

**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**PARSİYEL EPİLEPSİ İLE TAKİPLİ HASTALARDA
EEG'DE SAPTANAN SUBKLİNİK NÖBETLER, UYKU
EVRELERİ İLE İLİŞKİSİ VE KLİNİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağla ERDOĞAN

ANTALYA-2017

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**PARSİYEL EPİLEPSİ İLE TAKİPLİ
HASTALARDA EEG'DE SAPTANAN SUBKLİNİK
NÖBETLER, UYKU EVRELERİ İLE İLİŞKİSİ VE
KLİNİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağla ERDOĞAN
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA-2017

TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aŐamalarda yardımları ve katkıları için tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN, istatistik konusunda yardımları için Prof. Dr. YeŐim ŐENOL ve Doç. Dr. Umuttan DOĞAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma, bu zorlu süreçte yanımda olan annelerin kraliçesi Dr.Canan COŐKUN ALTINTAŐ'a , hayatıma renk katan deli dolu ruhu, zekası ile dünya güzeli Dr. Gökçen HATİPOĞLU'na, hayatıma anlam katan , Őu ana kadar her fikrimde arkamda destek olan, onlarsız hiçbir saniyenin mutluluk katmayacağını bildiğim sevgili aileme, dünyanın en Őefkatli annesine, en neŐeli babasına, en güzel kardeşine sonsuz teşekkürler...

Dr. Çağla ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| Simgeler ve Kısaltmalar Dizini | v |
| Şekiller Dizini | vii |
| Çizelgeler Dizini | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. UYKU | 3 |
| 2.1.1. TANIMI VE FONKSİYONLARI..... | 3 |
| 2.1.2. UYKUNUN EVRELERİ VE ORGANİZASYONU..... | 4 |
| 2.1.2.1. REM EVRESİ | 5 |
| 2.1.2.2. NREM EVRESİ | 5 |
| 2.1.2.3. UYKU ORGANİZASYONU | 6 |
| 2.1.3. UYKU MEKANİZMALARI | 6 |
| 2.1.3.1. SİRKADYEN RİTM..... | 7 |
| 2.1.3.2. UYKU/UYANIKLIK HOMEOSTAZİSİ | 7 |
| 2.1.3.2.1.ASENDAN UYANMA SİSTEMİ | 8 |
| 2.1.3.2.2. UYKU DÜZENLEYİCİ SİSTEM | 10 |
| 2.1.3.2.3. NREM VE REM EVRELERİNİN DÜZENLENMESİ..... | 11 |
| 2.1.3.2.4. UYKUNUN MOTİVASYONEL DÜZENLENMESİ | 12 |
| 2.2. ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) | 13 |
| 2.2.1. GENEL BİLGİLER | 13 |
| 2.2.2. UYKU VE EVRELERİNİN EEG ÖZELLİKLERİ..... | 15 |
| 2.2.2.1. NREM EVRESİ EEG ÖZELLİKLERİ..... | 15 |
| 2.2.2.2. REM EVRESİ EEG ÖZELLİKLERİ | 16 |
| 2.2.2.3. CAP (SİKLİK ALTERNAN PATERN) | 16 |
| 2.2.3. UYKU-EPİLEPSİ İLİŞKİSİ | 17 |
| 2.3. SUBKLİNİK NÖBETLER | 20 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 3. YÖNTEM VE GEREÇ | 22 |
| 3.1. HASTA SEÇİMİ | 22 |
| 3.1.1. ÖRNEKLEM | 22 |
| 3.1.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ | 22 |
| 3.1.3. DIŞLAMA KRİTERLERİ | 22 |
| 3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI | 23 |
| 3.2.1. PARAMETRELER | 23 |
| 3.2.2. EEG MONİTORİZASYONU | 23 |
| 3.3. TANIMLAR | 24 |
| 3.3.1. PARSİYEL EPİLEPSİ TANIMI | 24 |
| 3.3.2. SUBKLİNİK NÖBET TANIMI | 24 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM | 25 |
| 4. BULGULAR | 26 |
| 5. TARTIŞMA | 38 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 42 |
| 7. ÖZET | 43 |
| 8. ABSTRACT | 45 |
| 9. KAYNAKLAR | 47 |
| 10. EKLER | 57 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ACH: Asetilkolin

AED: Antiepileptik İlaç

AH: Alzheimer Hastalığı

BRE: Benign Rolandik Epilepsi

CAP: Siklik Alternan Patern

DMH: Dorsomedial Nükleus

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromyografi

EOG: Elektokulografi

GABA: Gama Aminobütirik Asit

H_z: Hertz

IED: İnteriktal Epileptiform Deşarjlar

ILAE: İnternational League Against Epilepsy

LC: Locus Coeruleus

LDT: Lateral Tegmental Nükleus

LKS: Landau-Kleffner Sendromu

LPT: Lateral Pontin Tegmentum

MCH: Melanin Salgılatıcı Hormon

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NA: Noradrenalin

NCa: Nükleus Accumbens

NFLE: Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi

NREM: Non-rapid Eye Movement

NTLE: Nokturnal Temporal Lob Epilepsisi

OR: Odds Ratio

PPT: Pedinkulopontin Nükleus

REM: Rapid Eye Movement

SCN: Suprakiazmatik Nükleus

SKN: Subklinik Nöbet

SLD: Sublaterodorsal Nükleus

SPZ: Subparaventriküler Zone

TMN: Tüberomamiller Nükleus

VEEG: Video Elektroensefalograf

VIPAG: Ventrolateral periaquaduktal gri cevher

VLPO: Ventrolateral Preoptik Nükleus

VTA: Ventral Tegmentel Alan



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil-1: Uyanma Sisteminin Talamik Yolu | 8 |
| Şekil-2: Uyanma Sisteminin Hipotalamik Yolu | 9 |
| Şekil-3: Oreksinin Eksitatör ve İnhibitör Bağlantıları..... | 10 |
| Şekil-4: REM Evresinin Mekanizmaları | 12 |
| Şekil-5: NREM1 evre EEG paterni..... | 15 |
| Şekil-6: NREM2 evrede K kompleksi ve ardından uyku iğcikleri | 16 |
| Şekil-7: Hastalık sürelerine göre hasta sayısı grafiği | 28 |
| Şekil-8: Yirmi dakika EEG çekilen hastaların ilaç sayı yüzdeleri | 29 |
| Şekil-9: Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların ilaç sayı yüzdeleri | 30 |

ÇİZELGELER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Çizelge-1: Uyku/Uyanıklık Mekanizmaları | 13 |
| Çizelge-2: EEG’de görülen dalgalar ve frekansları | 14 |
| Çizelge-3: Yirmi Dakikalık EEG çekilen hastanın demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı | 26 |
| Çizelge-4: Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastanın demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı | 27 |
| Çizelge 5: Yirmi dakika EEG çekilen hastaların yaş-hastalık süreleri..... | 28 |
| Çizelge-6: Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların yaş-hastalık süreleri..... | 29 |
| Çizelge-7: Yüz altmış sekiz hastanın ilaç kullanımı | 30 |
| Çizelge-8: Cinsiyetin uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı | 31 |
| Çizelge-9: İlaç sayısının uykuda nöbet etkisinin dağılımı | 31 |
| Çizelge-10: Dirençli epilepsi varlığının uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı | 32 |
| Çizelge-11: Epileptik odağın uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı..... | 32 |
| Çizelge-12: Yirmi dakika ve yirmi dört saat EEG çekilen hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması | 34 |
| Çizelge-13: Uyku evresi ve Epileptik Odak karşılaştırması | 35 |
| Çizelge-14: Uyku evresi ve Dirençli Epilepsi karşılaştırması | 35 |
| Çizelge-15: Levetiresetam kullanımı ve subklinik nöbet arasındaki ilişki.. | 36 |
| Çizelge-16: Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanımının nöbet ile ilişkisi | 37 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi hastalarında çekilen elektroensefalografi (EEG) tetkiklerinde patolojilere ilişkin çeşitli paternler görülmektedir. Keskin dalgalar, yavaşlamalar, diken dalgalar ve diken dalga kompleksleri bu patolojiler arasında tanımlanır. Bu paternlerin çoğu hakkında hem özellikleri hem de klinik önemleri açısından birçok çalışma mevcuttur. Ancak subklinik nöbetlerin klinik önemi net olarak tanımlanmış değildir (1). Subklinik nöbetler (SKN) bilinçte veya davranışta, objektif ve subjektif değişikliğe yol açmayan, zamana yayılan ritmik iktal deşarjlardan oluşan elektrografik nöbetler olarak tanımlanmaktadır (2). SKN'ler intrakranial veya yüzeyel EEG monitorizasyonu ile saptanabilirler. Birçok çalışmada, SKN'lerin klinik nöbetlerle aynı kortikal alandan kaynaklandığı ve bununda epileptojenik alanı belirlemede kullanılarak tanı açısından da değerlendirilebileceğine dair veriler sunulmaktadır (1).

SKN'ler hakkındaki az sayıda çalışma bulunmaktadır. SKN'lerin net prevelansı bilinmemekle beraber Velkey ve ark. yaptığı bir çalışmada, çocuklarda yapılan uzun dönem EEG monitorizasyonda gözlemlenen subklinik nöbet oranı %18, diagnostik sürece katıkları %85 olarak saptanmıştır (3). Literatür değerlendirildiğinde, SKN'lerin cerrahi prognoz ve nöbetsizlik durumu tahminleri için kullanılabileceği belirtilmiştir (4). Fernandez-Torré ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gliom tanılı hastalarda SKN varlığının progresyon lehine bir bulgu olabileceği rapor edilmiştir (5). SKN'lerin bellek defisitleri ve otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini söyleyen kanıtlar da mevcuttur. Vassel ve ark., Alzheimer hastalığı tanısı ile takipli hastalarda SKN varlığı ve bunun hasta üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan hastaların %42'sinde SKN saptanmıştır. Bu hastalar takibe alındıklarında, kognisyon ve yürütücü işlevlerin SKN'li hastalarda daha hızlı yitirildiği gözlenmiştir. Saptanan SKN'lerin %60'ı uyku sırasında gözlenmiştir (6).

Jin ve ark., SKN prevelansı ve özellikleri açısından çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda, bu nöbetlerin varlığı farmakorezistans epilepsi, anormal MRG ile ilişkili bulunmuştur. Prevelans %5.3 olarak saptanmış ve SKN saptanan

hastaların%79.4'unda epileptojenik odak lokalizasyonu açısından bilgi sağladığı belirtilmiştir. SKN'lerin 20 dakikalık EEG'de %7,7'si, 24 saatlik EEG'de %83,3'ü, 48 saatlik EEG'de %92,8'i saptandığı belirtilmiştir. Bu nöbetlerin çoğu uyku sırasında saptanmıştır (4).

Yakınlarda yapılan bir çalışmada, EEG'de saptanan epileptiform deşarjların varlığında belirgin nöbet riskinde artma saptanmıştır. Subklinik ve klinik nöbet paternlerinin benzer sirkadyen ritme sahip oldukları, aynı düzenleyici mekanizmalardan oluştukları düşünülmüştür (4).

SKN'lerin, kalıcı nöronal değişikliklere sebep olabileceği ve bunun sekel olabilecek kognitif defektlere yol açabileceği belirtilen çalışmalar mevcuttur. Bu nedenden dolayı birçok yazar klinik nöbetlerle aynı şekilde tedavi gerektirdiğini düşünmektedir (4).

Andersen ve ark.'nın yaptığı çalışma SKN'lerin sirkadyen paternini incelemiştir. En sık saat 23.00 ve 05.00 arasında görüldüğü belirlenmiştir. Uykudaki SKN'lerin araştırılmasının klinik tedavi yanıtları ve en uygun tedavi zamanı seçiminde etkili olacağı düşünülmektedir (4).

SKN'lerin tanı, prognoz ve tedavi yanıtları üzerine belirgin etkilerinin olduğunu görülmektedir. Kliniğimizde takip edilen parsiyel epilepsi tanılı hastalarda bu nöbetlerin varlığı, uyku ile ilişkisi incelenerek tanıya katkısı, tedavi seçimine ve prognoza olan etkisini araştırmayı planlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku

2.1.1. Tanımı ve Fonksiyonları

Uyku merkezi sinir sisteminin (MSS) ve dolaşımsal, solunumsal ve metabolik durumun değişken dalgalanmalar gösterdiği aktif bir durumdur. Türden türe değişen karakteristikleri olan uyku, dış uyaranlara cevap eşliğinin yükseldiği ve özel bir postürde sakin geçirilen bir süredir. Bu sürecin, kendine ait elektrofizyolojik mekanizmaları mevcuttur (7-9).

Uykunun; gelişim ve varoluş açısından gerekli olduğu gösterilmekle beraber, ana fonksiyonu hala gizemini korumaktadır. Uyku süresi, kalitesi ve mimarisi yaşam süresince değişkenlik göstermektedir. En büyük değişim ise yaşamın ilk 5 yılında gözlenmektedir. Yenidoğanlar zamanlarının %80'ini uykuda geçirmektedir (10). İnsanlar, hayatlarının %30'unu, günün ortalama 8 saatini uykuda geçirmektedir (11).

Uyku, tüm hayvan aleminde çeşitli formlarda görülen bir fenomendir. Bu nedenden dolayı evrimsel özellik taşıdığı da düşünülmektedir (11).

Uykunun asıl amacı net bilinmemekte olsa bile, birçok teori mevcuttur. Yenilenme teorisi, vücudun uykuda kendisini tamir edip yenilediğini öne sürmektedir. Tam geçirilmiş bir uykudan kalkan birey, kendini dinç ve yenilenmiş hissetmektedir. Tam tersi eksik geçirilmiş bir uyku sürecinde; halsizlik, enerji eksikliği, gün içi performansta azalma ve immün sistemde zayıflama görülmektedir (12,26).

Büyüme hormonunun; uykuda en yüksek seviyesine ulaşması kas ve hücre gelişimi ve yenilenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Uyku sırasında beyin metabolizması, gün içinde biriken adenosin gibi metabolitlerin temizlenmesinde rol oynamaktadır (12,26). Uykunun özellikle interstisyel alanların arttırılması ve bunun sonucunda nörotoksinlerin temizlenmesinde rol oynadığı gözlenmiştir (13,26).

Çalışmalar göstermiştir ki, uyku beyin plastisitesi, öğrenmeye bağlı sinapsların gelişiminde ve devamının sağlanmasında görev almaktadır (14-16).

Uykusuz kalan bireylerin öğrenme kapasitesindeki düşüş, uykunun öğrenme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yenidoğanların erişkinlere göre uyku sürelerinin belirgin uzun olması da uykunun bu fonksiyon ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar, rüyalar sırasındaki duysal verilerin ve motor korteks aktivitesinin beyin gelişiminde etkili olduğunu düşünmektedir (17,26).

