

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EPİLEPSİ HASTALARINDA YORGUNLUK VE DEPRESYONUN ESER ELEMENT DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayşe GÜNDOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Recep AYGÜL

Konya–2015

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EPİLEPSİ HASTALARINDA YORGUNLUK VE DEPRESYONUN ESER ELEMENT DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayşe GÜNDOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Recep AYGÜL

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102013 proje nosu ile desteklenmiştir.

Konya–2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok önemli katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Recep AYGÜL'e;

Uzmanlık sürem boyunca öğrendiğim her şey için emeği geçen; başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şerefnur ÖZTÜRK olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Hakan EKMEKCİ'ye;

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm hemşire ve hastane personeline;

Tez çalışmama verdiği katkılardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK' e;

Tez proje kapsamında verdiği mali destek için Selçuk Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü'ne;

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan aileme, manevi desteği kadar yoğun emeğiyle de tezime katkıda bulunan, her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Ali GÜNDOĞDU ve neşe kaynağımız canım kızım Fatma Erva'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe GÜNDOĞDU

Kasım 2015, Konya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
TABLO LİSTESİ.....iv
ŞEKİL LİSTESİ.....v
KISALTMALAR LİSTESİ.....vi
1.GİRİŞ.....1
1.1.GİRİŞ VE AMAÇ……1
1.2.EPİLEPSİ ……..2
1.2.1 EPİLEPSİ TANIM.....2
1.2.2. EPİLEPSİ TARİHÇE…….4
1.2.3. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİ.....4
1.2.4. ETİYOLOJİ…….....5
1.2.5. ERİŞKİNLERDE EPİLEPSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ 6
1.2.6 SINIFLAMA.....7
1.2.7. FİZYOPATOLOJİSİ VE EPİLEPTOGENEZ…….....15
1.2.8 TEDAVİ.....18
1.3.ESER ELEMENTLER.....21
1.3.1. GİRİŞ…….....21
1.3.2. SELENYUM.....22
1.3.3. ÇİNKO.....23
1.3.4. BAKIR 24
1.3.5.MANGAN.....25
1.3.6. KURŞUN 25
1.4. DEPRESYON.....26
1.5. EPİLEPSİ VE DEPRESYON 28
1.6. YORGUNLUK…….....30
1.7. EPİLEPSİ VE YORGUNLUK 31
1.8.YAŞAM KALİTESİ……..31
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....33
3. BULGULAR.....37
4. TARTIŞMA.....50
5. SONUÇ VE ÖNERİLER ……..... 64

6. KAYNAKLAR.....65
7. ÖZET.....76
8. SUMMARY.....77
9. ÖZGEÇMİŞ.....78
10:EKLER……..…….79

TABLO LİSTESİ **SAYFA NO.**

TABLO 1.1…….6
TABLO 1.2…….10
TABLO 1.3…….11
TABLO 1.4…….20
TABLO 1.5…….21
TABLO 3.1…….37
TABLO 3.2…….37
TABLO.3.3…….38
TABLO 3.4…….40
TABLO 3.5…….41
TABLO 3.6…….42
TABLO 3.7…….43
TABLO 3.8…….44
TABLO 3.9…….44
TABLO 3.10……...45
TABLO 3.11……...45
TABLO 3.12……46
TABLO 3.13……46
TABLO 3.14……47
TABLO 3.15……48
TABLO 3.16……..…….49

ŞEKİL LİSTESİ **SAYFA NO.**

Şekil 3.1. 39
Şekil 3.2. 39

KISALTMALAR

ACh: Asetilkolin

AEİ: Antiepileptik ilaç

Al: Alüminyum

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

BDÖ: Beck depresyon ölçeği

Ca: Kalsiyum

Cd: Kadmiyum

Cl: Klor

Co: Kobalt

Cr: Krom

Cu: Bakır

DDÖ: Duygu durum ölçeği

EEG: Elektroensefalografi

Fe: Demir

FSS: Yorgunluk şiddet skalası

GABA: Gama Amino Butirik Asit

Hg: Civa

I: İyot

ILAE : International League Against Epilepsy

K: Potasyum

M.Ö: Milattan önce

Mg: Magnezyum

MMST: Minimental standardize test

Mn: Mangan

Mo: Molibden

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multiple skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

