



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

YAVAŞ UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS' TA NÖROPEPTİDLERİN ROLÜ

**Dr. Miray Atacan Yaőgüçlükal
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL/2020



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

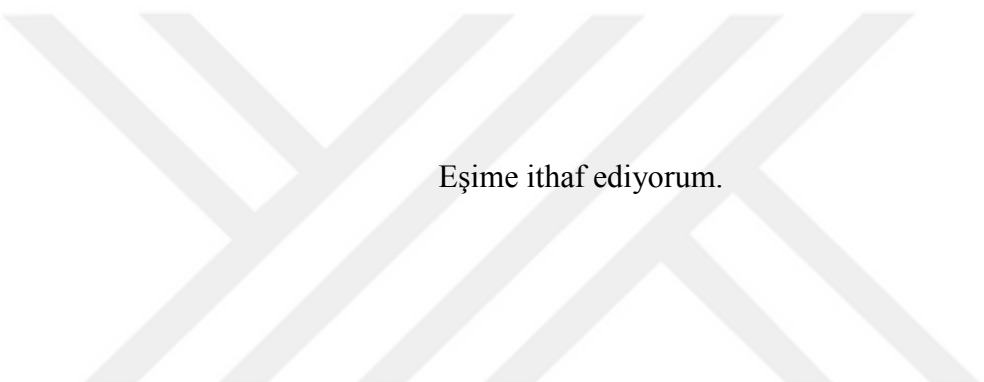
**YAVAş UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS
EPİLEPTİKUS' TA NÖROPEPTİDLERİN ROLÜ**

Dr. Miray Atacan Yaşgüçlükal

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



Eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin oluşmasını sağlayan, hazırlık süreci boyunca desteğini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar'a, ayrıca Prof. Dr. Veysi Demirbilek'e, Prof. Dr. Sema Saltık'a, Prof. Dr. Cengiz Yalçıkaya'ya, Uzm. Dr. Senem Ayça'ya teşekkür ederim.

Nöroloji Kliniği'ne başladığım günden itibaren, uzmanlık eğitimimin her adımında yanımda olan, eğitimime çok büyük katkısı olan, kendi hekimlik tecrübelerini benimle ve çalışma arkadaşlarımla her zaman paylaşan saygıdeğer Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü konuda danışma fırsatı tanıyan ve bitip tükenmeyen bir öğretme ve yardım etme isteği olan Doç Dr. Birgül Baştan Tüzün'e ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Kliniğimizde benden önce çalışmaya başlamış, nöroloji bilimini öğrenmemde emekleri büyük olan Uzm. Dr. Nihat Çevik'e, Uzm. Dr. Zülfikar Memiş'e, Uzm. Dr. Soydan İnce'ye, Uzm. Dr. Mehmet Özkan Avcı'ya,

Kliniğimizde benden sonra çalışmaya başlamış ve birlikte çalıştığımız süreçte bana destek olan Asist. Dr. Cansu Tunç'a, Asist. Dr. Ezgi Bakırcıoğlu Duman'a, Asist. Dr. Muhammet Duran Bayar'a, Asist. Dr. Aysel Büşra Şişman'a,

Tecrübelerini aktararak eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Sefer Günaydın'a, Doç. Dr. Belgin Petek Balcı'ya, Uzm. Dr. Aytül Mutlu'ya, Uzm. Dr. Hürtan Acar'a, Uzm. Dr. Zeynep Acar'a, Uzm. Dr. Özlem Selçuk'a, Uzm. Dr. Ayla Çulha Oktar'a,

Nöroloji kliniğinde çalıştığım süre zarfında destekleri eksik olmayan başta Hem. Kadriye Özkan'a ve diğer tüm hemşire arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında desteğini esirgemeyen ailem ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 EPİLEPSİ	4
2.2 UYKU	5
2.3 UYKU VE EPİLEPSİ	8
2.3.1 Uykunun Epilepsi Üzerine Etkisi	8
2.3.2 Uykunun İnteriktal Deşarjlar Üzerine Etkisi	9
2.3.3 Epilepsinin Uyku Üzerine Etkisi	10
2.3.4 Antiepileptik İlaçların Uyku Üzerine Etkileri	10
2.4 ÇOCUKLUK ÇAĞININ KENDİNİ SINIRLAYAN (SELF-LIMITED) FOKAL EPİLEPSİLERİ	11
2.4.1 Sentro-Temporal Dikenli Çocukluk Çağı Epilepsisi (Rolandik Epilepsi) ..	11
2.4.2 Panayiotopoulos Sendromu	13
2.4.3 Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut tipi)	13
2.5 YAVAŞ UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS / YAVAŞ UYKUDA SÜREKLİ DİKEN YAVAŞ DALGA AKTİVİTESİ SENDROMU ...	14
2.6 NÖROPEPTİDLER	18
2.6.1 Dinorfin	19
2.6.2 Galanin	19
2.6.3 Ghrelin	20
2.6.4 Leptin	21
2.6.5 Melatonin	21
2.6.6 Oreksin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE YÖNTEMİ	23
3.2 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE SAKLANMASI	24
3.3 BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	24
3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	25
3.5 ETİK KURUL	25
4. BULGULAR	27

5.	TARTIŞMA	32
6.	SONUÇLAR	36
7.	KAYNAKLAR	37
8.	ÖZGEÇMİŞ	45
9.	EKLER	48
9.6	EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ	48



KISALTMALAR

AEİ	<i>Antiepileptik İlaç</i>
ARAS	<i>Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem</i>
CSWS	<i>Yavaş Uykuda Sürekli Diken Dalga Aktivitesi- Continuous Spike and Wave During Slow-Sleep</i>
ÇKFE	<i>Çocukluk Çağının Kendini Sınırlayan (self-limited) Fokal Epilepsileri</i>
EEG	<i>Elektroensefalografi</i>
ELISA	<i>Enzim İlintili İmmün Test- Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ESES	<i>Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus – Electrical Status Epilepticus in Sleep</i>
GABA	<i>Gama-Aminobütirik Asit</i>
ILAE	<i>Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği – International League Against Epilepsy</i>
İED	<i>İnteriktal Epileptiform Deşarj</i>
NREM	<i>Hızlı Göz Hareketinin Olmadığı – Non-rapid Eye Movement</i>
REM	<i>Hızlı Göz Hareketi – Rapid Eye Movement</i>
VLPO	<i>Ventral Lateral Preoptik</i>

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Özellikle uyku- uyanıklık siklusu ile ilişkili epilepsi ve epilepsi sendromları	8
Tablo 2 Grupların yaş dağılımı	27
Tablo 3 Grupların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 4 Grupların Epworth Uykululuk Ölçeği değerleri	28
Tablo 5 Grupların serum nöropeptid düzeyleri	29
Tablo 6 Nöropeptid düzeylerinin kutu grafiğinde incelenmesi	30
Tablo 7 Nöropeptid düzeylerinin alt grup analizleri	31



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Asendan retiküler aktive edici sistem	6
Resim 2: Beyin sapı-hipotalamus uyku uyanıklık sistemi	6
Resim 3: Sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsili olgunun EEG örneği	12
Resim 4: ESES tanılı olgunun EEG örneği.....	17



ÖZET

Epilepsi ve uyku ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Uykuda epileptik nöbetler tetiklendiği gibi, interiktal epileptiform deşarjlarda (IED) da artış gözlenir. Bununla birlikte, epileptik anomalilerin ağırlıklı olarak uyku sırasında gözlemlendiği bazı epileptik sendromlar da mevcuttur.

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) ya da diğer adıyla yavaş uykuda sürekli diken dalga (CSWS) sendromu, çocuk yaş grubunda gözlenen, elektroensefalografide (EEG) uykunun hızlı göz hareketinin olmadığı (NREM) evresinde sürekli ve yaygın diken dalga aktivitesi ile karakterize olan bir epileptik ensefalopati tablosudur. Bu tabloda, sendroma özgü nöbet tiplerinden kognitif ve davranış bozukluklarına kadar farklı spekturumda klinik bulgular gözlenebilen ESES'in oluşum mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Vücutta birçok farklı fizyolojik fonksiyon üzerinde etkili olan nöropeptidlerin uyku-uyanıklık döngüsünde rol oynadıklarını aynı zamanda hem konvülzan hem de antikonvülzan özellikler gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada dinorfin, galanin, ghrelin, leptin, melatonin, oreksin isimli nöropeptidler ile ESES ilişkisi araştırmak hedefledik.

Bu çalışmaya dahil edilen çocukluk çağının kendini sınırlayan (*self-limited*) fokal epilepsili olguları EEG özelliklerine göre NREM uykuda deşarjları fokal-bilateral fokal olanlar ve yayılım göstererek ESES paternine dönüşenler olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ile birlikte bu üç grubun serumlarında dinorfin, galanin, ghrelin, leptin, melatonin, oreksin isimli nöropeptidler düzeyleri ölçüldü.

Biyokimyasal incelemeler sonucunda uykuda deşarjları yayılım göstererek ESES paternine dönüşen olgularda kontrol grubuna göre leptin düzeyinde anlamlı yükseklik, melatonin düzeyinde ise anlamlı düşüklük gösterildi. Oreksin düzeyi ise, uykuda deşarjları yayılım göstererek ESES paternine dönüşen olgularda, hem

deşarjları fokal-bilateral fokal kalan olgulara hem de kontrol grubuna göre düşük saptandı.

Bu veriler doğrultusunda leptin, oreksin ve melatonin gibi nöropeptidlerin eksiklik veya fazlalık durumlarının uyku-uyanıklık döngüsü ve epilepsi nöbetlerine olan etkileri ve interiktal deşarjları arttırma özellikleri ile ESES'in oluşum mekanizmasında rol oynayabilecekleri dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ESES, CSWS, Çocukluk Çağının Fokal Epilepsileri, Nöropeptid, Uyku

ABSTRACT

The relationship between sleep and epilepsy has been recognized for long time. Sleep not only triggers epileptic seizures but also interictal epileptiform discharges (IED). In addition, epileptic abnormalities occur predominantly during sleep in some epileptic syndromes.

Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES) or continuous spikes and waves during sleep (CSWS) is an epileptic encephalopathy of childhood, characterized by diffuse or generalized spike-wave activity in electroencephalography (EEG) during non-rapid eye movement (NREM) sleep. Clinical features may differ from distinct epileptic seizure types to various cognitive and behavioral derangement. The pathophysiology of ESES is not completely understood yet.

Neuropeptides, involved in many physiological functions in human body, have also been demonstrated in several studies to function in sleep-wake cycle and display convulsant and anticonvulsant feature. In this study, we aimed to investigate the relationship between ESES and neuropeptides such as dynorphin, galanin, ghrelin, leptin, melatonin, orexin.

In this study, children with self-limited focal epilepsies were divided into two groups according to their EEG features in NREM sleep as those with discharges remaining focal-bilateral focal and those with discharges spreading into ESES pattern. Level of neuropeptides named dynorphin, galanin, ghrelin, leptin, melatonin, orexin were measured in the sera of these three groups including the control group.

As a result of biochemical analyses, the patients whose discharges converted to ESES pattern in sleep, showed a significantly higher leptin level and a significantly lower melatonin level compared to the control group. On the other hand, the level of orexin was found to be low in patients whose discharges converted

to ESES pattern in sleep, compared to both the control group and epilepsy patients with focal-bilateral focal discharges.

These data emphasize that elevated or deficient levels of neuropeptides such as leptin, orexin and melatonin may be involved in ESES physiopathology through their actions on sleep-wake cycle and epilepsy seizures and facilitation of interictal discharges.

Key Words: ESES, CSWS, Self-limited Focal Epilepsies in Childhood, Neuropeptide, Sleep



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi ve uyku ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsü; epilepsi, nöbetler ve epileptiform aktiviteler üzerinde etki göstermektedir. Özellikle uykunun hızlı göz hareketlerinin izlenmediği NREM evresinde interiktal epileptiform deşarjlar (İED) daha sık ortaya çıkmakta ve/veya jeneralize olabilmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen bu etkileşimin altında yatan mekanizma net olarak anlaşılamamıştır.

Epileptik nöbet; bir nöron grubundaki ani, aşırı ve anormal elektriksel boşalmalar nedeniyle beyin fonksiyonlarında geçici bozukluklar sonucu ortaya çıkan belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Epileptik nöbetlerin mekanizmasında olduğu gibi, uykunun NREM evresinde de hipereksitabilite/hipersenkroni tablosu gözlenir. Uykunun ortaya çıkardığı bu ortam, aynı zamanda epilepsi nöbetini başlatan nöron grubunun da olaya katılımını sağlar. Epilepsi ve uyku arasında ilişki farklı epilepsi tiplerine göre değişebilir; bazılarında yalnızca uyku veya yalnızca uyanıklık esnasında epilepsi nöbetleri gözlenirken, bazılarında ise günün herhangi bir zamanında nöbetler gözlenebilir. Yine uykuda gözlenen epilepsi nöbetleri olduğu gibi, uykudan uyanıklığa geçişte gözlenen veya uykusuzlukla tetiklenen belli epilepsi tipleri vardır.

Epileptik anomalilerin ağırlıklı olarak uyku sırasında gözlendiği bazı epileptik sendromlar bilinmektedir. ILAE'nin 1989 Epilepsi ve Epileptik Sendromlar Sınıflamasında 'idyopatik parsiyel epilepsiler' grubunda yer alan sentro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi), oksipital paroksizmlili selim çocukluk çağı epilepsisi ve Panayiotopoulos sendromu gibi sendromlar örnek olarak verilebilir. ILAE'nin 2017 sınıflamasında çocukluk çağının kendini sınırlayan (*self-limited*) fokal epilepsileri (ÇKFE) arasında yer alan bu 3 sendromda çocukluk çağında başlayan, sıklıkla tedaviye iyi yanıtı fokal epilepsi nöbetlerinin görüldüğü, puberte öncesi nöbetlerin kaybolduğu genellikle iyi seyirli epilepsi sendromlarıdır.

Elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde uyanıklık sırasında seyrek olarak kayıtlanan keskin dalgalar NREM uykusunda sıklaşmaktadır. Bazen uyanıklık EEG incelemeleri normal olmakla birlikte epileptik aktiviteler sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda bu aktivite süregelen hale gelip, yavaş uykuda elektriksel status epileptikusa (ESES) kadar değişebilmektedir (1). ESES'in altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, EEG'de gözlenen jeneralize deşarjların, uykuda epileptiform aktivitenin kolaylaşmasıyla birlikte, birincil odağın retikulo-talamo-kortikal sistemin aktivasyonu ile birlikte korpus kallosum aracılığıyla sekonder bilateral senkronizasyon göstermesi sonucunda olduğu düşünülmektedir (1,2).

Nöropeptid, nöronlar tarafından sentezlenip salgılanan, nöronlara etki eden küçük proteinli bir maddedir. Vücutta birçok farklı fonksiyon üzerinde etkili olan nöropeptidler, vücudun enerji ihtiyacını belirler, intrinsik ve çevresel uyarılara stres yanıtını oluşturur. Aynı zamanda uyku-uyanıklılığı sağlamak, stabilize etmek veya birbiri arasında geçiş yapmak için hedef nöronları uyarır veya inhibe eder (3). Nöropeptidler, bahsedilen özelliklerinin yanı sıra, nörotransmitterlerin salınımlarını veya reseptör düzeyinde etkilerini düzenlemektedir. Aynı zamanda dopamin, serotonin gibi monoaminerjik transmitterlerin salınımını düzenleyerek, beynin uyarılabilirliğini değiştirir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nöropeptidlerin epilepsi ve nöbet ile ilişkisi ortaya konmuştur (4,5).

