



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

EPİLEPSİ HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARININ
POLİSOMNOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Durul Üstün

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

EPİLEPSİ HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARININ
POLİSOMNOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Durul Üstün

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar Ortan
(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2023

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kılavuzuna uyumlu olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
 - Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Mevcut tezin çalışılması ve yazılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tezim süresince her daim yardımına koşan, her zaman her konuyu kendine danışabileceğim, hastalarla ilişki, sabır, pratiklik, ileri görüşlülük ve daha sayamadığım birçok konuda örnek aldığım Prof. Dr. Pınar ORTAN'a,

Nöroloji ve tıp bilgisine, tecrübelerine her daim güvendiğim, her soruna ışık tutmaya çalışan, erişebileceği tüm kaynakları ve enerjisini bizler için kullanan Prof. Dr. Aslı KÖŐKDERELİOđLU'na,

Asistanlığa başladığım zamandan hastanemizden ayrılanaya kadar kendileriyle tanışma, çalışma şansı bulduğuma minnettar olduğum, derin, ayrıntılı bilgileriyle alanlarında daha iyisi olmadığına ikna olduğum, paylaştıkları bilgiler, hekimlik becerileri, insani değerler açısından her zaman örnek alacağım Doç. Dr. Muhteşem GEDİZLİOğLU'na ve Prof. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ'ye,

Öğreticiliği ve ilgililiğinin yanında anlayışı, samimiyeti ve desteği ile her daim yanımızda olan, deneyimlerine ve bilgilerine her zaman önem ve değer verdiğim Doç. Dr. Neslihan EŐKUT'a,

Sayesinde, bütünsel düşünmenin, nörolojideki neden-sonuç ilişkisinin değerini anladığım, hastanedeki ilk günümünden beri her konuşmamızın kulaklarımda çınladığı, düşünce yapısı, disiplin, çok yönlülük açısından her zaman örnek alacağım Dr. Rifat Reha BİLGİN'e,

Güler yüzü ile tanıdığım, alanında derin bilgi ve pratik bilgiye sahip olması nedeniyle birçok şey öğrendiğim Doç. Dr. Ceyla ATAÇ'a,

Tez sürecinde yardımından dolayı müteşekkir olduğum, her daim cana yakınlığıyla ve hoş sohbetiyle hatırlayacağım Dr. Sevgi Sıdıka SAYIN'a,

Kliniğimizde, asistanlık sürecim boyunca beraber çalışma fırsatı edindiğim çok değerli ve saygıdeğer uzman nöroloji hekimlerine; desteklerini esirgemeyen, her

gün işe gelmemi sağlayan en büyük nedenlerden olan, kader ortaklarım ve silah arkadaşlarım olan Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği asistanlarına,

Beni bugünlere getiren, hayatımda ve eğitim sürecimde her daim yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeşime, ayrıca desteklerini esirgemeyen eşimin sevgili ailesine,

Tanıştığımız günden bugüne şefkatini, anlayışını, sevgisini, kibarlığını ve samimiyetini her saniye hissettiren, asistanlık hayatım boyunca en büyük destekçim olan, yol arkadaşım, sevgili eşim Gamze ÜSTÜN'e

teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİLEPSİ.....	2
2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.2. Epilepsi Sınıflaması.....	2
2.1.3. İdiyopatik/Genetik Jeneralize Epilepsiler.....	5
2.1.3.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi.....	5
2.1.3.2. Juvenil Absans Epilepsi.....	6
2.1.3.3. Tek başına Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi.....	7
2.1.3.4. Juvenil Myoklonik Epilepsi.....	7
2.2. UYKU.....	10
2.2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi.....	10
2.2.2. Uyku Bozuklukları.....	11
2.2.2.1. İnsomni.....	12
2.2.2.2. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları.....	12
2.2.2.3. Hipersomnolansın Santral Bozuklukları.....	14
2.2.2.4. Sirkadiyen Ritm Uyku-Uyanıklık Bozuklukları.....	15
2.2.2.5. Parasomniler.....	15
2.2.2.5.1. Non-REM ilişkili parasomniler.....	16
2.2.2.5.2. REM ilişkisi parasomniler.....	16
2.2.2.5.2.1. REM uyku davranış bozukluğu..	16
2.2.2.6. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları.....	17

2.2.2.6.1. Huzursuz Bacak Sendromu.....	17
2.2.2.6.2. Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu..	18
2.3. EPİLEPSİ VE UYKU.....	18
2.3.1. Epilepsi Hastalarında Uyku Bozuklukları.....	18
2.3.2. Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Uyku.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ÇALIŞMA GRUBU.....	22
3.2. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ VE ANKETLER.....	22
3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	23
3.2.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI).....	23
3.2.3. Epworth Uykululuk Anketi (EUA).....	23
3.2.4. Huzursuz Bacak Semptomları Tanı ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi.....	23
3.2.5. Epilepsi Hastalarında Yaşam Kalitesi Anketi (QoLIE-31).....	23
3.2.6. Polisomnografik parametreler.....	24
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
3.4. ETİK KURUL ONAYI	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.2. KATILIMCILARIN KLİNİK VERİLER VE ANKETLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
4.3. KATILIMCILARIN POLİSOMNOGRAFİK VERİLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.4. KORELASYON ANALİZİ.....	35
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ILAE 2017 Epilepsi Nöbet Sınıflaması

Tablo 2: Katılımcıların demografik verileri

Tablo 3: Hastaların almakta olduğu tedaviler

Tablo 4: VPA – LEV monoterapisi karşılaştırmasında farklı sonuçlar

Tablo 5: Katılımcıların BDÖ, PUKİ, EUA sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 6: Katılımcıların insomni verileri

Tablo 7: Katılımcıların horlama verileri

Tablo 8: Katılımcıların huzursuz bacak sendromu verileri

Tablo 9: Katılımcıların bruksizm verileri

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 1

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 2

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 3

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsi Hastalığı Sınıflandırması

Şekil 2: Uyku Bozuklukları ve Hasta Sayılarına Ait Grafik

Şekil 3: Uyku Bozukluklarının Dağılımı



SİMGELER VE KISALTMALAR

- AASM: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
AHİ: Apne-Hipopne İndeksi
ASDA: Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
ÇÇAE: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi
ÇULT: Çoklu Uyku Latansı Testi
DM: Diabetes Mellitus
DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kılavuzu
EEG: Elektroensefalografi
EUA: Epworth Uykululuk Anketi
GJE: Genetik Jeneralize Epilepsi
HBS: Huzursuz Bacak Sendromu
ICSD: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
ILAE: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
İH: İdiyopatik Hipersomni
İJE: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
JAE: Juvenil Absans Epilepsi
JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTK: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
LEV: Levetirasetam
LTG: Lamotrijin
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFLE: Noktürnal Frontal Lob Epilepsisi
NREM: Non-REM (Hızlı Göz Hareketleri Olmayan) Uyku
NT-1: Narkolepsi Tip 1
OUA: Obstrüktif Uyku Apnesi
PEHB: Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu
PEHİ: Periyodik Ekstremitte Hareket İndeksi
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PSG: Polisomnografi

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
QoLIE-31: Epilepsi Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeği
RBD: REM Uyku Davranış Bozukluğu
REM: REM (Hızlı Göz Hareketleri) Uyku
SUA: Santral Uyku Apnesi
SUDEP: Epilepsi Hastalarında Uykuda Ani Ölüm
TLE: Temporal Lob Epilepsisi
TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TST: Total Sleep Time – Toplam Uyku Zamanı
UHBSÇG: Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu
UİHE: Uyku ile İlişkili Hiperomotor Epilepsi
UİSB: Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VPA: Valproat
WASO: Wake After Sleep Onset – Uyuma Sonrası Toplam Uyanıklık Süresi

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi ile uyku arasındaki ilişki son iki dekaddır önem kazanmışken, epilepsi hastalığına eşlik eden uyku bozuklukları birçok çalışmaya konu olmuştur. Gece meydana gelen nöbetlerin yarattığı uyku bölünmesi, epilepsiye eşlik eden depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların yarattığı sorunlar, anti-epileptik ilaçların etkileri gibi epilepsili bireylerde uykuya etkili olduğu gösterilen faktörler mevcuttur. Çalışmamızda, iyi bilinen jeneralize epilepsi sendromlarından juvenil miyoklonik epilepsili bireylerde uyku bozukluklarının sıklığının araştırılması, yoğun poliklinik şartlarında değerlendirilmeyen ve tedavi gerektiren uyku bozukluklarının tespiti, epileptik bireylerde uyku mimarisindeki değişiklikleri saptamak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda, hastanemiz epilepsi özel dal polikliniğinden takipli, en az iki farklı uzman hekim tarafından juvenil miyoklonik epilepsi olarak değerlendirilen 40 hasta ve nöroloji polikliniğine uyku bozukluğu haricinde bir şikayetle başvuran 30 sağlıklı kontrol yer almaktadır. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler alınmış, PUKİ, EUA, BDÖ, QoLIE-31 ölçekleri kullanılmış, bruksizm ve huzursuz bacak sendromu semptomları sorgulanmıştır. Uyku bozukluklarında altın standart olan polisomnografi tetkiki yapılarak elde edilen tüm veriler SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Yaş, VKİ, sosyoekonomik durum, sigara, alkol kullanımı olarak aralarında fark gözlenmeyen hasta ve sağlıklı kontroller arasında PUKİ, EUA, BDÖ skorları ve insomni, bruksizm, huzursuz bacak sendromu varlığı açısından fark saptanmamıştır. Epilepsi grubundaki bireylerde horlama istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptanmışken; polisomnografik verilerin karşılaştırılmasında ise, hasta bireylerde uyku latansının, N1, N2, N3 latanslarının ve en düşük oksijen saturasyonu değerinin anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Gruplar; TST, WASO, uyku etkinliği, N1, N2, N3 süreleri, REM latans ve süresi, AHI açısından benzer bulunmuştur.

SONUÇ

JME'li bireylerde, uyku yapısında polisomnografik parametrelerle gösterilmiş bozulmaların olduğu, sağlıklı kontrollere göre horlama, NREM uykusuna geçişte gecikme gibi bazı uyku bozukluklarının daha sık görülebileceği gösterilmiştir. Bu sonuç, hastaların kontrollerde uyku bozuklukları açısından değerlendirilmesi ve mevcut bozukluklarının tedavisinin epilepsi prognozuyla ilgisinin araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmamızda valproat tedavisinin neden olabildiği obezite ile ilişkili uyku apne sendromu sıklığının arttığı gösterilmiştir. Özellikle ailede ateroskleroz varlığı veya ek vasküler risk faktörlerinin olduğu hastalarda bu tedavinin gözden geçirilmesi gerekebilir.

ANAHTAR KELİMELER: epilepsi ve uyku, epilepsi ve uyku bozuklukları, juvenil miyoklonik epilepsi ve uyku, JME ve uyku, polisomnografi

ABSTRACT

BACKGROUND and INTRODUCTION

While the relationship between epilepsy and sleep has gained importance in the last two decades, sleep disorders accompanying epilepsy have been the subject of many studies. There are factors that have been shown to affect sleep in individuals with epilepsy, such as sleep fragmentation caused by nocturnal seizures, problems caused by psychiatric diseases such as depression and anxiety accompanying epilepsy, and the effects of antiepileptic drugs. In our study, we aimed to investigate the frequency of sleep disorders in individuals with juvenile myoclonic epilepsy, one of the well-known generalised epilepsy syndromes, to identify sleep disorders that are not regularly and thoroughly evaluated in outpatient clinics, and to determine changes in sleep architecture in epileptic individuals.

MATERIAL and METHODS

In our study, 40 patients with juvenile myoclonic epilepsy (evaluated by at least two different specialists) and 30 healthy controls (who presented to our clinic with a complaint other than sleep problems) were included. Sociodemographic data of the participants were obtained. PSQI, ESS, BDI, QoLIE-31 scales were used, bruxism and restless leg syndrome symptoms were questioned. Polysomnography was performed and the data obtained were evaluated using SPSS programme.

RESULTS

There was no significant difference between the patients and healthy controls in terms of age, BMI, socioeconomic status, smoking, alcohol consumption, PSQI, ESS, BDI scores and the presence of insomnia, bruxism and restless legs syndrome. Snoring was found to be statistically significantly higher in the epilepsy group. In the comparison of polysomnographic data, sleep latency, N1, N2, N3 latencies and the lowest oxygen saturation value were found to be significantly different. The groups were similar in terms of TST, WASO, sleep efficiency, N1, N2, N3 durations, REM latency and duration and AHI.

CONCLUSION

In individuals with JME, it was observed that there were disruptions in sleep structure demonstrated by polysomnographic parameters. Some sleep disorders such as snoring, and delay in transition to NREM sleep may be observed more frequently compared to healthy controls. This result emphasizes that patients should be evaluated in terms of sleep disorders in outpatient clinic visits and the relationship between the treatment of existing sleep disorders and epilepsy prognosis should be investigated in future studies. Additionally, our study showed that the frequency of obesity-related sleep apnea syndrome, which can be caused by valproate treatment, is increased. This treatment may need to be reviewed, especially in patients with a family history of atherosclerosis or additional vascular risk factors.

KEY WORDS: epilepsy and sleep, epilepsy and sleep disorders, juvenile myoclonic epilepsy and sleep, JME and sleep, polysomnography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, aşırı veya anormal kortikal nöronal aktivite nedeniyle meydana gelen, tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle karakterize, nöroloji pratiğinde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardandır (1). Uyku bozuklukları ise hayat kalitesini düşüren, özellikle koroner arter hastalığı, depresyon gibi birçok önemli hastalık için risk oluşturan, önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedeni bir hastalık grubunu ifade eder. Epilepsi ile uyku arasındaki ilgi çekici ve karışık ilişki ise eskiden beri tanınmasına rağmen sadece son 2 dekada uyku ilişkili interiktal ve iktal fenomenlerin patofizyolojisinin aydınlatılmasıyla bu alanda gelişmeler kaydedilebilmiştir. Epilepsi ile uyku arasındaki ilişki düşünüldüğünde; bir yanda yorgunlukla tetiklenen, uyku sırasında veya uyanma ile daha sık görülen epileptik nöbetler akla gelirken, bir yanda da nöbetler, interiktal epileptik deşarjlar ve antiepileptik ilaçlar nedeniyle bozulmuş uyku kalitesi, uyku mimarisi, uykunun restoratif fonksiyonları yer alır (2,3). Genelde, non-rapid eye movement (NREM) uyku, epileptiform deşarjları ve nöbetleri fasilite ederken, rapid eye movement (REM) uyku epileptik fenomenleri inhibe eder. Uyku fragmantasyonu (parçalanması) ve uyku kaybı da nöbetleri tetikleyebilir, bu ilişki dolayısıyla ki komorbid uyku bozukluklarının epileptik olayları tetikleyebileceği düşünülebilir (3). Çalışmamızda; epilepsi hastalığına eşlik eden, nöbet kontrolünü zorlaştıran, hayat kalitesini düşüren ve rutin poliklinik vizitlerinde yeterince sorgulanmayan/saptanamayan uyku bozukluklarının tespiti amaçlanmıştır. Uyku deprivasyonu ile ilişkisi bilinen, fakat literatürde, spesifik uyku bozuklukları açısından polisomnografik olarak ayrıntılı çalışmaları yetersiz olan juvenil miyoklonik epilepsi hastalarında uyku bozuklukları incelenmiştir. Hastalar, hastanemiz nöroloji epilepsi özel dal polikliniğinde takipli epilepsi hastaları arasından seçilmiştir. Uyku bozukluklarını değerlendirmede sık kullanılan anketler ve tanıda birçok uyku bozukluğu tanısında altın standart olan polisomnografi tetkiki kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Epilepsi, 3000 yıl öncesine dayanan kanıtları olan, günümüzde de sık görülen kronik bir beyin hastalığıdır. Kelime, Antik Yunan kökenli olup “tutmak, tutup sarsmak” anlamına gelmektedir (1).

