

Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm (SUDEP): Bir Olgu Sunumu

Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Case Report



Dr. Gülser KARADABAN EMİR

Gülser KARADABAN EMİR, Yasemin ÜNAL, Dilek ASLAN ÖZTÜRK, Gülnihal KUTLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Özet

Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) son yıllarda önemi artan ciddi bir problemdir. Epilepsi hastalarındaki ölümlerin %17'sinden sorumludur. Hastalık yaşı arttıkça risk artmaktadır. Özellikle dirençli epilepsi hastaları risk altındadır. Ayrıca erkek cinsiyet, erken yaşta başlangıç, politerapi, nokturnal nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler de risk faktörleri arasındadır. Patofizyolojisinde solunumsal, kardiyak, otonomik ve beyin sapı ile ilgili patolojiler sorumlu tutulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Ölüm; SUDEP; temporal lob epilepsi.

Summary

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is a serious problem, with an increasing importance, in recent years. It is responsible for 17% of deaths in patients with epilepsy. The risk increases with age. Particularly, patients with refractory epilepsy are at a higher risk. In addition, male gender, early-beginning epilepsy, polytherapy, nocturnal seizures, and generalized tonic-clonic seizures are among the risk factors. Respiratory, cardiac, autonomic, and brain stem pathologies are responsible for the pathophysiology of epilepsy.

Keywords: Death; SUDEP; temporal lobe epilepsy.

Giriş

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır.^[1] Epilepside ölümler status epileptikus sırasında, nöbet nedeni ile ortaya çıkan kaza ya da suda boğulma ve epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) şeklinde görülebilir.^[2] Genel topluma göre epilepsi hastalarında SUDEP riski 20 kat daha fazla olup,^[3] ölümlerin ortalama %17'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.^[4] Nöbetlerle ilişkili ölümlerin ise %24–67'sinden SUDEP sorumludur.^[2]

SUDEP ilk kez 19. yüzyılda fark edilmiş olup son yirmi yılda daha iyi anlaşılmiş ve farkındalığı artmıştır.^[5] SUDEP epilepsi hastalarında ani, beklenmedik, tanıklı veya tanıksız, travmanın ve boğulmanın olmadığı, nöbet kanıtı olsun veya olmasın, status epileptikusun dışlandığı, otopside ölüm ne-

deninin yapısal ve toksikolojiye bağlı olmadığı ölüm olarak tanımlanmıştır.^[6]

Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında erkek hasta, acil servise tüm vücutta kasılma ve bilinç kaybı nedeni ile başvurdu. Nöbetin başlangıcını net olarak gören yoktu. Hastanın kasılmasının yaklaşık 10 dakika kadar sürdüğü; sonrasında yarım saat kendine gelemediği yakınları tarafından bildirildi. Hastanın daha öncesine ait epilepsi hastalığı tanısı yoktu. Ancak iki ay öncesinde yine bu şekilde bayılmasının olduğu öğrenildi. Bunun dışında yedi yıl öncesine ait ilaç intoksikasyonu öyküsü vardı. Hastanın nörolojik muayenesi doğaldı. Fizik muayenesi dilin sol yarımında ısırmağa bağlı erozyon dışında normaldi. Hasta ileri inceleme amacı ile nöroloji servisine yatırıldı. Çekilen

Geliş (Submitted): 11.08.2016

Kabul (Accepted): 27.03.2017

İletişim (Correspondence): Dr. Gülser KARADABAN EMİR

e-posta (e-mail): g_karadaban@hotmail.com



kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anlamlı patoloji yoktu. Yapılan kan incelemelerinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Elektroensefalografi (EEG) incelenmesinde sol temporalde izole keskin karakterli dalgalar izlendi. Hastaya valproik asit (VPA) başlandı ve dozu aşamalı olarak 1500 mg/gün'e çıkarıldı. Hastanın ayda bir-iki kez nöbetinin olması nedeni ile tedaviye karbamazepin eklendi. Ancak takiplerinde yan etkileri nedeni ile hastanın karbamazepini kullanmadığı öğrenildi. Hasta 2.5 ay sonra nöbet geçirme şikâyeti ile tekrar nöroloji servisine yatırıldı. Hastanın nörolojik muayenesi normaldi. Hastanın kullanmış olduğu 1500 mg/gün VPA tedavisine 1000 mg/gün levetirasetam (LEV) eklendi. Hastanın tekrarlanan kranial BT'sinde patoloji izlenmedi. Hastanın evde soba üzerine düşmelerine bağlı sol üst ekstremitede yanıkları mevcuttu. Hasta 1500 mg/gün VPA ve 1000mg/gün LEV ile taburcu edildi. Hastaya taburculuğundan dört ay sonra evinde ölüm olarak bulunması üzerine otopsi yapıldı. Yapılan otopsi sonucu: "Şahsın dış muayenesinde ve otopsisinde çürümeye ilişkin bulgular haricinde herhangi bir kesici delici alet yaralanması ile öldürücü olabilecek darp cebir izi veya ateşli silah yaralanmasına rastlanmamıştır." şeklindeydi. Toksikolojik incelemeler neticesinde 0.42 promil etil alkol dışında herhangi bir madde tespit edilemediğinden ve tespit edilen etil alkol oranının şahsın ölümüne sebebiyet verecek derecede olmadığı görüldüğünden şahsın kendinde mevcut hastalık nedeniyle öldüğünün kabulü gerekeceğini bildirir tıbbi kanaat raporudur." şeklinde raporlanması ile ölümünün SUDEP olduğu kesinleşmiştir.