ESES'te epileptik deşarjların sıklığında ve yayılımında artışı anatomik yapılar ve fizyolojik yollarla açıklayan birçok hipotez mevcuttur. Ancak literatür incelendiğinde, uykuya ilişkili bu epileptik sendromun, uyku uyanıklık döngüsünde ve aynı zamanda beynin uyarılabilirliğinde etkili olan nöropeptidlerle ilişkisini araştıran çalışmaların seyrek olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, epilepsili hastalar ve kontrol grubuna göre ESES'li hastalarda, sabah serum melatonin düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır (6).

Yavaş uykuda status epileptikus nadir görülen bir durumdur. ESES'in süresine göre hastada nöropsikolojik bozukluk gözlenebileceği için uzun dönem

prognozu iyileştirmek için erken tanı ve etkin tedavi gereklidir. Literatür araştırıldığında ESES’le nöropeptidlerin ilişkisi incelemeye açık olduğu görülmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağının kendini sınırlayan fokal epilepsili olguların EEG zelliklerine göre deşarjları fokal-bilateral fokal olanlar ve yavaş uykuda yayılım göstererek ESES paternine dönüşenler olarak iki gruba ayrılarak, kontrol grubu ile birlikte serumda uyku-uyanıklık döngüsünde rol oynayan dinorfin, galanin, ghrelin, leptin, melatonin, oreksin isimli nöropeptid düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır. Ayrıca konvülzan veya antikonvülzan özellikleri olduğu öne sürülen bu peptidlerin ESES tablosunun etiyolojisinin aydınlatılmasındaki yerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Ayrıca uyku kalitesinin iyileştirilmesinin ESES’te alternatif bir tedavi seçeneği oluşturabileceği düşünülerek, nöropeptid düzeyleri ile birlikte Epworth uykululuk lğeği uygulanarak epilepsili çocuklar ile kontrol grubunun uyku kalitesinin karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİLEPSİ

Epilepsi, dördüncü sıklıkta görülen kronik nörolojik hastalıktır (7). Epilepsi hastalığı; iki veya daha fazla sayıda tekrarlamış, ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur. Epileptik nöbet ise; bir grup nöronun anormal, aşırı veya senkron aktivitesine bağlı, geçici olarak görülen belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Epilepsi hastalığında bu nöbetler tekrarlayıcı ve öngörülemez niteliktedir ve başka sağlık problemlerine sebep olabilir.

Epilepsi nöbetlerinin, beynin hangi bölgesinden kaynaklandığına göre değişen, çok farklı çeşitleri mevcuttur. Konvülsif nöbetlerin yanı sıra birçok nöbet tipi tanımlanmıştır. Bazı nöbetler başkalarının hiç fark etmeyeceği kadar hafif olurken, bazıları ciddi nörolojik işlev bozukluğuna yol açabilir. Kişinin tek bir nöbet geçirmesi epilepsi hastalığı olduğu anlamına gelmez. Dünyadaki insanların yaklaşık %8-10'u yaşamları boyunca bir nöbet geçirmektedir (8,9). Sistemik bozukluklar veya santral sinir sistemi hastalıkları gibi tetikleyici durumlarda sağlıklı kişilerde de nöbet gözlenebilir. Bu durumlar epilepsi tanısının konulmasını güçleştirir ve çeşitli karışıklıklara neden olur. International League Against Epilepsy (ILAE – Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği) 2014 yılında epilepsi tanısını revize etmiştir: i) 24 saat içerisinde tetikleyici etken olmadan iki kez nöbet (veya refleks nöbet) olması, ii) Bir kez tetikleyici etken olmadan nöbet geçirilmesi ve gelecek on yıl içerisinde tekrarlayacağına dair ihtimalin %60'tan fazla olması, iii) Epileptik sendromlardan birine uyması (10).

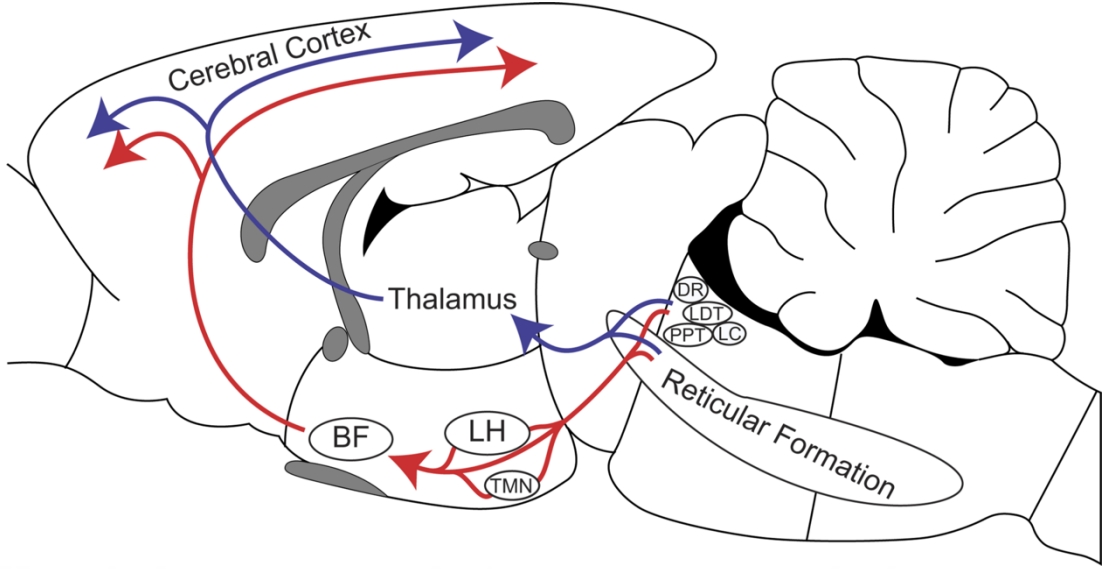
Epilepsi tanısının konulmasında EEG incelemesi önemli bir yere sahiptir. EEG'de saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla serebral biyoelektriksel aktivite kaydedilmektedir. Epilepsi tanısı olan hastalarda EEG bulguları hastalığı sınıflandırma, fokal veya lokalize bir epileptik odak olduğunu tanımlama, uygun tedaviyi seçme, prognoz için yol gösterici olarak ve hastalığının gidişatını izlemek için kullanılır (11). Uyku kayıtları, bir aktivasyon yöntemi olarak kullanılarak özellikle epilepsi tanısı şüpheli olgularda yapılmalıdır. Her zaman olmamakla birlikte, epileptiform aktiviteler uykuda belirginleşirler. Özellikle bazı sendromların

(Landau-Kleffner sendromu, yavaş uykuda sürekli diken dalgalarla şekillenen epileptik ensefalopati ‘CSWS’) tanısında uyku EEG incelemesi şarttır.

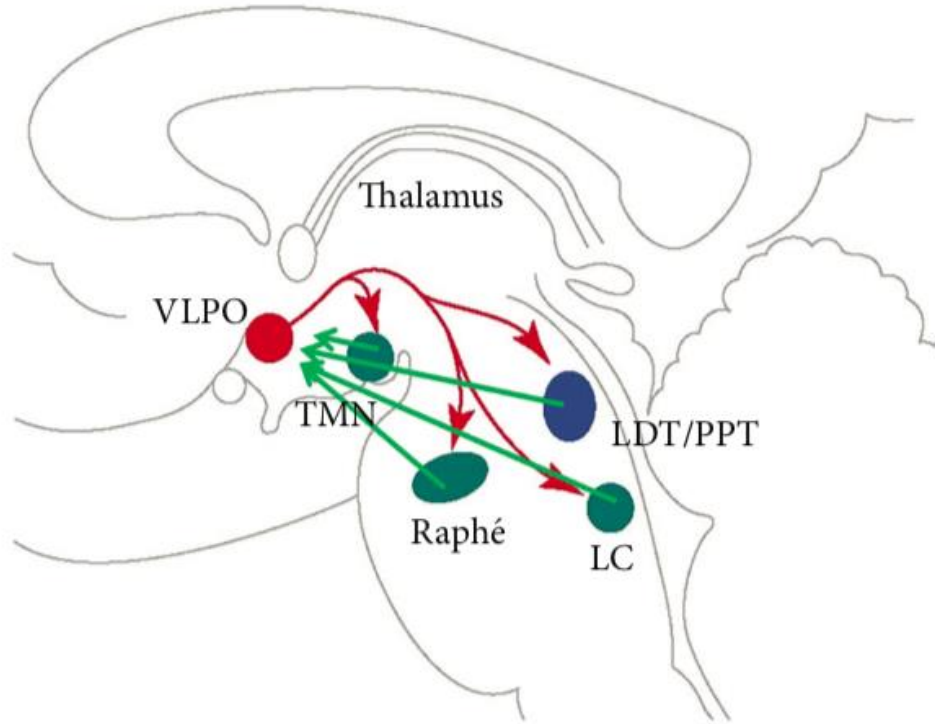
2.2 UYKU

Uyku, beynin dış uyaranlara daha az duyarlı olduğu, geri dönüşümlü bir bilinçsizlik halidir. Uyku-uyanıklık siklusunu düzenleyen iki süreç vardır: sirkadyen ritim ve homeostatik süreç. Sirkadyen ritim uykunun başlama zamanını, homeostatik süreç ise uyku derinliğini belirler. Suprakiasmatik çekirdek, retinadan aldığı gece-gündüz bilgisinin translasyonu ile sirkadyen ritmi oluşturur. Uykunun homeostatik düzenlenmesi ise, uyanıklıkta biriken adenozin gibi uykuyu sağlayan moleküller aracılığıyla olmaktadır (12).

Uyanıklık esnasında ve hızlı göz hareketi (REM) uyku evresinde korteksin aktivasyonunu sağlayan, beyin sapından kaynaklanan ve kortekse projekte olan sinir lifi ağı bulunmaktadır. Asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) olarak bilinen bu nöroanatomik yapı dorsal ve ventral yolaklar olarak ikiye ayrılır. Dorsal yolağın önemli kısmını, talamus aracılığıyla korteksi aktive eden beyin sapındaki kolinerjik ve glutamaterjik nöronlar oluşturmaktadır. Ventral yolak da beyin sapından kaynaklanan nöronlardan oluşmaktadır. Bu nöronlar hipotalamus ve bazal ön beyine projekte ederek korteksi aktive edebilmektedir (Resim 1) (12). Ek olarak, uyanıklık esnasında beyin sapındaki *arousal* çekirdeği ventral lateral preoptik (VLPO) alandaki *sleep-active* nöronları inhibe eder. Buna karşılık uyku esnasında VLPO’daki nöronlar, hipotalamus ve beyin sapındaki *arousal* merkezlerine inhibitör γ -aminobütirik asit (GABA)-erjik ve galaninerjik projeksiyonlar göndererek, uykunun devamlılığını sağlar. Böylelikle, uyku ve uyanıklığı sağlayan hücrelerin bu karşılıklı inhibisyonu, uyku ve uyanıklık döngüsündeki keskin geçişleri oluşturmaktadır (Resim 2) (3,13,14).



Resim 1: Asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) dorsal (mavi) ve ventral (kırmızı) yollar- Brown ve ark. 'dan 2012



Resim 2: Beyin sapı-hipotalamus uyku uyanıklık sistemi- VLPO'daki sleep promoting nöronlar arousal çekirdeklerine inhibitör uyarı gönderirken, arousal çekirdeklerinden VLPO'ya resiprokal inhibitör uyarı gitmektedir- Halasz'dan 2013

Uyku NREM uyku ve REM uyku olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. NREM uyku üçe ayrılmaktadır; bunlar içinde hafif uykunun olduğu evre 1 ve derin uykunun olduğu evre 3'tür. REM uyku ise fazik ve tonik olarak iki faza ayrılır. Bir yetişkinde yaklaşık 90 dakika süren NREM uykusunu takip eden REM uykusundan oluşmuş uyku siklusları mevcuttur. Bir gece boyunca bu sikluslar yaklaşık 3-6 kez tekrar eder. Yavaş dalga uykusunun (NREM evre 3) çoğunluğu birinci ve ikinci sikluslarda görülürken uyku ilerledikçe sikluskardaki REM uyku oranı artar (15). NREM uyku, uykunun toplam süresinin %75-80'inin oluştururken, REM uyku geri kalan %20-25'ini oluşturur (16).

NREM evre 1, uyanıklıktan uykuya geçişin olduğu, EEG'de 3-7 Hz frekansında düşük amplitüdlü teta dalgalarının görüldüğü hafif uykudur. Yaklaşık 5-10 dakika süren bu evrede hafif işitsel uyaran *arousala* sebep olabilir. Sıklıkla sıçrayıcı hareketlere sebep olan istemsiz kas klonusu görülebilir. Evre 2, düşük amplitüdlü karışık frekanslı dalgaların zemininde kısa süreli hızlı frekanslı (12-15 Hz) bir aktivite olan uyku iğleri ve yüksek amplitüdlü bifazik bir dalga olan K-kompleksleri ile karakterizedir. Kişi evre 1'dekine göre daha yoğun bir uyaranla uyandırılabilir. Bu evre genellikle ilk iki süklusta kısa sürerken ilerleyen evrelerde süresi uzar. Toplam uyku süresinin %50'sini oluşturmaktadır. Yavaş dalga uykusu (evre 3) yüksek amplitüdlü ve düşük frekanslı delta dalgalarından oluşmaktadır. Bu evrede işitsel uyaran ile uyandırılmak zordur (15). Yavaş dalga uykusu hafıza ve öğrenme üzerine etkisi bulunmaktadır (17).

NREM uykusunun ardından REM uykusu görülmektedir. EEG'de düşük amplitüdlü karışık frekanslı dalgalar, elektrookulogramda hızlı göz hareketleri görülür. Elektromiyografide kas tonusunda belirgin azalma gözleendiği tonik faz, kısa süreli kas aktivitesinin gözleendiği fazik faz ile bölünür. Rüyalar REM uykuyla ilişkilidir ve uyanma genellikle REM uykusunda gözlenir (15).

