

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA, SERUM ve BEYİN OMURİLİK
SIVISINDAKİ OREKSİN SEVİYESİNİN UYKU EVRELERİ VE
NÖBETLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gökçe AYHAN ARSLAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA, SERUM ve BEYİN OMURİLİK
SIVISINDAKİ OREKSİN SEVİYESİNİN UYKU EVRELERİ VE
NÖBETLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gökçe AYHAN ARSLAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fadime İrsel TEZER FİLİK
Prof. Dr. Serap SAYGI**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgisini ve deneyimini paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen, iyi bir hekim olmam konusunda hep yol gösterici olan saygıdeğer tez hocalarım Prof. Dr. Fadime İrsel TEZER FİLİK ve Prof. Dr. Serap SAYGI'ya,

Benim ve tüm asistan arkadaşlarımızın ihtiyacı olan her zaman ulaşabildiğimiz ve üzerimizde büyük emeği olan Prof. Dr. Mehmet Akif TOPÇUOĞLU ve Prof. Dr. Ethem Murat ARSAVA'ya,

Tez çalışmam sürecinde emeğini ve sabrını esirgemeyen başta Video EEG Monitorizasyon Ünitesi Başhemşiresi Leyla Şeker başta olmak üzere tüm hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan aileme,

Sonsuz sevgi ve hoşgörüsü için sevgili eşim Uz. Dr. Burak ARSLAN'a

Teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Ayhan Arslan G., Epilepsi Hastalarında, Serum ve Beyin Omurilik Sıvısındaki Oreksin Seviyesinin Uyku Evreleri ve Nöbetlerle İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020. Epilepsi patogenezinde bilinmeyen mekanizmalardan birinde de oreksin isimli protein yer almaktadır. Oreksinin uyku ile ilişkisi ortaya koyulmasına rağmen epilepsideki yeri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmamızda oreksinin uyku ve uyanıklıkta ortaya çıkan nöbetlerle ilişkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmaya 40 ilaca dirençli fokal epilepsi tanılı hasta, 37 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda gece uykusundan önce ve sabah uyandıktan sonra olmak üzere bazal gece ve bazal sabah oreksin düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunda epileptik nöbetlerden sonra tekrar kan örneği alınmış, nöbet uykuda geçirilmiş ise nöbet geçirilen uykunun evresi kaydedilmiştir. Bunların yanında hastaların EEG, MRG gibi nörofizyolojik ve nörogörüntüleme bulguları da irdelenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda bazal sabah oreksin düzeyleri, bazal gece oreksin düzeylerinden daha yüksek ölçülmüştür. Hasta grubunun bazal oreksin düzeyleri ise kontrol grubundan daha düşüktür. Uykuda geçirilen nöbetlerde daha fazla olmak üzere, nöbet sonrası oreksin düzeyleri bazal değerlere göre artmıştır. Ancak uyku evreleri ile oreksin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Nöbet süresiyle oreksin düzeyi arasında ilişki bulunmuş olup, uyanırken geçirilen nöbetlerde nöbet süresi kısaldıkça oreksin düzeyi daha yüksek ölçülmüştür. EEG’de iktal başlangıcı sol hemisfer olan, MRG’de sol temporal lobda lezyonu olan ve MR-EEG uyumu olanlarda sol hemisfer lateralizasyonu olan hastalardan sağdakilere göre uykudaki nöbet sonrası oreksin düzeyleri daha yüksek ölçülmüştür. Özellikle uykudaki nöbetlerden sonra oreksin düzeylerinin artması, oreksinin epileptojenik etkisi ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. İleriki çalışmalarda BOS’tan da oreksin tayini yapılması ve BOS ve serum oreksin düzeyinin korelasyonu oreksin ve epilepsi ilişkisi açısından daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, uyku, oreksin

ABSTRACT

Ayhan Arslan G., Relationship of the Level of Orexin in Serum and Cerebrospinal Fluid with Sleep Stages and Seizures in Epilepsy Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Neurology. Ankara, 2020. One of the unknown mechanisms in epilepsy pathogenesis is protein called orexin. Although the relation of orexin to sleep has been revealed, its place in epilepsy has not been fully clarified yet. In this study, we aimed to show the relationship of orexin with the seizures that occur during sleep and wakefulness. The study included 40 drug-resistant focal epilepsy patients and 37 healthy controls. Basal night and basal morning orexin levels were measured in the patient and control groups, before the night's sleep and after waking up in the morning. In the patient group, blood samples were taken again after epileptic seizures, and if the seizure was asleep, the stage of sleep seizure was recorded. In addition, neurophysiological and neuroimaging findings of patients such as EEG and MRI were also examined. In the patient and control groups, basal morning orexin levels were measured higher than basal night orexin levels. Basal orexin levels of the patient group are lower than the control group. The level of post-seizure orexin increased compared to the basal values, especially in seizures during sleep. However, no relation was found between sleep phases and levels of orexin. There was a relationship between seizure duration and the level of orexin. As the duration of seizures shortened in awake seizures, the level of orexin was measured higher. The levels of post-seizure orexin after sleep seizure were measured higher in patients who had a left hemisphere onset in the EEG, a lesion in the left temporal lobe in MRI, and patients with MR-EEG compliance than those in the left hemisphere lateralization. The increase in the levels of the orexin, especially after seizures, suggests that the orexin may be associated with the epileptogenic effect. In further studies, determination of orexin from CSF and correlation of CSF and serum orexin level may provide more useful information in terms of relationship between orexin and epilepsy.

Key Words: epilepsy, sleep, orexin

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| Key Words: epilepsy, sleep, orexin | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Oreksin (Hipokretin) | 2 |
| 2.2. Arousal Sistem | 6 |
| 2.3. Uyku | 6 |
| 2.4. Uyku-Uyanıklık Regülasyonunda " Tahteravalli (Flip-flop Switch)" Modeli | 7 |
| 2.5. Uyanıklık ve Uyku Evreleri | 8 |
| 2.6. Oreksinin Uyku ve Uyanıklıktaki Yeri | 10 |
| 2.7. Oreksinin Diurnal Salınımı | 11 |
| 2.8. Uyku ve Epilepsi İlişkisi | 12 |
| 2.9. Oreksin ve Epilepsi İlişkisi | 14 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 16 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 16 |
| 3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler | 16 |
| 3.2.1. Hasta Alımı Kriterleri | 17 |
| 3.2.2. Hastaların Değerlendirilmesi | 18 |
| 3.2.3. Kontrol Grubu | 20 |
| 3.2.4. Oreksin Tayini | 21 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 23 |
| 4. BULGULAR | 24 |
| 5. TARTIŞMA | 33 |

| | |
|---|----|
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 36 |
| 7. KAYNAKLAR | 37 |
| 8. EKLER | 47 |
| Ek 1. Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları | 47 |
| Ek 2. Berlin Uykuda Solunum Bozukluğu Anketi Soruları ve Değerlendirmesi | 48 |
| Ek 3. Stanford Uykululuk Ölçeği | 50 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| AASM | : American Academy of Sleep Medicine |
| ACh | : asetilkolin, |
| BOS | : beyin omurilik sıvısındaki |
| DA | : dopamin |
| Dk | : dakika |
| EMG | : elektromiyelografi |
| ELISA | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay |
| GABA | : gama aminobütirik asit, |
| HA | : histamin |
| Hcrt | : hipokretin |
| Hertz | : Hz |
| LC | : lokus serolous |
| LDT | : laterodorsal tegmental çekirdek |
| MCH | : melanin konsantre edici hormon |
| mL | : mililitre |
| MRG | : manyetik rezonans görüntüleme |
| n | : sayı |
| NE | : noradrenalin |
| NREM | : non rapid eye movement |
| OX1R | : Oreksin reseptör 1 |
| OX2R | : Oreksin reseptör 2 |
| PET | : pozitron emisyon tomografi |
| PPT | : pedünkülopontin tegmental çekirdek |
| pg | : pikogram |
| REM | : rapid eye movement |
| sn | : saniye |
| SN | : substantia nigra |
| SLD | : sublater dorsal alan |
| TMN | : tuberomamiller çekirdek |
| VEMÜ | : Video EEG Monitorizasyon Ünitesi |

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| VLPO | : ventrolateral preoptik çekirdek |
| VTA | : ventral tegmental alan |
| VKi | : vücut kitle indeksi |
| 5-HT | : serotonin |
| μV | : mikrovolt |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. Oreksin nöronlarının çeşitli nöronal sistemlere projeksiyonu | 3 |
| 2.2. Oreksinin uyku-uyanıklık ve nöbet eşliğine etkisi | 11 |

TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|--------------|
| 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri | 25 |
| 4.2. Hasta Grubundaki Epilepsi Risk Faktörleri | 25 |
| 4.3. Hasta grubunun nöbet ile ilişkili özellikleri | 26 |
| 4.4. Hastaların nörofizyolojik ve görüntüleme bulgularının lokalizasyonu ve lateralizasyonu | 27 |
| 4.5. Hastaların nöbet başlangıç lateralizasyonu ve nöbet başlangıç lobu ile ilgili bilgiler | 27 |
| 4.6. Gece uyumadan önce ve sonra alınan kanlardaki oreksin düzeylerinin hem hasta hem de kontrol grubunda karşılaştırılması | 29 |
| 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının bazal oreksin düzeylerinin karşılaştırılması | 29 |
| 4.8. Nöbetsizken bazal alınan kanlar ve nöbet sonrası alınan kanların oreksin düzeylerinin karşılaştırılması | 30 |
| 4.9. Uykuda geçirilen ilk nöbet sonrası ölçülen oreksin düzeylerinin nörofizyoloji ve görüntüleme bulgularına göre karşılaştırılması | 31 |
| 4.10. Nöbet süreleri ve uyanırken geçirilen ilk nöbet sonrası ölçülen oreksin düzeyleri arasındaki ilişki | 32 |

1. GİRİŞ

Epilepsi patogenezinde günümüzde halen bilinmeyen mekanizmalar mevcuttur. Bu süreçte yer alabilecek proteinlerden biri de oreksindir. Hipotalamustan salgılanan oreksin pek çok hayati fonksiyonda görev almaktadır. Bunlar başlıca uyku-uyanıklık, iştah-beslenme, motor fonksiyonlar, bilişsel fonksiyonlar, ve sirkadyan ritm/homeostatik regülasyon gibi fonksiyonlardır [1, 2]. Bu fonksiyonları salgılandıktan sonra çeşitli nöronal sistemlere etki ederek gerçekleştirir.

Oreksinin, uyku ve uyanıklık ile ilişkisi belli mekanizmalarla çizilmiştir ancak epilepsi ile ilişkisine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu konudaki hayvan deneyleri az sayıda olmakla birlikte insan çalışmaları oldukça kısıtlıdır.

Esas olarak uyanıklığı sağladığı düşünülen oreksinin, uykunun NREM (non rapid eye movement) döneminde de uyanıklıktan farklı bir modda aktif olduğu, REM (rapid eye movement) döneminde ise hiç saptanmadığı rapor edilmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak epileptik nöbetlere karşı koruyucu olduğu düşünülen REM döneminin, uykunun bu sürecinde, oreksin yokluğu düşünülmüştür [3].

Oreksinin epileptogenezdeki fonksiyonunun belirlenmesi, böylece tedavi stratejilerinin yenilenmesi ve güncellenmesi özellikle ilaca dirençli epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin artması için önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmamızda oreksinin uyku ve uyanıklıkta ortaya çıkan nöbetlerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

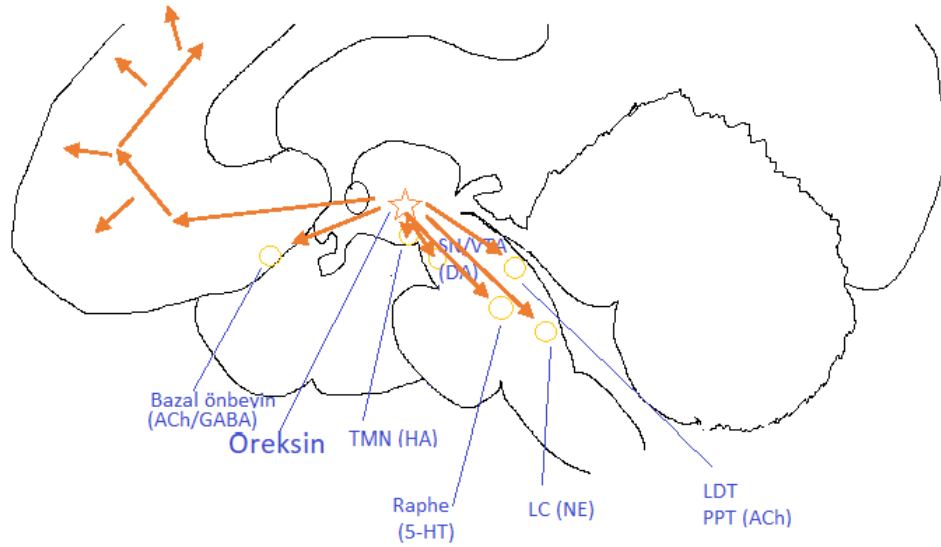
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oreksin (Hipokretin)

1916-1927 yılları arasındaki Avrupa'daki "Encephalitis Lethargica" Epidemisi sırasında von Economo tarafından hipotalamusun uyku ile ilişkisi ilk kez literatürde ifade edilmiştir (1930). Bundan yaklaşık 70 yıl sonra, 1998 yılında iki ayrı grup tarafından yakın zamanlı olarak oreksin, diğer bir adıyla hipokretin (Hcrt) isimli yeni bir hipotalamik kaynaklı nöropeptit keşfedilmiştir [1, 4]. Bu nöropeptide, sıçanlara intraventriküler olarak verildiğinde iştahı artırması gözlenmesi nedeniyle Grekçe'de iştah (appetite) anlamına gelen oreksin adı verilmiştir. Oreksin başlıca uyanıklık, sirkadiyan/homeostatik regülasyon, motor fonksiyonlar (özellikle kas tonusu), metabolik, nöroendokrin ve otonomik değişiklikler gibi pek çok hayati fonksiyonda yer almaktadır.

