



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

FOKAL BAŞLANGIÇLI EPİLEPSİ HASTALARINDA UYKU MİKROSTRIKTÜRÜNÜN NÖBET SIKLIĞI VE UYKU KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burak YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kezban ASLAN-KARA

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok kıymetli katkıları olan, nöroloji uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden son güne kadar her zaman yanımda olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Kezban Aslan-Kara'ya, uzmanlık eğitimim süresince bilimsel bakış açımı geliştiren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Hacer Bozdemir'e, Prof. Dr. Meltem Demirkıran'a, Prof.Dr.Filiz Koç'a, Prof.Dr.Şebnem Bıçakçı'ya, Doç.Dr.Ahmet Evlice'ye, Doç.Dr.Turgay Demir'e, Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Balal'a, Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Taylan Peköz'e, tezimin istatistiklerinde kıymetli yardımları olan Doç. Dr. İlker Ünal'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Çukurova Üniversitesi Uyku Laboratuvarı değerli çalışanları Ali Emre Bülbül'e ve Halil Gül'e, Nöroloji Servisi ve Nöroloji Yoğun Bakımın değerli hemşire, personel ve sekreter ekibine, Nöroloji Poliklinik, EEG-EMG laboratuvarlarının değerli çalışanlarına, beni yetiştiren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen annem ve babama, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak Yıldız

Adana, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uykunun Tarihçesi	3
2.2. Uykunun Tanımı	5
2.3. Uyku ve Uyanıklığın Nöronal Kontrolü	6
2.4. Uyku Mimarisi	8
2.4.1. Uyanıklık	8
2.4.2. NREM Evre 1 Uyku	9
2.4.3. NREM Evre 2 Uyku	9
2.4.4. NREM Evre 3 Uyku	9
2.4.5. REM Uykusu	9
2.5. Sirkadiyen Ritm	10
2.6. Uykunun Makro Yapısı	11
2.7. Uykunun Mikro Yapısı	11
2.7.1. K Kompleksi	12
2.7.2. Uyku İğcikleri	12
2.7.3. Arousal (Biyoelektriksel Uyanıklık Reaksiyonu)	12
2.7.4. Siklik Alternan Patern	13
2.7.4.1. Siklik Alternan Patern Skorlama Kriterleri	14
2.7.4.1.1. SAP sekansının başlangıcı ve bitişi için gereklilikler	14
2.7.4.1.2. Non-SAP tanımı	14

2.7.4.1.3. SAP sekansı oluşması için gereken minimum kriter...	15
2.7.4.1.4. Genel Kural	15
2.7.4.1.5. Evre Değişikliği	15
2.7.4.1.6. REM Uykusu.....	15
2.7.4.1.7. Vücut Hareketleri	15
2.7.4.1.8. SAP A sınırları ve amplitüd limitleri	15
2.7.4.1.9. SAP A tipleri	16
2.7.4.2. Siklik Alternan Patern ve İlişkili Durumlar	17
2.7.4.2.1. Siklik Alternan Patern ve Yaş	17
2.7.4.2.2. Siklik Alternan Patern ve Diğer Hastalıklar.....	17
2.7.4.2.3. Siklik Alternan Patern ve Epilepsi	18
2.8. Epilepsi.....	18
2.9. Nöbet Sınıflandırması	19
2.9.1. Fokal Nöbet Tipleri.....	20
2.9.1.1. Fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetler	20
2.9.1.2. Fokal başlangıçlı farkındalığın olmadığı nöbetler	21
2.9.1.3. Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik yayılım gösteren nöbetler	21
2.9.2. Jeneralize Nöbetler	21
2.9.3. Epilepsi Sendromları	22
2.10. Fokal Başlangıçlı Nöbetlerde Bulgular ve Lokalizasyon İlişkili Genel Özellikleri.....	22
2.11. Epilepsi ve Uyku	24
2.11.1. Uyku ile İlişkili Epilepsiler.....	24
2.11.2. Fokal Başlangıçlı Epilepsilerin Uyku – Uyanıklık İlişkisi.....	27
2.11.3. Uykunun Fokal ve Jeneralize Başlangıçlı Epilepsilerde İnteriktal Epileptiform Deşarjlara Etkisi	28
2.11.4. Epilepsili Hastalarda Uyku Hastalıkları	29
2.11.5. Nöbet önleyici ilaçların uykuya etkisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Etik Kurul Onayı.....	31
3.2. Araştırmanın Örneklemi.....	31

3.3. Kullanılan Anket, Formlar ve Aydınlatılmış Onam Formları.....	32
3.3.1. Aydınlatılmış onam formu.....	32
3.3.2. Epworth Uykululuk Ölçeği.....	32
3.3.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Formu.....	33
3.4. Polisomnografi ve Siklik Alternan Patern Analizi.....	33
3.4.1. Polisomnografi incelemesi ve Skorlama	33
3.4.2. Polisomnografik Parametreler	34
3.4.3. Siklik Alternan Patern Analizi ve Parametreleri	34
3.5. İstatistiksel Yöntem ve Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Demografik Veriler	36
4.2. Epilepsi hasta grubu klinik bilgileri	36
4.3. Grupların klinik şikayetleri:	39
4.4. Hasta ve kontrol grubunun PSG karşılaştırılması:	40
4.5. Subjektif Uyku test sonuçları:	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	66
Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	66
Ek-2. Epworth Uykululuk Ölçeği	68
Ek-3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi:	69
Ek-4. Etik Kurul Kararı.....	70

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. NÖİ'lerin uykuya etkisi	30
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen grupların demografik verileri	36
Tablo 3. Epilepsi Hastalarının Klinik Özellikleri	37
Tablo 4. Epilepsi ve Kontrol Grubu Hastalarının Uyku Makro Yapısı Karşılaştırılması Sonuçları	42
Tablo 5. Epilepsi ve Kontrol Hastalarında Apne Hipopne İndeksleri.....	43
Tablo 6. Epilepsi ve Kontrol Grubunda Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması Sonuçları	44
Tablo 7. Nöbeti Kontrol Altında Olan Epilepsili Hastalar ile Olmayan Epilepsi Hastalarının Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması	45
Tablo 8. Epilepsi Hastalarının Uyku Kalitelerine Göre Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması	46
Tablo 9. Epilepsi ve Kontrol Grubu Hastalarında Subjektif Testler	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Basit canlılardan, memeli ve insan sınıfına kadar “Uyku işaretleri”	3
Şekil 2. Aktif ve inhibe dönemler	13
Şekil 3. Siklik alternan patern ve A subtipleri senkronizasyon süreleri	16
Şekil 4. UESD 2017 nöbet sınıflaması genişletilmiş sürüm.....	20
Şekil 5. Nöbetlerin Uyku Uyanıklık Paterni	38
Şekil 6. Monoterapide Kullanılan İlaçlar	39
Şekil 7. Kontrol Grubu Hasta Şikayetleri.....	40
Şekil 8. Epilepsi Grubu Hasta Şikayetleri	40



KISALTMALAR LİSTESİ

AHI	: Apne Hipopne İndeksi
ARAS	: Asendan retiküler aktive edici sistem
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
EOG	: Elektroensefalografi
EUÖ	: Epworth Uykululuk Ölçeği
dk	: Dakika
FDG-PET	: Flurodeoksiglukoz - pozitron emisyon tomografi
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: Gama aminobutirik asit
GAU	: Gündüz aşırı uykululuk
GBP	: Gabapentin
Hz	: Hertz
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
KBZ	: Karbamazepin
LEV	: Levetirasetam
LGS	: Lennox Gastaut Sendromu
LKS	: Landau Kleffner sendromu
Max	: Maximum
Min	: Minimum
mm	: Milimetre
MÖ	: Milattan önce
msn	: Milisaniye
MnPn	: Median preoptik nükleus
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NÖİ	: Nöbet önleyici ilaç
NREM	: Non-Rapid eye movement
NTS	: Nükleus traktus solitarius
Ort	: Ortalama
OUAS	: Obstrüktif uyku apnesi sendromu

PB	: Fenobarbital
PBHİ	: Periyodik bacak hareket indeksi
PNEN	: Psikojenik nonepileptik nöbet
PSG	: Polisomnografi
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
REM	: Rapid eye movement
SAP	: Siklik alternan patern
SS	: Standart sapma
sn	: Saniye
SPSS	: IBM Statistical Product and Service Solutions
USUS	: Uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi
ÜHYDS	: Üst hava yolu direnç sendromu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLPO	: Ventrolateral preoptik
VPA	: Valproik asit
CPAP	: Continuous positive airway pressure

ÖZET

Fokal Başlangıçlı Epilepsi Hastalarında Uyku Mikrostriktürünün Nöbet Sıklığı Ve Uyku Kalitesi İle İlişkisi

Giriş ve Amaç: Uyku ve epilepsinin birbiri ile çift yönlü etkileşim içinde olduğu bilinmekte olup, epilepsi hastalarının uyku yapılarının ve içeriklerinin normal bireylerden farklılıklar gösterdiği vurgulanmaktadır. Epilepsi hastalarının uyku makro yapısında ortalama veriler bilinmekle birlikte, mikro yapısı hakkında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada amaç fokal epilepsili hastalar ile uyku polikliniğine başvuran, benzer şikayetleri olan bireyler arasında uyku makro ve mikro yapısı elemanlarının farklılıklarını ve uyku kalitelerini, nöbet sıklıklarının uyku mikro yapısı üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif kesitsel olarak planlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Epilepsi Polikliniğinde “fokal epilepsi” tanısı ile takipli, horlama, gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve tanıklı apne yakınmaları olan, 55 (%41,8, K) hasta ile, Uyku Polikliniğine benzer şikayetlerle, aynı dönemde başvuran polisomnografi (PSG) incelemesi yapılan, hasta grubu ile vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, cinsiyet ve ortalama apne/hipopne indeksi (AHİ) ve periyodik bacak hareket indeksi (PBHİ) eşleştirilmiş 55 (%43,6, K) kontrol grubu hastası dahil edildi. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) testleri uygulandı. Tüm gece PSG kaydı sonrası, uyku skorlaması ve sıklık alternan patern (SAP) skorlaması manuel olarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme ve eşleştirmede IBM SPSS 25.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Epilepsi ve kontrol grubu arasında; uyku makrostriktörü elemanları (kayıt süresi, uyku etkinliği, uyku sonrası uyanıklık süresi, N1, N2, N3, PLMİ, ve AHİ) arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak epilepsi hastalarında uyku latansı ($p=0,023$) ve REM yüzde oranı daha kısa ($p=0,01$) saptandı. Uyku mikro yapısı açısından ise; SAP oranı epilepsi hastalarında daha (% $38,91\pm17,9$ vs. $26,05\pm13,4$ sırası ile) ($p<0,0001$) yüksekti. Epilepsi hastalarında SAP dönemi içerisindeki toplam A1 fazı süresel yüzdesi daha yüksekken ($p=0,006$), A2 fazı sayısal yüzdesi ortalaması ve A2 fazı süresi yüzdesi ortalaması, kontrol grubunda daha yüksek (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,001$) ve ortalama B fazı süresi (sn) epilepsi hastalarında daha uzun ($23,19\pm4,97$ vs. $21,39\pm3,84$) ($p=0,037$) olarak belirlendi. EUÖ ortalamaları anlamlı ($p>0,05$) farklılık yokken, global PUKİ skoru, kontrol grubunda daha yüksek olarak ($7,8\pm3,88$ vs. $5,3\pm2,93$) ($p=0,0002$) saptandı.

Sonuç: Fokal epilepsili, obstrüktif uyku apne sendromu şüphesi olan hastalar ile demografik, AHİ ve PBHİ benzer özellikteki kontrol grubu karşılaştırıldığında; epilepsi hastalarında SAP oranının anlamlı orada yüksek bulunması, epileptik networkler ile SAP’leri modifiye eden devreler arasında önemli bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ayrıca epilepsi hastalarında A1 fazının, kontrol grubunda ise A2 fazının ön planda olması, SAP içerisinde otonomik ve uykuyu sürdürücü/uyanıklık sağlayıcı devrelerde farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sıklık Alternan Patern, Fokal Epilepsi, Obstrüktif Uyku Apnesi

ABSTRACT

Relationship Between Sleep Microstructure and Seizure Frequency, Sleep Quality in Patients with Focal Epilepsy Patients

Introduction and Objective: It is known that sleep and epilepsy interact with each other bidirectionally, and it is emphasized that the sleep structures and contents of epilepsy patients differ from normal individuals. Although average data on the sleep macrostructure of epilepsy patients are known, different results are reported on the microstructure. The aim of this study is to compare the differences in sleep macro and microstructure elements and sleep quality between focal epilepsy patients and individuals with similar complaints who applied to the sleep outpatient clinic, and the effect of seizure frequency on sleep microstructure.

Materials and Methods: The study was planned as a prospective cross-sectional study. 55 patients (41.8% F) with "focal epilepsy" diagnosis followed up at Çukurova University Faculty of Medicine Epilepsy Outpatient Clinic, with complaints of snoring, excessive daytime sleepiness (EDS), and witnessed apnea, were included, along with 55 control group patients (43.6% F) matched for body mass index (BMI), age, gender, and mean apnea/hypopnea index (AHI) and periodic leg movement index (PLMI) who applied to the Sleep Outpatient Clinic with similar complaints and underwent polysomnography (PSG) examination during the same period. Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) tests were applied. After an all-night PSG recording, sleep scoring and cyclic alternating pattern (CAP) scoring were performed manually. IBM SPSS 25.0 program was used for statistical evaluation and matching.

Results: There was no significant difference between the epilepsy and control groups in terms of sleep macrostructures (recording time, sleep efficiency, post-sleep wakefulness duration, N1, N2, N3, PLMI, and AHI). However, sleep latency ($p=0.023$) and REM percentage ratio were shorter in epilepsy patients ($p=0.01$). As for sleep microstructure, the CAP rate was higher in epilepsy patients ($38.91\pm17.9\%$ vs. $26.05\pm13.4\%$) ($p<0.0001$). In epilepsy patients, the total A1 phase percentage within the CAP period was higher ($p=0.006$), while the mean numerical percentage of A2 phase and mean percentage of A2 phase duration were higher in the control group ($p=0.036$ and $p=0.001$, respectively), and the mean B phase duration (sec) was longer in epilepsy patients (23.19 ± 4.97 vs. 21.39 ± 3.84) ($p=0.037$). There was no significant difference in ESS scores ($p>0.05$), while the global PSQI score was higher in the control group (7.8 ± 3.88 vs. 5.3 ± 2.93) ($p=0.0002$).

Conclusion: When focal epilepsy patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome were compared to a control group with similar demographic, AHI, and PLMI characteristics, the significantly higher CAP rate in epilepsy patients supports a significant relationship between epileptic networks and the circuits that modify CAPs. Furthermore, the prominence of the A1 phase in epilepsy patients and the A2 phase in the control group suggest differences in autonomic and sleep/wakefulness-promoting circuits within the CAP.

Keywords: Cyclic Alternating Pattern, Focal Epilepsy, Obstructive Sleep Apnea

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uykunun karmaşık doğasının objektif verilerle incelenmesi yaklaşık son 150 yılda başlamış ve hala sürdürülmektedir.

Öncelikle uyku makro yapısı belirli kurallar çerçevesinde tanımlanmış, ancak bu devreler arasında daha küçük ve kısa süreli elemanların tanımlanmaya başlanmasıyla uyku mikro yapısı terimi doğmuştur. Siklik alternan patern, 1985 yılında Terzano ve arkadaşlarınca, uyku mikro yapısının, K kompleksleri, uyku içcikleri ve biyoelektriksel uyanma reaksiyonları olan arousallar gibi bir elemanı olarak tanımlanmıştır.

Siklik alternan patern, NREM (*Non-Rapid Eye Movement*) uykusunda, belirli kriterlerce elektroensefalografi (EEG) üzerinde skorlanmaktadır. Belirli aralıklarla ortaya çıkan bu fizyolojik patern, sıklık ve içerik verileri ile ilişkili, farklı tip hastalıklarda veya bozukluklarda değişken özellikler gösterebilmektedir.

Uyku ve epilepsi arasındaki ilişki çift yönlüdür. Uykunun nöbetleri etkilediği, nöbetlerin de uykuyu etkilediği gösterilmiştir. Epilepsi hastalarının sağlıklı bireylerden farklı olabilecek bazı uyku makro yapısı elemanları üzerinde durulmakla birlikte, bu süreçte bazı mikro yapı elemanı ölçütlerinde de her iki grup arasında farklılıklar mevcuttur.

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), epilepsi hastalarında toplumdan daha sık gösterilmiş, bu ilişki özellikle ilaç ve primer hastalık gibi nedenlere bağlanmıştır. Doğal olarak epilepsi hastalarında horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk (GAU) yakınmalarının artmış olması beklenmektedir.

Nöbet kontrolünün kriterleri literatürde değişkenlik göstermekle birlikte, nöbetleri kontrol altında olan ve olmayan epilepsi hastalarında, özellikle uyku mikro yapısı kriterlerinin doğrudan karşılaştırılması literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda benzer özellikteki ve benzer şikayetleri olan bireylerin uyku makro yapısı elemanları ile mikro yapısı elemanları çift yönlü olarak gözden geçirilmiştir.

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi ve uyku polikliniklerine başvuran hastalar alınmıştır.

Genel olarak epilepsili hastaların ve OUAS'ı olan hastaların uyku makro yapılarındaki farklılıklar yanısıra, siklik alternan paternin sıklığı ve siklik alternan

paterni oluşturan elemanların (A1, A2, A3, B fazları gibi) arasında benzerlikler gösterdiği görölmüştür.

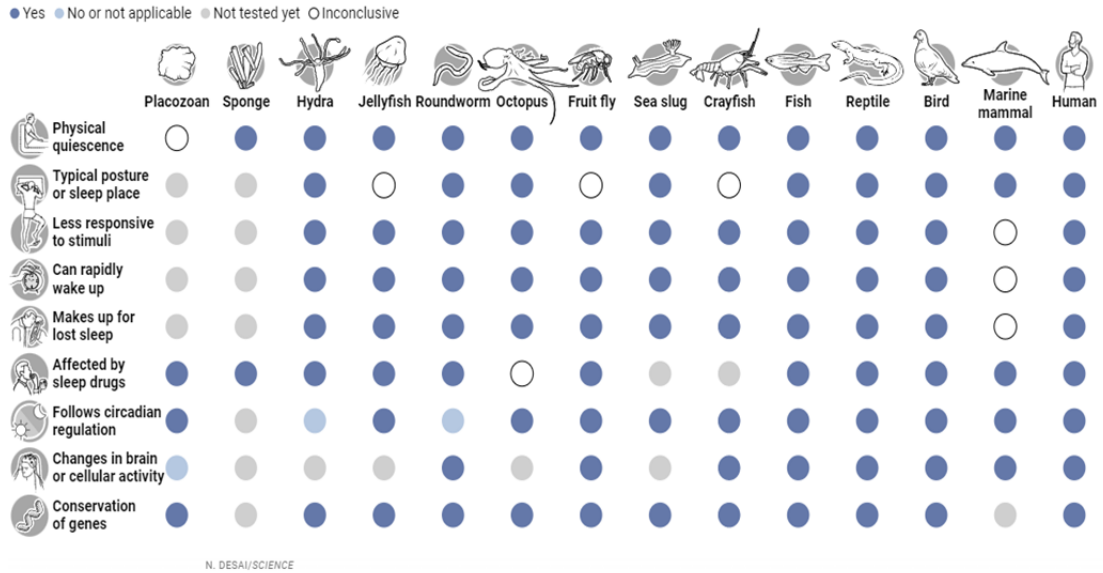
Bu çalışmada amaç, benzer özellikteki ve şikayetleri olan fokal epilepsili hastalarla, bu şikayetleri dışında başka şikayeti olmayan sağlıklı bireylerin yanı sıra nöbetleri kontrol altında olan ve olmayan hastaların uyku yapılarının ve kalitelerinin incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykunun Tarihçesi

Uyku, doğanın işleyişi için gerekli fizyolojik olaylar gibi, canlıların fonksiyonel devamlılıkları için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir. “Yaşayan her şey, uyur mu?”, sorusunu cevaplamak üzere, insandan ve memeliler sınıfından, çok basit hayvanlara kadar, hemen tüm canlıların davranışsal kriterleri ne kadar karşıladığı tartışmalı olsa da (tüm canlıları kapsayacak evrensel bir tanım bulmanın güçlüğü nedeniyle), uyku davranışını sergileyip sergilemedikleri araştırılmaktadır.^{1,2}



Şekil 1. Basit canlılardan, memeli ve insan sınıfına kadar “Uyku işaretleri”³

Şekil 1 Açıklama: *Science* dergisinden³, çok hücreli basit canlılardan, memeli ve insan sınıfına kadar uyku işaretlerinden alıntı yapılmıştır. (Bazı canlıların, sessizlik durumunları, tipik uyku postürü veya uyku yeri, uyarılara tepki azalması, hızlıca uyanma, kaybedilen uykuyu telafi etme, uyku ilaçlarından etkilenme, sirkadiyen ritm regülasyonları, beyin aktivitesi veya hücresel aktivitelerde değişiklik, uyku sağlayıcı yolların genetik korunma gösterip göstermediklerini işaretlenmektedir.)

Antik çağlardan beri bilim insanları, filozoflar, yazarlar ve din adamları uyku konusunda; “Uyku nedir?” ve “Neden uyuruz?” soruları üzerinde farklı açıklamaları olmuş, ancak genel anlamda tatmin edici bir yanıtı ulaşılamamıştır.⁴ O dönemlerden modern çağa kadar, uyku; vücut için neredeyse tamamen pasif bir durum olarak tanımlanmıştır.

Yunan mitolojisine göre, Nyx'in (Gece) oğullarından olan Thanatos ve Hypnos ikiz kardeşlerdir. Thanatos ölüm tanrısıyken, Hypnos uyku tanrısıdır. Antik Roma tarihindeki eşleniği ise Somnus'tur. Uyku bu dönemlerde sıklıkla ölüm ile sinonim olarak kullanılmıştır.⁵ Ölümün de uyku gibi, bir dünyadan başka bir dünyaya geçişi temsil ettiği düşünülmüştür.⁶

Antik Yunan doktoru Alcmaeon (MÖ 500-450) uykuyu, kanın vücut yüzeyinden çekilmesiyle oluşan bilinç kaybı olarak tanımlayarak, uykunun belgelenmiş en eski teorisini savunmuştur. Aristo (384–347 MÖ) ve Hippocrates (460–370 MÖ) uyku ve rüyaları açıklamaya çalışmışlardır. Hipokrat ve Aristo'nun teorileri sonucunda uykunun fiziksel bir yenilenmeyi sağladığı sonucuna varmışlardır.⁷⁻⁹ Lucretius (MÖ 95-55) uykuyu, uyanıklığın olmaması şeklinde tanımlamıştır.⁴ Antik Roma döneminde ise Galen (MS 160) bilincin beyin kaynaklı olduğunu söylemiştir.^{6,10}

Modern çağa girerken uyku, başlangıçta uykunun “beynin tıkanmasından kaynaklandığı teorisi”, 19. yüzyılın ilk yarısına kadar en çok kabul gören vasküler teoriydi.¹¹ 1830'lu yıllarda Macnish tarafından fizyolojik açıdan “istemli hareketler ve duyumsama gücünün olmadığı ancak otonomik sinir sisteminin kontrolündeki dolaşım ve solunum gibi istemsiz hareketlerin devam ettiği durum” olarak tanımlamıştır. 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren yapılan çalışmalar sayesinde ise uykunun artık tamamen pasif bir süreç değil, aktif bir süreç olduğu kanaati kabul görmüştür.⁶

İlk kez uykunun fizyolojik tanımlaması Jan Evangelista Purkyně (1846) tarafından yapılmıştır. Purkinje, korona radiata'nın, beyindeki hücre kütlelerinin (bazal ganglionlar) kanla birikmesiyle sıkıştırıldığını, böylece nöral iletimi kesip uykuya neden olduğunu öne sürmüştür.¹¹ Sinir hücrelerinin histoloji ve fizyolojilerinin keşfedilmeye başlanması ile birlikte, uykunun vasküler teoriler yerini, nöronların iletileri ile ilgili olabileceği teorisi görüşü belirlemiştir.¹¹

1924 yılında Hans Berger ilk insan beyin elektriksel aktivitesi kaydını almış, 1930'da yayınladığı makalede, kayıtları “elektroensefalogram (EEG)” olarak adlandırmış, böylelikle nörofizyoloji alanında çalışmaların artmasına katkıda bulunmuş, uyku-uyanıklık fizyolojisi aydınlatılmaya başlanmıştır.¹² Bu sırada Nathaniel Kleitman 1925'te Chicago Üniversitesi'nde ilk uyku laboratuvarını kurmuştur.