2.3 UYKU VE EPİLEPSİ

2.3.1 Uykunun Epilepsi Üzerine Etkisi

Epilepsi ve uyku ilişkisi uzun yıllardır bilinmesine rağmen, ilk olarak 1947’de Gibbs ve Gibbs’in uyku sırasında İED’lerin arttığını göstermesiyle ifade edilmiştir (18). Epilepsi ve uyku arasında ilişki farklı epilepsi tiplerine göre değişebilir. Epilepsili hastaların yaklaşık %20’si yalnızca uyku sırasında epilepsi nöbetleri geçirirken, yaklaşık %40’ında yalnızca uyanıklıkta ve yaklaşık %35’inde ise günün herhangi bir zamanında nöbetler gözlenebilir (19). Yine uykuda epilepsi nöbetleri geliştiği gibi, uykuya dalışta, uykudan uyanıklığa geçişte gözlenen veya uykusuzlukla tetiklenen belli epilepsi tipleri vardır (20). Bir çok epilepsi ve/veya epilepsi sendromu sıklıkla ya da sadece uykunun NREM döneminde ortaya çıkmaktadır. Uyku ile ilişkili epilepsi sendromları tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 Özellikle uyku- uyanıklık siklusu ile ilişkili epilepsi ve epilepsi sendromları

Uyku ile ilişkili epilepsiler
Sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi)
Panayiotopoulos sendromu
Çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)
Frontal lob epilepsileri
Supplementer sensorimotor bölge
Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsileri
Lennox Gastaut sendromu
Yavaş uykuda sürekli diken yavaş dalga aktivitesi (CSWS)
Uyanma ile ilişkili epilepsiler
Jüvenil miyoklonik epilepsi
Absans epilepsisi
Uyanırken grand mal nöbetli epilepsi

2.3.2 Uykunun İnteriktal Deşarjlar Üzerine Etkisi

Uykunun epilepsi nöbetleri üzerinde olduğu gibi İED üzerine de etkisi bulunmaktadır. Uyku evreleri incelendiğinde İED'lerin, uyanıklık ve REM uykusuna göre NREM uykusunda daha yaygın olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, fokal epilepsilerde NREM uykunun özellikle 3. evresinde İED'lerin sıklığında artış, deşarjlarda yayılım gözlemlendiği ve yeni epileptik odakların eşlik ettiği gözlenmiştir (20,21).

Uykunun NREM döneminde epileptik deşarjların aktive olmasını açıklayan birçok mekanizma bulunmaktadır. NREM uyku, koordine sinaptik aktiviteden kaynaklanan nöronal senkronizasyon ile karakterizedir. Uykunun özellikle NREM evresinde, beyin sapından gelen kolinerjik/monoaminerjik uyarıların azalması sonucunda, beyin sapı ve beyindeki GABAerjik aktivitede yaygın olarak artış gözlenir. Bu durum talamus ve korteks düzeyinde nöronlarda görece hipersenkronizasyona sebep olarak, uyku iğlerini ve delta dalgasıyla ilişkili olan osilatuvar aktiviteyi oluşturur. Artmış senkronizasyon, iktal fokusu aktive ederek bir nöbetin başlatılıp sürdürebilmesine kolaylık sağlar (20,22). Aynı zamanda kortikal nöronların senkronizasyonu, İED'leri tetiklediği gibi deşarjların yayılımına sebep olur (21,23). Öte yandan çocukluk çağı fokal epilepsilerinde, özellikle uyku iğlerinin İED'leri kolaylaştırdığı gösterilmiştir (24). Uyku iğcikleri ile diken dalga deşarjların, talamokortikal yolları içeren benzer mekanizmalar ile oluştuğu öne sürülmüştür (21,25,26). Buna göre, uyku iğlerinin patolojik transformasyonu sonucunda diken dalga deşarjları oluşmaktadır (1,27).

Uykunun REM evresinde, mezopontin kolinerjik nöronlar üzerinde inhibisyonun kısmen azalmasıyla, talamokortikal nöronlara gelen kolinerjik uyarının artması sonucu görece kortikal aktivasyon oluşmaktadır (21). NREM uykunun tersine EEG'de desenkronizasyon ve kas tonusunda kayıp gözlenmektedir. Nöronal desenkronizasyon nöbetlerin yayılmasına engel olurken, kas tonusundaki kayıp nöbetin kliniğe yansımaları engeller (23). Aynı zamanda REM uykuda gözlenen interhemisferik iletimdeki azalma epileptik deşarjların yayılımını engeller (28).

2.3.3 Epilepsinin Uyku Üzerine Etkisi

Uyku uyanıklık döngüsü farklı mekanizmalar ile düzenlenmekte olup, epilepsili hastalarda uyku yapısında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Uyku fragmentasyonu, parasomniler ve gündüz uykululuğu gözlenen değişiklikler arasındadır (29). Touchon ve ark.'ları primer jeneralize veya farkındalığın etkilendiği fokal epilepsili 80 olguyu kontrol grubuyla (17 olgu) karşılaştırdığında uykunun verimliliğinde azalma ile birlikte uykunun fazları arasında geçişlerin arttığını, sık uyanmaların olduğunu bildirmiştir. Karbamazepin tedavisi başladıktan 1 ay sonrasında ise bu parametrelerde belirgin bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (30).

Epileptik nöbetler de uyku yapısını bozabilmektedir. Bazil ve ark.'ları 21 epilepsi hastasının yapılan 87 uyku kaydında, nöbet gözlenen gecelerde nöbetsiz gecelere göre REM uyku süresinin baskılandığını, NREM 1 evresinin arttığını göstermiştir (31). Aynı zamanda epilepsili hastalarda ile uyku bozukluklarının sıklığı ve şiddetiyle noktürnal İED arasında ilişki saptanmıştır, buna göre epileptiform deşarjların uykunun bölünmesine sebep olarak *arousal* oluşmasını kolaylaştırdığı düşünülebilir (32).

2.3.4 Antiepileptik İlaçların Uyku Üzerine Etkileri

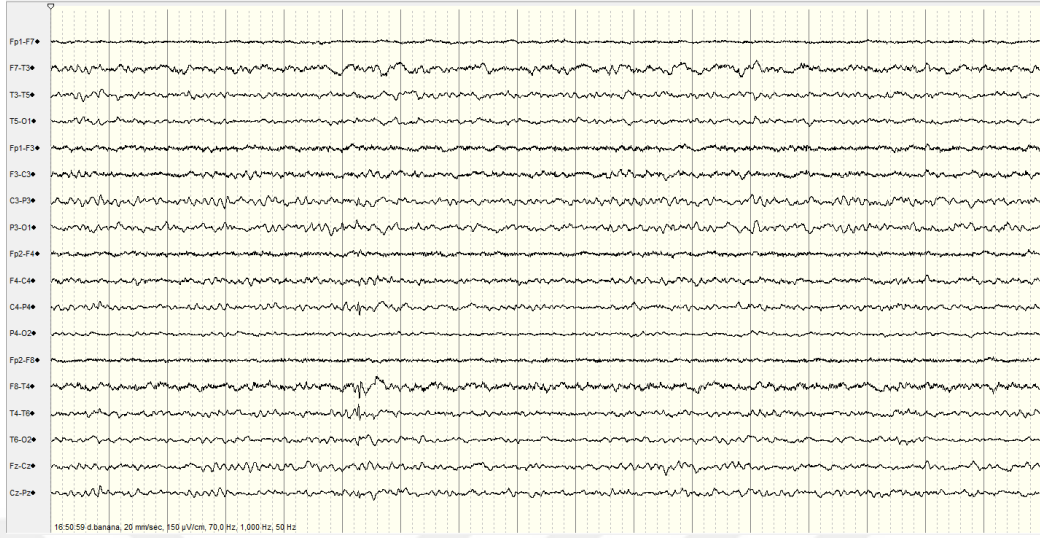
Epilepsili hastalarda görülen uyku bozuklukları antiepileptik ilaç tedavisinin (AEİ) etkilerine bağlı da gelişebilmektedir. AEİ'ler uyku yapısını ve uyku uyanıklık döngüsünde değişikliği sebep olabilmektedir, ancak uyku üzerine etkileri farklılık gösterebilmektedir. Örneğin benzodiazepin ve barbituratlar uyku latansını kısaltıp, REM süresini uzatırken (29), karbamazepin tedavisinin REM uyku süresini kısalttığı ve uyku geçişlerinin sayısını arttırdığı bildirilmiştir (28). Yeni kuşak AEİ'lerden lamotrijin ve gabapentin ise REM uyku süresini uzatır ve uyku kalitesinin artırır (28,33). Öte yandan politerapi alan çocuklarda monoterapi alanlara göre artmış parasomni bağlı *arousalda* artış saptanmıştır (34). Ancak bu çalışmalarla uyku bozukluklarının AEİ ilaçlara veya epilepsinin kendisine bağlı olup olmadığını belirlemek zordur.

2.4 ÇOCUKLUK ÇAĞININ KENDİNİ SINIRLAYAN (SELF-LIMITED) FOKAL EPİLEPSİLERİ

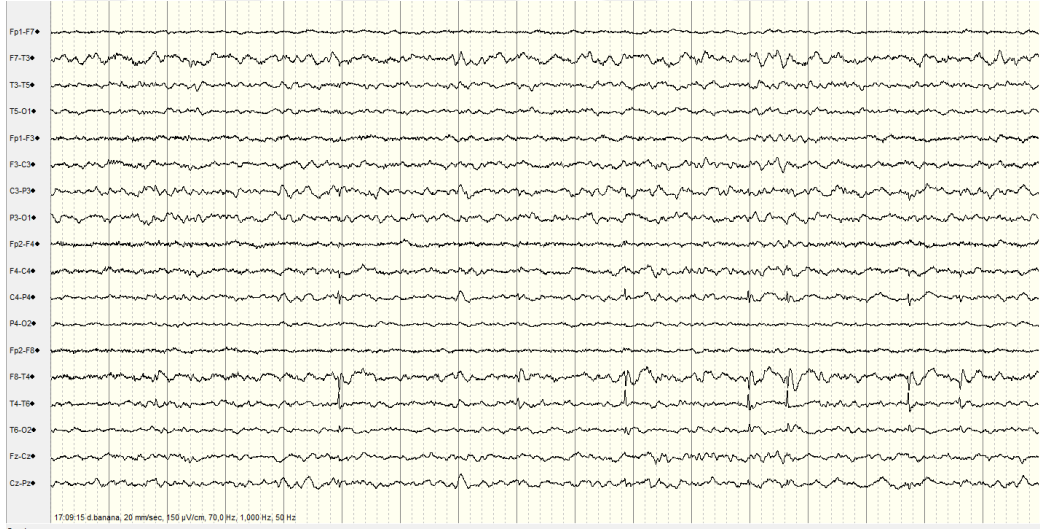
Çocukluk çağının kendini sınırlayan fokal epilepsileri (ÇKFE) çocukluk çağı epilepsilerinin %25'ini oluşturmakta olup, klinisyenlerin günlük pratiklerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. ÇKFE'ler çocukluk çağında başlayan, farkındalığın korunduğu ya da bozulduğu motor, duysal, otonomik ve vizüel bulguların olduğu fokal epilepsi nöbetlerinin görüldüğü epilepsi sendromlarıdır. Başlangıç yaşı belirlidir, üç yaşından önce veya 16-17 yaşından sonra başlangıç nadirdir. Nörolojik muayene ve mental durum normaldir. Ailede sıklıkla nöbet öyküsü mevcuttur. Kranyal görüntülemelerde anatomik bir lezyon ortaya konmaz. EEG'de sendroma özgü morfolojili fokal epileptiform aktiviteler gözlenir (35). Özellikle uykunun NREM evresinde bu epileptiform aktivitelerin sıklığında, amplitüdünde ve dağılımında artış gözlenmektedir. Nöbetler AEİ'lerle kolaylıkla kontrol altına alınır. Yaşa bağımlı olarak spontan remisyon gözlenir (14). ÇKFE'lerin %1'inden azı, çok nadir olarak ağır bir klinik tablo olan nöropsikolojik kötüleşme ile seyreden Landau-Kleffner sendromu veya CSWS tablosuna dönüşebilmektedir (36).

2.4.1 Sentro-Temporal Dikenli Çocukluk Çağı Epilepsisi (Rolandik Epilepsi)

Sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi, ÇKFE'lerin en sık görülen ve en iyi bilinen türüdür (37). Bir-on beş yaş arasında ortaya çıkan çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Başlangıç yaşı 1-14 arası olup en sık 7-10 yaşta ortaya çıkar (38,39). Semptomların başlangıcından yaklaşık 2-4 sene sonra ve 16 yaşından önce remisyon gözlenir. Erkeklerde daha sık görünür. Klinik olarak nöbetler; unilateral fasiyal sensorimotor (%30), oro-farıngeal-laringeal semptomlar (%53), konuşmada duraklama (%40) ve hipersalivasyon (%30) şeklinde olan fokal nöbetlerdir (36). Nöbetlerin %80-90'ı uyku sırasında, uykuya daldıktan hemen sonra veya sabaha karşı uyanmadan hemen önce olmaktadır (35).



A. Uyanıklık



B. Uyku

Resim 3: Rolandik epilepsili (sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi) olgunun A) Sağ sentro-temporal bölgede izlenen diken dalga aktiviteleri B) Sağ sentro-temporal bölgede izlenen dikenlerin uykuda aktivasyon göstermesi

Elektroensefalogramda normal bir temel aktivite üzerinde sentro-temporal veya rolandik bölgede yerleşimli, izole veya diziler halinde, yüksek amplitüdüli bifazik diken-dalga veya diken- yavaş dalgalar görülür (Resim 3A). Sentro-temporal dikenler genellikle bilateraldir ve tipik olarak uykuya dalarken veya yavaş uykuda aktive olurlar. Uyku organizasyonunda bozulma olmaksızın dikenler yavaş uykuda

2-5 kat artış gösterebilir (36,40) (Resim 3B). Bazı olguların uyku sırasında görülen deşarjları, CSWS'li olgularda izlenen ESES paternine dönüşebilir (1,14). Hastaların üçte birinde dikenler yalnızca uyku esnasında çıkar (41). Bu nedenle uyanıklık EEG'si normal bulunan ve klinik olarak sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi düşünülen olgularda uyku EEG'sinin yapılması oldukça önemlidir.

2.4.2 Panayiotopoulos Sendromu

Panayiotopoulos sendromu (PS), sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisinden sonra ÇKFE'ler arasında ikinci sıklıkla görülmektedir. Prevalansı, 3-6 yaş arası tek veya tekrarlayan ateşsiz havaleli çocuklarda %13 olarak belirtilmiştir (42). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. Başlangıç 1-14 yaş arasında görülür ancak olguların %76'sı 3-6 yaş arası başlar (43). Status epileptikus tablosuna yol açabilmesine rağmen çoğunlukla iyi seyirlidir. Olguların çoğunluğu yalnızca bir veya 5'ten az nöbet geçirmektedir (44). Nöbetler başladıktan 1-2 sene sonra iyileşme gözlenir. Nöbetlerin temel özellikleri otonom bulgulardan oluşmasıdır. Kusma, davranış değişiklikleri, gözlerin versif deviyasyonu sık görülen semptomlardandır. Nöbetin başında bilinç açık, konuşma normal olurken, nöbet ilerledikçe bilinç etkilenir (36,37).

Panayiotopoulos sendromlu olgularda interiktal EEG bulguları değişkenlik göstermektedir. Sıklıkla oksipital bölgelerde görülmekle birlikte beynin diğer bölgelerinde de gözlenen, multifokal yüksek amplitüdlü diken/keskin yavaş dalga aktivitelere rastlanır. Deşarjlar göz açma kapamaya duyarlı ve yavaş dalga uykusunda artış gösterir (36).

2.4.3 Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut tipi)

Çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi), selim çocukluk çağı fokal nöbetlerin yaklaşık %2-7'sini oluşturur (39,45). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. Başlangıç yaşı sıklıkla 8-9 yaş arasında olmakla birlikte 15 ay-19 yaş arasında da değişebilmektedir Yaklaşık %50-60'ında semptomların başlangıcından sonra 2-4 yıl içinde remisyon gözlenir. Kız ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir

(36,45). Klinik olarak görsel nöbetlerle karakterizedir. Görsel halisünasyonlar ve görme kaybı şeklinde gözlenen nöbetler sıklıkla gündüz gözlenir. Görsel nöbetleri, sıklıkla zorlu göz deviasyonu, zorlu göz kapama ya da göz kırpması gibi görsel olmayan oksipital semptomlar takip edebilir. Nöbetler hemikonvulsif veya jeneralize konvulsif nöbetlerle sonlanabilir (35,37).