Uykunun sayılan bu iki fonksiyon dışında; enerjiyi koruma, yaşlanma sürecine direnç, immünolojik korunma, termoregülasyon, önemli beyin bölgelerinin korunması, korneal anoksinin önlenmesi, nöronal bütünlüğünün devamını sağlamak fonksiyonlarının da olduğu düşünülmektedir (14-16).

2.1.2. Uykunun Evreleri ve Organizasyonu

Uyku genel olarak bakıldığında 2 evrede incelenmektedir. Hızlı göz hareketleri (Rapid Eye Movement-REM) ve hızlı göz hareketleri olmayan (Non-REM, NREM) evre olarak adlandırılmaktadır. Yaşam, sonuçta üç evreden; uyanıklık, REM ve NREM'den oluşmaktadır. Her evrenin kendine ait anatomik ve fizyolojik özellikleri vardır (14,15).

Uyku evrelerinin skorlanması ve belirlenmesi amacıyla American Academy of Sleep Medicine (AASM) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre 30 saniyelik dönemler skorlamada kullanılmaktadır. Evrelerin belirlenmesi amacıyla elektroensefalografi (EEG), kas tonusu için elektromyografi (EMG) ve göz hareketleri için elektrookulografi (EOG) kullanımı şarttır (18,26).

REM ve NREM uyku için görevli belli bölgeler yoktur. Uyanıklık jeneratör olarak beyinsapında retiküler aktive edici sistemde lokalize iken, NREM uykusunun bulbus ve önbeyin bölgesinde, REM uykusunun da ponsta olduğu düşünülmektedir. Ponsta vestibüler çekirdeklerin REM uykusunun oluşumunu ve 'perilocus coeruleus'un ise atoniyi sağladığı bildirilmektedir (14,15,16,19). Mekanizmaları ve EEG bulguları detaylı olarak aşağıda tartışılacaktır.

2.1.2.1 REM Evresi

Tonik ve fazik olmak üzere iki gruba ayrılır. Fazik aktivite sırasında hızlı göz hareketleri başlar, solunumsal değişiklikler, ani sempatik aktivite artışı ve kısa süreli seyirmeler şeklinde EMG kayıtları gözlenir. Tonik fazda daha az miktarda hareket gözlenir (14-16). Rüyaların %80'i REM uykusunda görülür. Canlı rüyalar ile ilişkilidir (20,26).

REM evresinin en önemli bulgusu diyafram ve ekstraoküler kaslar dışında atoni mevcudiyetidir. REM uykusunda aynen uyanıklıktaki gibi duysal uyarıların geçişi vardır, ancak korteks bu uyarıların değerlendirmeye almaz. REM evresinin, uyanıklıktan farkı atoni ve anormal otonomik değişikliklerdir (19,26). Değişken kalp rismi ve termoregülasyondaki kayıplar otonomik bulgulardır (10).

Uyku süresinin, %25'inden daha azını oluşturmaktadır (21,26).

2.1.2.2 NREM Evresi

Genel olarak parasempatik sistem etkisi altındadır. Çoğu erişkin, uykuya NREM evre üzerinden girmektedir. 3 alt parçada incelenmektedir. Bu alt parçalar N1, N2, N3 olarak adlandırılmaktadır (18,26).

N1 evresi, uykunun en hafif dönemidir. Bu evreden uyanan insanlar, uykuda olduklarını fark etmezler. Göz hareketleri, genel olarak yavaş ve yuvarlayıcı şekildedir (18,22,26). Genel uykunun %5-10'unu oluşturmaktadır (21,26). Uyanıklıktan N1 evreye doğru geçişte, ağır bir uyku hali ve bazen hipnagogik halüsinasyonlar, istemsiz kasılmalar görülebilmektedir (10).

N2 evresi, uykunun en fazla yer kaplayan evresidir. Uykunun %45-%55'ini oluşturmaktadır (21,26). Kendine has EEG bulguları mevcuttur. EEG bulguları ileride detaylı anlatılacaktır. N1 evreye göre, çevreye olan ilgide ve kas kativitesinde belirgin düşme gözlenir (10).

N3 evresi, derin uyku olarak da adlandırılmaktadır ve uykunun %10-%20'sini oluşturmaktadır. İlerleyen yaşlarda giderek oranı azalır. Gecenin ilk sıralarında daha sık görülmektedir ve kişinin bu uykudan uyandırılması çok zor olmaktadır (21,26).

2.1.2.3. Uyku Organizasyonu

Uyku homojen bir yapıda değildir ve gece boyunca birçok siklus yaşanmaktadır. Siklusa genel olarak bakıldığında NREM ve REM'den oluşmaktadır. Sikluslar 90-120 dakika arasında sürmektedir. 8 saatlik bir uykuda klasik olarak 4 siklus görülmektedir (14,15,16).

Gecenin ilk siklusu uyanıklıktan N1 evresi ile başlamakta, ardından sırasıyla N2, N3 evrelerine geçiş ve en son REM evresine geçiş ile sona ermektedir. Gece ilerledikçe REM evresi artmakta, N3 evresi kısalmaktadır (14,15,16,21).

Uyku organizasyonu yaşam boyu farklılık göstermektedir. Yenidoğanlar 16-18 saat uyumaktadır ve siklusuna REM evresi ile başlarlar. 3 aylıkken gece/gündüz farkındalığı gelişir ve yetişkin bireylerin siklusuna benzer şekilde uyumaya başlarlar (23,24,26).

Genç erişkinler, gecede yaklaşık 8 saat uyurlar ve N3 uyku evresi oran olarak uykunun büyük kısmını oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe, uyanıklık ve N1 evresi oranı artmaktadır. REM evresi yaş ilerledikçe kısaldığı söylenmekle beraber, oran olarak bakıldığında erişkinlik boyunca neredeyse sabit kaldığı görülmektedir (25,26).

2.1.3. Uyku Mekanizmaları

Uyku görevleri çakışan, 2 farklı sistem tarafından organize edilmektedir. Bunlar sirkadyen sistem ve uyku/uyanıklık homeostazisidir. Her iki sistem de bir denge şeklinde çalışır, bedeni uyku ve uyanıklık arasında dengede tutarlar (10).

2.1.3.1. Sirkadyen Sistem

Vücut içinde 24 saate uygun bir şekilde organize edilen biyolojik siklusları kapsamaktadır. Bunların içinde uyku/uyanıklık, dikkat, vücut sıcaklığı, hormonlar (melatonin ve kortizol gibi) ve dolaşım sal parametreler bulunmaktadır (10).

Sirkadyen sistemin motoru ventral hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdektir(SCN). Bu motor dışarıdan gelen ipucuları ile vücudun biyolojik ritmlerini organize eder. En büyük ipucu, ışığın retinal tabakaya düşmesi ve pineal glanddan melatonin salgılanmasıdır. Alarmlar, yemekler de benzer şekilde ipuçları olarak kullanılırlar (10).

Sirkadyen nöronal ritmler, çeşitli genlerin negatif feedback translasyonları ve transkripsiyonları ile organize edilmektedir. Bu genlerden birkaçı; Per,Cry, Bmall ve Clock'tur (27,34). SCN hasara uğratıldığında, sirkadyen ritim davranışlarının kaybolduğu gözlenmiştir (28,34).

Yapılan bir çalışmada, laboratuvar ortamında gece ritmine uygun yaşayan farelerin, doğal ortama salınca ışığa göre sirkadyen ritmlerinin değiştiği gözlenmiştir (29,34). Başka bir çalışmada ise, düşük yiyecek ödüllendirmesi ve ortam sıcaklığının düşürülmesi ile davranışsal paternin gece durumunda gündüz durumuna geçtiği gözlenmiştir (30,31,34). Bu durum da, sirkadyen sistemin çevresel faktörlerden etkilendiğini göstermiştir (34).

SCN'un beyin içindeki bağlantıları halen net bilinmemekle beraber, subparaventricüler bölge (SPZ) ve hipotalamusun dorsomedial nüklusu (DMH) ile bağlantılı olduğunugösteren çalışmalar mevcuttur (32,33,34).

2.1.3.2. Uyku/Uyanıklık Homeostazisi

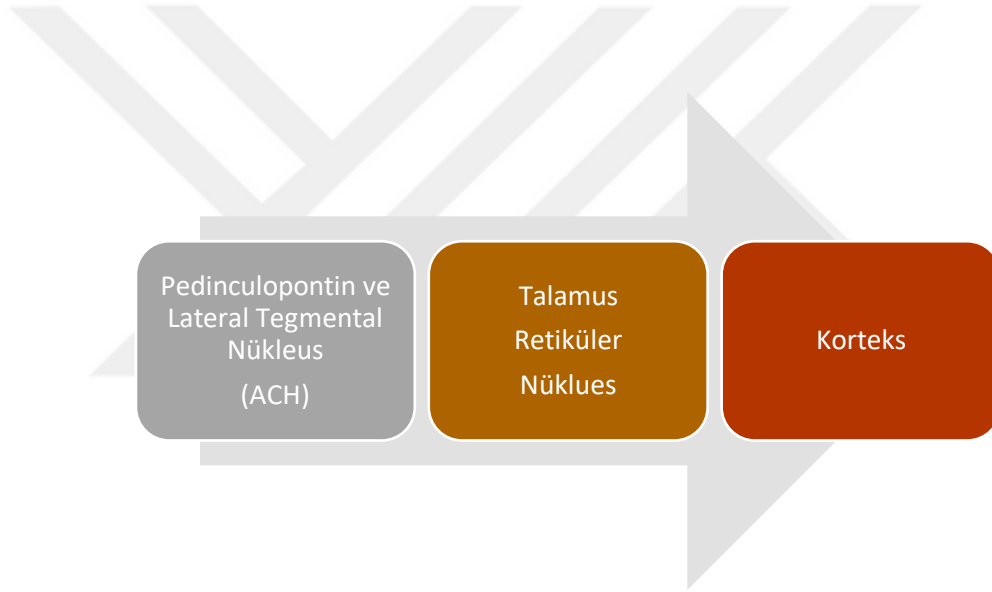
Uyanma ve uyku; halen çok az bir kısmı anlaşılabilmiş, beyin sapından kortekse uzanan nöronal yolların aktivasyonu ve inhibisyonu ile organize edilen kompleks, dinamik fizyolojik bir süreçtir (10).

2.1.3.2.1. Asendan Uyanma Sistemi

Uyanma, beyin sapı ve hipotalamustan kortekse uyanan yollarla organize edilmektedir. Anatomik olarak 2 yoldan oluşur; ilki talamus üzerinden ikincisi ise hipotalamus üzerine kortekse ulaşır.

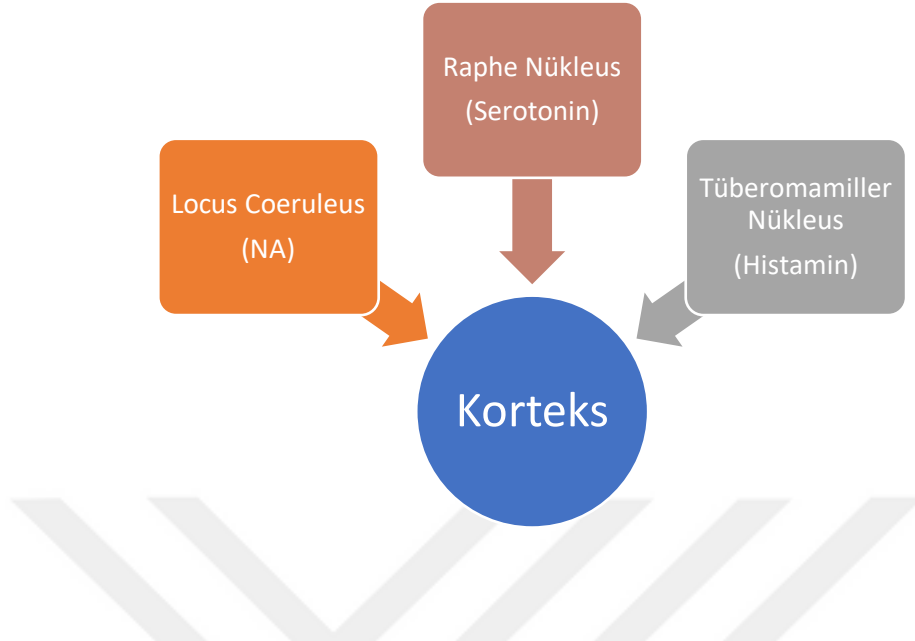
Talamik yolun verileri, pedinkulopontin (PPT) ve lateral tegmental nükleustan (LDT) çıkarak talamusun retiküler çekirdeğine, ardından kortekse ulaşır. Buradaki nöronların kullandığı nörotransmitter asetilkolindir (ACH) (Şekil-1) (10,35-38)

Şekil-1: Uyanma Sisteminin Talamik Yolu



Hipotalamik yolda ise; locus coeruleus (LC), dorsal raphe nükleus (DR) ve tüberomamiller nükleus (TMN)'tan çıkan veriler korteksi uyarır. Buradaki nörotransmitterler monoaminlerdir. LC'de sorumlu nörotransmitter noradrenalin (NA), DR'ta serotonin, TMN'ta histamindir (Şekil-2) (10,35-38).

Şekil-2: Uyanma Sisteminin Hipotalamik Yolu



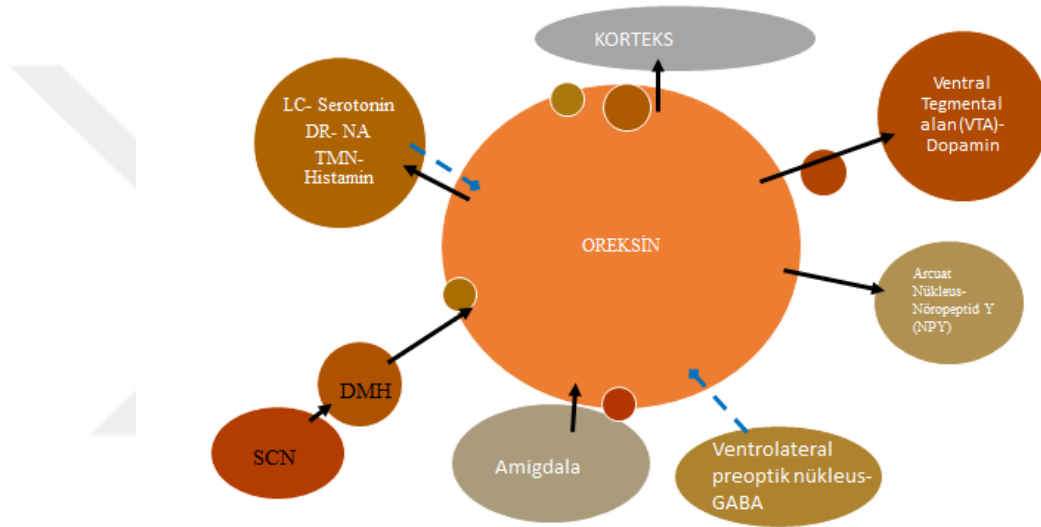
Lateral hipotalamustan salınan oreksin, özellikle LC ve TMN üzerine eksitatör etki göstererek uyanıklıkta katkıda bulunmaktadır (10). Oreksin molekülü, iki eksitatör göreve sahip reseptörü bulunan bir peptiddir (34). Birçok yolak ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle asendan uyanma sistemi (özellikle monomainerjik ve kolinerjik) ve REM-off bölgesi ile ilişkileri önemlidir. Ventrolateral periaquaduktal gri cevher (vlPAG) ve lateral pontin tegmentum (LPT) REM-off bölgesi olarak tanımlanmıştır. REM uykuyu baskılamakla görevlidir (39). Oreksin, bu bölgeleri aktive ederek hareket halindeki bireyin uykuya dalmasını engeller ve uyanıklılığını sürdürür (39,41,42).