Frédéric Bremer (1935-1937) uykunun, sinir iletimindeki bir kesinti sonucu oluştuğunu savunmuş, beyin ile beyin sapı arasındaki fonksiyonel bağlantı kesikliğinin

uykuya neden olduğunu düşünmüştür.¹³ Alfred Lee Loomis ve arkadaşları, 1937 yılında, NREM uykusunun EEG özelliklerini ve sonrasında da EEG bulgularında göre uyku evrelerini A'dan E'ye kadar 5 evre olacak şekilde sınıflamışlardır.¹⁴ 1953'de Aserinsky ve Kleitman uyku sırasında düzenli periyodlarla ortaya çıkan hızlı, sıçrayıcı göz hareketlerini özellikli bir döneme ait olduğunu ifade eden "*rapid eye movement* (hızlı göz hareketleri)" olarak adlandırılmıştır.¹⁵

Dement ve Kleitman ise 1957'de, EEG'de uykunun döngüsel değişimini ve bunun göz hareketleri, vücut hareketleri ve rüya görme ile ilişkisini tanımlamışlardır. Bir göz hareketi periyodundan birbirini takip eden periyoda, döngüsel değişimin, 90 dakika ile 100 dakika arasında olduğunu gözlemlemiş,¹⁶ ancak o yılda henüz REM uykusunun fizyolojik süreçleri ve ayrımı tanımlanmamıştır.^{17,18}

Daha sonra 1959 yılında, Jouvet ve Michel kedilerden yapılan kayıtlamada, hızlı göz hareketleri ile asenkron EEG paterni ve aynı dönemde kas atonisi varlığını göstermişlerdir.^{17,18} Jouvet, 1962'de bu durumu "paradoksal uyku" olarak adlandırmış; "Paradoks", kedilerin uykudayken uyanıklığı andıran bir EEG'ye sahip olmaları olarak ön görülmüştür. Michel, Courjon, Jouvet ve ark. "paradoksal uyku" döneminde pons, lateral geniculat çekirdek ve oksipital bölgelerden elektriksel aktiviteler kayıt ettikten sonra, bu dönemi, uykunun bir evresi olarak "REM uykusu" olarak adlandırmışlardır.

1819

Yıllar içerisinde süregiden gelişmeler ile uyku fizyolojisi ile birlikte uyku hastalıkları daha anlaşılır hale gelmeye başlamış ve devam eden adımlarla Uyku Tıbbı Bilimi temelleri kurularak gelişmesi sağlanmıştır.

2.2. Uykunun Tanımı

Uyku fizyolojik olarak kompleks, organize, çok boyutlu süreçler içeren, santral sinir sisteminin geri dönüşümlü aktif bir fonksiyonudur.²⁰ Uyku, beynin uyarılara *pasif* yanıtsızlık durumu ve *selektif* beyin alanlarındaki belirli nöronların *aktivitesinin* bir sonucu ortaya çıkmaktadır.

Yaşamın fizyolojik süreci, birbirini sürekli izleyen "uyanıklık ve uyku (NREM uykusu ve REM uykusu)" dönemlerinden oluşur. Uykunun belirgin davranışsal ve fizyolojik bulguları mevcuttur.⁴ *Uykunun davranışsal kriterleri* hareketsizlik veya hafif hareketlilik durumunun gözlemlendiği, gözlerin kapalı olduğu, karakteristik türe özgü uyku

pozisyonun izlendiği, dış uyaranlara yanıtın azaldığı, sessiz, artmış reaksiyon zamanının görüldüğü, uyandırılma eşiğinin arttığı, kognitif fonksiyonların geçici etkilendiği, geri dönüşlü bilinçsizlik durumudur. *Fizyolojik* kriterler ise EEG temelli, elektrookülografik (EOG) ve elektromyografik (EMG) değişiklikler ile ventilasyon ve dolaşım sistemindeki fizyolojik değişiklikler ile ilişkilidir. ⁴

Uykuya giriş N1 evresine girmeden önce mental süreçlerde değişimle ve subjektif “ağırlık hissi” ve göz kapaklarında kapanma, algının bulutlanması, mantıksal veya rasyonel görsel ve işitsel uyaranları algılamada, uygun mantıksal yanıtlılıkta azalma ile başlar. Bu uyku anını, Critchley (1955) “pre-dormitum” olarak tıbbi literatüre kazandırmıştır. ²¹

2.3. Uyku ve Uyanıklığın Nöronal Kontrolü

Uyanıklığın ve uykunun düzenlenmesi, diensefalon ve beyin sapında bulunan özelleşmiş çekirdekler, nörohümorale sistemce yapılmaktadır. ^{22,23,24}

Uykunun nöronal kontrolü ile ilgili ilk çalışmalar, 1930’lu yıllarda Bremer tarafından yapılmış ve kedilerde beyin sapında serviko-medüller yapılar sağlam kalıp, midkollikal seviyede kesi oluşturulduğunda, kortikal uyanıklığın sağlanması için beyin sapı çıkan retiküler formasyonun gerekli olduğunu göstermiştir. Bremer’in öğrencileri Moruzzi ve Magoun, anestezi uygulanmış kedilerde, rostral pontin retiküler formasyonun elektriksel uyarımı ile desenkronize EEG’yi ortaya çıkardığı görülmüş ve bunun sonucunda bilinçlilik durumunun elektrofizyolojik bir belirtecini ortaya çıkaran sisteme “asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS)” tanımlamasını yapmışlardır. ²⁵

Uyanıklık, “çıkan retiküler formasyon” tarafından glutamerjik, aminerjik, kolinerjik, histaminerjik ve hipokretinerjik hücrelerce düzenlenmektedir. ^{24,26} ARAS talamus ve talamokortikal uzantılarla serebral korteksle geniş bağlantılar kurar. Uyanıklıkta serebral kortikal aktivasyonu sağlar. ⁴ Beyin sapı retiküler formasyonlarından çıkan ekstratalamik uzantılar ise posterior hipotalamus ve bazal ön beyin bölgelerinde sonlanır ve ‘bazo-kortikal uzantılar’ ile, uyanıklığı sağlamak üzere, serebral kortekse uzanım gösterirler. ^{4,27, 28}

Uyanıklık sağlayıcı noradrenerjik nöronlar locus seralousta, seratonerjik nöronlar ise dorsal rafede ve beyin sapında, histaminerjik nöronlar hipotalamusun

tüberomamiller nükleusunda, dopaminerjik nöronlar ventral tegmental alan, substantia nigra ve ventral periaquaduktal alanlarında bulunur.⁴

Norepinefrin içeren locus seralious nöronları en yüksek ateşleme seviyelerini uyanıklıkta gösterir, en düşük REM uykusunda, NREM uykusunda ise orta seviyede gösterir.⁴ Uyanıklık ve REM sırasında, kolinerjik nöron ateşlenmeleri, en yüksek seviyede izlenir, NREM başlangıcında ise aktivasyonları düşer.⁴ Posterior hipotalamik histaminerjik nöronlar da uyanıklığı sağlamada etkilidir. Orta beyin dopaminerjik sistem ve ventral periaquaduktal gri cevherdeki dopaminerjik nöronlarca oluşturulan geniş resiprokal bağlantılar, uyanıklığı sağlamada aktif rol oynar.²⁹

Glutamat ve aspartat ARAS'da, serebral korteks, ön beyin ve beyin sapındaki birçok nöronda bulunur.⁴

deLecea ve ark. 1998'de, lateral hipotalamus ve perifornikal bölgede iki nöropeptid tanımlamışlar; hipokretin 1 ve hipokretin olarak isimlendirmişlerdir. Aynı yıl, Sakurai ve ark. (1998) orexin A ve orexin B olarak adlandırdıkları aynı iki nöropeptidi keşfetmişlerdir.⁴

Hipokretin sistemlerinin lokus seralious, dorsal raphe, ventral tegmental alan, posterior hipotalamusun tuberomamiller nükleusu, laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin tegmental nükleus, ventrolateral preoptik (VLPO) nöronları, hipotalamus, bazal ön beyin, hipokampus ve amigdala, serebral korteks, talamus (interlaminar ve orta hat nükleusları), otonomik nöronlar (nucleus tractus solitarius, dorsal vagal nükleus, intermediolateral spinal kord nöronları) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipokretin sistemleri uyanıklığı regüle eder ve histaminerjik, nöradrenerjik, serotonerjik nöronları ve dopaminerjik nöronları eksite eder. Hipokretin sistemindeki hipoaktivite uykululuğa neden olur. Hipokretin sistemi aynı zamanda REM uykusunu aminerjik nöronları aktive ederek (REM-off) bastırır, REM-on nöronları (laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin tegmental) nöronları inhibe eder.⁴

Anterior hipotalamus/median preoptik nöronları (MnPn) ve VLPO nükleusdaki uyku aktive edici GABA ve Galanin içeren nöronlar ve medulladaki NTS, 'uykuyu teşvik edici devreler' olarak tanımlanmıştır.^{26,30}

Hipotalamik preoptik nöronlar (VLPO ve MnPn) ve melanin konsantre edici hormon nöronları, lateral hipotalamusta hipokretin nöronları ile iç içe geçmiş nöronlardır.^{26,30,31}

Nükleus traktus solitarius (NTS)'daki “uyku teşvik edici” nöronlar, NREM uykusunun oluşumunda rol oynar. NREM uykusu, VLPO nöronların aktivasyonu ve histamin ve hipokretin içeren posterior hipotalamik nöronların inhibisyonuyla sağlandığı düşünülmektedir.^{4,26,30,32}

REM uykusunun mekanizmasını açıklamak için farklı modeller mevcuttur. En eski ve genel olarak en iyi bilineni, REM-on ve REM-off nöronlarının karşılıklı etkileşimine dayanan McCarley-Hobson karşılıklı etkileşim modelidir.²² REM uyku için pons'un sağlam ve işlevsel olması gerektiği gösterilmiştir.²²

2.4.Uyku Mimarisi

Uyku farklı fizyolojik değişimlerin izlendiği, birbirini yaklaşık 90-110 dakikalık sikluslarla izleyen NREM ve REM dönemlerinden oluşur. Bir gecede toplam uyku içinde bu döngülerden 4-6 siklus gözlenir. İlk iki siklüs boyunca yavaş dalga uykusu (NREM evre 3) baskındır. Sonraki siklüslarda REM uykusu dominanttır. EEG kriterlerine göre NREM uyku dönemi; NREM 1, 2 ve 3 olarak belirtilen farklı evreler ile tanımlanmaktadır. Normal uykunun ilk 1/3'ünde yavaş dalga uykusu, son 1/3'ü ise REM uykusu baskındır.³³

EEG'nin 30 saniyelik epoklarla tanımlanması ile uyku evrelendirilmesi yapılır. Uyku başlangıcından sonuna kadar uyku evrelerinin skorlanması ile “uyku hipnogramı” elde edilir. Her bireyin kendine özgü o geceye ait uyku paterni hakkında bilgi verir ve hastaların tedavi sonrası takiplerinde yardımcı olarak kullanılmak üzere, uykunun parmak izi olarak değerlendirilebilir.⁴

2.4.1. Uyanıklık

Bilinç durumu tam uyanık ile erken evre *uyuyayazma* (*drowsiness*) arasında olabilir. Polisomnografi (PSG) ve EEG'de özellikle gözler kapalı durumdayken erişkinde posterior dominant alfa ritmi (8-13 Hz) aktivitesi, göz kırpmaları (0,5-2 Hz'lik), hızlı konjuge göz hareketleri (başlangıç sapma süresi <500 msn olan), okuyucu göz hareketleri ve yavaş göz hareketleri (başlangıç sapma süresi >500 msn olan) görülebilir. Çene tonüsü amplitüdü değişken olmakla birlikte, uyku evrelerine göre genellikle daha yüksektir.³⁴

2.4.2. NREM Evre 1 Uyku

Uyku dönemine ait ilk evredir. Gözlerde konjuge, genellikle düzenli, yavaş sinüzidal hareketler karakteristiktir. EEG’de görülen potansiyeller, düşük amplitüdlü, mikst frekanslı, genellikle 4-7 Hz frekansında aktiviteler izlenir. Bu döneme özgü “verteks keskin aktiviteleri”; santral lokalizasyonlarda daha belirgin, süresi <0,5 sn den kısa, negatif ya da pozitif defleksiyonlu, zemin aktivitesinden ayrılan aktivitelerdir. Bir epok’un %50’sinden fazlasında düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite izlenmesi durumunda “NREM evre 1” olarak skorlanır.³⁴ Toplam uyku süresinin yaklaşık %5’ini oluşturur.³³

2.4.3. NREM Evre 2 Uyku

Bu döneme ait uykunun grafo-elemanı “uyku içciği” dir. Uyku içcikleri; 11-16 Hz (en yaygın olarak 12-14 Hz) frekanslı, süresi $\geq 0,5$ sn, santral derivasyonlarda genlik açısından maksimum olan, “tedrici artan-azalan” paternine sahip serebral potansiyellerdir. NREM 2 döneminde K-kompleksi adı verilen aktiviteler de görülür. Başlangıcı negatif keskin dalgayı takip eden pozitif komponentten oluşan, 0,5 saniyeden uzun süreli, frontal derivasyonlardan maksimum amplitüdlü aktivitelerdir. Evre 2 uyku sırasında elektro-okülografi (EOG)’de nadiren yavaş göz hareketleri gözlenebilir. Çene tonüsü genellikle değişkendir.³⁴ Toplam uyku süresinin yaklaşık %45’ini oluşturur.³³

2.4.4. NREM Evre 3 Uyku

Derin uyku olarak bilinen bu dönemin tipik bulgusu, yüksek amplitüdlü yavaş dalga aktiviteleridir. Delta aktiviteleri; 0,5-2 Hz frekansında ve $>75 \mu V$ üzerindedir. Bu özellikte yavaş dalga aktiviteleri bir epok’un $> \%20$ ’sinden fazlasını oluşturuyor ise o epok, “NREM evre 3” olarak tanımlanır. Çene tonüsü EMG’de genelde düşük olmakla birlikte değişkendir. Göz hareketleri nadiren görülür.³⁴ Toplam uyku süresinin yaklaşık %25’ini oluşturur.³³

2.4.5. REM Uykusu

REM uykusu, alfa motor nöronların beyin sapı aracılı inhibisyonuna bağlı iskelet kası atonisi ve sakkadik özellikte göz hareketleri ile karakterizedir. Periferik kaslarda

patolojik olmayan seğirmeler izlenebilir.^{35,36} REM uykusu, rüya görme deneyimleriyle en baskın şekilde ilişkilendirilmiştir, ancak rüyalar uykunun diğer dönemlerinde de ortaya çıkabilir.³⁷

Göz hareketleri REM uykusunda konjuge, irregüler, keskin karakterli, başlangıç defleksiyonları genellikle <500 ms'dır. Çene derivasyonundaki temel EMG aktivitesi, herhangi bir uyku aşamasından gözlenen EMG tonusundan daha düşüktür, genellikle tüm kaydın en düşük seviyesindedir. REM uyku başlangıcında EEG'de testere dişi şeklinde, keskin kontürlü veya üçgen şekilli, tırtıklı, 2-6 Hz frekanslı dalgalar gözlenebilir.³⁴ EMG'de, kısa irregüler kas seğirmelerinin süresi <0,25 saniye kadar sürebilir. EEG'de K-kompleksi veya uyku içiği aktivitesi yokluğu ile düşük-amplitüdlü, karışık-frekanslı aktivite, epokun majör çoğunluğunda çene EMG tonüsünün azalması ve EOG'de eşlikçi hızlı göz hareketlerinin görülmesi ve epok içerisinde herhangi bir pozisyonda hızlı göz hareketlerinin görülmesi ile skorlanır.³⁴

REM uykusu, fazik ve tonik dönemden oluşur. Fazik REM uyku döneminde, ponto-genikülo-okspital dalgalarla bağlantılı hızlı göz hareketleri, orta kulak kaslarının kasılması, iskelet kaslarında yer yer miyoklonik seğirmeler, EEG'de testere dişi dalgaları ve ayrıca solunum ve kardiyak aktivitesindeki düzensizlikler izlenir. Tonik REM uykusunda fazik aktiviteler arasındaki daha uzun ve daha stabil bölümden oluşur.^{36,38,39} REM uykusu toplam uyku süresinin yaklaşık %25'ini oluşturur.³³

2.5. Sirkadiyen Ritm

Uyku uyanıklık döngüsü, homeostatik ve sirkadiyen faktörlerle düzenlenir. Bir önceki günde uyanıklığın süresi, aktiviteleri, beslenme ve davranışal içeriği, uykululuk eğilimini (homeostatik faktör) belirlerken, sirkadiyen faktörler uykunun zamanlamasını, süresini ve özelliklerini belirler. Homeostatik faktör, bir önceki uyanıklık periyodu, uyku borcu ve uyku ihtiyacı ile ilişkilidir.⁴⁰ Homeostatik süreç (*Process S*) uykunun uzunluğunu ve derinliğini belirler. Gün ilerledikçe ve kişi uyanık kaldıkça homeostatik uyku dürtüsü artar. Sirkadiyen süreç (*Process C*) ("Biyolojik zaman saatleri") günlük uyku/uyanıklık döngülerinin zamanlaması ve süresini düzenler.

Sirkadiyen ritimler belirli (ör. BMAL1, CLOCK, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2) genler tarafından düzenlenmektedir. ⁴¹ Sirkadiyen ritmin santral kontrolü suprakiazmatik nükleusta bulunmaktadır ve çevresel uyarılara farklı yollarla yanıt oluşturmaktadır. ⁴²

2.6. Uykunun Makro Yapısı

Standart uyku parametreleri, uykunun makro yapısını oluşturur. Bunlar, toplam kayıt zamanı, kayıt süresince toplam uyku zamanı, uyku periyodu, uyku latansı, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık zamanı, uykunun etkinliği (uyku süresi/yatak zamanı), uyku evreleri (N1, N2, N3, REM), NREM/REM oranı, uyku siklusları (4-6 kez), REM latansı, uyanma sıklığıdır. **(Bkz: Gereç ve Yöntem)** Tüm bu verilere uyku haritası olarak tanımlanabilecek uyku histogramı üzerinde gösterilebilmektedir.

2.7. Uykunun Mikro Yapısı

Santral sinir sistemi, hem uyku hem de uyanıklık sırasında iç (ör. otonomik, metabolik) ve dış uyaran değişikliklerine karşı gerekli yanıtı belirleyen, devamlı aktif bir yapıdır.

Uykunun evreleme kriterleri, EEG aktivitelerinin 30 saniyelik epoklar içerisindeki oran ve yayılımına göre yapılmaktadır. Ancak uyku EEG'si içerisinde bir epok içinde, daha kısa süren, tam bir uyku evre değişikliği kriterlerini karşılamayan, hızlı, dinamik evre değişikliklerinin olduğu geçici fazik süreçler izlenmektedir. İşte bu olaylar uykunun mikro yapısını oluşturmaktadır.

Bu fazik olaylar, arka plan ritimleri üzerine seçilebilir ve ortak nörofizyolojik özelliği paylaşırlar. Morfolojik olarak süregiden aktiviteler içinde ani değişikliklerle karakterizedirler. Fazik olaylar kendiliğinden ortaya çıkabilecekleri gibi ve uyarının çeşidi ne olursa olsun, farklı türde duyuşal uyarılar tarafından aynı biçimde yanıt ortaya çıkarılabilirler. ⁴³

Uykunun mikroyapısının elemanları K kompleksleri, uyku içcikleri, uyanma reaksiyonları (arousallar), siklik alternan paterndir.

2.7.1. K Kompleksi

Uyku mikro yapısı hakkında iyi ve ilk örnek, Loomis ve ark. tarafından tanımlanan ‘K kompleksi’leridir. ⁴⁴ K komplekleri kortikal uyarılmışlık – santral sinir sisteminin uyarana verdiği aktif bir yanıt olarak değerlendirilmiş, SSS’nin dış uyarana verdiği adaptif yanıtın elektrofizyolojik karşılığı olduğu düşünülmektedir. ⁴⁵

2.7.2. Uyku İğcikleri

Amerikan Uyku Tıbbı Derneği'nin (AUTD) tanımı, “NREM uykusunda, frekansı 11-16 Hz (genellikle 12-14 Hz) ve süresi ≥ 0.5 s olan, genellikle santral derivasyonlarda maksimum amplitüdde dalga serisi" olarak belirtilmektedir. ³⁴ Uyku iğciklerinin *pacemakerı* talamik retiküler nükleustur. ⁴⁶ Uykuda talamokortikal bağlantılarca üretilen, kortekste kaydedilen fazık burstler olarak değerlendirilir. Bazı nörodejeneratif süreçler, uyku patolojilerinde ve psikiyatrik hastalık durumlarında, uyku iğciklerinin zamansal dağılımı ve katılımının azalabildiği gösterilmiştir. ⁴⁶

2.7.3. Arousal (Biyoelektriksel Uyanıklık Reaksiyonu)

Biyoelektriksel uyanıklık reaksiyonudur. EEG’de uyanıklığı destekleyen, ani frekans (alfa, teta veya >16 Hz’den hızlı ancak uyku iğcikleri hariç) değişikliğini temsil eder. ³⁴ Arousal iç veya dış uyaranlara karşı gelişebilir. Uyaranlar içinde; apne, periyodik bacak hareketleri, ağrı, gürültü vb. sayılabilir. Arousal; en az 10 saniyelik stabil uykudan sonra, 3 saniyeden uzun ani frekans değişikliği olarak kriteri belirlenmiştir. ³⁴ 1992’de Amerikan Uyku Hastalıkları Topluluğu (*American Sleep Disorder Association*) ⁴⁷ arousalların uyku için zararlı bir özellik olduğu, uyku bölünmesinin bir belirtisi olduğunun üzerinde durmuştur. Ancak ilerleyen dönemlerde fizyolojik uykunun ve homeostatik süreçlerin bir komponenti ve uykunun düzenleyici mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmüştür. ⁴⁸

Bir uyaran sonrasında (iç veya dış) beyindeki elektriksel dengenin tekrar kurulabilmesi için, uyarının etkisini ortadan kaldıran bir yanıttır. Uykunun süresini ve derinliğini, uykuyu devam ettirmeyi veya uyanıklığı sağlamayı kontrol eder. Arousal indeksi; saattaki arousal sıklığıdır. Toplam arousal sayısı / Toplam uyku zamanı formülasyonu ile hesaplanır. Tüm gece uykusunda saatte 10’a kadar normal kabul edilir.

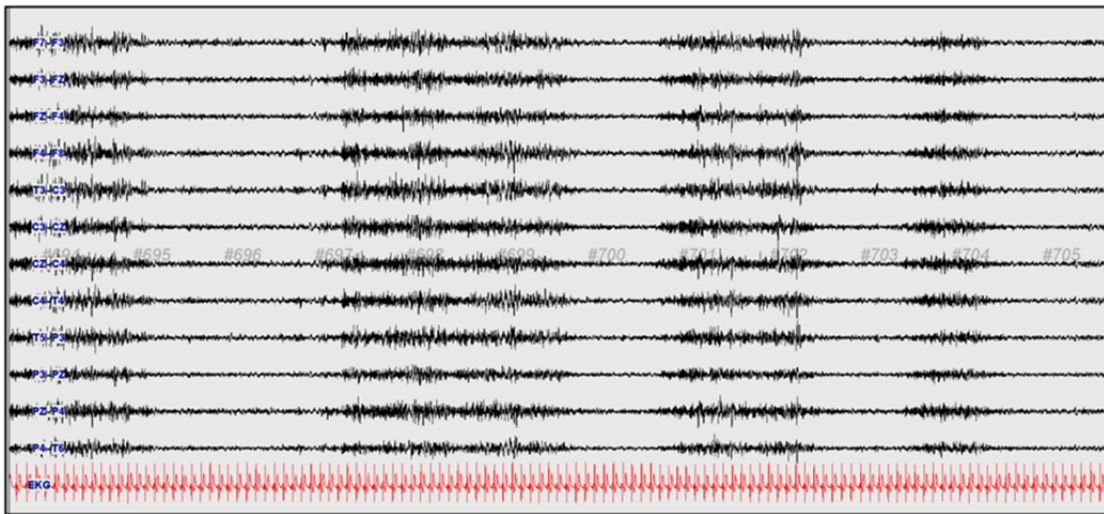
10-15 arası sınır kabul edilebilir, 15 ve üzeri genellikle artmış bioelektriksel aktivite olarak tanımlanır ki bu uyku “fragmantasyonu” ile ilişkili kabul edilmektedir.⁴⁹

2.7.4. Siklik Alternan Patern

Uyku analizlerinde uyanma reaksiyonlarından daha kompleks, geçici *fazik* ve bunu takip eden görece *inhibe* olmuş elektrokortikal aktivitelerin , tekrarlayıcı bir şekilde *periyodisiter* gösterdiği görülmüştür (Şekil 2). Fizyolojik NREM uykusu içerisinde görülen bu ritim, ilk kez 1985’de Terzano tarafından “Siklik Alternan Patern (SAP)” olarak tanımlanmıştır.⁵⁰

Terzano ve ark. 20-30 yaş arası (ortalama 24) toplam 10 (5 erkek ve 5 kadın) sağlıklı gönüllülerde 328 SAP sekansı değerlendirmiş, SAP sikluslarının %83’ünün 10-60 saniye kadar sürdüğünü, ortalama siklus uzunluğunun 40 sn olduğunu saptamıştır.⁵⁰ Bu veriler ile siklik alternan paternin, fizyolojik NREM uykusunda görülen periyodik EEG aktivitesi olduğunu; arka plan EEG aktivitesinden farklı olan ve 1 dakika kadar aralıklarla tekrarlayan geçici elektrokortikal olay dizileri ile karakterize fizyolojik değişkenlik olduğu vurgulanmıştır.⁵¹

Siklik alternan paternin, uyku instabilitesini ve/veya uyku bozukluğunu gösterebileceği düşünülmüş, bazı patofizyolojik durumlarla da ilişkilendirilmiştir.⁵² Terzano ve ark.⁵⁰ tarafından standart parametrelerle kayıtlama ve skora yapılabilmesi için bu kriterleri içeren bir atlas geliştirilmiştir.⁵³



Şekil 2. Aktif ve inhibe dönemler⁵⁴

Siklik alternan patern aktivitesi, EEG’de amplitüd potansiyellerinde belirgin artış ile birlikte, zemin aktivitesinden açık bir şekilde ayrılan, fazik olayların görüldüğü, bir A fazı (senkron; yavaş, hızlı veya karışık aktiviteler) ve bunu izleyen, desenkron bir aktivite olan bir B (göreceli stabil) fazından oluşmaktadır.⁵³ A fazı ve B fazı süre sınırı 2 saniye ile 60 saniye arasındadır. A fazı ve takip eden B fazına birlikte bir SAP siklüsü olarak adlandırılır. Birbirini izleyen bu iki fazın en az 2 kez bir araya gelmesiyle bir SAP sekansı oluşur. SAP sekansı içerisindeki siklüs sayısının bir üst limiti yoktur. Non-SAP tanımı ise; SAP kriterlerini karşılamayan, SAP siklüslerinin/sekanslarının oluşmadığı bölümdür.