İnsan prekürsör preprooreksini 131 aminoasitten oluşur [2]. Oreksin-A (hipokretin-1) 33, Oreksin-B (hipokretin-2) ise 28 aminoasitlik peptitlerdir. İmmunhistokimya, "Northern blot", in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak oreksin nöronlarının posterolateral hipotalamusta ve perifornikal alanda olduğu gösterilmiştir [1, 4-7]. Ayrıca, amigdaladaki nöronlarda da oreksin immunreaktivitesi gözlemlendiği bildirilmiştir [8].

Oreksin nöronları çeşitli nöronal sistemlere projekte olurlar. Bunlar kolinerjik nöronları içeren bazal önbeyin, laterodorsal tegmental (LDT) ve pedüncülopontin tegmental çekirdekler (PPT); monoaminerjik nöronları içeren tuberomamiller çekirdek (TMN; histamin), lokus seroleus (LC; norepinefrin), rafe çekirdek (RN; serotonin), ve ventral tegmental alan (VTA; dopamin); ayrıca spinal kord bölgeleridir [9-14] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Oreksin nöronlarının çeşitli nöronal sistemlere projeksiyonu

Kısaltmalar: ACh: asetilkolin, GABA: gama aminobütirik asit, DA: dopamin, HA: histamin, 5-HT: serotonin, NE: noradrenalin, LC: lokus serolous, SN/VTA: substantia nigra/ ventral tegmental alan, TMN: tuberomamiller çekirdek, LDT: laterodorsal tegmental çekirdek, PPT: pedüncülopontin tegmental çekirdek.

Oreksin nöronlarından salınan nörotransmitterler (oreksin A ve B) iki ayrı G protein ilişkili reseptörü farklı afinitelerle uyarırlar [15-17]. Oreksin reseptörleri serebellum dışında, santral sinir sisteminde farklı dağılım gösterir ve farklı afinitelerle bağlanırlar [18-20]. Oreksin A iki tip reseptöre (oreksin reseptör 1 ve 2) de eşit afiniteyle bağlanır [21]. Oreksin B tercihen oreksin reseptör 2'ye (OX2R) bağlanır [21]. Oreksin reseptör 1 (OX1R) daha çok arousalla (uyanma reaksiyonuyla) ilişkiliyken, OX2R ise daha çok uyanıklığı destekler[21]. OX1R esas olarak LC'ta, OX2R ise TMN'ta eksprese edilir [22, 23]. RN ve VTA bölgeleri hem OX1R hem de OX2R içerirler [19].

RN, LC ve spinal korda olan oreksin projeksiyonları aracılığıyla motor fonksiyonlar ve kas tonusu regülasyonu etkilenir. Oreksin nöronlarının motor aktiviteyle birlikte olan uyanıklık sırasında aktif ancak, motor aktivitenin olmadığı uyanıklıkta ise sessiz olduğu gösterilmiştir [24]. Başka bir çalışmada

ise sıçanlarda uzun süreli immobilizasyon sonrası beyin omurilik sıvısındaki (BOS) oreksin A seviyesinin azaldığı, kısa süreli zorlu aktivite sonrası ise arttığı belirtilmiştir [25].

Öfkelenme veya kahkaha atma gibi güçlü emosyonel-duygusal uyaranlarla oreksin nöronları aktiftir; bu nedenle oreksin nöronlarının kaybı narkolepsi veya katapleksi ile sonuçlanır. Kuvvetli duyguların, beyin sapındaki motor kontrol sistemini etkileyerek kas güçsüzlüğünü tetiklemesi, bu süreçte beyin sapındaki motor kontrol sisteminin destabilize olduğunu düşündürür [26, 27]. Bunu destekler şekilde sağlıklı bireylerde kuvvetli emosyonel uyaranlarla oreksin salınımının arttığı, ancak narkoleptiklerde katapleksi atağı sırasında, oreksin eksikliği ile ilişkili olabilecek anormal amigdala fonksiyonunun söz konusu olduğu düşünülmektedir [28].

Santral sinir sistemi dışında sistemik olarak da oreksinin aktif rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin oreksinin otonom fonksiyonları üzerine etkisi vardır [29, 30]. Sıçanlara intraserebroventriküler yolla verilen oreksin A ve B'nin ortalama arteriyel kan basıncını, kalp atımını, renal sempatik sinir aktivitesini ve plazma katekolaminlerini artırdığı tespit edilmiştir [31]. Başka bir çalışmada sıçanlarda Broca'nın diagonal bandına yapılan oreksin enjeksiyonları sempatik ve hipertermik reaksiyonları artırdığı gösterilmiştir [32]. Ayrıca nöroendokrin fonksiyonların da oreksinden etkilendiği gösterilmiştir. Sıçanlara intraserebroventriküler yolla oreksin verilmesiyle prolaktin ve büyüme hormonu seviyesinde azalma, kortikosteroidler ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerinde artış gözlenmiştir [7, 33]. Bununla bağlı olabilecek şekilde, beslenme davranışı ile oreksin sistemi ilişkisi sıçanlarda intraserebroventriküler yolla verilen oreksin sonrası doz bağımlı olarak besin alımında artış ile ortaya konmuştur [1]. Bunun yanısıra, oreksinin hipotalamusun arkuat nukleusundaki nöropeptid Y nöronları üzerinde etkisi olduğu da düşünülmektedir. Böylece açlık ve enerji dengesi arasındaki bütünlüğü de etkilemesi söz konusudur [34-37]. Oreksin nöronları ghrelin, leptin ve glukoz gibi periferik metabolik moleküller tarafından da kontrol edilir, böylece oreksin nöronları enerji homeostazı ve vijilans durumu arasında bir denge sağlıyor olabilir [38]. Öte yandan vijilans ile ilişkisini vurgulayacak

şekilde suprakiazmatik nukleustan, hipotalamik oreksinin nöronlarına doğrudan anatomik projeksiyon varlığı, oreksinin sirkadiyan ritim ile kontrol edilebildiğini de düşündürmektedir [39].

Aktif oreksinerjik nöronlar osilatuar, fazik ve tonik ateşleme özellikleri gösterirler [40, 41] (Şekil 2.2). Osilatuar aktivite sirkadiyan olarak kontrol edilir ve sayısız uyku dışındaki fonksiyonlarla ilişkilidir [41]. Fazik aktivite oreksinerjik nöronal ateşleme “burst”leri (patlamaları) ile olan arousalları modüle eder [21, 41]. Tonik aktivite ise ani olarak uykuya dalma ile sonuçlanan uyarıları engelleyerek bilincin korunmasını, uyanıklığı sağlar [42].

Oreksinerjik tonus uyanıklıkta en yüksek, yavaş dalga uykusunda hafiftir ve REM uykusunda ise hiç görülmez [40, 43] (Şekil 2.2). REM uykusundaki bu oreksinerjik nöronal sessizlik sadece fazik “burst” aktivitesi sonrası olan uyanıklığa geçiş ile (arousallar) bölünür [44-47]. Uyanıklıkta, oreksinerjik tonus emosyonel limbik (amigdala) girdi ile daha da artar [40, 43].

Oreksinin rolü; inme, parkinson hastalığı, Alzheimer demansı ve depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklar dışında esas olarak narkolepside vurgulanmaktadır [48-51]. Narkolepsi katapleksi, uyku paralizisi, gün içinde artmış uykululuk, hipnagogik halüsinasyon ve uyanıklıktan REM dönemine anormal geçişlerle karakterize bir santral kaynaklı hipersomnilerdendir [52]. 1999 yılının başlarında narkolepsi hastalarında BOS'ta oreksin konsantrasyonunun az olduğu gösterilmiştir [50]. Bu azalmanın narkolepsi-katapleksi hastalarında dramatik olduğu dikkati çekmiştir [53]. Daha sonra narkolepsi hastalarının lateral hipotalamusunda 85%–95% oreksin nöron kaybı tespit edilmiştir [54]. Ayrıca BOS'ta oreksin seviyesindeki azalma (yaklaşık 90% [55]) narkolepsi-katapleksi (narkolepsi tip 1) için tanı kriterleri arasındadır [56]. Oreksin eksikliğinden kaynaklanan [54, 57-59], narkolepsinin semptom ve patofizyolojisi, oreksinin fizyolojisi ile ilgili dolaylı bilgiler sağlamaktadır.

Oreksinin epilepsi ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Hayvan deneylerinde, oreksin verilmesinin epileptik nöbetleri artırdığına yönelik veriler olsa da bu durumun patofizyolojisi aydınlatılamamıştır [60, 61]. İnsanlarda ise

epilepsi hastalarında BOS'tan ve serumdan oreksinin incelendiği farklı çalışmalar olup çelişkili sonuçlar bulunmuştur [62, 63].

2.2. Arousal Sistem

Bremer tarafından 1930'lu yıllarda kortikal arousal sistem için asendan arousal sistemin gerekli olduğunu, kedilerde yaptığı midkollikuler seviyedeki kesilerle gösterilmiştir [64].

Oreksin nöronlarının projeksiyonları asendan arousal sistemin iki ana komponentine olur [65, 66]. İki, PPT ve LDT çekirdeklerinden gelen kolinerjik nöronların primer olarak talamusu, özellikle de relay çekirdek (ventroposterior kompleks veya mediodorsal çekirdek) ve retiküler çekirdeği innerve etmesidir. Sonrasında GABA içeren nöronlardan oluşan retiküler çekirdek talamusa geri projekte olarak talamusu inhibe eder. Arousal sistem retiküler çekirdeği inhibe ederek talamokortikal iletimin yolunu açar.

İkinci yolak, monoaminerjik nöronları içeren noradrenerjik LC, serotonerjik RN, glutamaerjik parabrakial çekirdek, dopaminerjik periakvaduktal gri madde ve histaminerjik TMN'tur. Bu bölgelerdeki nöronlar lateral hipotalamus, bazal önbeyin ve serebral korteksi uyarır. Ayrıca, lateral hipotalamusta oreksinerjik ve glutamaerjik nöronlar ile bazal önbeyindeki kolinerjik ve GABAerjik nöronlar serebral kortekse projekte olarak bu yolağa katkı sağlar. Tüm bu yolakların amacı serebral korteksi aktive etmektir.

2.3. Uyku

Uykunun başlatılabilmesi için önce ventrolateral preoptik çekirdekten (VLPO) GABAerjik uyarımla asendan arousal sistemin inhibe olması gerekir. VLPO'daki nöronlar inhibitor nöropeptidler olan GABA ve galanin içerir ve arousal sistemin birçok bileşenini innerve ederler [65, 66]. Bu nöronlar uyku sırasında aktiftir ve bu bölgenin hasarında uyku miktarı önemli ölçüde azalır [67, 68] (Şekil 2.2).

Median preoptik çekirdekteki diğer nöronlar da uyku sırasında aktiftir [69, 70]. Bu nöronlar GABAerjik olup galanin içermezler. Hayvanlarda uyku yoksunluğu sırasında median preoptik nöronlar aktif olup VLPO'daki nöronlar

hayvanlar uykuya dalana kadar aktifleşmez [69]. Median preoptik nöronların, birikmiş uyku ihtiyacını gösteren hücre dışı adenosin oluşumu gibi sinyallere yanıt verdiği düşünülür ve kısmen VLPO'daki nöronları aktive ederek çalışabilir.

GABA'nın yanısıra melanin konsantre edici hormon (MCH) içeren diğer hipotalamik nöronlar da uykuda en aktif haldedir [71].

LC ve TMN sırasıyla OX1R ve OX2R bakımından zengindir [21]. Bu bölgelerden salınan GABA, noradrenalin, dopamin ve serotonin negatif feedback yapar [40].

2.4. Uyku-Uyanıklık Regülasyonunda " Tahteravalli (Flip-flop Switch)"

Modeli

VLPO alandan gelen GABAerjik inputlar TMN'yi inhibe eder [72]. Bunun yanında, hücre gövdeleri lateral hipotalamusta daha diffüz halde dağılan liflerden de TMN'ye inhibitör girdi vardır (genişletilmiş VLPO) [72]. GABA'ya ek olarak bu nöronlar inhibitor bir peptid olan galanin de içerir [73]. Ayrıca, RN ve LC gibi diğer monoaminerjik çekirdeklere de inhibitor etki vardır. Böylece, bu monoaminerjik aminlerin uyanıklık etkisini inhibe edilerek, VLPO tarafından uykunun başlatılması sağlanır. Buna alternatif olarak aynı monoaminerjik hücre grupları VLPO'ya efferent gönderir. Bunlar içinde dorsolateral hipotalamusun oreksin içeren hücrelerinden çıkan girdiler de vardır. Bu resiprokal inervasyon uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolünü ayarlar.

Bunlara ek olarak, adenosin gibi somnojenler de VLPO'daki aktiviteyi artırarak uykuya girişi sağlar ve uyku-uyanıklık kontrolünde daha fazla düzenleyici girdiye izin verir [74-77]. VLPO nöronlarının ateşlemesi arttığında uyku hızlıca derinleşir. Artan ateşleme arousal merkezlerde inhibisyona neden olur, böylece daha az bölünen bir derin uykuya izin verilir.

Diğer taraftan, uyanıklık, VLPO'da inhibisyona neden olur ve tam uyanıklık durumu sağlanarak kognitif yeteneklerin azalmasına engel olunur.

Her iki yolak da birbirini inhibe edince "flip-flop switch" denilen durum ortaya çıkar [78]. Bu modelde bir taraf güçlenince diğer tarafı baskılar böylece,

sistem kendini stabilize halde tutar [65, 66, 78]. Bu model sayesinde uyku-uyanıklık geçişleri saniyeler-dakikalar sürer [65, 79].

