

Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm (SUDEP): İki Olgu Sunumu

Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Two Case Reports

Gençer GENÇ,¹ Güray KOÇ,² Semai BEK,³ Zeki GÖKÇİL⁴



Dr. Gençer GENÇ

¹Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Nöroloji Servisi, İstanbul

²TSK Rehabilitasyon Merkezi, Nöroloji Servisi, Ankara

³Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

'Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm' (Sudden Unexpected Death in Epilepsy - SUDEP), epilepsi hastalarında ani, beklenmedik, tanıklı veya tanık olmadan, travma ve suda boğulma ile ilişkili olmayan, belgelenmiş status epileptikusa bağlı olmayan ölüm olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde bildirilen SUDEP olguları sınırlı sayıdadır. Biz muhtemel SUDEP tanısı ile kaybettiğimiz iki olgu sunuyoruz. **Olgu 1:** Yaklaşık 20 yıldır genelize tonik-klonik (JTK) nöbetleri olan 33 yaşındaki kadın hasta, farklı zamanlarda ve kombinasyonlarla kullandığı antiepileptik ilaçlara rağmen tam nöbet kontrolü sağlanamaması nedeniyle tarafımıza başvurdu. Takiplerinde lamotrijin tedavisi altında sağlıklı bir gebelik geçirdi ve nöbet kontrolü sağlandı. Doğumdan sonra nöbetinin nüksetmesi üzerine lamotrijin 150 mg/gün tedavisine valproat 300 mg/gün eklenen hasta doğumdan iki yıl sonra muhtemel SUDEP tanısı ile kaybedildi. **Olgu 2:** Yaklaşık 30 yıldır kompleks parsiyel nöbet (KPN) ve sekonder JTK şeklinde tedaviye dirençli nöbetleri olan ve epilepsi cerrahisi uygulanan 42 yaşındaki kadın hasta tarafımıza başvurdu. Mevcut karbamazepin 1200 mg/gün, levetirasetam 2000 mg/gün tedavilerine topiramet eklendi, ardından sırasıyla posterior temporal rezeksiyon, vagal sinir uyarımı (VNS) uygulandı ve barbensaklon 25 mg/gün eklendi. Hasta VNS uygulanmasından beş ay sonra muhtemel SUDEP tanısı ile kaybedildi. Biz muhtemel SUDEP olan bu iki olgumuzu bildirerek nörologların SUDEP konusundaki farkındalığını artırmayı ve ülkemize ait SUDEP olgularının özelliklerinin ortaya konmasına katkıda bulunmayı hedefledik.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; ölüm; SUDEP.

Summary

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is generally defined as sudden, unexpected, witnessed or unwitnessed, non-traumatic, and non-drowning death in patients with epilepsy, excluding documented status epilepticus. Reported SUDEP cases in Turkey are limited. Two cases of patients who died with diagnosis of probable SUDEP are described in the present report. **Case 1:** A 33-year-old female patient with generalized tonic-clonic seizures for nearly 20 years was referred to the clinic because of lack of complete seizure control despite years of different antiepileptic drug combinations. While in treatment, patient had a healthy pregnancy and seizure control was achieved with lamotrigine. Upon recurrence of seizures after pregnancy, valproate 300 mg/day was added to lamotrigine 150 mg/day. Patient died with diagnosis of probable SUDEP 2 years after the birth of the child. **Case 2:** A 42-year-old female patient with intractable complex partial and secondary generalized tonic-clonic seizures for about 30 years was admitted to the clinic. She had a history of epilepsy surgery. Topiramate therapy was added to carbamazepine 1200 mg/day and levetiracetam 2000 mg/day treatment. Subsequently, posterior temporal resection was performed, vagal nerve stimulation (VNS) was applied and barbensaklon 25 mg/day was added. Five months after the application of VNS, the patient died with diagnosis of probable SUDEP. These 2 cases of probable SUDEP may contribute to increased awareness of SUDEP and its features among neurologists.

Keywords: Death; epilepsy; SUDEP.