A fazını oluşturan fazik ritimler

- Delta aktivite boşalımları
- Verteks keskin aktiviteleri
- K-Kompleksleri, içcikli veya içciksiz
- Polifazik boşalımlar
- K-Alfa
- İntermittan Alfa
- EEG biyoelektriksel uyanma reaksiyonları

2.7.4.1. Siklik Alternan Patern Skorlama Kriterleri

2.7.4.1.1. SAP sekansının başlangıcı ve bitişi için gereklilikler

Bir SAP sekansı ardarda gelen bir dizi SAP siklüsünden oluşur. Bir SAP siklüsü; 1 adet faz A ve 1 adet faz B’yi içer. Tüm SAP sekansları A fazı ile başladı ve B fazıyla biter. SAP’ların A ve B fazları, minimum 2 saniye, maksimum 60 saniye süre kabul edilir.

2.7.4.1.2. Non-SAP tanımı

60 saniyeden fazla süre ile SAP olmaması non-SAP olarak skorlanır. İzole A fazı (en yakın önceki veya sonraki A fazı 60 saniyeden fazla olan), non-SAP olarak skorlanır. Yine bir SAP sekansını sonlandıran A fazı, non-SAP olarak skorlanır.

2.7.4.1.3. SAP sekansı oluşması için gereken minimum kriter

Toplam süre olarak bir SAP sekansının herhangi bir üst limiti yoktur. Ancak 1 SAP sekansı denilebilmesi için en az 2 SAP siklüsünün bir araya gelmesi gerekmektedir. Sonuç olarak minimum bir SAP sekansı; üç ardışık faz A, ve aralarında birer faz B (toplam iki) (<60 sn) ve üçüncü faz A, ardından SAP olmayan bir aralık (>60 sn) gelişmesiyle kabul edilir.

2.7.4.1.4. Genel Kural

Bir faz A'nın, bir SAP sekansında skorlanması için, ondan önce gelen veya ondan sonra gelen A fazıyla arasında 2-60 saniye süre olmalıdır. SAP sekans öncesi non-SAP olmalıdır. Ancak burada 3 istisna mevcut olarak belirlenmiştir. Bunlar (1) NREM uykuda ortaya çıkan ilk SAP sekansından önce, (2) uykudan uyanmaya geçişten sonra, (3) REM'den NREM uykuya geçişten sonra, zamansal sınırlama yoktur olarak belirlenmiştir.

2.7.4.1.5. Evre Değişikliği

Bir SAP sekansı, NREM uykusu sırasında uyku evre değişikliği olması durumunda SAP skarlama kriterlerini karşılanmaya devam ediyorsa, SAP skorlanmasına devam edilir. Bir SAP sekansı farklı uyku evrelerini içerebilir.

2.7.4.1.6. REM Uykusu

Bazı patolojik durumlar dışında REM uykusunda SAP görülmez. SAP sekansı normal koşullarda REM uykusuna girmeden hemen önce sonlanır.

2.7.4.1.7. Vücut Hareketleri

Vücut hareketleri bir SAP dizisini tetikleyebilir veya kesintiye uğratabilir. 2–60 sn zaman aralığında bir veya daha fazla A fazına bağlı vücut hareketleri, diğer puanlama kriterleri karşılanırsa SAP sekansına dahil edilebilir.

2.7.4.1.8. SAP A sınırları ve amplitüd limitleri

Faz A'yı başlatan fazik aktiviteler, zemin voltajından 1/3 daha yüksek olmalıdır (Bu voltaj bir faz A'nın başlangıcından önceki 2 saniye ve bitişten 2 saniye sonraya göre

Bir faz A veya bir faz B'nin minimum süresi 2 saniyedir. Ardışık iki faz As, <2 sn'lik bir aralıkla ayrılırsa, tek bir faz A olarak birleştirilir. ≥ 2 sn'lik bir aralıkla ayrılırlarsa, bağımsız olaylar olarak puanlanırlar.

Üç alt tipe ayrılmıştır. Tüm A fazı içerisindeki senkronizasyon – desenkronizasyon oranına göre yapılmaktadır.



Şekil 3. Siklik alternan patern ve A subtipleri senkronizasyon süreleri

2.7.4.2. Siklik Alternan Patern ve İlişkili Durumlar

Sağlıklı kişilerde Terzano ve ark. tarafından ilk 3 uyku sikluslarındaki SAP A1, A2, A3 süre ve dağılımları incelenmiş, uykunun dinamik organizasyonu içerisinde yavaş (A1) ve hızlı (A2-A3) fazik aktivitelerinin uyku siklusunun yükselen ve azalan fazları içerisinde, istatistiksel olarak anlamlı dağılımlar sergiledikleri görülmüştür.⁵⁵ Yapılan spektral analiz ve vizüel SAP skorlaması karşılaştırmasında, yavaş ritmik osilasyonlarla SAP siklüs sayısı arasında paralel ilişki bulunmuştur.⁵⁶ Bulgular siklik alternan paternin, uykunun düzenleyici mekanizmalarında görev alan süreçlerin bir yansıması olabileceğini düşünülmüştür.^{52,57}

2.7.4.2.1. Siklik Alternan Patern ve Yaş

Sağlıklı gönüllülerde yapılan ilk çalışmada genç erişkinlerde ortalama SAP oranı %23 saptanmıştır.⁵⁰

Toplam 40 sağlıklı, farklı yaş gruplarından oluşan olgularda SAP oranları; adölesanlarda (10-19 yaş) % 43,4; genç erişkinlerde (20-39 yaş) % 31,9; orta yaşlılarda (40-59 yaş) % 37,5; yaşlılarda (>60 yaş) % 55,3 saptanmıştır. SAP hızının yaşla “U” şeklinde dağılım gösterdiği belirlenmiştir.⁵⁸

2.7.4.2.2. Siklik Alternan Patern ve Diğer Hastalıklar

SAP uykunun fizyolojik bir komponenti olduğu görüşünün yanında, SAP; farklı tipteki eksternal (işitsel, termal, taktıl vb.) uyarılara karşı da oluşabilmektedir.⁵⁷ Bu nedenle diğer nörolojik ve sistemik hastalıklarda nasıl değiştiği ve etkisi araştırılmıştır. Siklik alternan paternin sesli stimülasyon⁵⁹, psikofizyolojik ve paradoksik insomnia durumlarında^{60,61} obstrüktif uyku apne sendromu,⁶² periyodik bacak hareket bozukluğu⁶³ tanılı hastalarda arttığı saptanmıştır.⁵⁷

Narkolepsi^{64,65} hastalarda, OUAS’lı hastalarda CPAP tedavisi sonrasında⁶⁶ ve multisistem atrofi hastalarda⁶⁷ ve bazı ilaç kullanımı sonrası^{61,68} SAP oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir.⁵⁷

Retrospektif bir çalışmada, ağır primer horlamalı olgular ile OUAS’lı hastalar karşılaştırıldığında, uyku mikroyapısı ve günlük aşırı uykululukları incelenmiş, gündüz uykululuk subjektif ölçütlerinin, EEG’deki arousal sayıları ve sıklıkları ile korele olduğu görülmüştür.⁶⁹

2.7.4.2.3. Siklik Alternan Patern ve Epilepsi

Primer jeneralize özellikte epilepsili hastalarda yapılan SAP analizlerinde, interiktal diken ve dalga özelliğindeki epileptik boşalımının, SAP'ın özellikle A fazı ile (özellikle de EEG senkronizasyonun en fazla olduğu A1 alt tipi) yakından ilişkili olduğu gösterilmiş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptiklerde SAP oranının daha yüksek olduğu ve interiktal deşarj içeren SAP sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu aktivitelerin sıklıkla SAP içerisinde görüldüğü tespit edilmiştir.^{70,71}

Fokal lezyonel epilepsili hastalarda, epileptik deşarjların, jeneralize epilepsilerdeki deşarjlara benzer şekilde SAP'ın özellikle A fazı ile ilişkili olduğu bildirilmiş, bu aktivitelerin ve sonradan jeneralize hale dönen epileptik aktivitelerin, SAP sekansları içerisinde ve A fazında daha fazla olduğu görülmüştür.⁷²

2.8. Epilepsi

Nöbetler, kortikal nöronların aşırı hipersenkronize boşalımını sonucu oluşan geçici semptomlar ve/veya belirtilerini içeren olaylardır.⁷³ Epilepsi nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir beyin hastalığıdır.⁷² “Epilepsi” kelime kökeni, Yunanca bir kelime olan “epilambanein” kelimesinden gelmektedir. Kelime Yunanca’da **epi-** “üzerinde” **-lambánein** “tutulma” (ilerde bu kelime de **leps-**’e dönüşmüş), kelimelerinin birleşmesiyle bir araya gelmiş, “kriz”, “atak geçirme” anlamında kullanılmaktadır.⁷⁴

Tarihteki en eski yazılı epilepsi tasviri, Edwin Smith papirüslerinde (Edwin Smith’in Mısırlı “Mustafa Ağa” isimli tüccardan aldığı, milattan önce 3000 yıl öncesine uzanan hiyeroglif yazılarının bulunduğu papirüsler), kafa travması sonrası hemiparezik bir hastada gelişen anormal hareketlerinin tasviriyle dokümente edilmiştir.⁷⁴ 19. yüzyıla kadar nöbetler ve epilepsi tanımları üzerinde objektif verilerden çok inanışlar etkili olmuştur. Modern tıbbın gelişmeye başlamasıyla birlikte epilepsi üzerinde nesnel veriler elde edilmeye çalışılmıştır.

Epilepsi ve sınıflandırılması hakkında geçmişten günümüze farklı tanımlamalar ve kriterler kullanılmıştır. 2014’de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği, (UESD)(*ILAE - International League Against Epilepsy*) epilepsiyi; 24 saatten fazla aralıklarla en az 2 tetiklenmemiş nöbet veya 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin klinik, elektroensefalografik ve nörogörüntüleme ile yüksek (>%60) olduğunun

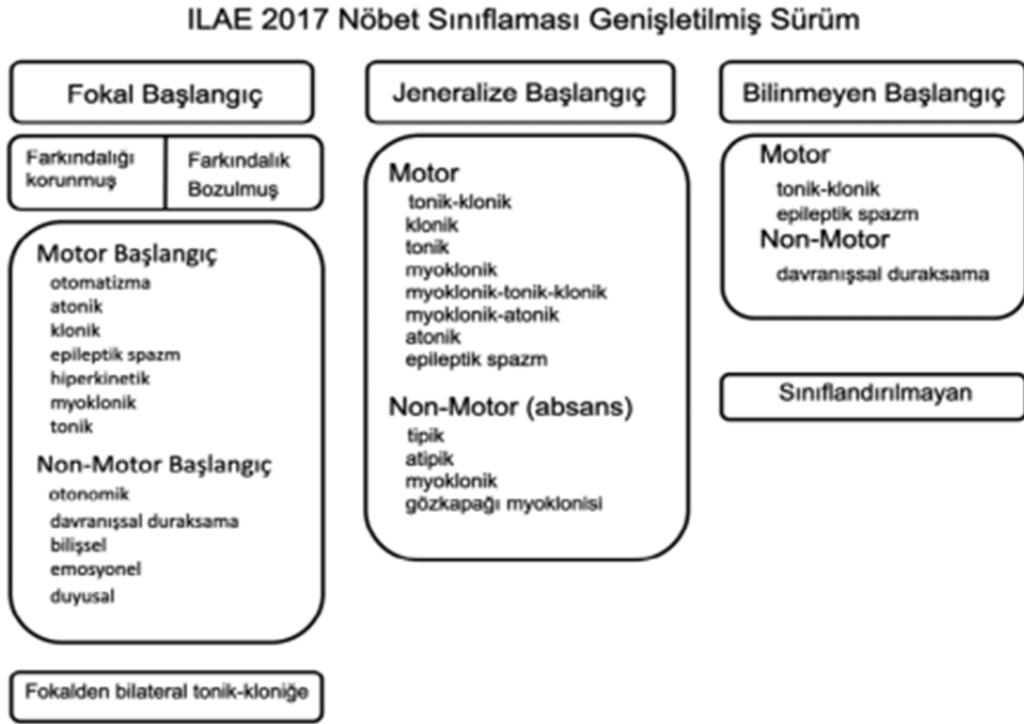
belirlendiği tek nöbet veya epilepsi sendromunun varlığının gösterildiği bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır.^{75,76}

2.9. Nöbet Sınıflandırması

Nöbet sınıflandırılması nöbet sırasında oluşan belirti ve bulguların tarifi ile yapılmaktadır. Sınıflandırma iletişim ve tanısal amaçlar için önemli olduğu gibi, uygun tedavinin sağlanabilmesi için verilecek ilaçların seçilmesinde önemlidir. Sınıflandırma belirli nöbet tiplerinin tanılanması, tedaviye yanıt ve prognozun belirlenmesini sağlaması ve ortak dil ile ifade edilmesi amaçlanmıştır.^{77,78}

Güncel UESD (2017)⁷⁸ revizyonunda nöbet klasifikasyonu, jeneralize başlangıçlı, fokal başlangıçlı veya bilinmeyen başlangıçlı şekilde düzenlenmiştir. En son revizyon, fokal nöbet tanımını: "bir hemisferle sınırlı ağlardan kaynaklanan" ayrı ayrı lokalize veya daha geniş bir alana dağılması ve muhtemelen subkortikal yapılardan kaynaklanan olarak güncellenmiştir.^{77,78} Fokal nöbetleri sınıflandırılırken, başlangıçtaki ilk klinik bulgu önemlidir. Böylelikle fokal nöbetler, bu başlıklar altında motor ve non-motor veya mümkünse spesifik başlangıç belirti veya semptomu ile sınıflandırılabilir.⁷⁸

Jeneralize nöbetler, tüm korteksi içermesi gerekmeyen, "bir noktada başlayan ve hızla birbirine bağlanan, iki taraflı olarak dağılan ağlar" olarak tanımlanmıştır. Jeneralize terimi, başlangıcından beri jeneralize olan nöbetler için kullanılmıştır.⁷⁸



Şekil 4. UESD 2017 nöbet sınıflaması genişletilmiş sürüm ⁷⁹

2.9.1. Fokal Nöbet Tipleri

2.9.1.1. Fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetler

Fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetler, farkındalığın nöbet boyunca tamamen yerinde olduğu nöbetlerdir. ⁷⁸ Auralar, fokal farkındalığın korunduğu saf subjektif nöbetlerdir. ⁸⁰ Fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetlerin ilk başlangıç anı iktal deşarj sırasında etkilenen beyin bölgesine bağlı bulgular verir. Ancak elektriksel nöbet aktivitesinin ilk olarak, klinik herhangi bir bulguya sebebiyet vermeyecek beyindeki sessiz bir alandan köken alabileceği ve diğer alanlara yayılabileceği unutulmamalıdır. Yine de farkındalığın korunduğu nöbetler ve auraların lokalize edici ve lateralizasyon verici değeri olabilir. Somatosensöryel auralar, görsel auralar ve işitsel auralar epileptojenik alanı saptamada kullanışlı olabilir. Auralar tipik olarak kısadır ve saniyeler-dakikalar sürer. Bazı hastalar nöbetlerden birkaç saat veya birkaç gün önce nöbetin geleceğini hissettikleri bir prodrom dönemi tanımlayabilmektedirler. Prodrom auradan farklı bir antite olarak değerlendirilir. ⁸⁰

2.9.1.2. Fokal başlangıçlı farkındalığın olmadığı nöbetler

Fokal başlangıçlı farkındalığın olmadığı nöbetler, nöbetin herhangi bir aşamasında farkındalıkta bozulmanın olduğu nöbetlerdir.⁷⁸ Bilinçte etkilenme bazen minimal olabilir. Etkilenme hafif konfüzyon, yavaşlamış yanıtlar şeklinde görülebilir. Bazı hastalar olayları bir miktar hatırlayabilir, bir kısmında total amnezi olabilir. Aura ile başlayabilir veya farkındalık kaybıyla başlayabilir. Bozulmuş farkındalık nöbetleri herhangi bir lobdan kaynaklanabilir, ancak en yaygın olarak temporal lobdan kaynaklanır; frontal lob, nöbet kaynaklı ikinci en yaygın bölgedir. Bu tür nöbetlerde en sık nöbet tipi otomatizmadır.⁸⁰ Fokal nöbetler erişkinde en sık görülen nöbetlerdir. Fokal nöbetler arasında da en sık fokal başlangıçlı farkındalığın olmadığı görülür ve tüm epilepsili hastaların %36'sında kapsar.^{81,82}

2.9.1.3. Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik yayılım gösteren nöbetler

Bu nöbetler farkındalığın korunduğu veya etkilendiği şekilde başlayabilir.⁸⁰ Bilateral tonik klonik aktiviteye geçiş, genellikle nöbetin başladığı hemisferin karşısına versif baş dönmesi ve tonik klonik motor aktivite ile ilerler. Bilateral tonik faz asimetrik olabilir. Örneğin bir tarafta fleksiyon bir tarafta ekstansiyon şeklinde olabilir. Bu, “4 postürü” olarak adlandırılmıştır.⁸³ Klonik fazda da asimetri ve asenkroni görülebilir ve bu bir tarafa doğru kafa jerki ile sonuçlanabilir.⁸⁴

Klonik faz aktivitesinin frekansı zamanla azalır, sonrasında jerkler arasındaki intervaller uzar. Motor aktivite bittikten sonra kişi kas tonüsü genellikle gevşer hırıltılı solunum ile sonlanır. Kişinin kendine geliş sürecinde değişik seviyelerde ajitasyon ya da konfüzyonel amorf davranışlar görülebilir. Düzelme hızı ağır ve uzun süren nöbetlerde bu daha yavaş beklenir.⁸⁰

2.9.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, jeneralize absans, jeneralize miyoklonik, jeneralize klonik, jeneralize tonik, epileptik spazmlar, jeneralize tonik-klonik, jeneralize atonik olarak sınıflandırılır. Jeneralize nöbetlerin görüldükleri spesifik yaş aralıklarında, EEG özelliklerinde (örn. tipik absans nöbetlerinde görülen 2,5-4 Hz diken dalga aktiviteleri gibi.), semiyolojik özelliklerinde ve tedavilerinde farklılıkları bulunabilmektedir.⁸⁰

2.9.3. Epilepsi Sendromları

Epilepsi sendromları “genellikle belirli etiyolojik bulgularla (yapısal, genetik, metabolik, bağışıklık ve enfeksiyöz) desteklenen karakteristik bir klinik ve spesifik EEG özellikleri kümesi” olarak tanımlanır. Epilepsili bir bireyde bir sendromun teşhisi sıklıkla prognostik ve tedavi süreçlerini belirleme yönünden önemlidir. Sendromlar genellikle yaşa bağlı klinik bulgular ve sendroma özgü komorbiditelere sahiptir.⁸⁵

2022 yılında UESD epilepsi sendromlarını ana başlık olarak başlangıç yaşı dönemlerine göre sınıflandırmıştır.⁸⁵ Bunlar yenidoğan ve bebeklik çağı başlangıçlı, çocukluk çağı başlangıçlı, değişken yaşta başlangıçlı ve idiyopatik jeneralize epilepsi sendromları olarak gruplandırılmıştır.⁶²

2.10. Fokal Başlangıçlı Nöbetlerde Bulgular ve Lokalizasyon İlişkili Genel Özellikleri

Fokal başlangıçlı nöbetlerin ve aktivitelerin nöroanatomik dağılımını ve mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek için yapılmış bazı tanımlar mevcuttur.⁸⁶

Semptomatojenik bölge, epileptiform bir deşarj tarafından tetiklendiğinde, ilk nöbet semptomlarını üreten kortikal bölge; genellikle eloquent korteksin bir bölgesi olup, epileptojenik bölge dışında olabilir. Nöbet başlangıç bölgesi; Klinik nöbetlerin orjin aldığı kortikal bölgedir. Epileptojenik bölge, nöbetleri üreten kortikal bölge, nöbet başlangıç bölgesi ve epileptojenik lezyondan daha büyük olabilir.⁸⁶

Fokal başlangıçlı nöbetlerde, iktal aktivitenin başlangıç ve yayıldığı lokalizasyonlara göre belirli klinik bulgular ortaya çıkar. İlk ortaya çıkan klinik özellikler, iktal aktivitenin erken ve hızlı yayılmasına bağlı oluşabilir ve bu nedenle “epileptojenik bölge” ve “nöbet başlangıç bölgesini” net olarak göstermeyebilir. Örneğin “epileptojenik bölge” klinik olarak sessiz bir kortikal bölge olabilir, iktal aktivitenin hızlı bir yayılımı sonucunda, başka bir bölgede bulunan “nöbet başlangıç bölgesinde” klinik nöbete neden olabilir.