2.5. Uyanıklık ve Uyku Evreleri

Uyku başladıktan sonra, bu sefer REM/NREM döngüsü için bir tahteravalli modeli devreye girer [80].

VLPO nöronları ateşlendiği zaman uyku derinleşir. NREM uykusu sırasında gabaerjik lateral pontin tegmentum nöronları, REM-on nöronları disihibe ettiğinde bir geçiş gerçekleşir. Talamusa asetilkolin salınarak kortikal desenkronizasyon meydana gelir [81, 82]. TMN, RN ve LC'deki aminerjik nöronlar sessiz hale gelirler [83].

Ponsun üst kısmındaki nöronlar REM uyku durumunu oluşturur [80, 84]. Diğer nörotransmitterlerin aktif olduğu uyanıklıktan farklı olarak, REM uykusu asetilkolin ilişkili durumdur [10].

REM uykusunun klinik bulguları, pontin ve ortabeyin retiküler formasyondaki, sublaterale dorsal alanı (SLD) içeren farklı hücre grupları tarafından kontrol altındadır. Bu hücre grupları nöronları efektördür [85] ve NREM sırasında sessizdir. REM uykusunun ilk belirtisinden (ponto-genikülo-okspital dalgalar) 30-60 saniye önce depolarize olmaya başlarlar. Sonrasında pontin ve ortabeyin retiküler formasyonda nöronal depolarizasyon olur ve bu hücre gruplarında aksiyon potansiyeli meydana gelir. Aksiyon potansiyelleri artar, REM uykusu başlar ve bu yüksek ateşleme REM uykusu boyunca korunur.

SLD nöronları, GABAerjik ve glisinerjik nöronlarla sinaps yapan ventrolateral medulla ve spinal korda projekte olur böylece, REM uykusunun yaygın kas atonisine sebep olur.

Medial medulla, LC ve kırmızı çekirdekten uyarıcı çıkışı azaltarak motor nöronları daha da inhibe eder [86, 87]. SLD lezyonları atonisiz REM'e yol açar [88].

Uyanıklık, REM ve NREM evrelerinin EEG (elektensefalografi), göz hareketleri ve kas aktivitesiyle ilgili karakteristik özellikleri vardır. Gözler kapalı uyanıklık durumunda EEG'de parietookspital bölgelerde daha belirgin olmak

üzere 8-12 Hertz (Hz) frekansında, $<50 \mu\text{V}$ (mikrovolt) amplitüdünde alfa aktivitesi gözlenir. Alfa ritmi dikkat, mental aktivite veya göz açmayla atenüe veya bloke olur. Göz hareketleri amaçlı ve konjugedir, kas aktivitesi değişken olmakla birlikte mutlaka vardır.

Uykululuk halinin erken döneminde EEG'de alfa dalgalarının yerini teta dalgaları (4–7 Hz) alır. Uykululuk hali derinleştikçe yavaş aktivite artarak teta-delta dalgaları (0,5-4 Hz) arasında geçişler izlenir. Derin uykululuk halinin belirtisi verteks keskinlerinin görülmesidir. Yavaş göz hareketleri ve orta derecede eleve kas tonusu EEG ritminin yavaşlamasına eşlik eder.

Uyku NREM2 ile kesin olarak başlar. Bu evre 12-14 Hz frekansında, artan ve azalan amplitüdle 0,5-2 saniye süreli uyku içcikleri ile karakterizedir. Uyku içciklerinin talamusun retiküler nükleus jeneratörlerinden kaynaklandığına inanılır, beyinsapı nükleusu olarak görünmeye başlar, özellikle kolinerjik nöronların ateşleme oranını azaltır [89].

NREM evre 2'nin diğer bir karakteristik bulgusu K kompleksidir. Bunlar arousal uyaranlara karşı uyarılmış kortikal yanıtlardır. K kompleksi minimum 0,5 saniye olup keskin bir negatif dalgayı izleyen daha yavaş bir pozitif dalgadan oluşur. Yavaş göz hareketleri uyku içcikleri ve K kompleksi sonrası çok kısa süreliğine meydana gelir ve EMG'de (elektromiyelografi) kas tonusunun persistansı görülür [90].

Derin uyku, diğer bir adıyla yavaş dalga uykusu, NREM evre 3'tür. Ritim en yavaş frekansta olup amplitüd $>75\mu\text{V}$. Göz hareketleri izlenmez. EMG'de kas tonusu olmakla birlikte NREM evre 1 ve 2'den daha azdır. EEG'nin genel paterni, yüksek voltajlı senkron yavaş dalga aktivitesidir.

REM uykusu, veya paradoksik uyku, EEG'nin daha yüksek bir frekans ritmine hızlı bir geçişle görüldüğü üzere kortikal aktivasyon zamanını temsil eder. EEG'de hızlı, düşük voltajlı, irregüler aktivite izlenir. Spinal ve beyin sapı nöronlarına glisin salınımıyla motor nöronlar inhibe edilerek diyafram ve ekstra okuler göz kasları hariç iskelet kaslarında tonus kaybı vardır.

2.6. Oreksinin Uyku ve Uyanıklıktaki Yeri

Hipotalamus monoaminerjik ve kolinerjik beyin sapı çekirdeklerinden yoğun girdi alır. Oreksin nöronları glutamat tarafından aktive edilir, bu da hipotalamusun çevre hücrelerindeki glutamat miktarını artırarak oreksinin nöronlarının ateşlenmesini sürdürmek için pozitif bir geri besleme sistemi oluşturur.

Oreksin nöronları en çok uyanıklıkta özellikle de artmış psikomotor aktivite sırasında aktiftir. Bu aktivite, NREM ve REM uyku sırasında belirgin derecede azalır [83]. Fare ve sıçanlarda oreksinin intraserebroventriküler enjeksiyonu sonrası uyanıklığın arttığı, hem REM hem de NREM uykusunun baskılandığı gösterilmiştir [17, 91].

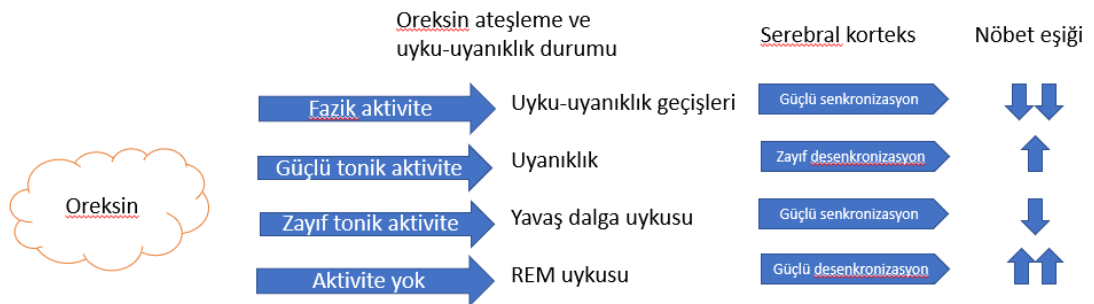
Oreksinin iki tip reseptörü olan OX1R ve OX2R, uyku ve bileşenlerinin modülasyonu açısından farklı işlevler yerine getirir. Her ikisi de eksitator yanıtla aracılık etmesine rağmen, OX1R spesifik G proteinlerine bağlanırken, OX2R spesifik ve nonspesifik proteince bağlanır. OX1R'in uyku ve uyanıklık epizodlarının sağlanmasından sorumlu olduğu, OX2R'nin ise uyanırken iskelet kasları tonusunun sağlanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir [92]. Oreksin eksikliğinin, artmış sayıdaki uyku-uyanıklık ve REM-uyanıklık geçişlerine sebep olarak uyku durumunun instabilitesine neden olduğuna inanılmaktadır. Akut intraserebroventriküler yolla verilen oreksin A sayesinde uyanıklığın artması, uykunun baskılanması ve katapleksi ataklarının inhibe edilmesi narkolepsili hayvan modellerinde gösterilmiştir [93].

Oreksin sistem defekti narkolepsi ile sonuçlandığından bu sistemin en büyük rolünün uyanıklık durumunu sağlamak ve REM'e girişi baskılamak olduğunu düşündürmektedir. Oreksin nöronları asendan retiküler aktive edici sistemin beyin sapındaki çeşitli yapılarına projekte olurlar. LC'un noredrenerjik nöronları, RN'un serotonerjik nöronları ve TMN'nin histaminerjik nöronları REM-off hücreler olarak da adlandırılır. Her bir gruptaki bu nöronlar uyanıklıkta en aktifken, yavaş dalga uykusunda yavaşlar, REM'de ise en az aktif haldedir [73, 78]. Bu yapıların her biri önbeyindeki çeşitli hedeflere projeksiyonlar gönderir ve bunların ateşlenmesi kortikal arousalu uyarır. Bu aminerjik nöron gruplarının aktivite durumu, uyanıklığı REM'den ayıran özelliklerden biridir.

Buna ek olarak, oreksin nöronları arousal ile ilgili diğer beyin yapılarına projekte olur. Oreksinler OX2R aracılığıyla bazal ön beyinin kolinerjik nöronlarını uyarır. Bu kolinerjik nöronların uyarılmasıyla uyanıklık durumu ve REM EEG'sinde desenkronizasyona neden olan kortikal asetilkolin üretilir [94]. Bazal önbeyine oreksinlerin direkt infüzyonu uyanıklığı dramatik bir şekilde artırır [95-97].

Uyku yoksunluğu interiktal epileptiform aktivitelerinin gösterilmesi için bağımsız bir aktivatördür [98]. Uyku yoksunluğunun ayrıca daha önceden nöbet öyküsü olmayanlarda da klinik nöbete yol açabildiği bilinmektedir [99-101]. Hayvanlarda uyku yoksunluğu sırasında median preoptik nöronlar aktiveyken, VLPO nöronları hayvan uyuyakalana kadar aktivasyon göstermezler [69]. Ayrıca, REM uyku yoksunluğu BOS'ta oreksin A seviyesini artırır [102].

Bu karmaşık uyku-uyanıklık mekanizmaları içinde, basitçe, oreksinerjik nöronlar tonik olarak REM uykusunu baskırlarlar [42]. Oreksinerjik tonus kaybolduğunda ise güçlü uyanıklık durumu ve hafif yavaş dalga uykusu sağlanamaz, aktif REM uyku supresyonu da kaybolur. Bu durum REM uyku başlangıcıyla sonuçlanır. Bu durum, oreksinerjik nöron kaybıyla karakterize narkolepsi tip 1'in klinik temelini oluşturur [42] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Oreksinin uyku-uyanıklık ve nöbet eşğine etkisi

2.7. Oreksinin Diurnal Salınımı

Daha önce bahsedildiği üzere aktif uyanıklık durumunda oreksin aktivitesi en yüksek seviyededir. Bu durumu insanlarda da doğrulamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 8 sağlıklı erkekte 1-2 hafta arayla saat 5 ve 17.00'de lomber BOS'tan oreksin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Uyku periodu

sırasında (05.00) alınan oreksin A düzeyi REM uykusunun toplam uykuya yüzdesiyle beklendiği üzere negatif ilişki gösterilmiştir. Uyanık, aktif saat olan 17.00'da yüksek olması beklenirken aksine 05.00'te uykuda bakılan oreksin düzeyi % 4 daha yüksek ölçülmüştür, ancak uykunun evresi rapor edilmemiştir [103]. Bir başka çalışmada da 14 sağlıklı insanın BOS oreksin A konsantrasyonuna bakıldığında, uyku durumu değerlendirilmemekle birlikte gece zamanı (23.00-6.00) ölçülen seviye, gündüzdekinden (11.00-18.00) daha yüksek bulunmuştur [51].

Benzer şekilde diurnal sincap maymunlarında, sisterna magnadan alınan BOS'ta oreksin seviyesinin uyanıklık periyodunda en yüksek seviyesindeyken, uyku periyodu sırasında en düşük seviyede ölçüldüğü rapor edilmiştir [104]. Sıçanlarda hipotalamustan alınan ekstraselüler örneklerde de oreksin seviyesinde 24 saatlik güçlü bir dalgalanma tespit edilmiştir. Aktif fazda (karanlık period) oreksin yükselirken dinlenme fazında (aydınlık period) azaldığı görülmüştür. Periodlar sırasında uyanıklık veya uyku miktarı ile oreksin seviyesi arasında korelasyon bulunmamıştır. Uyku yoksunluğu sırasındaki zorunlu uyanık periodda da oreksin seviyesinin yükseldiği izlenmiştir [105].

Fizyolojik olarak, sirkadiyan uyarılabilirliğin en yüksek olduğu dönemde oreksin A aktivitesi de zirve yapar [105, 106]. Daha önce de belirtildiği üzere oreksin A nöronal aktivitesi nokturnal spontan uyanmalarda da artmıştır [107].

Oreksin A'nın basit difüzyonla kan-beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir [108]. Ancak hem hayvan hem insanlarda kan oreksin seviyelerinin diurnal değişimine yönelik bir bilgi mevcut değildir.

2.8. Uyku ve Epilepsi İlişkisi

Uyku ve epilepsi arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu ilişki ilk defa 1929'da gösterilmiştir. Nokturnal nöbetlerde zamansal açıdan iki tepe dönem vardır. Bunlardan birincisi, uykuya başladıktan iki saat sonra ve ikincisi sabaha karşı 04-05.00 saatleri arasındadır. Ayrıca gündüz olan nöbetlerin çoğunun uandıktan sonra bir saat içinde olduğu gözlenmiştir (Langdon-Down and Brain, 1929). İnteriktal epileptiform aktivitenin uykuyla ilişkisi ise ilk defa

1947'de Gibbs ve Gibbs tarafından ortaya koyulmuştur. Uykunun hastalarda hem fokal hem de jeneralize nöbetleri artırdığı bildirilmiştir [109-111].