Geliş (Submitted): 20.02.2016

Kabul (Accepted): 20.03.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Gençer GENÇ

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



Giriş

'Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm' (Sudden Unexpected Death in Epilepsy - SUDEP) Nashef tarafından 1997 yılında, epilepsi hastalarında; ani, beklenmeyen, tanıklı ya da tanık olmadan, travma ve suda boğulma ile ilişkili olmayan, nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın, belgelenmiş status epileptikusa bağlı olmayan, postmortem incelemenin ölümün yapısal ya da toksikolojik nedenini ortaya koyamadığı ölüm olarak tanımlanmıştır.^[1] Annegers ise SUDEP'yi, Kesin SUDEP (Definite SUDEP), Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP) ve Olası SUDEP (Possible SUDEP) olarak sınıflamıştır.^[2] Kesin SUDEP (Definite SUDEP) tanısı ancak otopsi ile konabilmektedir. Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP), tüm kriterleri dolduran ancak otopsi yapılmamış olguları; Olası SUDEP (Possible SUDEP) de, ölümün ani ve beklenmedik bir şekilde olduğu ancak yetersiz bilgi nedeniyle ölümün diğer nedenlerinin dışlanamadığı durumları tanımlamaktadır. 2012 yılında ise Nashef ve ark. tarafından SUDEP için kullanılan tanım ve sınıflandırmalar, daha önceki tanımlamalardaki belirsizlikleri gidermek ve tanımlamaları tek tip yapmak için yeniden yapılandırılmıştır. Buna göre SUDEP; Kesin SUDEP (Definite

SUDEP)/Kesin SUDEP-Artı (Definite SUDEP Plus), Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP)/Muhtemel SUDEP-Artı (Probable SUDEP Plus), Olası SUDEP (Possible SUDEP), neredeyse SUDEP (Near-SUDEP)/neredeyse SUDEP-Artı (Near-SUDEP Plus), SUDEP değil ve sınıflanamayan olmak üzere 6 grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 1).^[3] Bu sınıflama ile, 'SUDEP-Artı (SUDEP Plus)' ve neredeyse SUDEP (Near-SUDEP)' gibi yeni tanımlamalar ve kategoriler oluşturulmuştur. 'SUDEP-Artı (SUDEP Plus)' tanımlaması, otopsi öncesi veya sonrasında bilinen daha önceden var olan bir durumun ölüme katkıda bulunmuş olabileceği SUDEP durumlarını tanımlamaktadır. 'SUDEP-Artı (SUDEP Plus)' adında bir kategorinin oluşturulması, SUDEP'ye sebep olan bu durumların rolünün ve bu durumların tedavi edilmesi ile ölüm riskinin azaltılıp azaltılmayacağıının araştırılmasına olanak sağlamıştır. 'SUDEP-Artı (SUDEP Plus)' durumlara örnek olarak, otopsinin miyokart enfarktüsü ya da ölümün diğer nedenlerini ortaya koyamadığı, epileptik nöbet ile ilişkili ani beklenmedik ölümlü bir olguda koroner yetmezlik ya da uzun-QT sendromu verilebilir.

Bir başka husus ise daha önceki tanımlarda oldukça belirsiz olan, 'ani' kavramı ile ne kastedildiği idi. Bir grup 'ani' keli-

Tablo 1. Nashef ve ark. tarafından 2012 yılında önerilen SUDEP tanımı ve sınıflandırması^[3]