Oreksin, indirekt yollardan suprakiazmatik nükleus ve dorsomedial talamus tarafından uyarılır. Sirkadiyen sistem tarafından organize edilir (34,40). Oreksin, arcuat nükleusu eksite ederek, nöropeptid Y salınımını uyarır, bu da gıda alımında görevlidir (34,43,44).

Ventrolateral preoptik nükleus (VLPO), daha sonra da anlatılacağı üzere REM ve NREM evreler üzerine etkilidir ve gama aminobütirik asiti (GABA) nörotransmitter olarak kullanarak oreksin salınımını inhibe eder. Böylece uyanıklık sürdürülemez (34,45-47).

Oreksinin eksitator ve inhibitör olduğu düşünölen bağlantıları Şekil-3'te gösterilmiştir (34,39). Kısaca bakıldığında oreksinin daha çok uyanık kalmak konusunda görevi mevcuttur. Bunu da uyanıklık mekanizmalarını aktive edip, uyku mekanizmalarını inhibe ederek göstermektedir. Sirkadyen ritm tarafından kontrol edilmektedir ve amigdala, talamik ve hipotalamik birçok nükleustan veri almaktadır (34,39).

Şekil-3: Oreksinin Eksitator ve İnhibitor Bağlantıları



2.1.3.2.2. Uyku Düzenleyici Sistem

Ventrolateral preoptik alan (VLPO) ve median preoptik alan (MNPO), asendan uyanıklık sisteminin birçok ögesini GABA ve glutaminerjik nörotransmitterler ile inhibe etmekte ve bu Şekilde uykuya geçişi sağlamaktadır (10,48,49).

Asendan uyanıklık sistem tarafından salınan monoaminler VLPO'ı inhibe etmektedir. Uykuya geçişte VLPO, bu monoaminlerin salınımını inhibe ederek kendi üzerindeki inhibisyonu da kaldırmaktadır. Böylelikle, asendan uyanıklık sisteminin üzerindeki baskı daha da artmaktadır (10,49).

Uyku uyanıklık arasındaki geçişler, birçok feedback mekanizmasının kontrolü ile “flip-flop” değişimi ayarlanmaktadır (10,49).

2.1.3.2.3. NREM ve REM Evrelerinin Düzenlenmesi

VLPO ve MNPO, monoaminerjik nöronları inhibe ederek NREM ve REM uykuya geçişi sağlamaktadır. Monoaminerjik nöron aktivitesi en yüksek uyanıklık halinde olup; NREM’de çok az, REM’de hiçbir aktivite göstermemektedirler (10,48,49).

REM evresi, ponsun üst kısmında yer alan LC’un ventralinde yer alan sublaterodorsal nükleus (SLD) tarafından organize edilmektedir (41,50,51). SLD’un aşağı parçasındaki nöronlar glutaminerjik olup, REM uykusundaki atoniden sorumludur (41,50,52).

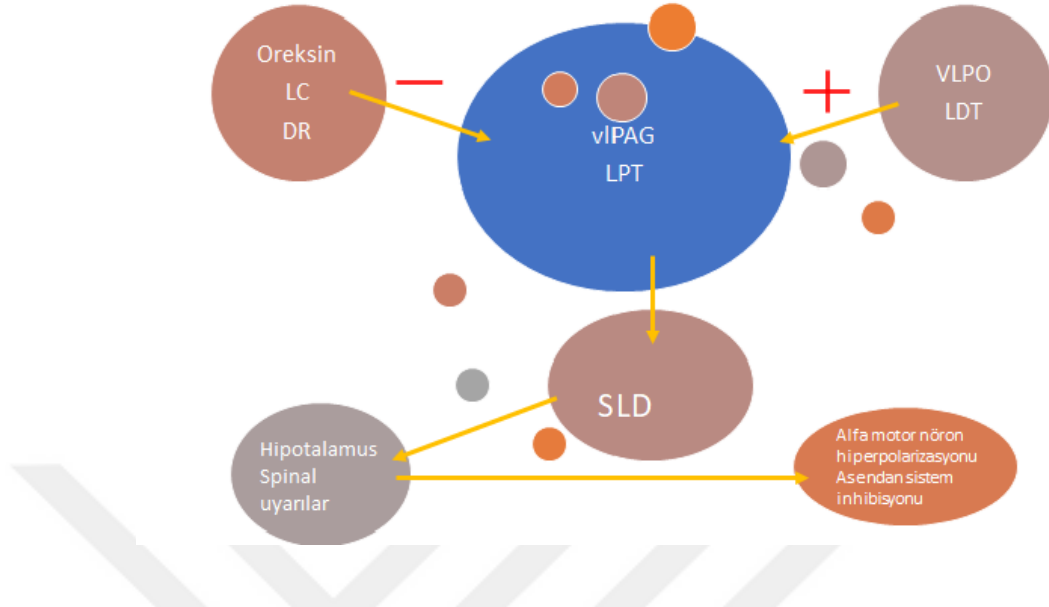
SLD’da bulunan nöronlar LPT ve vIPAG’daki GABAerjik nöronlar tarafından inhibe edilmektedir (REM-off nöronlar). REM-off nöronlar oreksin ve lateral hipotalamustan veri alarak REM evresini düzenlemektedir (41).

Asendan uyanıklık sistemindeki kolinerjik nöronların bir grubu, REM evresinde aktive olarak medial medulladaki hücreleri aktive ederek, motor nöronların inhibisyonuna yol açar. Bu da karakteristik bulgu olan atoniye sağlar (10,38,48).

Lateral hipotalamusta oreksin salgılayan hücreler REM ve NREM uykuyu inhibe ederken, yine aynı bölgedeki bazı nöronlar inhibe edici özellikteki MCH (melanin salgılatıcı hormon) salgılayarak uykuya katkıda bulunur (10,48,53).

REM Evresinin düzenlenme mekanizması Şekil-4’te gösterilmiştir.

Şekil-4: REM Evresinin Mekanizmaları



2.1.3.2.4. Uykunun Motivasyonel Düzenlenmesi

Motivasyonel süreçler uyku/uyanıklık sürecinde kuvvetli bir şekilde etkili olmaktadır. Tehlike anında veya istediklerine insanlar, sirkadyen ve homeostazik sistemleri ekarte ederek uyanık kalabilmektedirler (11).

Motivasyonel süreçlerden ventral tegmental alandaki (VTA) dopaminerjik nöronlar sorumludur ve uyku/uyanıklığı çevreden aldığı stimuluslar ile düzenler (11,54). Bu nöronların lezyonu ile, hayvanlarda çiftleşme sırasında bile uyanık kalma zorunu saptanmıştır (11,55).

VTA'daki dopaminerjik nöronlar; glutamat, GABA, serotonin ve ACH nörotransmitterleri ile uyarılarak mesolimbik yolak olarak bilinen yol ile nükleus accumbensi (NcA) uyarır. NcA ödül sistemi, bağımlılık ve davranışsal uyku/uyanıklık ile görevlidir. Direkt ve indirekt yollarla kortikal ve uyanıklık sistemi aktivasyonu yapmaktadır. NcA modülasyonu dopamin, adenosin ve glutamat ile regüle edilmektedir (56).

Uyku/uyanıklık sisteminin düzenlenmesi ile genel bilgiler Çizelge-1'de özetlenmiştir.

Çizelge-1: Uyku/Uyanıklık Mekanizmaları (11,12,40,57)

| Nüklues | Nörotransmitter | Uyanıklık | NREM | REM |
|--------------------------|-------------------|-----------|------|-----|
| Talamik yol | Asetilkolin (ACH) | + | | + |
| Hipotalamik yol | Monoaminler | + | + | |
| VLPO | GABA | | + | + |
| Lateral hipotalamik alan | Oreksin/hiporetin | + | | |
| Lateral hipotalamik alan | MCH | | | + |
| VTA | Dopamin | + | + | + |

2.2. Elektroensefalografi (EEG)

2.2.1. Genel Bilgiler

Saçlı deriden amfikatörlerle uyarı şiddeti artırılarak, piramidal hücrelerdeki inhibitör ve eksitator sinaptik potansiyeller ölçülmektedir. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotlar yerleştirilerek, filtrelerden geçirilerek elektronik sisteme aktarılarak değerlendirme yapılmaktadır (57).

EEG'de çeşitli amplitüdlere ve frekanslarda dalgalar izlenmektedir ve buna göre değerlendirme yapılmaktadır (Çizelge-2) (57).

Çizelge-2: EEG’de görülen dalgalar ve frekansları (58)

| DALGALAR | FREKANS |
|-----------------|------------------------|
| Alfa | 8-12 Hertz (Hz) |
| Beta | 13-25 Hz |
| Teta | 4-7 Hz |
| Delta | 1-3 Hz |

Alfa dalgası, erişkinlikte en sık görülen dalgadır. Nondominant tarafta daha belirgin olmak üzere, yaygın olarak tüm hemisferde görülmektedir. Dikkate dayalı yapılan işlerde kaybolur. Alfa dalga koması, patolojik bir durumdur. Ponsun destrüktif-hipoksik hasarlarında görülür ve uyarana yanıtızsız hastalarda anterior ve posterior derivasyonlarda saptanır (57).

Beta dalgaları, tüm yaş gruplarında görülür ve daha çok küçük amplitüdüli anterior derivasyonlarda göze çarpmaktadır. Teta ve delta dalgaları uyuyan bireylerde görülen yavaş dalgalarıdır. Uyanık hastalarda görülmesi, patolojiktir. Normal olarak yenidoğanlar ve çocuklarda da görülebilirler (58).

Patolojik bulgular yavaş dalgalar ve epileptiform değişiklikler olarak iki ana grupta incelenebilir. Uyanık bir bireyde teta ve delta dalgalarının görülmesi, yavaş dalgalara örnektir. Epileptiform olarak iki dalga formundan bahsedilebilir. Diken (70msn altı tabanı olan) ve keskin (70-200msn tabanlı) dalgalarıdır (57).

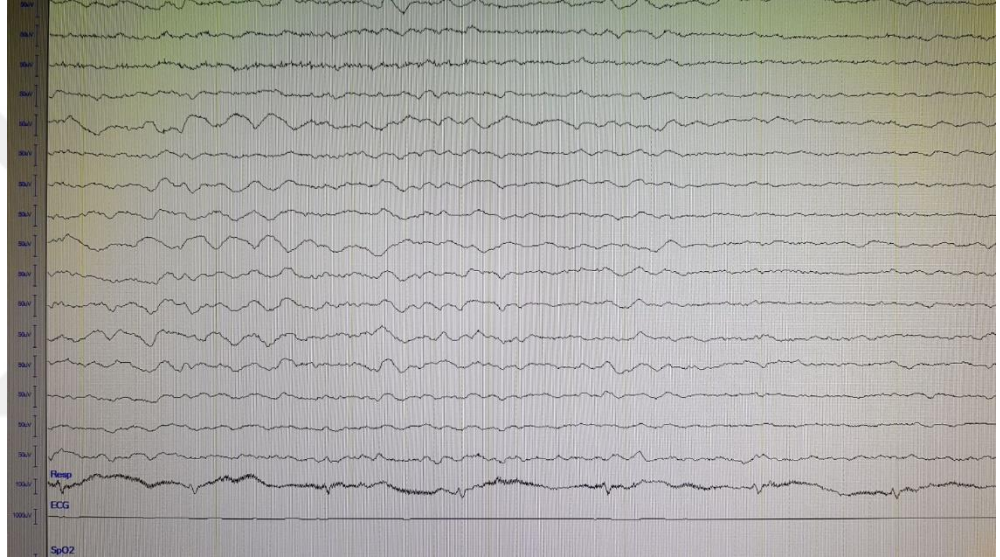
Dalgaların süresi, sıklığı, lokalizasyonu, dalga kompleksleri incelenerek gerek epilepsi gibi patolojik durumlar gerekse uyku gibi fizyolojik durumlar açısından bilgi edinilebilmektedir.

2.2.2. Uyku ve Evrelerinin EEG özellikleri

2.2.2.1.NREM Evresi EEG Özellikleri

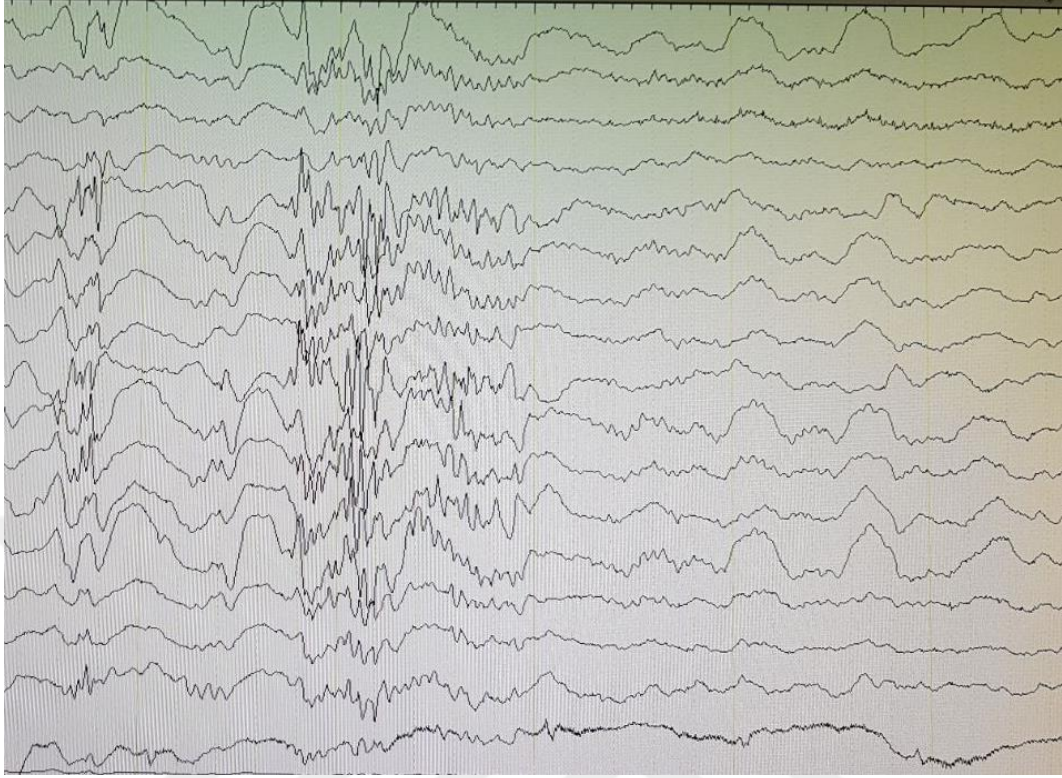
Uyanıklıktaki bir beyinde, uykuya doğru geçişte öncelikle stabil posterior alfa dalgaları gözlemlenir. Ardından birey N1 evreye geçince dalga frekansı daha da azalır. N1 evresinde, 30 saniyelik dönemin (skorlama sistemine göre) yüzde 50'sinden fazlasında düşük amplitüdü, teta frekanslarında (4-7 Hz) karışık dalgalar görülmektedir (26,59) (Şekil-5).