Tartışma

SUDEP tanımı ilk kez Nashef tarafından 1997 yılında yapılmış olup,^[6] 2011 yılında Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE) çatısı altında Nashef ve ark. tarafından SUDEP tanımı tekrar gözden geçirilmiştir ve yeni tanımlama-sınıflandırma önerisi getirilmiştir. Bu öneriye göre SUDEP 6 gruba ayrılmıştır.

- i) Kesin SUDEP (Definite SUDEP): Ani, beklenmedik, tanık olsun veya olmasın, travma ve boğulmaya bağlı olmayan, status epileptikus olmaksızın nöbet kanıtı olsun veya olmasın epilepsili bireylerde vuku bulan ölümdür. Ayrıca postmortem muayene başka bir ölüm nedeni ortaya koymamalıdır.
- ii) Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP): Kesin SUDEP ile aynıdır, yalnız otopsi yapılmamıştır.
- iii) Olası SUDEP (Possible SUDEP): Ölüm nedeni konusunda SUDEP ile yarışan başka bir faktör vardır.
- iv) Neredeyse SUDEP (Near SUDEP): Epilepsili bir hastada, yapısal bir sebep yokken kardiyorespiratuar

arrest sonrası bir saatten fazla resüsitasyon ihtiyacının olması. v) SUDEP Değil (Not SUDEP): Epilepsili hastanın ölümüne yol açan, açık seçik bir nedenin olması. vi) Sınıflandırılmayan (Unclassified): Eksik bilgi nedeniyle sınıflandırmanın mümkün olmadığı epilepsili hasta ölümü.^[7]

Bu tanımlamaya göre bizim olgumuz kesin SUDEP olgusuydu. Otopsi SUDEP tanısında çoğu faktörü dışlaması açısından yol gösterici olup kesin tanıda önemli yere sahiptir.

Güngör ve ark.^[8] yaptığı bir çalışmada 2003–2013 yılları arasında karşılaşılan SUDEP olguları gözden geçirilmiş olup, SUDEP tanısı ile kaydedilen dokuz hastanın sekizinin muhtemel SUDEP, bir tanesinin olası SUDEP tanısı aldığı bildirilmiştir.

SUDEP insidansı popülasyontoplum temelli çalışmalarda az da olsa değişkenlik gösterir ve genel olarak 0.35–1/1000/yıl olarak düşünülmektedir. Özel epilepsi gruplarında ise insidans daha yüksek olup; epilepsi cerrahi adaylarında, yeni ilaç çalışmalarına alınan gruplarda, vagal stimülasyon uygulanan hastalarda 2–6/1000/yıl olarak bildirilmektedir.^[9]

Dirençli kronik hastalarda insidansın daha yüksek olduğu görülmektedir.^[2] Bu hastaların hayatı boyunca SUDEP görülme riski %30–40'dır.^[10] Bu oranın çok yüksek olması dolayısıyla bu hastalarda SUDEP yönünden tetikte olunmalıdır.

SUDEP herhangi bir yaşta görülebilse de, 25–40 yaşlarında daha sık görülmektedir.^[2] Erken başlangıç, erkek cinsiyet, epilepsi hastalığı süresi, politerapi, nokturnal nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler SUDEP için anlamlı risk faktörleridir. SUDEP ile sonuçlanan hastalarda nöbet sıklığının ve kullandığı antiepileptik ilaç sayısının daha fazla olduğu bildirilmekle birlikte kullanılan antiepileptik ilacın çeşidi arasında ilişki bulunamamıştır.^[11] Bizim olgumuz da erkek olması, yaşının 30 olması, sık nöbet geçirmesi ve bu nedenle 2.5 ay gibi kısa bir sürede tekrar nöbet nedeni ile yatış yapılması ile risk faktörlerine sahipti.