Epileptik nöbet ve epilepsi hastalığı kavramları birbirinden farklıdır. Bu kavramlar Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından tanımlanmıştır. Epileptik nöbet, beyinde geçici olarak ortaya çıkan anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı gelişen bulgular ve semptomlar olarak tanımlanır. Epilepsi ise, epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Epilepsi tanımı, en az bir epileptik nöbetin meydana gelmesini gerektirir. 2014 yılında yayınlanan rapora göre, epilepsi hastalığı tanısı aşağıda sayılacak 3 durumdan herhangi biri varlığında söz konusudur. Bunlar (4):

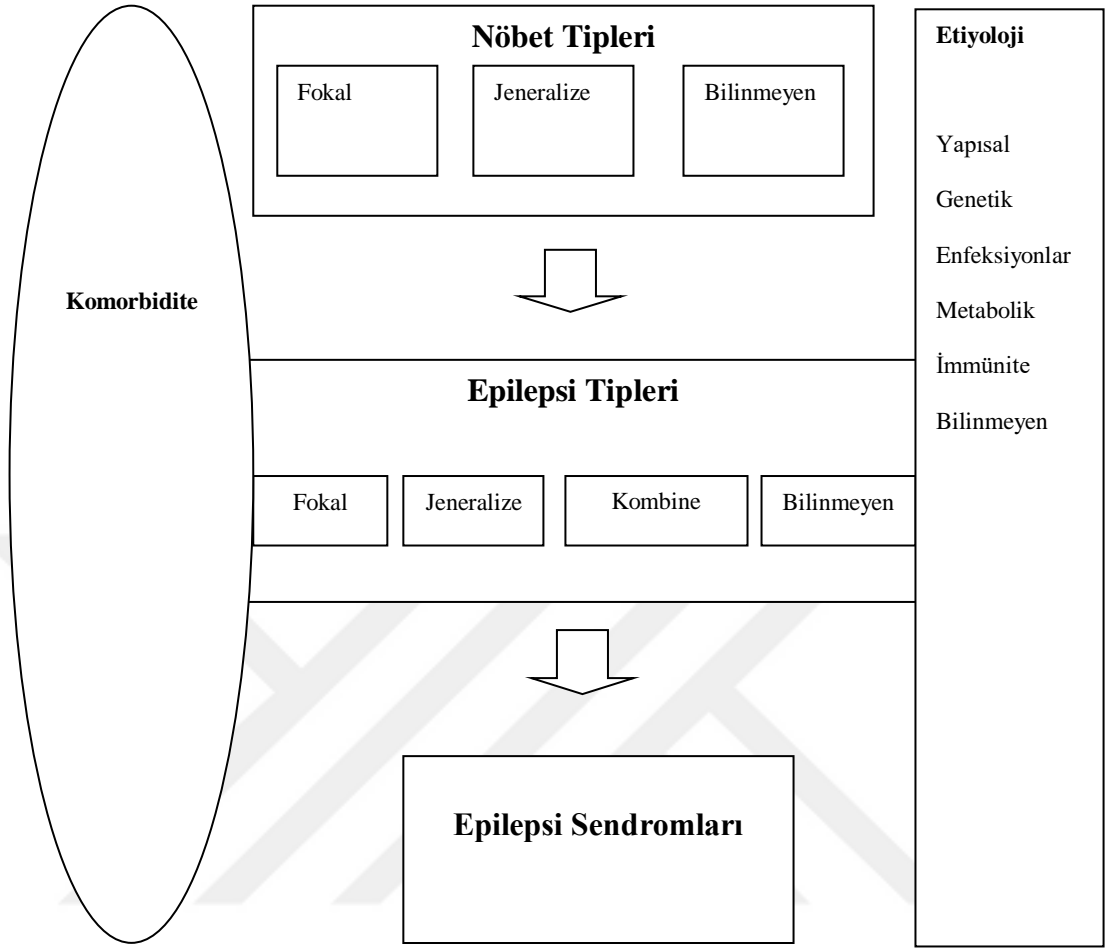
1. 24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan (veya refleks) nöbet
 2. Tek provoke olmayan (veya refleks) nöbet olması ve 10 yıl içinde, %60 ve üzerinde, ikiden fazla provoke olmadan tekrarlayan nöbet riski olması durumu
 3. Bir epilepsi sendromu tanısı varlığı
- Epilepsi insidansı meta-analiz çalışmalarında 61.4/100.000 olarak saptanmıştır. Aktif epilepsi prevalansı 6.38/1000'dir (5). İnsidansın en yüksek görüldüğü iki dönem vardır: Yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasıdır (6).

2.1.2. Epilepsi Sınıflaması

Epileptik nöbetlere ait sınıflama uzun yıllar öncesine dayanmakla birlikte ilk modern sınıflama 1969 yılında ILAE tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama birçok kez revize edilmiş olup günümüzde 2017 yılında yapılan ILAE nöbet ve epilepsi sınıflaması kullanılmaktadır. Tablo 1'de epilepsi nöbet sınıflaması, Şekil 1'de ise epilepsi sınıflaması verilmiştir (7) (8).

Tablo 1: ILAE 2017 Epilepsi Nöbet Sınıflaması

Fokal Başlangıç	Jeneralize Başlangıç	Başlangıcı Bilinmeyen
<ul style="list-style-type: none">Farkındalık korunmuşFarkındalık bozulmuş <p>a) <u>Motor semptom</u> Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik</p> <p>b) <u>Non-motor semptom</u> Otonom Davranış arresti Kognitif Emosyonel Duyusal</p> <p>❖ Fokal başlayan bilateral tonik-klonik nöbet</p>	<p>a) <u>Motor</u> Tonik-klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar</p> <p>b) <u>Nonmotor (absans)</u> Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonisi</p>	<p>a) <u>Motor</u> Tonik-klonik Epileptik spazmlar</p> <p>b) <u>Nonmotor</u> Duraklama</p> <p>❖ Sınıflandırılmayan</p>



Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsi Hastalığı Sınıflandırması

Epilepsi sınıflandırmasında atılması gereken ilk adım nöbet tipini belirlemektir. Nöbetler, yukarıdaki şekilde gösterildiği gibi fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılır. İkinci adımda ise epilepsi tipi belirlenmelidir. Fokal epilepsi ve jeneralize epilepsi yanında kombine jeneralize-fokal ve bilinmeyen olmak üzere dört tip mevcuttur. Birçok epilepsi, bünyesinde çok sayıda tip nöbet barındırır. Jeneralize epilepsi tanısında, hasta tipik olarak EEG’de jeneralize diken dalga aktivitesi gösterir. Jeneralize epilepsili bireylerde; absans, miyoklonik, atonik, tonik, tonik-klonik gibi farklı nöbet tipleri görülebilir. Jeneralize epilepsi tanısı, tipik interiktal EEG deşarjlarının görülmesiyle de desteklenerek klinik olarak konmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbetler tariflenen fakat normal EEG bulguları olan bireylerde tanıda dikkatli olunmalıdır. Miyoklonik jerkler veya aile öyküsü gibi destekleyici kanıtlara ihtiyaç

duyulmaktadır. Fokal epilepsiler, bir hemisferi içeren nöbetler kadar unifokal ve multifokal bozuklukları da bünyesinde barındırır. Fokal farkındalığın korunduğu nöbetler, fokal farkındalığın korunmadığı nöbetler, fokal motor nöbetler, fokal non-motor nöbetler ve fokal tonik başlayan bilateral tonik-klonik nöbetler gibi birçok nöbet tipi görülebilir. İnteriktal EEG, tipik olarak fokal epileptiform deşarjlar gösterir fakat tanı EEG'nin desteğiyle klinik olarak konmaktadır (4,8).

Yeni bir grup olarak kombine jeneralize ve fokal epilepsilerde, hastalarda hem fokal hem jeneralize nöbetler görülebilmektedir. İnteriktal EEG jeneralize diken dalga aktivitesi gösterebildiği gibi fokal epileptiform deşarjlar da gösterebilir. En sık örnekleri Dravet Sendromu ve Lennox-Gastaut Sendromudur. "Bilinmeyen" terimi ise epilepsisi olan bir hastada klinisyenin yetersiz bilgi nedeniyle epilepsinin tipinin fokal ya da jeneralize olduğuna karar verememesini içeren durumdur (7,8).

Üçüncü ve son adım epilepsi sendromu tanısı koymaktır. Epilepsi sendromu ifadesi, nöbet tipi, EEG ve görüntüleme bulguları gibi bir küme özellikleri içeren klinik tablodur. Genelde; başlangıç yaşı, remisyon, nöbet tetikçileri, diurnal varyasyon, bazen de prognoz gibi yaş bağımlı özellikleri vardır. Entelektüel ve psikiyatrik bozukluk gibi, EEG ve görüntüleme spesifik bulgulara eşlik eden belli komorbiditeler de olabilir. Çocukluk absans epilepsisi, West Sendromu ve Dravet Sendromu gibi birçok iyi tanınmış epilepsi sendromu mevcuttur (8).

2.1.3. İdiyopatik/Genetik Jeneralize Epilepsiler

Jeneralize epilepsiler içinde, iyi tanınmış, sık görülen bir alt grup olarak idiyopatik jeneralize epilepsiler (IJE) yer almaktadır. Bu kavramın, 2017 ILAE Epilepsi Sınıflaması ile ilgili güncellemesiyle monogenik ve kompleks kalıtım geçiş gösteren epilepsilere ve ilgili genlere yönelik bilgimiz ve tecrübemiz artması nedeniyle Genetik Jeneralize Epilepsi (GJE) olarak değiştirilmesi önerilmiş, fakat her ne kadar yeni terminolojide GJE olarak ifade edilse de, idiyopatik jeneralize epilepsi başlığının da kullanıma devam etmesi kararlaştırılmıştır (8). Yeni terminoloji sonrasında IJE, 4 köklü epilepsi sendromunu kapsayacak şekilde ifade edilmiştir. Bunlar: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, Juvenil Absans Epilepsi, Tek Başına Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetli Epilepsi ve Juvenil Miyoklonik Epilepsidir (JME).

2.1.3.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (ÇÇAE)

Epilepsili hastaların %2-12'sini oluşturur ve kesinlikle yaş ile ilgilidir (9). Tipik absans nöbetler 5-15 saniye süren yapılan işin bölündüğü farkındalık kaybı

şeklinde ani ve kısa olarak gerçekleşir. Ardından hızlı düzelme görülür (10). Önceleri absans nöbetler sadece bakakalma atakları olarak tarif edilse de; hastaların sadece küçük bir bölümünde yanıtızlık ve yapılan işin bölünmesi şeklinde basit absans nöbetler görülür. Çoğu çocukta otomatizmalar, tonik, atonik veya otonomik komponentlerin eşlik ettiği kompleks absanslar gözlenir. Bu nöbetler günde 100 kereye kadar gözlenebilirken özellikle hiperventilasyon gibi farklı faktörlere sekonder de gelişebilir (11).

Başlangıç yaşı 4-10 yaşları arasındadır ve 5-7 arasında pik yapar. Başlangıç yaşında net olarak bir sınır yoktur, 3 yaşından erken ve 10 yaşından geç başlayan vakalar görülebilmektedir. Kız çocukları erkeklerden daha çok etkilenir (11).

ÇÇAE hastaları normal gelişimsel özellikler ve kognitif fonksiyonlar gösterirler. Fakat sınır zekâ ve hafif kognitif bozukluk nadir değildir (10).

ÇÇAE, jeneralize, bilateral senkronize ve simetrik jeneralize diken dalga deşarjları gösteren son derece spesifik bir EEG paternine sahiptir. Bu burstler genelde frontosentral dominanttır. Frekansı başlangıçta 3.0-3.5 Hz civarında olup sonlanımında deşarj sonuna doğru 2.5-3.0 Hz frekansına düşer (10). Deşarjlar normal bir zemin ritminden ani olarak ortaya çıkar ve sonu başlangıçtan daha az ani olur. Fotik stimülasyon olguların sadece %15'inde absans nöbetleri tetiklerken, hiperventilasyon jeneralize diken dalga paterninin en etkili aktivatörüdür (12). Uyku sırasında diken-dalga kompleksleri daha fragmente olur ve çoklu diken-dalga aktivitesi görülebilir. Komplekslerin frekansı 1.5-2.5 Hz'e yavaşlayabilir (13).

Genel kanı ÇÇAE'nin iyi veya mükemmel prognozu olduğu yönündedir. Yetişkinlik öncesi, başka nöbet gözlenmeyen vakaların %90'ında absanslar durur. Absanslar persiste ediyorsa genelde tonik-klonik nöbetler görülür (10).

2.1.3.2. Juvenil Absans Epilepsi (JAE)

Absans nöbetler ÇÇAE'deki gibidir, fakat farkındalık kaybı daha az belirgindir ve ataklar, günde birkaç kere gibi, daha düşük frekansa sahiptir. Tonik-klonik nöbetler JAE'li vakalarda siktir ve %80'inde gözlenir. Absanslarla aynı zamanda ve hatta hemen öncesinde görülebilir. Uyku deprivasyonu ana tetikleyicidir. Vakaların %16'sında özellikle sabah erken saatlerde miyoklonik nöbetler de görülebilir (14).

EEG kayıtlarında absanslar, özellikle atak başlangıcında, jeneralize diken-dalganın 4-5 Hz şeklinde hızlı ritmini gösterebilirler. Zemin ritmi normaldir ve

interiktal jeneralize diken-dalgalar görülür. Fotosensitivite nadirdir (10).

Absanslar zamanla kaybolma eğilimindedir, fakat nadiren yetişkin dönemde sürebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler siktır, genç yetişkinlikte bile, özellikle uyku deprivasyonu sonrasında; absans statusu meydana gelebilir. Hastaların sadece %60'ı uzun dönem remisyona girer (15).

2.1.3.3. Tek Başına Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetli Epilepsi (Tek başına JTK nöbetli epilepsi)

Tek başına JTK nöbetli epilepsi, önceleri grand mal epilepsi terimiyle ifade edilmekte olup jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan ve interiktal EEG'de jeneralize diken-dalga deşarj paternleri gözlenen hastaların tümüne verilen isimdi. İlk tanımlayıcı özelliği, uyanma veya akşamları dinlenme periyodu sırasında ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Fakat izleyen çalışmalar, vakaların neredeyse yarısında nöbetlerin uyanma veya dinlenmeyle alakalı olmadığını göstermiştir (16). Bazı yazarlar, nöbetlerin uyanma sırasında olması ya da olmaması açısından iki farklı antitenin tanımlanmasını savunmuştur (17). Geç çocukluktan erken yetişkinliğe kadar başlangıç gösterebilir. Nöbetler sık değildir ve uyku deprivasyonu veya aşırı alkol kullanımıyla alakalı sıkça görülür. EEG, normal zemin ritmi ve interiktal jeneralize diken-dalga veya jeneralize çoklu diken-dalga deşarjları gösterir (10).

2.1.3.4. Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Janz ve Christian'ın ilk, etkileyici derecede kapsamlı tanımından bu yana juvenil miyoklonik epilepsi, iyi şekillenmiş bir hastalık olarak bilinmektedir. Tanı için vazgeçilmez olan ve hastalığa isim veren nöbet tipi tek veya aritmik, iki taraflı, genelde brakial miyoklonuslardır. Buna çoğunlukla uyanma sırasında jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTK) ve absanslar eşlik eder (8). Nöbet tiplerinin birbiri ile kombinasyonu farklı prognostik sonuçlar doğurmaktadır. Bu üç tipin bir arada bulunması durumunda antiepileptik ilaç direncinden söz edilebilirken (18,19), sadece miyoklonus veya absans - miyoklonus kombinasyonunda ilaç direnci rapor edilmemiştir (18,20). Dikkat çekici şekilde, miyoklonik nöbetlerin 4. dekatta yatışması veya kaybolması hastaların tamamında söz konusu olmasa bile çoğunda görülebilir. Absans nöbetlerin varlığı prognoza etkili değilken, Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi'nin JME'ye evrilmesi negatif prognostik değer taşımaktadır (19,21). Jeneralize özelliklerin yanı sıra, nöbetlerde fokal özellikler de bulunabilir.