MTS: Meziyal temporal skleroz

Na: Sodyum

Ni: Nikel

P: Fosfor

Pb: Kurşun

Se: Selenyum

SF-36: Short form 36

Sn: Kalay

SOD: Süperoksit dismutaz

SSS: Santral sinir sistemi

Zn: Çinko

1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi oldukça sık olarak görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Nöbet tekrarı ve sosyal dışlanma korkusu epilepsi hastalarını hayat boyu etkileyen önemli unsurlardır. Sık olarak eşlik eden anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler benlik değerinde azalmaya yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Erdoğan ve ark 2006). Depresyon epilepside en yaygın ve en çok araştırılan psikiyatrik komorbidite olmasına rağmen depresyon oranının yükselmesine katkıda bulunan faktörler belirsizliğini korumaktadır (Lacey ve ark 2014). Psikiyatrik rahatsızlıklar, hastaların yaşam kalitesini, bağımsız yaşama yeteneğini ve hayat kalitesini olumsuz etkileyerek epilepsiyi daha komplike hale getirebilir.

Yorgunluk zihinsel ve fiziksel olarak veya her ikisinin kalıcı şekilde ve anormal bitkinliğe, güçsüzlüğe sebep olması şeklinde tanımlanabilir. Epilepside hayat kalitesini bozan bir durum olarak yorgunluk bilinmesine karşın bu konuda yeterli araştırma bulunmamaktadır (Hernandez-Ronquillo ve ark 2011). Nöbetler, depresyon, interiktal epileptiform aktivite ve antiepileptik ilaçlar epilepside yorgunluğa neden olabilir. Ayrıca yorgunluğun da nöbetlere neden olabileceği gösterilmiştir (Frucht ve ark 2000).

Yapılan çalışmalarda antioksidan eser elementlerin epileptiklerde anormal olduğu ve bunun epilepsi patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Antioksidatif koruyucu mekanizmalarının azalışının ve aktif oksijen metabolitlerinin artışının nöbet riskini arttırabileceği; konvulziyon ile tetiklenen oksidatif hasara bağlı nöronal ölümde rol oynayabileceği bir mekanizma olarak spekülе edilmektedir. Eser elementler ve epilepsi arasında direk bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (Choi 1993, Frantseva ve ark 2000, Savaskan ve ark 2003, Sobaniec ve ark 2006, Nazıroğlu 2013) .

Bakır, norepinefrin ve dopamin seviyelerinde düzensizliklere neden olabildiği için, bakır ve serotonin arasındaki düzensizlikler depresyonun gelişmesine katkıda bulunabilir. Depresyon benzeri davranışlar ve çinko eksikliği arasında bazı ilişkiler bildirilmiştir. Çinkonun antidepresan benzeri görevi serotonerjik sistem ile

olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Destek olarak verilen selenyumun kişilerin ruhsal durumlarını önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (Donma ve Donma 2010). Selenyum antioksidan mekanizmaların çalışması için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Çalışmalarda major depresyonlu hastalarda bir antioksidan olan glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu düşük selenyum düzeyinin depresyon gelişiminde bir risk faktörü olabileceğine işaret etmektedir (Conner ve ark 2015). Depresif bozuklukların patofizyolojisi ve tedavisinde rol oynayan nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizmasına katılan enzimler fonksiyonları için kofaktör olarak eser elementlere ihtiyaç duyarlar. Duygulanım bozukluklarında oksidatif stresin oynadığı role ilişkin yeni bir hipotezle eser elementler arasında bir bağlantı kurulmaktadır. Önemli bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutazın üç formu da kofaktör olarak Cu, Zn ve Mn içermektedir. Yapılan çalışmalarda depresyonda artmış SOD aktivitesi görülmesine rağmen, tersini savunan çalışmalarda bulunmaktadır (Maes ve ark 2011, Siwek ve ark 2013).

Epilepsi hastalarında eser element düzeylerinde anormallikler görülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız epilepsi hastalarında yorgunluk ve depresyonun görülme sıklığını belirlemek, eser element düzeylerinin epileptiklerde değişip değişmediğini değerlendirmek ve eser element düzeylerindeki değişikliklerin yorgunluk ve depresyon gelişimine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

.

1.2. EPİLEPSİ

1.2.1. Tanım

Epilepsi nöbeti Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) tanımlamasına göre beyinde artmış veya senkronize nöronal aktivite sonucunda ortaya çıkan semptom ve/veya bulgularla seyreden geçici bir durumdur. Epilepsi ise beyinde epileptik nöbetler ortaya çıkarmak için kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan ve nöbetler sonucunda ortaya çıkan nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları tanımlayan kronik bir nörolojik hastalıktır. Epilepsi tanısı için provoke olmayan en az iki epileptik nöbetin ortaya çıkmış olması gereklidir (Fisher ve ark 2005).