Şekil-5: NREM1 evre EEG paterni



N2 evresi teta dalgası ağırlıklı bir evredir ve kendine has 2 adet EEG bulgusu mevcuttur: uyku iğcikleri ve K kompleksi. Uyku iğcikleri, kısa süreli (ancak en az 0.5 sn sürmelidir) 12-14 Hz frekansında ve daha çok vertex bölgelerinde görülen dalgalar. K kompleksi kolay betimlenebilen, 0.5saniyeden daha uzun süren baselinedan yükselmiş pozitif dalganın takip ettiği negatif keskin dalga kompleksidir. Frontal bölgelerde en yüksek amplitüdüne ulaşmaktadır (26,59). Benzodiazepinler, özellikle N2 evreyi uzatmaktadır ve artmış uyku iğcikleri ile ilişkilidir (61) (Şekil-6).

Şekil-6: NREM2 evrede K kompleksi ve ardından uyku iğcikleri



N3 evresi, derin uyku veya yavaş dalga uykusu (SWS) olarak da adlandırılmaktadır. 30 saniyelik dönemin en az %20'sini kapsayan düşük frekanslı (0.5-2 Hz), yüksek amplitüdü (>75 mikrovolt) dalgalardan oluşmaktadır. Yaş ilerledikçe süresi ve oranı azalır (26,59).

2.2.2.2. REM Evresi EEG özellikleri

Düşük amplitüdü, karışık EEG paternlerinden oluşmaktadır. 2-6 Hz frekansında testere dişi paterninde keskin dalgalar sık ve kısa aralıklarla görülmektedir. Aralıklı olarak göz hareketlerine bağlı artefaktlar izlenebilmektedir (26,59).

2.2.2.3. CAP (Siklik Alternan Patern)

NREM uykudan oluşan periyodik EEG paterni olarak tanımlanmaktadır. 1 dakika aralıklarla olan, zemin EEG aktivitesinden ayırt edilebilen geçici elektrokortikal olaylardır. CAP, uyanma fluktuasyonları ile ilişkili olup, NREM uykunun her bölümünde görülmektedir. REM uyku evresinde gözlenmemektedir (59,61,62).

CAP, 2 fazdan oluşmaktadır: A ve B. Faz A, amplitüdde ve frekansta zemin aktivitesinden belirgin farklılık gösteren elektrokortikal dalgaları belirtmekte olup, Faz B ise A fazları arasındaki intervali göstermektedir (59,61,62).

CAP bulgusunun fizyolojik mi yoksa patolojik bir bulgu mu olduğu tartışılmakla beraber; Halász, Terzano ve ark.'ı bu bulguların normal uyku sürecinde görüldüklerini ve insanı uyku sırasında çevredeki tehlikelere, uyarılara hazırladığını düşündüklerini belirtmişlerdir (63).

2.2.3. Uyku-Epilepsi İlişkisi

Uykunun prokonvülzan etkisi yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. NREM uykusunda fokal epileptiform değişikliklerin prevalansında ve yayılımdaki artış çeşitli çalışmalarda kabul görmüştür. REM evresinde ise bu değişikliklerin inhibe olduğu bilinmektedir (65).

Hipotalamik ve beyin sapındaki uyku ve uyanıklıkla ilgili sistemlerin, kortekse uzanan diffüz bağlantıları mevcut olup bunların hem fizyolojik uyku evrelerinde hem de IED'lerin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (87).

Primer ve sekonder jeneralize nöbetlerin, uykuda daha sık görüldüğü de çalışmalarda saptanmıştır (65). Frontal lob kompleks parsiyel nöbetlerin, uykuda daha sık görüldüğü, psikojen nöbetlerin ise nadir görüldüğü bildirilmiştir (65-67).

NREM evrede, nöronların senkronizasyonunu sağlayan ve uyku içcikleri ile K kompleksinden sorumlu talamokortikal döngülerin epileptik alanın aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Özellikle temporal lob epilepsilerinde, interiktal epileptiform deşarjlar (IED), SWS evresinde görülmektedir (64,68,69).

Derin elektrodlar ile yapılan çalışmalarda, SWS'de ve REM evresinde uyanıklığa göre deşarjların ateşlenmesinde ve hipersenkronizasyonunda belirgin artış saptanmıştır (64,70,71).

Jeneralize IED'ler sıklıklarını ve hipersenkronizasyonlarını özellikle NREM evrenin CAP A1 döneminde arttırmaktadırlar ve NREM evreden çıkış sürecinde ise azaltmaktadırlar (64,72). NREM CAP evresinin, intrinsik kortikal

ritimlerin ve infraslow kortikal dalgalanmaların düzeltilmesi evresi olduğu ileri sürülmüştür ve bu durumun fizyolojik K kompleksi, patolojik IED'ların oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (64,73,74).

Çocukluk ve erişkinlikteki parsiyel epilepsilerde, nöbetlerin NREM evrede tetiklendiği ve frekanslarının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (69,90-92). Yapılan çalışmalar, NREM evrede kortikotalamik bağlantılardan kaynaklanan dalgalanmaların özelliklerinin senkronizasyonu ve aktivasyonu sırasında IED'ların ortaya çıktığını göstermektedir. K kompleksi ve uyku içciklerinden sorumlu olan bu yolların paroksizmal ateşlenmeleri ile patolojik bulgular ortaya çıkabilmektedir (88, 93-95).

Uykudaki IED ve nöbet prevalanslarının tepe noktası değişkenlik göstermektedir. IED'lar SWS evresinde daha sık gözlemlenirken, nöbetler ise NREM1 ve NREM2 evrelerinde daha sıktır (64,66,75,76). Parsiyel nöbetlerin 1/3'ü uykuda ve özellikle NREM1 ve NREM2'de gözlemlenmektedir. Uykuda gelişen parsiyel nöbetlerin, uyanıklığa göre yayılma ve sekonder jeneralize olma oranı daha yüksektir (64,75,76). SWS'de olan nöbetler daha uzun sürme eğilimindedir (64,66).

Uykuda saptanan IED'lerin epileptik odağı belirlemekte de faydaları bulunmaktadır. Frontal lob parsiyel epilepsileri, temporal lob epilepsilerine göre daha fazla oranda uykuda saptanmaktadır (64,75,77).

Bazı hastalar sadece uykuda nöbet geçirmektedir. Bu hastaların tamamına yakını ise parsiyel epilepsi hastalarıdır (64,78). Nokturnal parsiyel epilepsiler ilaca dirençlilik göstermekte iken, jeneralize epileptik hastalar daha benign seyretmektedir (64,79).

Uyku ile yakın ilişkide birçok epileptik sendrom bulunmaktadır. Bunlardan en sık karşımıza çıkan ve tanımlananlar; benign rolandik epilepsi (BRE), Landau-Kleffner Sendromu (LKS), Lennox-Gastaut Sendromu, Juvenil myoklonik epilepsi, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (NFLE), nokturnal temporal lob epilepsisidir (NTLE). Nokturnal nöbetler genellikle temporal lob dışındaki

odaklardan kaynaklanır ve post-iktal dönem yokluğu, garip otomatize hareketler nedeniyle psikojenik olarak düşünülürler (64).

BRE'de hipersalivasyonla giden basit fokal nöbetler, hemifasiyal motor nöbetler ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler görülmektedir. Bunların birçoğu uykuda gözlenmektedir. EEG'de ipsilateral sentrotemporal yüksek amplitüdüdü diken dalga deşarjları saptanır ve deşarjlar uykuda frekansını arttırır (64).

LKS, normal bir dil gelişimini takiben subakut progresif kaybı ve nöbetlerle presente olmaktadır. Lennox-Gastaut Sendromu'nda multiple primer jeneralize nöbet tipleri görülür. Nokturnal atoni, tonik/klonik, myoklonik nöbetler ve nöromotor gelişim geriliği siktır (64).

NFLE'nin birçok fenotipi bulunmaktadır: kısa hiperomotor aktivitelerin eşlik ettiği paroksizmal auralar, kompleks distonik ve diskinetik özelliklerin olduğu motor ataklar ve parasomniler ile karışabilen epizodik gece yürümeleri. Geceleri multiple nöbetler görülür (64,80-83).

NTLE, ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinin nöbetlerinin tamamına yakınının gece olduğu bir subtipidir (64,84). Hastaların çoğu aura ile uyanır ve amnezi, otomatizmaların eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbet geçirirler (64). Juvenil myoklonik epilepsi; kısa bir aura ardında myokloni, absans ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir (64,84,85).

Nokturnal nöbetler, antiepileptik ilaçların (AED) sedatif etkileri, kötü uyku hijyeni ve co-morbid uyku bozuklukları, gündüzleri uyuklama ve enerji kaybına yol açmaktadır. Nöbetlerin kendisi de uykunun bozulmasına neden olmaktadır. Özellikle temporal lob epilepsilerinde uykuyu sağlayan sirkulatuar mekanizmaların kesintiye uğraması ile uyku bölünür (64). AED'lerin çoğu uyku yapısı üzerine etkiye sahiptir. REM ve SWS sürelerini kısaltıp, NREM1 ve NREM2 uykuda artışa sebep olmaktadır (52).

Uyku ve epilepsi ilişkisi halen araştırmaya devam edilen ve birçok bağlantıya sahip bir konudur.

2.3. Subklinik Nöbetler

SKN'ler; davranışsal ya da bilişsel herhangi bir değişiklik yaratmayan, elektrografik zamanda ve alanda yayılım gösteren ritmik epileptiform değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (4,96). Net prevelansları belli olmamakla beraber, uzun dönem çekilen EEG tetkiklerinde ortaya çıkmaktadırlar (4). Klinik olarak herhangi bir bulgu vermediklerinden dolayı, uzun zamandan bu yana arka plana ittirilmiş, değerlendirmeye alınmamışlardır (97).

Epileptik atak sıklığını ve şiddetini azaltmak klinikte belirgin düzelmeye neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, SKN'leri olan hastalarda bellek, bilişsel fonksiyonlarda azalma mevcuttur. SKN'lerin bellek kusuru ve otonomik disfonksiyona neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (4,99-101). SKN'lerin tedavisi ve eliminasyonu ile bu olguların, bilişsel fonksiyonlarında belirgin düzelmeye gözlenebilmektedir (97-99).

SKN'lerin saptanması ile; hastalık süresinin uzunluğu, VEEG monitorizasyon süresinin uzunluğu, küçük yaş ve nöbet sıklığı ile orantılı bulunmuştur (4,102,103).

Hipotalamusta olan SKN'lerin, otonom sinir sisteminin kortikolimbik yollarını etkileyerek kalp ritmi üzerine değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (104-106).

Velkey ve ark. Yaptığı bir çalışmada, çocuklarda yapılan uzun dönem EEG monitorizasyonda gözlemlenen SKN oranı %18, diagnostik sürece katkıları %85 olarak saptanmıştır (3)

Farooque ve ark. Yaptığı çalışmada, epilepsi cerrahisi geçiren hastalardaki SKNler ele alınmıştır. Sonuçlarda, epilepsi cerrahisi yapılan alanda SKN varlığı gösteren hastaların %64'unda iyi prognoz gözlenmiştir. SKN'lerin, cerrahi prognoz ve nöbetsizlik durumu tahminleri için kullanılabilirliği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, çalışmaya alınan hastalarda saptanan SKN'lerin, çoğunluğunun temporal bölge dışından kaynaklandığı gösterilmiştir (4). Diğer birçok çalışmada ise, daha çok temporal kaynaklı oldukları düşünülmüştür (1).

Vassel ve ark., Alzheimer hastalığı tanısı ile takipli hastalarda SKN'lerin varlığı ve bunun hasta üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan hastaların %42'sinde SKN'lere rastlanılmıştır. SKN'lere sahip hastalar takibe alındıklarında, kognisyon ve yürütücü işlevlerde daha hızlı bir yıkıma sahip oldukları gözlenmiştir. Saptanan SKN'lerin %60'ı ise uyku sırasında gözlenmiştir (6).

Jin ve ark., SKN prevalansı ve özellikleri açısından çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda, bu nöbetlerin varlığı farmakorezistans epilepsi, anormal MRG ile ilişkili bulunmuştur. Prevelans %5.3 olarak saptanmış ve SKN saptanan hastaların %79.4'unda epileptojenik odak lokalizasyonu açısından bilgi sağladığı belirtilmiştir. SKN'lerin 20 dakikalık EEG'de %7,7'si, 24 saatlik EEG'de %83,3'ü, 48 saatlik EEG'de %92,8'i saptandığı belirtilmiştir. Bu nöbetlerin çoğu uyku sırasında saptanmıştır (4).

Yakınlarda yapılan bir çalışmada, EEG'de saptanan epileptiform deşarjların varlığında belirgin nöbet riskinde artma saptanmıştır. Subklinik ve klinik nöbet paternlerinin benzer sirkadyen ritme sahip oldukları, aynı düzenleyici mekanizmalardan oluştukları düşünülmüştür (4). SKN'lerin, kalıcı nöronal değişikliklere sebep olabileceği ve bunun sekel olabilecek kognitif defektlere yol açabileceği belirtilen çalışmalar mevcuttur. Bu nedenden dolayı birçok yazar klinik nöbetlerle aynı şekilde tedavi gerektirdiğini düşünmektedir (4).

Andersen ve ark.'nın yaptığı çalışma SKN'lerin sirkadyen paternini incelemiştir. En sık saat 23.00 ve 05.00 arasında görüldüğü belirlenmiştir. Uykudaki SKN'lerin araştırılmasının klinik tedavi yanıtları ve en uygun tedavi zamanı seçiminde etkili olacağı düşünülmektedir (4).

SKN'lerin; prognoz, progresyon ve tedavi üzerindeki belirgin etkileri görülmektedir ve bunların en çok uykuda saptanmaları, uyku ile belirgin ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu sebepten dolayı SKN'ler ve uyku ilişkisi, bunun klinik değeri araştırılmaya değer konulardır.

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Örneklem

Çalışmada Kasım 2016 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği EEG Ünitesinde monitorizasyon yapılan parsiyel epilepsi tanılı hastalar alınmıştır.