Uykunun epilepsideki yeri kıymetli olduğu kadar uyku yoksunluğu da rutin EEG uygulamaları için vazgeçilmez bir yöntemdir. Böylece rutin EEG kaydında uyku sağlanarak interiktal epileptiform aktivite tespiti için bağımsız bir aktivatör olarak kullanılır [98].

Uyanıklıkla karşılaştırıldığında, NREM uykusundaki dikenler daha yüksek amplitüdü, daha uzun süreli, daha az keskin görülürken; REM uykusundaki dikenler daha düşük amplitüdü, daha kısa süreli ve daha keskindir [112].

Jeneralize tonik klonik nöbetlerin uyku ile ilişkisini ortaya koyan ilk sistematik çalışmalar Janz tarafından yapılmıştır [113]. İdyopatik jeneralize epilepsili hastaların çoğunluğu sadece uykuda nöbet geçirirken yaklaşık 20 %'sinin hem uyku hem de uyanıklıkta nöbet geçirdiğini belirtmiştir [113]. Uykuyla ilişkili nöbetlerde ise nöbet zamanının 2 kez zirve yaptığını belirtip 21-23.00 ve 03-05.00 saatlerini tespit etmiştir [113].

Yine, jeneralize epilepsi grubunda, juvenil miyoklonik epilepsi hastalarında nöbetler tipik olarak uyanmayı takiben ilk 1-2 saat içinde görülür [114].

Absans tipi nöbetleri olan hastalarda da interiktal epileptik aktivite en çok uykunun birinci siklusunda görülür [115]. Farklı bir jeneralize epilepsi grubu olarak kabul edilen West sendromunda da EEG anormalliğinin NREM uykusunda arttığı, hipsaritmi paterninin sadece uykuda görüldüğü rapor edilmiştir [116].

Öte yandan fokal epilepsilerden, çocukluk çağıının benign fokal epilepsisinde hastaların çoğunda nöbetler uykunun ilk 2 saatinde görülür [117].

Frontal lob epilepsisinde de nöbetler çoğunlukla uykuda meydana gelir.

Erişkin dönemde en sık görülen temporal lob epilepsisinde ise NREM uykuda interiktal epileptiform aktivitelerin arttığı, REM uykusunda azaldığı bilinmektedir. NREM evre 2 ve 3'te epileptiform aktiviteler en yüksek seviyeye ulaşır [118-120]. Yine bilateral tonik klonik nöbete dönüşen temporal lob başlangıçlı nöbetler daha çok uykuda gelişme eğilimindedir [121].

2.9. Oreksin ve Epilepsi İlişkisi

İnsanlarda nöbetler ve interiktal epileptiform deşarjlar en az REM uyku döneminde görülür [122, 123]. REM uykusundaki kortikal desenkronizasyon, nöbetlerin baskılanmasına neden olur [124-126]. Yukarıda oreksinin bahsedilen özelliklerinden yola çıkarak, REM uykusundaki oreksinerjik aktivite yokluğunun interiktal epileptiform deşarjlara ve nöbetlere karşı koruyucu olduğu da tartışılmaktadır [3]. Oreksinerjik aktivitenin olduğu uyanıklık, yavaş dalga uykusu veya arousalda, REM uykusuna göre daha çok kortikal senkronizasyon görülmesi nöbetlere yatkınlık yaratabilir [3] (Şekil 2.2).

Hayvan modellerinde oreksin verilmesi sonrası epileptik nöbetlerin arttığı da tespit edilmiştir [60, 61]. Penisilin ile indüklenen nöbeti olan sıçanlara intrakortikal olarak ayrı ayrı oreksin A ve oreksin B verilmiştir. Kontrol gruplarına göre nöbet sırasındaki diken sayısının, amplitüdünün ve EEG’de güç analizinin arttığı görülmüştür [61]. Başka bir çalışmada ise sıçanların primer motor alanlarına intrakortikal olarak ayrı ayrı oreksin A ve B enjekte edilmiştir. Her iki grupta da total EEG güç analizi artmışken oreksin A alan sıçanlarda kontraksiyonlar daha şiddetli bulunmuştur [60]. Böylece oreksin A’nın B’den daha potent olduğu tekrar gösterilmiştir [127].

İnsanlarda ise oreksinin epileptogeneze etkisiyle ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı ve tartışmalıdır [62, 63]. Çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 14 parasomni, 25 epilepsi (çalışma süresince nöbetsiz), 10 tane de çalışma sırasında nöbeti olan epilepsi hastasında oreksin düzeyleri incelenmiştir. Polisomnografi uygulamadan önce, 2,5 saatlik uykuda veya nöbet olursa nöbetten 30dk sonra olacak şekilde serum örnekleri alınmıştır. Bilinen epilepsisi olan ancak çalışma sırasında nöbet geçirmeyen hastaların serum oreksin düzeyleri parasomnisi olan çocuklardan anlamlı olarak düşük ölçülmüştür. Ayrıca nöbet geçiren epilepsi hastalarının ise serum oreksin seviyeleri daha yüksek seviyede saptanmıştır [62].

Bir başka çalışmada jeneralize tonik klonik nöbet geçiren 21 hastanın nöbet sonrası 48 saat içinde alınan BOS oreksin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunmuş. En düşük oreksin seviyesi ise tekrarlayan nöbet geçiren hasta grubunda saptanmıştır. Bu sonuçlarla oreksin

A eksikliğinin repetitif jeneralize tonik klonik nöbetler ve status epileptikusun karmaşık patofizyolojisine katıldığını ve nöbet sonrası somnolens ile ilişkili olabileceği yorumuna varılmıştır [63].

Oreksinin epileptogenezde tam olarak anlaşılamayan fonksiyonu belirlendiği takdirde antiepileptik tedavi çalışmalarına da yn verecektir. Biz de bu çalışmamızda oreksinin uyku ve uyanıklıkta ortaya çıkan nöbetlerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (GO18/213, 15/5/2018) ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın vaka grubuna, Aralık 2018 – Ocak 2020 tarihleri arasında üniversitemizde ilaca dirençli fokal epilepsi tanısıyla uzun süreli Video EEG Monitorizasyon Ünitesi'ne (VEMÜ) yatan ve Polisomnografi - EEG kaydı yapılan, izlemi sırasında uykuda fokal veya jeneralize nöbet geçiren ve çalışmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllüler çalışmaya davet edilmiştir. Standardize kabul edilmiş, uyku bozukluğu sorgulama kriterleri (Epworth uykululuk derecelendirmesi, Berlin uykuda solunum bozukluğu anketi, Stanford uyku bozukluğu anketi) esasına dayanarak uykuda solunum bozukluğu, periyodik bacak hareketleri, narkolepsi-hipersomni, insomni, parasomni gibi primer uyku bozukluğu olan; gece uyku parçalanmasına neden olabilecek ağır kardiyovasküler, göğüs hastalıkları, epilepsi dışında nörolojik hastalıkları ve polisomnografik olarak saptanan primer uyku bozukluğu olan ve EEG ile birlikte polisomnografi kaydı olmayan, orta-ağır derecede endokrin-metabolizma bozukluğu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler

Çalışma hastalarında klinik izlem sırasında yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonucunda elde edilen şu veriler kayıt edilmiştir:

- Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık
- Devamlı kullanılan ilaçlar
- Dominant el bilgisi
- Hastalık ilişkili bilgiler: tekrarlayan nöbetlerin başlangıç yaşı, epilepsi ile geçen süre (epilepsi süresi), nöbet sıklığı ve süresi, status epileptikus varlığı
- Antropometrik Ölçümler: Boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi(VKİ)

- Uykuda nöbet varlığı
- Epilepsi risk faktörleri (intrauterin dönem ve doğum ile ilişkili komplikasyonlar, kafa travması, geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu, febril konvülzyon hikayesi, ailede epilepsi öyküsü)
- Nöbet uykusu sırasında ise nöbetin gerçekleştiği uyku evresi
- Hastaların MRG (manyetik rezonans görüntüleme) bulgularına göre lezyon lateralizasyonu, lokalizasyonu, tipi ve varsa PET (pozitron emisyon tomografi) bulguları
- Kan alınan nöbetlerle ilgili olarak nöbetin saati, nöbet tipi, aura varlığı, postiktal dönemde kan örneği alınan nöbetin klinik ve elektrofizyolojik özellikleri, postiktal süreç bilgileri (uyku, konfüzyon, afazi vb.)
- Epworth uykululuk derecelendirmesi, Berlin uykuda solunum bozukluğu anketi, Stanford uyku bozukluğu anketi
- Serum örneklerinde oreksin A düzeyi

3.2.1. Hasta Alımı Kriterleri

Hastalara Epworth uykululuk ölçeği, Berlin uykuda solunum bozukluğu anketi ve Stanford uyku bozukluğu anketi uygulanarak primer uyku bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini gösteren bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşmakla birlikte sorular hasta tarafından cevaplandırılarak 0-3 arasında puan verilir. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uykululuğunu gösterir [128].

Berlin Uykuda Solunum Bozukluğu Anketi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi

içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa obstrüktif uyku apnesi sendromu riski yüksek kabul edilmektedir [129].

Stanford Uyku Bozukluğu Anketi

Stanford uykululuk ölçeği ise gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan bir ankettir. Gündüz uykululuk hali en hafif 1 ve en ağır 7 olmak üzere derecelendirilmiştir [130].

3.2.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Nöbet Sınıflaması ve Semiyolojinin Değerlendirilmesi

2017 nöbet-epilepsi sınıflandırmasına göre üçe ayırarak fokal başlangıç, jeneralize başlangıç ve bilinmeyen olarak gruplandırılmıştır [131].

EEG Bulgularının Değerlendirilmesi

Her hasta VEMÜ'de 32 kanallı EEG sisteminde (Grass-Telefactor, Xltek) 3-10 gün arası yatırıldı. Standart 10-20 Sistemi'ne göre T1 ve T2 skalp elektrotları yerleştirildi [132]. Monitorizasyon sırasında antiepileptik ilaçların azaltımıyla ilgili olarak hastaya ve aldığı ilaçlara göre bir prosedür izlendi.

İnteriktal EEG örneklerindeki interiktal epileptiform deşarjların yerleşimi ve frekansı değerlendirildi. İnteriktal epileptiform deşarjlar bir temporal lobda %70'in üzerinde görüldüğünde unilateral olarak tanımlandı. Nöbetler, arka plan frekanslarından net bir değişikliği temsil eden ve frekans ve genlikte gelişen bir EEG paterni ile tanımlandı. İktal EEG paterninin lokalize ettiği lob ve paternin kendisi kaydedildi.

İnteriktal bulguların lokalizasyonu (epileptiform deşarjların maksimum negativitesi) Uluslararası 10-20 Sistemi'ne göre gruplandırıldı [132]: – (1) mezial temporal orijin (T1-T2);(2) orta ve posterior temporal orijin (T3-T4, T5-T6); (3)ekstratemporal orijin (diğer elektrotlar); 4) belirsiz orijin.

Uyku Evrelerinin Değerlendirilmesi

Gece kayıtlarında polisomnografi için gerekli elektrotlar (göz, çene, bacak), abdomen-göğüs kemeri, nasal kanül, termistör yerleştirilmiştir. AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) 2007'de yaptığı revize kriterlere göre standardize edilen görsel uyku analizi ve manuel skora sistemi ile yapılmıştır. EEG kaydı uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre yapılmakta olup kayıtlama işlemi 10mm/sn hızla yapılmakta ve 30 saniyelik epoklarla değerlendirilmiştir.

Uyanıklık Evresi

Bir epogun %50'den fazlası alfa aktivitesinden meydana geldiğinde uyanıklık evresidir. Gözlerin açık veya kapalı olmasına göre alfa veya beta aktivitesi predominansı görülür. Gözler kapalı olduğunda alfa aktivitesi baskındır. Çene elektrodunda yüksek amplitüdü kas kontraksiyonları ve kas artefaktı görülür. Göz elektrotlarında ise göz kırpma ve hızlı göz hareketleri görülür.

NREM 1 (N1)

Hafif/ yüzeysel uyku evresi olarak da adlandırılır. Uyanıklık evresini takiben meydana gelir. EEG paterni düşük voltaj ve hızlı EEG aktivitesi ile karakterizedir. N1 evrenin sonuna doğru verteks keskinleri görülebilir. Verteks keskinleri negatif keskin yüzey ve bunu takiben pozitif keskin bileşeni olup Cz elektrodunda maksimumdur. Arousallar 3 saniye süren (15 saniyeden kısa) aktivite paroksizmleridir. Arousal meydana gelirse ve alfa aktivitesi %50'nin üzerinde olursa epok uyanıklılık evresi olarak tanımlanır. Yaşla birlikte N1 evresinin süresi artar.

NREM 2 (N2)

Ara uyku evresi olup erişkinlerde PSG kaydının çoğunu (neredeyse %50) oluşturur. N1 evresini takip eder ve başlangıçta yaklaşık 20 dakika sürer. Predominant olarak teta (4-7 Hz) ile karakterize olup zaman zaman hızlı

aktivite patlamaları olabilir. EEG'de minimal alfa aktivitesi görülebilir. Amplitüd N1'dekinden daha yüksek olabilir. Delta aktivitesi epokta %20'den azdır.

K kompleksi ve uyku içcikleri tipik olarak ilk defa N2'de görülür. K kompleksi keskin, monofazik veya polifazik yavaş dalgalar ile keskin bir negatif defleksiyon ve ardından daha yavaş bir pozitif defleksiyondan oluşur. K kompleksi en az 0,5 saniye sürelidir. Predominant olarak santral vertekste bulunur. Uyku içcikleri yokluğunda dahi K kompleksinin varlığında epok N2 olarak skorlanır.