Nöbet üreten bölgenin nöroanatomik olarak belirlenmesi, nöbet semiyolojisinin dikkatli bir anamnez ve video-EEG ile tanımlanmasına ve MRG, fMRG, FDG-PET gibi nörogörüntüleme yöntemleri veya invaziv intrakraniyal EEG kayıtları gibi çeşitli nörogörüntüleme yöntemleri ile sağlanabilir.^{86,87}

Temporal lob nöbetleri, fokal nöbetler içinde en sık görülen tiptir. Temporal lob nöbetlerinde prodromal bulgular ve aura preiktal dönemde sık görülür. Nöbet sırasında ise çeşitli derecelerde bilinç etkilenmesi, amnezi, istemsiz stereotipik motor hareketler, otomatizmalar olabilir. ^{87,88}

Temporal lob nöbetleri anatomik lokalizasyonlarına göre alt gruplara ayrılabilir bunlar; meziyal temporal lob (daha sık), lateral/neokortikal temporal veya temporal *pole* kaynaklı olabilir. ⁸⁸

Meziyal temporal lob nöbetlerinde bulgular yükselen epigastrik his şeklinde aura (en sık aura tipi) ⁸⁰, korku ya da üzüntü gibi duygusal fenomenler, deja vu, jamais vu, oral otomatizmalar (çiğneme, yanak ısırma vb.), otonom bulgular (amigdala etkilenmesi ile) ve özellikle elleri etkileyen motor otomatizmalar olabilir. ⁸⁸ Lateral temporal lob nöbetlerindeki bulgular işitsel (Heschl girusu etkilenmesiyle), vestibuler ve kompleks vizuel halüsinasyonlar, afazi, fokal duysal – motor fenomenlerdir. ⁸⁷ Meziyal temporal lob nöbetlerine göre oroalimenter otomatizmalar daha az sıklıktadır. ⁸⁰ Temporal *pole* kaynaklı nöbetlerde ise erken bilinç yitimi daha ön plandadır. ⁸⁸

Frontal lob kaynaklı nöbetler, temporal lob nöbetlerinden sonra fokal epilepsi ikinci sık görülen gruptur. ⁸⁹ Nöbetler primer motor korteks, suplementer motor alan, frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral (premotor) korteks kaynaklı olabilir. Diğer kortikal bölgeler ile artmış bağlantıları nedeniyle iktal yayılım hızlı olabilir. ⁸⁸

Frontal lob nöbetlerinin kliniği etkilenen bölgelere çok çeşitli olabilir ancak bazı tipik özellikleri olanları mevcuttur. FLE genellikle ani başlangıçlı, sık ve kümeler halinde meydana gelir, gece ve uykuda temporal nöbetlere göre daha sık olma eğilimi gösterir. Bilincin korunması özellikle kısa ve frontal lob dışına yayılım göstermeyen nöbetlerde beklenir. Bilincin açık olduğu ancak hastanın konuşmadığı ataklar olabilir ve psikojenik nonepileptik nöbetlerle karışabilir. ⁹⁰

Amaçlı görünen, tuhaf, daha karmaşık hipermotor hareketler (yataktan atlama, pedal çevirme vb.), çılgılık atma, gülme, konuşmanın aniden durması, yüz ve/veya unilateral ekstremitelerde fokal klonik kasılma, asimetrik bilateral tonik postürde kasılma, baş ve gözde versif hareket frontal lob nöbetlerinde sık görülür. ⁹⁰

Örneğin, primer motor korteksin etkilendiği nöbetlerde iktal aktivitenin motor homunculustaki yayılımı ile kontralateral, tek taraflı çoğunlukla klonik ve "*Jacksonian march*" olarak adlandırılan fenomen görülebilir. ⁸⁰ Suplementer motor korteks kaynaklı

klirik nöbetlerde ise başlangıç hemisferinin karşı tarafındaki üst ekstremitede ekstansiyon ve aynı taraftaki üst ekstremitede fleksiyon gözlenebilir, bu postür "Eskrimci postürü" olarak bilinir.⁸⁸

Oksipital lob kaynaklı nöbetler, her zaman olmamakla birlikte, genellikle nöbet belirtileri görsel semptomları içerir. Temel görsel nöbetler, negatif (skotoma, hemianopsi, amorozis) veya daha yaygın olarak pozitif (kıvılcımlar veya flaşlar vb.) olabilen kısa süreli görsel belirtilerle karakterizedir.⁹¹ Boyut (makropsi, mikropsi), şekil (metamorfopsi) ve renk (diskromatopsi) dahil olmak üzere görsel bozulmalar da meydana gelebilir.⁹² Nöbetler primer visüel korteks, vizüel asosiasyon alanları ve parietooksipital juntion etkilenmesine bağlı olarak farklılıklar gösterir.⁸⁸

Parietal lob kaynaklı nöbetler, epilepsili hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır.⁸⁸ Nöbetler genelde pozitif (r. karıncalanma, elektriklenme) ya da negatif fenomenler (r. Vücudun bir kısmının yokluğu hissi, asomotagnozi) içeren duysal özelliklerdedir. Nöbetler primer duysal korteks veya parietal asosiasyon alanları kaynaklı olabilir.⁹¹ Skalp EEG sıklıkla lokalizasyon vermez.⁹³

2.11. Epilepsi ve Uyku

Eski ağlardan beri uyku ve epilepsi arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Aristoteles (M 384 – M 322) "Uyku ve Uykusuzluk zerine" isimli eserinde "...Uyku epilepsi gibi, bir bakıma bir tür nöbettir. Buna göre, birçok kişide hastalık başlangıcı uyku sırasında meydana gelir..." demiştir.^{7-9,94}

Uyku ile epilepsi arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur.⁴ Uyku epilepsiyi tetikler, epilepsi de uykuyu etkiler. Uyku, epileptik deşarjları arttırır ve epileptik deşarjlar tekrarlayan *biyoelektriksel uyanıklığa* ve *uyku fragmentasyonuna* neden olur. Uykunun fragmente olması, gün içerisinde aşırı uykululuğa neden olarak epileptiform deşarjları ve nöbetlerin tekrarlamasını tetikler, çift yönlü bu etkileşim, kısır bir döngü şeklinde devam eder.⁴ Uyku evresine göre epileptiform aktiviteler aktive olmaya veya inhibe olmaya eğilimlidir.⁹⁴

2.11.1. Uyku ile İlişkili Epilepsiler

Uykunun sirkadiyen ritmi gibi, ve beyin elektriksek aktivitesinin döngüsel özelliği vardır. Bu döngüler içinde, ritmik aktivitelerdeki farklılıklar, nöbet çeşitlerinin

özellikle belirli uyku dönemlerinde ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.^{95,96} Tüm epilepsili hastaların yüzde 30'unda nöbetler uyku sırasında görülebilmektedir.⁴¹⁹⁵ Frontal ve temporal lob kökenli nöbetleri olan hastaların nöbetlerinin %20'sinin uyku sırasında meydana geldiği gösterilmiştir. Bu oran özellikle frontal lob nöbetli hastalarda % 60'lara kadar çıkabilmektedir.^{97-99,100}

Tüm epilepsi hastaları arasında uyku ilişkili nöbetler %10-%15 arasında bildirilmişken^{101, 102,103} pür uykuda gözlenen nöbetler yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir.^{102,104}

Uyku ilişkileri epilepsi sendromları içinde; çocukluk çağının benign sentrotemporal dikenli epilepsisi, Panayiotopoulus sendromu, uyku ilişkili hipermotor epilepsi, Lennox Gastaut Sendromu (LGS), Landau Kleffner sendromu (LKS), çocuklarda yavaş uykuda sürekli diken dalga ile giden epilepsi sendromu, West Sendromu, juvenil myoklonik epilepsi (JME) ve tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi sendromları bulunmaktadır.¹⁰¹

“Pür uyku epilepsilerinin” hemen hepsi fokaldır ve bunlar arasında, çocukluk çağının bening fokal epilepsileri (kendini kısıtlayan sentrotemporal dikenlerle giden epilepsi, kendini kısıtlayan otonomik nöbetlerle giden epilepsi), uyku ilişkili hiperkinetik nöbetler bulunmaktadır.¹⁰¹

Bazı nöbet türlerinde nöbetler uyku ve uyanıklıkta görülse de epileptik aktiviteler özellikle uyku sırasında ortaya çıkar; LGS, LKS, yavaş dalga uykunda sürekli diken dalga ile giden epilepsi, West Sendromu'dur.

Juvenil myoklonik epilepside ise nöbetler uyandıktan hemen sonra görülür. Uyku deprivasyonu nöbet sıklığı artırır.¹⁰¹ Uyku deprivasyonu; juvenil myoklonik epilepsi ve yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepside nöbetlerin tetiklenmesi ile sonuçlanır.¹⁰⁵ JME'de ve yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepside, uykuda jeneralize diken-dalga veya çoklu diken-dalga aktiviteleri (3-5.5 Hz) gözlenebilir ve uyku deprivasyonu bu aktivitelerde artış gözlenir.¹⁰⁵

Landau Kleffner sendromu, yeni sınıflandırmada, çocukluk çağı başlangıçlı epilepsi sendromlarından, “uykuda diken-dalga aktivitesi ile giden gelişimsel epileptik ensefalopati” ve “uykuda diken-dalga aktivitesi ile giden epileptik ensefalopati” tiplerinin bir alt sınıfı olarak değerlendirilmektedir.¹⁰⁶ Gelişimsel epileptik ensefalopati spektrum bozukluklarında uykuda EEG'de neredeyse her an “devamlı diken-dalga

aktivitesi” görülür ve epileptik ensefalopati, kognitif, davranışsal problemler ve konuşma bozuklukları, afazi, işitsel agnozi eşlik edebilmektedir.¹⁰⁶

Eski adıyla “benign rolandik epilepsi” (yeni adıyla kendini kısıtlayan sentrotemporal dikenlerle giden epilepsi) erken çocukluk çağında başlar, nöbetler fokal tonik veya klonik aktivite şeklinde boğaz, dil ve yüzün alt yarısında görülür ve bazen jeneralize tonik klonik şekilde görülebilir. EEG’de zemin ritmi normal sınırlarda olup, uykuya giriş ve uykuda büyük amplitüdümlü sentrotemporal keskin ve yavaş dalga kompleksleri gözlenir. Hastaların büyüme gelişmesi normaldir. Nöbetler genellikle puberte döneminde kendini sınırlar.¹⁰⁶

Panayiotopoulos sendromu veya erken başlangıçlı benign oksipital epilepsi (yeni adıyla kendini kısıtlayan otonomik nöbetlerle giden epilepsi) genellikle $>200 \mu V$ ’dan yüksek amplitüdümlü tipik olarak uykuda aktive olan, değişken lokalizasyonlarda olabilen fokal diken aktiviteler görülür.¹⁰⁶ Nöbetlerde öğürme, kusma daha sık görülmekle birlikte, flushing, karın ağrısı, pupiller ve kardiyorespiratuar değişiklikler görülebilir. Ortalama 3 yıl içerisinde kendisini sınırlar.¹⁰⁶

Lennox-Gastaut Sendromunda, tonik nöbetler sıklıkla görülür, EEG’de yavaşlamış zemin aktivitesi ve frontal bölgede daha baskın yavaş diken-dalgalar ($<2,5$ Hz) ve uyku EEG’sinde paroksizmal hızlı aktivite tipiktir.¹⁰⁷

Uyku ilişkili hipermotor (hiperkinetik) epilepsi (SHE)¹⁰⁸, farklı yaşlarda başlayabilen epilepsi sendromları arasında, eski adıyla otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisidir. Genellikle 2. dekatta başlar, nöbetler uyku sırasında ve kümeler şeklinde görülen, kısa süreli hiperkinetik veya asimetrik tonik/distonik motor nöbetlerle seklindedir. EEG’de interiktal dönemde, zemin ritmi normal sınırlardadır, fokal, özellikle frontal epileptiform anormallik görülebilir. Özellikle Kanada’da bir ailede belirlendikten sonra genetik yüküğü üzerinde durulmuş ve şimdiye kadar; CHRNA4, CHRNA2, CHRNA2, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3, PRIMA1 gibi genlerle ilişkisi bildirilmiştir. Nöbetler tüm hastaların %27-%45’inde hayatlarının herhangi bir döneminde uyanık durumdayken de görülebildiği gösterilmiştir.¹⁰⁸ Genetik geçişli ailesel formunun penetransı %70’tir. Ancak sporadik olarak da görülebilmektedir.¹⁰⁹ Uyku ilişkili hipermotor epilepsi görülme prevalansı minimum 1,8/100.000 olup, dirençli fokal epilepsili hastaların %10’unu oluşturdukları tahmin edilmektedir.¹¹⁰

2.11.2. Fokal Başlangıçlı Epilepsilerin Uyku – Uyanıklık İlişkisi

Herman ve ark. parsiyel epilepsi hastalarında nöbetlerinin, yüzeysel NREM uyku sırasında daha sık görülürken, hiçbirinin REM uyku döneminde başlamadığı gösterilmiştir.^{97,99} Evre olarak nöbetler, NREM 2’de (%68), NREM 1’e göre (%23), daha sık izlenmiştir.

Frontal lob epilepsilerinde nöbetler tipik olarak uykuda ve çoğu zaman NREM’de izlenir.^{9,98,111,112} Bu nöbetlerin çoğunluğunun NREM 1 ve NREM 2 uyku döneminde gözlemlendiği ve hemen hiçbirinin REM döneminde ortaya çıkmadığı raporlanmıştır.^{9,113} Frontal lob nöbetleri, temporal lob nöbetlerine göre daha sık bir şekilde uyku sırasında gözlenir.^{98,111,112} Bir çalışmada temporal lob nöbetlerinin %19’u, ekstraparalel lob nöbetlerinin ise %41’i uyku sırasında gözlemlendiği raporlanmıştır.¹¹⁴ Narang ve ark. uyanıklık sırasında temporal lob nöbetlerinin %77,7, ekstraparalel lob nöbetlerinin ise % 65 oranında görüldüğü bildirmişlerdir ($p<0,0001$).¹¹⁵ Temporal lob nöbetleri kendi içinde; lateral temporal lob nöbetleri, mezial temporal lob nöbetlerine göre (sırasıyla % 88,6 vs %75,5) ($p<0,0003$) uykuda daha sık görülmüştür.¹¹⁵ Uykuda kaynaklanan temporal lob nöbetlerinin çoğu uyanma reaksiyonu sonrasında sıklıkla 1 dakika içinde görülürken, ekstraparalel lob nöbetlerin öncesinde ise uyanma reaksiyonu görülmeyebileceği bildirilmiştir.^{9,114}

Nöbetlerin zamansal dağılımı konusunda; oksipital lob kaynaklı nöbetleri; sıklığının saat 16:00-19:00 arasında, parietal lob kaynaklı nöbetlerin saat 04:00-07:00 arasında, frontal lob kaynaklı nöbetlerin 04:00-07:00 saatleri arasında, mezial temporal lob nöbetlerinin saat 16:00-19:00 arasında, ikinci pikinin ise 07:00-10:00 arasında olduğu raporlanmıştır. Neokortikal temporal lob epilepsili hastaların ise nöbet görülme piklerinin mezial temporal lob nöbetlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹¹⁶

Temporal lob epilepsili hastaların uykuda görülen nöbetleri sekonder jeneralizasyona eğilimlidir.⁹ Diğer nöbet tiplerinde de sekonder jeneralizasyon uykuda uyanıklığa göre daha sık olmaktadır. Ancak frontal lob nöbetlerinin daha sık fokal kalma eğilimi vardır.¹¹⁴

Bir meta-analize fokal nöbetlerin, N1 uykusunda 87 kat, N2 uykusunda 68 kat ve N3 uykusunda uyanıklığa göre 51 kat daha yüksek sıklıkla ortaya çıktığı saptanmıştır.¹¹⁷ REM uykusu, ortalama 7,83 kat daha az fokal nöbet, 3,25 kat daha az

jeneralize nöbet ve 1,11 kat daha az fokal interiktal deşarj ile uyanıklığa kıyasla ek bir koruyucu etkiye sahipti.¹¹⁷

Epilepsi hastalarında nöbetlerde, günlük, haftalık, aylık hatta yıllık sirkadiyen ritimlerde ortaya çıkabilir. Yine bir meta-analizde (n:1,118) hastaların %14-%22'sinin nöbetlerinin 3 haftadan uzun sıklıslarla, %7-%21 hastanın nöbetlerinin haftalık sıklıslara sahip olduğu raporlanmıştır.¹¹⁸

2.11.3. Uykunun Fokal ve Jeneralize Başlangıçlı Epilepsilerde İteriktal Epileptiform Deşarjlara Etkisi

Uyku interiktal epileptiform deşarjları genel olarak arttırmaktadır.^{119,120} Interiktal epileptiform deşarjlar, NREM evrede arttığı, spike aktivitelerin uykunun başlangıcında ve yavaş dalga uykusunda daha belirgin olduğu, REM uyku evresinde azaldığı, uyku sonrası uyanıklıktan sonra da arttığı gösterilmiştir.¹²¹

NREM uykusunda fokal epileptiform deşarjların arttığı da bilinmektedir.^{80,113,122} Temporal lob epilepsili hastaların %90'ında interiktal epileptiform deşarjlar uyanıklıkta, bu hastaların %57'sinde deşarjların uykuda daha sık olduğu tespit edilmiştir.¹⁰¹ Tedaviye dirençli temporal lob epilepsili hastaların %30'unda interiktal epileptiform deşarjların sadece uyku sırasında izlendiği bildirilmiştir.^{114,123} NREM evre 3'te fokal interiktal epileptiform deşarjların, daha geniş aralıkta yayılımı eğilimi görülmüştür. NREM'de beyindeki epileptojenik odağı belirlemenin daha kolay olabileceği bildirilmiştir.^{101,122,124,125,126,127}

REM uykusundaki asenkroninin, epileptiform deşarjların yayılımını ve oluşumunu azalttığı bilinmektedir.¹²⁸ Epilepsi cerrahisi yapılan hastalarda, REM uykusunda diken dalga aktivitelerinin daha kısıtlı alanlarda izlendiği ve REM uykusunda gösterilen epileptojenik odağı belirlenmesinde daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.^{94, 122, 129, 130}

Jeneralize epileptiform deşarjlar uyku derinliği arttıkça daha da artar.¹³¹ Fokal epileptiform deşarjlar, uykunun evrelerinden etkilenir. NREM uykusu, fokal epileptiform anormallikleri aktive ettiği gösterilmiş, özellikle yavaş dalga uykusunda daha fazla epileptik aktivite belirlenmiştir.¹³²

Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda görülen jeneralize 4-6 Hz spike veya polispike burst aktiviteler sıklıkla uykuya dalarken ve uyanırken görülmektedir¹³³. Yine nöbetlerin adolesanlarda ve diken-dalga aktivitelerinin uyku başlangıcında ve gece uyanma reaksiyonu sırasında daha sık olduğu görülmüştür^{120, 134}. NREM uykusunda diken-dalga komplekslerinin sıklıkla daha düzensiz, çoklu diken dalgalar ile karışmış ve yarı periyodik şekilde seyretmekte, REM uykusunda ise deşarjlar uyanıklık sırasındaki deşarjlara benzediği vurgulanmıştır.^{121, 131}

2.11.4. Epilepsili Hastalarda Uyku Hastalıkları

Çeşitli çalışmalar, genel popülasyona kıyasla epilepsi hastalarında uyku bozukluğu (OUAS, GAU, hipersomni, narkolepsi, uykusuzluk, bruksizm gibi) prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir.^{96,101,135,136-138} Uyku kalitesi bozuk olan hastaların nöbet kontrolünün de zorlaştığı bilinmektedir.^{101,139-141} Epilepsi hastalarının normal popülasyona göre; uyku etkinliklerinin daha az olduğu izlenmiş, NREM evre 2 uyku süresinin arttığı ve bazı çalışmalarda N3 ve REM sürelerinin azaldığı gözlenmiştir.¹³⁵ Temporal lob epilepsili hastalarda uyku etkinliği, frontal lob epilepsili hastalardan daha düşük saptanmıştır.¹¹¹

Epilepsili hastalarda uyku sırasında, sık uyanmalar ve sık uyku fazı değişiklikleri izlenebilir, nöbetler toplam uyku süresini ve REM oranını düşürebilir.¹⁴² Kümülatif etkilere bağlı olarak bu uyku organizasyon patolojilerinin, gündüz saatleri içinde epilepsi hastalarını etkileyerek, nöbetleri tetikleyebileceği düşünülmüştür.¹⁴²

Epilepsi cerrahisi ve tedavi ile nöbet kontrollü sağlanan hastalarda, uyku kalitelerinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür.¹⁴³ Nöbet kontrolü sağlanmayan hastalarda, uyku kalitesinin kötü olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁴ Nöbet tedavisinin yapılmasının, uyku kalitesinin artışını sağlayabileceğine dair yapılmış çalışmalar mevcuttur.¹⁴⁵

Epileptik hastalarda %10-55 oranında OUAS saptanmıştır. Özellikle ilaca dirençli epilepsisi olan ve sık nöbet geçiren hastalarda bu oranlar daha da artmaktadır. CPAP ile tedavi edilen hastalarda nöbet sıklığının anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹

Epilepsili hastalarda artmış gündüz uykululuk yakınmasının, sağlıklı kontrollere göre arttığı bildirilmiştir.¹⁴⁴ Epilepsisi olan hastalarda artmış gün içi uykululuğu olanların oranı %10-47,5'larda¹⁵⁰, insomnia¹⁵¹ oranı ise %34 olarak bildirilmiştir .

Grigg-Damberger ve ark. yaptıkları bir çalışmada epilepsili hastalarda %78 gündüz uykululuk yakınması izlenmiş, ancak sadece %24'ünde ESS skoru ≥ 10 saptanmıştır.¹⁵² Huzursuz bacaklar sendromunda ise epilepsili hastalardaki ve sağlıklı kontrol gurubu arasında sıklık olarak anlamlı fark saptanmamıştır.^{151,153}

Epilepsili hastalardaki uyku bozukluklarının etiyolojisinin çok faktörlü ele alınmalıdır. Nedenler içinde; epilepsiye bağlı anormal uyku yapısı, antiepileptik ilaçların etkileri, nöbetlerin uyku üzerindeki kötü etkileri, ayrıca yetersiz uyku süresi, zayıf uyku hijyeni ve birincil hastalık olabileceği görüşleri mevcuttur.^{96,145}

2.11.5. Nöbet önleyici ilaçların uykuya etkisi

Nöbet önleyici ilaçların (NÖİ) uyku üzerine genel etkisi tabloda gösterilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1. NÖİ'lerin uykuya etkisi¹⁵⁴

Nöbet Önleyici İlaç	Uyku Üzerine Pozitif Etkisi	Uyku Üzerine Negatif Etkisi
Fenobarbital	Uyku latansı kısalması N1-N2 uykusunda artış	REM uykusunda azalma Kesilme sonrası REM uykusu artışı
Benzodiazepinler	Uyku latansı kısalması N1-N2-N3 uykusunda artış	REM uykusunda azalma Kesilme sonrası REM uykusu artışı
Karbamazepin	Uyku latansı kısalması Uyanmalarda azalma N1-N2-N3 uykusunda artış	REM uykusunda azalma Uycululuk
Fenitoin	Uyku latansı kısalması	Uyanıklık reaksiyonları N1 uykusunda artış N3 uykusunda azalma Uycululuk
Valproik Asit	N3 uykusunda artış	N1 ve REM uykusunda azalma Uycululuk
Lamotrijin	REM uykusunda hafif artış	N3 uykusunda azalma İnsomni
Levetirasetam	N2 uykusunda artış	N3 uykusunda azalma Uycululuk
Gabapentin	N2-N3-REM uykusunda artış	Uycululuk
Topiramat	?	Uycululuk
Zonisamid	HBS belirtileri	Uycululuk
Etosüksimid	REM uykusunda hafif artış	N3 uykusunda azalma İnsomni

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma, tek merkez prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Bu tez çalışması 15 Mayıs 2020 tarihli ve 99 sayılı toplantısında alınan 54 numaralı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğine başvuran, polikliniğimizde düzenli takipli, kendileri veya yakınları tarafından nöbet çizelgesi tutulan, 18 yaş üstü, UESD 2017 epilepsi tanımlamasına göre⁷⁷ “fokal başlangıçlı epilepsi” tanılı, başka bir sistemik veya nörolojik hastalığı (inme, kafa içi yer kaplayıcı tümör, demiyelinizan hastalık, intrakranial operasyon, nörodejeneratif süreçler) olmayan, poliklinik kontrollerinde horlama, tanıklı apne ve GAU yakınması olan, nöbet önleyici ilaç dışında herhangi bir ilaç, alkol, madde kullanımı olmayan hastalar dahil edildi. Psikojenik nonepileptik nöbetler (PNEN), motor mental gelişime geriliği ve/veya kognitif bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca kayıt yapıldıktan sonra kayıt sırasında PNEN belirlenen veya artefakt nedeni ile kaydı değerlendirilmeyenler, çalışma dışı bırakıldı.

Epilepsi hastalarının yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri, epilepsi nöbet tipleri (fokal başlangıçlı, farkındalığın korunduğu/ korunmadığı, motor başlangıçlı/nonmotor başlangıçlı, fokal başlayıp bilateral yayımlı olup olmadıkları), kullandıkları nöbet önleyici ilaçlar, polisomnografi kaydı öncesinde geçirdikleri son nöbet tarihi, son 6 ay içerisinde geçirdikleri nöbetli gün sayıları, nöbetlerin kontrol altında olup olmadığı (en uzun nöbetsizlik süresinin 3 katından daha fazla nöbetsiz olup olmadıklarına göre), nöbetlerinin uykuda, uyanıklıkta veya her iki durumda olup olmadığı bilgileri kaydedildi.

Epilepsi tanılı hastalarda bir gece PSG-EEG kaydı yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri sonunda 65 hastaya PSG-EEG çekimi yapıldı. Teknik nedenlerle 3 hastanın kaydı SAP skorlaması için yetersizdi, toplam 7 hasta, kayıt sırasında PNEN

gözlenmesi, yetersiz uyku etkinliği (<%25), nedenlerle çıkarıldı. Sonuç olarak toplam 55 epilepsi hastası değerlendirmeye alındı.

Uyku polikliniğine horlama, tanıklı apne ve GAU şikayetleriyle başvuran, önceden seçilmiş epilepsi hastalarının demografik verilerine uygun, yaş, cinsiyet, VKİ, AHİ ve PBHİ ortalamaları ile uyumlu, eş zamanlı polikliniğe başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı ve kullandıkları ilaç olmayan 223 hastadan rastgele olarak SPSS’te “*propensity matching*” yöntemi ile eşleştirilmiş, 55 sağlıklı birey kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarına öyküsünde insomnia, huzursuz bacaklar sendromu, narkolepsi tanıları bulunan bireyler alınmadı.