1. Kesin SUDEP (<i>Definite SUDEP</i>) ^a	Epilepsi hastasında; ani, beklenmeyen, tanıklı ya da tanık olmadan, travma ve suda boğulma ile ilişkili olmayan, benign durumlarda meydana gelen, nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın, belgelenmiş status epileptikusa bağlı olmayan (nöbet süresinin 30 dakikadan fazla olması yada nöbetler arasında iyileşme olmaması), postmortem incelemenin ölümün nedenini ortaya koyamadığı ölüm
1a. Kesin SUDEP-Artı (<i>Definite SUDEP Plus</i>) ^a	Kesin SUDEP (Definite SUDEP) tanımını karşılmasına ek olarak; eğer ölümden önce veya sonra, epilepsi dışında mevcut olan bir durum saptandıysa; eğer ölümün her iki durumun kombine etkisinden dolayı gerçekleşmiş olma ihtimali varsa; ve eğer terminal olayın doğrudan gözlemi/kayıtları yada otopsi, aynı anda birlikte olan durumun ölümün sebebi olduğunu kanıtlamadıysa
2. Muhtemel SUDEP (<i>Probable SUDEP</i>) / Muhtemel SUDEP-Artı (<i>Probable SUDEP Plus</i>) ^a	Otopsi dışında Kesin SUDEP (Definite SUDEP) ile aynı. Hasta, kabul edilebilir düzeylerde bir sağlık durumuna sahipken, normal aktivite sırasında ve benign durumlarda, ölümün bilinen yapısal bir nedeni olmaksızın beklenmedik bir şekilde ölmüş olmalıdır
3. Olası SUDEP (<i>Possible SUDEP</i>) ^a	Ölümün diğer nedenlerinden biri mevcut
4. NeredeyseSUDEP (<i>Near-SUDEP</i>) / Neredeyse SUDEP-Artı (<i>Near-SUDEP Plus</i>)	İncelemeler ile yapısal bir sebebin olmadığı kardiyopulmoner arrest sonrasında resüsitasyonla 1 saatten daha fazla süre yaşama dönen hasta
5. SUDEP değil	Ölümün net sebebi bilinmemekte
6. Sınıflanamayan	Eksik bilgi mevcut; sınıflandırmak mümkün değil

^aTanımlı bir ölüm ise, ölüm için rastgele seçilen sınır değer (arbitrary cutoff), akut kolapstan sonra bir saattir.

mesini, terminal olaydan sonra 'saatler içerisinde' meydana gelen ölüm olarak tanımlamaktaydı.^[4] Nashef ve ark. tarafından 2012 yılında önerilen SUDEP tanımı ve sınıflandırmasında bu konuya da açıklık getirilmeye çalışılmıştır.^[3] Ölümlerin her zaman postiktal faz sırasında hemen olmadığına farkına varılmasıyla birlikte 'bir saat' olarak rastgele seçilen bir zaman limiti (arbitrary time limit) oluşturulmuştur. Diğer yandan, kardiyopulmoner arreste neden olan başka bir neden ya da yapısal bir lezyonun olmadığı ve kardiyopulmoner arrest sonrası resüsitasyonla bir saatten daha fazla süre yaşama dönen hastalar neredeyse SUDEP (Near-SUDEP) olarak tanımlanmıştır.

SUDEP epilepsi pratiğinde ciddi bir sorundur. Her ne kadar 19. yüzyıldan bu yana tanınsa da; SUDEP'in tam anlamıyla ele alınması, risk faktörlerinin ortaya konması ile hekim, hasta ve aile üyeleri arasında farkındalıktaki artışı son iki dekattır belirgin hale gelmiştir.^[5,6] Toplum geneline göre epilepsili kişilerde ani ölüm en azından 20 kez daha sık görülmektedir.^[7]

Ülkemizde bildirilen SUDEP olguları sınırlı sayıdadır. Biz muhtemel SUDEP olan iki olgumuzu bildirerek nörologların SUDEP konusundaki farkındalığını arttırmayı ve ülkemize ait SUDEP olgularının özelliklerinin ortaya konmasına katkıda bulunmayı hedefledik.