Uyku içcikleri santral verteks bölgede, en az 0,5 saniye süreli 12-14 Hz sinusoidal EEG aktivitesi ile karakterizedir. K kompleksi takiben olabilir.

N2'den olan arousal alfa aktivitesi yüzdesine göre N1 veya uyanıklılık evresi olarak adlandırılabilir. Alfa aktivitesi %50'nin üzerinde ise uyanıklılık, altında ise N1 evresi olarak skorlanır.

NREM 3 (N3)

Derin uyku, yavaş dalga uykusu veya delta uykusu olarak da isimlendirilir. Yüksek amplitüdü yavaş dalgalarla karakterizedir. Kas tonusu belirgin olarak azalmıştır. Arousal için en yüksek eşik bu evrededir. Hem K kompleksi hem de uyku içciği görülebilir.

REM

Paradoksal uyku veya aktif uyku olarak da isimlendirilir. Erişkinlerde uyku başlangıcından 90-120 dakika sonra meydana gelir. İlk REM periyodu daha kısa olup, ilerleyen saatlerde daha uzun süreli olur. Uykunun %20-25'ini oluşturur. Düşük amplitüdü, araya alfa dalgalarının da karıştığı teta dalgalarından oluşur, uyanıklıktan 1-2 Hz daha yavaştır. Göz elektrotlarında belirgin göz hareketi patlamaları vardır. Çene elektrodunda kas aktivitesi izlenmez.

3.2.3. Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllüere ilişkin aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet
- Bilinen hastalıklar ve kullanılan ilaçlar
- Boy, vücut ağırlığı (hastanın beyanına dayalı), VKİ
- Bazal gece kanı, uykudan 2 saat önce ve bazal sabah kanı ise uyandıktan sonraki 1 saat içinde alındı.

3.2.4. Oreksin Tayini

Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Hasta grubunda uyku ve uyanıklıktaki nöbet bittikten 20-30 dakika sonrasında bir adet sarı renkli biyokimya tüpüne 4-5cc kadar kan alındı. Hastaların yatışı yapıldığı gün akşam uyumadan 2 saat öncesinde ve sabah uyandıktan 20-30dk içinde olmak üzere toplam iki kez nöbetsiz olduğu bazal kanlar alındı. Hastalar nöbet geçirdiği taktirde uykudayken ve uyanırken geçirdiği nöbetlerde yine kan örneği alındı. Hastalar ve control grubundan alınan örnekler +4°C derecede bir gece boyunca veya oda sıcaklığında 60 dakikaya kadar vertikal pozisyonda saklandı. Ardından 1000 x g devirde 20 dakika santrifüj edildi. Örnekler pastor pipetiyle eppendorflara 0,5'er mililitre paylaştırılarak -80°C derecede saklandı.

Serum Örneklerinin Analizi

Serum örnekleri Abbexa markasının Human Orexin A (HCRT1) ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Kit'i ile ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

ELİSA Yöntemi

ELİSA, sofistike veya pahalı ekipmana gerek olmadan bir analitin saptanması ve kantitatif veya kalitatif analizi için kullanılan hassas ve spesifik bir analitik biyokimya yöntemidir [133-135]. Antikorlar, antijenler, proteinler, glikoproteinler ve hormonlar dahil olmak üzere birçok parametreyi tespit etmek ve ölçmek için kullanılır. ELISA'lar, polistirol plakalarda, proteini çok güçlü bir şekilde bağlamak için kaplanmış 96 kuyucuklu plakalarda gerçekleştirilir. ELISA tipine bağlı olarak, testler bir birincil ve / veya ikincil antikorunu, analit /

antijen, kaplama antikoru / antijen, tampon, yıkama ve substrat / kromojen gerektirir. Birincil antikor, yalnızca ilgili proteine bağlanan spesifik bir antikordur. İkincil antikor; enzimle konjuge olmayan bir birincil antikoru bağlayan ikinci enzimle konjüğe edilmiş bir antikordur [136-138].

Bir ELISA immünoanalizini tamamlamak için dört ana genel adım vardır.

Bu adımlar:

- Kaplama (antijen veya antikor ile)
- Bloklama (tipik olarak sığır serum albümini [BSA] ilavesiyle)
- Yakalama

Okuma

Yukarıdaki dört adımın her biri arasında, bağlanmamış materyali uzaklaştırmak için fosfat tamponlu salin (PBS) ve iyonik olmayan bir deterjan gibi bir tampon kullanılarak plakanın bir "yıkama" vardır. Kuyucuklar, takip edilen spesifik protokole bağlı olarak her yıkama adımı sırasında iki veya daha fazla kez yıkanır.

ELISA protokolünde, genellikle, plakaların kuyucuklarına seri konsantrasyonlarda seyreltme yerleştirilir. Sonuçlar ölçüldükten sonra, seri seyreltme verilerinden standart bir eğri, bir kütle ölçeği kullanılarak x eksenini üzerindeki bir konsantrasyon ve doğrusal bir ölçek kullanılarak y eksenini üzerindeki absorbans ile çizilir [136-138].

Beş ana ELISA türü vardır:

1. Direk ELISA
2. İndirek ELISA
3. Sandviç ELISA
4. Kompetitif ELISA işaretli antikor ile
5. Kompetitif ELISA işaretli antijen ile

Oreksin Düzeyinin Belirlenmesi

Sandviç ELISA, doğrudan ve dolaylı ELISA'nın aksine, plakanın kuyucuklarına kaplanmış bir yakalama antikoru ile başlar. "Sandviç" olarak adlandırılmasının sebebi, antijenler iki antikor katmanı (yakalama ve tespit antikorları) arasında sandviçlenir. Yakalama antikorunun plakalara ilave

edilmesinden sonra plakalar kapatılır ve gece boyunca 4 ° C'de inkübe edilir. Kaplama aşaması tamamlandıktan sonra plakalar PBS ile yıkanır, daha sonra BSA ile tamponlanır / bloke edilir. Tampon yıkamaları en az 1-2 saat oda sıcaklığında gerçekleştirilir. Son olarak, plaka antijenin eklenmesinden önce bir kez daha PBS ile yıkanır [136, 138, 139].

İlgilenilen antijen daha sonra yakalama antikoruna bağlanmak için plakalara eklenir ve 37 ° C'de 90 dakika süreyle inkübe edilir. Plaka yeniden yıkanır ve birincil saptama antikoru daha sonra plakaya eklenir ve oda sıcaklığında 1 ila 2 saat daha sonra bir tampon yıkama ile inkübe edilir. Daha sonra ikincil enzimle konjüge edilmiş antikor eklenir ve 1 ila 2 saat daha inkübe edilir. Plaka yeniden yıkanır ve renk değişikliği üretmek için substrat eklenir. Sandviç ELISA, tüm ELISA tipleri arasında en yüksek hassasiyete sahiptir [136, 138, 139].

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve minimum – maksimum değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

Normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Varsayımlar sağlandığı durumda grup karşılaştırması için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, zaman karşılaştırması için eşli iki örnek T testi ya da tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varsayımların sağlanamadığı durumlarda ise grup karşılaştırması için Mann Whitney u testi, zaman karşılaştırması için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile incelenmiştir. Analizler için IBM SPSS v.23 kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2018 – Ocak 2020 tarihleri arasında ilaca dirençli epilepsi nedeniyle üniversitemiz VEMÜ’de yatan, çalışmayı kabul eden ve nöbet geçiren 40 hasta dahil edildi. Sağlıklı gönüllülerden kontrol grubu olarak çalışmaya katılanların sayısı 37 idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $30,82 \pm 9,18$ (19-58), kontrol grubunun ise $30,16 \pm 6,13$ (24-55) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0,963$). Hasta grubunun 9’u (%22,5) kadın iken, kontrol grubunun 26’sı (%70,27) kadındı (Şekil 4.1).

Hasta grubunun 6’sının (%15) dominant eli sol iken, 1 kişi her iki elini de dominant olarak kullanabiliyordu.

Hasta grubunun tekrarlayan nöbetlerinin başlangıç yaşı ortalaması $13,77 \pm 10,29$ (0-48)’du. Hastaların epilepsi süresi ise $17,05 \pm 9,39$ (5-39)’du.

Hasta grubunda 12 (%30) kişide ailesinde epilepsi hastası varken 3 (%7,5) kişinin ailesinde ise febril nöbet öyküsü olan birey vardı. Epilepsi risk faktörlerine bakıldığında bunlardan en sık görüleni febril konvülzyondu. 10 (%25) kişide febril nöbet, 8 (%20) kişide kafa travması öyküsü varken, bunların haricindeki 4 kişide hem febril nöbet hem travma öyküsü vardı. 2 kişide menenjit, 2 kişide zor doğum, 1 kişide ise madde kullanımı öyküsü vardı. 13 hastada bireysel risk faktörü yoktu. 5 (%12,5) hastada ise ne aile epilepsi öyküsü ne de kişisel risk faktörü yoktu (Tablo 4.2). Hastaların 9’unun (%22,5) ise status epileptikus öyküsü vardı.

Hastaların 7’sinin (%17,5) bilinen nokturnal nöbeti yoktu ancak, bu hastaların 2’si yatışı süresince uykuda nöbet geçirdi.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri tablo 4.1’dedir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

| | Hasta Grubu | Kontrol Grubu | p değeri |
|--|------------------|-------------------|----------|
| Yaş | | | |
| Ortalama ± SD | 30,82 ± 9,18 | 30,16 ± 6,13 | 0,963 |
| Cinsiyet | Kadın 9 (%22,5) | Kadın 26 (%70,27) | |
| sayı (yüzde) | Erkek 31 (%77,5) | Erkek 11 (%29,73) | |
| Tekrarlayan nöbetlerin başlangıç yaşı | 13,77 ± 10,29 | | |
| Ortalama ± SD | | | |
| Epilepsi süresi | | | |
| Ortalama ± SD | 17,05 ± 9,39 | | |
| Kısaltmalar: SD: standart deviasyon | | | |

Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, Mann Whitney U

Tablo 4.2. Hasta Grubundaki Epilepsi Risk Faktörleri

| Epilepsi Risk Faktörleri | Hasta Sayısı (n) |
|-----------------------------------|------------------|
| Febril nöbet | 14* |
| Travma | 12* |
| Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu | 2* |
| Zor doğum | 2* |
| Ailede epilepsi/febril nöbet | 15* |
| Diğer (madde kullanımı) | 1 |
| yok | 5 |

*Birden fazla hasta sayısı olan faktörlerin hasta sayısı kalın punto ile yazılmıştır.

Çalışmadaki tüm nöbetler fokal başlangıçlı idi.

Hastaların nöbet ile ilişkili özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre 17 (%42,5) hastanın aurası oldu. Hastaların nöbet sıklığı şu şekildedir: hergün, günde bir ve daha fazla nöbeti olanların sayısı 7 (%17,5), haftada 1 ile 3 arası nöbeti olanların sayısı 17 (%42,5), ayda 1-3 nöbeti olanların sayısı 14 (%35) ve ayda birden az sayıda nöbeti olanların sayısı ise 2 (%5)'dir. Nöbet süreleri üç ayrı gruba ayrılarak tanımlandı. 4 (%10) kişinin 30 saniyeden kısa

nöbeti vardı. 13 (%32,5) kişinin 30 ve 60 saniye arasında ve 23 (%57,5) kişinin ise 1 dakika ve 1 dakikadan uzun süreli nöbeti vardı.

Hastaların 26 (%65)'sında postiktal olay (konfüzyon, uykululuk vb.) meydana geldi. Postiktal olay süresi ise 4 ayrı gruba ayrılarak incelendi. 1 dakikadan kısa süreli postiktal olayı olan hasta sayısı 3 (%7,5), 1-5 dakika arasında olan hasta sayısı 13 (%32,5), 5-10 dakika arası ve ≥ 10 dk süreli olanların sayısı ise 5 (%12,5)'er hastaydı.

Tablo 4.3. Hasta grubunun nöbet ile ilişkili özellikleri

| | | Hasta Grubu | | |
|---|-----------------|-------------|------------|--------------|
| Aura | | Var | | Yok |
| Sayı (yüzde) | | 17 (%42,5) | | 23 (%57,5) |
| Nöbet sıklığı | Hergün ≥ 1 | Haftada 1-3 | Ayda 1-3 | Ayda < 1 |
| Sayı (yüzde) | 7 (%17,5) | 17 (%42,5) | 14 (%35) | 2 (%5) |
| Nöbet süresi | < 30 sn | | 30-60sn | ≥ 60 sn |
| Sayı (yüzde) | 4 (%10) | | 13 (%32,5) | 23 (%57,5) |
| Postiktal olay (konfüzyon, uykululuk vb.) | | Var | | Yok |
| Sayı (yüzde) | | 26 (%65) | | 14 (%35) |
| Postiktal olay süresi | < 1 dk | 1-5dk | 5-10dk | ≥ 10 dk |
| Sayı (yüzde) | 3 (%7,5) | 13 (%32,5) | 5 (%12,5) | 5 (%12,5) |

Kısaltmalar: sn: saniye, dk: dakika

Hastaların elektronörofizyolojik ve görüntüleme bulgularının lokalizasyon ve lateralizasyon bilgileri Tablo 4.4'tedir. Elektrofizyolojik bulgular olarak hastaların iktal EEG'de başlangıç lateralizasyonu ve lokalizasyonu ayrıca iktal, interiktal EEG ve semiyoloji dikkate alındığında işaret edilen ilgili lob (temporal, ekstratemporal) ve lateralizasyon (sağ, sol) dikkate alınarak gruplandırıldı. 4 hastanın MRG bulguları normal olduğundan lokalizasyon bilgisi vermiyordu. Bir hastanın iktal, interiktal EEG bulguları ve semiyolojisi değerlendirildiğinde yeterli lokalizasyon bilgisi elde edilemedi. 2 hastanın ise elektronörofizyoloji ve görüntüleme bulguları birbiriyle uyumsuzdu.