Hastaların demografik özellikleri hastane işletim sisteminden retrospektif taranarak elde edilmiştir. Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Kasım 2016- Temmuz 2017 arasında EEG Ünitesinde çekilen 1,626 EEG incelenmiştir. Bu EEG'lerin 96 tanesi yirmi dört saatlik çekime sahiptir. Bunların 626 tanesinin, parsiyel epilepsi tanılı hastalara ait olduğu saptanmıştır. Bu EEG'ler incelenmiş ve fokal epileptiform özellik gösterenler çalışmaya alınmıştır. Sonuç olarak 140 adet yirmi dakikalık EEG monitorizasyon ve 28 adet yirmi dört saatlik EEG monitorizasyon hastası çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Dahil edilme kriterleri

1. Parsiyel epilepsi tanılı hastalar
2. EEG monitorizasyon yapılmış hastalar
3. Yapılan EEG'de fokal epileptiform değişikliklerin olması

3.1.3. Dışlanma kriterleri

1. EEG monitorizasyon yapılmamış hastalar
2. Verilerine ulaşılamayan hastalar

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların demografik özellikleri hastane işletim sisteminde retrospektif taranarak elde edilmiştir. Bakılan parametreler aşağıda belirtilmiştir.

3.2.1. Parametreler

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Protokol numarası
4. Kullandığı ilaçlar (Sayı ve nitelik açısından)
5. Dirençli epilepsi varlığı
6. Parsiyel nöbetlerin anatomik lokalizasyonu
7. Hastalık süresi

3.2.2. EEG monitorizasyon

EEG monitorizasyon, uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen yüzeyel elektrotlarla ve VEEG dijital sistemler ile yapılmıştır.

Başvuran hastalara yapılan rutin 20 dakikalık EEG monitorizasyonları ve 24 saatlik yapılan EEG monitorizasyonları incelemeye alınmıştır. Çalışmada, rutin EEG monitorizasyonu yapılarak SKN'lerin ve uykunun saptanma oranı ve klinik değeri araştırılmak istenmiştir. Bu nedenden dolayı, kısa EEG monitorizasyonlar da çalışmaya alınmıştır. İstatistik çalışmalarında kısa süreli ve 24 saatlik EEG monitoizasyonlar ayrı olarak ve sonunda beraber değerlendirmeye alınmıştır.

Yapılan EEG'lerde uyku varlığı, American Academy of Sleep Medicine (AASM) skorlama sistemi'ne göre belirlenen evrelerin literatürde tanımlanan EEG paternlerine göre değerlendirilmiştir.

EEG'lerde SKN varlığı, uyku ile ilişkisi incelenmiştir. SKN'lerin, uyku-uyanıklık sırasında gözlenip gözlenmediği, uykuda gözlenmekte ise hangi evrede gözlendiği belirlenmiştir.

3.3. Tanımlar

3.3.1. Parsiyel Epilepsi tanımı

Parsiyel epilepsi tanısı ve tanımı İnternational League Against Epilepsy (ILAE) 2017 Epilepsi Guideline ile belirlendi (107).

Unifokal, multifokal ve tek hemisferi ilgilendiren nöbetlerin hepsi fokal epilepsi olarak adlandırılmaktadır. Fokal nöbetler bilincin açık olup olmadığı, semptomların motor veya non-motor olup olmadığına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Fokal kaynaklı bilateral tonik-klonik vasıflı nöbetler de bu grup içindedir (107).

Motor semptomlar; otomatizmalar, atonik, klonik, epileptik spazmlar, hiperkinetik, myoklonik, tonik olarak belirlenmiştir. Non-motor semptomlar ise; otonomik, davranışsal, kognitif, emosyonel ve duysaldır. Kognitif semptomlar içinde; dil yeteneklerinde bozulma, diğer kognitif alanlara yönelik defisitler, dejavu ve halüsinasyonlar gibi pozitif fenomenler sayılmaktadır (107).

İnteriktal EEG, fokal epileptiform deşarjlar göstermektedir. Tanısı klinik ile konulmakta ve EEG ile desteklenmektedir (107).

3.3.2. Subklinik Nöbet tanımı

SKN'ler; sübjektif veya objektif klinik bulgu olmaksızın, zamanda ve lokalizasyonda yayılım gösteren paroksizmal ritmik epileptiform EEG paternleri olarak tanımlanmaktadır (4).

Uyanıklıkta alfa ritm yokluğu, posterior reaktif ritm yokluğu ve fokal veya jeneralize yavaşlama anormal olarak kabul edilmiştir. Uykuda ise, yaşla uyumlu olmayan uyku içciklerinin yokluğu, asimetrik uyku içcikleri ve devamlı olan asenkronizasyon anormal olarak kabul edilmiştir (4).

Elektrografik nöbet, zamanda ve uzayda gelişim gösteren (bağlantılı elektrotlarda da değişimlere neden olan), 10 saniyeden uzun, klinik bulgu vermeyen ritmik epileptiform aktivite olarak tanımlanmıştır (4).

Video EEG monitorizasyon sırasında hastaların sübjektif yakınmaları sorgulanmış ve objektif nöbet açısından takip edilmiştir. Herhangi klinik bulgu olmayan elektrografik nöbetler, SKN olarak ele alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizlerde; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi kullanılmıştır.

Kikare testinde anlamlı çıkan değişkenler için Odds Ratio(OR) hesaplanmıştır.

Anlamlılık değeri $p < 0,005$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Yirmi dakikalık EEG çekilen hastanın %56.4'ü kadın, %43,6'sı erkektir. Grubun yaş ortalaması 42,55'tir. Katılımcıların %22,1'inin dirençli epilepsiye sahip olduğu, %33,6'sının EEG'sinde uyku varlığının mevcut olduğu, uyku mevcut olan EEG'ler incelendiğinde nöbetlerin %60,6'sının NREM-1 evresinde olduğu ve hastaların %37,1'inin frontal lob epilepsi odağına sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 3).

Çizelge-3: Yirmi Dakikalık EEG çekilen hastanın demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------|------|-------|
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 79 | %56,4 |
| Erkek | 61 | %43,6 |
| Dirençli Epilepsi | | |
| Var | 31 | %22,1 |
| Yok | 109 | %77,9 |
| Uyku Varlığı | | |
| Var | 93 | %66,4 |
| Yok | 47 | %33,6 |
| Uykuda Subklinik Nöbet | | |
| Var | 66 | %47,1 |
| Yok | 74 | %52,9 |
| Uyku Evresi | | |
| NREM-1 | 40 | %60,6 |
| NREM-2 | 26 | %39,4 |
| Epileptik Odak | | |
| Frontal | 52 | %37,1 |
| Temporal | 60 | %42,9 |
| Diğer | 28 | %20 |

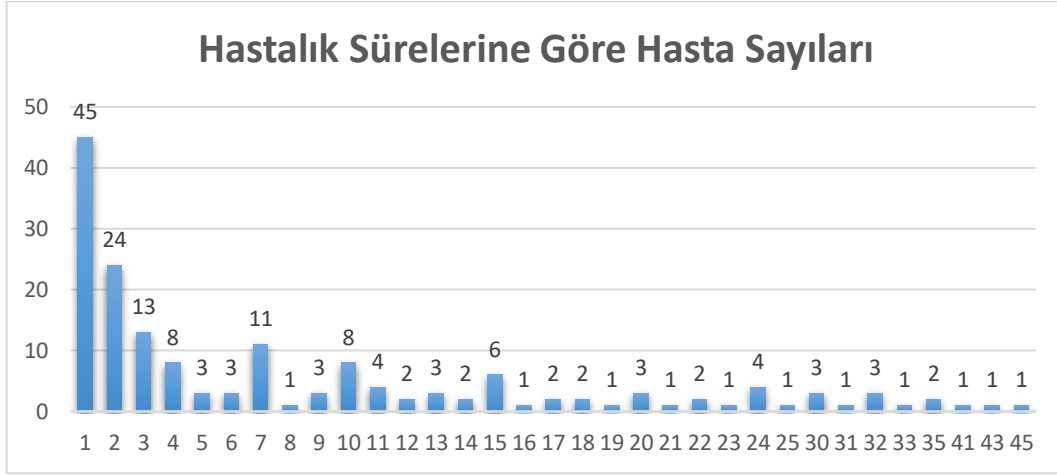
Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastanın %67,9'u kadın, %32,1'i erkektir. Grubun yaş ortalaması 33,9'dur. Katılımcıların %53,6'sının dirençli epilepsiye sahip olduğu görülmüştür. EEG'lerin tümünde uyku paterni mevcuttur ve uykudaki SKN'ler incelendiğinde nöbetlerin %3,6'sının NREM-1 evresinde, %96,4'ü derin uyku sırasında olduğu saptanmıştır. Hastaların %60,7 'sinin frontal lob epilepsi odağına sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 1).

Çizelge-4: Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastanın demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------|-------------|--------------|
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 19 | %67,9 |
| Erkek | 9 | %32,1 |
| Dirençli Epilepsi | | |
| Var | 13 | %53,6 |
| Yok | 15 | %46,4 |
| Uyku Evresi | | |
| NREM-1 | 1 | %3,6 |
| NREM-2+NREM-3 (Derin uyku) | 27 | %96,4 |
| Epileptik Odak | | |
| Frontal | 17 | %60,7 |
| Temporal | 9 | %32,1 |
| Diğer | 2 | %7,1 |

Toplam hasta sayısına bakıldığında (168 hasta) uykuda SKN geçirmeyenlerin yaş ortalaması $44,8 \pm 22,1$, geçirenlerin $39,3 \pm 16,9$ olarak saptanmıştır ($p=0,146$). Hastalık süresine bakıldığında ise nöbeti olmayanlarda $7 \pm 9,1$ yıl, nöbet geçirenlerde $9,76 \pm 11,1$ yıl olarak saptanmıştır ($p=0,109$) (Şekil-7).

Şekil-7: Hastalık sürelerine göre hasta sayısı grafiği



Yirmi dakika EEG çekilen hastaların en küçüğü 17 yaşında, en büyüğü 89 yaşındadır. Ortalamaları $42,5 \pm 19,9$ olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresine bakıldığında 1 yıl ile 45 yıl arasında değişmektedir ve ortalaması $8,3 \pm 10,1$ yıl olarak saptanmıştır (Çizelge-5).

Çizelge 5: Yirmi dakika EEG çekilen hastaların yaş-hastalık süreleri

| | En küçük | En büyük | Ortalama | Standart hata |
|------------------------|----------|----------|----------|---------------|
| Yaş | 17 | 89 | 42,5 | 19,9 |
| Hastalık Süresi | 1 | 45 | 8,3 | 10,1 |

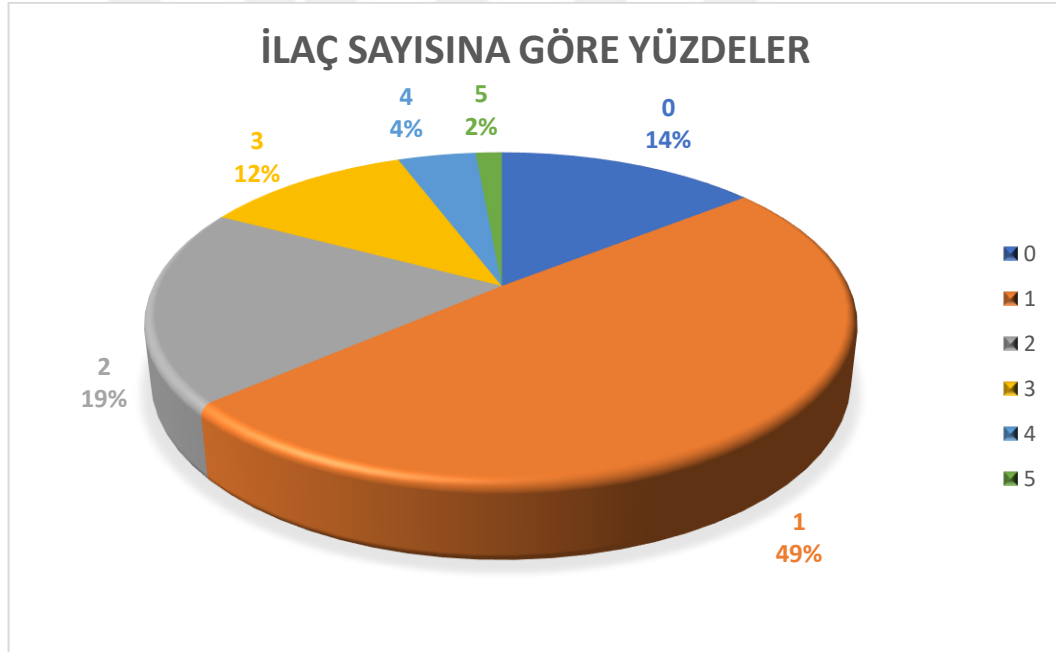
Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların en küçüğü 18 yaşında, en büyüğü 67 yaşındadır. Ortalamaları $33,9 \pm 12,7$ olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresine bakıldığında 1 yıl ile 39 yıl arasında değişmektedir ve ortalaması $11,21 \pm 10,5$ yıl olarak saptanmıştır (Çizelge-6).

Çizelge-6: Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların yaş-hastalık süreleri

| | En küçük | En büyük | Ortalama | Standart Hata |
|-----------------|----------|----------|----------|---------------|
| Yaş | 18 | 67 | 33,9 | 12,7 |
| Hastalık Süresi | 1 | 39 | 11,21 | 10,5 |

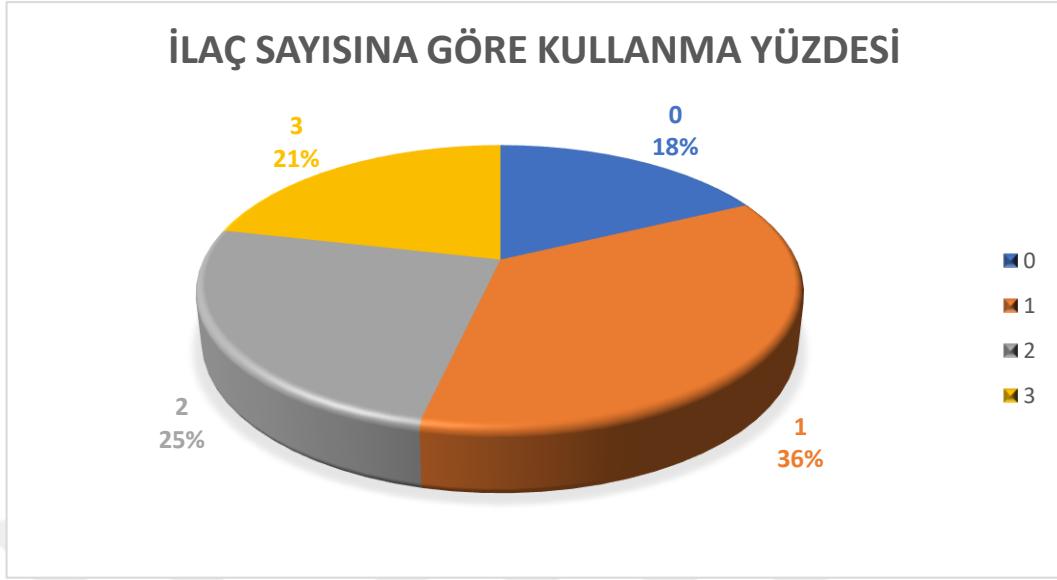
Yirmi dakika EEG çekilen hastaların kullandıkları ilaç sayılarına bakıldığında %14'ünün hiçbir ilaç kullanmadığı görüldü. %40'unun bir ilaç kullandığı, beş ilaç kullanan hastaların ise %2'sini oluşturduğu görüldü (Şekil-8).