3.3. Kullanılan Anket, Formlar ve Aydınlatılmış Onam Formları

3.3.1. Aydınlatılmış onam formu

Çalışmaya katılacak tüm kişilerin yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildiği, yazılı aydınlatılmış onam formu onamları alındı. (15.05.2020/99-54)

Hasta ve sağlıklı kontrol gurubundaki tüm bireylere araştırmacılar tarafından PSG-EEG çekim öncesinde, Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) testleri uygulandı.

3.3.2. Epworth Uykululuk Ölçeği

EUÖ sıradan günlük aktiviteler içerisindeki uykululuğu, subjektif olarak ölçen bir ölçektir.¹⁵⁵ Türkiye’deki geçerlilik ve güvenirlik çalışması İzci ve ark. tarafından yapılmıştır.¹⁵⁶ Sekiz soru ve her soru uyuklamanın sıklığına göre 0-3 arasında puanlanan (0 = hiçbir zaman uyuklamam, 1 = bazen uyuklarım, 2 = genellikle uyuklarım, 3 = mutlaka uyuklarım) likert tarzı zorulardan oluşmakta. Soru formu sonunda toplam 0-24 skor arasında değer elde edilmektedir. Orijinal çalışmada sağlıklı insanlarda ortalama EUÖ skoru yaklaşık 6 olarak saptanmıştır.¹⁵⁵ <10 altı normal olarak kabul edilirken, ≥10 üzerinde olması gündüz artmış uykululuk olarak değerlendirilmektedir.¹⁵⁷

3.3.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Formu

PUKİ son bir aylık uyku kalitesi ve bozukluklarını değerlendiren 19 maddeden oluşan bir kişisel bildirim formudur.¹⁵⁸ Tüm sorular eşit ağırlıklı her biri 0-3 puan arasında puanlandırılan, 7 alt grupta skorlanır, hepsi toplanarak ortak (*global*) PUKİ skoru elde edili. Total skorun yüksek olması (total puan >5) kötü uyku kalitesini gösterir. Ağargün ve arkadaşları tarafından Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.¹⁵⁹ Güvenilir, geçerli, standartlaştırılmış bir uyku kalitesi ölçeği sağlamak, iyi ve kötü uykucuları belirlemek amacıyla üretilmiştir.¹⁵⁸

3.4. Polisomnografi ve Siklik Alternan Patern Analizi

3.4.1. Polisomnografi incelemesi ve Skorlama

Çalışmada tüm hastaların kayıtlamaları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında gerçekleştirildi. Tüm gece PSG kayıtlamasında, kompüterize Grass-Telefactor TWin PSG (Comet) sistemi kullanıldı. Elektrookülogram (EOG) (2 kanal), Elektroensefalogram (EEG) (6 kanal), submental kas Elektromiyografisi (EMG) (2 kanal), sağ ve sol tibialis anterior kası EMG (2 kanal), Elektokardiyografi (EKG) (1 kanal), oronazal hava akımı ölçüm kanülü, göğüs ve karın solunum hareketleri için solunumla indüklenen pletismograf (2 kanal), arteriel oksihemoglobin satürasyonu ölçer parmak probu (SaO₂: 1 kanal) kullanıldı ve eş zamanlı video kayıtlama yapıldı.

Polisomnografi yazılım programı olarak Grass Technologies TWin Copyright © 1995-2023 (versiyon 4.5) kullanıldı. Kayıtların standartları ve uyku evrelendirilmesi, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (*AASM=American Academy of Sleep Medicine*) *Manual for the Scoring Sleep and Associated Events* v2.6'ya göre yapıldı.³⁴ Kayıtlama skorlamalarına Haziran 2020'de başlandı. Kayıt 10 mm/saniye süpürme hızında yapıldı. Apne; hava akımı sensörü amplitüdünde ≥ 10 saniye süreli ve olay öncesi temel aktivite amplitüdünde $\geq \%90$ düşüş, hipopne; hava akımı sensörü amplitüdü temel seviyesinde $\geq \%30$ 'dan fazla düşme ile eşlik eden, oksihemoglobin satürasyonu seviyesinde $\geq \%3$ düşme veya eşlik eden olayla ilişkili uyanma reaksiyonu olarak tanımlandı. AASM¹⁶⁰ skorlama kriterlerine göre, bir bacak hareketi, anterior tibialis EMG aktivitesinde istirahat halindeki EMG aktivitesinin 0,5 saniye ile 10 saniye arasında süren >8

mikrovolt üzerinde bir artış olarak puanlandı. 5-90 saniye içerisindeki ≥ 4 bacak hareketi, periyodik bacak hareketi olarak dahil edildi. Toplam skorun ≥ 15 olması periyodik bacak hareket bozukluğu olarak kabul edildi. Arousal, N1, N2, N3 veya REM uykusunda, en az 10 saniyelik stabil uyku sonrasında, 3 saniyeden uzun süreli EEG frekansında ani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den büyük (ancak uyku içcikleri hariç) aktivite değişimleri olarak skorlandı. REM sırasında arousal skorlanabilmesi için eş zamanlı submental EMG en az 1 saniye süreli aktivite artışı ölçek alındı.

3.4.2. Polisomnografik Parametreler

Uyku parametreleri olarak toplam kayıt süresi, yatak içi zamanı, toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku latansı, uyku evreleri yüzdeleri, NREM yüzdesi, REM yüzdesi, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi (USUS), kayıt boyunca uyanma sıklığı, REM latansı, REM sıklığı, apne/hipopne indeksi, periyodik bacak hareket indeksi olarak belirlendi.

3.4.3. Siklik Alternan Patern Analizi ve Parametreleri

Siklik alternan patern skorlaması Terzano ve ark. belirlediği kriterler-konsensus doğrultusunda manuel olarak skorlandı.⁵³

Skorlamalar sonrasında her hastanın; toplam A fazı süresi ve subgrupları süreleri, toplam B fazı süresi, toplam SAP sekans sayısı, toplam SAP siklüs sayısı, A1 sayısı, A2 sayısı, A3 sayısı, B sayısı, A1 yüzdesi ($A1 \text{ sayısı} / (A1 + A2 + A3 \text{ sayısı})$), A2 yüzdesi ($A2 \text{ sayısı} / (A1 + A2 + A3 \text{ sayısı})$), A3 yüzdesi ($A3 \text{ sayısı} / (A1 + A2 + A3 \text{ sayısı})$), toplam SAP süresi, SAP oranı (toplam SAP süresi / NREM uykusu süresi), A1 süresi ortalaması ($A1 \text{ toplam süresi} / A1 \text{ sayısı}$), A2 süresi ortalaması ($A2 \text{ toplam süresi} / A2 \text{ sayısı}$), A3 süresi ortalaması ($A3 \text{ toplam süresi} / A3 \text{ sayısı}$), B ortalama süresi (Toplam B süresi / B Sayısı), SAP siklüs indeksi (Saatteki SAP siklüs sayısı), SAP sekans indeksi (Saatteki SAP sekans sayısı) aynı zamanda, A1, A2 ve A3 fazlarının SAP'in A fazları arasındaki süresel yüzdeleri ($A1 \text{ toplam süresi} / \text{Toplam A süresi}$) ($A2 \text{ toplam süresi} / \text{Toplam A süresi}$) ($A3 \text{ toplam süresi} / \text{Toplam A süresi}$) kaydedildi ve hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Yöntem ve Analiz

Çalışmada IBM Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 25.0 sürümü kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını belirlemek için, dağılımı normal olanlar için, t-test, normal dağılımı sağlamayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım varsayım testleri için ise Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. p değeri 0,05'in altında çıkan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaş ortalaması $43,13 \pm 13,9$ (min:19 - max:69), 23'ü kadın (%41,8) olan 55 epilepsi tanılı hasta ve yaş ortalaması ise $42,95 \pm 12,2$ (min: 18 -max: 68) 24'ü kadın (%43,6) olan 55 uyku kayıtları yapılan kontrol grubu bireyleri alındı. VKİ, epilepsi grubunda $28,34 \pm 5,31$ (min:18-max:46), kontrol grubunda $28,41 \pm 3,65$ (min:23-max:42)'di ($P = 0,934$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen grupların demografik verileri

Demografik Veriler	Epilepsi (n = 55)	Kontrol (n = 55)	p
Cinsiyet (K/E) n (%)	23 (41,8)/32 (58,2)	24 (43,6)/ 31 (56,4)	0,847
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	$43,13 \pm 13,9$	$42,95 \pm 12,2$	0,942
VKİ (ortalama $\pm$ SS)	$28,34 \pm 5,31$	$28,41 \pm 3,65$	0,934

VKİ: vücut kitle indeksi

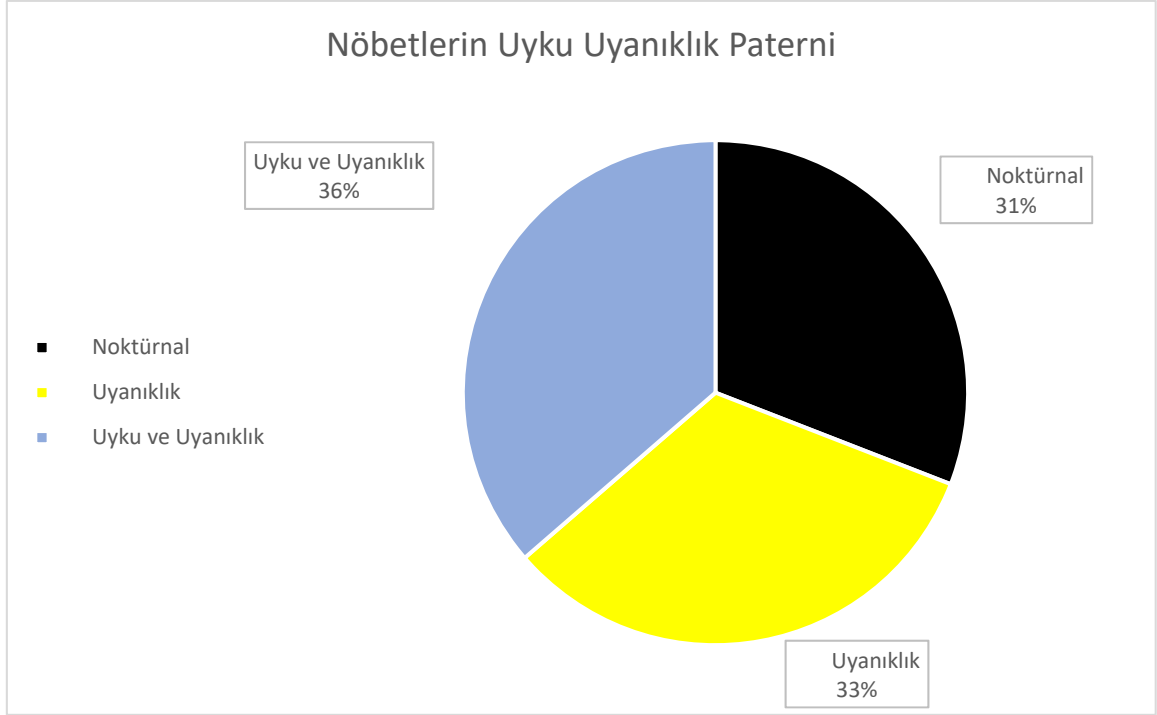
4.2. Epilepsi hasta grubu klinik bilgileri

Epilepsi hastalarında ortalama hastalık süresi $12,4 \pm 4,2$ (min:8 – max:38) yıldır. Epilepsi hastalarının 50'sinde (%90,9), nöbetler farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler şeklindeydi. Hastaların 48 (%87,3)'ünde motor başlangıçlı nöbetler, 7'sinde (%12,7) non-motor başlangıçlı nöbetler belirlendi. Ayrıca hastaların 33'ünde (%60) nöbetler fokal başlayıp bilateral yayımlı özellikteydi. Nöbetleri sadece fokal kalan hasta sayısı 22'ydi (%40). (Tablo 3)

Tablo 3. Epilepsi Hastalarının Klinik Özellikleri (n=55)

Hastalık Süresi Ortalaması (Yıl)	12,4±4,2 (min:8 –max: 38)
Nöbetlerin ILEA 2017’e göre sınıflandırması	
Nöbet Tipi:	
Farkındalığın Korunduğu	5 (%9,1)
Farkındalığın Korunmadığı	50 (%90,9)
Motor Başlangıç:	48 (%87,3)
Non-motor Başlangıç:	7 (%12,7)
Fokal:	22 (%40)
Fokal Başlayıp Bilateral Yayılımlı:	33 (%60)
Nöbetlerin Uyku-Uyanıklık Ritmi	
Noktürnal:	17 (%31,0)
Uyanıklık:	18 (%32,7)
Diürnal:	20 (%36,3)
Tedavi	
Monoterapi	27 (%49)
Politerapi	28 (%51)

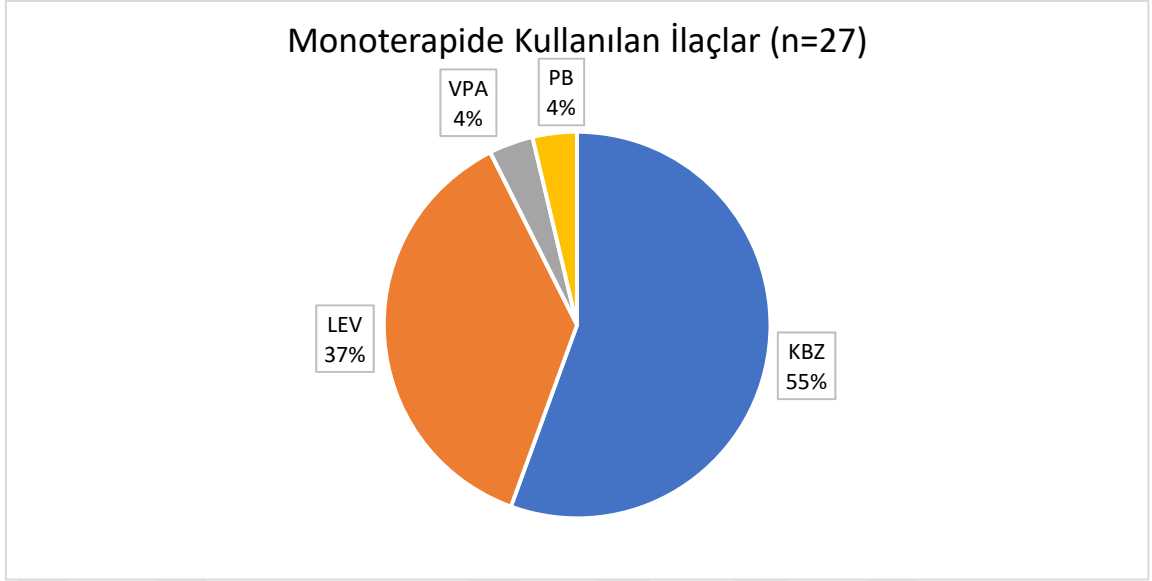
Nöbetler, sirkadiyen ritme göre gruplandırıldığında; 17 (%31)’sinde sadece noktürnal, 18 (%32,7)’sinde sadece uyanıklık ve 20’inde (%36,3) ise diürnal (uyku+uyanıklık) dönemlerinde gözlenmekteydi. (**Şekil 5**)



Şekil 5. Nöbetlerin Uyku Uyanıklık Paterni

Hastaların son 6 ay içinde nöbetli gün sayısı ortalama $15,71 \pm 21,4$ (min:0-max:180) gün olarak saptandı. Hastaların sadece 9'u (%17), 1 yıldan uzun süredir nöbetsizdi. Son bir yıl içinde hastaların 46'sının (%83,6) nöbeti vardı. Üç (%5) hastanın PSG çekimi sırasında iktal dönemleri kayıt edildi. Kayıt günü dahil en uzun nöbetsizlik süresinin 3 katından fazla süre nöbetsiz olan hasta sayısı, 22 (%40) iken, 33 (%60) hastanın nöbetleri kontrol altında değildi.

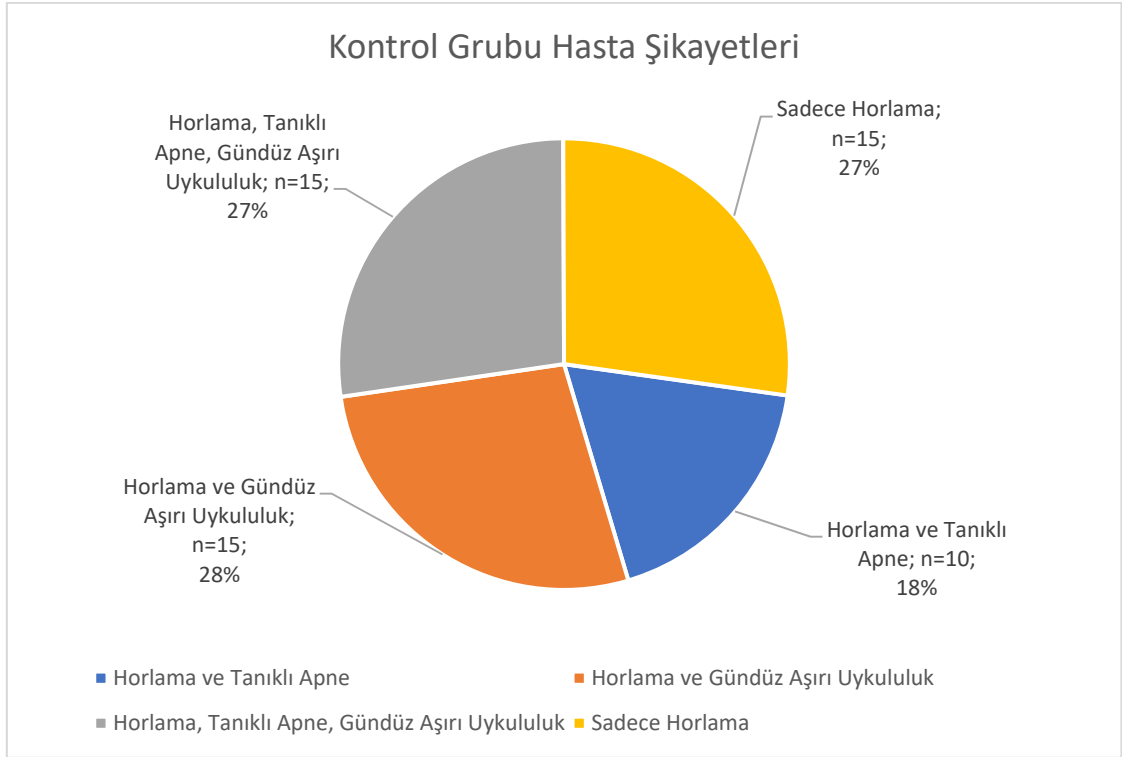
NÖİ olarak hastaların 27'si (%49) monoterapi, 28 (% 51) politerapi almaktaydı. Monoterapi alan hastadan 15'i KBZ, 10'u LEV, ve birer hasta VPA ve PB monoterapisi almaktaydı. (Şekil 6)



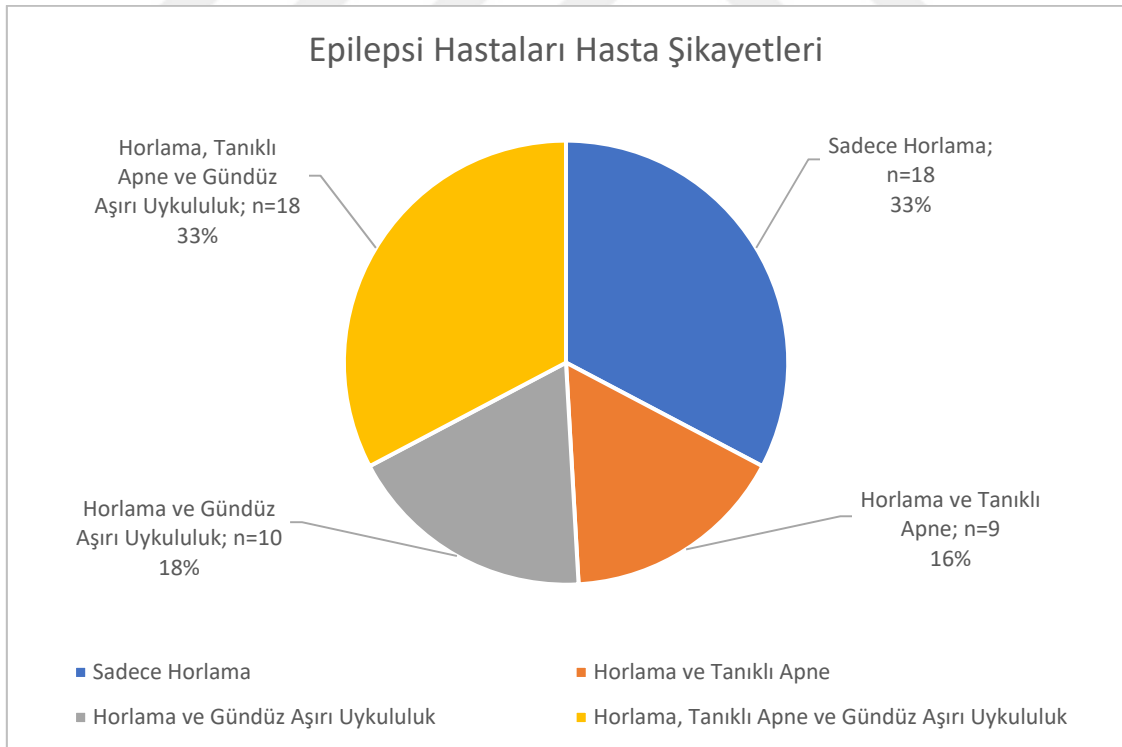
Şekil 6. Monoterapide Kullanılan İlaçlar

4.3. Grupların klinik şikayetleri:

Kontrol grubunda olan hastalar, çalışma döneminde, uyku polikliniğine başvuran ve OUAS açısından değerlendirilmek üzere PSG yapılan sağlıklı bireyler içinden seçilmişti. Öykü içeriğinde hastaların 15 (%27,2)'inde sadece horlama, 10 (%18,2)'nunda horlama ve tanıklı apnesi, 15 (%20)'inde horlama ve gündüz aşırı uykululuk, 15 (%27,2)'inde horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk yakınmaları vardı. (Şekil 7) Epilepsi hasta grubunda hasta şikayetleri Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 7. Kontrol Grubu Hasta Şikayetleri



Şekil 8. Epilepsi Grubu Hasta Şikayetleri

4.4. Hasta ve kontrol grubunun PSG karşılaştırılması:

Yatakta geçen süre ortalaması, epilepsi grubunda $405,80 \pm 38,97$ dakika, kontrol grubunda ise $416,07 \pm 51,38$ dk ($p=0,241$). Toplam uyku süresi ortalaması, epilepsi grubunda $352,46 \pm 63$ dk, kontrol grubunda $357,5 \pm 55,4$ dk olarak bulundu. ($p=0,656$). Uyku etkinliği yüzdelerinin ortalaması, epilepsi grubunda $86,7 \pm 12,7$ iken kontrol grubunda ise $85,8 \pm 7,8$ olarak bulundu ($p=0,051$).

Uyku latansı ortalaması, epilepsi grubunda $17,14 \pm 16,61$ dk, kontrol grubunda $23,34 \pm 18,61$ dk olarak ölçüldü. Epilepsi grubunun uyku latansı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa belirlendi. ($p=0,023$). Uyku sonrası uyanıklık süre ortalaması (USUS/*WASO*(*wake after sleep onset*)), epilepsi grubunda $30,23 \pm 42,61$ dk, kontrol grubunda ise $27,3 \pm 24,18$ dk olarak ölçüldü ($p=0,237$).

Kayıt boyunca uyanma sıklıkları, epilepsi grubunun 4 ± 3 iken , kontrol grubunda 5 ± 3 olarak bulundu ($p=0,140$).