Elektroensefalografide normal temel aktivite zemininde oksipital paroksizmler görülür. Bu paroksizmler özellikle göz açıp kapamaya duyarlıdır ve uykuyla tetiklenir. Bazı hastaların uyanıklık EEG'leri normalken oksipital deşarjlar yalnızca uyku sırasında görülebilir (36).

2.5 YAVAŞ UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS / YAVAŞ UYKUDA SÜREKLİ DİKEN YAVAŞ DALGA AKTİVİTESİ SENDROMU

Yavaş uykuda sürekli diken yavaş dalga aktivitesi (CSWS) veya ilk tanımlandığı adıyla elektriksel status epileptikus (ESES) zihinsel işlevlerin ilerleyici olarak kötüleştiği bir epileptik ensefalopati olarak sınıflanır. İlk olarak 1971'de Patry, Lyagoubi ve Tassinari tarafından 6 çocukta uyku boyunca neredeyse sürekli görülen, klinik oluşturmeyen diken dalga deşarjlarının gözlenmesi ile tanımlanmıştır (46).

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus, orijinal tanımında 'çocuklarda uykuyla indüklenen subklinik elektriksel status epileptikus' olarak belirtilmiş olup (46), uykuda gözlenen özellikli EEG paterni ile kognitif ve/veya davranışsal bozukluklar arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir (47). İlerleyen yıllarda, Tassinari ve ark.'nın bildirdiği 11 olgu ile bu EEG paterninin subklinik olmayıp, ensefalopatiye yol açarak klinik oluşturduğu belirtilmiş ve 'yavaş uykuda status epileptikus ile ilişkili ensefalopati(ESES)' tanımı öne sürülmüştür (48). Daha sonra, ILAE aynı grup hastayı tanımlayan 'yavaş uykuda sürekli diken yavaş dalga aktivitesi (CSWS)' tanımını önermiştir (49). Son zamanlarda 'yavaş uykuda sürekli diken yavaş dalga aktivitesi ile birlikte epileptik ensefalopati' tanımı kullanılmıştır (50).

Sendromun karakteristik özellikleri şu şekilde tanımlanmıştır: (1) Fokal ve/veya jeneralize nöbetlerle giden epilepsi (*tek taraflı veya iki taraflı klonik nöbetler, tonik-klonik nöbetler, absans nöbetleri, fokal motor nöbetler, farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler veya epileptik düşmeler*); (2) Kognitif, davranışsal ve motor fonksiyonlarda bozukluğa yol açan ensefalopati; (3) EEG’de tipik olarak, aylar veya yıllar süren, uykunun başında ortaya çıkan, yavaş uykunun %85’ine varan diffüz (ya da az çok tek taraflı veya fokal) diken-dalga paterninin bulunması (36).

Nadir bir sendrom olarak kabul edilen ESES’in insidansı, Kramer ve ark.’larının yaptığı çalışmada yaklaşık %0.2 olarak bildirilmiştir (51). Son yapılan büyük hasta gruplu çalışmalar erkeklerin daha fazla etkilendiğini göstermektedir (1). Olguların 1/3’ünde altta yatan konjenital veya edinilmiş serebral lezyonlar, pre-veya perinatal sorunlar, hidrosefali, beynin gelişimsel bozuklukları gibi durumlar mevcuttur. Çok merkezli bir çalışmada, ESES tanısı almış 117 çocuğun 45’inde polimikrogri, 12’sinde hidrosefali, 1’inde şizensefali, 4’ünde perinatal hipoksi-iskemi, 3’ünde santral serebral atrofi saptanmıştır (52). Bunun yanı sıra, sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi veya çocukluk çağı oksipital epilepsili olguların nadir bir kısmında ESES gelişebilmektedir (36). ESES tanılı 117 çocuğun incelendiği çok merkezli bir çalışmada, olguların 38’inde ÇKFE tanısı olduğu gözlenmiştir (52). ESES tanılı 30 olguyla yapılan bir diğer çalışmada ise, 11 çocuğun başlangıçta ÇKFE tanısı olduğu saptanmıştır (53). Bazı ÇKFE’li olguların ESES’e dönüşme nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; epileptik odağın yeri, epileptik eşik değeri, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (37).

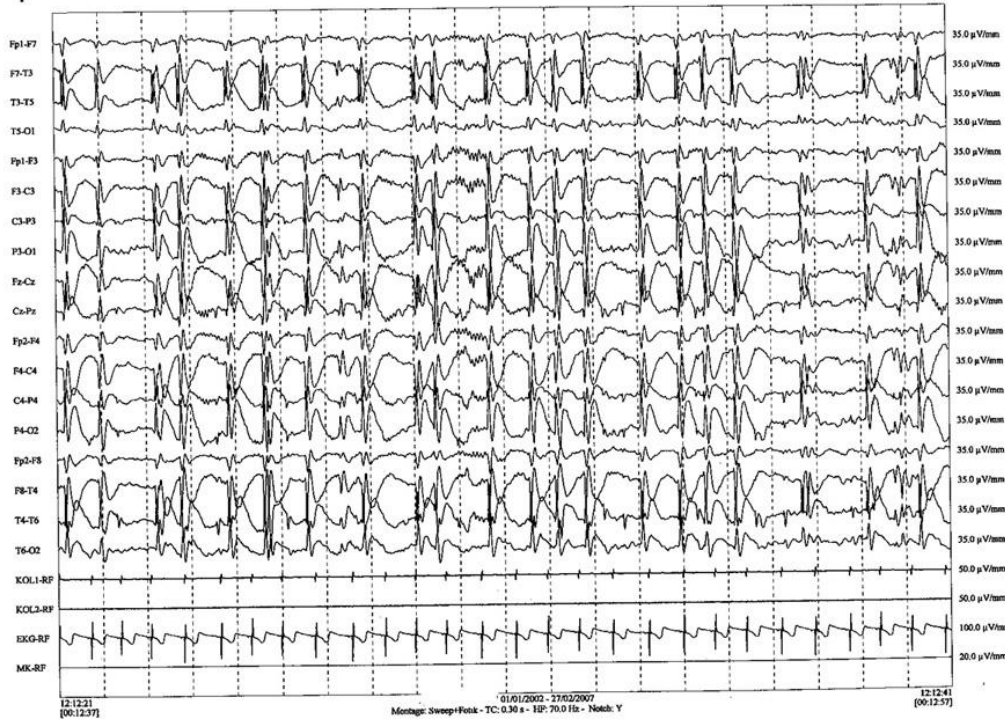
Nöbet başlangıç yaşı 2-12 arası değişmekle birlikte sıklıkla 3-5 yaş arası görülmektedir. İlk nöbet sıklıkla uykuda olmak üzere, olguların yarısında nöbetler tek taraflıdır, %6’sında tek taraflı status epileptikusa dönüşmektedir. Başlangıçta seyrek fokal motor nöbetler, absans nöbetleri, jeneralize tonik veya tonik-klonik nöbetler ve farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler görülür. Nöbet başlangıcından 2-3 sene sonra nöropsikolojik gerileme ve EEG’de ESES bulgusu ortaya çıkar. Bununla birlikte nöbet sıklığında artış gözlenir (1,27). ESES’li olguların çoğunluğunda

ergenlik çağında nöbetler ve EEG bulguları kaybolmakla birlikte uzun dönem takiplerinde nöropsikolojik bozukluklar saptanabilir (27). Çocukların sadece %10-40 kadarında dil ve zeka normal saptanır. ESES hastalarında prognozu etkileyen faktörler arasında; ESES etiyolojisi (52), başlangıçtaki bilişsel gerilemenin ciddiyeti ve süresi (54) olarak bildirilmiştir. Nöropsikolojik prognozu belirleyen en önemli faktörlerden bir diğeri ise ESES süresidir. Bu nedenle ESES saptanan olgulara mümkün olduğunca hızlı ve etkin şekilde tedavi başlamak gereklidir (55).

Elektroensefalografide uyanıklıkta, ağırlıkla frontotemporal veya frontosentral bölgelerde, fokal veya multifokal diken ve yavaş dalga ya da paroksizmal iki taraflı diken-dalga aktivitesi görülebilmektedir (27,56). Bazı durumlarda EEG'de ÇKFE'lere benzer anomaliler gözlenebilir. ESES esnasında uyanıklıktaki fokal paroksizmal boşalımlarda artış olmaktadır. Sendromun karakteristik özelliği; uykuya dalar dalmaz ortaya çıkan, genellikle 1,5-2,5 Hz frekansında yavaş uyku boyunca süren bilateral sürekli, diffüz diken-dalga deşarjlarıdır (1,36) (Resim 4). Patry ve ark.'ları ESES tanısı için diken-dalga deşarjlarının NREM uyku süresinin %85'inin üzerinde görülmesi gerektiğini belirtmiştir (46). Diken dalga indeksi olarak ifade edilen bu oran ilerleyen yıllarda %25-90'a kadar değişebilen oranlar da kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, uykudaki epileptik anomalilerin uyanıklığa göre çarpıcı aktivasyonunun gözlendiği hastalarda da kognitif ve/veya davranışsal bozukluklar gözlenebilmektedir (47). Aynı zamanda ESES'li olguların EEG bulguları, aynı hastanın farklı zamanlarda yapılan kayıtlarında, bazen aynı kayıttaki bile veya almakta olduğu tedaviye göre farklılık gösterebilmektedir (57). Bu yüzden, ESES tanısı için gerekli olan minimum diken dalga indeksinin değişken olabileceği ve %85 üzeri olarak sınırlandırılmayacağı ifade edilmiştir (47).



A.



B.

Resim 4: ESES tanılı olgunun EEG örnekleri- A) Uyanıklık EEG'sinde kısa süreli izole, sağ hemisferde biraz daha belirgin olan jeneralize diken yavaş dalga deşarjları görülmektedir. B) Uyku esnasında bu deşarjlar sürekli hale gelmektedir.

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus'un altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, birçok hipotez öne sürülmüştür. Öncelikle NREM uyku evresi esnasında EEG'de gözlenen jeneralize deşarjların, fokal bir odağın retikulotalamokortikal sistemin aktivasyonu ile birlikte korpus kallosum aracılığıyla sekonder bilateral senkronizasyon göstermesi sebebiyle oluştuğu gösterilmiştir (1,2,26). Bunun yanında, uyku iğlerinin oluşumunda rol oynayan retiküler nükleusta bulunan fizyolojik GABA_A nörotransmisyonunun, patolojik GABA_B nörotransmisyonuna dönüşmesi sonucunda jeneralize diken-dalga deşarjlarının oluştuğu öne sürülmüştür (1,27).

2.6 NÖROPEPTİDLER

Nöropeptid, nöronlar tarafından sentezlenip salgılanan, nöronlara etki eden küçük proteinli bir maddedir. İnsan vücudunda yaklaşık 70 farklı çeşitte salgılanmakta olan nöropeptidler üç özellik ile tanımlanmışlardır: (1) endokrin sistemi düzenleyen peptid hormonlardır, (2) nöronlardan salgılanan peptid içeren maddelerdir ve (3) sinir hücrelerinin bu peptidlere duyarlılığı vardır (58). Nöropeptidler depolanıp ihtiyaca göre salınır, salgılandıktan sonra büyük çoğunluğu G protein ilişkili reseptörlere bağlanır. Bu şekilde membran uyarılabilirliğini değiştirip, transkripsiyon ve sinaptogenezi sağlayarak, analjezi, besin alımı, metabolizma, üreme fonksiyonları, öğrenme, bellek ve uyku-uyanıklık döngüsü de dahil olmak üzere bir çok davranışı düzenlerler (3).

Nöropeptidler, uyku uyanıklık döngüsüne iki şekilde etki ederler. Birincisi, vücudun enerji ihtiyacını belirler, intrinsik ve çevresel uyarılara stres yanıtını oluşturur. İkinci olarak, uyku-uyanıklılığı sağlamak, stabilize etmek veya birbiri arasında geçiş yapmak için hedef nöronları uyarır veya inhibe eder (3). Nöropeptidler, bahsedilen özelliklerinin yanı sıra, nörotransmitterlerin salınımlarını veya reseptör düzeyinde etkilerini düzenlemektedir (4,5). Aynı zamanda dopamin, serotonin gibi monoaminerjik transmitterlerin salınımını düzenleyerek, beynin uyarılabilirliğini değiştirir (4). Bu bilgiler doğrultusunda son yıllarda yapılan çalışmalarda nöropeptidlerin epilepsi ve nöbet ile ilişkisi ortaya konmuştur (4,5).

Bazı nöropeptidlerin antikonvülzan etkileri gösterilirken, bazılarının ise prokonvülzan olduğu saptanmıştır. Günümüzde kullanılmakta olan AEİ'lere rağmen epilepsi hastalarının üçte biri tedaviye dirençli olup nöbet geçirmeye devam etmektedir. Nöropeptidlerin yukarıda bahsedilen fonksiyonları nedeniyle klasik AEİ'lere alternatif olabileceği düşünülmektedir (4,5). Özellikle AEİ'lere göre yan etki olasılığının düşük olması nedeniyle klinik kullanımının geliştirilmesi ilgi çekici olmaktadır (59).

Nöropeptidlerin sentezlenmesi esnasında, prekürsör proteinlerden farklı potensleri ve fonksiyonları olan ve yine farklı reseptöre bağlanabilen birçok matür peptid oluşmaktadır. Aynı zamanda nöropeptidlerin salınımı ve etki etme biçimi, canlının davranışsal ve çevresel durumuna son derece bağımlıdır. Bu nedenle yapılan araştırmalar doğrultusunda nöropeptidlerin belirli tek bir fonksiyonundan bahsetmek oldukça zordur (3).

Aşağıda bu çalışmada yer alacak nöropeptidlerin araştırmalarda gösterilen etkilerine yer verilecektir.

2.6.1 Dinorfin

Endorfin ailesine ait olan dinorfin etkilerini opioid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Dinorfin, ağrı yanıtını düzenler, vücut sıcaklığını ayarlayarak ve besin alımını kontrol ederek homeostazı sağlar (4). Lateral hipotalamusta dinorfin, oreksinle birlikte sinerjistik etki göstererek, REM uykuyu baskılamaktadır (60). Aynı zamanda hayvanlarla yapılan bir çalışmada VLPO'ya yapılan dinorfin infüzyonunun NREM uyku süresini uzattığı gösterilmiştir (61). Yapılan birçok hayvan çalışması sonucunda dinorfinin kappa opioid reseptör aracılığıyla antiepileptik ve antikonvülzan özellik gösterdiği kabul edilmiştir (4,5,62,63).