Tablo 4.4. Hastaların nörofizyolojik ve görüntüleme bulgularının lokalizasyonu ve lateralizasyonu

| Nörofizyolojik bulgular ve görüntüleme bulguları | Sağ/ Sol/ Belirlenemeyen | Temporal/ Ekstratemporal/ Normal veya belirlenemeyen |
|--|---------------------------------|---|
| İktal EEG başlangıç lateralizasyon ve lokalizasyonu Sayı (yüzde) | 19(%47,5)/17(%42,5)/4(%10) | 26(%65)/ 10(%25)/ 4(%10) |
| İktal EEG + interiktal EEG+ semiyoloji bulgularının lateralizasyon ve lokalizasyonu Sayı (yüzde) | 20(%50)/ 20(%50)/ - | 33(%82,5)/ 6(%15) /1(%2,5) |
| MRG lezyon lateralizasyon ve lokalizasyonu Sayı (yüzde) | 19(%47,5)/17(%42,5)/4(%10) | 29(%72,5)/7(%17,5) /4(%10) |
| PET bulguları lateralizasyon ve lokalizasyonu Sayı (yüzde) | 10(%25)/ 8(%20)/ 1(%2,5) | 15(%37,5)/ 2(%5)/ 1(%2,5) |

3 hastada iktal başlangıç EEG bulguları hem lokalizasyon hem de lateralizasyon bilgisi vermiyordu. Bunun haricinde yine iktal başlangıç EEG bulgusu olarak bir hastada lateralizasyon bulgusu yokken, başka bir hastada da lokalizasyon bilgisi elde edilemedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların nöbet başlangıç lateralizasyonu ve nöbet başlangıç lobu ile ilgili bilgiler

| Nöbet başlangıç lateralizasyonu | | | | |
|--|------------|------------|-----------------------------------|---------------|
| Nöbet başlangıç lobu | Sağ | Sol | Lateralizasyon bilgisi yok | Toplam |
| Temporal | 15 | 11 | 0 | 26 |
| Ekstratemporal | 4 | 5 | 1 | 10 |
| Bilgi vermiyor | 0 | 1 | 3 | 4 |
| Toplam | 19 | 17 | 4 | 40 |

Hem hasta grubundan (n=40) hem de sağlıklı gönüllülerden (n=37) gece uyumadan 2 saat önce (bazal gece) ve sabah uandıktan sonra 30 dakika içinde (bazal sabah) bazal oreksin düzeyi için serum örnekleri alındı. Nöbetsizken alınan bu bazal serum örneklerinin 76'sı gece uyumadan önce (1 adet kayıp veri), 77'si ise sabah uandıktan sonra alındı. 40 hastadan 16'sı (%40) çalışma sırasında uykuda nöbet geçirdi. 24 hastanın ise sadece uyanıklık sırasında nöbeti oldu. 7 hastanın uykudayken, 11 hastanın ise uyanırken birden fazla nöbeti izlendi ve kan örneği alındı. 6 hastanın ise hem uykuda hem de uyanıklık sırasında nöbeti olup serum örneği toplandı. Toplamda 29 adet uyku sırasındaki nöbetlerden sonra alınan örnek olup, 43 adet ise uyanıklık sırasında geçirilen nöbetler sonrasında örnek alındı. 3 ayrı hastadan NREM 1'de 3 ayrı nöbet kanı toplandı. 12 ayrı hastadan 19 adet NREM 2'de, 3 ayrı hastadan ise 7 adet NREM 3 uykusu sırasında nöbet sonrası kan alındı.

Çalışmadaki toplam populasyon (hasta ve kontrol grubunun tümünde) göz önüne alındığında gece uykusundan önce ve sonra alınan serumlardaki oreksin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,024$). Gece uyumadan önce alınan serumlarda ortalama oreksin düzeyi $985,69 \pm 89,91$, sabah uandıktan sonra alınan ortalama oreksin düzeyi ise $999,58 \pm 92,19$ pg/mL' idi. Hasta ve kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, kontrol grubunda uyanırken gece ve sabah alınan oreksin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark korunmuştu ($p=0,048$). Hasta grubunda ise sabahki düzeyleri gece uyumadan önce alınandan daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,24$) (Tablo 4.6).

Hasta ve kontrol gruplarının uykudan önce ve uykudan sonra alınan kanlardaki bazal oreksin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda değerler istatistiksel olarak anlamlı oranda düştü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Gece uyumadan önce ve sonra alınan kanlardaki oreksin düzeylerinin hem hasta hem de kontrol grubunda karşılaştırılması

| | Bazal gece oreksin düzeyi (pg/mL) Ortanca (25-75 yüzde) | Bazal sabah oreksin düzeyi (pg/mL) Ortanca (25-75 yüzde) | p değeri |
|--|--|---|-----------------|
| Tüm kontrol ve hasta grubu (n=77) | 988,57 (893,4-1077,75) | 1038,77 (898,8-1078) | 0,024 |
| Kontrol grubu (n=37) | 1076,32 (1063,8-1081,7) | 1077,6 (1068,8-1084,5) | 0,048 |
| Hasta grubu (n= 40) | 894,56 (882,42-956,81) | 900,07 (891,45-994,9) | 0,24 |

Kısaltmalar: n:sayı, pg: pikogram, mL: mililitre
Wilcoxon

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının bazal oreksin düzeylerinin karşılaştırılması

| | Kontrol grubu (n=37) Ortanca (25-75 yüzde) | Hasta grubu (n= 40) Ortanca (25-75 yüzde) | p değeri |
|---|---|--|------------------|
| Bazal gece oreksin düzeyi (pg/mL) | 1076,32 (1063,8-1081,7) | 894,56 (882,42-956,81) | <0,001 |
| Bazal sabah oreksin düzeyi (pg/mL) | 1077,66 (1068,8-1084,5) | 900,07 (891,45-994,93) | <0,001 |

Kısaltmalar: pg: pikogram, mL: mililitre
Mann Whitney U

Hastaların bazal (nöbetsizken gece uyumadan önce, gece uyuduktan sonra alınan kanlar) oreksin değerleri ile uykudayken ve uyanırken geçirilen ilk nöbetlerden sonra alınan kanlarındaki oreksin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,25$). Ancak ortanca değerlere bakıldığında en yüksek oreksin düzeyi, uykudaki nöbete aitken bunu uyanıklıktaki nöbet takip etmekteydi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Nöbetsizken bazal alınan kanlar ve nöbet sonrası alınan kanların oreksin düzeylerinin karşılaştırılması

| | n | Oreksin düzeyi Ortanca (25-75 yüzde), pg/mL | p değeri |
|-----------------------|----|--|----------|
| Bazal gece | 39 | 894,56 (882,42-956,81) | 0,25 |
| Bazal sabah | 40 | 900,07 (891,45-994,93) | |
| Uyanırken ilk nöbet | 29 | 922,21 (891,05-989,63) | |
| Uykuda iken ilk nöbet | 17 | 965,05 (891,85-1016,62) | |

Kısaltmalar: n:sayı, pg:pikogram, mL:millitre
Kruskal Wallis

Hasta grubunda beyin MRG'de temporal veya ekstratemporal lezyon olmasına ilişkin oreksin düzeyleri karşılaştırıldı. Hem bazal hem de nöbet sonrası alınan kanlardan ölçülen oreksin düzeylerinde MRG'ye göre temporal ve ekstratemporal lob lezyonu olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmedi (p değerleri sırasıyla: bazal gece 0,56, bazal sabah 0,96, uyanık iken ilk nöbet 0,36, uykudayken ilk nöbet 0,95).

Beyin MRG'de sağ veya sol temporal lobda lezyonu olan hastalar karşılaştırıldığında uykuda geçirilen 1. nöbet sonrası olan oreksin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu (p=0,015) (Tablo 4.9). Buna göre sağ temporal lobda lezyonu olanların uykudaki nöbet sonrası oreksin düzeyleri (ortanca 893,35; aralık 878,8-1004,96) ile sol temporal lobda lezyonu olanlarınkinden (ortanca 1033,6; aralık 930,21-1093,34) anlamlı olarak daha düşüktü.

EEG'ye göre iktal başlangıcı sağ veya sol olanlarda da uykudaki ilk nöbet sonrası bakılan oreksin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02) (Tablo 4.9). Yukarıdaki bulguları destekler nitelikte yine iktal başlangıcı sol tarafta olanların uykudaki ilk nöbet sonrası oreksin düzeyleri (ortanca 1033,6; aralık 930,21-1093,34) sağda olanlara (ortanca 895,41; aralık 878,8-1004,96) göre daha yüksekti.

Elektronörofizyolojinin ve görüntüleme bulgularının birbiriyle uyumlu olduğu 38 hastada bakılan oreksin düzeyleri arasında uykudayken ilk geçirdiği

nöbet sonrası alınan oreksin düzeyinde sağ ve sol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p=0,003$) (Tablo 4.9). Sol tarafta lezyonu olanlarda uykudaki birinci nöbet sonrası bakılan oreksin düzeyi (ortanca 1013,44; aralık 930,21-1093,34) sağ tarafta lezyonu olanlara (ortanca 893,35; aralık 878,8-1004,96) göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 4.9. Uykuda geçirilen ilk nöbet sonrası ölçülen oreksin düzeylerinin nörofizyoloji ve görüntüleme bulgularına göre karşılaştırılması

| | Sağ Ortanca (25-75 yüzde) | Sol Ortanca (25-75 yüzde) | <i>p</i> değeri |
|--|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Beyin MRG'de temporal lobda lezyon olanların oreksin düzeyi (pg/mL) (n=13) | n=7 893,35 (883,1-965) | n=6 1033,6 (976,5-1082,9) | 0,015 |
| EEG'de iktal başlangıç yönüne göre oreksin düzeyi (pg/mL) (n=14) | n=8 895,41 (888,1-985,2) | n=6 1033,6 (960,5-1082,9) | 0,02 |
| Nörofizyoloji-görüntüleme uyumlu olanlarda oreksin düzeyi (pg/mL) (n=17) | n=9 893,35 (885,2-930,7) | n=8 1013,44 (975,9-1076,7) | 0,003 |

Kısaltmalar: n:sayı, pg:pikogram, mL:mililitre
Mann Whitney U

Hasta grubunda postiktal olay varlığı ve süresinin hem uykudaki hem de uyanıklıktaki oreksin düzeyleriyle arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların epilepsi yılı ile oreksin düzeyleri arasında fark olup olmadığı incelendiğinde gece uykusundan önce ve sonra bakılan oreksin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,54$ ve $p=0,78$).

Uyanıkken geçirilen ilk nöbet sonrası ölçülen oreksin düzeyi ile nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Buna göre 30-60 saniye arasında nöbet geçiren ile 60 sn ve üzerinde nöbet geçiren hastaların

oreksin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p=0,007$). Uyanıkken daha kısa süreli nöbet geçiren hastaların nöbet sonrası bakılan oreksin düzeyi daha yüksekti.

Uykudayken geçirilen nöbetlerle nöbet süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,96$).

Tablo 4.10. Nöbet süreleri ve uyanıkken geçirilen ilk nöbet sonrası ölçülen oreksin düzeyleri arasındaki ilişki

| Nöbet süresi | Uyanıkken geçirilen ilk nöbet sonrası oreksin düzeyi Ortanca (25-75 yüzde) (pg/mL) | p değeri |
|----------------|--|--------------|
| 30-60 sn (n=8) | 986,76 (934,45-996,95) | 0,007 |
| ≥60sn (n=17) | 901,04 (879,86-943,35) | |

Kısaltmalar: sn: saniye, n: sayı, pg: pikogram, mL: mililitre
Mann Whitney U

Hastaların çeşitli uyku evrelerinde geçirdiği nöbetlerle ilgili olarak aynı hastadan yapılan tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. NREM1 ve NREM 3 evresindeki ölçüm sayısı az olduğundan bu evrelerde istatistik yapılamadı. NREM2'deki nöbetlerde ölçülen oreksin düzeyi ile hem gece uykusundan önce ve sonra alınan bazal ölçümlerde, hem de uyanıklıktaki nöbetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi (VKİ), istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,023$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $25,85 \pm 4,73$, kontrol grubunun ise $23,59 \pm 3,67$ 'dir. VKİ hasta ve kontrol grubunun tümünde bazal gece ve bazal sabah oreksin düzeyiyle arasında zayıf bir negatif korelasyon bulundu (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,03$). Ayrı ayrı hasta ve kontrol grubunda bazal oreksin düzeyi ile VKİ arasındaki negatif korelasyon izlenmedi.