Şekil-8: Yirmi dakika EEG çekilen hastaların ilaç sayı yüzdeleri



Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların kullandıkları ilaç sayılarına bakıldığında %18'inin hiçbir ilaç kullanmadığı görüldü. %36'sının bir ilaç kullandığı, en fazla üç adet ilaç kullanımı olduğu bunların ise hastaların %21'ini oluşturduğu görüldü (Şekil-9).

Şekil-9: Yirmi dört saat EEG çekilen hastaların ilaç sayı yüzdeleri



Yüz altmış sekiz hastanın kullandığı ilaçlar sayı ve yüzde olarak bakıldığında, ilk sırayı %50 hasta kullanımı ile levetiresetam almıştır. Ardından %17,9 ile zonisamid, %14,9 ile okskarbamazepin ve %14,9 ile lakozamid gelmiştir. %3 kullanım ile fenitoin ve %1,8 ile fenobarbital son sırada yer almıştır (Çizelge-7).

Çizelge-7: Yüz altmış sekiz hastanın ilaç kullanımı

| İlaç İsimleri | Sayı | Yüzde |
|-----------------|------|--------|
| Levetiresetam | 84 | 50% |
| Zonisamid | 30 | 17,90% |
| Okskarbamazepin | 25 | 14,90% |
| Lakozamid | 25 | 14,90% |
| Karbamazepin | 23 | 13,70% |
| Valproat | 22 | 13% |
| Lamotrigin | 20 | 11,90% |
| Topiramet | 8 | 4,80% |
| Fenitoin | 5 | 3% |
| Fenobarbital | 3 | 1,80% |

Çizelge-8’de uykuda SKN varlığının cinsiyete göre dağılımı verilmiştir. Uykuda nöbeti olmayan katılımcıların %56,8’i kadın, %43,2’si erkektir. Uykuda nöbeti olan hastaların %56,1’i kadın, %43,9’u erkektir. Yapılan istatistiksel analizlerde uykuda SKN ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,953).

Çizelge-8: Cinsiyetin uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı

| Değişkenler | Uykuda Nöbet | | | | p |
|-------------|--------------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Kadın | 42 | 56,8 | 37 | 56,1 | |
| Erkek | 32 | 43,2 | 29 | 43,9 | |
| Toplam | 74 | 100,0 | 66 | 100,0 | 0,953 |

Kikare: 0,007

Çizelge-9’da ilaç sayısının uykuda SKN varlığı ve ilaç sayısı ilişkisi gösterilmiştir. SKN olan hastaların %45,5’i bir ilaç, %21,2’si ise hiçbir ilaç kullanmamaktadır. İlaç sayısı ve SKN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,355).

Çizelge-9: İlaç sayısının uykuda nöbet etkisinin dağılımı

| Değişkenler | Uykuda Nöbet | | | | p |
|-------------|--------------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| 0 | 6 | 8,1 | 14 | 21,2 | |
| 1 | 39 | 52,7 | 30 | 45,5 | |
| 2 | 16 | 21,6 | 11 | 16,7 | |
| 3 | 8 | 10,8 | 8 | 12,1 | |
| 4 | 4 | 5,4 | 2 | 3 | |
| 5 | 1 | 1,4 | 1 | 1,5 | |
| Toplam | 74 | | 66 | | 0,355 |

Kikare: 5,527

Dirençli epilepsi varlığı ile SKN varlığı incelenmiştir. Nöbeti olan hastaların %21,2'sinde dirençli epilepsi varlığı saptanmıştır (Çizelge-10). Dirençli epilepsi ve SKN varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir (p=0,482).

Çizelge-10: Dirençli epilepsi varlığının uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı

| Değişkenler | Uykuda nöbet | | | | p |
|-------------|--------------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Var | 17 | 23 | 14 | 21,2 | |
| Yok | 57 | 77 | 52 | 78,8 | |
| Toplam | 74 | | 66 | | 0,482 |

Kikare: 0,063

Epileptik odağın SKN üzerine etkisine bakıldığında ise nöbet varlığı olan hastaların %51,5'i frontal lob epilepsisi, %33,3'ü temporal lob epilepsisine sahip olduğu gözlenmiştir. Epileptik odak ile SKN varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,004) (Çizelge-11).

Çizelge-11: Epileptik odağın uykuda nöbet üzerine etkisinin dağılımı

| Değişkenler | Uykuda nöbet | | | | p |
|-------------|--------------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Frontal | 18 | 24,3 | 34 | 51,5 | |
| Temporal | 38 | 51,4 | 22 | 33,3 | |
| Diğer | 18 | 24,3 | 10 | 15,2 | |
| Toplam | 74 | | 66 | | 0,004 |

Kikare: 11.054

Çizelge-12’de, SKN’i olan yirmi dakika EEG çekilen hasta grubu ile 24 saatlik EEG çekilen hasta grubu kıyaslanmıştır. Yirmi dakikalık EEG çekilen hasta grubu Grup 1 olarak adlandırılmıştır. Grup 1’in %56,4’ü kadın, Grup 2’nin %67,9’u kadın olarak saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet açısından bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,263$).

İki grup kıyaslandığında benzer şekilde bir adet ilaç kullanımının en sık olduğu gözlenmiştir. İlk grupta bir adet ilaç kullanımı %49,3, ikinci grupta %35,7 olarak saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,432$).

Grup 1’in %22,1’inde, Grup 2’nin %46,4’ünde dirençli epilepsi saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,004$). Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastalarda dirençli epilepsi oranı belirgin yüksektir.

İki grup arasında uyku evreleri karşılaştırmasında; ilk grubun SKN’lerinin %60,6’sı NREM1 evresinde, ikinci grubun %96,4’ünde NREM2 ve NREM3 evresinde saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,0001$).

Epileptik odak açısından iki grup karşılaştırmasında, frontal lob epilepsisi olan hastalar ilk grupta %37,1 ikinci grupta %60,7 olarak saptanmıştır. Temporal lob epilepsisi olan hastalar ise, ilk grupta %42,9, ikinci grupta %32,1 olarak saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,005$).

SKN’i olan ve anlamlı istatistiksel farklılığı olan hastalarda risk belirleme açısından OR çalışılmıştır. Dirençli epilepsi varlığında SKN riski 3,1 (1,3-7,08) kat artmıştır.

NREM2 ve NREM3 evrelerinde SKN varlığı, NREM 1 evresine göre 41,5 (5,3-324,6) kat daha fazladır.

Frontal lob epilepsilerinde SKN varlığı, temporal lob epilepsisine göre 2,2 (1,0-5,3) kat daha fazladır.

Çizelge-12: Yirmi dakika ve yirmi dört saat EEG çekilen hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

| | Grup 1 | | Grup 2 | | P değeri | Kikare | OR |
|--------------------------|--------|-------|--------|-------|---------------|--------|------------------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | | | |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Kadın | 79 | 56,4 | 19 | 67,9 | | | |
| Erkek | 61 | 43,6 | 9 | 32,1 | 0,263 | 1,254 | - |
| İlaç Sayısı | | | | | | | |
| 0 | 20 | 14,3 | 5 | 17,9 | | | |
| 1 | 69 | 49,3 | 10 | 35,7 | | | |
| 2 | 27 | 19,3 | 7 | 25,0 | | | |
| 3 | 16 | 11,4 | 6 | 21,4 | | | |
| 4 | 6 | 4,3 | 0 | 0 | | | |
| 5 | 2 | 1,4 | 0 | 0 | 0,432 | 4,872 | - |
| Dirençli Epilepsi | | | | | | | |
| Var | 31 | 22,1 | 13 | 46,4 | | | |
| Yok | 109 | 77,9 | 15 | 53,6 | 0,004 | 7,119 | 3,1 (1,3-7,08) |
| Uyku Evresi | | | | | | | |
| NREM1 | 40 | 60,6 | 1 | 3,6 | | | |
| NREM2+3 | 26 | 39,4 | 27 | 96,4 | 0,0001 | 65,610 | 41,5 (5,3-324,6) |
| Epileptik Odak | | | | | | | |
| Frontal | 52 | 37,1 | 17 | 60,7 | | | |
| Temporal | 60 | 42,9 | 9 | 32,1 | | | 2,2 (1,0-5,3) |
| Diğer | 28 | 20,0 | 2 | 7,1 | 0,05 | 5,969 | |

Uykuda SKN’i olan hastalarda epileptik odak ve uyku evresi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. SKN’i NREM1 evresinde olan hastaların %58,5’i frontal lob, %29,3 ‘ü temporal lob epilepsisi hastalarında gözlenmiştir. Derin uyku evresinde nöbet saptanan hastaların %50,9’u frontal lob, %35,8’i temporal lob epilepsisine sahiptir. Uyku evresi ve epileptik odak arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır (p=0,003) (Çizelge-13).

Çizelge-13: Uyku evresi ve Epileptik Odak karşılaştırması

| Değişkenler | Uyku Evresi | | | | p |
|-------------|-------------|-------|---------|-------|-------|
| | NREM1 | | NREM2+3 | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Frontal | 24 | 58,5 | 27 | 50,9 | |
| Temporal | 12 | 29,3 | 19 | 35,8 | |
| Diğer | 5 | 12,2 | 7 | 13,2 | |
| toplam | 41 | 100 | 53 | 100 | 0,003 |

Kikare: 16,113

Uyku evresi ve dirençli epilepsi varlığı karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p=) (Çizelge-14).

Çizelge-14: Uyku evresi ve Dirençli Epilepsi karşılaştırması

| Değişkenler | Uyku Evresi | | | | p |
|-------------|-------------|-------|---------|-------|-------|
| | NREM1 | | NREM2+3 | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Var | 9 | 22 | 18 | 34 | |
| Yok | 32 | 78 | 35 | 66 | |
| Toplam | 41 | | 53 | | 0,296 |

Kikare:2,433

Gruplarda en sık kullanılan ilaç olan levetiresetam ile SKN varlığı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. SKN'i olan hastaların %56,4'ünde levetiresetam kullanımı saptanmıştır. Levetiresetam kullanımı ile nöbet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,044). Risk için hesaplanan OR'da levetiresetam kullanımında 1,2 (1-1,6) kat fazla nöbet sıklığı elde edilmiştir (Çizelge-15).

Çizelge-15: Levetiresetam kullanımı ve subklinik nöbet arasındaki ilişki

| Değişkenler | Nöbet | | | | p |
|-------------|-------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Var | 31 | 41,9 | 53 | 56,4 | |
| Yok | 43 | 58,1 | 41 | 43,6 | |
| Toplam | 74 | 100 | 94 | 100 | 0,044 |

Kikare:3,47 OR:1,2 (1-1,6)

Gruplarda uzun zamandır kullanılan, bilinen antiepileptik ilaç kullanımı ile yeni nesil antiepileptik tedavilerin nöbet ile ilişkisine bakılmıştır. Levetiresetam, valproat, okskarbamazepin ve karbamazepin kullanan hastalar (Grup 1) ile lakozamid ve zonisamid kullanan hastalar (Grup 2) karşılaştırılmıştır. SKN geçiren hastaların %34'u grup 1 ilaçları kullanmakta iken, geçirmeyen hastalarda bu oran %13,5 olarak saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,002). Yapılan risk analizinde grup 1 ilaç kullanımı ile 1,5 (1,2-1,9) kat daha fazla nöbet gözlemiştir (Çizelge-16).

Çizelge-16: Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanımının nöbet ile ilişkisi

| Değişkenler | Nöbet | | | | p |
|-------------|-------|-------|------|-------|-------|
| | Yok | | Var | | |
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Grup 1 | 10 | 13,5 | 32 | 34,0 | |
| Grup 2 | 64 | 86,5 | 62 | 66,0 | |
| Toplam | 74 | 100 | 94 | 100 | 0,002 |

Kikare: 9,3 OR: 1,5 (1,2-1,9)

5.TARTIŞMA

Sekiz ay içinde yapılan bu retrospektif çalışma, SKN'lerin tanı değeri ve uyku ile ilişkisini saptanması amacıyla yapılmıştır. Parsiyel epilepsi tanılı hastaların, birçoğunda SKN varlığı mevcuttur. Bu nöbetlerin yaş, hastalık süresi, epileptik odak ile ilişkisi araştırılmaktadır.

Klinik çalışmamızın bu ön sonuçlarında görülmüştür ki, polikliniğe başvuran hastalarda çekilen yirmi dakikalık EEG monitorizasyonda dahi uyku paterni görülebilmektedir. SKN'lerin uykuda daha sık saptanması da fokal odakları yakalamakta yardımcı olmaktadır.

SKN'lerin klinik ve tedavi seçimine ait verileri hakkında çok kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. Net prevalansı bilinmemektedir. Velkey ve ark. Yaptığı bir çalışmada, çocuklarda yapılan uzun dönem EEG monitorizasyonda gözlemlenen SKN oranı %18, diagnostik sürece katıkları %85 olarak saptanmıştır (3). SKN varlığında yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ile odağın ve patolojinin saptandığına dair çalışma bulunmaktadır (112).

Jin ve ark., SKN prevalansı ve özellikleri açısından çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda, bu nöbetlerin varlığı farmakorezistans epilepsi, anormal MRG ile ilişkili bulunmuştur. Prevalans %5.3 olarak saptanmış ve SKN saptanan hastaların%79.4'unda epileptojenik odak lokalizasyonu açısından bilgi sağladığı belirtilmiştir. SKN'lerin 20 dakikalık EEG'de %7,7'si, 24 saatlik EEG'de %83,3'ü, 48 saatlik EEG'de %92,8'i saptandığı belirtilmiştir. Bu nöbetlerin çoğu uyku sırasında saptanmıştır (7).

Çalışmamızda, yirmi dakikalık EEG çekilen hastaların %66'sında uyku varlığı saptanmıştır ve bunların da %47'sinde SKN mevcuttur. Yirmi dört saatlik EEG monitorizasyon yapılan hastaların hepsinde uyku paterni mevcuttur ve %30'unda SKN saptanmıştır. Bu saptanan nöbetlerin hepsi uyku sırasında mevcuttur.

Hastaların çalışan demografik özelliklerinde cinsiyet ve yaş durumunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda, hastalık süresi ve SKN arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (3). Bu çalışmada, o ilişki görülmemiştir ancak p değeri ve testin değerine bakıldığında hasta sayısı arttırıldığında anlamlı ilişki saptanabileceği düşünülmüştür.