Epilepsi, kişinin hayatında tekrar etmeyecek tek bir nöbetten hayat boyu sürebilecek ya da devam ederek fatal olabilecek çok sayıda tabloyu içermektedir. Epilepsi kortikal veya subkortikal nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu meydana gelen ve çoğunlukla tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur.

Kortekste artmış, hızlı ve yerel elektriksel boşalımlardan köken alan epilepsi nöbetinde, klinik olarak belli bir süreye sınırlı olarak, davranış, bilinç, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani, kısa süreli ve geçici stereotipik değişiklikler izlenir. Epilepsi nöbetleri uygun durum ve yaştaki yüksek ateş (febril konvülsiyon), hipokalsemi, hipoglisemi, eklampsi ve uzamış senkoplar gibi geçici nedenler, yatkınlığı olan kişilerde uykusuzluk, açlık ve diğer bazı predispozan durumlarda görülebilir ve nedenler düzeltildiğinde tekrar etmezler (duruma bağlı nöbet).

"Epilepsi" ise kronik olarak tekrar eden, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle seyreden klinik tabloyu tanımlar, bu nedenle tetiklenmemiş tek bir nöbet epilepsi manasına gelmez. Nöbetler zaman içinde her hasta için belli bir kalıpta (stereotipik), genellikle spontan veya bazı tetikleyen nedenler zemininde tekrarlar. 2 nöbet arasında hasta genellikle normal yaşamını sürdürür. Nöbet tipleri ve aralıkları son derece farklı olabilir. Ancak aynı hastada genellikle aynı veya belirli birkaç nöbet tipi yineleme eğilimi gösterir.

Epilepsi sendromu başlangıç yaşı, klinik seyri, EEG bulguları, nöbet özellikleri açısından ortak özellik gösteren durumdur. Bu kavram etiyolojik bir benzerliği gerektirmez. Örneğin, yaşamın ilk yılında başlayan, klinik olarak spazmlar ve gelişme geriliğiyle seyreden ve EEG'de 'hipsaritmi' olarak tanınan patognomonik bir paterne sahip olan West sendromu beyni etkileyen çok farklı nedenlerle ilişkili olarak görülebilir. Epilepsi hastalığı ise iyi tanımlanmış, özgül tek bir etyolojisi olan durumdur. Örneğin progresif miyoklonus epilepsileri sendromu belirtirken, Lafora hastalığı özgün epilepsi hastalığıdır. Genelde etiyolojik tanısı belirlenmiş olan durumlara 'epilepsi', belirlenmemiş olanlara 'epilepsi sendromu' olarak değinilir (Bora 2008, Yeni ve Bora 2013).

Epilepsi sözcük olarak eski Yunanca'da 'yakalamak', 'kavramak' anlamlarına gelen 'epilambanein' eyleminden türetilmiştir. "Epi" üstünden, "lipsis" ise sarsmak, tutmak sözcüklerinden türemiştir. Nöbet sözcüğünün karşılığı olarak kullanılan "seizure" kelimesi ele geçirmek, tutmak, yakalamak manasındaki "to seizure" eyleminden gelişmiştir (Aktin 1965, Bora 2008, Yeni ve Bora 2013).

1.2.2. Tarihçe

Yaklaşık M.Ö 2000'li yıllarda eski mısır yazılarında tarif edilen epilepsi yunan ve roman bilim adamları tarafından popüler bir konu olmuştur (Shin ve ark 2011).

Epilepsinin modern tanımını 19. yüzyılın sonlarında ilk kez J.H.Jackson, "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak yapmıştır (Wolf 2000).

M.Ö. 460 yılında doğan Hipokrat ilk çağlardan beri bilinen epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Hipokrat epilepsi ile ilgili monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında epilepsinin beyin kaynaklı bir hastalık olduğunu söylemiş ve epilepsiye "mal caduque" ismini vermiştir. Epileptolojide, XX. yüzyıl başlarında H. Berger elektroensefalografiyi (EEG) bulup 1929 yılında klinik uygulamaya koymuştur. Fenitoinin Meritt ve Putnam tarafından 1937 yılında bulunması ve aynı yıllarda W. Penfield ile H. Jasper'in invazif nörofizyoloji çalışmalarıyla hızlı bir gelişme çizgisi yakalanmıştır (Eşkazan 2008).