Olgu Sunumu

Olgu 1– Otuz üç yaşındaki kadın hasta, tarafımıza ilk defa 29 yaşında, mevcut epilepsi hastalığının tarafımızca takip edilmesi isteği ile başvurdu. Öyküsünden 13–14 yaşlarında kollarında atma şeklinde myoklonilerinin ve jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetlerinin başladığı, dış merkezde valproik asit (VPA) tedavisi ile nöbet kontrolünün sağlandığı ancak iki kez yapılan ilaç kesimi sonrası nöbetlerinin nüks ettiği, müteakiben gebelik de düşündüğünden karbamazepin (KBZ) tedavisine geçildiği, KBZ tedavisi altında iken nöbet geçirmesi üzerine tedavisine topiramet (TPM) eklendiği öğrenildi. Tarafımızca ilk değerlendirmemizde, hasta KBZ 400 mg 2x1 tedavisi altındaydı ve myoklonileri devam ediyordu. Soy ve özgeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesi ve Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olan hastanın Uyku Deprivasyonlu (UD) elektroensefalografisinde (EEG) jeneralize diken-dalga paroksizmleri saptandı. Hastada puberte döneminde ortaya çıkan üst ekstremitelerde belirgin myoklonik atmalarının olması, JTK nöbetlerin eşlik etmesi, uyku deprivasyonu ile nöbetlerin presipite olması ve EEG'de jeneralize diken-dalga paroksizmleri saptanması

nedeniyle sendromik tanı olarak Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) düşünüldü. İki kez ilaç kesimi sonrası nüks olan hastanın gebelik de düşünmesi nedeniyle KBZ tedavisi azaltılarak lamotrijin (LTG) tedavisine geçişi yapıldı. Takiplerinde lamotrijin tedavisi altında sağlıklı bir gebelik yaşandı ve nöbet kontrolü sağlandı. Doğumdan sonra JTK nöbetinin nüks etmesi üzerine lamotrijin 150 mg/gün tedavisine valproat 300 mg/gün eklendi. Hasta bu tedavi altında 10 ay nöbetsiz kaldı. Onuncu ayın sonunda ilacını aksatma ve uykusuzluk nedeniyle JTK nöbet geçirdiği öğrenildi. Elektroensefalografisinde seyrek teta, keskin karakterli yavaş dalga paroksizmi saptandı ve ilaçlarına aynı dozda devamı önerildi. Hastanın bu son vizitinden bir yıl sonra telefon görüşmesinden gece nöbet geçirmiş olabileceği (akşam saat 23–06 arası), görenin olmadığı, eşinin sabah salondaki koltukta ölü bulunduğu öğrenildi (Muhtemel SUDEP).

Olgu 2– Kırk iki yaşındaki kadın hasta tarafımıza ilk defa 34 yaşında, tedaviye dirençli epilepsisi nedeniyle, ileri tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmek amacıyla başvurdu. Öyküsünden 12 yaşından beri kompleks parsiyel nöbet (KPN) ve sekonder JTK nöbetleri olduğu, daha önce VPA, klonazepam, okskarbazepin tedavileri kullandığı, bize başvurusundan yaklaşık 10 ay önce dış merkezde epilepsi cerrahisi (sağ anterior temporal lobektomi + amigdalohipokampektomi) uygulandığı öğrenildi. Bize başvurduğu sırada KBZ 1200 mg/gün, levetirasetam (LEV) 2000 mg/gün tedavisi altındaydı ve üç–dört günde bir, bazen ardı ardına gelen KPN ve ayda iki–üç kez sekonder JTK nöbetleri mevcuttu. Nörolojik muayenesi normaldi. Beyin MRG'de sağ temporal ensefalomalazi, kronik enfarkt alanı mevcuttu. Rutin EEG'de sağ temporal bölgede epileptiform anomali; video-EEG monitorizasyonda sağ temporal iktal patern gözlemlendi. Hastaya dirençli temporal lob epilepsisi (TLE) tanısı konarak mevcut tedavisine TPM eklendi ve invaziv EEG planlandı, ancak dura yapışıklığı nedeniyle elektrodlar yerleştirilemedi, posterior temporal rezeksiyon uygulandı. Hasta ameliyat sonrası dönemde ve takip vizitlerinde, hemen her gün olan, bilincin etkilenmediği parsiyel ve haftada iki–üç kez KPN'ler tanımlıyordu. Hastanın nöbetlerinin devam etmesi üzerine bize başvurusundan bir yıl sonra vagal sinir uyarımı (Vagal sinir stimülasyonu = VNS) uygulandı (Pil: 0.75; Mık: 1.0; Süre: 5/30"). Vagal sinir stimülasyonu sonrası dönemde de hemen her gün olan basit parsiyel, ayda üç–dört kez nokturnal JTK nöbetlerinin devam etmesi üzerine mevcut tedavisine barbeksaklon 25 mg 1x1 eklendi. Vagal sinir stimülasyonu uygulanmasından beş ay sonra yakınlarının ifadesinden,