Fokal bulgular demonstre edilebilen lezyonlarla ya da fokal EEG bulguları ile ilişkili değildir (22). Hastaların hepsinde olmasa da miyokloniler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler uyanmayla ortaya çıkması ile diurnal patern gösterir. Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile ölçülen kortikal uyarılabilirlik, JME'li hastalarda sabah erken saatlerde artar. Bu durum sabah ortaya çıkan nöbet duyarlılığını açıklayabilir (23).

JME, en fazla refleks epileptik özellik gösteren epilepsi sendromu olarak karşımıza çıkmaktadır (fotosensitivite, göz kapatma duyarlılığı, uygulamayla tetiklenme (praxis induction - PI) ve orofasiyal refleks miyokloni) (24). Spesifik olarak provoke edicilerle JME hastalarında yapılan kesitsel bir video-EEG çalışmasında, çalışmaya alınan hastalarda; fotosensitivite %25, göz kapama duyarlılığı %20, uygulamayla tetiklenme (PI) %34 ve orofasiyal refleks miyokloni %26 olarak bulunmuş olup, hastaların %42'sinde refleks özellik saptanmamıştır (25).

Kompleks ve heterojen yapısı nedeniyle hastalığa ilişkin genetik arka plan hala tam aydınlatılamamıştır (24). JME spektrumunda, fotosensitivite gibi bazı endofenotiplerin (karmaşık genetiğe sahip hastalıkların ara genetik bileşenleri) tanımlanması olasılığı söz konusudur (25).

Orijinal JME tanımında morfolojik anormalliklerin olmaması yer alırken; manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları, JME hastalarında gri madde yapısındaki hafif değişiklikleri ve bazı devrelerde bozuklukları (bilateral mediyal frontal girus ve anterior singulatta gri madde hacim artışı, bilateral talamusalarda volüm azalması; MR spektroskopide ise, fotosensitif hastalarda oksipital loblara da uzanan talamik ve frontal kortikal disfonksiyon) (26); pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları ise birçok transmitter sisteminde meydana gelen lokal deviyasyonları göstermiştir (27).

JME'nin tanısal EEG bulguları; normal zemin ritmi aktivitesine eşlik eden, frontal dominans gösteren jeneralize 3-6 Hz diken-dalgalar ve esas olarak uyku başlangıcında veya uyanmada görülen çoğunlukla fragmente irregüler çoklu diken-dalgalardan oluşur. İktal miyokloni kayıtlamalarında, hızlı, ritmik jeneralize 20 Hz civarında çoklu dikenler gözlenir (28).

Orijinal tanımda, JME hastalarının kişilik özellikleri anstabil, unutkan, hızlı ve sık mood değişiklikleri nedeniyle güvenilmez olarak ifade edilmiştir (29). Birçok çalışma, psikiyatrik komorbiditelerin artmış insidansına (%26.5-47) ve hafif frontal

disfonksiyon nedeniyle oluşan spesifik bir nöropsikolojik profile dikkat çeker. Bu da bazı hastalardaki sosyal iletişimde bozulmayı açıklar niteliktedir (30,31). İlaç dirençli hastalarda, kohort grubunun yarısı orta-ciddi anksiyete semptomları göstermiş ve kognitif testlerde en düşük skorlarını, isimlendirme ve inhibisyon değiştirme (inhibition switching) gibi parametrelerden almışlardır (32).

Geleneksel görüş, aynı zamanda güncel çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir, uygun anti epileptik ilaç seçimiyle JME'nin kolayca kontrol altına alınabileceği şeklindedir. Teratojenite ve birçok diğer yan etki konusunda endişelere rağmen Valproat'ın (VPA) bu hasta grubunun %90'ında en etkili tedavi olduğu bilinmektedir (33). Yüksek relaps oranı nedeniyle hayat boyu tedaviye ihtiyaç duydukları konusundaki görüş kanıtlanamasa da yaygındır (34). Yeni çalışmalar bu konudaki dogmalar konusunda şüphe uyandırmıştır. Uzun süreli birçok çalışma, önemli oranda hasta alt grubunun nöbetsiz ve ilaçsız izlenebildiğini göstermiştir (19,35,36).

Diğer tedavi seçenekleri arasında klonazepam, levetirasetam, lamotrijin, topiramet, zonisamid yer almaktadır. Klonazepam, JME hastalarında miyoklonik nöbetlerin tedavisinde çok etkin olduğu bilirse de jeneralize tonik klonik nöbetleri kontrol altına almakta yeterli olmayabilir. Bu nedenle yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılır (37). Levetirasetam (LEV), miyoklonilere, JTK nöbetlere ve fotosensitiviteye etkisi nedeniyle (absanslara karşı daha az etkili) VPA'ya iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Hem monoterapide hem ekleme tedavisinde iyi bir seçenek olarak klinikte kullanılmaktadır (38). Lamotrijin (LTG), genelde ekleme tedavi olarak kullanılır, JTK nöbetler ve absans nöbetleri tedavi etmekte etkilidir, fakat miyoklonileri artırabilir. Topiramet ise JME hastalarında monoterapi olarak da kullanılabilen, JME'de görülen nöbetlere etkinliği çalışmalarla kanıtlanan başka bir ajandır. Bu tedavi seçeneklerine ek olarak, zonisamidin -sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan fokal nöbetlerde ekleme terapi olarak kullanıldığı kabul görmüş bir bilgidir- bazı çalışmalarda birçok jeneralize epilepsi tipinde de kullanılabildiği gösterilmiştir. Bu grubun içinde JME de yer almaktadır. JME'de kullanılan ve etkili ilaçlar kadar kaçınılması gereken ilaçlar da mevcuttur. Bunlar kontrendike veya etkisiz olduğu kanıtlanmış ilaçlardır ki bu grupta karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, tiagabin ve vigabatrin yer almaktadır (39).

2.2. UYKU

2.2.1. Uykunun Tanımı ve Fizyolojisi

Uyku, bilincin değiştiği ve duyuşsal aktivitenin belirli bir dereceye kadar engellendiği, zihinsel ve fiziksel aktivitenin azaldığı bir durumdur. Uyanıklara tepki verme yeteneği açısından uyanıklıktan farklı olsa da, yine de aktif beyin paternlerini içerir, bu da onu komadan veya bilinç bozukluklarından daha reaktif hale getirir (40). Emosyonel, fiziksel ve kognitif iyilik hali için gereklidir ve insan ömrünün neredeyse ute birini işgal eder. Uyku deprivasyonu ve kaybı, kognitif bozulma, mood değişiklikleri, hormonal anormalliklerle yakından ilişkilidir (41).

Uyku tüm canlılarda kompleks fizyolojik ve davranışsal süreçleri içerir, bunlar ayrıntılı olarak çalışılmış olsa da tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Uyku fizyolojisinde rol oynayan iki süreç homeostaz ve sirkadiyen ritmdir (42). Homeostatik süreçler vücudun internal stabilitesinden sorumludur. Uyku eğilimini düzenler: uzamış uyanıklık durumunda uykuya karşı isteği artırır, uykuda geçen zaman arttıka aynı isteği azaltır. Bir kişi uykusuz kaldığında, bir sonraki uyku döngüsünde uykuya eğilimin arttırılması ve/veya uykunun derinleştirilmesiyle kayıp telafi edilir (42). Sirkadiyen ritm, 24 saatlik gündüz-gece internal saat döngüsüyle uyanıklık ve uykululuk paternlerinden oluşur (43).

Normal insan uykusu iki ana bölümden oluşur. Bunlar: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement - REM) olan ve olmayan (Non-REM/NREM - Hızlı Göz Hareketleri olmayan) uykudur. Bu iki durum, şimdiye kadar incelenen hemen hemen tüm memelilerde ve kuşlarda mevcuttur. Bir uyku epizodu sırasında döngüsel olarak değişirler ve her biri uyanıklık durumu kadar birbirinden farklıdır (42). Her bir uyku evresi spesifik bir EEG paternine, iskelet kası tonusunda değişikliklere, psikolojik aktivitede değişikliğe ve farklı solunum paternine sahiptir (44).

NREM (non-REM) uyku konvansiyonel olarak EEG baz alınarak 3 evreye bölünmüştür. NREM uykuda EEG paterni, uyku iğcikleri, K-kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar gibi karakteristik dalga formlarının eşlik ettiği senkronik bir yapı gösterir (42).

Uyku, normal bireylerde NREM evre 1'de başlar, bu dönem uyku başlangıcından itibaren sadece birkaç dakika sürer (gece uykusunun %1-5'ini oluşturur). Evre 1'de uyku eksternal uyanıklarla rahatlıkla kesintiye uğrayabilir. Yüksek frekanslı, düşük genlikli alfa aktivitesi EEG'de baskındır (42).

Evre 1 yerini sonraki uyku evresi olan NREM 2'ye bırakır ki bu 10-25 dakika sürer (gece uykusunun %45-55'ini oluşturur). Uyanma için daha yoğun bir uyarana gerekir. EEG'de K-kompleksleri ve uyku iğcikleri hakimdir. NREM 2 uykusu ilerledikçe yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi kademeli olarak EEG'de belirlemeye başlar. Sonunda NREM evre 3 uykuya geçilir ki burada yüksek voltaj (en az 75 µV) yavaş dalga (2 siklus/saniye) EEG'nin %20-%50'sine hakimdir. NREM 3 uykusu, gece uykusunun %13-23'ünü oluşturur. Evre 3'te uyanma oluşturmak için evre 1 ve 2'ye göre aşamalı olarak daha fazla artan miktarlarda uyarı gerekir. Evre 3'e, araştırmacılar tarafından, yavaş dalga uykusu, delta uykusu, derin uyku da denilebilmektedir (42,44).

Bir dizi vücut hareketi genellikle daha hafif NREM uyku aşamalarına "yükseliş" sinyali verir. Kısa süreli (1 veya 2 dakikalık) bir evre 3 uykusu meydana gelebilir ve bunu, belki 5-10 dakikalık vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan evre 2 uykusu takip edebilir. Bunu ilk REM uykusu izler. Gecenin ilk siklusunda REM kısa sürelidir (1-5 dakika). Takip eden sikluslarda giderek uzayarak gece boyunca 4-6 kez görülebilir. Toplam REM süresi, gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Kas atonisi, hızlı göz küresi hareketleri ve EEG'de karışık frekanslı, hızlı aktivite ve testere dişli dalgalarla karakterizedir (42).

2.2.2. Uyku Bozuklukları

Uyku hastalıklarının uluslararası sınıflaması "International Classification of Sleep Disorders" (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması - ICSD) adıyla ASDA (Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği) tarafından 1990 yılında yapılmış, 2014 yılında Amerikan Uyku Akademisi tarafından ICSD-3 adıyla yeniden düzenlenmiştir. Uyku hastalıkları, 7 ana başlıkta toplanmıştır (45):

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili Solunum Bozuklukları
3. Hipersomni ile Seyreden Uyku Bozuklukları
4. Sirkadiyen Ritim, Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili Hareket Bozuklukları
7. İzole Semptomlar, Normal Varyantlar ve Çözümlemeyen Hastalıklar

2.2.2.1. İnsomniler

İnsomni, uyku için yeterli ve gerekli fırsat olmasına rağmen uykuyu başlatma, sürdürme, pekiştirme veya genel olarak iyi bir uyku kalitesi oluşturmada kalıcı zorluktur ve gündüz işlev bozukluğuna neden olur (46). Önceleri semptom olarak değerlendirilen bu antite günümüzde DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ve ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3rd Edition) kaynaklarında ayrı bir bozukluk olarak sınıflanmıştır. En sık görülen tipi psikofizyolojik tip olup yatma vaktinde artan kognitif ve somatik uyarılma seviyeleriyle karakterizedir. Bu kişiler uyumayı planlamadıklarında veya ev dışı ortamlarda uyuyabilirken, ev ortamında uyumakta zorluk çektiklerini ve aşırı endişe duyduklarını ifade ederler. Kronik insomni bozukluğu, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, tip 2 DM, gastroözefageal reflü ve astım hastalıkları için önemli ölçüde risk teşkil eder. Tedavisinde uyku hijyeni, bilişsel davranışçı terapi ve farmakolojik tedavi kullanılır (en sık olarak, benzodiazepinler ve benzodiazepin reseptör agonistleri, melatonin, başta antihistaminergik etkisi olan antidepresanlar kullanılmaktadır) (47). Aşağıda insomninin ICSD-3 sınıflaması bulunmaktadır.

1. Kronik İnsomniler
 - a. Psikofizyolojik insomni
 - b. İdiyopatik insomni
 - c. Paradoksal insomni
 - d. Yetersiz uyku hijyeni
 - e. Çocukluk döneminin davranışsal insomnisi
 - f. Ruhsal durumların neden olduğu insomni
 - g. Tıbbi durumların neden olduğu insomni
 - h. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu insomni
2. Kısa Süreli İnsomni Bozukluğu
3. Diğer İnsomni Bozuklukları
 - a. Yatakta aşırı zaman geçirme
 - b. Kısa uykucular

2.2.2.2. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları (UİSB)

Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları (UİSB) uykuyla ilgili klinik pratikte

en sık görülen hastalıklardandır ve yüksek morbiditeye sahiptir. UİSB, uyku sırasında anormal solunum, horlama, artmış üst hava yolu direnci sendromu ve boğulma veya gasping (nefesin kesilmesi) ile karakterizedir (48). Bu semptomlar, tekrarlayan hemoglobin desatürasyonu ve ventilasyonda periyodik azalma veya kesilmeler ile sonuçlanan hipoksi, hiperkapni, uyku fragmentasyonu veya uykudan uyanma (arousal), gündüz uykululuk hali ve yorgunluktan kaynaklanır (48,49).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), polisomnografide saptanan apne-hipopne indeksine (AHI) dayanarak, UİSB'yi uyku sırasında saatte 5-14, 15-29 veya ≥ 30 olayın meydana gelip gelmemesine göre sırasıyla hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırmaktadır (45).

UİSB türleri arasında obstrüktif uyku apnesi bozuklukları (OUA), santral uyku apnesi sendromu (SUA), uyku ilişkili hipovekilasyon sendromları ve uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu olmak dört küme hastalık bulunmaktadır. OUA, UİSB vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (45).