Dirençli epilepsi ile takipli hastalarda SKN varlığına bakıldığında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak bu durumun da benzer şekilde hasta sayısı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde bir ilişki saptanmamıştır (111).

NREM uykusunda fokal epileptiform değişikliklerin prevalansında ve yayılımdaki artış çeşitli çalışmalarda kabul görmüştür. REM evresinde ise bu değişikliklerin inhibe olduğu bilinmektedir (66).

Çalışmada, yirmi dakikalık EEG'lerde NREM1 ve NREM2 evre gözlenmiş, uzun süreli EEG'de ise NREM uyku evrelerinin tümü gözlenmiştir. Polisomnografi ve okuloekeltrografi kullanılmadığından dolayı REM evresi ayırımı net yapılamayacağından değerlendirmeye alınmamıştır.

NREM2 ve NREM3 evreleri derin uyku olarak beraber değerlendirilmiştir. Uyku evrelendirmesi ile SKN arasında anlamlı ilişki saptanmış ve derin uyku lehine riskte belirgin artış görülmüştür. Hasta sayısının azlığından dolayı OR 41 saptanmıştır. Yirmi dört saatlik EEG monitorizasyonda SKNi yüzeysel uyku sırasında olan bir hasta olması nedeniyle bu sonucun çıktığı düşünülmektedir. Hasta sayısı arttırıldığında, bu oranın daha normalize olarak elde edileceği düşünülmüştür. Derin uykunun, daha riskli olduğu diğer çalışmalarla da orantılıdır (66).

Farooque ve ark. Yaptığı çalışmada, epilepsi cerrahisi geçiren hastalardaki SKNler ele alınmıştır. Sonuçlarda, epilepsi cerrahisi yapılan alanda SKN varlığı gösteren hastaların %64'unda iyi prognoz gözlenmiştir. SKN'lerin, cerrahi prognoz ve nöbetsizlik durumu tahminleri için kullanılabilmesi belirtilmiştir. Aynı çalışmada, çalışmaya alınan hastalarda saptanan SKN'lerin, çoğunluğunun

temporal bölge dışından kaynaklandığı gösterilmiştir (4). Diğer birçok çalışmada ise, daha çok temporal kaynaklı oldukları düşünülmüştür (1).

Yirmi dakikalık EEG çekilen hastalarda %42 oranında temporal odak, %37 oranında frontal odak saptanmıştır. Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastalarda ise %60 oranında frontal odak saptanmıştır. İleri istatistiksel analizlerde, frontal odağa sahip hastalarda SKN varlığı temporal odağa göre 2,2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Frontal lob epilepsisi olan hastalarda, uykuda SKN olma riski daha yüksektir. Bu hem kısa süreli hem de uzun süreli EEG’de gözlenmiştir. Bu durum da göstermektedir ki, kısa süreli EEG çekiminde hastaların uyutulması durumunda, frontal lob epilepsisi tanısı konma şansı yükselmektedir.

Epileptik atak sıklığını ve şiddetini azaltmak klinikte belirgin düzelmeye neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, SKN’leri olan hastalarda bellek, bilişsel fonksiyonlarda azalma mevcuttur. SKN’lerin bellek kusuru ve otonomik disfonksiyona neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (7,101-103). SKN’lerin tedavisi ve eliminasyonu ile bu olguların, bilişsel fonksiyonlarında belirgin düzelmeye gözlenebilmektedir (99-101).

Vossel ve ark.’ın Alzheimer hastalığı (AH) tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, AH tanılı hastaların %42,2’inde SKN saptanmıştır. Bu SKN saptandığı sırada, hastalarda herhangi bir klinik bulgu mevcudiyeti görülmemiştir. Ancak takipler göstermiştir ki, SKN’i olan hastalarda daha hızlı bir kognitif yığın süreci mevcuttur (110).

SKN’lerin tedavi süreci ile ilişkileri değerlendirilmek üzere, çalışmada hastaları kullandığı ilaç sayıları ve türleri de veri olarak alınmıştır. İlaç sayısı kullanımına bakıldığında, kısa süreli EEG çekilen hastalarda daha çok monoterapi kullanıldığı görüldü. Üçten fazla medikasyon kullanımı da benzer şekilde bu grupta olduğu görüldü. Bu hastalar incelendiğinde, hepsinin medikasyon geçiş sürecinde olduğu görüldü. Yirmi dört saatlik EEG çekilen hastaların birçoğu, epilepsi cerrahisi adayı olup medikasyonlarının daha düzenli ve takip altında olduğu görüldü. Bu sebepten dolayı ilaç sayılarının dağılımının daha düzgün olduğu saptandı. İlaç sayısı ile SKN arasında anlamlı farklılık saptanmadı ancak anlamlı istatistiksel değere yakınlığı, hasta sayısının artması durumunda bu durumun da

anamlılık kazanabileceğini düşündürmüştür. Bundan dolayı da SKN'i olan hastalarda politerapi kullanımını lehine sanuulanabileceği düşünölmektedir.

Çalışmadaki hastaların, %50'sinin levetiresetam kullandığı gözlenmiştir. Bu oranın yüksekliği, parsiyel epilepsi ve jeneralize epilepsi ayırımının net yapılamadığı ve geniş spektrumlu medikasyon seğıiminden kaynaklandığı düşünölmüştür. Bu sebepten dolayı levetiresetam kullanımını olan hastalarda OR bakıldığında, SKN riskinde 1,2 kat artış gözlenmiştir. Bu durum, parsiyel epilepsi tanısı konulmasında titiz olunması ve buna bağlı medikasyon seğıiminin nöbet kontrolünde daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda, epilepsi ile savaşta yeni medikasyon seğıenekleri mevcuttur. Bunların arasında en sık tercih edilenler, lakozamid ve zonisamiddir. Çalışmadaki hastalarda da %17,9 ve %14,9 olmak üzere, yüksek kullanım oranı mevcuttur. Bu iki ilacın etkinliğinin diğer ilaçlara göre karşılaştırılması yapılmıştır. Nöroloji polikliniklerinde sık tercih edilen etkin olan; levetiresetam, valproat, okskarbamazepin ve karbamazepin kullanan hastalarla, yeni nesil ilaçları kullanan hastalarda yapılan karşılaştırmada anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Dört ilacı kullanan hastalarda hesaplanan OR'a göre 1,5 kat SKN riskinde artış saptanmıştır. Hasta sayısının arttırılması ile bu analizin detaylandırılması ve daha büyük farklar elde edilmesi mümkündür.

Hastaları iki grup olarak ele almamızın sebebi, birçoğ merkezde yirmi dört saatlik EEG çekim olanaklarının bulunmaması ve bu sebepten dolayı kısa süreli EEG ile anlamlı bulguların saptanıp saptanmadığını göstermektedir. Çekilen kısa süreli EEG'lerin çoğunda uyku paterni mevcuttur ve nöbetlerin çoğu uyku evrelerinde saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki, hastalar uyutularak çekilen EEG'lerde epileptiform değişiklikler saptanması olasılığı daha yüksektir. Bu da bize, daha kolay tanı imkanı vermektedir.

Yirmi dakikalık EEG çekiminde dahi, NREM1 ve NREM2 evrelerinin özelliklerine rastlanılması SKN'lerin uyku ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda çok değerlidir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Parsiyel epilepsi tanılı hastalarda, SKN'lerin varlığı hem hastanın klinik sürecini hem de hayat kalitesini etkilemektedir. SKN'lerin saptanması hem epileptik odağın tanısında hem de prognozu belirlemede yol göstermektedir.

Epileptik deşarjların uyku esnasında daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu ilişki SKN'ler ile de benzerdir. Bu sebepten dolayı hem SKN'lerin varlığı hem de bunların uyku ile ilişkisini incelemek istenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler göstermiştir ki, parsiyel epilepsi tanılı hastaların birçoğunda EEG'de SKN varlığı mevcuttur. Bunların büyük oranı uykuda ve uykunun ilerleyen safhalarında görülmektedir.

Hem kısa EEG çekiminde hem de uzun süreli EEG'de SKN'lerin ve uykunun ilişkisi saptanmıştır. Bu durum, küçük kapsamlı nöroloji kliniklerinde dahi çekilebilen kısa EEG ile, SKN'lerin varlığını saptamanın mümkün olduğunu göstermektedir. Özellikle kısa süreli dahi olsa, uyku EEG'si çekilmesi önerilir.

Çalışma sonuçlarına bakıldığında, özellikle frontal lob epilepsisinden şüphelenen hastalarda uzun süreli monitorizasyon imkanı olmasa dahi kısa süreli EEG çekilerek SKN saptamak mümkündür. SKN'lerin takibi ile tedavi yanıtı değerlendirmek mümkündür.

Epileptik nöbet şüphesi ile gelen hastalarda, parsiyel veya jeneralize epilepsi tanısı titizlikle konulmalı ve uygun medikasyon seçimi yapılmalıdır. Çalışmada, geniş spektrumlu antiepileptik tedavi seçeneklerinin yeni nesil ilaçlara kıyasla daha az etkin olduğu, özellikle levetiresetamda riskin arttığı gösterilmiştir.

Uyku hem fizyolojik hem patolojik olayları incelemede, elimizde sahip olduğumuz silahlardan biridir. Göz önünde olmayan patolojileri ortaya çıkartmakta kullanılmaktadır. SKN'ler ise tanı, prognoz ve tedavi de klinik açıdan giderek değer kazanmaktadır. Bu ikilinin ilişkisi, daha fazla hasta sayısının ve merkezin olduğu gelecek araştırmalar için de önem arz etmektedir.

7. ÖZET

Parsiyel Epilepsi ile Takipli Hastalarda EEG’de Saptanan Subklinik Nöbetler, Uyku Evreleri ile İlişkisi ve Klinik Değeri

Subklinik nöbetler (SKN) bilinçte veya davranışta, objektif ve subjektif değişikliğe yol açmayan, zamana yayılan ritmik iktal deşarjlardan oluşan elektrografik nöbetler olarak tanımlanmaktadır. SKN’lerin, epilepsi tanılı hastalarda tanı ve lokalizasyonu belirlemede yardımcı olduğu bilinmektedir.

SKN’lerin saptanması, birçok hastalıkta prognoza da yardımcı olmaktadır. Gliom ve Alzheimer hastalığı tanılı hastalarda progresyon ve prognoz açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir. SKN’i olan hastaların dirençli epilepsi sıklığının fazla ve hastalık süresinin uzun olduğu bildirilmektedir.

Uyku ve epilepsi ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Derin uyku evresinde epileptiform değişikliklerin, altta yatan elektrofizyolojik yollara bağlı olarak daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Çalışmamızda, Kasım 2016-Haziran 2017 tarihlerinde kliniğimize başvuran parsiyel epilepsi tanılı hastaların çekilmiş EEG incelendi. SKN’i olan hastalar seçilerek, EEG’lerinde uyku varlığı, uykuda SKN varlığı incelendi. Toplamda yirmi dakikalık EEG çekilen 140 hasta, yirmi dört saatlik EEG çekilen 28 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, kullandıkları ilaçlar ve sayıları, hastalık süreleri ve epileptik odakları hastane işletim sisteminden taranarak verilere eklendi.

İstatistiksel çalışmada, iki grup kendi içerisinde ve karşılaştırmalı değerlendirildi. Anlamlı istatistiksel ilişki saptanan durumlarda, ileri analiz çalışması ile odds ratio hesaplandı.

Yaş, hastalık süresi ile SKN arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Frontal lob epilepsisine sahip hastalarda, daha sık oranda SKN’lere rastlanıldı. Temporal lob epilepsisi olan hastalara göre 2,2 kat daha büyük bir risk saptandı. Uyku evrelerine bakıldığında ise, NREM2 ve NREM3 evrelerinde 41 kat daha fazla

SKN'lere rastlanıldı. Bu iki durum için anlamlı istatistiksel fark elde edildi. İki grup için bakıldığında dirençli epilepsisi olan hastalarda 3,1 kat daha fazla SKN saptandı.

Kullanılan ilaçlara bakıldığında, ilaç sayısı ile anlamlı farklılık saptanmamakla beraber, levetiresetam kullanımı ve eski nesil, geniş spektrumlu antiepileptik kullanımı ile yükselmiş risk saptandı.

Çalışmamızda; SKN'lerin klinik değeri, uyku ile ilişkisi araştırılmak amaçlanmıştır. İki grup olarak çalışmaya alınmasının sebebi, imkanı olmayan küçük kliniklerde dahi yapılabilen kısa süreli EEG monitorizasyonu ile bu nöbetlerin saptanabilirliğini göstermek ve anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmeye çalışılmasıdır.

Sonuç olarak çalışmada önerimiz, kliniklerde yirmi dört saatlik EEG monitorizasyon imkanı olmasa dahi, özellikle frontal lob epilepsisi şüphesi olan hastalarda kısa süreli uyku EEG çekilmesi ve ilaç tercihi yapılırken daha dar spektrumlu yeni nesil antiepileptik tercihi yapılmasıdır.

Bu çalışma göstermiştir ki, hasta sayısı arttırılarak daha geniş merkezlerce uyku ve SKN'in ilişkisinin araştırılması parsiyel epilepsi tanılı hastaları daha iyi anlamamızı ve nöbetleri daha iyi kontrol edebilmemizi sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: subklinik nöbet, uyku, parsiyel epilepsi

7. ABSTRACT

Subclinical Seizures Detected in EEG, Relation to Sleep Stages and Clinical Value in Patients with Partial Epilepsy

Subclinical seizures are defined as electrographic seizures of rhythmic ictal discharges that spread over time, which do not lead to objective or subjective changes in consciousness or behavior. Subclinical seizures are known to help diagnose and localize patients with epilepsy. Detection of subclinical seizures also helps the prognosis in many diseases. Subclinical seizures have been shown to be related of progression and prognosis in patients diagnosed with Gliomas and Alzheimer's disease. Patients with subclinical seizures are reported to have a higher frequency of refractory epilepsy and a longer duration of illness.

The relationship between sleep and epilepsy has been investigated for a long time. It is known that epileptiform changes in deep sleep are more frequently seen due to the underlying electrophysiological pathways.

In our study, a retrospective EEG study of patients with partial epilepsy who applied to our clinic between November 2016 and June 2017 was performed. Patients with subclinical seizures were selected, and the presence of sleep in EEGs and the presence of subclinical seizures in sleep were examined. A total of 140 patients with a twenty minute EEG and 28 patients with a 24 hour EEG were included in the study. The age, sex, medication by number and names, duration of illness and epileptic foci of the patients taken into the study were added to the data by screening from the hospital software system.

In the statistical study, two groups were evaluated within themselves and comparatively. In cases where significant statistical relationship was established, the odds ratio was calculated by further analysis.