hastanın yatağında ölü bulunduğu, nöbet geçirmiş olabileceği öğrenildi (Muhtemel SUDEP).

Tartışma

Olgularımız, ani, beklenmeyen, tanık olmadan, travma ve suda boğulma ile ilişkili olmayan, nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın, belgelenmiş status epileptikusa bağlı olmayan ölümler olduğundan ve otopsi yapılmadığından; 2012 yılında Nashef ve ark.nın SUDEP için önerdiği tanım ve sınıflandırmalara göre Muhtemel SUDEP grubuna girmektedirler. Her iki olgumuzda da bilinen daha önceden var olan bir durumun ölüme katkıda bulunmuş olabileceği bir durum olmadığından SUDEP-Artı (SUDEP Plus) olarak tanımlamak mümkün değildir.

SUDEP'in patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. İktal veya peri-iktal dönemde ortaya çıkan solunum değişikliklerinin, kardiyak problemlerin, beyin sapı disfonksiyonunun, genetik faktörlerin ve anti epileptik ilaçların rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.^[5] SUDEP'de karşılaşılan solunum durması, kalp ritim bozuklukları ve asistolinin genetik faktörlerle aktarıldığı ve özellikle uzun QT sendromu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^[8]

Her iki olgumuzda da ölüm, uyku sırasında gerçekleşmiştir. SUDEP sıklıkla uykuda meydana gelmektedir ve uykuda kardiyak ve respiratuar değişikliklere sebep olan otonomik disregülasyonun patogenezi de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Nitekim uyku sırasındaki apnelerin bazı epileptik hastalarda otonomik instabiliteyi kolaylaştırabileceği ve SUDEP'ye sebep olabileceği varsayılmaktadır. Juvenil Myoklonik Epilepsili hastalarda uyku sırasındaki otonomik değişiklikleri sağlıklı kontroller ile karşılaştıran yakın zamandaki bir çalışmada, JME'li hastalarda apne aracılı kalp hızı değişkenliği (heart rate variability) parametreleri değişikliklerinin olmadığı gösterilmiştir.^[9] Bu durum JME'li hastalardaki refleks baroreseptör aktivasyonunda bir değişimi akla getirmektedir. Sunduğumuz JME'li olgumuzda da buna benzer bir mekanizma SUDEP'ye karşı hassasiyet ile ilişkili olabilir.

İkinci SUDEP olgumuz, TLE olması, epilepsi cerrahisi (sağ anterior temporal lobektomi + amigdalohipokampektomi, ve müteakiben tarafımızca posterior temporal rezeksiyon) ve VNS uygulanmış olması açısından dikkat çekicidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında mezial TLE'si olan hastaların hiperventilasyona karşı artmış sempatik yanıtları olduğu gösterilmiştir.^[10] Temporal