1.2.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülen gelişmiş ülkelerdeki insidansı 40-70/100 000 olan epilepsi hastalığının, gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı 100-190/100 000 oranındadır (Bradley 2000, Lewis 2010). Doğum ve 20 yaş arası dönemde epilepsinin görülme riski yaklaşık %1 kadar olup bu risk 75 yaş civarında %3'e kadar yükselmektedir. Yaşamın ilk yılı içinde ve 65 yaşından sonra olmak üzere epilepsinin insidansı iki kez pik yapar (Bradley 2000). Epilepsi çocuk yaş grubunda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Tüm epileptik nöbetlerin %75 kadarı 20 yaş altı görülmektedir. 10 yaş altı en yüksek insidansın görüldüğü aralıktır (O. Charles 1996).

Epilepsinin prevalansı yaklaşık %1'dir (Guberman 1999). Geçen beş yıl içinde nöbet geçirmiş olan veya antiepileptik tedavi kullanan kişiler için aktif epilepsi prevalansı kullanılır. Gelişmiş ülkelerdeki aktif epilepsi prevalansı 4-10/10 000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 57/10 000'ye ulaşır. Ortalama epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 6/1000 olarak, gelişmekte olan ülkelerde ise ortalama 18,5/1000

bildirilmiştir (Bittencourt 1996, O.Charles 1996, Sander 1996, Bradley 2000).

1.2.4. Etyoloji:

Epilepsi etyolojik olarak 3 ana grupta sınıflandırılabilir.

1- Kriptojenik epilepsi
2- Semptomatik epilepsi
3- İdiyopatik epilepsi

Kriptojenik epilepsiler (olası epilepsi sendromu)

Semptomatik olduğu düşünülen ama sebebin net olarak ortaya konamadığı nöbetlere kriptojenik epilepsi denir.

Semptomatik epilepsi

Nöbetlere yol açan yapısal beyin hasarı, fonksiyon bozukluğu ya da biyokimyasal bir neden bulunmaktadır. Epilepsi tek başına bir hastalık olması yanında, birçok nörolojik hastalığında esas klinik bulgusu olarak görülebilir. Epilepsi hastalığının ortaya çıkışı, genetik, çevresel ve altta yatan diğer hastalığa bağlı faktörlerin etkisiyle olur.

İdiopatik (primer, genetik) epilepsi :

Bu epilepsi türünde altta yatan nörolojik hasar veya yapısal beyin hasarı bulunmamaktadır ve nöbetin nedeni genetik yatkınlık veya olası herediter yatkınlık gösteren epilepsilerdir (Duncan 1997).

Tablo 1.1 Epilepsi hastalığı etyolojisi

Kriptojenik	**Semptomatik**	**İdiopatik**
Semptomatik olduğu düşünülüyor, Sebep belli değil	SSS'nin konjenital malformasyonları SSS enfeksiyonları SSS travmaları SSS tümörleri SSS dejeneratif hastalıkları (Tay-Sachs, Nöronal Seroid Lipofuksinozis vb..) Pridoksin bağımlılığı Mezial temporal skleroz Sendromlar (Aicardi Sendromu vb.) Serebrovasküler olaylar Mitokondriyal hastalıklar Nörokütanöz sendromlar (Tüberoskleroz vb.) Metabolik hastalıklar (Fenilketonüri) Santral sinir sisteminin kanamalı hastalıkları Perinatal nedenler (asfiksi, doğum travması, hipoksi)	Genetik Altta yatan yapısal beyin hasarı bulunmaz

1.2.5. Erişkinlerde Epilepsi İçin Risk Faktörleri

Yetişkinlerde epilepsi için risk faktörleri şunlardır:

Kafa Travması: Kafa travması sonrasi provoke olmamış nöbet için riski artırır.

MSS Enfeksiyonu: Ensefalit ve menenjiti izleyen nonprovoke nöbetler için santral sinir sistemi enfeksiyonları risk faktörüdür. Nöbetler için riskin değeri santral sinir sistemi enfeksiyonuna göre değişir. Ensefalit sonrası 16 kat, bakteriyel menenjit ile 4 kat ve aseptik menenjit ile 2 kat risk artışı vardır. Yaklaşık tüm nonprovoke nöbetler enfeksiyondan ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar (Annegers 1988).