NREM evresi süresi, epilepsi grubunda $299,45 \pm 52,07$ dk, kontrol grubunda $290,29 \pm 52,31$ dk olarak saptandı ($p=0,359$). Uyku evre oran yüzdelerine ait ortalamalar; N1 uyku evresi epilepsi grubunda $7,82 \pm 5,39$, kontrol grubunun ise $7,48 \pm 4,52$ ($p=0,967$), N2 uyku evresi, epilepsi grubunda $57,5 \pm 12,8$, kontrol grubunda ise $56,3 \pm 11,1$ ($p=0,774$), N3 uyku evresi, epilepsi grubunda $20,2 \pm 10,59$; kontrol grubunda ise $17,6 \pm 8,4$ ($p=0,149$) olarak bulundu. REM evre yüzde ortalaması, epilepsi grubunda $13,58 \pm 8,63$; kontrol grubunun ise $17,58 \pm 7,23$ ($p=0,01$) olarak belirlendi. REM latansı süresi, epilepsi hasta grubunda $132,6 \pm 78$ dk; kontrol gurubunda $120,1 \pm 65,7$ dk olarak saptandı. ($p=0,536$)

AHİ değerleri ortalaması; epilepsi grubunda $10,0 \pm 15,0$, kontrol grubunda $11,2 \pm 15,3$ bulundu ($p=0,554$). **(Tablo 4)** Epilepsi hastalarının 29'unda (%52,7), kontrol grubunun 26'sında (%47.3), AHİ değeri < 5 belirlendi. AHİ değeri $5 \leq AHİ < 15$ olan bireylerin sayısı, epilepsi grubunda 16 (%29,1), kontrol grubunda 17 (%31) idi. Epilepsi ve kontrol gruplarında 4'er (%7,2) hastada $15 \leq AHİ < 30$, AHİ değeri ≥ 30 olan, epilepsi grubunda 6 (%11), kontrol grubunda 8 (%14,5) hasta belirlendi. Her iki grubun AHİ ortalamalarının eşit olmasına çalışma dizaynı nedeni ile özen gösterilmişti. **(Tablo 5)**

PBHİ skorları ortalamaları arasında yine istatistiksel anlamlı farklılık çalışma dizaynı nedeniyle yoktu ($p=0,909$). PBHİ skoru ≥ 15 olanların sayısı, epilepsi hastalarında 11 (%20) ve kontrol grubunda 9 (%16,4) olarak bulundu ($p=0,804$) **(Tablo 4)**.

Tablo 4. Epilepsi ve Kontrol Gurubu Hastalarının Uyku Makro Yapısı Karşılaştırılması Sonuçları

Uyku Parametreleri	Epilepsi n=55 Ort. $\pm$ (SS)	Kontrol n=55 Ort. $\pm$ (SS)	p
Yatakta Geçen Süre (dk)	405,80 $\pm$ 38,97	416,07 $\pm$ 51,38	0,241
Toplam Uyku Süresi (dk)	352,46 $\pm$ 63	357,5 $\pm$ 55,4	0,656
Uyku Etkinliği(%)	86,7 $\pm$ 12,7	85,8 $\pm$ 7,8	0,051*
Uyku Latansı(dk)	17,14 $\pm$ 16,61	23,34 $\pm$ 18,61	<u>0,023*</u>
Uyku Başlangıcı Sonrası Uyanık Kalma Süresi (USUS)(dk)	30,23 $\pm$ 42,61	27,3 $\pm$ 24,18	0,237*
Kayıt Boyunca Uyanma Sıklığı	4 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3	0,140*
N1 %	7,82 $\pm$ 5,39	7,48 $\pm$ 4,52	0,967*
N2 %	57,5 $\pm$ 12,8	56,3 $\pm$ 11,1	0,774*
N3 %	20,2 $\pm$ 10,59	17,6 $\pm$ 8,4	0,149
REM %	13,58 $\pm$ 8,63	17,58 $\pm$ 7,23	<u>0,01</u>
NREM (dk)	299,45 $\pm$ 52,07	290,29 $\pm$ 52,31	0,359
REM Latansı (dk)	132,6 $\pm$ 78	120,1 $\pm$ 65,7	0,536*
PBHİ	9,7 $\pm$ 15,3	9,4 $\pm$ 14,3	0,909*
PBHİ $\geq$ 15 n(%)	11 (%20)	9 (%16,4)	0,804
AHİ	10,0 $\pm$ 15,0	11,2 $\pm$ 15,3	0,554*

*: Mann–Whitney U test

Tablo 5. Epilepsi ve Kontrol Hastalarında Apne Hipopne İndeksleri

AHI	Epilepsi (n=55) n(%)	Kontrol (n=55) n(%)
<5	29 (%52,7)	26 (%47,3)
5≤-<15	16 (%29,1)	17 (%31)
15≤-<30	4 (%7,2)	4 (%7,2)
≥30	6 (%11)	8 (%14,5)

Uyku mikroyapısı sonuçları, **Tablo 6**'da verilmiştir. Her iki grupta mikroyapı karşılaştırılmasında, toplam SAP süre ortalaması, epilepsi hasta grubunda 116±54,8 dk, kontrol grubunda 77±45,4 dk ($p<0,0001$), SAP oranı yüzdesi ortalaması; epilepsi grubunda 39,61±17,9, kontrol grubunda ise 26,05±13,4 olarak bulundu ($p<0,0001$).

SAP alt grupları her iki grupta karşılaştırıldığında; A1 ortalama süresi, epilepsi grubunda 8,05±3,59 sn, kontrol grubunda 6,9±1,8 sn ($p=0,095$), A2 ortalama süresi, epilepsi grubunda 11,9±2,4 sn, kontrol grubunda ise 11,6±1,6 sn ($p=0,886$), A3 ortalama süresi, epilepsi grubunda 13,6±3,2 sn, kontrol grubunun ortalama değeri ise 13,9±4,8 sn ($p=0,926$) olarak belirlendi.

SAP alt gruplarının bir kayıt içerisinde sıklıklara ait yüzde ortalamaları; epilepsi grubunda A1 için 65±9,8, kontrol grubu için 63,4±9,9 ($p=0,282$), A2 için, epilepsi grubunda 23,1±9, kontrol grubunda 25,9±8,8 ($p=0,021$), A3 için epilepsi grubunda 11,8±3,4, kontrol grubunda 10,6±4,4 ($p=0,111$) olarak saptandı.

B süresinin ortalaması, epilepsi grubunda 23,19±4,97 sn, kontrol grubunda 21,39±3,84 sn olup, B süresi ortalaması epilepsi hastalarında, kontrol grubuna göre daha uzun belirlendi ($p=0,037$).

SAP siklüs indeks ortalaması; epilepsi grubunda 43,5±21,62, kontrol grubunda ise 33,03±17,88 ($p=0,007$). SAP sekans indeks ortalaması, epilepsi grubunda 7,28±2; kontrol grubunda ise 7,10 ±2,19 belirlenmiş olup, iki grup arasında SAP siklus indeksi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p=0,64$).

Tablo 6. Epilepsi ve Kontrol Grubunda Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması Sonuçları

Uyku Mikro Yapısı	Epilepsi(n=55) Ort. $\pm$ SS	Kontrol(n=55) Ort. $\pm$ SS	p
SAP oranı(%)	%39,61 $\pm$ 17,9	%26,05 $\pm$ 13,6	<u><0,0001</u>
Toplam SAP Süresi (dk)	116 $\pm$ 54,8	77 $\pm$ 45,4	<u><0,0001</u>
A1 Ortalama Süresi	8,05 $\pm$ 3,59	6,9 $\pm$ 1,8	0,095*
A2 Ortalama Süresi	11,9 $\pm$ 2,4	11,6 $\pm$ 1,6	0,886*
A3 Ortalama Süresi	13,6 $\pm$ 3,2	13,9 $\pm$ 4,8	0,926*
B Ortalama Süresi	23,3 $\pm$ 4,97	21,39 $\pm$ 3,8	<u>0,037*</u>
A1 Süresi Yüzdesi	53,8 $\pm$ 10	49,6 $\pm$ 9,1	<u>0,036</u>
A2 Süresi Yüzdesi	28,8 $\pm$ 10	34,1 $\pm$ 8,5	<u>0,001*</u>
A3 Süresi Yüzdesi	17,2 $\pm$ 5,9	16,1 $\pm$ 6,2	0,328
A1 Sayısı Yüzdesi	65 $\pm$ 9,8	63,4 $\pm$ 9,9	0,282*
A2 Sayısı Yüzdesi	23,1 $\pm$ 9	25,9 $\pm$ 8,8	<u>0,021*</u>
A3 Sayısı Yüzdesi	11,8 $\pm$ 3,4	10,6 $\pm$ 4,4	0,111
SAP Siklüs İndeksi	43,5 $\pm$ 21,62	33,03 $\pm$ 17,88	<u>0,007</u>
SAP Sekans İndeksi	7,28 $\pm$ 2	7,10 $\pm$ 2,19	0,64

*: Mann–Whitney U test

Tablo 7. Nöbeti Kontrol Altında Olan Epilepsili Hastalar ile Olmayan Epilepsi Hastalarının Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması

Uyku Mikro Yapısı	Nöbeti Kontrol Altında Değil(n=33) Ort. $\pm$ SS	Nöbeti Kontrol Altında(n=22) Ort. $\pm$ SS	p
Yaş	41,4 $\pm$ 13	45,6 $\pm$ 15,2	0,297
VKİ	27 $\pm$ 5,2	29 $\pm$ 5,1	0,063*
Cinsiyet (K/E)	13 / 20	10 / 12	0,655
AHİ	7,1 $\pm$ 10,6	14 $\pm$ 19,3	0,371*
PBHİ	11,3 $\pm$ 17,1	7,31 $\pm$ 12,2	0,558*
SAP oranı(%)	38,8 $\pm$ 17,4	40,7 $\pm$ 19	0,699
Toplam SAP Süresi (dk)	110,9 $\pm$ 54,8	123,6 $\pm$ 55,1	0,408
A1 Ortalama Süresi	8,4 $\pm$ 4,3	7,4 $\pm$ 1,8	0,864*
A2 Ortalama Süresi	11,7 $\pm$ 2,1	12 $\pm$ 2,7	0,932*
A3 Ortalama Süresi	13,6 $\pm$ 2,8	13,6 $\pm$ 3,8	0,891*
B Ortalama Süresi	23,7 $\pm$ 5,34	22,6 $\pm$ 3,84	0,655*
A1 Süresi Yüzdesi	52,8 $\pm$ 11,7	55,4 $\pm$ 11,2	0,503*
A2 Süresi Yüzdesi	30 $\pm$ 10,8	27,1 $\pm$ 8,5	0,400*
A3 Süresi Yüzdesi	17,1 $\pm$ 5,8	17,4 $\pm$ 6	0,328
A1 Sayısı Yüzdesi	63,4 $\pm$ 10,2	67,59 $\pm$ 8,9	0,126*
A2 Sayısı Yüzdesi	24,6 $\pm$ 9,5	20,8 $\pm$ 8	0,058*
A3 Sayısı Yüzdesi	11,98 $\pm$ 3,4	11,58 $\pm$ 4	0,111

*: Mann–Whitney U test

Nöbeti kontrol altında olan grup ile, nöbetleri kontrol altında olmayan epilepsili hastalar karşılaştırıldığında, her iki grupta da demografik yapılar yanı sıra, uyku mikro yapısı ölçütlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (**Tablo 7**)

Tablo 8. Epilepsi Hastalarının Uyku Kalitelerine Göre Uyku Mikro Yapısı Karşılaştırılması

Uyku Mikro Yapısı	İyi Uykucu (PUKİ≤5), Ort. ± SS	Kötü Uykucu (PUKİ>5), Ort. ± SS	p
Yaş	40,8±13,7	46,08±13,9	0,169
VKİ	28,12±4,98	28,6±5,8	0,959*
Cinsiyet (K/E)	13 / 18	10 / 14	0,984
AHİ	11,02±16,2	8,67±13,4	0,653*
PBHİ	9,2±14,09	10,3±17,21	0,701*
SAP oranı(%)	38,7±18,8	40,7±17	0,685
Toplam SAP Süresi (dk)	118,9±55,6	112,2±54,7	0,653
A1 Ortalama Süresi	7,6±2,7	8,5±4,4	0,435*
A2 Ortalama Süresi	11,8±2,5	11,9±2,2	0,696*
A3 Ortalama Süresi	13,69±3,13	13,56±3,37	0,897*
B Ortalama Süresi	22,7±4	24,09±5,6	0,307*
A1 Süresi Yüzdesi	53,2±11,4	54,6±11,8	0,825*
A2 Süresi Yüzdesi	29,8±9,9	27,6±10,2	0,497*
A3 Süresi Yüzdesi	16,9±5,7	17,71±6,1	0,650
A1 Sayısı Yüzdesi	64,97±10,6	65,2±8,9	0,859*
A2 Sayısı Yüzdesi	23,78±10,1	22,2±7,6	0,839*
A3 Sayısı Yüzdesi	11,2±3,2	12,5±3,7	0,317

4.5. Subjektif Uyku test sonuçları:

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) skorları ve Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) skorları sonuçları **Tablo 9**'da verilmiştir.

Tablo 9. Epilepsi ve Kontrol Grubu Hastalarında Subjektif Testler

	Epilepsi(n=55) Ort. $\pm$ (SS)	Kontrol(n=55) Ort. $\pm$ (SS)	p
EUÖ skoru; (ort. $\pm$ SS)	5,9 $\pm$ 4,5	8,2 $\pm$ 6,5	0,079*
Global PUKİ skoru;(ort. $\pm$ SS)	5,3 $\pm$ 2,93	7,8 $\pm$ 3,88	<u>0,0002*</u>
EUÖ $\geq$ 10; n(%)	14 (%25,4)	20 (%36,3)	0,6**
Pittsburgh > 5; n(%)	24 (%43,6)	37 (%67,2)	0,012**

*: Mann–Whitney U test, **: Pearson ki-kare

Gündüz uykululuğun belirteci olan EUÖ, epilepsi hastalarının 14(%25,4)'ünde EUÖ $\geq$ 10 iken, kontrol gurubunda olgu sayısı 20 (%36,3) idi. Uyku kalite indeksi açısından bakıldığında, epilepsi grubunda 24 (%43,6) hasta ve kontrol grubunda 37 (%67,2) olgunun PUKİ skorları 5'in üzerindeydi.

5. TARTIŞMA

Nöbet tipleri ve sıklıkları açısından, prospektif kohort çalışmamızda 55 epilepsi hastası ve yaş, cinsiyet, VKİ, AHİ ve PBHİ ortalaması benzer olan, 55 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmişti. Epilepsi hastalarının hepsi fokal başlangıçlı epilepsi grubunda olup semiyolojik olarak hastaların 32'si (%58,1) temporal lob, 10'u (%18,1) frontal lob, 1'i (%1,8) parietal lob kaynaklı olup, 12 (%21,8) hastada nöbetler lokalize edilememiştir.

OUAS toplumda ve özellikle erkeklerde daha sık karşılaşılan bir hastalıktır.^{165,166,167,168} OUAS prevalansı erişkin toplumda %1,8-28 arasında tanımlanmaktadır.¹⁶⁵ Horlama, OUAS'ın en belirgin ve en sık semptomudur. Habitüel horlama 30-60 yaş arası bireylerde oldukça sık görülüp, erkeklerde %44, kadınlarda %28 rastlanırken¹⁶⁷, habitüel horlaması olan erkeklerin % 34'ünde, kadınların ise % 19'da OUAS kriterlerinin karşılayan bulguların olduğu vurgulanmıştır.¹⁶⁶ Çalışmamızda horlama, hem epilepsi hem kontrol grubu hastalarının öncelikli yakınmaydı. PSG sonrası epilepsi grubunda, 29 hastada AHİ <5 ve 26 (%47,3) hastada AHİ ≥5 olarak belirlendi. Hastaların sadece % 11'de AHİ ≥30 olarak saptandı. Epilepsi hastalarında OUAS sıklığı, normal popülasyona göre daha sık olduğu gösterilmiştir.^{175,176} Bazı çalışmalarda, OUAS epilepsi hastalarında %20-80 arasında olduğu vurgulanmıştır.¹⁷⁵ OUAS önceden bildirildiği gibi erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir, bizim çalışmamızda da AHİ ≥5 olan hastaların çoğu erkek cinsiyetindeydi (E/K: 21/5). Kontrol grubu çalışma dizaynı nedeni ile eşit cinsiyet ve ortalaması olan AHİ ve PBHİ sahip olgular alınmıştı. Bu şekli ile kontrol grubunda 26 (%47,3) olgunun AHİ <5 ve 29 (% 52,7) olguda AHİ ≥5 olarak belirlendi. Kontrol vakalarının 12'sinde (%21,8) AHİ değerlerinin ≥15 olduğunu belirledik. Çalışmalarda horlaması olan hastaların en az %15'inin AHI'sinin > 15 olduğu gösterilmiştir.^{161,162} Çalışmamızda da benzer bulgular belirlendi. Apne Hipopne İndeksi <15 olan her iki gruptaki hastalarımızdan hiçbirine CPAP önerilmedi.

Uykuda solunumsal bozuklukların kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, horlama yakınması olan kişilerde koroner arter hastalığı, inme riskinin arttığı gösterilmiştir.^{163,164} Sadece horlaması olan hastalarda uyku fragmantasyonuna sekonder, GAU yakınmasının eşlik ettiği

gösterilmiştir.¹⁶⁵ Ancak çalışmalarda PSG yapılmadan bu sonuca varılması, sonucun sorgulanmasını gerektirmektedir.^{163,164,165} Bununla birlikte, Uluslararası Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması-3 (UUBS-3) kriterlerine göre, uyku sırasında üst hava yolları boyunca işitilebilen titreşimler olarak tanımlan “primer horlama” da, apne varlığı veya yokluğunun primer horlama tanımını etkilemediği veya açık uçlu olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁶⁶ “Basit horlama” veya “non-apneik horlama”, uykuda solunum bozukluklarının genel olarak ilk evresi olarak tanımlanır.^{166,167} Genel olarak çalışmalarda¹⁶⁷ habitüel horlama farklı cut-off değerleri kullanılarak alınmış olup, yapılan sınıflandırmalarda sözel veriler (ör. hemen hergün, nadiren vb gibi), yanısıra bazı sınıflandırmalarda sayısal (haftada >2, >3, >4 gün gibi) olarak belirlenmiştir. Ancak tanımlar konusunda henüz net bir konsensus bulunmamaktadır.

Gündüz aşırı uykululuk, OUAS ve primer uyku bozukluklarının sık semptomlarından biridir. Epilepsi hastalarının uyku kalitesini nöbet sıklığı, nöbetlerin diüurnal yapısı, kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve interiktal epileptik aktivitelerin bozduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda uyku kalitesini ve GAU durumlarını belirlemek için EUÖ ve PUKİ ölçeklerini kullandık. Epworth uykululuk ölçeği skala ortalaması, fokal başlangıçlı epilepsi hastalarında $5,9 \pm 4,5$ (min:0-max:17), kontrol grubunda ise $8,2 \pm 6,5$ (min:0-max:16) olarak belirlendi ($p = 0,79$). Epilepsi hasta grubunda 14 (%25,4), kontrol grubunda ise 20 (%36,3) olguda, EUÖ ≥ 10 olarak belirledik ($p=0,6$). Khatami R. ve ark., epilepsi hastalarında GAU yakınması %37 , kontrol gurubunda ise %32 belirlemişlerdir ($p>0,05$).¹⁵⁴ Ancak bu çalışmada nöbet sınıflaması ayrımı yapılmaması ve PSG sonuçlarının olmaması ile çalışmamızdan farklılık göstermekteydi.¹⁵⁴ Yine Khatami R. ve ark., epilepsi hastalarında %19’da, kontrol grubunda %14’de EUÖ ≥ 10 belirlediler ($p>0,05$).¹⁵¹ Yine uyku kalite göstergelerinden, PUKİ skor ortalaması epilepsi hastalarında $4,9 \pm 3$, kontrol gurubumuzda ise 8 ± 4 olduğu, bu farkın istatistiksel anlamlı olduğunu belirledik ($p<0,0001$). PUKİ skoruna göre “kötü uykucu” kişi sayıları kontrol grubunda, epilepsi hastalarında göre daha fazlaydı , (epilepsi $n=24$ vs. kontrol grubu $n=42$) ($p=0,002$). Bergmann M. ve ark.’nın epilepsi hastalarında subjektif testlerin olduğu çalışmalar hakkında yaptıkları meta-analizde, epilepsi hastaları ve kontrol grubu arasında ortalama EUÖ skorlarının benzer olduğu, ortalama farkın 0,38 olarak hesaplandığı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p=0,099$) göstermişlerdir.

Bununla birlikte, epilepsi hastalarında PUKİ skorunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, ortalama farkın 1.27 olarak hesaplandığı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğu belirlenmiştir.¹⁶⁴ Ancak, her iki grup için de genel ortalama PUKİ değeri normal aralıkta, yani 5'in altında bulunduğu sonucu önemliydi. Bu çalışmaya göre epilepsi hastalarında belirlediğimiz PUKİ skoru, meta-analizde belirlenen PUKİ skoruna yakın bir skor olması, önemli bir sonuç olarak düşündük. Zira araştırmacılar, epilepsi hastalarının uyku kalitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, ancak her iki grubun da genel olarak normal uyku kalitesine sahip olduğunu göstermekteydi.¹⁶⁸ Bizim çalışmamızda kontrol grubunda PUKİ değerlerinin yüksek saptanmasının nedeni alınan hastaların uyku polikliniğine gelen hastaların alınmış olmasından kaynaklanmakta olduğu düşünüldü.

Uyku hastalıklarının ön belirlenmesinde, subjektif ölçekler (PUKİ ve EUÖ) kullanılması önerilmekle birlikte, PSG incelemesi, uyku yapısının ve bozukluklarının belirlenmesinde altın standart teknik olarak kabul edilmektedir. PSG, uykunun makro ve mikro yapısını gösteren günümüzdeki en iyi inceleme yöntemidir. Sadece uyku sürelerine bakıldığında, bir derlemede, epilepsi hastalarında toplam uyku zamanı $406,2 \pm 28,9$ dk ile 493 ± 62 dk arasında bildirilmişken, kontrol gruplarında $414,4 \pm 28,9$ dk ile 443 ± 20 dk olarak bildirilmiştir.¹⁶⁹ Bizim çalışmamızda da, epilepsi ve kontrol hastaları arasında, toplam uyku zamanları arasında anlamlı farklılık mevcut değildi ($p > 0,05$). Uyku sonrası uyanıklık süreleri (USUS) epilepsi hastalarında $30,23 \pm 42,61$ dk ve kontrol grubunda ise $27,3 \pm 24,18$ dk olarak belirledik ($p = 0,237$). Sistemik derlemede ise USUS değerleri epilepsi çalışmalarında $13,6 \pm 9,8$ dk ile $78,2 \pm 5,3$ dk arasında, kontrol gruplarında ise $12,3 \pm 8,4$ dk ile $27,9 \pm 18,9$ dk arasında bulunmuştur.¹⁷⁷ Bir başka çalışmada ise refrakter epilepsi hastalarında, USUS değerlerinin kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁹ Genel olarak epilepsi hastalarında USUS'un artması beklenmektedir.¹⁶⁹ Epilepsi ve sağlıklı olgular arasında NREM ve REM uyku süresi veya yüzdeleri, 2022 yılında yapılan bir meta-analizde karşılaştırılmış¹⁷⁰; REM uykusu süresinin fokal epilepsili hastalarda anlamlı derecede azaldığı, ancak N3 uykusunun fokal epilepsili hastalarda yapılan çalışmalara göre yüksek heterojenite gösterdiği izlenmiştir. N3 uykusu istatistiksel olarak fokal epilepsilerde ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Uyku etkinliği açısından ise bir çalışmada, fokal epilepsi hastalarında azaldığı gösterilmiştir.

¹⁷⁸ Bizim çalışmamızda REM uyku yüzde oranının kontrol grubuna göre azaldığı ($p=0,01$) , N1, N2 ve N3 uyku evre oranları arasında fark olmadığı belirledik. Sonuç olarak uyku makro yapısı elemanları hakkında genel olarak çalışmamızı literatürdeki verilerle karşılaştırdığımızda benzerlikler yanı sıra, yöntem farklılıkları nedeni ile bazı farklılıklar olduğu sonucuna ulaştık.