2.6.2 Galanin

Galanin beyinde yaygın olarak yer alan, nöronlarda uyku düzenlemesinde rol oynayan çeşitli nörotransmitterlerle birlikte bulunan bir peptiddir (64). Galanin

mRNA, GABA-pozitif VLPO nöronlarında bulunmaktadır. VLPO, GABA ve galanin aracılığıyla beyin sapı *arousal* merkezlerine inhibitör projeksiyonlar gönderir. VLPO'dan kaynaklanan bu yollar NREM uykunun oluşumunu sağlar (3,13). Murck ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise intravenöz galanin uygulanması sonrası genç erkeklerde REM uyku süresinde artış saptanmıştır (65). Son yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde galaninin potent bir endojen antikonvülzan peptid olduğu öne sürülmüştür (66). Galanin reseptör agonisti olan ve kan beyin bariyerini geçen galnon ve galmic isimli maddelerle yapılan hayvan çalışmalarında bu maddelerin antikonvülzan etkileri ortaya çıkarılmıştır (67,68). Lu ve ark.'larının yaptığı bir diğer hayvan çalışmasında, galanin reseptörü tip 2 allosterik modülatörü olan CYM2503'nin sıçanlara uygulandığında potent antikonvülzan etki gösterdiği belirtilmiştir (69).

2.6.3 Ghrelin

Ghrelin, büyük oranda midede sentezlenmekle birlikte az miktarda beyinde de sentezlenmektedir. Beslenmeyi teşvik eden beyin sistemlerini hedef aldığı bilinen ghrelinin, son yıllarda uyku-uyanıklık düzenlenmesinde de rolü olduğu kanıtlanmıştır (3). Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre bağlanarak büyüme hormonu salınımıyla uykunun oluşumuna katkı sağlamaktadır. Weikel ve ark.'larının yaptığı çalışmada intravenöz ghrelin uygulanmasını takiben yavaş dalga uyku süresinin arttığını gözlenip, ghrelinin uykuyu arttırıcı bir faktör olduğu öne sürülmüştür (70). Benzer şekilde intravenöz ghrelin uygulanması sonucunda erkeklerde NREM uyku süresinin uzadığı saptanmıştır (71,72). Bununla birlikte sentetik büyüme hormonu salgılatıcı bir madde olan MK-0677'nin oral olarak uygulandığı bir çalışmada, yüksek doz MK-677 verilenlerde uykunun 4. Evresinde ve REM uykusunda uzama saptanıp bu maddenin uyku kalitesini arttırdığı öne sürülmüştür (73). Ghrelin ve epilepsi ilişkisini inceleyen sıçan çalışmalarının çoğunluğunda ghrelinin antikonvülzan özellikte olduğu ifade edilmiştir (59). Ghrelin nöropeptid Y/ACTH salınımı arttırarak (74), aynı zamanda büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHSR1a) aracılığıyla antikonvülzan etki gösterdiği düşünülmektedir (5).

2.6.4 Leptin

Leptin başlıca yağ dokusunda sentezlenir ve tokluğun sağlanması, enerji metabolizması ve beslenme davranışlarının düzenlenmesinde etkili olur (75). Beyinde bulunan leptin reseptörleri aracılığıyla uyku-uyanıklık üzerinde de etkili olmaktadır. Lateral hipotalamik alandaki leptine duyarlı GABAerjik nöronlar oreksin nöronlarına projekte ederek (76), bu nöronları inhibe eder ve toklukta uyanıklığın azalmasına yol açar (3). Sıçanlara sistemik rekombinan leptin uygulanması sonrası yapılan EEG incelemelerinde REM süresinin kısaldığı, NREM'in ise uzadığı gösterilmiştir (77). Bununla birlikte, sağlıklı yetişkinlerde leptin düzeyi ve uyku evrelerini karşılaştıran bir çalışmada, azalmış leptin düzeyinin artmış REM süresiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Leptinin epilepsi üzerine etkisini konu alan bir derlemede, leptinin hem antikonvülzan hem de prokonvülzan etkileri olduğunu gösteren hayvan çalışmalarının olduğunu ifade edilmiştir (79). Xu ve ark.'larının yaptığı çalışmada, 4-aminopridin ile fokal nöbet oluşturulan sıçanlarda, leptin enjeksiyonunun nöbet süresini ve sıklığını azalttığı, Shanley ve ark.'larının çalışmasında ise sıçan hipokampus nöronlarının kültüründe leptinin epileptiform aktiviteyi engellediği gösterilmiştir (80,81). Öte yandan penisilin ile epileptiform aktivite geliştirilen sıçanlarda leptinin doza bağımlı etkisiyle, epileptiform aktivitenin frekansını arttırdığı (82), bir diğer çalışmada ise glutamat reseptör agonisti olarak NMDA ve kainat verilen sıçalarda leptinin prokonvülzan etki gösterdiği (83) ifade edilmiştir.

2.6.5 Melatonin

Melatonin, uyku ve sirkadyen ritmin düzenlenmesinde önemli rol oynayan, uykuyu tetikleyen bir hormondur. Suprakiazmatik nükleus tarafından gelen karanlık/aydınlık bilgisi doğrultusunda pineal bezden, geceleri en yüksek düzeyde olacak şekilde sirkadyen şekilde salgılanır (84) Karanlıkta suprakiazmatik nükleusun uyarıcı etkisini azaltarak uykuyu sağlamaktadır (16). Melatonin ekzojen uygulanması sonucunda, homeostatik dengenin uykuya geçişte yetersizlik olduğu durumlarda uykuyu uyardığı ve sirkadyen ritimden kaynaklanan uyanıklık uyarısını engellediği gösterilmiş (64,85), yapılan insan çalışmalarında total uyku süresinin uzayıp uykuya dalış süresini kısaldığı saptanmıştır (86). Terapötik etkisi açısından belirsizlik

olmakla birlikte, epilepsili olgularda melatoninin uyku kalitesini arttırdığı düşünülmektedir (28,87). Bununla birlikte çelişkili sonuçları olmakla birlikte, melatoninin epilepsi nöbetleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Melatoninin, beyinde GABA konsantrasyonunun arttırarak ve antioksidan özelliğiyle, antikonvülzan etki gösterdiği düşünülmektedir (84,88).

2.6.6 Oreksin

Oreksin, lateral hipotalamusta yer alan nöronlar tarafından oluşturulur. Oreksinerjik nöronlar, oreksinle birlikte dinorfin ve glutamat gibi sinyal molekülleri salgılar. Bu moleküllerin sinerjistik etkisiyle birlikte, korteks ve *arousal* merkezlerine yaptığı projeksiyonlar ile uyanıklığı sağlar, REM uykuyu baskırlar (3,60,89). Oreksinerjik aktivitenin yokluğu REM uykusunun başlamasına ve yaygın kortikal desenkronizasyona yol açar, bu durum daha önce de bahsedildiği İED'lerin ve nöbetlerin oluşumunu baskırlar (90). Benzer şekilde, penisilin ile epileptik nöbet tetiklenen sıçanlara intrakortikal oreksin enjeksiyonunun nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir (91). Yapılan bir diğer hayvan çalışmasında, dual oreksin reseptör antagonisti ile tedavi edilen temporal lob epilepsili modellenli sıçanlarda nöbetlerin azalıp NREM uyku süresini arttığı gösterilmiştir (92). Öte yandan in vitro çalışmalarda oreksin-A'nın deşarjların süresini, frekansını ve amplitüdünü azalttığı iddia edilmiştir (93). Bir başka in vitro çalışmada, oreksinin hem NMDA yanıtlarını uzun süreli baskıladığı, hem de α -adrenoreseptörleri aktive ederek epileptik deşarjların amplitüdünde düşüklüğe yol açtığı öne sürülmüştür (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE YÖNTEMİ

Prospektif kesitsel türde olan bu klinik araştırmanın verileri Temmuz 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında toplandı. Araştırma popülasyonunu, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran 4-15 yaş arası 59 olgu oluşturdu. Nöbet semiyolojileri ve öyküleri, EEG bulguları ve kranyal görüntülemelerine göre çocukluk çağının kendini sınırlayan (*self-limited*) fokal epilepsileri (ILAE 2017) tanısı alan ve son 3 ay içinde uyku EEG incelemesi yapılan olgular araştırmaya dahil edildi. Nörolojik defisiti olan, mental retardasyonu olan, kranyal magnetik rezonans incelemesinde anormal bulguların olduğu, renal, hepatik, endokrin, kardiyak, metabolik ve diğer kronik hastalıkları olan veya uyku ile ilişkili hastalıkları olan çocuklar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmada çocuklar üç farklı grupta incelendi. ÇKFE tanısı olan çocuklar uyku EEG incelemelerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta EEG incelemesinde uykuda deşarjları yayılım göstererek ESES paternine (diken dalga indeksi >%50) dönüşen ve yakın zamanda davranış bozukluğu ve/veya ders başarısı düşüklüğü tanımlanan 14 çocuk, ikinci grupta ise deşarjları fokal-bilateral fokal olan 24 çocuk yer aldı. Üçüncü grubu ise bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuyla uyumlu 21 kontrol olgu oluşturmaktaydı.

Olgulara, Ağargün ve ark.'ları tarafından Türkçe'ye uyarlaması ve geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılan bireyin genel gündüz uykululuk düzeyini sorgulayan *Epworth Uykululuk Ölçeği* uygulandı (95). Sekiz farklı günlük yaşam durumunda uykuya dalma ya da uyuklama şansını değerlendiren bu ölçekten, çocuk yaş grubuna uygun olmadığı için 7. ve 8. sorular çıkarıldı.

3.2 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE SAKLANMASI

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah 08:30-09:30 saatleri arasında alındı. Separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenerak serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C’de bekletildi.

3.3 BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Tüm biyokimyasal incelemeler SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Serum nöropeptid tayininde, BioTek ELX800 (*BioTek Instruments, Winooski, VT, USA*) cihazı kullanılarak enzim ilintili immün test (ELISA- *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) uygulandı. ELISA; peptit, protein, antikor ve hormon gibi maddeleri tespit etmek ve miktarını belirlemek için kullanılan immünolojik yöntemlerden biridir. Bu yöntem enzim immün analizi olarak da (EIA) adlandırılmaktadır. ELISA, antikor-antijen özgünlüğünü antikora bağlı olan enzim aktivitesi duyarlılığı ile birleştiren bir yöntemdir. Çalışmamızda dinorfin, ghrelin, melatonin ve oreksin tayininde yarışmalı ELISA yöntemi kullanıldı. Galanin ve leptin tayininde ise sandviç ELISA yöntemi kullanıldı. Dinorfin düzeyi ticari ELISA kiti (*Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1849, Texas, USA*), galanin düzeyi ticari ELISA kiti (*Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1301, Texas, USA*), ghrelin düzeyi ticari ELISA kiti (*Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1919, Texas, USA*), leptin düzeyi ticari ELISA kiti (*DRG Instruments GmbH, Marburg Co. Ltd. EIA-2395, Germany*), melatonin düzeyi ticari ELISA kiti (*Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H2016, Texas, USA*) ve oreksin düzeyi ticari ELISA kiti (*Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1015, Texas, USA*) aracılığıyla ölçüldü.

Kompetitif ELISA yönteminin esası, antijene özgü antikor ile kaplanmış ELISA tabletine uygun miktarlarda substrat ve numune eklenerek antijen varlığını göstermektir. Antijene özgü antikor katı faza bağlanır. Enzimle işaretli olan antijen ve serumdaki antijen katı fazdaki antikora eş zamanda eklenir ve her iki antijenin yarışmalı olarak antikora bağlanması için belirli bir süre inkübe edilir. İnkübasyon süresi dolduktan sonra belirtilen sayıca yıkanarak katı faza bağlanmayan antijenler

uzaklaştırılır. Bağlanmış enzim üzerine substrat reaktifi eklenerek belirli bir süre inkübe edilir. Süre dolduktan sonra son olarak durdurucu solüsyon eklenir ve reaksiyon durdurulur. Oluşan renk değişimi absorbands spektrofotometrede 450 nm’de okutulur.

Sandviç ELISA yönteminde de antijene özgü antikor (yakalama antikor) ile kaplanmış ELISA tabletine antijen içeren serum ilave edilir ve antijen-antikor kompleksinin oluşması beklenir. Bağlanmamış proteinler yıkama basamakları ile uzaklaştırılır. Enzim işaretli ikinci bir antikor (deteksiyon antikor), yakalama antikoruna bağlanmış antijene farklı bir epitopundan bağlanır. Bağlanamayan deteksiyon antikorunun yıkama işlemi ile uzaklaştırılmasından sonra, ortama enzime ait substrat eklenir. Substrat deteksiyon antikoruna bağlı enzim ile reaksiyona girerek renk değişimine neden olur. Bu renk değişimi absorbands spektrofotometrede 450 nm’de okutulur.

3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığında One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.5 ETİK KURUL

Bu çalışma, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (18/09/2019 Karar No:2019-12).

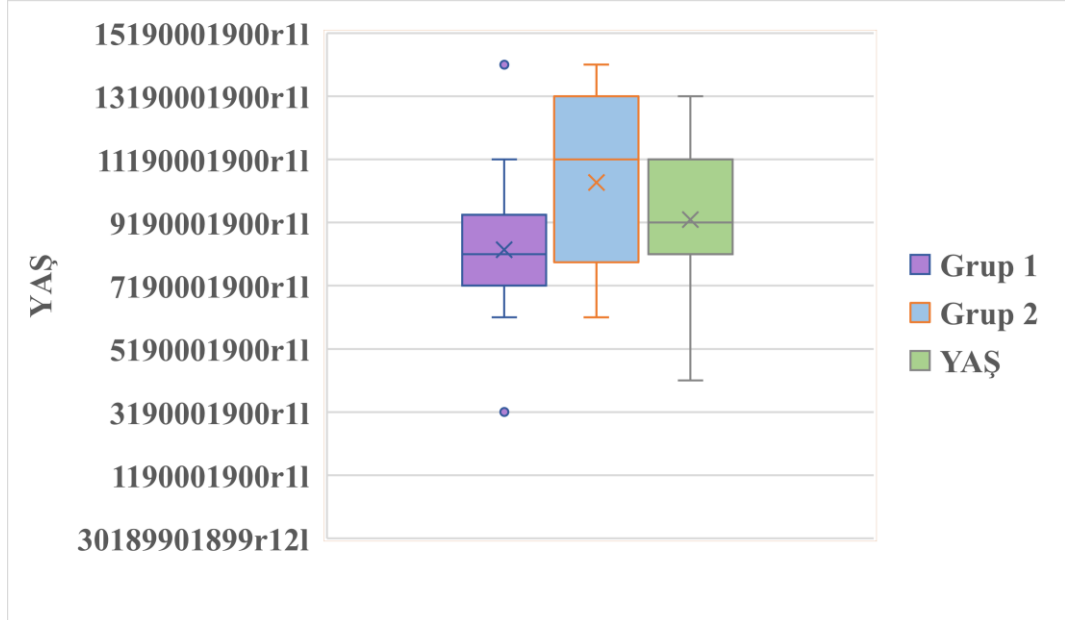
Ayrıca, katılımcı çocukların ebeveynlerine, çalışmaya dahil olduklarına dair aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.