Çalışma sırasında 5 ayrı hastadan 5 adet bilateral tonik klonik nöbete dönüşen nöbet kaydedilmiştir. Bunların oreksin düzeylerine bakıldığında, jeneralize olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Esas olarak uyanıklığı sağladığı düşünölen oreksinin, epileptik nöbetlerin sıkça göröldüğü uykunun NREM döneminde, uyanıklıktaki gibi yüksek olduğı ancak farklı bir modda aktif olduğı bilinmektedir [40, 43]. Öte yandan epileptik nöbetlere karşı koruyucu olduğı düşünölen REM döneminde ise oreksin aktivitesinin tamamen kaybolduğı rapor edilmiştir [40, 43]. Buna rağmen REM dönemindeki gibi oreksin yokluğunun, insanlarda epileptiform aktivitelere ve nöbetlere karşı koruyucu olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Oreksin ve epilepsi ilişkisi, epilepsi hayvan modellerinde, farelerde kortikal oreksin uygulanması ile nöbetlerin artması [60, 61]; intrahipokampal veya intraventriküler oreksin antagonistleri ile nöbet süresinin ve şiddetinin azalması şeklinde gösterilmiştir [140, 141]. Az sayıda hasta ile nadir yapılan klinik çalışmalarda da epilepsi hastalarında serum oreksin-A düzeylerinin epileptik ataklarda yüksek seviyede olduğı, nöbet geçirmeyenlerde ise bu oranın azaldığı rapor edilmiştir [62]. Oreksinin, epileptojenik özelliğinin sorgulandığı çalışmamızda bunu destekleyecek şekilde nöbet sonrası bakılan oreksin düzeyleri, gece yatmadan önce ve sabah uandıktan sonra bakılan bazal değerlere göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, nöbet sonrası oreksin yüksekliğinin uyku evresiyle de ilişkili olabileceğini düşündürtebilir. Ancak bizim hastalarımızdaki bütün nöbetler NREM evresinde kaydedilmiştir, oreksin düzeyinin düşük veya sıfır olduğı REM döneminde hiç nöbet izlenmemiştir. Buna rağmen, farklı NREM dönemlerinde bazal oreksin düzeylerinin belirlenmesi ve nöbetten hemen sonra yüksek ölçölen oreksinin nöbet sonrası uyku evresinden bağımsız olarak düşüşünün gösterilmesi, bu proteinin epileptojenik özelliğinin kanıtı için bir ipucu olabilir. Buna invaziv olarak, hastayı uyandırmadan, damar yolundan tekrarlayan ölçümlerle oreksin düzeyi takibiyle karar verilebilir. Çalışmamızdaki bir başka bulgu olarak, uyku sırasında geçirilen nöbet sonrası bakılan oreksin düzeylerinin, uyanırken geçirilen nöbetlerden sonra bakılan düzeylerden daha yüksek olması oreksinin uykudaki nöbetlerdeki epileptojenitesinin daha yüksek olduğunu

düşündürtebilir. Ayrıca lateralizasyon açısından, sol hemisferden kaynaklanan nöbetlerde, sağdan kaynaklanana göre nöbet sonrası oreksin düzeylerinin daha yüksek olması, sol hemisferin daha epileptojenik olabileceğini öne süren çalışmaları destekleyebilmektedir [142].

Bizim bulgularımızdan farklı olarak az sayıda hastanın dahil edildiği klinik çalışmalarda özellikle tekrarlayan jeneralize nöbetler sonrası BOS oreksin düzeyinin düştüğü rapor edilmiş ve bununla postiktal somnolans arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır [63]. Oysa ki çalışmamızda postiktal dönemdeki uykululuğun varlığı veya süresi ile hastalarımızın nöbet sonrası oreksin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu izlenmemiştir. Fakat uyanırken geçirilen nöbetlerin süresiyle, oreksin düzeyi arasında anlamlı ilişki dikkati çekmiştir. Buna göre daha kısa süreli nöbet geçirenlerin, nöbet sonrası bakılan oreksin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu kısa süreli nöbetler sonrası uykululuk veya konfüzyonun olmaması ile açıklanabilir. Ayrıca sıçanlarda yapılan çalışmalardaki gibi, oreksinin epileptojenik özelliğinin olduğunu, daha uzun süreli ve daha şiddetli nöbete neden olduğu savını destekler niteliktedir [61].

Oreksinin diurnal salınımı, nöbetlerden bağımsız olarak da gerçekleşmektedir. Çalışmamızda bununla uyumlu olarak sabah ölçülen bazal değerler (Uyku sonrası uyanıklıktaki oreksin düzeyi, gece uykusundan önce ölçülen oreksin düzeyi) hasta ve kontrol grubunda gecekilere göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). Bu durum uyanıklık için oreksinin fonksiyonunu, sağlıklılarda olduğu gibi epilepsi hastalarında da sürdürdüğünü düşündürmektedir. Ancak hasta grubunda gece uykusundan önce ve uandıktan sonra alınan serum ölçümlerinde, sağlıklı kontrollere göre oreksin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Bu durum epilepsi hastalarında oreksinin anormal salgılandığını akla getirmektedir. Epilepsi hastalarında oreksinin daha düşük olması, gün içinde uykululuğa da neden olabilmektedir [143]. Öte yandan oreksinin olası epileptojenik özelliğinden dolayı, epilepsi hastalarında oreksinin düşük olmasının koruyucu bir mekanizma olabileceği tartışılabilir. Bütün bunlara rağmen oreksinin diurnal salınımıyla ilgili daha önceki çalışmalarda sağlıklı insanlarda BOS'tan yapılan analizlerin tartışmalı

sonuçlar ortaya koyduėu unutulmamalıdır [52, 106]. Bu sebeple insanlarda hem BOS'tan hem serumdan oreksinin diurnal varyasyonunun arařtırılması dūřunūmelidir.

Oreksinin uyku ile ilişkisi çeşitli mekanizmalarla aydınlatılmasına rağmen epilepsi ile ilişkisi tam anlamıyla açıklanamamıştır [3]. alışmalar daha çok hayvan deneyleriyle yapılmış olup insanlarda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır [60-63]. Çalışmamız epilepsi hastalarının serumdan ölçülen oreksinin dūzeylerini uyku ve uyanıklıkta geçirilen nöbetlerle irdeleyen ilk çalışmadır. Hasta sayısının artırılarak, farklı uyku evrelerindeki nöbetlerde, bazal oreksinin değerleri belirlenip; nöbet sonrası yūkselen oreksinin seviyesinin dūřūřünün uyku devam ederken alınabilecek tekrarlayan takip serum örneklere ile gösterilebilmesi sonuçlarımızı gūlendirecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi hastalarında oreksinin beklenen diurnal salınımı göstermesine rağmen, nöbet olmaksızın sağlıklı kontrollerden düşük ölçülmesi, epilepsi hastalarında anormal oreksinin salgılanmasının olduğunu ayrıca bunun epilepsi hastalarındaki uyku ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [143].

Özellikle uykudaki nöbetlerden sonra oreksinin düzeylerinin artması, oreksinin epileptojenik etkisi ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Ancak uyku evrelerindeki bazal oreksinin ölçümleri yapılarak, ilgili uyku evresinde geçirilen nöbet sonrası bakılacak oreksinin düzeyleri, ayrıca nöbet sonrası seri oreksinin takibi oreksinin- epilepsi- uyku etkileşimi açısından daha kesin bir ilişkiyi ortaya koyabilecektir.

İleriki çalışmalarda BOS'tan da oreksinin tayini yapılması ve BOS ve serum oreksinin düzeyinin korelasyonu oreksinin ve epilepsi ilişkisi açısından daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sakurai, T., et al., *Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. Cell, 1998. **92**(4): p. 573-85.
2. Sakurai, T., et al., *Structure and function of human prepro-orexin gene*. J Biol Chem, 1999. **274**(25): p. 17771-6.
3. Ng, M.C., *Orexin and Epilepsy: Potential Role of REM Sleep*. Sleep, 2017. **40**(3).
4. de Lecea, L., et al., *The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(1): p. 322-7.
5. Kilduff, T.S. and C. Peyron, *The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders*. Trends Neurosci, 2000. **23**(8): p. 359-65.
6. Gautvik, K.M., et al., *Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(16): p. 8733-8.
7. van den Pol, A.N., et al., *Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin*. J Neurosci, 1998. **18**(19): p. 7962-71.
8. Ciriello, J., et al., *Identification of neurons containing orexin-B (hypocretin-2) immunoreactivity in limbic structures*. Brain Res, 2003. **967**(1-2): p. 123-31.
9. Eriksson, K.S., et al., *Orexin (hypocretin)/dynorphin neurons control GABAergic inputs to tuberomammillary neurons*. Eur J Neurosci, 2004. **19**(5): p. 1278-84.
10. Mignot, E., S. Taheri, and S. Nishino, *Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders*. Nat Neurosci, 2002. **5 Suppl**: p. 1071-5.
11. Peyron, C., et al., *Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems*. J Neurosci, 1998. **18**(23): p. 9996-10015.
12. Taheri, S., et al., *Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues*. FEBS Lett, 1999. **457**(1): p. 157-61.
13. van den Pol, A.N., *Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord*. J Neurosci, 1999. **19**(8): p. 3171-82.
14. Nambu, T., et al., *Distribution of orexin neurons in the adult rat brain*. Brain Res, 1999. **827**(1-2): p. 243-60.
15. Brown, R.E., et al., *Orexin A excites serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat*. Neuropharmacology, 2001. **40**(3): p. 457-9.

16. Eriksson, K.S., et al., *Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus*. J Neurosci, 2001. **21**(23): p. 9273-9.
17. Hagan, J.J., et al., *Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(19): p. 10911-6.
18. Voisin, T., et al., *Orexins and their receptors: structural aspects and role in peripheral tissues*. Cell Mol Life Sci, 2003. **60**(1): p. 72-87.
19. Marcus, J.N., et al., *Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain*. J Comp Neurol, 2001. **435**(1): p. 6-25.
20. Trivedi, P., et al., *Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain*. FEBS Lett, 1998. **438**(1-2): p. 71-5.
21. Li, J., Z. Hu, and L. de Lecea, *The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(2): p. 332-50.
22. Cluderay, J.E., D.C. Harrison, and G.J. Hervieu, *Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system*. Regul Pept, 2002. **104**(1-3): p. 131-44.
23. Hervieu, G.J., et al., *Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord*. Neuroscience, 2001. **103**(3): p. 777-97.
24. Torterolo, P., et al., *Hypocretinergic neurons are primarily involved in activation of the somatomotor system*. Sleep, 2003. **26**(1): p. 25-8.
25. Martins, P.J., et al., *Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity*. Regul Pept, 2004. **117**(3): p. 155-8.
26. Burgess, C.R. and J.H. Peever, *A noradrenergic mechanism functions to couple motor behavior with arousal state*. Curr Biol, 2013. **23**(18): p. 1719-25.
27. Siegel, J.M. and L.N. Boehmer, *Narcolepsy and the hypocretin system-where motion meets emotion*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(10): p. 548-56.
28. Blouin, A.M., et al., *Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction*. Nat Commun, 2013. **4**: p. 1547.
29. Geerling, J.C., T.C. Mettenleiter, and A.D. Loewy, *Orexin neurons project to diverse sympathetic outflow systems*. Neuroscience, 2003. **122**(2): p. 541-50.
30. Samson, W.K., et al., *Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain*. Brain Res, 1999. **831**(1-2): p. 248-53.
31. Shirasaka, T., et al., *Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats*. Am J Physiol, 1999. **277**(6): p. R1780-5.

32. Monda, M., et al., *Inhibition of prostaglandin synthesis reduces hyperthermic reactions induced by hypocretin-1/orexin A*. Brain Res, 2001. **909**(1-2): p. 68-74.
33. Jones, D.N., et al., *Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: a role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity*. Psychopharmacology (Berl), 2001. **153**(2): p. 210-8.
34. Broberger, C., et al., *Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems*. J Comp Neurol, 1998. **402**(4): p. 460-74.
35. Horvath, T.L., S. Diano, and A.N. van den Pol, *Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations*. J Neurosci, 1999. **19**(3): p. 1072-87.
36. Sahu, A., *Interactions of neuropeptide Y, hypocretin-1 (orexin A) and melanin-concentrating hormone on feeding in rats*. Brain Res, 2002. **944**(1-2): p. 232-8.
37. van den Top, M., et al., *Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus*. Nat Neurosci, 2004. **7**(5): p. 493-4.
38. Yamanaka, A., et al., *Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice*. Neuron, 2003. **38**(5): p. 701-13.
39. Abrahamson, E.E., R.K. Leak, and R.Y. Moore, *The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems*. Neuroreport, 2001. **12**(2): p. 435-40.
40. Schwartz, M.D. and T.S. Kilduff, *The Neurobiology of Sleep and Wakefulness*. Psychiatr Clin North Am, 2015. **38**(4): p. 615-44.
41. Adamantidis, A. and L. de Lecea, *Sleep and metabolism: shared circuits, new connections*. Trends Endocrinol Metab, 2008. **19**(10): p. 362-70.
42. Scammell, T.E., *Narcolepsy*. N Engl J Med, 2015. **373**(27): p. 2654-62.
43. Tsujino, N. and T. Sakurai, *Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system*. Pharmacol Rev, 2009. **61**(2): p. 162-76.
44. Mileykovskiy, B.Y., L.I. Kiyashchenko, and J.M. Siegel, *Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons*. Neuron, 2005. **46**(5): p. 787-98.
45. Sakurai, T., *The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness*. Nat Rev Neurosci, 2007. **8**(3): p. 171-81.
46. Lee, M.G., O.K. Hassani, and B.E. Jones, *Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle*. J Neurosci, 2005. **25**(28): p. 6716-20.

47. Estabrooke, I.V., et al., *Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state*. J Neurosci, 2001. **21**(5): p. 1656-62.
48. Feng, Y., et al., *Neuroprotection by Orexin-A via HIF-1alpha induction in a cellular model of Parkinson's disease*. Neurosci Lett, 2014. **579**: p. 35-40.
49. Liguori, C., et al., *Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease*. JAMA Neurol, 2014. **71**(12): p. 1498-505.
50. Nishino, S., et al., *Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy*. Lancet, 2000. **355**(9197): p. 39-40.
51. Salomon, R.M., et al., *Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(2): p. 96-104.
52. Mignot, E., *Genetic and familial aspects of narcolepsy*. Neurology, 1998. **50**(2 Suppl 1): p. S16-22.
53. Nishino, S., et al., *Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy*. Ann Neurol, 2001. **50**(3): p. 381-8.
54. Thannickal, T.C., et al., *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy*. Neuron, 2000. **27**(3): p. 469-74.
55. Mignot, E., et al., *The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias*. Arch Neurol, 2002. **59**(10): p. 1553-62.
56. American Academy of Sleep, M., *The international classification of sleep disorders : diagnostic & coding manual*. 2005, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
57. Peyron, C., et al., *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains*. Nat Med, 2000. **6**(9): p. 991-7.
58. Chemelli, R.M., et al., *Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation*. Cell, 1999. **98**(4): p. 437-51.
59. Lin, L., et al., *The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene*. Cell, 1999. **98**(3): p. 365-76.
60. Erken, H.A., et al., *Orexins cause epileptic activity*. Peptides, 2012. **37**(1): p. 161-4.
61. Kortunay, S., et al., *Orexins increase penicillin-induced epileptic activity*. Peptides, 2012. **34**(2): p. 419-22.
62. Kaciński, M., et al., *Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy*. Pharmacol Rep, 2012. **64**(6): p. 1427-33.