SUDEP patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır; ancak altta kardiyak, solunumsal, otonomik veya beyin sapına ilişkin nedenler yatabileceği düşünülmektedir.^[12]

Ryvlin ve ark.nın^[13] yaptığı bir çalışmada SUDEP patofizyolojisine ilişkin nöbete bağlı kardiyorespiratuar arrest insidan-

sı ve mekanizmaları ile ilgili yeni görüşler elde edilmiştir. On SUDEP olgusunun kardiyorespiratuvar dataları incelenmiş, bu olgularda sekonder jeneralize nöbetten sonra takipne geliştiği, sonraki üç sn içinde kardiyorespiratuvar disfonksiyon gözlemlendiği ve terminal apneli nöbetten sonra 11 sn içinde kardiyak arrest geliştiği bildirilmiştir.

Nöbet aktivitesi kardiyak aritmi, kan basıncı değişikliği ve asistoliye yol açabilir. Bununla birlikte nöbet sonrasında oluşan solunum depresyonu ve apne oksijen desatürasyonuna yol açabilir.^[14]

Periiktal dönemde oluşan solunum depresyonu sekonder kardiyak yetersizliğine neden olabilir. Oksijen desatürasyonu olmayan nöbetlerle olan nöbetler karşılaştırıldığında oksijen satürasyonunun %90'ın altına indiği nöbetlerde QT intervalinde uzama olasılığının dört kat fazla olduğu gösterilmiştir.^[15] Bateman ve ark. yaptığı bir çalışmada nöbetlerin %33.2'sinde oksijen satürasyonunun %90'ın altında, nöbetlerin %10.2'sinde %80'in altında, %3.6'sında ise %70'in altında olduğu gösterilmiştir. Yüz nöbetin airflow ölçümlerine bakıldığında nöbetlerin yarısında santral apne ve hipopne, nöbetlerin %9'unda mikst veya obstrüktif apne gözlenmiştir. Yedi hastanın da end tidal karbondioksit değerinin arttığı bulunmuş ve end tidal CO₂ artması oksijen desatürasyonunun %85'in altında olması ile ilişkili bulunmuştur.^[16]

Pulmoner ödem de SUDEP patofizyolojinde rol oynayabilir. Yapılan otopsi olgularında pulmoner ödem tespit edilmiştir.^[14] SUDEP olgularında nörojenik pulmoner ödem patolojik önemli bir işarettir. Nörojenik pulmoner ödemin meydana gelmesinde sistemik ve masif santral kaynaklı adrenerjik stimülasyon rol oynar. Tedavi edilmezse mortalitesi yüksek olup, ölümle sonuçlanır.^[12] Bizim olgumuzda yapılan otopside akciğerlerin dıştan görünüşünde ve kesitlerinde çürümeye bağlı renk değişiklikleri dışında herhangi bir patoloji izlenmedi.

SUDEP patofizyolojinde kalp hızı değişkenliğinin üzerinde de durulmaktadır. Kalp hızı değişkenliği (HRV) otonom sinir sistemi tarafından sinoatriyal nodun modülasyonuna bağlıdır.^[17] Temporal lob epilepsili hastalarda genel topluma göre kalp hızı değişkenliği azalmıştır. Bu azalma geceleri daha belirgindir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması kardiyak mortaliteyi ve ani kardiyak ölümü artırmaktadır.^[14] Olgumuzun EEG incelemesinde sol temporalde izole keskin dalgaların izlenmesi temporal lob epilepsisi açısından da şüphe uyandırmaktadır.

QT intervalinde kısalma anormal kardiyak repolarizasyonu gösterir. Kısa QT intervalinin ani kardiyak ölüm için risk oluşturması nedeni ile SUDEP için önemlidir.^[18]

Postiktal dönem bilinç değişiklikleri de SUDEP için risk oluşturmaktadır. Özellikle jeneralize tonik klonik nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetlere bilinç kaybı eşlik eder ve bu durum protektif reflekslerin kaybına neden olduğu için SUDEP'e zemin hazırlayabilir.^[14] Bizim olgumuzun da nöbetlerine bilinç kaybı eşlik etmekteydi. Bilinç kaybı nedeni ile düşmeleri oluyordu ve düşme sonucunda bir kez sol üst ekstremitede yanık meydana gelmişti.

Serotonin (5HT) solunum kontrolünde kritik öneme sahip olması nedeni ile SUDEP patofizyolojisinde önemli rol oynar. 5HT sistemindeki bir defekt SUDEP için risk faktörüdür. 5HT'de defekt oluşturulan fare modellerinde 5HT'nin stimüle edilmesi hipoventilasyonu ve ölümü azaltmaya yardımcı olur.^[14,19] SUDEP ile benzer patogenezi paylaştığı düşünülen ani süt çocuğu sendromunda da serotoninin önemli rol oynadığı bilinmektedir.^[1,20]

SUDEP patofizyolojisindeki periiktal solunum bozuklukların tanısı için video-EEG monitorizasyon önemlidir. Periiktal dönemde oluşan respiratuvar ve kardiyak problemlerin tanısına ışık tutar. Video-EEG monitorizasyonunda direk olarak respiratuvar olaylarla ilgili bilgi alamamak ta o sırada oluşan bir solunum çabası ve EEG artefaktları solunum bozukluğunun farkedilmesi açısından yol gösterici olabilir.^[19] Bizim olgumuzun video-EEG kaydı yoktu.

Epilepside SUDEP ciddi bir ölüm nedeni olduğu için SUDEP'i azaltmaya yönelik tedbirler önemlidir. Bu bakımdan SUDEP'e en sık neden olan jeneralize tonik klonik nöbetler etkin şekilde tedavi edilmeli ve hasta nöbeti tetikleyici faktörler açısından (örneğin: uykusuzluk, alkol, nöbet eşliğini düşüren diğer ilaçlar) ve antiepileptik ilaçların kan seviyelerini düşüren gastrointestinal hastalık, gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörler açısından bilgilendirilmelidir. SUDEP riski taşıyan epilepsi hastaları uygun zamanda cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Çünkü başarılı bir küratif cerrahi SUDEP'e karşı etkin bir koruma sağlamaktadır.^[21]

Liebenthal ve ark.nın^[22] yaptığı bir çalışmada 253 SUDEP olgusunun yatış pozisyonları incelenmiş, bunların %73.3'ünün yüzüstü pozisyonda öldüğü, buna karşılık %26.7'sinin diğer pozisyonlarda öldüğü gösterilmiştir. Yüzüstü pozisyon diğer

pozisyonlar karşılaştırıldığında yüzüstü pozisyon ile SUDEP arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle hastalara yüzüstü pozisyonda yatmanın riskleri anlatılmalı ve bu konuda uyarılmalıdır.

Sonuç olarak, SUDEP epilepsi hastaları ve aileleri için çok endişe verici bir durumdur. Bu nedenle epilepsi hastalarında SUDEP riski için tetikte olunmalı, hasta ve hasta yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir. Özellikle jeneralize tonik klonik nöbetleri olan ve dirençli epilepsi hastalarında SUDEP riski hep akılda bulundurulmalıdır. Risk faktörleri yönünden hasta taranmalı ve bu konuda önlem alınmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.K., Y.Ü.; Hasta Takibi: G.K.E., D.A.Ö., Y.Ü.; Veri toplama: Y.Ü., G.K.E.; Literatür Tarama: G.K.E.; Yorumlama: G.K., Y.Ü.; Yazan: G.K.E.

Kaynaklar

1. Şahiner T. Epilepside Temel Mekanizmalar: İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C editörler. Epilepsi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 29–36.
2. Bora İ. Epilepsi ve Mortalite. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C editörler. Epilepsi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. S.81–5.
3. Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51(5):1270–4.
4. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav* 2009;14(2):280–7.
5. Tomson T, Sveinsson O. Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): An Overview. *Epilepsi* 2013;19(3):91–96. [CrossRef]
6. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):S6–8. [CrossRef]
7. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):227–33. [CrossRef]
8. Güngör M, Acar Arslan E, Tezer Filik F, Saygı S. SUDEP: The First

- Case Series in Turkey. *Arch Neuropsychiatry* 2016;53:67–71.
9. 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: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56(4):519–25.
10. Shankar R, Cox D, Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure* 2013;22(10):812–7. [CrossRef]
11. Ryu HU, Hong JP, Han SH, Choi EJ, Song JH, Lee SA et al. Seizure Frequencies and Number of Anti-epileptic Drugs as Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *J Korean Med Sci* 2015;30(6):788–92. [CrossRef]
12. Gürses C. SUDEP-Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(1):52–5
13. 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]
14. 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]
15. Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia* 2011;52(11):2105–11. [CrossRef]
16. 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]
17. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999;50:249–61. [CrossRef]
18. Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Brugada R, Pedersen B, Rubboli G, Johansen P, et al. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(7):e67–71.
19. Kennedy JD, Seyal M. Respiratory pathophysiology with seizures and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(1):10–3. [CrossRef]
20. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 1:28–38. [CrossRef]
21. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:23–8.
22. Liebenenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 2015;84(7):703–9. [CrossRef]