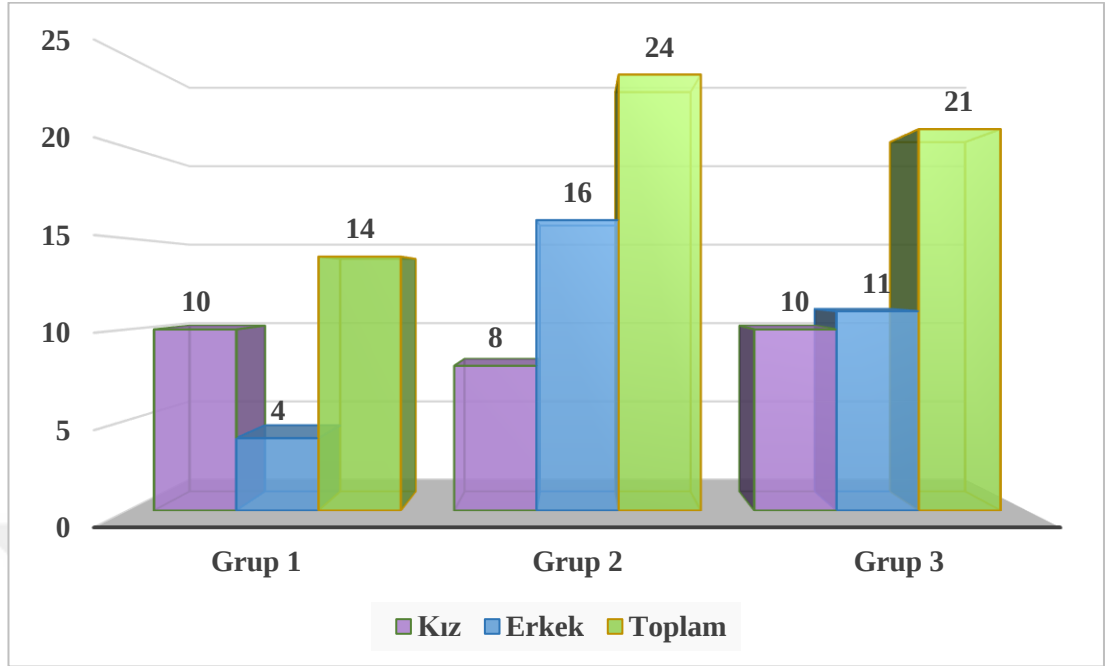
4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 59 olgudan, grup 1 (uykuda deşarjları yayılım göstererek ESES paternine dönüşen)’de 14, grup 2 (deşarjları fokal-bilateral fokal kalan)’de 24 ve grup 3 (kontrol)’te 21 çocuk mevcuttu. Grup 2’de 12 sentro-temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi, 6 çocukluk çağı oksipital epilepsisi ve 6 panayiotopoulos sendromu tanılı çocuk vardı. Grupların yaş ortalaması sırasıyla 9,14 (4-14±2,53), 11,50 (7-15±2,62), 10,10 (5-14±2,70) saptandı (Tablo 2). Grup 1 ve grup 2 arasında yaş açısından anlamlı fark gözlenirken ($p=0,027$), grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,549$ ve $p=0,183$). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,076$) (Tablo 3). Epilepsi grupları ile *Epworth Uykululuk Ölçeği* değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,894$) (Tablo 4).

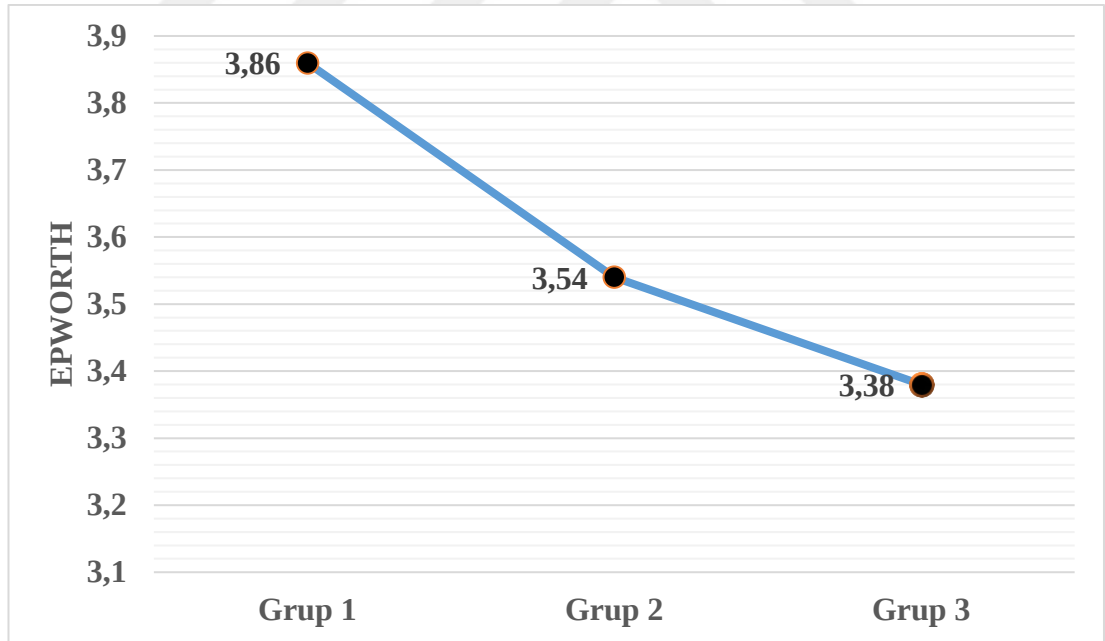
Tablo 2 Grupların yaş dağılımı



Tablo 3 Grupların cinsiyet dağılımı



Tablo 4 Grupların Epworth Uykululuk Ölçeği değerleri



Gruplar arasında Epworth Uykululuk Ölçeği değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,894$)

Olguların serum örneklerinden çalışılan nöropeptid düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı ve galanin dışındaki nöropeptid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Tablo 6 ve 7’de nöropeptid düzeyleri belirtildi. Alt grup analizleri yapıldığında; dinorfin düzeyi, grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı değişiklik göstermezken; grup 2’de grup 3’e göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p=0,028$). Ghrelin düzeyi incelendiğinde, grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı değişiklik gözlenmedi; ancak grup 2’nin ghrelin düzeyinin grup 3’e göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,009$). Grup 1’in leptin düzeyinin grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,013$). Grup 1’in melatonin düzeyinin grup 3’e göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Oreksin düzeyi karşılaştırıldığında, grup 1’de grup 2 ve grup 3’e göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p=0,011$). Alt grup analizleri Tablo 8’te özetlendi.

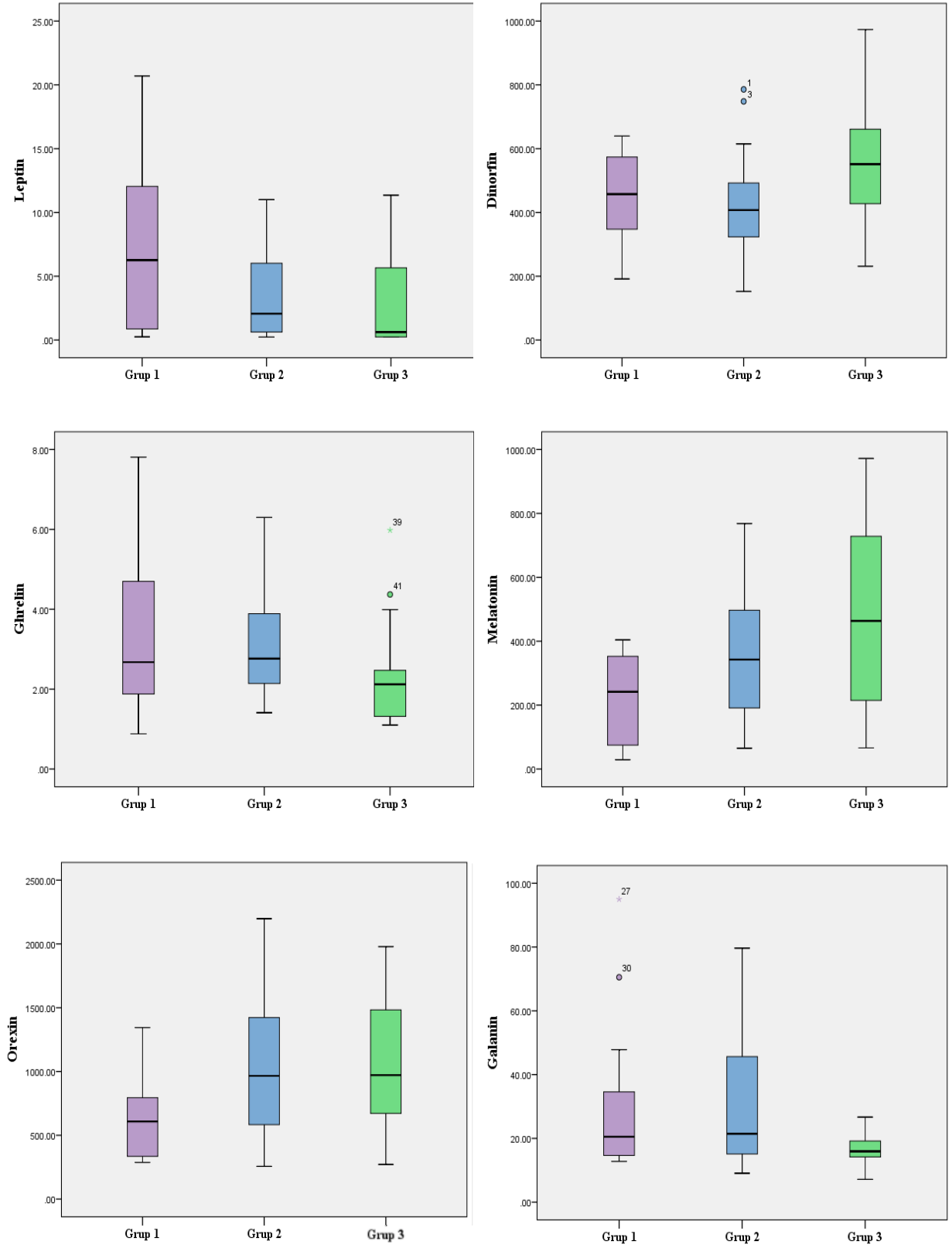
Tablo 5 Grupların serum nöropeptid düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
	ortalama $\pm$ SS	ortalama $\pm$ SS	ortalama $\pm$ SS	
Dinorfin (pg/ml)	448,7 $\pm$ 136,4	417,6 $\pm$ 163,4	548,4 $\pm$ 176,0	0,028
Galanin (pg/ml)	30,9 $\pm$ 24,5	30,4 $\pm$ 21,1	16,6 $\pm$ 5,3	0,050
Ghrelin (ng/ml)	3,3 $\pm$ 2,0	3,1 $\pm$ 1,4	2,3 $\pm$ 1,2	0,037
Leptin (pg/ml)	7,7 $\pm$ 6,8	3,4 $\pm$ 3,3	3,1 $\pm$ 3,7	0,039
Melatonin (pg/ml)	231,1 $\pm$ 130,9	359,9 $\pm$ 210,9	466,4 $\pm$ 271,8	0,012
Oreksin (pg/ml)	613,4 $\pm$ 291,8	1045,5 $\pm$ 586,9	1036,1 $\pm$ 506,8	0,027

Karşılaştırmalar gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığında One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı.

Kısaltma: ng, nanogram; pg, pikogram; SS, standart sapma

Tablo 6 Nöropeptid düzeylerinin kutu grafiğinde incelenmesi



Tablo 7 Nöropeptid düzeylerinin alt grup analizleri

		Grup 2	Grup 3
Dinorfin	Grup 1	1,00	0,242
	Grup 2		0,028**
Galanin	Grup 1	0,988	0,052
	Grup 2		0,027
Ghrelin	Grup 1	0,917	0,127
	Grup 2		0,009*
Leptin	Grup 1	0,061	0,013*
	Grup 2		0,387
Melatonin	Grup 1	0,76	0,005**
	Grup 2		0,395
Oreksin	Grup 1	0,014**	0,011**
	Grup 2		1,00

*Mann Whitney U, Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. $p < 0,017$

**Post Hoc testi kullanıldı. $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda ESES olgularında kontrol grubuna göre leptin, melatonin düzeylerinde anlamlı farklılık gösterildi. Oreksin düzeyi ise ESES olgularında, hem deşarjları fokal-bilateral fokal kalan olgulara hem de kontrol grubuna göre düşük saptandı.

Leptinin hipotalamus aracılığıyla enerji dengesi ve besin alımını düzenleme yönündeki etkileri bilinmekle birlikte, hem antikonvülzan hem de konvülzan etki gösterebileceğine dair kanıtlar vardır. Yapılan hayvan çalışmaları sonucunda, konvülzan özelliğini açıklayan birkaç farklı etki mekanizması öne sürülmüştür. Ayyıldız ve ark., farelerde penisilinle tetiklenmiş epileptik aktivitenin leptin uygulanması sonrası frekansında artış olduğunu bildirmiştir (82). Leptinin, hayvanlarda konvülziyonlara sebep olduğu bilinen glutamat veya üç farklı glutamat reseptör agonistine maruz bırakılan farelerde kainat ve NMDA reseptörleri ile birlikte prokonvülzan etki gösterdiği saptanmıştır (83). Aynı zamanda, nitrit oksit yolağını kullanarak (96) ve cannabinoidleri inhibe ederek (97), leptinin epileptiform aktivitenin frekansında artışa sebep olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada kontrol grubuna göre yüksek bulunan leptinin, bahsedilen bu özellikleri doğrultusunda uykuda deşarjları yayılım göstererek ESES paternine dönüşen hastalarda epileptik aktiviteyi tetikleyip ESES'e dönüşümünü kolaylaştırdığı düşünülebilir. Ancak görüldüğü gibi bahsedilen çalışmaların hepsi hayvan çalışması olup, insan fizyolojisi üzerine etkilerini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Melatonin görevi karanlıkta pineal bezden salgılanarak uykuyu sağlamaktır. Bu özelliği dışında antikonvülzan özellik gösterdiğini bildiren birçok çalışma mevcuttur. Penisilinle epilepsi oluşturulan sıçanlarda, öncesinde melatonin uygulanmış grupta epileptiform aktivitenin latansında uzama ve diken dalga sıklığında azalma gözlenmiştir (98). Bir başka hayvan çalışmasında, penisilinle epilepsi oluşturulan sıçanlarda kronik melatonin uygulanması epileptiform aktivitenin başlangıç latansında veya diken frekansında değişiklik yaratmazken, pinealektomi uygulanan sıçanlarda latansta anlamlı düşüklük ve epileptiform

aktivitede artış saptanmıştır, aynı zamanda bu etkinin akut melatonin uygulanması ile geri çevrildiği gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda endojen melatoninin nöronal uyarılabilirliği ve epileptiform aktiviteyi baskıladığı düşünülebilir (99). Melatonin antikonvülzan etkisini açıklayan birçok mekanizma önerilmiştir. Öncelikle GABA reseptörlerinin pozitif modülasyonu ve GABA konsantrasyonunda artış ile, aynı zamanda glutamaterjik nörotransmisyonu azaltarak nöronal elektriksel aktiviteyi etkilediği bilinmektedir (84,88,100). Yahyavi-Firouz-Abadi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, melatoninin antikonvülzan özelliğine L-arginin/nitrik oksit yolağının aracılık ettiği iddia edilmiştir (101). Melatonin metabolitleri aracılığıyla, serbest oksijen radikallerini temizleyerek güçlü antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir (84,100). Melatoninin antikonvülzan etkisinin antioksidatif özelliğinden dolayı olabileceği öne sürülmüştür (84,102).