Uyku kalite ve içeriğini uyku makro yapısı elemanları yanı sıra mikro yapıların analizi de göstermektedir. Uyku mikro yapısını SAP ve uyanma reaksiyon sıklığı kriterleri belirlemektedir. SAP oranı; yaş ve primer hastalık, uyku hastalıkları ve komorbideler ve diğer parametreler etkilemektedir. Sıklık alternan paternin, uyku instabilitesi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fizyolojik bir durum olsa da arttıran nedenler uyku instabilitesi ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda epilepsili ve kontrol grubunda SAP oranları; sırasıyla, $39,61 \pm 17,9$ vs. $26,05 \pm 13,6$ olarak belirlendi ($p<0,0001$). SAP oranı epilepsi hastalarında, diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.¹⁷¹ SAP süreleri de benzer şekilde epilepsi grubunda $116 \pm 54,8$ dk , kontrol grubunda ise $77 \pm 45,4$ dk olarak belirlendi ($p<0,0001$). SAP oranı genel olarak epilepsi hastalarında daha yüksek beklenmektedir. SAP oranıyla subjektif uyku kalitesi arasında ters orantı gösterilmiştir.⁵² Antiepileptik kullanımının SAP oranının azalttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. ¹⁷² SAP oranının epilepsi hastalarında fazla olmasının sebebinin, “epileptojenik odak” ve sıklık alternan patern üretiminde yer alan nörofizyolojik devreler arasındaki ilişki olabileceği düşünülmektedir. ⁵² Bu, epileptojenik odağın beynin bölgesel aktivitesini değil de, bağlı olduğu devreleri aktivite ettiği şekilde özetlenebilir. Epilepsi hastalarındaki NREM uykusunda SAP analizi üzerine yapılan güncel bir meta-analizde de SAP oranının epilepsi hastalarında arttığı gösterilmiştir. ¹⁷¹

Çalışmamızda A1, A2 ve A3 subtipleri süresel ve sayısal olarak karşılaştırıldığında, kayıt süresince SAP ile geçen A faz alt tipi süresel yüzdesi açısından farklılıklar mevcuttu. A1 sürelerinin SAP dönemleri içerisindeki süresel yüzdeleri epilepsi hastalarında, A2 sürelerinin SAP dönemleri içerisindeki süresel yüzdeleri ise kontrol grubunda daha uzun ($p = 0,036$ ve $p = 0,001$; sırası ile) olduğu belirlendi. Bununla birlikte A2 sayısal yüzde ortalaması kontrol grubunda daha fazlaydı (epilepsi; $23,1 \pm 9$ vs. kontrol $25,9 \pm 8,8$) ($p=0,021$)) A1 ve A3 sayısal yüzdeleri arasında

anlamli farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0,282$ ve $p=0,111$). A1 fazı aktiviteleri senkronize yavaş aktivitelerden oluşmaktadır. A3 fazı ise desenkronize hızlı aktivitenin yer aldığı, daha az senkronizasyonun izlendiği faz olup, bu dönemde otonomik değişkenliklerin olduğu, artmış kas tonusunun görüldüğü bilinmektedir. Bir bakıma klasik arousal paternini andırmaktadır. A2 ise genel olarak A1 ve A3'ün karışımı olarak görülmektedir. A1, A2, A3 arasındaki farklılıklar, karşılıklı antagonistik beyin sapı ağlarından kaynaklanan uyku ve uyanıklık-sağlayıcı salınımlar arasındaki dinamik denge durumunu sağlamanın bir yansıması olabileceği üzerinde durulmaktadır.¹⁷³ A3 subtipi, uyanıklık sağlayıcı güçlerin bir belirtisi iken, A1 uykuyu güdüleyen kuvvetlerin ağırlığına işaret ettiği düşünülmektedir.¹⁷³ A2 ve A3 subtiplerinin sayısal yüzdelerinin gerek epilepsi, gerek bazı uyku ve uyku ilişkili bozukluklarda sıklığının arttığı bilinmektedir. Örneğin, Guillemineault ve ark. üst hava yolu direnç sendromu (ÜHYDS) belirlenen hastalarda, sağlıklı gruba göre, SAP oranının arttığı ve A2 ve A3 oranlarının ÜHYDS olmayan hastalara göre arttığı saptamıştır.¹⁷⁴ Bir diğer çalışmada ise OUAS hastalarda, A1 subtipi hafif evre OUAS'lu hastalarda daha yüksek izlenmişken, A2 ve A3 tipleri ortalamaları orta-ağır OUAS hastalarda ($AHI \geq 20$) daha yüksek gösterilmiştir.¹⁷⁵ Bunun nedenini ise, orta ve ağır OUAS hastalarında solunumsal eforun, periferik reseptörleri, otonomik sistemi tetiklenmesi sonucunda mikst paternlerde artışla ilişkilendirmişlerdir.¹⁷⁴ A2 sayısal yüzdesinin kontrol grubunda daha yüksek olarak saptanması ve A1 ile A3 sayısal yüzdeleri arasında belirgin farklılığın olmamasının nedeni, çalışmamızda her iki grubun da uyku yapılarının farklılıkları yanı sıra, apne hipopne indeksleri ve PBHI indekslerinin benzer olmasına rağmen, epilepsi grubundaki ilaç çeşitliliği ve sayısı, yine epilepsi grubundaki nöbet sıklık dağılımlarının heterojenitesi, nöbetlerin sirkadiyen ritimlerinin farklı olması gibi nedenler olabilir.

Siklik alternan patern, uyku sırasında ortalama 8-15 saniye süreli geçici A fazları ve ortalama 15-20 saniye süreli B fazlarının aktivitelerinden oluşmaktadır. Siklik alternan patern içinde B fazı, 2 A fazını birbirinden ayıran, uyku evresine bağımlı, o evrenin zemin aktivitesi olarak tanımlanabilir.⁷⁰ Bu fazın inhibitör bir patern olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, epilepsi grubunda, kontrol grubuna göre, B süreleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,037$). REM uykusu ve B fazının teorik olarak stabil faz olup, antiepileptik etki göstermesi beklenmektedir.¹⁷¹ Yeh ve ark. meta-analizinde, "uyku ilişkili epilepsili hastalarda"

NÖİ kullanımının, SAP oranında azalma ve B fazında artışla sonuçlandığı yorumlanmıştır ve NÖİ'lerin NREM dönemini stabilize ettiği, bu şekilde nöbet kontrolü sağladığının üzerinde durulmuştur.¹⁷¹ Çalışmamızda B faz döneminin süresel ortalamasının epilepsi grubunda fazla çıkmasının nedeni, NÖİ'lere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu etkinin A fazlarını etkilemediği gözlenmiştir.¹⁷⁶ Primer jeneralize epilepsilerde epileptik deşarjların SAP ve non-SAP süreçleri içerisinde, SAP süresince daha sık görüldüğü gösterilmiş, epileptik aktivitelerin A fazı döneminde B fazına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁷⁷ Ancak REM uykusu oluşum mekanizmaları ile arousallar sonrası oluşan B fazlarının oluşum ve sürdürülmesinin, ortak noktaları ve farklarını belirlemek için farklı nörofizyolojik çalışmalar gerekebileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamız ile literatür çalışmaları arasında dizayn olarak farklılıklar bulunmaktadır.^{176, 178, 179, 180, 181, 182, 183} Genel olarak bu çalışmalarda hastaların horlama alışkanlıklarının olup olmadığı, raporlanmamıştır. Horlama hastalarında sıklık alternan patern ile ilgili doğrudan veriler bulunmamaktadır.

Sonuçta çalışmamızda, epilepsi hastalarının benzer demografik ve uyku verilerine sahip hastalara göre SAP oranının artmış olduğu ve özellikle A1 ve A2 süresi yüzdeleri ile birlikte, ortalama B süresinde farklar olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda diken veya keskin aktivite analizi yapılmamış olması yanısıra, çalışma başlangıç dönemi salgın dönemine denk gelmesi nedeni ile kayıt edilen epilepsi hasta sayısı kısıtlıydı. Ayrıca çalışmaya dahil edilenlerde SAP'ların hangi uyku evrelerinde ağırlıklı olduğu belirlenmesi, epilepsi hastalarındaki uyku yapısını ve SAP ile ilişkisi belirleme açısından daha iyi olacaktı. Fokal epilepsili hastaların kullandıkları ilaçlar geniş bir dağılım aralığında olması nedeni ile tek başına monoterapinin SAP değişkenliği üzerindeki rolü hakkında analiz yeterince yapılamadı. Epilepsi hastalarının ilaç öncesi ve sonrası SAP değişkenliği, çalışma dizaynı nedeni ile değerlendirilemedi. Hasta ve kontrol grubuna bir kez PSG çekilebildi. PSG-EEG kayıtlarında, ilk gece etkisi¹⁸⁴, 2. gece kayıtları yapılamadığı için belirlenemedi. Ayrıca SAP manuel hesaplandı. SAP manuel skorlanmasının çok ciddi bir emek gerektiği bilinmektedir. Belki otomatik SAP skorlama yöntemleri ile farklı sayı ve grup hastalarda ile karşılaştırılma yapılarak, epilepsi hastalığının uyku mikroyapısı üzerinde daha fazla yorum yapılabilirdi. Ayrıca uyku polikliniğine başvuran hastaların kontrol grubunda yer alması bu hastaların subjektif uyku yakınmalarının daha fazla olmasına neden olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğine başvuran 55 (23 K) horlama, gündüz aşırı uykululuk ve tanıklı apne yakınması olan fokal başlangıçlı epilepsili hasta alındı. Hastalara tüm gece PSG ve EEG kaydı yapıldı. Bu hastalarla benzer yaş, cinsiyet (24 K), VKİ, AHİ, PBHİ olan 55 sağlıklı, herhangi bir ilaç almayan “*propensity match*” ile eşleştirilmiş kontrol hastası alındı. Fokal epilepsi grubunda yaş ortalaması $43,13 \pm 13,9$ iken, kontrol grubunda $42,95 \pm 12,2$; çalışma dizaynı nedeni ile, her iki grup VKİ, AHİ ortalaması, PBHİ ortalaması, arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$).
2. Her iki grubun uyku makro yapıları; toplam kayıt süresi, toplam uyku süresi, uyku etkinliği, USUS süresi, Evre N1, Evre N2, Evre N3 uyku süresi yüzdeleri, REM latansı, uyanma sıklığı, NREM süresi değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Uyku latansı epilepsi grubunda $17,14 \pm 16,61$ dk iken, kontrol grubunda $23,34 \pm 18,61$ dk idi. ($p = 0,023$) REM uykusu yüzdesi epilepsi grubunda $13,58 \pm 8,63$ dk; kontrol grubunda $17,58 \pm 7,23$ idi. ($p = 0,01$) Bu bulgular ilaçların ve primer hastalığın REM uykusu ve uyku latansı üzerine etkileri sonucu olabilir.
4. EUÖ skorları ve EUÖ skorları >10 olan hastaların sayısal karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$) PUKİ global skorları karşılaştırılmada epilepsi grubunda global PUKİ skoru $5,3 \pm 2,93$ iken, kontrol grubunda $7,8 \pm 3,88$ ’di ($p = 0,0002$). Bu sonucun nedeni, çalışmamızda kontrol grubunun uyku polikliniğine başvuran hastalar olmasından kaynaklanmaktaydı.
5. Benzer özellikteki epilepsi ve kontrol grubunda, manuel SAP skorumasıyla, SAP oranı epilepsi grubunda $\%39,61 \pm 17,9$ ’yken kontrol grubunda $\%26,05 \pm 13,6$ saptandı. ($p < 0,0001$). A1 sürelerinin SAP dönemleri içerisindeki süresel yüzdeleri epilepsi hastalarında, A2 sürelerinin SAP dönemleri içerisindeki süresel yüzdeleri ise kontrol grubunda daha uzundu ($p = 0,036$ ve $p = 0,001$; sırası ile). Bununla birlikte A2 sayısal yüzdesi ortalaması kontrol grubunda daha

fazlaydı (epilepsi; $23,1 \pm 9$ vs. kontrol $25,9 \pm 8,8$) ($p=0,021$)) A1 ve A3 sayısal yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0,282$ ve $p=0,111$). A2 ve A3 fazları otonomik süreçlerle (kalp ve solunum hızında artış) ilişkilendirilmiştir. Literatürde A2 ve A3 fazları epilepsi ve OUAS'lı hastalarda artmış olarak gösterilmiştir, ancak bu iki grup arasında direkt karşılaştırmaya rastlanmamıştır. Bulgular epilepsi ve kontrol grubu arasındaki otonomik süreçlerin farklılıklarını yansıttığı düşünüldü.

6. Çalışmamızda, epilepsi grubunda, kontrol grubuna göre, B süreleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzun saptanmıştır ($p=0,037$). REM uykusu ve B fazı, uykunun stabil fazlar olarak değerlendirilmektedir. Antiepileptik ilaçların genel olarak REM uykusunu azaltabildiği bilinmektedir. Benzer şekilde antiepileptiklerin SAP oranını azaltmakla birlikte B fazının ortalama süresini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak REM uykusu ve B fazının oluşum mekanizmalarının benzer kökenlerden gelip gelmediği henüz bilinmemektedir. Yine de bulgularımız, ilaçların nöbet aktivitelerini suprese edici etkileri ve primer hastalığın bu etkilerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.
7. Nöbetleri en uzun nöbetsizlik döneminin 3 katından uzun süredir olmayan hastalar, nöbetleri kontrol altında olarak değerlendirildi. Nöbetleri kontrol altında olan ve olmayan her iki fokal başlangıçlı epilepsisi olan hasta grubu arasında uyku mikro yapıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Yine PUKİ skorlarına göre iyi uyku ve kötü uyku karıştırdığında, uyku mikroyapıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren değer yoktu.
8. Genel olarak manuel SAP analizi uzun bir emek gerektirmekte olup, otomatik skorlama yöntemleri ve farklı analiz yöntemleri kullanılarak bu konuda daha fazla hasta üzerinde çalışmalarla birlikte, daha büyük veri analizlerinin daha doğru sonuçlar üretebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Pennisi E.** The simplest of slumbers. *Science* (1979). **2021**;374(6567):526-529. doi:10.1126/SCIENCE.ACX9444
2. **Siegel JM.** Do all animals sleep? *Trends Neurosci.* **2008**;31(4):208. doi:10.1016/J.TINS.2008.02.001
3. **Pennisi E.** The simplest of slumbers. *Science* (1979). **2021**;374(6567):526-529. doi:10.1126/SCIENCE.ACX9444
4. **Avidan AY.** Sleep and Its Disorder. In: Newman Nancy, ed. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set*. 8th Edition. Elsevier; **2021**:1664-1744.
5. **Pelayo R, Hodgson N, Guilleminault C.** Chapter 34 The history of sleep medicine. *Handb Clin Neurol.* **2009**;95(C):547-556. doi:10.1016/S0072-9752(08)02134-9
6. **Şenel Gülçin Benbir.** Uyku Tarihçesi. In: Şenel Gülçin Benbir, İsmailoğulları Sevda, Berktaş Deniz Tuncel, Demir Aylin Bican, Akyıldız Utku Oğan, eds. *Uyku Nörofizyolojisi ve Hastalıkları*. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz.; **2022**:4-11.
7. **Aristotles.** Uyku ve Uykusuzluk Üzerine. <http://classics.mit.edu/Aristotle/sleep.html>.
8. **Temkin O.** *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. 2nd Edition. John Hopkins Press; **1994**.
9. **Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M.** Sleep and Epilepsy: What We Know, Don't Know, and Need to Know. *Journal of Clinical Neurophysiology.* **2006**;23(1). https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2006/02000/Sleep_and_Epilepsy__What_We_Know,_Don_t_Know,_and.2.aspx
10. **Oberhelman Sm. Galen,** On Diagnosis from Dreams. *J Hist Med Allied Sci.* **1983**;38(1):36-47. doi:10.1093/jhmas/38.1.36
11. **Thorpy MJ.** History of sleep medicine. *Handb Clin Neurol.* **2011**;98(C):3-25. doi:10.1016/B978-0-444-52006-7.00001-0
12. **Pelayo R, Hodgson N, Guilleminault C.** Chapter 34 The history of sleep medicine. *Handb Clin Neurol.* ;95(C):547-556. doi:10.1016/S0072-9752(08)02134-9
13. **Bremer F.** *Cerveau "Isolé" et Physiologie Du Sommeil.* Masson; **1935**. <https://books.google.com.tr/books?id=j3H9swEACAAJ>
14. **Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA.** Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol.* **1937**;21(2).
15. **Aserinsky E, Kleitman N.** Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science* (1979). **1953**;118(3062):273-274. doi:10.1126/science.118.3062.273
16. **Dement W, Kleitman N.** Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **1957**;9(4):673-690. doi:10.1016/0013-4694(57)90088-3
17. **Jouvet M, Michel F, Courjon J.** Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales, 153, 1024–1028. Published online **1959**.
18. **Jouvet M, Michel F.** Corre'lations e'lectromyographiques du sommeil chez le chat de'cortique' et me'sence'phalique chronique. . *C R Soc Biol (Paris)* **153**: 29–45 . Published online **1959**.
19. **Jouvet M.** Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique. *Archives italiennes de biologie, 100*, 125–206. Published online **1962**.

20. **Bora İh, Bican A.** Uyku Fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2007;3(23):1-6. Accessed October 3, 2022. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-uyku-fizyolojisi-48193.html>
21. **Critchley M.** The predormitum. *Rev Neurol (Paris)*. 1955;6:93-101.
22. **McCarley RW.** Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. 2007;8(4). doi:10.1016/j.sleep.2007.03.005
23. **Gent TC, Bassetti C LA, Adamantidis AR.** Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;52:188-197. doi:10.1016/J.CONB.2018.08.002
24. **Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW.** Control Of Sleep And Wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1087. Doi:10.1152/PHYSREV.00032.2011
25. **Kryger Meir H., Avidan Alon Y., Berry Richard B.** Biology of sleep. In: *Atlas of Clinical Sleep Medicine*. Second edition. Elsevier/Saunders; 2013.
26. **Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S.** *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set*. Vol 2.; 2021.
27. **Moruzzi G, Magoun HW.** Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(1-4):455-473. doi:10.1016/0013-4694(49)90219-9
28. **Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S.** *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set*. Vol 2.; 2021.
29. **Fuller PM, Lu J, Hanly PJ. Dopamine. Robert S, Matt W, eds.** *The Neuroscience of Sleep*. Published online 2009;125-130.
30. **Alam MdN, Szymusiak R.** Neurobiology of the REM–Non-REM Sleep Cycle. In: *Sleep and Movement Disorders*. ; 2014. doi:10.1093/med/9780199795161.003.0004
31. **Konadhode RR, Pelluru D, Blanco-Centurion C, et al.** Optogenetic Stimulation of MCH Neurons Increases Sleep. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(25):10257-10263. doi:10.1523/JNEUROSCI.1225-13.2013
32. **Steriade M, McCarley RW.** Brain Control of Wakefulness and Sleep. *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. Published online 2005. doi:10.1007/B102230
33. **AK P, V R, KR S, JF A.** Physiology, Sleep Stages. *StatPearls*. Published online 2022. Accessed January 1, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252388/>
34. **AASM Scoring Manual - American Academy of Sleep Medicine.** Accessed January 1, 2023. <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
35. **Carskadon MA, Dement WC.** Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Published online January 1, 2005:13-23. doi:10.1016/B0-72-160797-7/50009-4
36. **Simor P, van der Wijk G, Nobili L, Peigneux P.** The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic? *Sleep Med Rev*. 2020;52:101305. doi:10.1016/J.SMRV.2020.101305
37. **Mcnamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S.** Rem And Nrem Sleep Mentation. *Int Rev Neurobiol*. 2010;92(C):69-86. doi:10.1016/S0074-7742(10)92004-7
38. **Dickerson LW, Huang AH, Thumher MM, Nearing BD, Verrier RL.** Relationship Between Coronary Hemodynamic Changes and the Phasic Events of Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep*. 1993;16(6):550-557. doi:10.1093/sleep/16.6.550
39. **Ioannides AA, Corsi-Cabrera M, Fenwick PBC, et al.** MEG Tomography of Human Cortex and Brainstem Activity in Waking and REM Sleep Saccades. *Cerebral Cortex*. 2004;14(1):56-72. doi:10.1093/cercor/bhg091
40. **DINGES DF.** An overview of sleepiness and accidents. *J Sleep Res*. 1995;4:4-14. doi:10.1111/J.1365-2869.1995.TB00220.X
41. **Roliz AH, Kothare S.** The Interaction Between Sleep and Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(9):551-563. doi:10.1007/S11910-022-01219-1/FIGURES/1

42. **Albrecht U.** *Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks.* *Neuron.* 2012;74(2):246-260. doi:10.1016/J.NEURON.2012.04.006
43. **Halász P.** Chapter 55 The microstructure of sleep. *Suppl Clin Neurophysiol.* **2004**;57(C):521-533. doi:10.1016/S1567-424X(09)70391-5
44. **Loomis AL, Harvey EN, Garret A. Hobart I.** Distribution Of Disturbance-Patterns In The Human Electroencephalogram, With Special Reference To Sleep. <https://doi.org/10.1152/jn193815413>. 1938;1(5):413-430. doi:10.1152/JN.1938.1.5.413
45. **Ioannides AA, Liu L, Kostopoulos GK.** The emergence of spindles and K-complexes and the role of the dorsal caudal part of the anterior cingulate as the generator of K-complexes. *Front Neurosci.* 2019;13(JUL):814. doi:10.3389/FNINS.2019.00814/BIBTEX
46. **Fernandez LMJ, Lüthi A.** Sleep spindles: Mechanisms and functions. *Physiol Rev.* **2020**;100(2):805-868. doi:10.1152/PHYSREV.00042.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0022029380013.JPEG
47. **Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al.** EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. *Sleep.* **1992**;15:173-184.
48. **Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Et Al.** CAP and arousals are involved in the homeostatic and ultradian sleep processes. *J Sleep Res.* **2005**;14(4):359-368. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00479.x
49. **Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R.** The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res.* **2004**;13(1):1-23. doi:10.1111/J.1365-2869.2004.00388.X
50. **Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L.** The Cyclic Alternating Pattern as a Physiologic Component of Normal NREM Sleep. *Sleep.* **1985**;8(2):137-145. doi:10.1093/sleep/8.2.137
51. **Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al.** Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med.* **2001**;2(6):537-553. doi:10.1016/S1389-9457(01)00149-6
52. **Parrino L, Ferri R, Bruni O, Terzano MG.** Cyclic alternating pattern (CAP): The marker of sleep instability. *Sleep Med Rev.* 2012;16(1):27-45. doi:10.1016/J.SMRV.2011.02.003
53. **Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al.** Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med.* **2002**;3(2):187-199. doi:10.1016/S1389-9457(02)00003-5
54. **Kezban Aslan Kara.** Polisomnografi. In: Benbir Şenel Gülçin, İsmailoğulları Sevda, Tuncel Berktaş Deniz, Bican Demir Aylin, Akyıldız Utku Oğan, eds. *Uyku Nörofizyolojisi ve Hastalıkları.* Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti; **2022**:121-137.
55. **Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Smerieri A, Spaggiari MC.** CAP components and EEG synchronization in the first 3 sleep cycles. *Clinical Neurophysiology.* **2000**;111(2):283-290. doi:10.1016/S1388-2457(99)00245-X
56. **Ferrillo F, Gabarra M, Nobili L, et al.** Comparison between visual scoring of cyclic alternating pattern (CAP) and computerized assessment of slow EEG oscillations in the transition from light to deep non-REM sleep. *J Clin Neurophysiol.* **1997**;14(3):210-216. doi:10.1097/00004691-199705000-00005
57. **Parrino L, Grassi A, Milioli G.** Cyclic alternating pattern in polysomnography: what is it and what does it mean? *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(6). https://journals.lww.com/copulmonarymedicine/Fulltext/2014/11000/Cyclic_alternating_pattern_in_polysomnography_3.aspx
58. **Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG.** Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **1998**;107(6):439-450. doi:10.1016/S0013-4694(98)00108-4

59. Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, Orofiamma B, Depoortere H. Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **1990**;76(1):29-38. doi:10.1016/0013-4694(90)90055-O
60. Parrino L, Milioli G, de Paolis F, Grassi A, Terzano MG. Paradoxical insomnia: The role of CAP and arousals in sleep misperception. *Sleep Med.* **2009**;10(10):1139-1145. doi:10.1016/J.SLEEP.2008.12.014
61. Terzano MG, Parrino L. Evaluation of EEG Cyclic Alternating Pattern during Sleep in Insomniacs and Controls under Placebo and Acute Treatment with Zolpidem. *Sleep.* **1992**;15(1):64-70. doi:10.1093/SLEEP/15.1.64
62. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, di Giovanni G. Polysomnographic Analysis of Arousal Responses in Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Means of the Cyclic Alternating Pattern. *Journal of Clinical Neurophysiology.* **1996**;13(2). https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/1996/03000/Polysomnographic_Analysis_of_Arousal_Responses_in.5.aspx
63. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, di Giovanni G, Terzano MG. The Cyclic Alternating Pattern Plays a Gate-Control on Periodic Limb Movements During Non-Rapid Eye Movement Sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology.* **1996**;13(4). https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/1996/07000/The_Cyclic_Alternating_Pattern_Plays_a.5.aspx
64. Ferri R, Miano S, Bruni O, et al. NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clinical Neurophysiology.* **2005**;116(11):2675-2684. doi:10.1016/J.CLINPH.2005.08.004
65. Terzano MG, Smerieri A, del Felice A, Giglia F, Palomba V, Parrino L. Cyclic alternating pattern (CAP) alterations in narcolepsy. *Sleep Med.* **2006**;7(8):619-626. doi:10.1016/J.SLEEP.2005.12.003
66. Parrino L, Smerieri A, Boselli M, Spaggiari MC, Terzano MG. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology.* **2000**;54(8):1633-1640. doi:10.1212/WNL.54.8.1633
67. Vetrugno R, D'Angelo R, Cortelli P, Plazzi G, Vignatelli L, Montagna P. Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clinical Neurophysiology.* **2007**;118(11):2512-2518. doi:10.1016/J.CLINPH.2007.08.014
68. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Multidrug Comparison (Lorazepam, Triazolam, Zolpidem, and Zopiclone) in Situational Insomnia: Polysomnographic Analysis by Means of the Cyclic Alternating Pattern. *Clin Neuropharmacol.* **1997**;20(3). https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/Fulltext/1997/06000/Multidrug_Comparison__Lorazepam,_Triazolam,.10.aspx
69. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Calori G, Castronovo C, Smirne S. EEG arousal pattern in habitual snorers with and without obstructive sleep apnoea (OSA). *J Sleep Res.* **1995**;4(2):107-112. doi:10.1111/J.1365-2869.1995.TB00158.X
70. Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: How a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clinical Neurophysiology.* **2000**;111(SUPPL. 2). doi:10.1016/S1388-2457(00)00400-4
71. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of Generalized Interictal EEG Discharges on Sleep Stability: Assessment by Means of Cyclic Alternating Pattern. *Epilepsia.* **1992**;33(2):317-326. doi:10.1111/J.1528-1157.1992.TB02322.X
72. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S. Discriminatory Effect of Cyclic Alternating Pattern in Focal Lesional and Benign Rolandic Interictal Spikes During Sleep. *Epilepsia.* **1991**;32(5):616-628. doi:10.1111/J.1528-1157.1991.TB04700.X
73. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Vol 46.; **2005**.