Cinsiyet, yaş, obezite indeksleri (bel çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi, kalça çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ)), sigara ve alkol tüketimini içeren yaşam tarzı faktörleri ve hipertansiyon, inme, dislipidemi, kalp hastalığı, diyabet ve böbrek hastalığı gibi komorbiditeler dahil olmak üzere çeşitli UİSB risk faktörleri bildirilmiştir (50). Uyku ilişkili solunum bozuklukları, ICSD-3'te şu şekilde sınıflandırılmıştır (45):

1. Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları
 - a. Obstrüktif uyku apne, erişkin
 - b. Obstrüktif uyku apne, pediatrik
2. Santral Uyku Apne Sendromları
 - a. Cheyne-Stokes solunumla birlikte santral uyku apnesi
 - b. Cheyne-Stokes solunum olmadan tıbbi bozukluğun neden olduğu santral apne
 - c. Yüksek irtifa periyodik solunumun neden olduğu santral uyku apnesi
 - d. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu santral uyku apnesi
 - e. Primer santral uyku apnesi
 - f. İnfantın primer santral uyku apnesi

- g. Prematürün primer santral uyku apnesi
- h. Tedavisi acil santral uyku apnesi
3. Uyku İlişkili Hipoventilasyon Bozukluğu
 - a. Obezite hipoventilasyon sendromu
 - b. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
 - c. Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
 - d. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
 - e. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon
 - f. Tıbbi durumun neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon
4. Uykuyla İlişkili Hipoksemik Bozukluk
 - a. Uykuyla ilişkili hipoksemi
5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Horlama
 - b. Katathreni

2.2.2.3. Hipersomnolansın Santral Bozuklukları

Bu hastalık grubu, başka bir uyku bozukluğuna atfedilemeyen ve özellikle de bozulmuş uyku (örneğin, Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları) veya sirkadiyen ritim anormallikleriyle sonuçlanan aşırı gündüz uykululuğu (hipersomnolans) ile karakterizedir. Hipersomnolansın santral bozuklukları genellikle uyku-uyanıklık kontrolündeki intrinsik santral sinir sistemi anormalliklerinden kaynaklanır. Davranışsal olarak indüklenen yetersiz uyku da bu bozukluk grubuna dâhildir (45). Spesifik tanılar aşağıda listelenmiştir:

1. Narkolepsi Tip 1
2. Narkolepsi Tip 2
3. İdiyopatik Hipersomni
4. Kleine-Levin Sendromu
5. Tıbbi durumun neden olduğu hipersomni
6. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu hipersomni
7. Psikiyatrik bozuklukla ilişkili hipersomni
8. Yetersiz Uyku Sendromu

Tüm bu bozuklukların ortak noktası aşırı uykululuk gibi öznel bir şikâyete sahip olmalarıdır. ICSD-3 bunu "günlük bastırılmaz uyku ihtiyacı atakları veya gündüz uykuya geçişler" olarak tanımlar. Bu gruptaki en demonstratif hastalıklar narkolepsi ve İdiyopatik Hipersomni (İH) gibi bozukluklardır. Bu hastalıklarda çoklu uyku latansı testi (ÇULT) ile objektif uykululuğun dökümantasyonu gerekir. ÇULT'de ortalama uyku latans süresinin <8 dakika olması gerekmektedir. Anormal ÇULT bulgularının potansiyel açıklamaları olarak yetersiz uyku, uyku-uyanıklık programı bozuklukları yer almaktadır. Her ikisini de ekarte etmek için ÇULT'den en az 1 hafta önce uyku kayıtlarının ve aktigrafinin kullanılması şiddetle teşvik edilmektedir (45).

2.2.2.4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Sirkadiyen ritim bozuklukları, sirkadiyen sistemin değişmesi veya endojen sirkadiyen ritim ile sosyal olarak belirlenen uyku-uyanıklık programları arasındaki uyumsuzluk nedeniyle meydana gelen kronik veya tekrarlayan uyku bozukluğu ile karakterizedir (51). Tanıda aktigrafi ve kısık ışık melatonin başlangıcı gibi biomarkerlar kullanıldığı gibi sabahçıl-akşamcıl anketi de yardımcıdır. Bu grupta yer alan hastalıklar sıralanmıştır (45).

1. Gecikmiş Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu
2. Erken Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu
3. Düzensiz Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu
4. 24 Saat Olmayan Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu
5. Vardiyalı Çalışma Bozukluğu
6. Jet Lag Bozukluğu
7. Başka Türü Belirlenmemiş Sirkadiyen Uyku Uyanıklık Bozukluğu

2.2.2.5. Parasomniler

Parasomniler başlığı altında yer alan hastalıklar; NREM alakalı, REM alakalı ve diğer olmak üzere 3 kümeye ayrılmıştır (45).

1. NREM İlişkili Parasomniler:
 - a. Uyanma bozukluğu (NREM uykusundan)
 - b. Konfüzyonel uyanmalar
 - c. Uykuda yürüme
 - d. Uyku terörleri

- e. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu
2. REM İlişkili Parasomniler:
 - a. REM uykusu davranış bozukluğu
 - b. Tekrarlayan izole uyku paralizi
 - c. Kâbus bozukluğu
3. Diğer Parasomniler:
 - a. Patlayan kafa sendromu
 - b. Uyku ile ilişkili halüsinasyon
 - c. Uyku enürezisi
 - d. Tıbbi durumun neden olduğu parasomni
 - e. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu parasomni
4. Parasomni, belirlenmemiş
5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Uykuda Konuşma

2.2.2.5.1. NREM ilişkili parasomniler

Arousal (uyanma) bozukluklarının genel kriterleri arasında (1) tekrarlayan tamamlanmamış uyanma epizotları, (2) yanıt vermeme veya uygunsuz yanıt verme, (3) biliş veya rüya bildirimini sınırlı olması veya hiç olmaması ve (4) epizot için kısmi veya tam amnezi yer almaktadır (45).

2.2.2.5.2. REM ile ilişkili Parasomniler

REM ile ilişkili parasomniler arasında REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), kâbus bozukluğu ve tekrarlayan izole uyku felci yer alır. Bu bozukluklar, REM uykusu ile uyanıklık arasındaki durum ayrışmasının (RBD ve tekrarlayan uyku felci durumunda) veya REM'den kaynaklanan bilişsel-duygusal düzenlemenin bozulmasının (kâbus durumunda) bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla sağlıklı bireylerde ortaya çıkan uyanma bozukluklarının aksine, birçok vakada RBD ve kâbuslar ciddi nöropatoloji (RBD) veya psikopatolojiden (kâbus bozukluğu) kaynaklanır (45).

2.2.2.5.2.1. REM Uykusu Davranış Bozukluğu

RBD kriterleri: (1) PSG tarafından REM'den kaynaklandığı belgelenen veya rüya canlandırma bildirimine dayanarak REM'den kaynaklandığı varsayılan tekrarlanan davranış veya vokalizasyon epizodları ve (2) PSG'de atoni olmaksızın

REM uykusu kanıtıdır. Atonisiz REM uykusu gözlenmediğinde, diğer klinik bulgular güçlü bir şekilde düşündürücü olduğunda tanı geçici olarak konulabilir (45).

Rüya canlandırma davranışı, narkolepsi gibi diğer uyku bozukluklarının yanı sıra, başta selektif serotonin veya serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri olmak üzere bazı ilaçlarla ilişkili olarak da görülebilir (52,53).

2.2.2.6. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

Bu gruptaki hastalıklar, uykuda gerçekleşen basit ve çoğunlukla stereotipik hareketlerle karakterizedir (45).

1. Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS - Willis-Ekbom Hastalığı)
2. Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB)
3. Uykuyla İlişkili Bacak Krampları
4. Uykuyla İlişkili Bruksizm
5. Uykuyla İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu
6. Bebeklik Döneminin Benign Uyku Miyoklonusu
7. Uyku Başlangıcında Propriospinal Miyoklonus
8. Tıbbi Durumların Neden Olduğu Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları
9. İlaç Ya Da Madde Kullanımının Neden Olduğu Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları
10. Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları, belirlenmemiş
11. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Aşırı parçalı miyoklonus
 - b. Hipnagogik ayak tremoru ve alternan bacak kas aktivasyonu
 - c. Uyku irkilmeleri (hipnik sıçramalar)

2.2.2.6.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS)

HBS özellikle akşam veya gece ortaya çıkan rahatsız edici bir hissin eşlik ettiği bacakları hareket ettirme dürtüsü ve ekstremitenin hareketiyle şikâyetlerin gerilemesine dayanan klinik bir tanıdır. İnsomni, uykululuk ve konsantrasyon kaybı, hafıza, motivasyon sorunları, anksiyete ve depresyona neden olduğu bilinmektedir. HBS olan hastalarda %90'a varan oranda Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB) saptanmıştır. HBS/PEHB'nin genel sempatik sistem hiperaktivasyonuna neden olarak, hipertansiyon ve muhtemel olarak inme gibi olaylara sebebiyet

verebileceği gösterilmiştir (54). İdiyopatik HBS tanılı hastaların %50'sinden fazlasında aile öyküsü bulunmaktadır (55).

Tedavide, levodopa ve dopa-dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu hastaların %60-81'inde augmentasyon ile ilişkilendirilmiştir, bu durum semptomların daha erken başlamasına ve HBS'nin genel olarak kötüleşmesine katkıda bulunur. Bazal gangliyonlarda D2 dopamin reseptörleri ailesi üzerinde daha doğrudan etkileri olan yeni dopamin agonistlerinin kullanımı daha az augmentasyon ile terapötik etkinlik sağlayabilir. Parkinson hastalığında bildirilen uyku bozukluğu, kumar oynama ve cinsel isteklerde artış gibi yan etkiler HBS'de daha az bildirilmiştir (55). Demir dopamin üretiminde kofaktördür ve demir eksikliği kronik böbrek yetmezliği, gebelik, demir eksikliği anemisi gibi sekonder HBS nedenlerindedir. Tedavide oral ferröz sülfat ve vitamin C kombinasyonu önerilir (56).

2.2.2.6.2. Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB)

Klinik bir tanı olan HBS'nin yanında PEHB ise PSG ile dökümantasyon gerektiren bir tanıdır. AASM skorlama kılavuzunda tanımlandığı şekilde ekstremitte hareketi sıklığı yetişkinlerde > 15/saat (çocuklarda > 5/saat) olduğunda PEHB tanısı konulabilir. Bu tanının konulabilmesi için periyodik ekstremitte hareketlerine (PEH'ler) uyku bozukluğu veya diğer fonksiyonel bozuklukların eşlik etmesi gerekir. PEH'ler PSG'de nadir olmayan bir bulgu olsa da, PEH'lerin ve uyku bozukluğunun varlığı bu tanıyı koymak için yeterli değildir; iki bulgu arasında bir neden-sonuç ilişkisine dair makul kanıtlar oluşturulmalıdır (45).

2.3. EPİLEPSİ VE UYKU

2.3.1. Epilepsi Hastalarında Uyku Bozuklukları

NREM uyku ve REM uyku interiktal epileptiform deşarjlara ve nöbetlere farklı etkileri olan ayrı elektrofizyolojik özelliklere sahiptir. NREM uyku, diffüz kortikal senkronizasyona yol açar ve interhemisferik impulsları artırır, böylece elektroensefalografik (EEG) senkronizasyon durumunu temsil eder. REM uykusu ise talamokortikal senkronizasyonun inhibe edildiği ve interhemisferik impulsların tonik azaldığı EEG desenkronizasyonu durumunu temsil eder. Bu nedenle NREM uyku nöbet promotörü işlevi görürken, REM uyku nöbet protektif etki gösterir (57).

Uyku ve epilepsi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde farklı bir perspektif ise, özellikle uykuda meydana gelen nöbetlerin uyku fragmantasyonu, REM uykuda azalma, NREM uykuda N1 evrede artış yaparak uyku-uyanıklık

döngüsünü bozduğu ve uyku mimarisinde değişikliğe neden olduğu şeklindedir. Bu durum toplam uyku zamanında azalmaya ve artmış uyanıklık zamanına neden olur (58,59). Diğer yapısal uyku anormallikleri arasında artmış uyku başlangıcı zamanı, uyku başlangıcı sonrası uyanmalarda sayıda ve sürede artış, azalmış uyku etkinliği, azalmış veya anormal K-kompleksleri ve uyku içcikleri, azalmış veya fragmente REM uykusu, artmış evre geçişleri, artmış mikroarousallar ve sıklık alternan patern zamanında ve oranında belirgin bir artış sayılabilir (3,60,61).

Epilepsi ve uyku arasındaki ilişki birçok faktörden etkilenmektedir ve kompleks bir yapıya sahiptir. Epilepsi hastalarında en yaygın görülen uyku bozuklukları artmış gündüz uykululuğu, insomni ve UİSB'dir (62-64). Epilepsi hastalarında uykululuk; noktürnal nöbetler, sedasyona neden olan antiepileptik ilaçlar, yetersiz uyku hijyeni, yetersiz uyku veya eşlik eden komorbid uyku bozukluklarından bir veya daha fazlasıyla alakalı olabilmektedir (63). Dirençli nöbetler söz konusu olduğunda eşlik eden uyku bozuklukları araştırılmalıdır (2). Dirençli epilepsi hastalarında rastlanan en sık uyku komorbiditesi OUA'dır (63). OUA'nın uyku fragmentasyonu ve hipoksemiye neden olarak nöbet sıklığını artırdığı ve muhtemelen nöbet tipi ve ciddiyetini kötüleştirdiği düşünülmektedir (65). SUA epilepsili bireylerde görece nadir görülmekle birlikte vakaların %4'ünde bildirilmiştir (3). Aynı zamanda fenobarbital, benzodiazepinler ve fenitoin gibi bazı antiepileptik ilaçlar hafif NREM uykusunu artırır, REM ve N3 (yavaş dalga) uykusunu azaltır. Uykuda antiepileptik ilaçların etkisiyle olan derin uykudan daha hafif uykuya geçiş uykunun restoratif etkisini ve kalitesini azaltabilir (63).

İnsomni, epilepsi hastalarında en sık görülen uyku bozukluğu olarak literatürde yer almaktadır. Bu hastalarda insomni prevalansının %36-74 olduğu saptanmışken, orta-ciddi derece insomni semptomlarının hastaların %15-51 arasında görüldüğü bildirilmiştir (3).

HBS ve PEHB'nin temporal lob epilepsili hastalarla sağlıklı kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, sağlıklı bireylere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (66).

REM uyku davranış bozukluğu gibi parasomniler görece olarak yaşlı epilepsili bireylerde daha sık görülürler ve genelde Uyku İlişkili Hipermotor Epilepsi (UİHE) ile karıştırılırlar (67,68). Genetik jeneralize epilepsili bireyler ve akrabalarında yapılmış bir çalışmada uyurgezerlik ve uyku paralizisi prevalansı

sırasıyla %15,3 ve %11,7 kadar yüksek saptanmıştır ki bu durum paylaşılmış genetik bir yolak düşündürür niteliktedir (69).

Depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler de önemli oranda kötü uyku kalitesiyle koreledir ki bu durum da epilepsili bireylerde uyku bozukluğuna neden olabilmektedir (70).

2.3.2. JME ve Uyku

JME yukarıda da bahsedildiği gibi en iyi tanımlanmış ve en sık görülen idiyopatik jeneralize epilepsi sendromlarından. Miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetler uyanmayla birlikte ortaya çıkar ve uyku deprivasyonu ile tetiklenir (29). JME hastalarında bilinen bir sirkadiyen kronotip vardır, bu bireyler yatağa geç gitme ve sabah geç kalkma eğilimindedir (34). JME’de nöbetlerin de belirgin bir sirkadiyen patern izlediği bilinmektedir ve nöbetler ağırlıklı olarak sabahları gözlenir (29).

Uyku bozukluğu ve JME hastalarında sirkadiyen özellik gösteren nöbetler arasındaki ilişki üç faktör olarak incelenebilir. İlk olarak, JME hastalarında akşamları karşılaştırıldığında sabahları ve uyku deprivasyonu ile kortikal eksitabilitenin arttığı bilinmektedir. Primer sirkadiyen pacemaker olan suprakiazmatik nükleus tarafından regüle edilen GABAerjik yolaklar sirkadiyen ritmisite sergiler (23,71). JME’li bireylerde GABAerjik inhibitör aktivitede belirgin oranda azalma gözlenmiştir ki bu olay talamokortikal eksitabiliteyle ve muhtemelen uyku bozukluğu ile sonuçlanır (72).

İkinci olarak, JME hastalarında REM uykusunda belirgin bir azalma ve NREM uykusunda saptanan artıştır. NREM uykusundaki nöronal senkronizasyon nedeniyle epileptik nöbetler baskın olarak bu dönemde oluşur. Sabah erken saatlerdeki uykuda REM uykusunun tipik baskınlığının aksine, NREM uykusunun daha hafif evrelerinin bu saatlerde devam etmesi, hastaların sabah erken nöbetlere yatkın hale gelmesini olası kılmaktadır (73,74).