lob epilepsili hastalarda ortaya konan hiperventilasyona karşı bu otonomik duyarlılık, muhtemelen SUDEP ile korele olan aritmik olaylar ile ilişkili gözükmektedir. Sunduğumuz TLE'li SUDEP olgumuzda da, bu sempatik overaktivasyonun kısmen de olsa rol oynamış olabileceği hipotezi akla gelmektedir. Temporal lob epilepsisi cerrahisi uygulanmış hastalardaki mortaliteyi inceleyen 306 hastalık çalışmada 12 yıllık süre içerisinde 19 ölüm meydana gelmiş ve altı SUDEP olgusu gözlenmiştir.^[11] Ölüm oranları mezial temporal sklerozlu (MTS) hastalarda, MTS'li erkeklerde, nonspesifik lezyonu olan erkeklerde ve sağ taraflı rezeksiyon olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Bizim olgumuza da sağ taraflı rezeksiyon uygulanmıştı. Temporal lob epilepsisi cerrahisi uygulanan hastalardaki erken ölüm riski zamanla azaldığı saptanmakla birlikte yine de standart toplumun değerlerinin üzerinde kalmıştır. Bu açıdan baktığımızda aslında beklenen şey, olgumuzda cerrahi ile ilişkili olarak ölüm riskinin azalmasıdır. Burada başarısız cerrahinin rolü akla gelmektedir. Zira SUDEP riskinde azalma, epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsiz olan olgularda bildirilmiştir. İkinci olgumuzda cerrahiye rağmen yeterince nöbet kontrolü sağlanamamış ve VNS tedavisi uygulama gereksinimi doğmuştur. Yakın zamanda yapılan VNS ile tedavi edilmiş epilepsi hastalarındaki mortaliteyi ve SUDEP'i inceleyen bir çalışmada VNS'nin erken ölüm riskini azaltmadığı, ancak pilin yerleştirilmesinden iki yıl sonra ölüm oranları eğiliminde hafif bir düşme olduğu ortaya konmuştur. vagal sinir stimülasyonlu hastaların SUDEP için tedaviye dirençli hastalara benzer bir riske sahip oldukları belirtilmiştir.^[12]

Anti epileptik ilaçların SUDEP'ye etkisi de tartışmalıdır.^[13] Karbamazepin ve lamotrijinin SUDEP'de rol oynayabileceği, özellikle karbamazepinin otonomik fonksiyonları değiştirdiği ileri sürülmektedir.^[14] Bu ilaçların, ani ölümlere nasıl sebep olduğu ya da doğrudan ilişkilerine yönelik kanıtlar yeterli değildir. Bilgilerimiz bildirilmiş SUDEP olgularının kullandığı ilaçlardan ve buna bağlı hipotezlerden gelmektedir. Karbamazepinin, voltaj kapalı kardiyak sodyum kanallarını inhibe ederek atrioventriküler ileti bloku yapabileceği, lamotrijinin de kardiyak potasyum iyon akımını etkileyerek uzun QT sendromu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[14-16]

Genel olarak bakıldığında SUDEP için risk faktörleri, hasta ile, nöbetler ile ya da tedavi ile ilişkili olabilmektedir.

Hasta ile ilişkili risk faktörleri, genç yaş, cinsiyet, mental retardasyon, yüzüstü pozisyonda uyuma, yoğun alkol kullanımı,

akut stres ya da yoğun emosyonel durumdur.^[17,18] Herhangi bir yaşta görülebilir de en çok 25–40 yaşları arasında ve erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Bizim olgularımız da genç yaşta olmakla birlikte her iki olgumuz da kadındır.

Diğer yandan, nöbet kontrolü ile SUDEP arasında yakın bir ilişki vardır ve tedaviye dirençli nöbetleri olan olgularda SUDEP riskinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.^[17] İkinci olgumuzda tedaviye dirençli nöbetler mevcuttu ve epilepsi cerrahisi ve VNS uygulanmıştı. Ancak ilk SUDEP olgumuzda bunu söylemek mümkün değildir. SUDEP riski, özellikle yapısal lezyonu olan semptomlu epilepsisi olan hastalarda artmıştır. İkinci olgumuz bu açıdan da SUDEP riski taşıymaktaydı. Epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsiz olan olgularda SUDEP riskinin azaldığı bildirilmesine rağmen ikinci olgumuzda cerrahiye rağmen nöbetsizlik sağlanamamıştır.