Epilepsili hastalarda melatonin düzeyini araştıran çalışmalarda melatonin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (103,104). Öte yandan, ESES ve epilepsili olgularda melatonin düzeyini değerlendiren tek bir çalışma mevcuttur (6). Bu çalışmada da melatonin düzeyi ESES'li olgularda kontrol gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Literatürde melatoninin etkileri araştıran insan çalışmaları olmakla birlikte, bu çalışmaların hasta sayıları kısıtlı ya da olgu bildirimi şeklinde yayınlar mevcuttur (88,105). Elkhayat ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 23 dirençli epilepsili olguya uygulanan 3 aylık melatonin tedavisi sonrası hem uyku ile ilişkili bozukluklarda hem de nöbet şiddetinde azalma gözlenmiştir (106). Bir başka çalışmada, 10 epilepsili çocuğa uygulanan melatonin tedavisi sonrası ortalama nöbet sıklığı 8-12 nöbet/gün'den 0-2 nöbet/gün'e düştüğü bildirilmiştir (107). Dirençli epilepsi tanılı 6 çocuğa uygulanan melatonin tedavisi sonrası, 5 çocuğun nöbetlerinde klinik iyileşme, tedavi esnasında monitorize edilen 3 çocuğun 2'sinde epileptik aktivitede azalma saptanmıştır (108). Uberos ve ark. tedaviye dirençli epilepsili 10 çocuğa uyguladıkları melatonin tedavisiyle çocukların daha etkin bir uykuya sahip olduklarını, aynı zamanda nöbet sayısında azalma olduğunu ifade etmişlerdir (109) Son olarak Goldberg-Stern ve ark.'nın yaptığı az sayıda olguyla yapılan çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli çalışmada, melatoninin nöbetler üzerine etkisini araştırılmıştır. Tedaviye dirençli 10 olguyla yapılan bu çalışmada

melatonin tedavisiyle gündüz nöbet sıklığında azalma olduğu tespit edilmiştir (110). Sınırlı sayıda insan çalışması ve birçok hayvan çalışması sonucunda, melatonin nöbet sıklığında ciddi artışa yol açmayıp, yüksek dozlarda antiepileptik özellik gösterebileceği öne sürülmüştür (88).

Oreksinerjik nöronlar korteks ve *arousal* merkezlerine yaptığı projeksiyonlar ile uyanıklığı sağlar, REM uykuyu baskılar. Oreksinerjik aktivitenin yokluğunda REM uykunun başlamasıyla birlikte İED'lerin ve nöbetlerin oluşumunun baskılandığı belirtilmiştir (90). Ancak oreksin antagonizmasının, NREM uyku süresinde artışa yol açtığı görülmüştür (92,111). Aynı zamanda oreksin antagonizmasının sık uyku geçişlerine sebep olabileceği belirtilmiştir (90). Bahsedilen etkiler sebebiyle, oreksinerjik antagonizmanın prokonvülzan etki gösterebileceğini düşünülebilir. Bununla birlikte, in vitro yapılan bir çalışmada hipokampus kesitlerinde oreksin-A'nın epileptiform aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Buna göre oreksin-A, deşarjların süresini, frekansını ve amplitüdünü azaltmıştır (93). Bir başka in vitro çalışmada, oreksinin hem NMDA yanıtlarını uzun süreli baskıladığı, hem de α -adrenoreseptörleri aktive ederek epileptik deşarjların amplitüdünde düşüklüğe yol açtığı öne sürülmüştür (94). Oreksin ile ilgili az sayıda insan çalışması bulunmaktadır. Jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet sonrası 21 hasta ile 19 kişiden oluşan kontrol grubunun beyin omurilik sıvısındaki oreksin-A düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, JTK nöbet geçiren hastalarda oreksin-A düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu, özellikle tekrarlayan JTK nöbet geçiren hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Oreksin-A eksikliğinin tekrarlayan JTK nöbetlere ve status epileptikusa yol açabileceği ifade edilmiştir (112). Literatürde aksini iddia eden çalışmalar olmakla birlikte, çalışmamızda ESES'li olgularda oreksin düzeyinin hem deşarjları fokal-bilateral fokal kalan olgulara hem de kontrol grubuna göre düşük saptanması, ESES ve oreksin ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Buna göre oreksin düşüklüğünün uykuda deşarjların yayılıp sürekli hale gelmesine yol açtığını öne sürüyoruz.

Leptin, oreksin ve melatonin yukarıda bahsedilen epileptik nöbetler veya deşarjlar üzerine etkilerinin yanı sıra uyku-uyanıklık döngüsü üzerine de etkileri

olduğu bilinmektedir. Sinton ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada, sıçanlara uygulanan rekombinan leptin tedavisi sonucunda REM uykusunda %30 azalma gözlenirken, yavaş dalga uykusunda %13'lük artış saptanmıştır (77). Dual oreksin antagonisti ile verilen sıçanlarda NREM epoklarının sayısında ve süresinde uzama olduğu gözlenmiştir (92). Melatonin vücuttaki etkisini MT1 ve MT2 isimli seçici reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Klinik kullanımı kabul edilmiş mevcut melatonin içerikli ilaçlar bu reseptörlere seçici olmadığından, reseptörlerin fizyolojik rolleri henüz net belirlenememiştir (113). MT1 knockout farelerde REM uykusunda azalma, NREM uykusunda ise artış gözlenmiştir (114). NREM uyku evresinin daha önce belirtilen özellikleri sebebiyle konvülzan rolü olduğu, aynı zamanda epileptik deşarjları arttırdığı ve yayılımını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Literatürde ESES tanılı olguların uyku evrelerini inceleyen bir çalışma olmamakla birlikte, bu hasta grubunda uykunun yavaş dalga evresinde gözlenen özellikli elektriksel bulguya, NREM uykusunun süresindeki veya yapısındaki değişikliğin sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu sonuca ulaşmak için olgulara polisomnografi incelemesi yapılması ve saptadığımız bu üç nöropeptidin ESES'li olgular üzerindeki etkilerinin gelecekte yapılacak çalışmalarla daha ayrıntılı açıklanması gerekmektedir.

Literatürde ESES hastaları ve melatonin düzeylerini değerlendiren tek bir çalışma bulunmuştur (6). Bu anlamda çalışmamız, ESES'li olgularda birkaç farklı nöropeptid düzeyini inceleyen ilk çalışmadır. Ancak nadir görülen bir tablo olması ve dahil etme kriterlerimizin dar kapsamlı tutulması nedeniyle olgu sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılık nedenlerinden birisidir. Aynı zamanda AEİ'ler gibi, uyku yapısını, uyku uyanıklık döngüsünü ve nöropeptid düzeylerini etkilediği bilinen etkenler incelenmemiştir. Son olarak hastalara yalnızca uyku EEG incelemesinin yapılmış olup, polisomnografi ile uyku evrelerinin incelenmemesi de diğer nedenleri oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çocukluk çağının kendini sınırlayan fokal epilepsili olgularda EEG’de saptanan ESES tablosu ve uyku-uyanıklık döngüsünde rol aldığı, konvülzan ve antikonvülzan özellikleri olduğu öne sürülen nöropeptidlerin ilişkisini araştırmayı amaçlayan bu çalışmada leptin, melatonin ve oreksin düzeyinin bu hasta grubunda farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Buna göre ESES gelişim sürecinde bu nöropeptidlerin eksiklikleri veya fazlalıkları etkili olabilir. Vücudun farklı yerlerinde, farklı reseptörler aracılığıyla değişik etkilere yol açabileceği bilinen nöropeptidlerle ilgili günümüzde kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmanın, ESES ve nöropeptidlerin arasındaki etkileşimle ilgili bilginin geliştirilmesi ve tedavi amaçlı kullanımını değerlendirmeyi hedefleyen çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare S V. Electrical status epilepticus in sleep: Clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2012;47(6):390-410. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.016
2. De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev*. 1997;19(7):447-451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408589>. Accessed August 3, 2019.
3. Richter C, Woods IG, Schier AF. Neuropeptidergic Control of Sleep and Wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37(1):503-531. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150447
4. Clynen E, Swijsen A, Raijmakers M, Hoogland G, Rigo JM. Neuropeptides as Targets for the Development of Anticonvulsant Drugs. *Mol Neurobiol*. 2014;50(2):626-646. doi:10.1007/s12035-014-8669-x
5. Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides*. 2013;47(6):467-475. doi:10.1016/j.npep.2013.10.015
6. Ayça S, Aksoy HU, Taştan İ, Polat M. Levels of Melatonin in Continuous Spikes and Waves During Sleep. *J Child Neurol*. 2019;34(6):309-312. doi:10.1177/0883073819828580
7. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-337. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
8. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8504780>. Accessed August 7, 2019.
9. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(4):327-333. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607110>. Accessed August 7, 2019.
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
11. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: Commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European guidelines. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(1):1-7. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.01361.x
12. Ritchie E. Brown, Radhika Basheer, James T. McKenna, Robert E. Strecker and RWM. CONTROL OF SLEEP AND WAKEFULNESS. *Physiol Rev*. 2012;92(3):264. doi:10.1152/physrev.00032.2011.CONTROL
13. Clifford B. Saper, Patrick M. Fuller, Nigel P. Pedersen, Jun Lu and TES. Sleep State Switching. *Neuron*. 2010;68(6):1514-1523. doi:10.1038/jid.2010.15.Antagonistic
14. Halász P. How Sleep Activates Epileptic Networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-19.

doi:10.1155/2013/425697

15. Michael Schupp MD CDHM. Physiology of sleep. *Br J Anaesth*. 2003;3(3):5-9.
doi:10.2337/diaspect.29.1.5
16. Altevogt HRC and BM. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* Harvey.; 2006.
17. Walker MP. The role of slow wave sleep in memory processing. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2 SUPPL.).
18. Gibbs EL, Gibbs FA. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *J Nerv Ment Disease*. 1947;26:336-376.
19. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171-179.
doi:10.1055/s-0035-1551574
20. Sinha SR. Basic Mechanisms of Sleep and Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28.
21. Foldvary-Schaefer N. Sleep and Epilepsy. *Encycl Neurol Sci*. 2014:188-191.
doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.00551-0
22. Malow BA. The interactions between sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(9):36-38.
doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01400.x
23. Diaz-Negrillo A. Influence of Sleep and Sleep Deprivation on Ictal and Interictal Epileptiform Activity. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-7. doi:10.1155/2013/492524
24. Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. Modulation of sleep interictal epileptiform discharges in partial epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(5):839-845.
doi:10.1016/S1388-2457(99)00021-8
25. Ferrillo F, Beelke M, Nobili L. Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clin Neurophysiol*. 2000;111 Suppl:S65-73.
26. Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, et al. spikes and waves during slow sleep. 2010:2798-2813. doi:10.1093/brain/awq183
27. Loddenkemper T. Continuous Spike and Waves During Sleep and Electrical Status Epilepticus in Sleep. 2011;28(2).
28. Aneja S, Gupta M. Sleep and childhood epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2005;72(8):687-690.
doi:10.1007/BF02724078
29. Al-Biltagi MA. Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr*. 2014;3(3):45.
doi:10.5409/wjcp.v3.i3.45
30. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:73-81.
31. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2000;57(3):363-368.
doi:10.1001/archneur.57.3.363
32. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep Problems and Daytime Behavior in Childhood Idiopathic Epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(11):1557-1565. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02040.x

33. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: What we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(1):4-20.
doi:10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb
34. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):607-613. doi:10.1016/j.yebeh.2008.07.009
35. Vigeveno F, Specchio N, Fejerman N. *Idiopathic Focal Epilepsies*. Vol 111. 1st ed. Elsevier B.V.; 2013. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00061-0
36. Bureau Michelle, Genton Pierre, Dravet Charlotte, Delgado-Escueta Antoni V, Tassinari Carlo Alberto, Thomas Pierre WP. *Les Syndromes Epileptiques De L'Enfant et De L'Adolescent*. 5th ed. (Eurotext JL, ed.); 2013.
37. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: Assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(9):2264-2286. doi:10.1093/brain/awn162
38. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):107-113. doi:10.1016/j.ejpn.2006.02.005
39. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445-452. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00739.x
40. Clemens B, Majoros E. Sleep Studies in Benign Epilepsy of Childhood with Rolandic Spikes. 11. Analysis of Discharge Frequency and Its. *Epilepsia*. 1987;28:24-27.
41. Lombroso CT. Sylvian seizures and midtemporal spike foci in children. *Arch Neurol*. 1967;17(1):52-59. doi:10.1001/archneur.1967.00470250056005
42. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1448-1451. doi:10.1136/jnnp.51.11.1448
43. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*. 2010;51(10):2098-2107. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02639.x
44. Caraballo R, Cersosimo R, Medina C, Fejerman N. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: a prospective study. *Neurology*. 2000;55(8):1096-1100. doi:10.1212/wnl.55.8.1096
45. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288-297. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01322.x
46. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971;24(3):242-252. doi:10.1001/archneur.1971.00480330070006
47. Tassinari CA, Rubboli G. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: current concepts and future directions. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):82-87. doi:10.1684/epd.2019.1062
48. Tassinari CA, Dravet C, Roger J. ESES: encephalopathy related to electrical status epilepticus

- during slow sleep. In: *Proceedings of the Ninth Congress International Federation of EEG and Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier Science; 1977:529-530.
49. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
 50. Engel JJ. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-1568. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
 51. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*. 1998;18(1):46-50. doi:10.1016/s0887-8994(97)00154-9
 52. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res*. 2013;105(1-2):164-173. doi:10.1016/j.eplesyres.2013.02.010
 53. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009;50(6):1517-1524. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x
 54. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia*. 2005;46(4):524-533. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.45004.x
 55. Striano P, Capovilla G. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(7):2-7. doi:10.1007/s11910-013-0360-5
 56. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Sleep Med Clin*. 2012;7(1):147-156. doi:10.1016/j.jsmc.2011.12.003
 57. Gardella E, Cantalupo G, Larsson PG, et al. EEG features in Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):22-30. doi:10.1684/epd.2019.1054
 58. Burbach JPH. *Chapter 1 What Are Neuropeptides ?* Vol 789.; 2011. doi:10.1007/978-1-61779-310-3
 59. Portelli J, Michotte Y, Smolders I. Ghrelin: An emerging new anticonvulsant neuropeptide. *Epilepsia*. 2012;53(4):585-595. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03423.x
 60. Sandor Kantor P, ; Takatoshi Mochizuki P, ; Agnieszka M. Janisiewicz M, ; Erika Clark1, ; Seiji Nishino, MD P, ; Thomas E. Scammell M. Orexin Neurons Are Necessary for the Circadian Control of REM Sleep. *Sleep*. 2009;32(9).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737570/pdf/aasm.32.9.1127.pdf>.
 61. Greco MA, Fuller PM, Jhou TC, Martin-Schild S, Zadina JE, Hu Z, Shiromani P LJ. Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain Res*. 2008;1245(6):96-107. doi:10.1038/jid.2010.15.Antagonistic
 62. Schwarzer C. 30 years of dynorphins - New insights on their functions in neuropsychiatric