74. **Gross RA.** A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. *Epilepsy Res.* **1992**;12(2):65-74. doi:10.1016/0920-1211(92)90028-R
75. **Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al.** ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* **2014**;55(4):475-482. doi:https://doi.org/10.1111/epi.12550
76. **Llen WA, Auser H, Ee RJL, et al.** *Risk Of Recurrent Seizures After Two Unprovoked Seizures A Bstract Background Patients with a Single Unprovoked.* Vol 338.; **1998**.
77. **Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al.** ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* **2017**;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
78. **Fisher RS, Cross JH, French JA, et al.** Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* **2017**;58(4):522-530. doi:https://doi.org/10.1111/epi.13670
79. **Bek Semai, Genç Bülent Oğuz.** Yeni Nöbet Sınıflaması. In: Öztura İbrahim, Kutlu Gülnihal, Tezer İrsel, Ağan Kadriye, Çokar Özlem, eds. *Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi.* Galenos Yayınevi; **2021**.
80. **Abou-Khalil Bassel W., Gallagher Martin J., Macdonald Robert L.** Epilepsies. In: Newman Nancy, ed. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice 8th Edition.* Elsevier; **2021**:1614-1663.
81. **Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.** Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* **1993**;34(3):453-458. doi:10.1111/J.1528-1157.1993.TB02586.X
82. **Beghi E.** The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* **2020**;54(2):185-191. doi:10.1159/000503831
83. **Kotagal P, Bleasel A, Geller E, Kankirawatana P, Moorjani BI, Rybicki L.** Lateralizing Value of Asymmetric Tonic Limb Posturing Observed in Secondarily Generalized Tonic–Clonic Seizures. *Epilepsia.* **2000**;41(4):457-462. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00189.x
84. **Niaz FE, Abou-Khalil B, Fakhoury T.** The Generalized Tonic-Clonic Seizure in Partial Versus Generalized Epilepsy: Semiologic Differences. *Epilepsia.* **1999**;40(11):1664-1666. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02055.x
85. **Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al.** ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* **2022**;63(6):1349-1397. doi:10.1111/EPI.17239
86. **Jehi L.** The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr.* **2018**;18(1):12-16. doi:10.5698/1535-7597.18.1.12
87. **Blair RDG.** Temporal Lobe Epilepsy Semiology. *Epilepsy Res Treat.* **2012**;2012:1-10. doi:10.1155/2012/751510
88. **Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC.** Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* **2021**;21(6):481-491. doi:10.1136/PRACTNEUROL-2019-002341
89. **Manford M, Fish DR, Shorvon SD.** An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain.* **1996**;119(1):17-40. doi:10.1093/brain/119.1.17
90. **Jobst BC, Williamson PD.** Frontal Lobe Seizures. *Psychiatric Clinics of North America.* **2005**;28(3):635-651. doi:https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.05.012
91. **Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes.** *Epilepsia.* **1989**;30(4):389-399. doi:10.1111/J.1528-1157.1989.TB05316.X
92. **Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF.** Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain.* **2003**;126(4):753-769. doi:10.1093/brain/awg080
93. **Salanova V.** Parietal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology.* **2012**;29(5):392-396. doi:10.1097/WNP.0B013E31826C9EBC

94. **Lanigar S, Bandyopadhyay S.** Sleep and Epilepsy: A Complex Interplay. *Mo Med.* **2017**;114(6):453. Accessed December 9, 2022. /pmc/articles/PMC6139974/
95. **Al-Biltagi MA.** Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr.* **2014**;3(3):45-53. doi:10.5409/wjcp.v3.i3.45
96. **Bazil CW.** Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy & Behavior.* **2003**;4:39-45. doi:10.1016/j.yebeh.2003.07.005
97. **Bazil CW.** Nocturnal seizures. *Semin Neurol.* 2004;24(3):293-300. doi:10.1055/S-2004-835071/ID/44
98. **Bazil CW, Walczak TS.** Effects of Sleep and Sleep Stage on Epileptic and Nonepileptic Seizures. *Epilepsia.* **1997**;38(1):56-62. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01077.x
99. **Herman ST, Walczak TS, Bazil CW.** Distribution of partial seizures during the sleep–wake cycle. *Neurology.* **2001**;56(11):1453-1459. doi:10.1212/WNL.56.11.1453
100. **Aslan K, Bozdemir H, Balal M.** Sleep-wake cycle rhythm of the seizures and correlation with clinic and neuroimaging findings [Epileptik nöbetlerin uyku-uyanıklık ritmi, klinik ve görüntüleme bulguları ile korelasyonu]. Published online **2010**.
101. **Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N.** Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* **2021**;116:107735. doi:10.1016/J.YEBEH.2020.107735
102. **Ekizoglu E, Baykan B, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A.** Sleep characteristics of patients with epilepsy with pure sleep-related seizures. *Epilepsy & Behavior.* **2011**;21(1):71-75. doi:10.1016/J.YEBEH.2011.03.005
103. **Gibberd FB, Bateson MC.** Sleep Epilepsy: Its Pattern and Prognosis. *Br Med J.* **1974**;2(5916):403. doi:10.1136/bmj.2.5916.403
104. **Young GB, Blume WT, Wells GA, Mertens WC, Eder S.** Differential Aspects of Sleep Epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* **1985**;12(4):317-320. doi:10.1017/S0317167100035411
105. **Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al.** ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* **2022**;63(6):1475-1499. doi:10.1111/EPI.17236
106. **Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al.** International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* **2022**;63(6):1398-1442. doi:10.1111/EPI.17241
107. **Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al.** ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* **2022**;63(6):1349-1397. doi:10.1111/EPI.17239
108. **Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al.** International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* **2022**;63(6):1443-1474. doi:10.1111/EPI.17240
109. **Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al.** Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A distinctive clinical disorder. *Brain.* **1995**;118(1):61-73. doi:10.1093/brain/118.1.61
110. **Menghi V., Bisulli F., Tinuper P., Nobili L.** Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep.* **2018**;10:317-326.
111. **Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P.** The Relationship Between Sleep and Epilepsy in Frontal and Temporal Lobe Epilepsies: Practical and Physiopathologic Considerations. *Epilepsia.* **1998**;39(2):150-157. doi:10.1111/J.1528-1157.1998.TB01352.X
112. **Sammaritano M.** Sleep and Epilepsy. *Epilepsy Curr.* **2001**;1(2):50. doi:10.1046/J.1535-7597.2001.00021.X
113. **Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B.** Relationship of Epileptic Seizures to Sleep Stage and Sleep Depth. *Sleep.* **2003**;25:899-904. doi:10.1093/sleep/25.8.56

114. Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(1):44-49. doi:10.1016/j.yebeh.2003.10.013
115. Narang P, Garg D, Shukla G, et al. Relationship between location of epileptic focus and occurrence during sleep versus wakefulness. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):103-110. doi:10.1684/EPD.2021.1362
116. Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, Novotny EJ, Spencer DD, Zaveri HP. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology*. 2008;70(15):1265-1271. doi:10.1212/01.WNL.0000308938.84918.3F
117. Ng M, Pavlova M. Why Are Seizures Rare in Rapid Eye Movement Sleep? Review of the Frequency of Seizures in Different Sleep Stages. Maestri M, ed. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:932790. doi:10.1155/2013/932790
118. Karoly PJ, Goldenholz DM, Freestone DR, et al. Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):977-985. doi:10.1016/S1474-4422(18)30274-6
119. Gibbs EL. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. In: *Proc Ass Res Nerv Ment Dis*. Vol 26. ; 1946:366-376.
120. Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. *Sleep and epilepsy*. Published online 1982:269-286.
121. Ross Jj, Johnson Lc, Walter Rd. Spike and Wave Discharges During Stages of Sleep. *Arch Neurol*. 1966;14(4):399-407. doi:10.1001/archneur.1966.00470100055007
122. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991;41(2 Part 1):290.
123. Niedermeyer E, Rocca U. The Diagnostic Significance of Sleep Electroencephalograms in Temporal Lobe Epilepsy. *Eur Neurol*. 1972;7(1-2):119-129. doi:10.1159/000114418
124. Daskalov DC. Influence of the stages of nocturnal sleep on the activity of a temporal epileptogenic focus: a clinical electrophysiological study. *Sov Neurol Psychiatr*. 1975;8:37-45.
125. Frauscher B, Gotman J. Sleep, oscillations, interictal discharges, and seizures in human focal epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019;127:545-553. doi:10.1016/J.NBD.2019.04.007
126. Angeleri F. Partial epilepsies and nocturnal sleep. *Sleep Karger, Basel*. Published online 1975:196-203.
127. Sammaritano M, Saint-Hilaire JM. Modification of sleep organization in patients with extra-temporal lobe epilepsy. *Epilepsy*. 1997;38(s8).
128. Garg D, Charlesworth L, Shukla G. Sleep and Temporal Lobe Epilepsy – Associations, Mechanisms and Treatment Implications. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:223. doi:10.3389/FNHUM.2022.849899/BIBTEX
129. Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med*. 2000;1(1):57-60. doi:10.1016/S1389-9457(99)00008-8
130. Ochi A, Hung R, Weiss S, et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2011;52(11):1986-1994. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03198.x
131. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology*. Published online 1973.
132. Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing Value of Interictal Spikes on Overnight Sleep-EEG Studies in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(11):1587-1592. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02044.x

133. **Dinner DS.** Effect of Sleep on Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19(6). https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2002/12000/Effect_of_Sleep_on_Epilepsy.3.aspx
134. **JANZ D.** The Grand Mai épilepsies and the Sleeping-Waking Cycle. *Epilepsia*. 1962;3:69-109.
135. **Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS.** Reduction of Rapid Eye Movement Sleep by Diurnal and Nocturnal Seizures in Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol*. 2000;57(3):363-368. doi:10.1001/archneur.57.3.363
136. **Giorelli AS, Neves GS de ML, Venturi M, Pontes IM, Valois A, Gomes M da M.** Excessive daytime sleepiness in patients with epilepsy: A subjective evaluation. *Epilepsy & Behavior*. 2011;21(4):449-452. doi:10.1016/J.YEBEH.2011.05.002
137. **Maestri M, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al.** Daytime sleepiness in de novo untreated patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;29(2):344-348. doi:10.1016/J.YEBEH.2013.07.025
138. **G KS, Lilit G, Zaruhi T, Nune Y, P AH.** Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022;16(3):409-414. doi:10.5664/jcsm.8218
139. **Buratti L, Natanti A, Viticchi G, et al.** Impact of sleep disorders on the risk of seizure recurrence in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018;80:21-24. doi:10.1016/J.YEBEH.2017.11.023
140. **Çilliler AE, Güven B.** Sleep quality and related clinical features in patients with epilepsy: A preliminary report. *Epilepsy & Behavior*. 2020;102:106661. doi:10.1016/J.YEBEH.2019.106661
141. **Planas-Ballvé A, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Fumanal A, Becerra JL.** Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. *Neurología (English Edition)*. 2022;37(8):639-646. doi:10.1016/J.NRLENG.2019.07.008
142. **Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J.** Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:73-81. Accessed December 28, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1760099/>
143. **Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al.** Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters – a prospective study. *Sleep Med*. 2013;14(4):333-338. doi:10.1016/J.SLEEP.2012.11.017
144. **Chen NC, Tsai MH, Chang CC, et al.** Sleep quality and daytime sleepiness in patients with epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*. 2011;20(4):249-256.
145. **Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al.** Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy—a clinical and polysomnography study. *Seizure*. 2012;21(7):487-490.
146. **Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A.** Obstructive Sleep Apnea in a Clinical Series of Adult Epilepsy Patients: Frequency and Features of the Comorbidity. *Epilepsia*. 2003;44(6):836-840. doi:https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.55702.x
147. **Li P, Ghadersohi S, Jafari B, Teter B, Sazgar M.** Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2012;21(9):717-721. doi:10.1016/j.seizure.2012.07.016
148. **Pornsriyom D, Kim H won, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N.** Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy & Behavior*. 2014;37:270-275. doi:10.1016/j.yebbeh.2014.07.005
149. **Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z.** Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2017;21(2):263-270. doi:10.1007/s11325-016-1391-3
150. **Giorelli AS, Passos P, Carnaval T, Gomes M da M.** Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-9. doi:10.1155/2013/629469

151. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients—A prospective study. *Seizure*. 2006;15(5):299-306. doi:10.1016/J.SEIZURE.2006.02.018
152. Grigg-Damberger M, Andrews N, Wang L, Bena J, Foldvary-Schaefer N. Subjective and objective hypersomnia highly prevalent in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020;106:107023. doi:10.1016/J.YEBEH.2020.107023
153. Öztürk Ö, Aslan K, Bozdemir H, Foldvary-Schaefer N. Frequency of Restless Legs Syndrome in adults with epilepsy in Turkey. *Epilepsy & Behavior*. 2016;57:192-195. doi:10.1016/J.YEBEH.2016.02.013
154. Tezer F, İrsel. Epilepsi ve Uyku. In: Şenel Gülçin Benbir, İsmailoğulları Sevda, Berktaş Deniz Tuncel, Demir Aylin Bican, Akyıldız Uyku Oğan, eds. *Uyku Nörofizyolojisi ve Hastalıkları*. Bayınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Ltd. Şti.; 2022:298-306.
155. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/SLEEP/14.6.540
156. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*. 2008;12(2):161-168. doi:10.1007/S11325-007-0145-7/TABLES/6
157. Scharf MT. Reliability and Efficacy of the Epworth Sleepiness Scale: Is There Still a Place for It? *Nat Sci Sleep*. 2022;14:2151-2156. doi:10.2147/NSS.S340950
158. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
159. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index.
160. Medicine AA of S. International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*. Published online 2005:148-152.
161. Pépin JL, Guilloit M, Tamisier R, Lévy P. The Upper Airway Resistance Syndrome. *Respiration*. 2012;83(6):559-566. doi:10.1159/000335839
162. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756795>. 2012;154(2):279-289. doi:10.1164/AJRCCM.154.2.8756795
163. Nakano H, Furukawa T, Nishima S. Relationship Between Snoring Sound Intensity and Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):551. doi:10.5664/jcsm.27349
164. Jennum P, Hein HO, Suadcani P, Gyntelberg F. Cardiovascular risk factors in snorers. A cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Chest*. 1992;102(5):1371-1376. doi:10.1378/CHEST.102.5.1371
165. Zielin Â ski J, Zgierska A, Polakowska M, et al. Snoring and excessive daytime somnolence among Polish middle-aged adults. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):946-950. doi:10.1183/09031936.99.14494699
166. De Meyer MMD, Jacquet W, Vanderveken OM, Marks LAM. Systematic review of the different aspects of primary snoring. *Sleep Med Rev*. 2019;45:88-94. doi:https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.03.001
167. Deary V, Ellis JG, Wilson JA, Coulter C, Barclay NL. Simple snoring: Not quite so simple after all? *Sleep Med Rev*. 2014;18(6):453-462. doi:10.1016/J.SMRV.2014.04.006
168. Bergmann M, Tschiederer L, Stefani A, Heidebreder A, Willeit P, Högl B. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8,196 individuals. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101466. doi:10.1016/J.SMRV.2021.101466

169. Sudbrack-Oliveira P, Lima Najar L, Foldvary-Schaefer N, da Mota Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Med.* 2019;53:22-27. doi:10.1016/J.SLEEP.2018.09.004
170. Yeh WC, Lin HJ, Li YS, et al. Rapid eye movement sleep reduction in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2022;96:46-58. doi:10.1016/j.seizure.2022.01.014
171. Yeh WC, Lin HJ, Li YS, et al. Non-rapid eye movement sleep instability in adults with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of cyclic alternating pattern. *Sleep.* 2022;45(4):zsac041. doi:10.1093/sleep/zsac041
172. Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, et al. Nocturnal Sleep and Daytime Somnolence in Untreated Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Changes After Treatment with Controlled-Release Carbamazepine. *Epilepsia.* 1997;38(6):696-701. doi:10.1111/J.1528-1157.1997.TB01239.X
173. Halász P, Bódizs R, Parrino L, Terzano M. Two features of sleep slow waves: homeostatic and reactive aspects – from long term to instant sleep homeostasis. *Sleep Med.* 2014;15(10):1184-1195. doi:10.1016/J.SLEEP.2014.06.006
174. Guilleminault C, Lopes MC, Hagen CC, Da Rosa A. The Cyclic Alternating Pattern Demonstrates Increased Sleep Instability and Correlates With Fatigue and Sleepiness in Adults with Upper Airway Resistance Syndrome. *Sleep.* 2007;30(5):641-647. doi:10.1093/SLEEP/30.5.641
175. Gnani V, Drakatos P, Higgins S, et al. Cyclic alternating pattern in obstructive sleep apnea: A preliminary study. *J Sleep Res.* 2021;30(6):e13350. doi:10.1111/JSR.13350
176. De Paolis F, Colizzi E, Milioli G, et al. Effects of antiepileptic treatment on sleep and seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Sleep Med.* 2013;14(7):597-604. doi:10.1016/J.SLEEP.2013.02.014
177. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Halasz P, Portera-Sánchez A. Modulation of Generalized Spike-and-Wave Discharges During Sleep by Cyclic Alternating Pattern. *Epilepsia.* 1989;30(6):772-781. doi:10.1111/J.1528-1157.1989.TB05337.X
178. Mutti C, Bernabè G, Barozzi N, et al. Commonalities and Differences in NREM Parasomnias and Sleep-Related Epilepsy: Is There a Continuum Between the Two Conditions? *Front Neurol.* 2020;11:1673. doi:10.3389/FNEUR.2020.600026/BIBTEX
179. Benbir G, Kutlu A, Gozubatik-Celik G, Karadeniz D. CAP characteristics differ in patients with arousal parasomnias and frontal and temporal epilepsies. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2013;30(4):396-402. doi:10.1097/WNP.0B013E31829DDA86
180. Parrino L, De Paolis F, Milioli G, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(7):1178-1184. doi:10.1111/J.1528-1167.2012.03502.X
181. Romigi A, D'Aniello A, Caccamo M, et al. Effects of eslicarbazepine as add-on therapy on sleep architecture in temporal lobe epilepsy: results from “Esleep” study. *Sleep Med.* 2020;75:287-293. doi:10.1016/J.SLEEP.2020.06.033
182. Trentin MM, Da Costa JC, Lopes MC. Sleep Instability in Adults with NonRefractory Temporal Lobe Epilepsy. *SM Journal of Sleep Disorders.* 2017;3(1):1-6. doi:10.36876/SMJSD.1006
183. Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB. Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. *Sleep Med.* 2016;27-28:80-85. doi:10.1016/J.SLEEP.2016.08.017
184. Marzec ML, Selwa LM, Malow BA. Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. *Sleep Med.* 2005;6(3):277-280. doi:10.1016/J.SLEEP.2005.01.002

EKLER

Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Uzun yıllardır "epilepsi" tanısı ile kliniğimizde takip ediliyor ve bir takım ilaçlar kullanıyorsunuz. Bazen nedenini bilmediğiniz durumlarda nöbet sıklığınız artabilmektedir. Uyku düzeni nöbet sıklığını değiştirebilmektedir. Uykunuz size göre normal görünse dahi farkında olmadığınız bazı değişiklikler uyku kalitenizi bozabilmekte bu da nöbet sıklığında artışa neden olmaktadır. Uykumuzun kendi içinde belirli bir ritmi ve döngüsü mevcuttur. Bu döngüler sırasında epilepsi hastalarında görülen beyin dalga değişikliklerinin uyku ve nöbet sıklığıyla ilişkisi araştırılmaktadır. Polisomnografi kaydı ile nöbet sıklığını arttırabilecek uyku bozukluğunuz var mı ya da anormal aktiviteler dışında bu aktivitelerin artışına zemin hazırlayabilecek ve uyku kalitenizi etkileyebilecek elektriksel aktivitenizde farklılık var mı, sorularına yanıt aranacaktır.

Bu nedenle normal kontrol muayeneniz sırasında size uykuya dalmada problem yaşıyıp yaşamadığınız, uyku düzeniniz ve nöbetleriniz ile ilgili sorular sorulacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız; sizin yakınmanıza istinaden buna neden olabilecek diğer hastalıkların araştırılmasına yönelik bir takım testler yaparak (kontrol amaçlı kan biyokimyası dışında kan incelemesi yapılmayacak) olası diğer nedenleri irdelemek ve sonuçta uygun önerilerde bulunmaktır. Polisomnografide, elektroensefalografi, burun ve ağız gibi hava yolu yapılarının, göğüs ve karın kaslarının, el ve ayaklardaki bazı kasların üzerlerine konulacak olan yüzeysel elektrotlar ile uykuda olası değişiklikler, uyku döngüsü, solunum ve kas hareketleriniz değerlendirilecektir. Bu değerlendirmede iğne kullanılmayacağı gibi canınızı acıtacak hiçbir işlem yapılmayacaktır.

Çalışma kapsamında uyku bozukluğu tanısı aldığınız taktirde size ilaç önerilecek veya önerilerde bulunulacaktır.

Bu çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılmayı kabul etmezseniz tedavinizde herhangi bir aksama meydana gelmeyecektir. Çalışma katıldığınız takdirde bunun için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bu çalışmadan istediğimiz zaman ayrılabilirsiniz. Çalışma sırasında çalışmaya devam etmeniz uygun görülmediği taktirde çalışma dışı bırakılabilirsiniz.

Çalışmaya katıldığınızda klinik bilgileriniz ve verdiğiniz bilgiler gizli tutulacaktır. Sonuçlarınız size doğrudan bir katkı sağlamakla birlikte, bilgileriniz gizlilik esasına dayalı şekilde bilimsel amaç için kullanılacaktır. Bu belgeyi okuyup imzaladığınızda böyle bir denetim içinde olur verdiğiniz kabul edilecektir.

Hasta:

Adı Soyadı:

İmza:

Doktor:

Adı Soyadı:

İmza:



Ek-2. Epworth Uykululuk Ölçeği

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

Ölçekteki her bir DURUM için, aşağıdaki ifadelerle karşılık gelen sayılardan, sizin için en uygununu işaretleyiniz.

0 = hiçbir zaman uyuklamam

1 = nadiren uyuklarım

2 = zaman zaman uyuklarım

3 = büyük olasılıkla uyuklarım

DURUM	Uyuklama Olasılığım			
1 Oturmuş bir şeyler okurken	0	1	2	3
2 Televizyon seyrederken	0	1	2	3
3 Toplum içinde hareketsizce otururken. (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	0	1	2	3
4 Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda <i>yolcu</i> olarak bulunurken	0	1	2	3
5 Öğleden sonra kosullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	0	1	2	3
6 Birisiyle oturmuş konuşurken	0	1	2	3
7 Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
8 İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika	0	1	2	3

Kaynak: Izci, B., Ardic, S., Firat, H., Sahin, A., Altinors, M., & Karacan, I. (2008). Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep and Breathing, 12(2), 161-168.

Ek-3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi:

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yansı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐ Çok iyi	☐ Oldukça iyi	☐ Oldukça kötü	☐ Çok kötü
----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkla (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐ Hiç	☐ Haftada 1'den az	☐ Haftada 1 - 2 kez	☐ Haftada 3'ten çok
------------------------------	---	--	--
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ Hiç	☐ Haftada 1'den az	☐ Haftada 1 - 2 kez	☐ Haftada 3'ten çok
------------------------------	---	--	--
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐ Hiç problem oluşturmadı	☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐ Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐ Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Buyssse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2019

Kaynak: <https://www.fronline.com/pittsburgh-uyku-kalite/> (Son erişim tarihi: 03.04.2023) (Tasarım ve düzenleme Dr. Ender Salbaş 2019)