Primer ya da sekonder olsun JTK nöbetlerin varlığı ve ayda üç ya da daha fazla sayıda geçirilen JTK nöbet ile epilepsinin 16 yaşından önce başlaması ve 15 yıldan fazla hastalık süresi de SUDEP riskini artıran risk faktörleri olarak dikkati çekmektedir.^[17] Her iki olgumuz da bu açıdan bakıldığında bu risk faktörlerine sahiptiler. Ayrıca beş yıl süreli nöbetsiz döneminin olmaması ve nokturnal nöbetler de diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır. İlk olgumuzun 10 aylık bir nöbetsiz döneminin olduğunu biliyoruz. Bu açıdan bu olgumuzda SUDEP'ye sebep olabilecek nedeni sorguladığımızda; epilepsi ile ilişkili faktörlerin dışındaki sebeplerin rol oynaması muhtemeldir. Ancak özellikle antiepileptik ilaçlardan KBZ ve LTG'nin SUDEP'ye etkilerinin olabileceğine dair varsayımlar mevcuttur. Bu olgumuz, bu iki antiepileptik ilacı kullanmaktaydı.

Tedavi ile ilişkili risk faktörlerine baktığımızda ise; tedaviye uyumun iyi olmaması, antiepileptik ilaç dozunun terapötik dozun altında olması, tedavide çoklu antiepileptik ilaç varlığı, yakın zamanda ilaç dozu azaltılması ya da kesilmesi veya antiepileptik ilaçların sık değiştirilmesi, nöbet eşliğini düşüren ilaçlar göze çarpmaktadır.^[17-19] Her iki olgumuzun da ilaç dozlarının terapötik dozun altında olduğunu söylemek mümkün değildir. Muhtemelen ikinci olgumuzda daha belirgin olmak üzere çoklu antiepileptik ilaç kullanımı olgumuzda bu riski artırmış gözükmektedir.

Risk faktörlerine genel olarak baktığımızda ilk olgumuzun SUDEP için ileri sürülen risk faktörlerine ikinci olgumuz kadar sahip olmadığı göze çarpmaktadır.

Bu risk faktörlerinin ışığında epilepsi hastaları için bazı temel önlemler alınabilir. Epileptik hastayla ilgilenen hekimin özellikle nokturnal nöbet açısından da sorgulayarak nöbet anamnezini iyi alması ve nöbet kontrolünü sağlaması, çoklu antiepileptik ilaç kullanımı ile ani ve sık antiepileptik ilaç değişimlerinden kaçınması gerekmektedir. Ayrıca cerrahiye aday hastaların erken değerlendirilmesi de diğer önemli bir husustur.^[5]

SUDEP'nin önlenmesi için hastaların da dikkat etmesi gereken bazı konular vardır. Antiepileptik ilaçlarını düzenli kullanmaları, aniden kesmemeleri, alkol, ilaç, yoğun ışık, uykusuzluk gibi nöbetleri tetikleyen etkenlerden uzak kalmaları, uyuma pozisyonu gibi konularda bilgili olmaları önerilmektedir. Ancak her hastanın SUDEP açısından bilgilendirilip bilgilendirilmemesi konusu tartışmalıdır. Bu konuda farklı yaklaşımlar mevcuttur. Hastaların bilgilendirilmesinin gerekliliğinin savunulmasının temelinde, her hastanın hastalığını her yönüyle bilmesinin hakkı olduğu yatmaktadır. Diğer yandan hastaların bu konuda bilgi sahibi olması hastaların ilaçlarını aksatmadan düzenli kullanmasını sağlayabilir. Ancak diğer yandan, hastaların SUDEP açısından bilgilendirilmesi, hastalarda yaşam kalitesini etkileyecek derecede anksiyeteye de sebep olabilir. Epilepsi hastalarının SUDEP hakkındaki bilgilerini değerlendiren 105 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalarda SUDEP farkındalığı çok düşük tespit edilmiştir (%14.3).^[20] Ancak çok büyük bir çoğunluk (%89.5) SUDEP hakkında bilgi almak istediğini hatta hastaların %59'u detaylı bilgi edinmek istediğini belirtmiştir. Bu çalışmada ayrıca bu bilginin %85.6 oranında tedavi eden nörolog tarafından verilmesinin en uygun yol olduğu bulunmuştur. Epilepsili çocuğu olan ebeveynlerin SUDEP konusundaki yaklaşımlarını araştıran başka bir çalışmada ise, ebeveynler çocukları epilepsi tanısı aldığında nörologla yüz yüze SUDEP konusunda bilgilendirilmeyi tercih ettiklerini ve çocuklarının SUDEP konusunda bilgilendirilmesinin ebeveynlerin kararı olması gerektiğini belirtmişlerdir.^[21]