- diseases. *Pharmacol Ther.* 2009;123(3):353-370. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.05.006
63. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W, Herzog H, Schwarzer C. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: Anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain.* 2007;130(4):1017-1028. doi:10.1093/brain/awl384
 64. Kotronoulas G, Stamatakis A, Stylianopoulou F. Hormones, hormonal agents, and neuropeptides involved in the neuroendocrine regulation of sleep in humans. *Hormones.* 2009;8(4):232-248. doi:10.14310/horm.2002.1239
 65. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Holsboer F, Steiger A. Intravenous administration of the neuropeptide galanin has fast antidepressant efficacy and affects the sleep EEG. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(9):1205-1211. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.02.006
 66. Mazarati AM. Galanin and galanin receptors in epilepsy. *Neuropeptides.* 2004;38(6):331-343. doi:10.1016/j.npep.2004.07.006
 67. Saar K, Mazarati AM, Mahlapuu R, et al. Anticonvulsant activity of a nonpeptide galanin receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(10):7136-7141. doi:10.1073/pnas.102163499
 68. Bartfai T, Lu X, Badie-Mahdavi H, et al. Galmic, a nonpeptide galanin receptor agonist, affects behaviors in seizure, pain, and forced-swim tests. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10470-10475. doi:10.1073/pnas.0403802101
 69. Lu X, Roberts E, Xia F, et al. GalR2-positive allosteric modulator exhibits anticonvulsant effects in animal models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(34):15229-15234. doi:10.1073/pnas.1008986107
 70. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Metab.* 2002;284(2):E407-E415. doi:10.1152/ajpendo.00184.2002
 71. Kluge M, Schussler P, Bleninger P, et al. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(4):497-506. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.008
 72. Kluge M, Gazea M, Schüssler P, et al. Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(2):297-304. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.07.007
 73. Copinschi G, Leproult R, Van Onderbergen A, et al. Prolonged oral treatment with MK-677, a novel growth hormone secretagogue, improves sleep quality in man. *Neuroendocrinology.* 1997;66(4):278-286. doi:10.1159/000127249
 74. Ge T, Yang W, Fan J, Li B. Preclinical evidence of ghrelin as a therapeutic target in epilepsy. *Oncotarget.* 2017;8(35):59929-59939. doi:10.18632/oncotarget.18349
 75. García-García F, Juárez-Aguilar E, Santiago-García J, Cardinali DP. Ghrelin and its interactions with growth hormone, leptin and orexins: Implications for the sleep-wake cycle and metabolism. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):89-97. doi:10.1016/j.smrv.2013.04.003

76. M. Leininger G. Lateral Thinking About Leptin: A Review of Leptin Action via the Lateral Hypothalamus. *Physiol Behav.* 2011;104(4):572-581. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.060
77. Sinton CM, Fitch TE, Gershenfeld HK. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res.* 1999;8(3):197-203.
78. Olson CA, Hamilton NA, Somers VK. Percentage of REM sleep is associated with overnight change in leptin. *J Sleep Res.* 2016;25(4):419-425. doi:10.1111/jsr.12394
79. Mora-Muñoz L, Guerrero-Naranjo A, Rodríguez-Jimenez EA, Mastronardi CA, Velez-van-Meerbeke A. Leptin: Role over central nervous system in epilepsy. *BMC Neurosci.* 2018;19(1):1-9. doi:10.1186/s12868-018-0453-9
80. Xu L, Rensing N, Yang X-F, et al. Leptin inhibits 4-aminopyridine- and pentylenetetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents. *J Clin Invest.* 2008;118(1):272-280. doi:10.1172/JCI33009
81. Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ, Ashford ML, Harvey J. Leptin inhibits epileptiform-like activity in rat hippocampal neurones via PI 3-kinase-driven activation of BK channels. *J Physiol.* 2002;545(3):933-944. doi:10.1113/jphysiol.2002.029488
82. Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E, Baltaci AK. The effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res Bull.* 2006;68(5):374-378. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.09.012
83. Lynch JJ 3rd, Shek EW, Castagne V, Mittelstadt SW. The proconvulsant effects of leptin on glutamate receptor-mediated seizures in mice. *Brain Res Bull.* 2010;82(1-2):99-103. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.02.003
84. Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Molina-Carballo A, et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: Experimental and clinical evidence. *J Child Neurol.* 1998;13(10):501-509. doi:10.1177/088307389801301007
85. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol.* 2003;15(4):432-437. doi:10.1046/j.1365-2826.2003.00989.x
86. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms.* 2006;21(6):482-493. doi:10.1177/0748730406294627
87. Reddy DS, Chuang SH, Hunn D, Crepeau AZ, Magant R. Neuroendocrine aspects of improving sleep in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:32-41. doi:10.1016/j.epilepsyres.2018.08.013
88. Jain S, Besag FMC. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf.* 2013;36(4):207-215. doi:10.1007/s40264-013-0033-y
89. Sakurai T. The neural circuit of orexin(hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. 2007;8(March):171-181. doi:10.1038/nrn2092
90. Ng MC. Orexin and epilepsy: Potential role of REM sleep. *Sleep.* 2017;40(3). doi:10.1093/sleep/zsw061

91. Kortunay S, Erken HA, Erken G, et al. Orexins increase penicillin-induced epileptic activity. *Peptides*. 2012;34(2):419-422. doi:10.1016/j.peptides.2012.02.013
92. Roundtree HM, Simeone TA, Johnson C, Matthews SA, Samson KK, Simeone KA. Orexin Receptor Antagonism Improves Sleep and Reduces Seizures in Kcna1 -null Mice . *Sleep*. 2016;39(2):357-368. doi:10.5665/sleep.5444
93. Doreulee N, Alania M, Vashalomidze G, Skhirtladze E, Kapanadze T. Orexinergic system and pathophysiology of epilepsy. *Georgian Med News*. 2010;(188):74-79.
94. Doreulee N, Alania M, Chikovani M, Chkhartishvili B, Skhirtladze C. Orexin-A induces long-term depression of nmda responses in CA-1 field of hippocampal slices. *Georgian Med News*. 2009;(169):65-70.
95. Ağargün, M. Y., Çilli, A. S., Kara, H., Bilici, M., Telcioğlu, M., Semiz, Ü. B., ve Başoğlu C. Epworth Uykuölçü Ölçeğinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 1999;10(4):261-267.
96. Aslan A, Yildirim M, Ayyildiz M, Guven A, Agar E. Interaction of leptin and nitric oxide pathway on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res*. 2010;1321:117-124. doi:10.1016/j.brainres.2010.01.054
97. Arslan G, Alici SK, Ayyildiz M, Agar E. The role of CB1-receptors in the proconvulsant effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(4):222-228. doi:10.1111/cns.12075
98. Yildirim M, Marangoz C. Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res*. 2006;1099(1):183-188. doi:10.1016/j.brainres.2006.04.093
99. Yildirim M, Aydin-Abidin S, Abidin I, Akca M, Canpolat S, Cansu A. Evaluation of the role of chronic daily melatonin administration and pinealectomy on penicillin-induced focal epileptiform activity and spectral analysis of ECoG in rats: an in vivo electrophysiological study. *Neurochem Res*. 2013;38(8):1672-1685. doi:10.1007/s11064-013-1069-1
100. Banach M, Gurdziel E, Jędrych M, Borowicz KK. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Reports*. 2011;63(1):1-11. doi:10.1016/S1734-1140(11)70393-0
101. Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res*. 2006;68(2):103-113. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.09.057
102. Yamamoto H, Mohanan P V. Ganglioside GT1B and melatonin inhibit brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Brain Res*. 2003;964(1):100-106. doi:10.1016/s0006-8993(02)04083-0
103. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55(11):1746-1748. doi:10.1212/wnl.55.11.1746
104. Yalyn O, Arman F, Erdogan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav*.

- 2006;8(3):542-546. doi:10.1016/j.yebeh.2005.12.015
105. Brigo F, Igwe SC. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;3:CD006967. doi:10.1002/14651858.CD006967.pub3
 106. Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;42(4):249-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.002
 107. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlmann G, Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*. 1999;8(1-2):105-110. doi:10.1159/000014577
 108. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*. 2001;42(9):1208-1210. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.28100.x
 109. Uberos J, Augustin-Morales MC, Molina Carballo A, Florido J, Narbona E, Munoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res*. 2011;50(2):192-196. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00828.x
 110. Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty B-Z. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012;27(12):1524-1528. doi:10.1177/0883073811435916
 111. Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep*. 2013;36(2):259-267. doi:10.5665/sleep.2386
 112. Rejdak K, Papuc E, Grieb P, Stelmasiak Z. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2009;50(6):1641-1644. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01990.x
 113. Gobbi G, Comai S. Sleep well. Untangling the role of melatonin MT1 and MT2 receptors in sleep. *J Pineal Res*. 2019;66(3):0-3. doi:10.1111/jpi.12544
 114. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT1/MT2 receptor knockout mice and comparison with MT1 and MT2 receptor knockout mice. *Behav Brain Res*. 2013;243(1):231-238. doi:10.1016/j.bbr.2013.01.008

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı, Soyadı : Miray Atacan Yaşgüçlülkal
Doğum Tarihi ve Yeri : 19.09.1990 Fatih/İstanbul
Uyruğu : Türk
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi ve Telefonu : Fener Caddesi No:21/7 Yeşilyurt Bakırköy
İstanbul 05347275634
Yabancı Dili : Fransızca, İngilizce, Almanca

II. Eğitim

Üniversite : 2009-2010 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010-2015 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Lise : 2004-2009 Galatasaray Lisesi/ İstanbul
İlköğretim : 1996-1997 Gürsoy Koleji/ İstanbul
1997-2004 Avrupa Koleji/ İstanbul

III. Ünvanları

Nöroloji asistanı : 2016-halen Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

IV. Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim : 2015-2016 Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi, İstanbul,
Mecburi Hizmet

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği
Resident and Research Member of the European Academy of Neurology

VI. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Acar Z, Günaydın S, Tüzün BB, **Atacan M**, Mercan M, İnce S, Balcı BP. Serebral Venöz Tromboz: Retrospektif Bir Değerlendirme: Poster bildirisi, 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kasım 2016
2. Tüzün BB, Günaydın S, **Atacan M**, Acar H, Acar Z, Çokar AÖ. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu: Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 8. Ulusal Haseki Kongresi, Mayıs 2017
3. **Atacan M**, Acar H, Günaydın S, Avcı MÖ, Balcı BP, Çokar A. Bir Olgu Nedeniyle ‘Capsular Warning Syndrome’: Poster bildirisi, 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kasım 2017

4. Elmas C, Bakırcıoğlu E, **Atacan M**, Tüzün BB, Kalyoncuoğlu M, Balcı BP, Çokar AÖ. Akut İskemik İnme Kliniği ile Başvuran Peripartum Kardiyomiyopati: Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 9. Ulusal Haseki Kongresi, Mayıs 2018
5. Elmas C, Bakırcıoğlu E, **Atacan M**, Tüzün BB, Cebeci E, Ayer M, Balcı BP, Çokar AÖ. Akut İskemik İnme Kliniği ile Başvuran AL tipi Primer Amiloidoz: Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 9. Ulusal Haseki Kongresi, Mayıs 2018
6. **Atacan M**, Mutlu A, Tüzün BB, Selçuk Ö, Çokar AÖ. Epileptik Nöbetle Prezante olan Herediter Trombofili Zemininde Sinüs Ven Trombozu Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, Mayıs 2018
7. **Atacan M**, Mutlu A, Avcı MÖ, Balcı BP, Çokar AÖ. Epilepsili Olguda Deri Döküntüleri: Antiepileptik İlaçlar mı? ya da?: Poster bildirisi, 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, Mayıs 2018
8. Mutlu A, Balcı BP, Çokar Ö, **Atacan M**. Mezial Temporal Skleroz ve Temporal Lob Epilepsili Hastaların Klinik Takip Analizi: Sözel bildiri, 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, Mayıs 2018
9. **Atacan M**, Mutlu A, Acar Z, Tüzün BB, Balcı BP, Çokar AÖ. Epilepsi ve Gebelik: Retrospektif Gözden Geçirme: Sözel bildiri, 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, Mayıs 2018
10. **Atacan M**, Avcı MÖ, Acar H, Günaydın S, Balcı BP, Çokar AÖ. Olgu Sunumu: Genç İskemik İnme Rekürrensinde Farklı Etiyolojiler: Poster bildirisi, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, Aralık 2018
11. **Yaşgüçlük MA**, Selçuk Ö, Mutlu A, Balcı B, Çokar Ö. Fibromusküler displazi: Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 10. Ulusal Haseki Kongresi, Eylül 2019
12. **Yaşgüçlük MA**, Tunç C, Tüzün BB, Günaydın S, Çokar AÖ. Anti-Glutamik Asit dekarboksilaz (Anti-GAD) İlişkili Serebellar Ataksi: Olgu Sunumu: Poster bildirisi, 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kasım 2019

VII. Bilimsel Etkinlikleri

1. Türk Nöroloji Derneği Eğitim Bursu 2020
2. Türk Nöroloji Board Diploması 2019
3. Tıpta Uzmanlık Eğitiminde Kalite Çalıştayı ve Kursu, Hipotez Yarışması 3. s. Aralık 2018

VIII. Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler

1. Centre Hospitalier Universitaire De La Timone, Marsilya, Fransa, 2020 (Nörofizyoloji Servisinde yetişkin ve çocukluk çağı epilepsilerinin preoperatif değerlendirme üzerine 2 ay süreyle eğitim)
2. Hospital Rudolfstiftung, Viyana, Avusturya, 2012 (1 ay süre ile Nükleer Tıp eğitimi)

IX. Katıldığı Kongre, Toplantı, Sempozyumlar

- 1. 2. Nadir Nörolojik Hastalıklar Sempozyumu ve Nörogenetik Kursu, İstanbul, 2-3 Haziran 2016**
- 2. 14. Başağrısı Kış Okulu, İstanbul, 16-18 Mart 2018**
- 3. 10. Klinik Nöroimmünoloji Sempozyumu, Kıbrıs, 1-5 Nisan 2018**
- 4. Nörolojik Aciller, Sağlık Bilimleri Üniversitesi 1. Nöroloji Bahar Sempozyumu, İstanbul, 11 Nisan 2018**
- 5. 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, Dalaman, 3-6 Mayıs 2018**
- 6. 8. Çocuk ve Ergen Nörolojisi, Myoklonus: Çok Yönlü Yaklaşım İçerikli Bahar Sempozyumu İstanbul, 19-20 Ekim 2018**
- 7. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 30 Kasım-6 Aralık 2018**
- 8. 4. Asistan Akademisi, Konya, 8-10 Mart 2019**
- 9. Nöro-oftalmoloji Nöro-otoloji Sempozyumu, İstanbul, 22-24 Mart 2019**
- 10. Nörolojik Hastalılarda Güncel Tedavi Algortimaları, Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. Nöroloji Bahar Sempozyumu, İstanbul, 17 Nisan 2019**
- 11. 20. EAN Spring School, Avusturya, 8-12 Mayıs 2019**
- 12. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 16-20 Kasım 2019**

9. EKLER

9.6 EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

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

Soru	Hiç (0)	Nadiren (1)	Sıklıkla (2)	Her zaman(3)
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?				
Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?				
Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklar mısınız?				
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?				
Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?				
Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?				
Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?*				
Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?*				

PUANLAMA:

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

*Bu test standart bir test olup, çocuklara yedi ve sekizinci sorular sorulmayacaktır.