Üçüncü faktör ise, özellikle insomni gibi uyku bozukluklarının eşlikçiliği varlığında uyku kalitesindeki şiddetli düşüş ve uyku mimarisindeki değişiklik ile ilgilidir. Bu, daha yüksek kortikal uyarılabilirliğe ve dolayısıyla nöbet eşliğinde bir azalmaya neden olabilmekte, bu da uyku sırasında nöbetlere daha yüksek yatkınlığı açıklayabilmektedir (73,75,76).

İnsomni, OUA, narkolepsi ve parasomniler gibi uyku bozukluklarının JME hastalarında görülebileceği bildirilmiştir (77,78). Fakat polisomnografik verilerin eşlik ettiği çalışmalar sınırlıdır. Literatürde HBS ve temporal lob epilepsisi (TLE) ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcut olup TLE'li hastalarda HBS'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (66). Fakat HBS - JME ilişkisini inceleyen yeterli çalışma yer almamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Özel Dal Polikliniği'nde takip edilen 01.10.2021 ve 01.10.2023 tarihleri arasında değerlendirilen 40 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar en az iki nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilen, yardımcı laboratuvar yöntemleri de kullanılarak (EEG, MR) juvenil miyoklonik epilepsi tanısı ile izlenen hastalardır. Çalışmamıza ait etik kurul onayı hastanemizden alınmıştır. Çalışmaya kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Bu sağlıklı gönüllüler herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, nöroloji polikliniğine uyku bozukluğu haricinde şikâyetle başvuran gönüllüler arasından seçilmiştir. Bu bireylerin hepsine yapılacak işlemlerle ilgili bilgi verilmiş, hepsinden bilgilendirilmiş olur formu ve COVID pandemisi nedeniyle COVID onam formu alınmıştır.

Çalışmaya hasta/sağlıklı gönüllü olarak dahil edilmeme kriterleri:

- Majör psikiyatrik hastalık
- Ağır mental retardasyon
- Gebelik
- Uyku bozukluklarına neden olabilecek kardiyak, solunumsal, karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığı
- Uykuyu etkileyen ilaç (trisiklik antidepresan, benzodiazepinler gibi) ve uyuşturucu kullanımı

3.2. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ VE ANKETLER

Hastalara ait yaş, cinsiyet, epilepsi tanısı konulduğu yaş, yıl olarak epilepsi tanı süresi, antiepileptik başlanma yaşı, status epileptikus öyküsü, meslek, sigara, alkol-madde kullanımı, febril konvulziyon öyküsü, güncel antiepileptik tedavisi ve dozu, komorbid hastalık varlığı, aylık jeneralize tonik klonik nöbet sıklığı, EEG ve MR bulgularından oluşan veriler her hasta için olgu rapor formuna not edilmiştir. Hem sağlıklı ve hem hasta grubunda yer alan bireylerin hepsine Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Epworth Uykuluk Anketi (EUA) uygulanmış, bireylerin hepsi 2014 Uyku Bozuklukları Sınıflaması ve DSM-5'e göre insomni açısından; IRLSSG (Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu

Çalışma grubu - UHBSÇG) kriterlerine göre huzursuz bacak sendromu ve ciddiyeti açısından ve bruksizm semptomlarına yönelik değerlendirilmiştir. Epilepsi grubundaki bireylere ek olarak 31 soruluk epilepsi hastalarında yaşam kalitesini inceleyen anket uygulanmıştır.

3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Depresyon için geliştirilmiş birçok ölçekten biridir. 21 sorudan oluşan bu ankette, depresyon semptomlarından; umutsuzluk, suçluluk ve cezalandırma düşünceleri, irritabilite, kilo kaybı, cinsel isteksizlik, yorgunluk sorgulanmaktadır. Minimum puan 0 olup, maksimum ise 63'tür. Kişilerden son bir haftadaki duygudurumlarını değerlendirmeleri istenmektedir. 0-9 puan arası normal olarak değerlendirilirken, 10-18 puan hafif düzey, 19-29 puan orta düzey, 30-63 puan ise şiddetli depresyon olarak değerlendirilir. 1989 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (79).

3.2.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Bireylerin son 1 aylık dönemde uyku kalitesi ve bozukluklarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, kişiden her soruyu 0-3 puan arası puanlanması istenen, 19 bireysel soru içeren ankettir. 19 soru; subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uykuda bozukluklar, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyon bozukluğu şeklinde 7 ögeye ayrılarak puanlanmaktadır. 7 ögenin ayrı ayrı değerlendirilmesi sonrası elde edilen toplam puan (0-21) sonucu yansıtır. 5 puan ve üzerinde alınan skorlar kötü uyku kalitesini yansıtır (80). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan ve klinikte uzun yıllardır kullanılan bir ankettir (81).

3.2.3. Epworth Uykululuk Anketi (EUA)

Bireyin uykululuğunu, sunulan 8 farklı duruma kişinin cevabı ile değerlendiren, 0-24 arası puanlanan bir ankettir. Her bir soruya verilen puanlar toplanır ve total skor elde edilir. Skor ne kadar yüksekse uykululuk o kadar fazladır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (82).

3.2.4. Huzursuz bacak sendromu tanısı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan ve 2014 yılında revize edilen tanı kriterleri ve ciddiyet değerlendirmesine göre çalışmaya alınan bireyler sorgulanmış ve değerlendirilmiştir (83).

3.2.5. QoLIE-31

Emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyonlar, enerji/yorgunluk, kognitif

fonksiyonlar, nöbet endişesi, tedavi etkileri ve genel yaşam kalitesi alt gruplarını içeren, 31 sorundan oluşan bir anket olup epilepsi hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Alt gruplara ait puanlar toplanarak toplam skor elde edilir ve 0-100 arasındadır. 100 puan en iyi hayat kalitesini yansıtırken, 0 puan en kötü hayat kalitesine tekabül etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (84).

3.2.6. Polisomnografik Parametreler

Her birey için elde edilen ve karşılaştırılan polisomnografik veriler aşağıda listelenmiştir:

- Uyku başlangıcı sonrası toplam uyanık kalma süresi (WASO)
- Toplam uyku zamanı (TST)
- Uyku latansı
- Uyku etkinliği
- Uyanma sayısı
- N1 latans ve süresi
- N2 latans ve süresi
- N3 latans ve süresi
- REM latans ve süresi
- Apne-Hipopne İndeksi (AHI)
- Oksijen desatürasyon olayları/indeksi
- En düşük oksijen satürasyonu
- Periyodik Ekstremitte Hareketi İndeksi (PEHI)
- Horlama
- Bruksizm
- Uyku EEG

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Kategorik veriler için iki grup karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar içerisinde normal dağılıma

uygun parametreleri Student's t testi, normal dağılıma uygun olmayan parametreler ise Mann Whitney U testi ile kıyaslanmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), sağlanmadığında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlı p değeri $<0,05$ kabul edilmiştir.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza ait etik kurul onayı SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 27.10.2021 tarihinde 2021/179 numaralı karar ile alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya alınan epilepsi hastaları nöroloji epilepsi özel dal polikliniğinden takipli juvenil myoklonik epilepsi hastaları arasından seçilmiş olup, 28'i kadın (%70), 12'si erkektir (%30). Kontrol grubunu ise nöroloji polikliniğine başvuran, nörolojik hastalık ve uyku ile ilgili şikâyeti olmayan 12 kadın (%40), 18 erkek (%60) toplamda 30 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır.

Araştırmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 31.63 ± 11.35 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 29.60 ± 9.18 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.42$). Vücut kitle indeksi; epilepsi grubunda 27.26 ± 5.63 ; kontrol grubunda 25.8 ± 4.64 olarak saptanmış olup iki grup arasında VKİ açısından fark yoktur ($p: 0.25$). İki grup arasında sigara kullanım ($p:1$) ve alkol-madde kullanım açısından ($p:0.31$) da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 2).

Tablo 2: Katılımcıların demografik verileri

		Genel		p
		Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Yaş		31.63 ± 11.35	29.60 ± 9.18	0.42
Cinsiyet	Kadın	28	12	0.016
	Erkek	12	18	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)		27.26 ± 5.63	25.8 ± 4.64	0.25
Sigara kullanımı	Olan	2 (%5)	2 (%6.66)	1
Alkol kullanımı	Olan	4 (%10)	6 (%20)	0.31

Epilepsi grubunda epilepsi başlangıç yaşı ortalama 15.23 ± 7.24 (min-max: 0-55) idi. Epilepsi süresi ortalama 11.5 ± 9.04 (min-max: 1-39) yıl idi. Nöbet sıklığı açısından hastalar aylık jeneralize tonik klonik nöbetler ve sayısı ile değerlendirilmiş olup nöbet sıklığı 1.73 ± 3.54 (min-max: 0-16) olarak saptanmıştır.

Hastaların 6 tanesinde (%15) en az bir komorbid hastalık mevcuttur. En sık görülen komorbid durum hiperlipidemi olup bunu hipertansiyon, diyabet, hipotiroidi ve koroner arter hastalığı izlemektedir.

Hastaların hepsi antiepileptik tedavi almaktaydı (%75 monoterapi; %25 politerapi). Monoterapi alan hastalarda tedaviler; levetirasetam (14 hasta - %35), valproat (13 hasta - %32.5), lamotrijin (3 hasta - %7.5) şeklindeydi. Politerapi alan hastalarda en çok kullanılan kombinasyon valproat + levetirasetam (6 hasta - %5) şeklindeydi. Diğer kombinasyon tedaviler ise: VPA + LTG (2 hasta - %5), LEV + LTG (1 hasta - %2.5), LEV + BZD (1 hasta - %2.5) şeklindeydi. Çalışmada ikiden fazla antiepileptik kullanan hasta yer almamaktaydı. Tüm tedaviler arasında en sık kullanılan ajan levetirasetam olarak izlenmiştir. Hastaların tedavilerini gösteren tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların almakta olduğu tedaviler

	Monoterapi			Politerapi			
	VPA	LEV	LTG	VPA + LEV	Diğer		
					VPA + LTG	LEV + LTG	LEV + BZD
Hasta sayısı	13 (%32.5)	14 (%35)	3 (%7.5)	6 (%15)	2 (%5)	1 (%2.5)	1 (%2.5)

Valproat monoterapisi ve levetirasetam monoterapisi karşılaştırılmıştır. VPA kullanan hastalarda VKİ: 29.24 ± 5.32 iken LEV kullanan hastalarda 24.53 ± 4.52 'dir. p değeri: 0.003 olup, bu fark istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Hasta yaşı, cinsiyet, nöbet sıklığı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Epilepsi hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren ankette (QoLIE-31), nöbet endişesiyle ilgili alt öge skoru VPA kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olarak saptanmıştır (p:0.019). Yaşam kalitesi anketinin diğer alt ögelerinde, PUKİ, BDÖ, EUA testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

VPA ve LEV monoterapisi alan hastalarda polisomnografik verilerin karşılaştırılmasında; toplam uyku zamanı (Total Sleep Time – TST), uyku sonrası toplam uyanıklık süresi (Wake after sleep onset – WASO), uyku başlangıcı, uyku etkinliği, uyanma sayısı, N1 latans ve süresi, N2 latans ve süresi, N3 latans ve süresi, REM latans ve süresi benzer bulunmuştur (p>0.05). Apne-Hipopne İndeksi, VPA kullanan hastalarda 7.22 ± 7.53 ; LEV kullanan hastalarda 1.80 ± 3.27 'dir (p: 0.004). Oksijen desatürasyon indeksi, VPA grubunda 7.36 ± 7.93 , LEV grubunda 1.90 ± 3.56 'dir (p: 0.003). En düşük oksijen satürasyonu değeri ise VPA grubunda 87.46 ± 3.99 , LEV grubunda 90.76 ± 3.96 olarak saptanmıştır (p: 0.03) (Tablo 4).

Tablo 4: VPA – LEV monoterapisi karşılaştırmasında farklı sonuçlar

	Genel		P
	VPA monoterapisi	LEV monoterapisi	
AHI	7.22 ± 7.53	1.80 ± 3.27	0.004*
Oksijen desatürasyon indeksi	7.36 ± 7.93	1.90 ± 3.56	0.003*
En düşük oksijen satürasyonu (%)	87.46 ± 3.99	90.76 ± 3.96	0.03*

4.2. KATILIMCILARIN KLİNİK VERİLER VE ANKETLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi: Hasta grubunda 5.68 ± 3.64 , kontrol grubunda 4.2 ± 2.76 'dır (p:0.07). Epworth Uykululuk Anketi değerlendirmesinde hasta grubunda 6.73 ± 5.00 iken, kontrol grubunda 5.87 ± 5.06 idi (p: 0.49). Beck Depresyon Ölçeği verilerinde hasta grubunda 13.55 ± 9.45 iken 11.60 ± 6.4 idi (p:

0.33). Yapılan bu 3 ankette istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Katılımcıların BDÖ, PUKİ, EUA sonuçlarının karşılaştırılması

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	13.55 ± 9.45	11.60 ± 6.4	0.33
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	5.68 ± 3.64	4.2 ± 2.76	0.07
Epworth Uykululuk Ölçeği (EUA)	6.73 ± 5.00	5.87 ± 5.06	0.49

İnsomni açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunda 40 hastadan 14'ünde insomni saptanırken (%35), kontrol grubunda 30 bireyin 7'sinde (%23) saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Katılımcıların insomni verileri

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
İnsomni	14 (%35)	7 (23)	0.43

Bir diğer parametre olarak horlama değerlendirilmiştir. Epilepsi grubunda 40 hastanın 29'unda (%73) horlama gözlenmişken, kontrol grubunda 30 hastanın 11'inde (%37) izlenmiştir. Horlama açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0.004$) (Tablo 7).

Tablo 7: Katılımcıların horlama verileri

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Horlama	29 (%73)	11 (%37)	0.004*

2014 UHBS Çalışma Grubu kriterlerine göre hastalar huzursuz bacaklar sendromu açısından sorgulanmıştır. Epilepsi grubunda huzursuz bacaklar sendromu semptomları 40 hastanın 10'unda (%25) iken kontrol grubunda 30 hastadan 6'sında (%20) saptanmıştır. İki grup arasında huzursuz bacak sendromu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup (p: 0.78); HBS olan epilepsi hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında semptom ciddiyeti arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8: Katılımcıların huzursuz bacak sendromu verileri

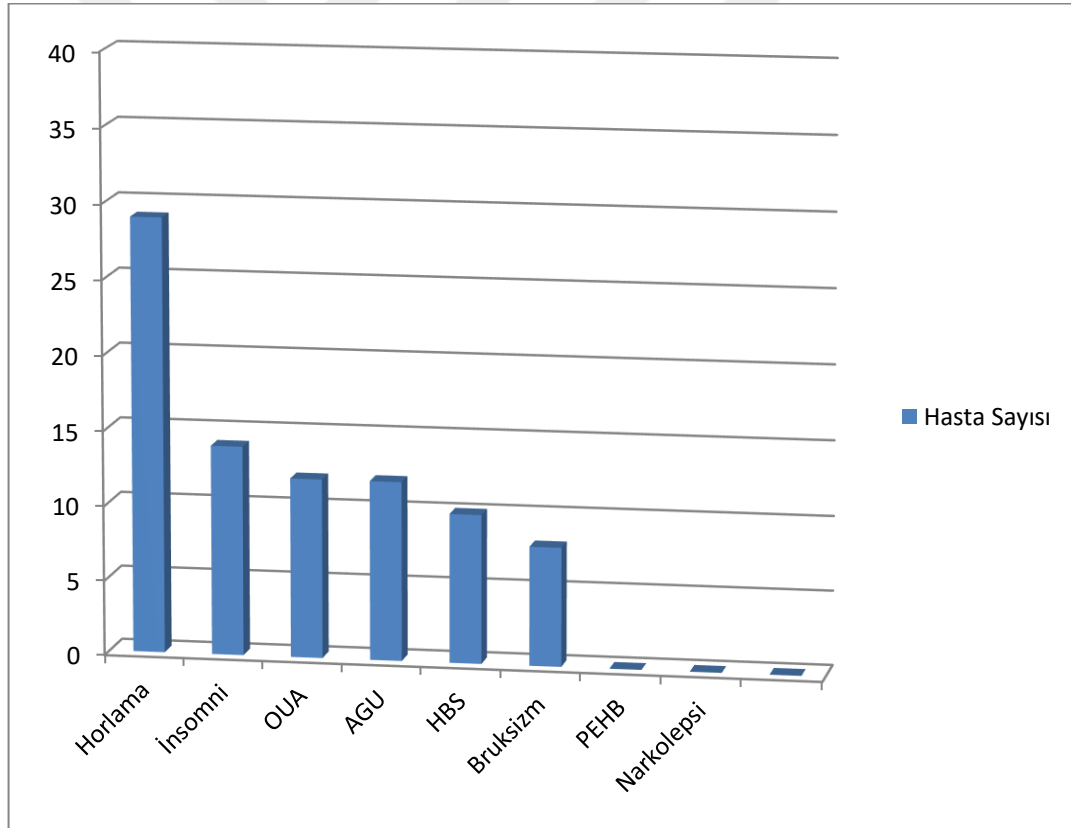
	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Huzursuz Bacaklar Sendromu	10 (%25)	6 (20)	0.78

Bruksizm açısından; uyurken diş gıcırdatma/sıkma varlığı, uyurken diş gıcırdatma/sıkmaya birinin tanık olup olmadığı, uyanıldığında çenede yorgunluk hissi varlığı, uyanıldığında dişlerde ve çenede ağrı, hassasiyet varlığı sorgulanmıştır. Epilepsi grubunda 8 hastada (%20), kontrol grubunda 3 hastada (%10) bruksizm gözlenmiştir, bruksizm açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.33) (Tablo 9).