Tüm bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde, SUDEP konusunda hekimlerin, hemşirelerin ve diğer sağlık personelinin farkındalığı artırılmalıdır. Bilgilendirme konusunda her hastanın kendi özelinde yarar/zarar oranı gözden geçirilerek karar verilmelidir, ancak yüksek riskli gruplar veya ilaç uyumu iyi olmayan hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir.

Doğal olarak olgularımızdaki SUDEP'nin sebep-sonuç ilişkisini doğrudan kurmak kolay olmayacaktır. Sadece bizim

olgularımızda değil, tüm bildirilen muhtemel SUDEP olgularında bunu söylemek mümkün değildir. Ülkemizde bildirilen SUDEP olguları da sınırlı sayıda olup yakın zamanda ülkemize ait sekiz hastalık ilk SUDEP olgu çalışması ve Dravet sendromlu bir hastada Kesin SUDEP bildirilmiştir.^[22,23] Ülkemizde zaman içerisinde SUDEP bildirimleri arttıkça ve bildirilen olguların özellikleri incelendiğinde bu konuda daha geniş bilgilere ulaşacağımız aşırıdır. Ülkemizde SUDEP ile ilgili bilgi ve tecrübelerin daha çok paylaşılması, hem hastalarımızın hem de nörologların farkındalığının artırılmasına yarar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38:6–8. [Crossref](#)
2. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):9–12. [Crossref](#)
3. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):227–33. [Crossref](#)
4. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, Brown S, Schraeder P, Sisovick D, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38(1):47–55. [Crossref](#)
5. Gürses C. SUDEP-Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(1):52–5.
6. Tomson T, Sveinsson O. Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): An Overview. *Epilepsi* 2013;19(3):91–6. [Crossref](#)
7. 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.
8. Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Kv1.1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci* 2010;30(15):5167–75. [Crossref](#)
9. Nayak C, Sinha S, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB. Lack of heart rate variability during apnea in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *Sleep Breath* 2015;19(4):1175–83.
10. Assenza G, Mecarelli O, Tombini M, Pulitano P, Pellegrino G, Benvenega A, et al. Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;110:221–7.
11. Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53(2):267–71.
12. 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](#)
13. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf* 2003;26(10):673–83. [Crossref](#)
14. Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998;7(4):289–91. [Crossref](#)
15. Aurlieu D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012;53(2):258–66.
16. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005;63(1):17–25.
17. 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. [Crossref](#)
18. Çokar Ö. Epilepsili hastalarda ani, beklenmedik ölüm. 3. Epilepsi Sempozyumu. Tuzla, İstanbul, 4-6 Haziran 2015.
19. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5(9):492–504. [Crossref](#)
20. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav* 2015;42:29–34. [Crossref](#)
21. Ramachandranair R, Jack SM, Meaney BF, Ronen GM. SUDEP: what do parents want to know? *Epilepsy Behav* 2013;29(3):560–4. [Crossref](#)
22. Güngör M, Arslan EA, Tezer-Filik Fİ, Saygı S. SUDEP: The First Case Series in Turkey. *Arch Neuropsychiatr* 2016;53:67–71.
23. Dede HÖ, Gelişin Ö, Baykan B, Çağlayan H, Topaloğlu P, Gürses C, et al. Definite Sudep in Dravet Syndrome: An Adult Case Report. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2015;32(3):45:610–6.