63. Rejdak, K., et al., *Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures*. *Epilepsia*, 2009. **50**(6): p. 1641-4.
64. Bremer, F., *Cerveau "isole" et physiologie du sommeil*. CR Soc Biol (Paris), 1935. **118**: p. 1235-1241.
65. Saper, C.B., et al., *Sleep state switching*. *Neuron*, 2010. **68**(6): p. 1023-42.
66. Saper, C.B., T.E. Scammell, and J. Lu, *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. *Nature*, 2005. **437**(7063): p. 1257-63.
67. Lu, J., et al., *Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep*. *J Neurosci*, 2000. **20**(10): p. 3830-42.
68. Szymusiak, R., et al., *Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats*. *Brain Res*, 1998. **803**(1-2): p. 178-88.
69. Gvilia, I., et al., *Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons*. *J Neurosci*, 2006. **26**(37): p. 9426-33.
70. Uschakov, A., et al., *Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain*. *Neuroscience*, 2007. **150**(1): p. 104-20.
71. Verret, L., et al., *A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep*. *BMC Neurosci*, 2003. **4**: p. 19.
72. Sherin, J.E., et al., *Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep*. *Science*, 1996. **271**(5246): p. 216-9.
73. Pace-Schott, E.F. and J.A. Hobson, *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks*. *Nat Rev Neurosci*, 2002. **3**(8): p. 591-605.
74. Porkka-Heiskanen, T., et al., *Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness*. *Science*, 1997. **276**(5316): p. 1265-8.
75. Tanase, D., et al., *G protein activation in rat ponto-mesencephalic nuclei is enhanced by combined treatment with a mu opioid and an adenosine A1 receptor agonist*. *Sleep*, 2001. **24**(1): p. 52-62.
76. Chamberlin, N.L., et al., *Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons*. *Neuroscience*, 2003. **119**(4): p. 913-8.
77. Ueno, R., et al., *Prostaglandin D2 induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982. **109**(2): p. 576-82.
78. Saper, C.B., T.C. Chou, and T.E. Scammell, *The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness*. *Trends Neurosci*, 2001. **24**(12): p. 726-31.

79. Takahashi, K., et al., *Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice*. Neuroscience, 2010. **169**(3): p. 1115-26.
80. Lu, J., et al., *A putative flip-flop switch for control of REM sleep*. Nature, 2006. **441**(7093): p. 589-94.
81. el Mansari, M., K. Sakai, and M. Jouvet, *Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats*. Exp Brain Res, 1989. **76**(3): p. 519-29.
82. Boissard, R., et al., *The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study*. Eur J Neurosci, 2002. **16**(10): p. 1959-73.
83. España, R.A. and T.E. Scammell, *Sleep neurobiology for the clinician*. Sleep, 2004. **27**(4): p. 811-20.
84. Luppi, P.H., et al., *Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis*. J Physiol Paris, 2006. **100**(5-6): p. 271-83.
85. Sinton, C.M. and R.W. McCarley, *Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: a question of balance*. Semin Neurol, 2004. **24**(3): p. 211-23.
86. Morales, F.R., et al., *Motoneuron properties during motor inhibition produced by microinjection of carbachol into the pontine reticular formation of the decerebrate cat*. J Neurophysiol, 1987. **57**(4): p. 1118-29.
87. Curtis, D.R., et al., *The hyperpolarization of spinal motoneurons by glycine and related amino acids*. Exp Brain Res, 1968. **5**(3): p. 235-58.
88. Saper, C.B., *The neurobiology of sleep*. Continuum (Minneapolis, Minn), 2013. **19**(1 Sleep Disorders): p. 19-31.
89. Steriade, M., et al., *Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1990. **76**(6): p. 481-508.
90. Colrain, I.M., *The K-complex: a 7-decade history*. Sleep, 2005. **28**(2): p. 255-73.
91. Piper, D.C., et al., *The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats*. Eur J Neurosci, 2000. **12**(2): p. 726-30.
92. Kisanuki, Y., et al., *The role of orexin receptor type-1 (OX1R) in the regulation of sleep*. Sleep, 2000. **23**: p. A91.
93. Mieda, M., et al., *Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(13): p. 4649-54.
94. Xi, M.C., F.R. Morales, and M.H. Chase, *Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the*

- laterodorsal tegmental nucleus of the cat.* Brain Res, 2001. **901**(1-2): p. 259-64.
95. España, R.A., et al., *Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action.* Neuroscience, 2001. **106**(4): p. 699-715.
 96. Satoh, S., et al., *FOS expression in orexin neurons following muscimol perfusion of preoptic area.* Neuroreport, 2004. **15**(7): p. 1127-31.
 97. Thakkar, M.M., et al., *Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats.* Arch Ital Biol, 2001. **139**(3): p. 313-28.
 98. Degen, R. and H.E. Degen, *Sleep and sleep deprivation in epileptology.* Epilepsy Res Suppl, 1991. **2**: p. 235-60.
 99. Rodin, E.A., E.D. Luby, and J.S. Gottlieb, *The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1962. **14**: p. 544-51.
 100. Bennett, D.R., *SLEEP DEPRIVATION AND MAJOR MOTOR CONVULSIONS.* Neurology, 1963. **13**: p. 953-8.
 101. Bennett, D.R., et al., *SLEEP DEPRIVATION: NEUROLOGICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC EFFECTS.* Aerosp Med, 1964. **35**: p. 888-90.
 102. Pedrazzoli, M., et al., *Increased hypocretin-1 levels in cerebrospinal fluid after REM sleep deprivation.* Brain Res, 2004. **995**(1): p. 1-6.
 103. Grady, S.P., et al., *Diurnal variation in CSF orexin-A in healthy male subjects.* Sleep, 2006. **29**(3): p. 295-7.
 104. Zeitzer, J.M., et al., *Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness.* J Neurosci, 2003. **23**(8): p. 3555-60.
 105. Yoshida, Y., et al., *Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities.* Eur J Neurosci, 2001. **14**(7): p. 1075-81.
 106. Dijk, D.J. and C.A. Czeisler, *Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans.* Neurosci Lett, 1994. **166**(1): p. 63-8.
 107. Espana, R.A., R.J. Valentino, and C.W. Berridge, *Fos immunoreactivity in hypocretin-synthesizing and hypocretin-1 receptor-expressing neurons: effects of diurnal and nocturnal spontaneous waking, stress and hypocretin-1 administration.* Neuroscience, 2003. **121**(1): p. 201-17.
 108. Kastin, A.J. and V. Akerstrom, *Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion.* J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(1): p. 219-23.

109. Niedermeyer, E. and U. Rocca, *The diagnostic significance of sleep electroencephalograms in temporal lobe epilepsy. A comparison of scalp and depth tracings.* Eur Neurol, 1972. **7**(1): p. 119-29.
110. Silverman, D. and A. Morisaki, *Re-evaluation of sleep electroencephalography.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1958. **10**(3): p. 425-31.
111. White, P., et al., *Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of seizures.* Epilepsia, 1962. **3**: p. 167-74.
112. Frost, J.D., Jr., et al., *Sleep modulation of interictal spike configuration in untreated children with partial seizures.* Epilepsia, 1991. **32**(3): p. 341-6.
113. Janz, D., *The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle.* Epilepsia, 1962. **3**: p. 69-109.
114. Dinner, D.S., *Sleep and pediatric epilepsy.* Cleve Clin J Med, 1989. **56 Suppl Pt 2**: p. S234-9.
115. Sato, S., F.E. Dreifuss, and J.K. Penry, *The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures.* Neurology, 1973. **23**(12): p. 1335-45.
116. Jeavons, P.M. and B.D. Bower, *The natural history of infantile spasms.* Arch Dis Child, 1961. **36**(185): p. 17-22.
117. Lerman, P. and S. Kivity-Ephraim, *Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy: etiology, clinical significance, and management.* Epilepsia, 1981. **22**(5): p. 551-8.
118. Rossi, G.F., G. Colicchio, and P. Pola, *Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1984. **58**(2): p. 97-106.
119. Lieb, J.P., et al., *Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1980. **49**(5-6): p. 538-57.
120. Rowan, A.J., R.J. Veldhuisen, and N.J. Nagelkerke, *Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982. **54**(4): p. 357-64.
121. Bazil, C.W. and T.S. Walczak, *Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures.* Epilepsia, 1997. **38**(1): p. 56-62.
122. Ng, M. and M. Pavlova, *Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages.* Epilepsy Res Treat, 2013. **2013**: p. 932790.
123. Bagshaw, A.P., et al., *Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy.* Epilepsia, 2009. **50**(4): p. 617-28.

124. Okanari, K., et al., *Rapid eye movement sleep reveals epileptogenic spikes for resective surgery in children with generalized interictal discharges*. *Epilepsia*, 2015. **56**(9): p. 1445-53.
125. Ochi, A., et al., *Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex*. *Epilepsia*, 2011. **52**(11): p. 1986-94.
126. Sakuraba, R., et al., *High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep*. *Clin Neurophysiol*, 2016. **127**(1): p. 179-186.
127. Dong, H.L., et al., *Orexins increase cortical acetylcholine release and electroencephalographic activation through orexin-1 receptor in the rat basal forebrain during isoflurane anesthesia*. *Anesthesiology*, 2006. **104**(5): p. 1023-32.
128. Izci, B., et al., *Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale*. *Sleep and Breathing*, 2008. **12**(2): p. 161-168.
129. Abrishami, A., A. Khajehdehi, and F. Chung, *A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea*. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2010. **57**(5): p. 423-438.
130. MacLean, A.W., et al., *Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale*. *J Sleep Res*, 1992. **1**(1): p. 35-39.
131. Fisher, R.S., *The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017. **17**(6): p. 48.
132. Klem, G.H., et al., *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. **52**: p. 3-6.
133. Fuller, H.R., P.R. Goodwin, and G.E. Morris, *An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the major crustacean allergen, tropomyosin, in food*. *Food and Agricultural Immunology*, 2006. **17**(1): p. 43-52.
134. Mariager, B., et al., *Bovine β -lactoglobulin in hypoallergenic and ordinary infant formulas measured by an indirect competitive ELISA using monoclonal and polyclonal antibodies*. *Food and Agricultural Immunology*, 1994. **6**(1): p. 73-83.
135. Sletten, G.B., et al., *A comparison of time-resolved fluoroimmunoassay and ELISA in the detection of casein in foodstuffs*. *Food and Agricultural Immunology*, 2005. **16**(3): p. 235-243.
136. Engvall, E., *The ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. *Clinical Chemistry*, 2010. **56**(2): p. 319-320.

137. Shah, K. and P. Maghsoudlou, *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics*. Br J Hosp Med (Lond), 2016. **77**(7): p. C98-101.
138. Konstantinou, G.N., *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Methods Mol Biol, 2017. **1592**: p. 79-94.
139. Kohl, T.O. and C.A. Ascoli, *Immunometric Double-Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. Cold Spring Harb Protoc, 2017. **2017**(6): p. pdb.prot093724.
140. Roundtree, H.M., et al., *Orexin Receptor Antagonism Improves Sleep and Reduces Seizures in Kcna1-null Mice*. Sleep, 2016. **39**(2): p. 357-68.
141. Goudarzi, E., et al., *Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2015. **130**: p. 77-83.
142. Labar, D., et al., *Epileptogenesis: left or right hemisphere dominance? Preliminary findings in a hospital-based population*. Seizure, 2001. **10**(8): p. 570-2.
143. Ismayilova, V., A.U. Demir, and F.I. Tezer, *Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence*. Epilepsy Res, 2015. **115**: p. 119-25.

8. EKLER

Ek 1. Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken
2. Televizyon seyrederken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı,...)
4. Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken
5. Öğleden sonra uzanınca
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
7. Birisi ile konuşurken
8. Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik...)

Ek 2. Berlin Uykuda Solunum Bozukluğu Anketi Soruları ve Değerlendirmesi

Kategori 1

1. Horlamanız var mı?
 - a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?
 - a. Nefes alma sesinden biraz fazladır b. Konuşma sesi gibidir c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan) d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)
3. Horlama sıklığınız nedir?
 - a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman
4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?
 - a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?
 - a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

6. Uykudan uyandıığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?
 - a. Hemen her sabah (1 puan) b. Haftada 3-4 sabah (1 puan) c. Haftada 1-2 sabah d. Ayda 1-2 sabah e. Hemen hemen hiçbir zaman
7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?
 - a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman
8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?
 - a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?
 - a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi >30 kg/m²)

a. Evet (1 puan) b. Hayır

| Berlin Anketi puanlama yöntemi | | |
|---------------------------------------|---------------------|---|
| | Anlamli puan | Sonuç |
| Kategori 1 | ≥2 | 3 kategoriden 2 veya daha fazlası (+) ise yüksek risk |
| Kategori 2 | ≥2 | |
| Kategori 3 | ≥1 | |
| Toplam | | ≥2 Yüksek risk ≤1 Düşük risk |

Ek 3. Stanford Uykululuk Ölçeği

1. Aktif ve sürekli uyanık hissetmek
2. Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil, işe konsantre olabiliyor
3. Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil
4. Bazen dalgın
5. Dalgın ve hareketleri yavaşlamış
6. Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor
7. Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gibi