Tablo 9: Katılımcıların bruksizm verileri

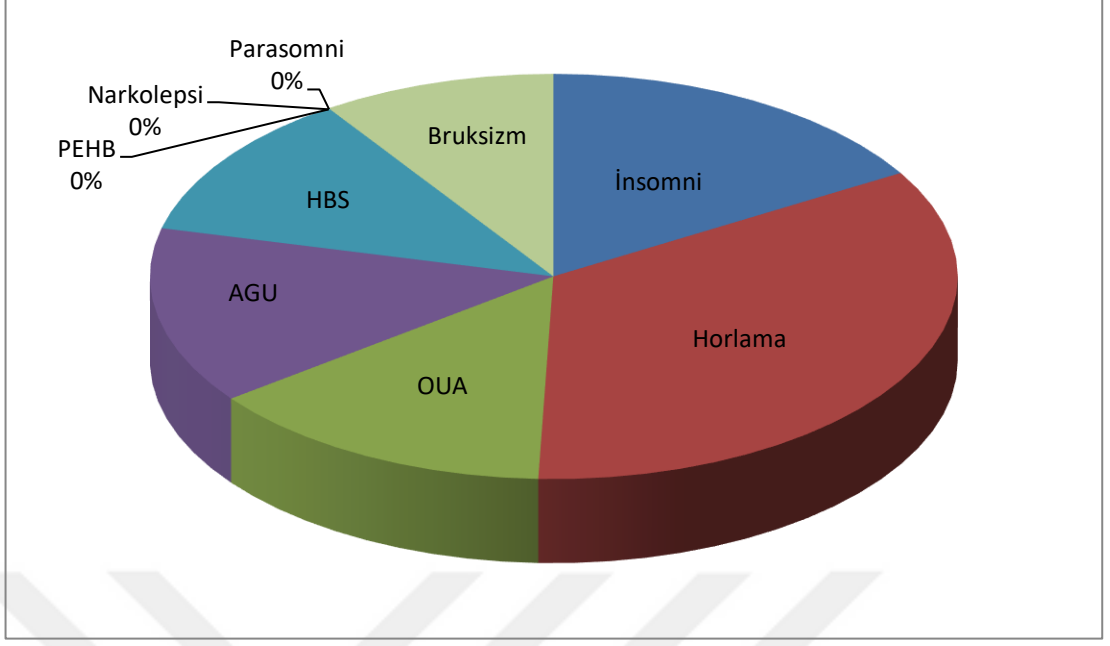
	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Bruksizm	8 (%20)	3 (%10)	0.33

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen uyku bozuklukları arasında ilk sırada horlama mevcutken, ikinci sırada insomni, üçüncü sırada ise obstrüktif uyku apnesi ve artmış gündüz uykululuğu yer almaktadır. Saptanan uyku bozukluklarının dağılımı Şekil 2 ve 3'te verilmiştir.



AGU: Artmış Gündüz Uykululuğu, HBS: Huzursuz Bacak Sendromu, OUA: Obstrüktif Uyku Apnesi, PEHB: Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu

Şekil 2: Uyku bozuklukları ve hasta sayılarına ait grafik



AGU: Artmış Gündüz Uykululuğu, HBS: Huzursuz Bacak Sendromu, OUA: Obstrüktif Uyku Apnesi, PEHB: Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu

Şekil 3: Uyku bozukluklarının dağılımı

4.2. KATILIMCILARIN POLİSOMNOGRAFİK VERİLER

AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri karşılaştırıldığında TST, WASO, uyku başlangıcı, uyku etkinliği, uyanma sayısı, N1 süresi, N2 süresi, N3 süresi, REM latansı, REM süresi, AHİ, oksijen desatürasyon indeksi ve PEHİ arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. N1 latansı, N2 latansı, N3 latansı, en düşük oksijen satürasyonu arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Polisomnografik verilere ilişkin tablo aşağıda verilmiştir. (Tablo 10, 11, 12)

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 1

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Total uyku süresi (TST) (dakika)	347.71 ± 79.22	371.82 ± 59.80	0.17
Uyku sonrası toplam uyanıklık (WASO) (dakika)	80.45 ± 71.45	59,37 ± 49,11	0.17
Uyku başlangıcı (dakika)	23.37 ± 27.36	9.84 ± 8.23	0.005*
Uyku etkinliği (%)	77.31 ± 17.15	84.25 ± 11.91	0.06
Uyanma sayısı	27.73 ± 13.98	24.07 ± 1.61	0.25
Periyodik ekstremitte hareket indeksi	0.37 ± 1.24	0.58 ± 1.77	0.67

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 2

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
N1 latansı (dakika)	23.88 ± 29.80	10.10 ± 8.04	0.008*
N1 süresi (dakika)	33.95 ± 21	34.33 ± 19.3	0.94
N2 latansı (dakika)	34.77 ± 40.56	15.29 ± 1.42	0.006*
N2 süresi (dakika)	229.51 ± 64.73	252.69 ± 51.42	0.1
N3 latansı (dakika)	82.35 ± 94.17	46.45 ± 35.23	0.03*
N3 süresi (dakika)	44.29 ± 39.14	34.65 ± 25.21	0.21
REM latansı (dakika)	165.83 ± 117.93	153.43 ± 90.15	0.63
REM süresi (dakika)	39.94 ± 26.2	50.15 ± 27.02	0.17

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri ve verilerin karşılaştırılmasına ilişkin tablo 3

	Genel		p
	Epilepsi (n=40)	Kontrol (n=30)	
Apne-hipopne İndeksi (AHI)	6.53 ± 14.19	1.89 ± 2.21	<u>0.048</u>
Oksijen desatürasyon indeksi	6.61 ± 14.32	1.87 ± 2.28	<u>0.046</u>
En düşük oksijen satürasyonu (%)	88.80 ± 4.37	91.16 ± 2.18	0.004*

Epilepsi hastalarının polisomnografide değerlendirilen uyku EEG'sinde 40 hastadan 16'sında jeneralize epileptik aktivite gözlenmiştir. Uyku EEG'nin bozuk olmasının uyku parametreleri üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (p > 0.05).

4.4. KORELASYON ANALİZİ

Korelasyon analizine göre, epilepsi hastalığı süresiyle; uyku etkinliği arasında negatif yönde hafif düzeyde (p: 0.043), toplam uyku zamanı (TST) arasında negatif yönde hafif düzeyde (p: 0.22), uyuma sonrası toplam uyanıklık zamanı arasında (WASO) pozitif yönde hafif düzeyde (p: 0.038), N3 uyku süresiyle arasında negatif yönde hafif düzeyde (p: 0.27) korelasyon saptanmıştır. JTK nöbet sıklığı ile HBS semptomları ciddiyeti arasında ise pozitif yönde orta düzeyde (p: 0.000027) korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji epilepsi özel dal polikliniğinden takipli 40 juvenil miyoklonik epilepsi hastasında; uyku bozuklarının tespiti, bu komorbiditenin sıklığı ve epilepsi hastalığının uyku mimarisinde yaratabileceği değişikliklerin saptanması ve bu verilerin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması amaçlanmıştır.

Literatürde JME'nin kadın cinsiyette daha baskın olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda K:E oranı 3:2 olarak ifade edilmiştir (19,35). Çalışmamızda hasta grubundaki kadın cinsiyet baskınlığının JME'de görülen bu cinsiyet dağılımı nedeniyle olduğu düşünülmüştür. JME başlangıç yaşına ithafen 6-22 yaşları arası ifade edilmiş, başlangıcın vakaların %50'sinde 13-16 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir (85). Miyoklonik nöbetlerin 12-18 yaş arasında başladığı ve hastaların hepsinde gözlemlendiği, JTK nöbetlerin başlangıç yaşının daha geç olup 16-18 yaş arasında olduğu ve vakaların %80-97'sinde görüldüğü bilinmektedir (86). Çalışmamızda bebeklik çağında da febril konvülsiyon şeklinde epileptik nöbetler bildirilen bir hasta haricinde başlangıç yaşı literatür ile uyumludur.

JME hastalarında antiepileptik tedaviye yanıtın iyi olduğu kabul görmüştür. JME hastalarında uzun süreli tedavi etkinliğini değerlendirmek için yapılan iki çalışmada 5 yıllık nöbet remisyon oranının %60-86 arasında olduğu saptanmıştır (35,87). Fakat vakaların %15'inde direnç gelişebilmekte ve bu gelişen direnç nedeniyle de hayat boyu antiepileptik tedavi gerekliliği doğabilmektedir (29,34). Tedavide başrolde valproat monoterapisi yer almaktadır. Levetirasetam, lamotrijin, topiramet da hem ekleme hem monoterapide diğer sık kullanılan antiepileptik ajanlardır (88). Valproat geçmişte en sık tercih edilen ve en etkili tedavi olsa da günümüzde yan etkileri ve teratojenite nedeniyle kullanımı azalmıştır (89). Geçtiğimiz yıllarda yan etki profilinin kısıtlı oluşu ve tedavideki etkinliği nedeniyle levetirasetamın tercih edilme sıklığı artmıştır. 2010-2020 yılları arasında Türkiye'de yapılan retrospektif bir çalışma JME tedavisinde antiepileptik seçimini gündeme getirmiş ve sorgulamıştır. Bu çalışma verileri göstermiştir ki genel popülasyonda VPA hala en sık kullanılan ajanken, LEV ise VPA sonrası 2. en çok tercih edilen ajandır. Bireyler kadın ve erkek olarak ayrı incelendiğinde ise kadınlarda ilk sırada

levetirasetam monoterapisi yer almaktadır (90). Çalışmamızda LEV monoterapisi en sık kullanılan tedavi seçeneği olup bunu VPA izlemektedir. Politerapide ise en sık kullanılan kombinasyon tedavisi VPA + LEV olarak ifade edilmiş olup bunu LEV + LTG (90) veya VPA + LTG (91) izlemektedir. Çalışmaya dahil eden hastalarda en sık kullanılan kombinasyon tedavisi literatürle uyumlu olarak VPA + LEV'dir.

Antiepileptik tedavilerin yan etkisi olabileceği tanımlanan önemli bir durum kilo alımı ve obezitedir. 2006 yılında epilepsi hastalarında kilo sorunları üzerine yapılan bir çalışmada JME tedavisinde sıkça kullanılan VPA'nın kilo alımı üzerine etkisi üzerinde durulmuşken, lamotrijin ve levetirasetamın kilo üzerine etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (92). Çalışmamızda VPA tedavisi alan hastaların VKİ'sinin LEV monoterapisine göre yüksek olması literatürle uyumlu şekilde bulunmuştur.

Epilepsi hastalarında tedavi seçeneklerine göre yaşam kalitesini karşılaştıran çalışmalar sınırlıyken JME hastalarında böyle bir çalışma görülmemiştir. 2019 yılında yapılan bir çalışmaya göre QoLIE-31 ölçeği kullanılarak lakozamid, levetirasetam, okskarbazepin, fenitoin ve valproat kullanan hastaların yaşam kalitesi karşılaştırılmıştır. En iyi yaşam total yaşam kalitesi skoru levetirasetamda iken en kötü fenitoinde saptanmıştır (93). Çalışmamızda, tedavi olarak en büyük iki grup olan VPA ve LEV monoterapisi, yaşam kalitesi bakımından birbiriyle karşılaştırılmış, istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Sadece VPA grubunda nöbet endişesi alt grubu puanı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0.019). JME'de en sık görülen nöbet hastalığa adını veren simetrik/asimetrik özellikle brakial miyoklonilerdir. Bunu sıklık olarak JTK ve daha nadir olarak da absans nöbetler izlemektedir (8). Miyoklonik nöbetler üzerine en etkili olduğu bilinen ajan VPA olup, QoLIE-31'de nöbet endişesi alt öge puanının VPA monoterapisi altındaki hastalarda daha yüksek olması durumunun LEV'e göre daha iyi miyoklonik nöbet kontrolü sağlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde PUKİ, EUA, BDÖ skorları açısından VPA ve LEV monoterapisini karşılaştıran çalışma görülmemiştir. Çalışmamızda bu anketler değerlendirildiğinde iki grup tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında skorlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Polisomnografik veriler karşılaştırıldığında; VPA kullanan hastalarda, LEV monoterapisine göre, Apne-Hipopne İndeksi (p: 0.004), oksijen desatürasyon indeksi (p: 0.003) daha yüksek, en düşük oksijen satürasyonu değeri ise (p: 0.03) daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular

valproat kullanan hastalarda yüksek VKİ değerine sekonder olarak değerlendirilmiştir.

Jeneralize epilepsili bireylerin yanı sıra fokal epilepsili olguların da dahil edildiği bir çalışmada tedavi almayan hastalar ile monoterapi ve/veya politerapi altındaki hasta grupları arasında polisomnografik veriler karşılaştırılmıştır. REM süresinin politerapi grubunda monoterapi ve tedavisiz gruba kıyasla en kısa olduğu saptanmıştır. Politerapi altındaki hastalarda REM süresinin özellikle VPA içeren grupta belirgin azaldığı ifade edilmiştir. Uyku etkinliği de monoterapi ve tedavisiz gruba kıyasla anlamlı olarak düşük gözlenmiştir (94). Çalışmamızda literatürün aksine monoterapi ve politerapi altındaki hastalarda polisomnografik verilerde istatistiksel anlamlı olarak farklı sonuç saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubunda, 16 hastanın polisomnografi boyunca uyku EEG'sinde görülen jeneralize epileptiform deşarjların çalışmamızda incelenen uyku parametreleri üzerinde (uyku makromimarisi ögeleri) etkili olmadığı saptanmıştır. Hastalarımızda jeneralize deşarjlar NREM 1 ve 2 evrelerinde görülmüştür ve bu da literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (95). Literatürde uyku EEG'de gözlenen epileptik deşarjların; K-kompleksleri sayısı, siklik alternan patern (CAP) gibi uyku mikromimarisi ögelerine olumsuz etki ettiğini teorize eden birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda bu ögelere bakılmamıştır.