MSS Malignensileri: Yeni tanı konmuş epilepsili erişkinlerin %12-16.3'ünün beyin tümörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (Dam 1985).

Tıkayıcı Serebrovasküler Hastalık: İnme sonrası epilepsi sıklığı %4.3- %42,8'inde ortaya çıkmaktadır (Kotila 1992).

Demans: Alzheimer hastalığının altında yatan patoloji nöbetler için artmış yatkınlık ile ilişkilendirilebilir.

Multipl Skleroz: Yapılan birçok çalışma MS'in epilepsi için artmış risk faktörü olabileceğini öngörür. Epileptojenik rolü beyaz madde lezyonları üstlenmektedir. Bu

retrospektif kohort çalışmalarında MS'li olguların %1.8- %4.8'inde tanı zamanında veya tanıdan sonra gelişen nöbetler vardı (Kinnunen 1986, Olafsson ve ark 1999, Nicoletti ve ark 2003, Striano ve ark 2003).

Depresyon ve Depresyon İçin Tedavi: Depresyon, öz kıyım girişimi nonprovoke nöbet riskini artırmaktadır (Hesdorffer ve ark 2006).

Alkol: Alkol kullanımı nöbet varlığı ile ilişkili görülmektedir.

İllegal ilaçlar: Eroin, marijuana kullanımı ile nöbetler arasındaki ilişki Stephen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırılmıştır (Ng ve ark 1990). Bu araştırmacılar eroinin nonprovoke nöbetler için riski 3, provoke nöbetler için riski 4 kat artırdığını buldu.

Akut Semptomatik Nöbetler: Nöbetlere yatkınlık yaratan olayın genellikle ilk haftası içinde ortaya çıkar ve epilepsi olarak adlandırılmaz. Çalışmalar, akut semptomatik nöbetlerin, beyin hasarının ciddiyetinin belirteci olduğunu ve bu yüzden epilepsi riskini en azından 3 kat artırdığını düşünülür (Hesdorffer ve ark 1998).

1.2.6.Sınıflama

Uluslararası epilepsi uzmanlarının 1964 yılında toplanmasıyla epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması (ILAE 1981) ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (ILAE 1989) sendrom sınıflamasındaki "epileptik sendrom kavramı", 2001 tanı şemasında "epileptik nöbet" tipine dönüştürülmüştür (Seino 2006). 1981 sınıflandırmasında bir öncekinden farklı olarak sadece klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları kriter olarak alınmıştır. Fokal nöbetler de bilinç bozulması olup olmamasına göre basit ve kompleks olarak ayrılmıştır. Epilepsiden çok, epileptik sendromları da içerecek bir sınıflandırma yapmak için çalışmalar genişletilerek devam etmiş ve ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını ortaya koymuştur.

Epileptik Nöbetlerin ILAE Sınıflaması (1981)

Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç bozulmamış)

- Motor semptomlu
- Somatik-duyusal ya da özel duyusal semptomlu
- Psişik semptomlu
- Otonomik semptomlu

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile birlikte olan)

- Basit parsiyel nöbetler olarak başlangıç ve bilinç bozukluğuna doğru ilerleme
- Başka herhangi bir özellik
- Basit parsiyel nöbetlerdeki özellikler
- Otomatizmalarla birlikte

C. Başlangıçta bilinç bozukluğu ile birlikte olan

- Başka herhangi bir özellikle birlikte
- Basit parsiyel nöbetlerdeki özelliklerle birlikte
- Otomatizmalarla birlikte

D. Sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen parsiyel nöbetler

- Jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler
- Jeneralize nöbetlere ilerleyen kompleks parsiyel nöbetler
- Kompleks parsiyel nöbetlerden jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetler (konvülsif veya nonkonvülsif)

A. Absans nöbetler (‘’Petit mal nöbetleri’’)

- Tipik absans nöbetler
- Atipik absans nöbetler

B. Miyoklonik nöbetler

C. Tonik nöbetler

D. Klonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler (astatik nöbetler

Nöbetlerin sınıflandırılmasındaki amaç ilgili alanda ortak bir dil oluşturmak ve epilepsilerin tanımlanmalarını aynı dil temeline oturtmaktır. Bu sınıflandırma tanı değeri taşımaz; epilepsilere tanısal yaklaşımda “Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları Sınıflandırması"ndan yararlanılır.

Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların ILAE Sınıflaması (1989)

1-Lokalizasyon ile ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A. İdyopatik (başlangıcı yaşa bağlı).

- Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmli çocukluk çağı epilepsisi

B. Semptomatik

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A. İdyopatik (başlangıcı yaşa bağlı)

- İyi huylu neonatal familyal konvülsiyon
- İyi huylu neonatal konvülsiyon
- İyi huylu miyoklonik epilepsi süt çocukluğu döneminde
- Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi, petit mal)
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- Uyanırken grand mal nöbetlerle olan epilepsi

B. İdyopatik, semptomatik ya da her ikisi

- West sendromu (İnfantil Spazm)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

C. Semptomatik

- Non-spesifik neden
- Erken miyoklonik ensefalopati
- Erken infantil süpresyon burstlü epileptik ensefalopatisi
- Spesifik sendromlar

3. Fokal ya da jeneralize olup olmadığı tanımlanmamış epilepsi ve Sendromlar

A. Hem jeneralize hem fokal nöbetlerle birlikte

- Yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi

B. Net jeneralize ya da fokal özellikleri olmayan

4. Özel sendromlar

A. Durum ile ilişkili nöbetler

Febril nöbetler

Diğer tanımlanabilir durumlar ile ilişkili nöbetler

B. İzole, açıkça provoke olmamış epileptik olaylar

C. Presipite olan nöbetlerin spesifik modları ile karakterize epilepsiler

D. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyel kontinua (Trescher 2000).

2010 yılında nöbetler ve epilepsilerin klinik ve elektroensefalografik düzenlemesini yaparak ortaya çıkış zamanına göre liste oluşturan ILAE, ayrıca etyolojide yer alan 'kriptojen' sözcüğü yerine 'nedeni belirlenemeyen'; 'idiopatik' yerine 'genetik' kavramlarını getirmiştir. Diğer yandan 'kompleks nöbet' kavramı 'bilincin veya farkındalığın kaybolduğu nöbet' şeklinde değiştirilmiştir (Berg ve ark 2010).

Tablo 1.2. ILAE 2010 Nöbet sınıflaması

1. Jeneralize Nöbetler
A.Tonik-Klonik (herhangi bir kombinasyonu)
B. Absans
a. Tipik Absans b. Atipik absans c. Miyoklonik absans d. Göz kapama miyoklonisi
C. Myoklonik
a. Miyoklonik b. Miyoklonik atonik c. Miyoklonik tonik
D. Tonik
E. Klonik
F. Atonik
2. Fokal Nöbetler
3. Bilinmeyen
Epileptik spazm

Tablo 1.3. ILAE 2010 yılı Epilepsilerin Organizasyonu *I. ELEKTROKLİNİK SENDROMLAR*

IA. NEONATAL PERİYOT

a. Bening neonatal nöbetler

b. Bening ailesel neonatal epilepsi (BFNE)

c. Ohtahara Sendromu

d. Erken myoklonik ensefalopati (EME)

e. Diğer temporal lob epilepisileri

IB. İNFANTİL DÖNEM

a. Febril Nöbetler /Febril plus nöbetler

b. Bening infantil epilepsi

c. Bening familyal infantil epilepsi (BFİE)

d. West sendromu

e. Dravet Sendromu

f. İnfantil Myoklonik epilepsi

g. Nonprogresif hastalıklarda myoklonik ensefalopati

h. Migrating fokal nöbetler

c. Hipotalamik hemartomun eşlik ettiği jelastik nöbetler

IC. ÇOCUKLUK ÇAĞI

a. Febril nöbetler/febril artı nöbetler

b. Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayitopoulus sendromu)

c. Myoklonik atonik epilepsi

d. Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE)

e. Sentrotemporal dikenli bening epilepsi (BECTS)

f. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)

g. Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tip)

h. Myoklonik absans nöbetli epilepsi

ı. Lennox-Gastaut Sendromu (LG)

i. Uykuda sürekli diken yavaş dalga izlenen epileptik ensefalopati (CSWS)

j. Landau-Kleffner Sendromu (LKS)

ID. ADOLESAN-ERİŞKİN DÖNEM

a. Juvenil absans epilepsi(JAE)

b. Juvenil myoklonik epilepsi (JME)

c. Sadece jeneralize tonik klonik nöbetle seyreden epilepsi

d. İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi

IE. DEