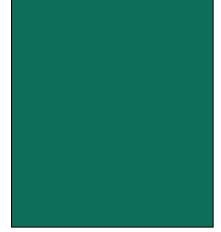


Epilepsi Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Veriler Eşliğinde Değerlendirilmesi

Evaluation of Sleep Structure in Patients with Epilepsy



Dr. Gülin SÜNTER

● Gülin SÜNTER, ● Kadriye AĞAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Epilepsi hastalarında uyku bozuklukları ile ilişkili hastalıklar normal topluma göre daha sık rastlanırlar. Diğer taraftan epilepsi hastalığı ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar da uyku yapısında değişikliklere neden olabilirler. Bu çalışmada epilepsi hastalarının uyku özelliklerinin subjektif testler ile değerlendirilmesi ve polisomnografik inceleme ile uyku yapısının değerlendirilmesi ve bunun sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Epilepsi tanısı almış 29 hasta birey ile bilinen hiçbir hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllü bireylere uyku kalitesini ve uyku bozukluğunu değerlendirmek üzere Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ) uygulandı. Ayrıca uyku yapısını objektif olarak değerlendirebilmek için tüm hasta ve sağlıklı bireylere tüm gece video-polisomnografi tetkiki yapıldı.

Bulgular: Epilepsi hastalarına yapılan uyku kalitesi, uykululuk ve uykusuzluk ile ilişkili testleri değerlendirildiğinde sırası ile, PUKİ 12.76 ± 8.93 , EUÖ 5.28 ± 3.67 , UŞİ 7.31 ± 5.39 olarak saptandı. Polisomnografik veriler incelendiğinde epilepsi hasta grubunda uyku etkinliğinin azaldığı ($p=0.046$), uyku latansının kontrol grubuna göre kısaltıldığı ($p=0.027$) saptandı. Ayrıca epilepsi hastalarında NREM Evre 1 ($p=0.001$) ve REM evresi yüzdesinde azalma ($p=0.001$) mevcut iken NREM Evre 3 yüzdesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.027$).

Sonuç: Uyku, bireysel değişkenliğe sahip olan dinamik bir süreçtir. Bireyin yaşı, sahip olduğu komorbiditeler, kullandığı ilaçlar ve hatta kullanılan uyku kayıt yöntemleri bu değişkenliğe neden olabilir. Epilepsi hastalığı ve epilepsi hastalığında kullanılan tedaviler de uyku yapısını değiştirebilirler. Sonuç olarak uyku ve epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma gibi biz de uyku makroyapısında benzer farklılıklar saptadık. Ancak halen epileptik mekanizmaların ve antiepileptik ilaçların uykuyu nasıl etkilediği konusunda bilgi eksikliği mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; NREM uyku evresi; REM uyku evresi; uyku yapısı.

Summary

Objectives: Sleep disorders are more common in patients with epilepsy than in the health individuals. Also, epileptic syndromes and antiepileptic drugs can alter the structure of the sleep. The aim of this study was to determine the differences of sleep patterns in patients with epilepsy and healthy individuals with subjective tests and polysomnographic evaluation.

Methods: The determination of sleep characteristics and the presence of sleep disorders was evaluated by using standard questionnaires and polysomnography (PSG) in 29 patients with epilepsy and 25 controls. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Insomnia Severity Index (ISI) were applied as standart questionnaires.

Results: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), ESS and ISI scores in adults with epilepsy were determined as 12.76 ± 8.93 , 5.28 ± 3.67 and 7.31 ± 5.39 , respectively. We found reduction in the sleep efficiency ($p=0.046$), decreased N1 sleep stage percentage ($p=0.001$), decreased REM sleep stage percentage ($p=0.001$), increased N3 sleep stage percentage ($p=0.012$) in patients with epilepsy. Sleep latency was found shorter in patients with epilepsy than control group ($p=0.027$).

Conclusion: The sleep structure has individual variability. Age, comorbidities, medication and sleep recording methods are some of the factors that cause this variability. Both epilepsy disease and drugs used in the treatment of epilepsy can alter the structure of sleep. As a result, we determined similar findings with studies investigating sleep macrostructure between adults with epilepsy and healthy individuals. However, there's a still lack of knowledge about how epileptic mechanisms and antiepileptic drugs affect sleep.

Keywords: Epilepsy; NREM sleep; REM sleep; sleep architecture.

Geliş (Submitted): 05.02.2019

Kabul (Accepted): 25.03.2019

İletişim (Correspondence): Dr. Gülin SÜNTER

e-posta (e-mail): ygulin@yahoo.com



Giriş

Epilepsi, nöronların anormal senkronizasyonu ile oluşan nörolojik bir hastalıktır. Nöronal hipereksitabilite ve nöronal ağların hipersenkronizasyonu nöbetlere neden olur. Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ü uykularında nöbet geçirirler.^[1] Diğer taraftan uyku bozuklukları ile ilişkili hastalıklar epilepsi hastalarında normal topluma göre daha sık görülürler. Epilepsi hastalarında uyku sırasındaki epileptiform aktiviteler uyku kalitesinde bozulmaya yol açabilir. Bunun yanında epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar da uyku kalitesini etkileyebilmektedir.^[2]

Uyku ve epilepsi arasındaki ilişki açısından diğer bir önemli faktör uyku evreleridir. Genel olarak non-REM uyku evresi hem nöbet başlangıcı hem de nöbet yayılımı için kolaylaştırıcı bir evre iken, REM uyku evresi genellikle epileptik aktiviteyi baskılar. REM uyku evresinde nöbet görülme sıklığını %0-5 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur.^[3,4]

Epilepsi hastalığının uyku yapısında değişikliklere neden olduğuna dair subjektif çalışmaların haricinde polisomnografi ile desteklenen kalitatif ve kantitatif olarak değişikliği gösteren çalışmalar da mevcuttur. Fokal ve jeneralize epilepsi hastalarında yapılan polisomnografi çalışmalarında uyku başlangıç sonrası uyanıklık süresinde artış, artmış veya azalmış yavaş dalga uykusu, uzamış REM latansı ve azalmış REM uyku süresi gibi çeşitli bulgular saptanmıştır.^[5-7]

Bu çalışmada epilepsi hastalarının uyku özelliklerinin subjektif testler ile değerlendirilmesi ve polisomnografik inceleme ile uyku makroyapısının değerlendirilmesi ve bunun sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya 1 Ocak 2015–31 Aralık 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Nöroloji-Epilepsi polikliniğine başvuran, 1989 ILAE tanımlamasına göre epilepsi tanısı almış ve en az 6 aydır epilepsi nedeni ile takipli ve anti-epileptik tedavi alan 18-55 yaş arası 29 hasta ve obstrüktif uyku apne sendromu ön tanısı ile uyku laboratuvarında polisomnografi tetkiki yapılan ve polisomnografik incelemeleri normal saptanan, bilinen sistemik hastalığı olmayan 25 sağlıklı

gönüllü birey dahil edildi. Her bireyden (hasta ve sağlıklı gönüllü) aydınlatılmış yazılı onam alındı. Epilepsi hastalığı dışında kronik nörolojik ve sistemik hastalığı olanlar ve testleri doldurabilecek yeterliliğe sahip olmayanlar ve son 72 saat içinde nöbet geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların detaylı nörolojik muayene bulguları, hastaların epilepsi tipleri, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlar not edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ) uygulandı. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uykuya geçişi kolaylaştırıcı ilaç kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere yedi ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Yüksek puanların saptanması, kötü uyku kalitesini yansıtır.^[8] Epworth Uykululuk Ölçeği, gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.^[9] Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, hem uykusuzluğun subjektif semptomları ve sonuçlarını hem de uykusuzluğa bağlı gelişen stres ve kaygının derecesini saptamakta kullanılan bir testtir. Daha yüksek skorların saptanması daha ciddi seviyede uyku bozukluğuna işaret etmektedir.^[10] Hastalara huzursuz bacaklar sendromu (HBS) tanısının varlığını değerlendirmek üzere Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından 2014 yılında tekrar geliştirilmiş kriterler kullanılmıştır. Beş tanı kriterinden oluşan sorgulamaya göre kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısını aldılar.^[11]

Tüm hasta ve kontrol grubuna 6-kanal elektroansefalografi ile birlikte tüm gece video-polisomnografi (PSG) tetkiki yapıldı. Beyin elektriksel aktivitesinin değerlendirilmesinin yanı sıra, 2 kanal elektrookülogram, çene, sağ ve sol tibialis anterior, vücut pozisyonu, oro-nazal termal sensör, nazal-basınç sensörü, torakal ve abdominal solunum hareketleri, EKG, nabız, solunum sesleri kaydı, O2 saturasyonu ve senkron video kaydı yapıldı.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS for Windows 2015 versiyon programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sap-

ma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen epilepsi tanılı 29 hastanın 20'si (%69) kadın, 9'u (%31) erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları 31.82 (20-53) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 25 sağlıklı gönüllü bireyin 13'ü (%52) kadın, 12'si (%48) erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları 32.1 (19-52) idi. Çalışmaya dahil edilen epilepsi hastalarının epilepsi tipleri gruplandırıldığında; 22 hastada jeneralize başlangıçlı epilepsi, 7 hastada ise fokal başlangıçlı epilepsi mevcuttu.

Hastaların anti-epileptik ilaç (AEİ) kullanımları değerlendirildiğinde, hastaların 21 tanesi (%72) tek bir AEİ kullanmakta iken, 8 (%28) tanesi 2 veya üzerinde AEİ kullanmaktaydı. Hastaların 13'ü (%45) valproik asit veya karbamazepin gibi eski kuşak AEİ, 10'u (%34) levitirasetam, lamotrijin, topiramet, zonisamid, pregabalin gibi yeni kuşak AEİ ve 6 (%21) hasta hem eski hem de yeni kuşak AEİ'yi birlikte kullanıyordu. Hastaların en son çekilen elektroensefalogramlarına göre hastaların 18'inde (%62) epileptiform aktivite varlığı saptanırken, 11'inde (%38) aktivite varlığı saptanmadı.

Hastaların 5'inde (%17) HBS saptanırken, 24'ünde (%83) HBS saptanmadı. Epilepsi hastalarına yapılan uyku kalitesi, uykululuk ve uykusuzluk ile ilişkili testleri değerlendirildiğinde sırası ile, PUKİ 12.76 ± 8.93 , EUÖ 5.28 ± 3.67 , UŞİ 7.31 ± 5.39 olarak saptandı. Epilepsi hastalarının 4'ünde (%14) EUÖ skoru 10'dan yüksek saptandı.

Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri incelendiğinde epilepsi hastaları grubunda uyku etkinliğinin azaldığı ($p=0.046$), uyku latansinin kontrol grubuna göre kısaldığı ($p=0.027$) saptandı. Ayrıca epilepsi hastalarında NREM Evre 1 ($p=0.001$) ve REM evresi yüzdesinde azalma ($p=0.001$)

mevcut iken NREM Evre 3 yüzdesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.027$) (Tablo 1).

Tartışma

Uyku, bireysel değişkenliğe sahip olan dinamik bir süreçtir. Bireyin yaşı, sahip olduğu komorbiditeler, kullandığı ilaçlar ve hatta kullanılan uyku kayıt yöntemleri bu değişkenliğe neden olabilir. Epilepsi hastalığı ve epilepsi hastalığında kullanılan tedaviler de uyku yapısını değiştirebilirler. Bu konuda yapılmış çalışmalarda ortak bazı bulgular saptanabildiği gibi oldukça değişken veriler de mevcuttur.

Bizim çalışmamızda, epilepsi hastalarında uyku etkinliğinde düşüş, NREM Evre 1 ve REM evre yüzdesinde kontrol grubuna göre azalma saptandı. Juvenil myoklonik epilepsisi (JME) olan ve valproik asit (VA) kullanan epileptik hastaların uyku yapısını değerlendirmeyi hedefleyen bir çalışmadaki polisomnografik veriler incelendiğinde, kontrol grubuna göre uyku etkinliği azalmış, uykuya geçiş süresi uzamış ve total NREM evresinin azaldığı saptanmıştır.^[12] Farklı bir çalışmada ise henüz yeni tanı almış olan JME hastaları, halen VA kullanmakta olan hastalar ve kontrol grubunun uyku yapısı değerlendirilmiştir. Polisomnografik veriler incelendiğinde, epilepsi hasta grubunda uyku etkinliğinin azaldığı, REM başlangıç latansinin uzadığı ve REM yüzdesinin kontrol grubuna göre azaldığı, uyku sonrası uyanıklık süresinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca, VA ile tedavi edilmekte olan grupta henüz yeni tanı alan JME grubundan farklı olarak uyku etkinliğinin ve NREM Evre 2 ve 3 sürelerinin arttığı saptanmıştır.^[13] Bizim çalışmamızda, uyku sonrası uyanıklık süresi epilepsi hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemekteydi. Epilepsi hasta grubunda NREM Evre 3 yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı ($p=0.027$). Bu durumun hastaların çoğunlukla kullanmakta olduğu valproik asit yada diğer anti-epileptik tedaviler ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Temporal lob epilepsisi olan hastalarda karbamazepin tedavisinin uyku yapısına etkisini değerlendiren bir çalışmada ise

Tablo 1. Epilepsi hasta grubu ve sağlıklı bireylerin polisomnografik verilerin değerlendirilmesi

	Epilepsi hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=25)	p
Uyku etkinliği (%)	85.37	90.12	0.046
Uyku latansı (sn)	7	14	0.027
NREM Evre 1 (%)	5.64	11.12	0.001
NREM Evre 3 (%)	24.87	18.4	0.012
REM Evresi (%)	11.71	17.85	0.001

karbamazepin tedavisinin REM fragmentasyonunu arttırdığı ve REM uykusu süresini azalttığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönemli karbamazepin tedavisinde ise uykusu yapısı üzerindeki bu negatif etkinin ortadan kalktığı saptanmıştır.^[14]

Bizim hasta grubumuzda %17 oranında HBS tanısı saptanmıştır. Toplumda HBS sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Türkiye’de HBS sıklığını belirlemeyi amaçlayan epidemiyolojik bir çalışmada HBS sıklığı %3 oranında saptanmıştır.^[15] Bizim çalışmamızda bulduğumuz yüksek orana benzer olarak, Khatimi ve ark. epilepsi hastalarında HBS sıklığını %18 oranında saptamış ancak aynı çalışmada hasta grubu ile sağlıklı kişiler arasında fark bulunmadığı rapor edilmiştir.^[16]

Epilepsi hastalarında gündüz uykululuğunu (GU) belirlemek amacıyla UŞİ’nin kullanıldığı çalışmalarda, uykululuk oranlarının %11-32 arasında değiştiği bildirilmektedir.^[17,18] Bizim çalışmamızda benzer olarak artmış gündüz uykululuk sıklığı %14 oranında saptanmıştır. Epilepsi hastalarında %68 oranında artmış GU’nun belirtildiği çalışmalar da mevcuttur.^[19] Ancak, artmış GU’yu objektif olarak saptamayı amaçlayan bir çalışmada, çoklu uykusu latans testleri uygulanmış olup epilepsi hastalarında sadece %10 oranında patolojik olarak tanımlanabilecek GU saptanmıştır.^[20]

Uykusu ve epilepsi arasındaki etkileşimlerin nörobiyolojik temelleri ile ilişkili veriler NREM uykusu dönemi ve idiyopatik genelize epilepsinin aynı talamokortikal bağlantıları paylaştıklarını göstermektedir. Adenosin, melatonin, prostaglandin D2, serotonin ve histamin gibi birçok nörotransmitter ve nöromodülatör maddeler, uykusu-uyanıklık döngüsünü etkiledikleri gibi aynı zamanda anti-epileptik etkileri de mevcuttur. Antiepileptik ilaçlar da aynı zamanda uykuyu etkilemektedirler. Uykusu-uyanıklık döngüsünü etkileyen birçok ilaç, potansiyel olarak nöbet önleyici ajanlar olarak davranabilirler.^[21] Örnek olarak karbamazepin, uykusu sonrası uyanıklık süresi ve arousal sayısını azaltarak ve aynı zamanda da derin NREM uykusunu arttırarak uykuyu konsolide ediyor gibi görünmektedir.^[22] Valproatin genel olarak uykuyu stabilize edici etkisi olmakla birlikte bazı hastalarda arousal sayısını arttırdığı bildirilmiştir.^[23] Genel olarak yeni kuşak AEİ’lerin uykusu üzerine daha az olumsuz etkisi olduğu gibi bazılarının olumlu etkileri mevcuttur. Gabapentin uykusu sonrası uyanıklık dönemini azaltıp, REM ve derin NREM uykusu süresini arttırır.^[24] Pregabalin, derin NREM uykusu süresini arttırırken lamotrijin REM uykusu süresinin arttırarak uykuyu stabilize ediyor gibi görünmektedir.^[25,26]

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Öncelikle bizim epilepsi hastalarımız epilepsi sınıflaması açısından heterojen bir gruptan oluşmaktaydı. Anti epileptik ilaç kullanımı açısından da hastalar arasında farklılıklar mevcuttu. Farklı antiepileptik ilaçların uykusu yapısına olan etkilerini değerlendirebilecek yeterli sayıda hastamız mevcut değildi. Epilepsi hastalarında polisomnografi çekimi esnasında hastaların uykusu ortamı ile ilişkili yaşadıkları yabancılaşma hissi daha önce ilk gece etkisi olarak tanımlanmıştır.^[27] Bu durum bizim hastalarımızın da uykusu kalite ve yapısını etkilemiş olabilir. Ancak sağlıklı kontrol grubunun da bu etkiye maruz kaldığı ve bu nedenle değerlendirmemizi etkilemediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak uykusu ve epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma gibi bizim çalışmamızda da uykusu makroyapısında benzer farklılıklar saptandı. Ancak halen epileptik mekanizmaların ve antiepileptik ilaçların uykuyu nasıl etkilediği konusunda bilgi eksikliği mevcuttur. Ayrıca uykusu bozuklukları ile ilişkili tedavilerin epilepsi seyrine yapması muhtemel faydalı etkileri ile ilişkili de yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Kaynaklar

1. Al-Biltagi, MA. Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr* 2014;3:45-53.
2. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:394-404.
3. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002;25:899-904.
4. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;11: 1453-1459.
5. Parrino L, De Paolis F, Milioli G, Gioi G, Grassi A, Riccardi S, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1178-84.
6. Barreto JR, Fernandes RM, Sakamoto AC. Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:353-357.
7. Maganti R, Sheth R, Hermann B, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy.

- Epilepsia 2005;46:104-109.
8. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008;4:563-71.
 9. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altınörs M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-168.
 10. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
 11. Allen RP, Picchiotti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
 12. Krishnan P, Sinha S, Taly AB, Ramachandraiah CT, Rao S, Satishchandra P. Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:459-67.
 13. Mekky JF1, Elbhrawy SM, Boraey MF, Omar HM. Sleep architecture in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Sleep Med* 2017;38:116-121.
 14. Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, Maschio M, Silvestri G, Scalise A, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997;38:696-701.
 15. Sevim S, Dogu O, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;6:1562-1569.
 16. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients--a prospective study. *Seizure* 2006;15:299-306.
 17. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997;20:1105-1110.
 18. Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, Campiolo G, Bicalho MA, Guarnieri R, et al. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2013;29:63-66.
 19. Vaughn BV, D'Cruz OF. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol* 2004;24:301-313.
 20. Manni R, Ratti MT, Galimberti CA, Morini R, Perucca E, Tartara A. Daytime sleepiness in epileptic patients on long-term monotherapy: MSLT, clinical and psychometric assessment. *Neurophysiol Clin* 1993;23:71-76.
 21. Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The Mutual Interaction Between Sleep and Epilepsy on the Neurobiological Basis and Therapy. *Current Neuropharmacology* 2018;16:5-16.
 22. Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, Maschio M, Silvestri G, Scalise A, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997;38:696-701.
 23. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000;54:16-24.
 24. Placidi F, Mattia D, Romigi A, Bassetti MA, Spanedda F, Marciani MG. Gabapentin-induced modulation of interictal epileptiform activity related to different vigilance levels. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1637-1642.
 25. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005;28:187-193.
 26. Placidi F, Marciani M, Diomedi M, Scalise A, Paeuri F, Giacomini P, et al. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, somnolence and cognitive functions in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000;10:81-86.
 27. Marzec ML, Selwa LM, Malow BA. Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. *Sleep Med* 2005;6: 277-230.