SD. Ictal laryngospasm monitored by video-EEG and polygraphy: a potential SUDEP mechanism. *Epileptic Disord* 2018;20(2):146–50.
17. Stewart M, Kollmar R, Nakase K, Silverman J, Sundaram K, Orman R, et al. Obstructive apnea due to laryngospasm links ictal to postictal events in SUDEP cases and offers practical biomarkers for review of past cases and prevention of new ones. *Epilepsia* 2017;58(6):e87–90. [CrossRef]
18. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008;131(Pt 12):3239–45. [CrossRef]
19. Goldman AM. Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015;28(2):166–74. [CrossRef]
20. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018;59(7):1372–80. [CrossRef]
21. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):271–82. [CrossRef]
22. Seyal M, Bateman LM, Albertson TE, Lin TC, Li CS. Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy: analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns. *Epilepsia* 2010;51(8):1359–64. [CrossRef]
23. Murugesan A, Rani MRS, Hampson J, Zonjy B, Lacuey N, Faingold CL, et al. Serum serotonin levels in patients with epileptic seizures. *Epilepsia* 2018;59(6):e91–7. [CrossRef]
24. Shen HY, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia* 2010;51(3):465–8. [CrossRef]
25. Richerson GB, Boison D, Faingold CL, Ryvlin P. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016;57 Suppl 1:35–45. [CrossRef]
26. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1075–88.
27. Frasier CR, Zhang H, Offord J, Dang LT, Auerbach DS, Shi H, et al. Channelopathy as a SUDEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports* 2018;11(3):626–34. [CrossRef]
28. Dede HÖ, Gelişin Ö, Baykan B, Çağlayan H, Topaloğlu P, Gürses C et al. Definite Sudep in Dravet Syndrome: An Adult Case Re-

- port. *J Neurol Sci* 2015;32(3):610–6.
29. Vega JL. Ictal Mammalian Dive Response: A Likely Cause of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2018;9:677.
 30. Cihan E, Hesdorffer DC, Brandsoy M, Li L, Fowler DR, Graham JK, et al. Dead in the water: Epilepsy-related drowning or sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsia* 2018;59(10):1966–72.
 31. Elmalı AD, Bebek N, Baykan B. Let's talk SUDEP. *Arch Neuropsychiatry* 2019 Epub ahead of print, doi.org/10.29399/npa.23663.
 32. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure* 2016;36:4–15. [\[CrossRef\]](#)
 33. Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, Milosevic M, Jansen K, Van Huffel S, et al. Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art: Review and update. *Seizure* 2016;41:141–53. [\[CrossRef\]](#)
 34. Picard RW, Migliorini M, Caborni C, Onorati F, Regalia G, Friedman D, et al. Wrist sensor reveals sympathetic hyperactivity and hypoventilation before probable SUDEP. *Neurology* 2017;89(6):633–5. [\[CrossRef\]](#)
 35. van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, Thijs RD. Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 2018;91(16):e1508–18. [\[CrossRef\]](#)
 36. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:23–8. [\[CrossRef\]](#)
 37. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64(7):1131–3. [\[CrossRef\]](#)
 38. Watkins L, Shankar R, Sander JW. Identifying and mitigating Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) risk factors. *Expert Rev Neurother* 2018;18(4):265–74. [\[CrossRef\]](#)
 39. Kang JY, Rabiei AH, Myint L, Nei M. Equivocal significance of postictal generalized EEG suppression as a marker of SUDEP risk. *Seizure* 2017;48:28–32. [\[CrossRef\]](#)
 40. Oguz Akarsu E, Şahin E, Ozel Yıldız S, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Periictal 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. [\[CrossRef\]](#)
 41. Rugg-Gunn F, Duncan J, Hjalgrim H, Seyal M, Bateman L. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Nonpharmacologic interventions in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016;57 Suppl 1:26–34. [\[CrossRef\]](#)
 42. Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C, Swenson NC, Goyal S, Sabtala MC, et al. Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor. *Epilepsia* 2012;53(5):e93–7. [\[CrossRef\]](#)
 43. Newman C, Shankar R, Hanna J, McLean B, Osland A, Milligan C, et al. Developing an Evidence-Based Epilepsy Risk Assessment eHealth Solution: From Concept to Market. *JMIR Res Protoc* 2016;5:e82. [\[CrossRef\]](#)
 44. Shankar R, Newman C, McLean B, Anderson T, Obe JH. Can technology help reduce risk of harm in patients with epilepsy? *Br J Gen Pract* 2015;65(638):448–9. [\[CrossRef\]](#)
 45. Shankar R, Henley W, Boland C, Laugharne R, McLean BN, Newman C, et al. Decreasing the risk of sudden unexpected death in epilepsy: structured communication of risk factors for premature mortality in people with epilepsy. *Eur J Neurol* 2018;25(9):1121–7. [\[CrossRef\]](#)
 46. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012;53(2):249–52. [\[CrossRef\]](#)
 47. Purpura DP. *Experimental models of epilepsy—a manual for the laboratory worker*. New York: Raven Press; 1972.
 48. Venit EL, Shepard BD, Seyfried TN. Oxygenation prevents sudden death in seizure-prone mice. *Epilepsia* 2004;45(8):993–6.
 49. Tupal S, Faingold CL. Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice. *Epilepsia* 2006;47(1):21–6. [\[CrossRef\]](#)
 50. Kommajosyula SP, Faingold CL. Neural activity in the periaqueductal gray and other specific subcortical structures is enhanced when a selective serotonin reuptake inhibitor selectively prevents seizure-induced sudden death in the DBA/1 mouse model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(6):1221–33. [\[CrossRef\]](#)
 51. Browning RA, Wood AV, Merrill MA, Dailey JW, Jobe PC. Enhancement of the anticonvulsant effect of fluoxetine following blockade of 5-HT1A receptors. *Eur J Pharmacol* 1997;336(1):1–6.
 52. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol* 1994;252(1):105–12. [\[CrossRef\]](#)
 53. Tortella FC, Long JB, Holaday JW. Endogenous opioid systems: physiological role in the self-limitation of seizures. *Brain Res* 1985;332(1):174–8. [\[CrossRef\]](#)
 54. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology* 2012;79(8):807–14. [\[CrossRef\]](#)
 55. Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain* 2008;131(Pt 5):1171–96. [\[CrossRef\]](#)
 56. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012;367(2):146–55. [\[CrossRef\]](#)
 57. Rheims S, Valton L, Michel V, Maillard L, Navarro V, Convers P, et al. Efficacy of naloxone in reducing postictal central respiratory dysfunction in patients with epilepsy: study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 2016;17(1):529. [\[CrossRef\]](#)
 58. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(11):876–80. [\[CrossRef\]](#)
 59. Dupuis M, van Rijckevorsel K, Evrard F, Dubuisson N, Dupuis F, Van Robays P. Takotsubo syndrome (TKS): a possible mechanism of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). *Seizure* 2012;21(1):51–4. [\[CrossRef\]](#)
 60. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A

- randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311–8. [\[CrossRef\]](#)
61. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(9):922–30. [\[CrossRef\]](#)
 62. Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53(2):267–71.
 63. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2015;56(2):291–6. [\[CrossRef\]](#)
 64. Thomas GP, Jobst BC. Critical review of the responsive neurostimulator system for epilepsy. *Med Devices (Auckl)* 2015;8:405–11. [\[CrossRef\]](#)
 65. Devinsky O, Friedman D, Duckrow RB, Fountain NB, Gwinn RP, Leiphart JW, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsiveneurostimulation. *Epilepsia* 2018;59:555–61. [\[CrossRef\]](#)
 66. Wirrell EC. Epilepsy-related injuries. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 1:79–86. [\[CrossRef\]](#)
 67. Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, Burgess RC, Lüders HO. Ictal asystole: a benign condition? *Epilepsia* 2008;49(1):168–71.
 68. Berl MM, Goodkin HP, Kroner BL, Bumbut A, Lapham G, Gaillard WD. Sudden Death in Epilepsy: Knowledge among Pediatric Providers. *J Pediatr* 2017;188:291–3. [\[CrossRef\]](#)
 69. Galli F, Vignoli A, Canevini MP, Cerioli G, Vegni E. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) disclosure in pediatric epilepsy: An Italian survey on “to tell or not to tell”. *Epilepsy Behav* 2017;67:33–8. [\[CrossRef\]](#)
 70. Fong CY, Lim WK, Kong AN, Lua PL, Ong LC. Provision of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information among Malaysian parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;75:6–12. [\[CrossRef\]](#)
 71. Radhakrishnan DM, Ramanujam B, Srivastava P, Dash D, Tripathi M. Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers-Experience from a tertiary care hospital. *Acta Neurol Scand* 2018;138(5):417–24. [\[CrossRef\]](#)
 72. Nisbet T, Turbull S, Mulhern S, Razvi S. ‘Breaking Good News’: Neurologists’ experiences of discussing SUDEP with patients in Scotland. *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt A):72–9. [\[CrossRef\]](#)
 73. Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy Behav* 2014;35:13–8. [\[CrossRef\]](#)
 74. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav* 2015;42:29–34. [\[CrossRef\]](#)
 75. Long L, Cotterman-Hart S, Shelby J. To reveal or conceal? Adult patient perspectives on SUDEP disclosure. *Epilepsy Behav* 2018;86:79–84. [\[CrossRef\]](#)
 76. Fong CY, Lim WK, Kong AN, Lua PL, Ong LC. Provision of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information among Malaysian parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;75:6–12. [\[CrossRef\]](#)
 77. Ramachandranair R, Jack SM, Meaney BF, Ronen GM. SUDEP: what do parents want to know? *Epilepsy Behav* 2013;29(3):560–4. [\[CrossRef\]](#)
 78. Louik J, Doumlele K, Hussain F, Crandall L, Buchhalter J, Hendorffer D, et al. Experiences with premorbid SUDEP discussion among participants in the North American SUDEP Registry (NASR). *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt A):131–4. [\[CrossRef\]](#)
 79. National Institute for Clinical Excellence: Guidance. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
 80. Royal College of Physicians. SIGN. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003.
 81. Shankar R, Newman C, Gales A, McLean BN, Hanna J, Ashby S, et al. Has the Time Come to Stratify and Score SUDEP Risk to Inform People With Epilepsy of Their Changes in Safety? *Front Neurol* 2018;9:281. [\[CrossRef\]](#)
 82. Rees J, Pearl P. Discussing sudden unexpected death in newly diagnosed epilepsy. In: Rosenbaum P, Ronen G, Racine E, Johannesen J, Dan B, editors. *Ethics in Child Health. Principles and Cases in Neurodisability*. London: Mac Keith Press; 2016; p. 303–10.