There was no significant difference between age, duration of illness and subclinical seizure. Patients with frontal lobe epilepsy had subclinical seizures more

frequently. There was a 2.2 times greater risk than patients with temporal lobe epilepsy. When the sleep stages were examined, 41 times more subclinical seizures were observed in NREM2 and NREM3 stages. A significant statistical difference was obtained for these two cases. For both groups, 3.1 times more subclinical seizures were observed in patients with refractory epilepsy.

With the number of drugs used were not significantly different in two groups, elevated risk was detected with the use of levetiracetam and the use of older generation, broad spectrum antiepileptic drugs.

In our study; we tried to show the relationship between clinical value of subclinical seizures and sleep. The reason for taking these two groups is to demonstrate the detectability of these seizures with short-term EEG monitorization, which can be done even in small clinics where it is not possible to do longer monitorization, and to try to obtain meaningful statistical results.

In conclusion, our recommendation in the study is to choose short-term sleep EEG in patients with suspected frontal lobe epilepsy and a narrower spectrum new generation antiepileptic when the choice of medication is made, even though there is no possibility of 24-hour EEG monitoring in clinics.

This study showed that increasing the number of patients and investigating the relationship between sleep disturbances and subclinical seizures in wider centers will allow us to better understand our patients with partial epilepsy and to better control seizures.

Key words: subclinical seizure, sleep, partial epilepsy

9. KAYNAKLAR

1. Zangaladze A, Nei M, Liporace JD, Sperling MR. Characteristics and clinical significance of subclinical seizures. *Epilepsia*. 2008 Dec;49(12):2016-21.
2. Jin B, Wang S, Yang L, Shen C, Ding Y, Guo Y, Wang Z, Zhu J, Wang S, Ding M. Prevalence and predictors of subclinical seizures during scalp video-EEG monitoring in patients with epilepsy. *Int J Neurosci*. 2017 Aug;127(8):651-658.
3. Velkey A, Siegler Z, Janszky J, et al. Clinical value of subclinical seizures in children with focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;95:82–5
4. Farooque P, Duckrow R. Subclinical seizures during intracranial EEG recording: are they clinically significant? *Epilepsy Res*. 2014 Dec;108(10):1790-6.
5. Fernández-Torre JL, Hernández-Hernández M, Martino J, Hinojo C. Subclinical focal seizures as a sign of progression in gliomas. *Epileptic Disord*. 2014 Dec;16(4):546-53.
6. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, Darwish SM, Van Berlo V, Barnes DE, Mantle M, Karydas AM, Coppola G, Roberson ED, Miller BL, Garcia PA, Kirsch HE, Mucke L, Nagarajan SS. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2016 Dec;80(6):858-870.
7. Carney PR, Berry RB, Geyer JD. *Clinical Sleep Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins 2005
8. Guilleminault C. *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders*. Handbook of clinical neurophysiology series eds Daube JR, Mauguiere F. vol 6 Elsevier 2005
9. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders 4th edition 2005.

10. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017 Feb;47(2):29-42.
11. Eban-Rothschild A, de Lecea L. Neuronal substrates for initiation, maintenance, and structural organization of sleep/wake states. 2017 Mar 3;6:212.
12. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Aug;208(4):311-28.
13. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7.
14. Yang G, Lai CS, Cichon J, Ma L, Li W, Gan WB. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*. 2014 Jun 6;344(6188):1173-8.
15. Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science*. 2017 Feb 3;355(6324):511-515.
16. de Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, Cirelli C. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*. 2017 Feb 3;355(6324):507-510.
17. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. 2005 Oct 27;437(7063):1264-71.
18. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, version 2.4, American Academy of Sleep Medicine, Darien IL 2017
19. Gürses C. Uyku Bozuklukları. İTF Nöroloji e-kitabı. 2009.
20. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118:273.

21. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27:1255.
22. Rechtschaffen A, Kales A (Eds). A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. 204, United States Government Printing Office; National Institutes of Health, Washington, DC 1968.
23. Olds T, Maher C, Blunden S, Matricciani L. Normative data on the sleep habits of Australian children and adolescents. *Sleep* 2010; 33:1381.
24. Blair PS, Humphreys JS, Gringras P, et al. Childhood sleep duration and associated demographic characteristics in an English cohort. *Sleep* 2012; 35:353.
25. Gastaut H, Broughton RJ. A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Biol Psychiatry* 1965; 7:197.
26. Kirsch D. Stages and architecture of normal sleep (Online). Uptodate.com, 2017.
27. Reppert, S.M., Weaver, D.R., 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418, 935–941.
28. Stephan, F.K., Zucker, I., 1972. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 69, 1583–1586.
29. Daan, S., Spoelstra, K., Albrecht, U., Schmutz, I., Daan, M., Daan, B., Rienks, F., Poletaeva, I., Dell’Omo, G., Vyssotski, A., Lipp, H.P., 2011. Lab mice in the field: unorthodox daily activity and effects of a dysfunctional circadian clock allele. *J. Biol. Rhythms* 26, 118–129.
30. Hut, R.A., Pilonis, V., Boerema, A.S., Strijkstra, A.M., Daan, S., 2011. Working for food shifts nocturnal mouse activity into the day. *PLoS One* 6, e17527
31. van der Vinne, V., Riede, S.J., Gorter, J.A., Eijer, W.G., Sellix, M.T., Menaker, M., Daan, S., Pilonis, V., Hut, R.A., 2014. Cold and hunger induce

- diurnality in a nocturnal mammal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 15256–15260.
32. Chou, T.C., Scammell, T.E., Gooley, J.J., Gaus, S.E., Saper, C.B., Lu, J., 2003. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J. Neurosci.* 23, 10691–10702.
 33. Lu, J., Greco, M.A., Shiromani, P., Saper, C.B., 2000. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J. Neurosci.* 20, 3830–3842.
 34. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res.* 2017 May;118:74-81.
 35. España, Rodrigo A, and Scammell, Thomas E. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 2011;34(7):845.
 36. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257–1263.
 37. Sheldon S, Spire J, Levy H. Anatomy of sleep. *Pediatric Sleep Medicine.* Philadelphia: Saunders, 1992. p.37–45.
 38. Blunden S, Galland B. The complexities of defining optimal sleep: empirical and theoretical considerations with a special emphasis on children. *Sleep Med Rev* 2014;18(5):371–8.
 39. Saper CB. The neurobiology of sleep. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2013 Feb;19(Sleep Disorders):19-31.
 40. Leak, R.K., Moore, R.Y., 2001. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J. Comp. Neurol.* 433, 312–334.
 41. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 2005;25(28):6716Y6720.
 42. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 2005;46(5):787Y798.
 43. Broberger, C., Johansen, J., Johansson, C., Schalling, M., Hokfelt, T., 1998. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in

- normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.* 95, 15043–15048.
44. Elias, C.F., Saper, C.B., Maratos-Flier, E., Tritos, N.A., Lee, C., Kelly, J., Tatro, J.B., Hoff-man, G.E., Ollmann, M.M., Barsh, G.S., Sakurai, T., Yanagisawa, M., Elmquist, J.K., 1998. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.* 402, 442–459.
 45. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., Arch, J.R., Buckingham, R.E., Haynes, A.C., Carr, S.A., Annan, R.S., McNulty, D.E., Liu, W.S., Terrett, J.A., Elshourbagy, N.A., Bergsma, D.J., Yanagisawa, M., 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573–585.
 46. Sherin, J.E., Shiromani, P.J., McCarley, R.W., Saper, C.B., 1996. Activation of ventro-lateral preoptic neurons during sleep. *Science (New York, N.Y.)* 271, 216–219.
 47. Yoshida, K., McCormack, S., Espana, R.A., Crocker, A., Scammell, T.E., 2006. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 494, 845–861.
 48. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 2011;34(7):845.
 49. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437(7063):1257–63.
 50. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006;441(7093):589Y594.
 51. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006;100(5Y6):271Y283.
 52. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130(pt 11):2770Y2788.

53. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(12):726–31.
54. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, et al. : Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 1996;271(5246):216–9. 10.1126/science.271.5246.216
55. Prober DA, Rihel J, Onah AA, et al. : Hypocretin/orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. *J Neurosci*. 2006;26(51):13400–10. 10.1523/JNEUROSCI.4332-06.2006
56. Oishi Y, Lazarus M. The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neurosci Res*. 2017 May;118:66-73.
57. Baykan B. EEG. İTF Nöroloji e-kitabı. 2008.
58. Sucholeiki R. Normal EEG Waveforms (Online). emedicine.medscape.com, 2017.
59. Šušmáková, K. (2004). Human sleep and sleep EEG. *Measurement Science Review*, Volume 4, Section 2, 2004
60. Proctor A, Bianchi MT. Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacol* 2012; 2012:914168.
61. M. G. Terzano, L. Parrino, and M. C Spaggiari. The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organisation of sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 69:437– 447, 1988.
62. M. G. Terzano et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*, 2:537– 553, 2001.
63. P. Halász, M. G. Terzano, L. Parrino, and R. Bódisz. The nature of arousal in sleep. *J.Sleep Res.*, 13:1–23, 2004.
64. St Louis EK. Sleep and Epilepsy: Strange Bedfellows No More. *Minerva Pneumol*. 2011 Sep;50(3):159-176.
65. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1997 Jan;38(1):56-62.
66. Kanner AM, Morris HH, Luders H, et al. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. *Neurology* 1990;40: 14047.

67. Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS. Frontal lobe partial seizures and psychogenic pseudoseizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology* 1992;42: 1274-7.
68. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39:1309–1316.
69. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991; 41:290–297.
70. Staba RJ, Wilson CL, Fried I, Engel J Jr. Single neuron burst firing in the human hippocampus during sleep. *Hippocampus*. 2002; 12(6):724–734.
71. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried T, Engel J Jr. Sleep states differentiate single neuron activity recorded from human epileptic hippocampus, entorhinal cortex, and subiculum. *J Neurosci*. 2002; 22(13):5694–5704
72. Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res*. 2001; 44(1): 7–18
73. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev*. 2006; 10(4):267–285
74. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(14):5053–5057
75. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001; 56(11):1453–1459
76. St. Louis EK, Genilo P, Granner MA, Zimmerman B. Sleep-onset mesial temporal seizures arise from light NREM sleep. *Epilepsia*. 2004; 45(Suppl. 7):86–87
77. 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; 39:150–157

78. Yaqub BA, Waheed G, Kabiraj MM. Nocturnal epilepsies in adults. *Seizure*. 1997; 6(2):145–149
79. Park SA, Lee BI, Park SC, Lee SJ, Kim WJ, Lee JH, Kim JY. Clinical course of pure sleep epilepsies. *Seizure*. 1998; 7(5):369–377
80. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy: a clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999; 122(Pt. 6):1017–1031.
81. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2000; (1 Suppl 2):S2–S8
82. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia*. 1996; 37(10):964–976
83. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalpra L, Malcovati M, Tenchini ML, Smirne S, Ferini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a videopolysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998; 121(Pt. 2):20S–23S
84. Bernasconi A, Andermann F, Cendes F, Dubeau F, Andermann E, Olivier A. Nocturnal temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998; 50:1772–1777
85. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia*. 1962; 3:69–109
86. Sammaritano, MR.; Sherwin, AL. Effects of anticonvulsants on sleep. In: Bazil, C.; Malow, B.; Sammaritano, M., editors. *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 187-194.
87. Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, Cossu M, Munari C, Rosadini G, Nobili L. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol*. 2000 May;111(5):916-23
88. Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri E, Rosadini G, De Negri M, Ferrillo F. Modulation of sleep interictal epileptiform discharges

- in partial epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol.* 1999 May;110(5):839-45
89. Gloor P, Tsai C, Haddad F. An assesment of the value of sleep-electroencephalography for the diagnosis of temporal lobe epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1958;10:633±648.
90. Cadillhac J, Passouant P. In¯uence of various phases of night sleep on the epileptic discharges in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1964;17:441±442
91. Montplaisir J, Leverdiere M, Saint-Hilaire JM. Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. In: Serman M, Shouse M, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, 1982. pp. 301± 304
92. Billard C, Autret A, Markabi S, Lucas D, Bertrand P, De Giovanni E, Santini JJ, de Toffol B. The influence of vigilance states on paroxysmal EEG activities and clinical seizures in children. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990;75:127±135
93. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15:623±642
94. Steriade M, Conteras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends Neurosci* 1994;17:199±208
95. McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 1997;20:185±215
96. Sperling, M.R., O'Connor, M.J., 1990. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann. Neurol.* 28,320—328
97. Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, Quyen Mle V, Teixeira C, Dourado A, Timmer J, Sales F, Navarro V, Schulze-Bonhage A, Schelter B. Anticipating the unobserved: prediction of subclinical seizures. *Epilepsy Behav.* 2011 Dec;22 Suppl 1:S119-26.
98. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006;8:504–15.

99. Bridgman PA, Malamut BL, Sperling MR, Saykin AJ, O'Connor MJ. Memory during subclinical hippocampal seizures. *Neurology* 1989;39:853–6.
100. Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, et al. Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2014;16:312–7
101. Brotherstone R, McLellan A. Parasympathetic alteration during sub-clinical seizures. *Seizure* 2012;21:391–8
102. Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, et al. Subclinical seizures in children diagnosed with localization-related epilepsy: clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav* 2009;16:86–98
103. Adjei P, Surges R, Scott CA, Kallis C, Shorvon S, Walker MC. Do subclinical electrographic seizure patterns affect heart rate and its variability? *Epilepsy Res.* 2009 Dec;87(2-3):281-5
104. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Bloigu R, Myllylä VV, Isojärvi JI. Evaluation of Heart Rate Variation Analysis during Rest and Tilting in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Neurol Res Int.* 2011;2011:829365
105. Napadow V, Lee J, Kim J, Cina S, Maeda Y, Barbieri R, Harris RE, Kettner N, Park K. Brain correlates of phasic autonomic response to acupuncture stimulation: an event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2013 Oct;34(10):2592-606
106. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521

10.EKLER



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

13.02.2017

Sayı : 70904504/ 258
Konu :

Sayın
Doç.Dr.Ebru APAYDIN DOĞAN
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,
"Parsiyel Epilepsi ile Takipli Hastalarda EEG'de Saptanan Subklinik Nöbetler Uyku Evreleri
ile İlişkisi ve Klinik Değeri" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet ATEŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA |
| | TELEFON | 0 (242) 249 69 54 |
| | FAKS | 0 (242) 249 69 03 |
| | E-POSTA | etik@akdeniz.edu.tr |
| | ETİK KURUL KODU | 2012-KAEK-20 |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Ebru APAYDIN DOĞAN | |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Parsiyel Epilepsi ile Takipli Hastalarda EEG'de Saptanan Subklinik Nöbetler Uyku Evreleri ile İlişkisi ve Klinik Değeri | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 398 | Tarih: 05.07.2017 |
| | Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. | |

ASLININ AYNI SIDIR

Mehmet ATES
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMIOĞLU
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Gülüm Özge BAYSAL
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Öğüz DÜRSÜN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)