JME hastalarında uyku bozukluklarını inceleyen çalışmalar daha çok anketlerle yapılmıştır. 2012 ve 2014 yıllarında Krishnan ve ark tarafından JME hastaları ve kontrol grupları uyku anketleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. JME hastalarında insomni ve gündüz uykululuğu gibi bozuklukların uygun ve yeterli antiepileptik tedavi ve iyi nöbet kontrolüne rağmen, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu; ortalama EUA skoru ve PUKİ skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (78,96). 2016'da Roshan ve ark tarafından yapılan çalışma da bu bulguları destekler niteliktedir (97). 2012'de Ramachandraiah ve ark tarafından, valproat kullanan JME hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada ise PUKİ test skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanırken, EUA skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır (98). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında PUKİ ve EUA skorları açısından fark saptanmamıştır. Aynı zamanda insomni sıklığı açısından da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum hasta

ve kontrol grubuna alınan birey sayısının kısıtlı olmasıyla açıklanabilir.

Epilepsi hastalarında kişilik özellikleri ve psikiyatrik komorbiditeler birçok çalışmaya konu olmuş ve araştırılmıştır. TLE, JME ve tip 1 DM olan bireylerin kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete açısından kıyaslandığı bir çalışmada TLE'li hastalarda psikiyatrik hastalıkların diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. JME hastaları ve tip 1 DM'li bireyler arasında BDÖ skorları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (99). JME hastalarını kontrol grubuyla depresyon ve kognitif disfonksiyon açısından karşılaştıran bir başka çalışmada da BDÖ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (100). JME hastalarında kişilik özelliklerini inceleyen farklı bir çalışmada ise BDÖ skoru JME'de anlamlı yüksek saptanmıştır (101). Çalışmamızda JME hasta grubuyla kontrol grubu arasında BDÖ skoru açısından anlamlı fark izlenmemektedir.

Epilepsi hastalarında, anketlere ek olarak polisomnografik olarak uykunun incelendiği çalışmalar daha çok temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda yapılmıştır. Literatürde JME hastalarında uykunun polisomnografik olarak makro ve mikromimarisinin incelendiği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. JME, uykunun özellikle sirkadiyen özellikleri ile ilişkisi ortaya konmuş olan ve en iyi bilinen jeneralize epilepsi sendromu olup JME hastalarında uykunun detaylı olarak incelendiği çalışmalar yakın geçmişte önem kazanmaya başlamıştır. Çalışmamızda uyku içiği sayısı, epileptiform deşarj indeksi, K-kompleksi sayısı ve indeksi, siklik alternan patern gibi uykunun mikroyapısına ait parametreler incelenmemiştir. Bu parametrelerin JME hastalarında detaylı incelenmesinin gelecek çalışmaların konusu olabileceği kanaatindeyiz.

Epilepsili yetişkin bireylerde en sık bildirilen uyku mimarisi değişiklikleri; azalmış REM süresi, uzamış REM latansı, artmış WASO'dur. Buna bağlı olarak azalmış toplam uyku zamanı, azalmış uyku etkinliği ve/veya artmış arousal sayısı ve uyku evrelerinde değişimler meydana gelir. JME hastalarında da görülebilecek bu uyku yapısındaki değişimler geçmişte araştırma konusu olmuştur. 2014'te Krishnan ve ark yaptığı 25 JME hastası ve 25 sağlıklı kontrolü içeren çalışmada, JME hastalarında; azalmış uyku etkinliği, uzamış uyku latansı, azalmış N2 uyku yüzdesi ve toplam NREM süresi ile artmış uyanma yüzdesinin bulgulandığı, uykuda önemli ölçüde bozulma saptanmıştır (96). 99 JME hastası ve 30 sağlıklı kontrolün incelendiği bir diğer çalışmada, uyku etkinliğinin azaldığı, uyku latansının uzadığı,

WASO ve N1 yüzdelerinin arttığı, REM yüzdesinin azaldığı bulgulanmıştır (97). 2017’de Mekky ve ark yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre JME hastalarında, azalmış uyku etkinliği, uzamış REM latansı, azalmış REM yüzdesi, ortalama WASO ve toplam arousal indeksinin artmış olduğunu saptanmıştır (102). Çalışmamızda uyku latansı (p:0.005), N1 latansı (p:0.008), N2 latansı (p:0.006), N3 latansı (p:0.03) JME grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde uzun olarak saptanmıştır. TST, WASO, uyku etkinliği, uyanma sayısı, N1, N2, N3, REM süreleri ve REM latansı arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında JME hastalarında uykuya geçişin zor olduğu, uykunun NREM evrelerinde gözlenen latans uzamasının gece uykusu içinde değişme/kayma yapabildiği bu şekilde önemli şekilde uyku yapısını değiştirdiği düşünülmüştür. Korelasyon analizinde ise çalışmamızda epilepsi hastalığı süresi ile uyku etkinliği, TST, derin uyku (N3) arasında negatif yönde anlamlılık saptanmıştır. Epilepsi süresi ve WASO arasında ise pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar epilepsi hastalarında uyku mimarisinin değişimine dikkat çekmede önemlidir.

Çalışmamızda solunum ile ilişkili uyku bozuklukları değerlendirildiğinde iki grup arasında dikkat çeken farklardan birisi horlamadır. Hasta grubunda 29 hastada uykuda horlama varken, kontrol grubunda 11 hastada saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.004). Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları arasında en önemli yeri ise obstrüktif uyku apnesi işgal etmektedir. OUA, nokturnal hipoksiye ve uyku fragmantasyonuna yol açarak uyku yapısında değişikliklere ve azalmış uyku etkinliğine neden olur. Geçmişte birçok çalışmada OUA artmış noktürnal nöbetlerle, dirençli epilepsiyle ve hatta status epileptikus ile ilişkilendirilmiştir (103–105). Fakat JME hastalarında uyku apnesinin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Çalışmamıza alınan bireyler OUA varlığı ve ciddiyeti açısından AHI skoruna göre değerlendirilmiştir. Hasta grubunda AHI değeri ortalaması 6.53 ± 14.19 olarak saptanmış olup kontrol grubunda ortalama AHI 1.89 ± 2.21 ’dir (p:0.048). Ortalama olarak değerlendirildiğinde bu değer istatistiksel anlamlı kabul edilmese de, hasta grubunda AHI değeri 5 üzerinde 12 hasta bulunurken (max AHI:84), kontrol grubunda AHI değeri 5 üzerinde olan birey sayısı 4’tür (max AHI:10). Kontrol grubunda orta-ağır OUAS saptanmamışken hasta grubunda 3 hastada orta OUAS, 1 hastada ise ağır OUAS saptanmıştır. JME’nin

uyku apnesi açısından risk teşkil etmesi durumunun daha iyi değerlendirilebilmesi için gelecekte daha fazla katılımcı içeren çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda saptadığımız önemli bir diğer durum ise, AHI değeri 23 olan bir hastada CPAP tedavisi sonrası antiepileptik tedavi dozu değiştirilmemesine rağmen nöbet sıklığında azalma gözlenmesidir. Bu durum, uyku bozukluklarının tedavisinin nöbet kontrolüne etkisi açısından gelecek çalışmalara konu olabilecek niteliktedir.

Epilepsi hastalarında net aydınlatılamayan önemli bir kavram olarak SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm)’ten söz etmek gerekir. SUDEP; epilepsili bir kişinin nöbet kanıtı olsun ya da olmasın, ani, tanıklı veya tanıksız ölümü olarak tanımlanır ve postmortem incelemede ölüm nedeni olarak yapısal, toksikolojik, travmatik ya da asfiksi saptanmaz. Santral uyku apnesi ve OUA gibi komorbid uyku bozukluklarının SUDEP’e katkısı olduğundan şüphelenilmektedir, fakat aradaki ilişki net bilinmemektedir (106). Çalışmamıza alınan bireyler en düşük oksijen satürasyonu değeri açısından karşılaştırıldığında, JME hasta grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı (p: 0.004) şekilde düşük saptanmıştır. En düşük oksijen satürasyonu değerinin anlamlı şekilde düşüklüğünün, özellikle tanı almamış obstrüktif uyku apne sendromlu epilepsi hastalarında SUDEP açısından risk oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları başlığı altında üç temel hastalık değerlendirilmiştir ki bunlar; huzursuz bacaklar sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve uyku ilişkili bruksizmdir. Literatürde yapılan kapsamlı çalışmalar az sayıdadır ve özellikle de huzursuz bacaklar sendromu açısından literatürde farklı veriler bulunmaktadır. 2016’da Türkiye’de yapılan bir prevalans çalışmasında, taranan epilepsi hastalarında HBS prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı fazla bulunmamıştır (107). Başka bir çalışma ise Geyer ve ark tarafından yapılmıştır. Preoperatif dönemde TLE’li hastalarda huzursuz bacak sendromu prevalansı değerlendirilmiş ve anlamlı olarak fazla bulunmuştur (66). JME hastalarının ve sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği çalışmamızda ise, HBS ve Periyodik Ekstremit Hareket Bozukluğu sıklığı, hasta ve kontrol grubunda farklı saptanmamıştır. HBS bulguları olan katılımcılar UHBS Çalışma Grubu tarafından semptomların ciddiyetine yönelik hazırlanan sınıflamaya göre hafif, orta, ciddi, çok

ciddi şekilde gruplandırılmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin hepsinde hafif ciddiyette bulgular mevcutken, hasta grubundaki bireylerde 2 hastada hafif, 4 hastada orta, 4 hastada ciddi semptomlar bulgulanmıştır. Semptom ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken bu durum öncelikle hasta kümesinin sınırlılığına bağlı olarak düşünülmüştür. Korelasyon analizinde saptanan, dikkat çekici bir bulgu ise, JTK nöbet sıklığı ile HBS semptomları ciddiyeti arasındaki pozitif yönde orta düzeyde ilişkidir.

Bir diğer uyku ilişkili hareket bozukluğu olarak bruksizm ele alınabilir ki literatürde epilepsi hastalarında bruksizmin değerlendirildiği kapsamlı çalışma sayısı çok azdır. Bir çalışmada epilepsi hastalarında sağlıklı kontrollere göre bruksizm prevalansı yüksek saptanmıştır (108). Çalışmamızda bruksizm açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p: 0.33).

Narkolepsi iki ana belirtiyi karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bunlar; karşı konulamaz veya zorunlu aşırı gündüz uykululuğu ve tetikleyiciler tarafından da başlatılabilen istemsiz uyku epizodlarıdır. Narkolepsi (özellikle katapleksinin eşlik ettiği Narkolepsi Tip 1 – NT1), epilepsi hastalığı ayırıcı tanısında yer alan bir hastalık olup narkolepsi ve epilepsinin birlikteliğine yönelik literatürde sınırlı sayıda yayın yer almaktadır. NT1 ve epilepsi birlikteliğine ait spesifik bir nöbet/epileptik sendrom tanımlanmamıştır. Fakat en fazla birliktelik idiyopatik jeneralize epilepsili hastalarda gösterilmiştir (109). JME'nin ve narkolepsinin bir arada var olabileceği fikri mantıklıdır: her ikisi de genetik aracılıdır ve aynı HLA bölgesini kapsayan örtüşen lokuslarla bağlantılıdır (77). Görülebildiği bildirilse de çalışmamızda hastalarda narkolepsi saptanmamıştır. Gelecekte yapılabilecek çalışmaların ÇULT ile desteklenmesi durumunda iki hastalık arasındaki bu ilişki daha ayrıntılı ortaya konulabilir.

Parasomniler ve epileptik nöbetler bir bireyde aynı anda görülebildiği gibi hayatın farklı dönemlerinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu komorbiditenin klinik paterni hastanın yaşına ve epileptik sendroma göre değişebilmektedir. Çocuklarda epilepsi ve NREM parasomnileri arasında sık bir ilişki bildirilmişken, yaşlılarda daha çok epilepsi - REM uyku davranış bozukluğu birlikteliği ve epilepsi - NREM uykudan konfüzyonel uyanma birlikteliği bildirilmiştir. Uykuyla ilişkili epileptik nöbetler ile parasomniler arasında ayırıcı tanı, atakların net ve objektif anlatılmaması, iki bozukluğun belirtileri arasındaki benzerlikler ve birbirine karışan

meydana geliş paternleri nedeniyle zor olabilir. NREM uyanma parasomnileri ve TLE veya NFLE (noktürnal frontal lob epilepsisi) arasındaki ilişki en bilinendir. Erken veya geç başlangıçlı epilepsisi olan yaşlı hastalarda RDB komorbiditesinin %12 olduğu saptanmıştır. Bu birlikteliğin nedeni net bilinmemektedir (110). Parasomni ve juvenil myoklonik epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür verileri olgu sunumları şeklindedir. Bu iki hastalık arasındaki ilişkiye dair literatürde özgün veri bulunamamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda parasomni saptanmamıştır. JME ve parasomni ilişkisini incelemek amacıyla daha fazla hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

Epilepsi, nöroloji pratiğinde en sık görülen hastalıklardandır. Epilepsi gibi morbidite ve mortaliteye etki yapan bir diğer durum uyku ile ilişkili hastalıklardır. Son yıllarda giderek artan şekilde epilepsi ve uyku arasındaki ilişki incelenmektedir ve öğrenilmiş bilgilere yenileri eklenmektedir. Epilepsili bireylerde epileptik deşarjların, gece nöbetlerinin, kullanılan antiepileptik ajanların uykuyu etkilediğini öne süren çalışmalar vardır. Çalışmamız, epilepsi sendromları arasında sık görülen idiyopatik jeneralize epilepsiler arasında yer alan, uykunun sirkadiyen yapısıyla ve uyku deprivasyonu ile ilişkisi bilinen juvenil myoklonik epilepsi hastalarında yapılmıştır.

Literatürdeki genel kanının aksine, epilepsi hastaları ve kontrol grubu arasında PUKİ, EUA skorları (dolayısıyla gündüz uykululuğu) ve insomni sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yine aynı şekilde, birçok çalışmada epilepsi hastalarında depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik komorbidlerin fazla olduğu saptanmış olsa da çalışmamızda BDÖ skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Uykunun polisomnografik değerlendirmesinde, uyku latansı, N1 latansı, N2 latansı, N3 latansı, hasta grubu aleyhine uzun olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, epilepsi hastalarında uykuya dalma güçlüğü, derin uykuda gecikme gibi uyku kalitesini etkileyen uyku makro yapısındaki değişiklikleri göstermiştir.

Uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde, gruplar arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmasa da, hasta grubunda horlama daha fazla; en düşük oksijen satürasyonu değeri ise daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durum juvenil miyoklonik epilepsinin, obezite ya da VKİ'den bağımsız olarak horlama, uyku apnesi, SUDEP açısından risk teşkil edebileceği düşüncesini akıllara getirmiştir. Bu bulgu literatüre önemli bir katkı niteliğindedir.

Uykuyla ilişkili hareket bozukluklarına ait hastalıklarda; HBS semptomları, ciddiyeti, PEHB (polisomnografik olarak) ve bruksizm açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde JME hastalarında bu bozuklukların sıklığına dair veri gözlenmemiştir.

PSG’de, uyku EEG’de görülen jeneralize epileptik aktivitenin uyku parametreleri üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiştir. Uyku EEG’de saptanan jeneralize epileptik aktivitenin uyku üzerindeki etkisi, hasta kümesi daha büyük olan ve uykunun mikromimarisine detaylı incelendiği çalışmalarla gelecekte araştırılmalıdır.

JME hastalarında tedavide en sık kullanılan ajanın geçmişte valproat olduğu, fakat günümüzde bazı çalışmalarda yerini, nöbet kontrolü konusunda iyi ve yan etkiler açısından daha güvenli olduğu bilinen levetirasetama bıraktığı bilinmektedir. Çalışmamızda valproat monoterapisi altındaki JME hastalarında vücut kitle indeksi levetirasetam monoterapisi almakta olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu durum metabolik sendrom, koroner arter hastalığı gibi komorbidler açısından riskli hastalarda levetirasetama geçişi düşündürebilecek niteliktedir. Önemli bir fark daha vardır ki VPA monoterapisi alan grupta AHI, oksijen desatürasyon indeksi anlamlı daha yüksek, en düşük oksijen satürasyonu değeri ise anlamlı daha düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak vasküler risk faktörleri ve/veya ailede ateroskleroz öyküsü olan hastaların uyku apne sendromu açısından sorgulanmasının gerekli olduğu; bu hastaların gerekirse polisomnografi ile tetkik edilmesi ve ilaç değişiminin düşünülmesi gerekliliği sonuçları çıkarılabilir.

Çalışmaya dahil edilen bir epilepsi hastasında saptanan ağır OUAS nedeniyle CPAP tedavisi başlanmış, 1. ve 3. ay kontrollerinde, antiepileptik tedavi dozu değiştirilmemesine rağmen, nöbet sıklığında azalma gözlenmiştir. Bu durum ve saptadığımız diğer sonuçlar, gelecekte, uyku bozukluklarının tedavisinin epilepsi prognozu üzerinde nasıl etki bırakacağına yönelik çalışmaların önünü açmaktadır.

JME’li bireylerde uykunun polisomnografik olarak incelenmesi ve uyku bozukluklarının tespitini konu alan çalışmamızın, epilepsi – uyku arasındaki ilişki açısından dikkat çekici olduğu ve yeni verilerle literatüre katkıda bulunduğu kanaatindeyiz. Bu çalışmada, epilepsiye eşlik edebilecek, nöbet kontrolünü zorlaştıran ve rutin poliklinik vizitlerinde yeterince sorgulanmadığı düşünülen uyku bozuklukları, gece nöbetlerinin uyku bozukluklarıyla ayırıcı tanısı, saptanan uyku bozukluklarının yaşam kalitesiyle ilişkisi ve tedavi ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol gruplarının küme olarak küçük olması, hastalık süresinin farklılık gösterebilmesi, uykunun mikromimarisinin ayrıntılı değerlendirilmemesi sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Atlas: Epilepsy Care in the World. 2005. 8–27 p.
2. Moore JL, Carvalho DZ, Louis EKS, Bazil C. Sleep and Epilepsy : a Focused Review of Pathophysiology , Clinical Syndromes , Co - morbidities , and Therapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021;170–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01021-w>
3. Latreille V, Louis EKS, Pavlova M. Co-morbid Sleep Disorders and Epilepsy: A Narrative Review and Case Examples. *Epilepsy Research* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.005>
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
5. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185–91.
6. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Vol. 367, *Lancet*. Lancet; 2006.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
9. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia*. 2000;41(10):1269–75.
10. Guerrini R, Marini C, Barba C. Generalized epilepsies [Internet]. 1st ed. Vol. 161, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. 3–15 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00038-2>
11. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography: A STUDY of 374 SEIZURES in 48 patients. *Brain*. 1975;98(3):427–40.
12. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: Impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50(6):1572–8.
13. Niedermeyer E. Sleep Electroencephalograms In Petit Mal. *Archives of Neurology*. 1965;12(6):625–30.
14. Thomas P, Genton P GP et al. (2002). J, myoclonic epilepsy. In: J Roger, M Bureau CD, P Genton, CA Tassinari PW (Eds. . *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence - 6th ed.* [Internet]. 6th ed. 2002. 335–356 p. Available from: <https://www.ilae.org/education/books-on-epilepsy/epileptic-syndromes-in-infancy-childhood-and-adolescence-6th-ed>

15. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *Journal of Neurology*. 2004;251(10):1235–41.
16. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: Are the syndromes clinically distinct? *Neurology*. 1995;45(8):1469–76.
17. Unterberger I, Trinka E, Luef G, Bauer G. Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal: Clinical data and genetics. *Epilepsy Research*. 2001;44(1):19–25.
18. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2001;70(2):240–3.
19. Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2123–9.
20. Baykan B, Martínez-Juárez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013;28(1):18–24.
21. Wirrell E, Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology*. 1997;49(4):1187.
22. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure*. 2017;49(2017):36–41.
23. R.A. B, R.A. M, G.D. J, S.F. B. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology* [Internet]. 2009;73(3):218–22. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=19620610>
24. Wolf P, Yacubian EMT, Avanzini G, Sander T, Schmitz B, Wandschneider B, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Research* [Internet]. 2015;114:2–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.008>
25. Guaranha MSB, Filho GMDA, Lin K, Guilhoto LMFF, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011;20(1):42–8.
26. Cao B, Tang YY, Li JP, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research* [Internet]. 2013;106(3):370–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.07.003>
27. Koepp MJ, Woermann F, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy - Neuroimaging findings. *Epilepsy and Behavior*. 2013;28(1):40–4.
28. Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, Koutroumanidis M, Gelisse P. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013;28(1):30–9.
29. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1957;176(3):346–86.

30. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2013;28(1):S72–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.02.019>
31. De Araujo Filho GM, Yacubian EMT. Juvenile myoclonic epilepsy: Psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2013;28(1):S74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.026>
32. Walsh J, Thomas RH, Church C, Rees MI, Marson AG, Baker GA. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2014;35:72–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.026>
33. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Research* [Internet]. 2016;119:62–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012>
34. Panayotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5-Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994;35(2):285–96.
35. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53(8):1379–86.
36. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: A population-based study. *Neurology*. 2009;73(13):1041–5.
37. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(5):603–6.
38. Janz D DM. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsy: a comprehensive Textbook*. Engel JJ, Pedley TA (Eds). Lippincott-Raven Publishers, PA, USA; 1997. 2389–2400 p.
39. Verrotti A, Manco R, Di Marco G, Chiarelli F, Franzoni E. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006;6(6):847–54.
40. Brain Basics: Understanding Sleep [Internet]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep#>
41. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. *Journal of Thermal Biology*. 2018;78:192–203.
42. Keenan SA, Hirshkowitz M. Monitoring and staging human sleep. *Encyclopedia of Sleep and Circadian Rhythms: Volume 1-6, Second Edition*. 2023;503–11.
43. Fisher SP, Foster RG, Peirson SN. The circadian control of sleep. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013;217:157–83.
44. Deatherage JR, Roden RD, Zouhary K. Normal Sleep Architecture. *Seminars in Orthodontics* [Internet]. 2009;15(2):86–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sodo.2009.01.002>
45. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 2014;146(5):1387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>

46. Medicine AAoS. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual American Academy of Sleep Medicine. 2014;3rd ed Rev. ed. Darien IL.
47. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Missouri medicine*. 2019;116(1):68–75.
48. Crosta F, Desideri G, Marini C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson’s disease and other parkinsonisms. *Functional Neurology*. 2017;32(3):137–41.
49. Cross NE, Memarian N, Duffy SL, Paquola C, LaMonica H, D’Rozario A, et al. Structural brain correlates of obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2018;52(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00740-2018>
50. Aini N, Chu H, Joseph K, Chen R, Lee T, Pien L, et al. Prevalence of sleep-related breathing disorders and associated risk factors among people with dementia : A meta-analysis. *Sleep Medicine* [Internet]. 2023;103:51–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.01.020>
51. Gros P, Videnovic A. Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(1):119–30.
52. Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Medicine* [Internet]. 2013;14(8):775–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.006>
53. Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004;27(2):317–21.
54. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009;32(5):589–97.
55. Montplaisir J, Allen RP, Walters A, Ferini-Strambi L: Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. *Kryger MHRoth TDement WCPrinciples and Practice of Sleep Medicine*. 2011. SaundersSt. Louis, MO:pp. 1026-1037.
56. AASM. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
57. Foldvary-schaefer N, Grigg-damberger M. Sleep and Epilepsy : What We Know , Don ’ t Know , and Need to Know. 2006;23(1):4–20.
58. Bazil C.W., Castro L.H. WTS. Reduction of Rapid Eye Movement Sleep by Diurnal and Nocturnal Seizures in Temporal Lobe Epilepsy. 2016;57.
59. Matos G, Tufik S, Scorza FA, Cavalheiro EA, Andersen ML. Sleep , epilepsy and translational research : What can we learn from the laboratory bench ? *Progress in Neurobiology* [Internet]. 2011;95(3):396–405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.006>
60. Sudbrack-oliveira P, Najjar LL, Foldvary-schaefer N, Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Medicine* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.004>

61. Parrino L, Paolis F De, Milioli G, Gioi G, Grassi A, Colizzi E, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. 2012;53(7):1178–84.
62. Mark A, Sean Q, Jeff G, Catherine R, Matthew S, Karen H, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Research* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.014>
63. Malow BA, Bowes RJ. Epilepsy and Sleep Predictors of Sleepiness in Epilepsy Patients. 1997;20(January):1105–10.
64. Pornsriniyom D, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2014;37:270–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.07.005>
65. Malow BA, Song Y. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy A randomized pilot trial. 2008;
66. Geyer JD, Geyer EE, Fetterman Z, Carney PR. Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017;68:41–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.010>
67. Derry CP. The Sleep Manifestations of Frontal Lobe Epilepsy. 2011;(January):218–26.
68. Foldvary-schaefer N. Complex Nocturnal Behaviors : Nocturnal Seizures and Parasomnias. 2013;(February):104–31.
69. Cornejo-sanchez DM, Carrizosa-moog J, Cabrera-hemer D, Solarte-mila R, Gomez-castillo C, Thomas R, et al. Sleepwalking and Sleep Paralysis : Prevalence in Colombian Families With Genetic Generalized Epilepsy. 2019;34(9):491–8.
70. W-f P, Ding J, Li X, L-y M, Clinical WX. Clinical risk factors for depressive symptoms in patients with epilepsy. 2014;343–9.
71. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. :56–61.
72. Assenza G, Lanzone JJ, Dubbioso R, Boscarino M, Ricci L, Insola A, et al. Thalamic and cortical hyperexcitability in juvenile myoclonic epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.164>
73. Rabi SK. Sleep abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy—A sleep questionnaire and polysomnography based study. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.021>
74. Bazil CW, Walczak TS. Effects of Sleep and Sleep Stage on Epileptic and Nonepileptic Seizures. 1997;38:56–62.
75. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T. Sleep and Circadian Rhythm Disturbances in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. 2003;26(6):657–61.
76. Rehim E, Pinxue S, Vendrame M. Seizure control with treatment of delayed sleep-wake phase disorder in juvenile myoclonic epilepsy : A case report. *Epilepsy & Behavior Reports*

- [Internet]. 2023;23(July). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2023.100614>
77. Joshi PA, Poduri A, Kothare S V. Juvenile myoclonic epilepsy and narcolepsy: A series of three cases. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2015;51:163–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.030>
 78. Krishnan P, Sinha S, Taly AB, Ramachandraiah CT, Rao S, Satishchandra P. Sleep disturbances in juvenile myoclonic epilepsy: A sleep questionnaire-based study. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2012;23(3):305–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.12.018>
 79. Hisli Nesrin. Validity and reliability of Beck depression inventory for university nursing. Vol. 7, *Turkish J. Psychology*. 1989. p. 3–13.
 80. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. 1989;(Psychiatry Res.28):193–213.
 81. MY Agargun, H Kara OA. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107–15.
 82. Izcı B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*. 2008;12(2):161–8.
 83. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine* [Internet]. 2014;15(8):860–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>
 84. Mollaoglu M, Durna Z, Bolayir E. Validity and reliability of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for turkey. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2015;52(3):289–95.
 85. Arzimanoglou A, Guerrini R AJ. Epilepsies with predominantly myoclonic seizures. In: Aicardi's epilepsy in children Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004. p. 58–80.
 86. Alfradique I, Vasconcelos MM. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65(4 B):1266–71.
 87. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013;81(24):2128–33.
 88. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551–63.
 89. Crespel A, Gelisse P, Reed RC, Ferlazzo E, Jerney J, Schmitz B, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2013;28(1):S81–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.01.001>
 90. Kılıç B, Serdaroglu E, Polat BG, İnce T, Esentülkü G, Topçu Y, et al. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: A retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020. *Seizure*. 2022;99(January):48–53.

91. Zhang Y, Chen J, Ren J, Liu W, Yang T, Zhou D. Clinical features and treatment outcomes of Juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2019;4(2):302–8.
92. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy - A review. *Epilepsia*. 2007;48(SUPPL. 9):42–5.
93. Rahman MS, Syed AA, Syeda JK, Ahmed M, Sara AM, Fatima M. Comparison of Anti-Epileptic Drugs in Terms of Treatment Outcomes, Adverse Effects and Quality of Life. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019;13(2017):1–7.
94. Racaru VM, Cheliout-Heraut F, Azabou E, Essid N, Brami M, Benga I, et al. Sleep architecture impairment in epileptic children and putative role of anti epileptic drugs. *Neurological Sciences*. 2013;34(1):57–62.
95. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy : A clinical and sleep EEG study. 2001;(January 1998):374–8.
96. Krishnan P, Sinha S, Taly AB, Ramachandraiah CT, Rao S, Satishchandra P. Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research [Internet]*. 2014;108(3):459–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.12.007>
97. Roshan S, Puri V, Chaudhry N, Gupta A, Rabi SK. Sleep abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy — A sleep questionnaire and polysomnography based study. *Seizure: European Journal of Epilepsy [Internet]*. 2023;50(2017):194–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.021>
98. Ramachandraiah CT, Sinha S, Taly AB, Rao S, Satishchandra P. Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): A sleep questionnaire - , EEG - , and polysomnography (PSG) - based prospective case – control study. *Epilepsy & Behavior [Internet]*. 2023;25(3):391–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.08.009>
99. Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1996;61(6):601–5.
100. Motamedi M, Nasergivehch S, Karamghadiri N, Noroozian M. Juvenile myoclonic epilepsy (JME): Neuropsychological profile and related factors with cognitive dysfunction. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2014;9(1):14–9.
101. Moschetta S, Fiore LA, Fuentes D, Gois J, Valente KD. Personality traits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior [Internet]*. 2011;21(4):473–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.036>
102. Mekky JF, Elbhrawy SM, Boraey MF, Omar HM. Sleep architecture in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Sleep Medicine [Internet]*. 2017;38(2017):116–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.013>
103. Jaseja H, Goyal M, Mishra P. Drug-Resistant Epilepsy and Obstructive Sleep Apnea: Exploring a Link Between the Two. *World Neurosurgery [Internet]*. 2021;146:210–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.099>
104. Gogou M, Haidopoulou K, Eboriadou M, Pavlou E. Sleep apneas and epilepsy comorbidity in

- childhood: a systematic review of the literature. *Sleep and Breathing*. 2015;19(2):421–32.
105. Somboon T, Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Epilepsy and Sleep-Related Breathing Disturbances. *Chest* [Internet]. 2019;156(1):172–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.016>
106. Sethi NK. The Relationship Between Epilepsy, Obstructive Sleep Apnea, and Treatment Outcome. *Sleep Medicine Clinics* [Internet]. 2022;17(4):639–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.07.012>
107. Öztürk I, Aslan K, Bozdemir H, Foldvary-Schaefer N. Frequency of Restless Legs Syndrome in adults with epilepsy in Turkey. *Epilepsy and Behavior*. 2016;57:192–5.
108. Khachatryan SG, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian HP. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: Prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(3):409–14.
109. Zambrelli E, Tinuper P, Mayer G, Plazzi G. Narcolepsy Type 1 and Idiopathic Generalized Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Challenges in Dual Cases. 2015;11(11):13–5.
110. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Research* [Internet]. 2010;90(3):171–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006>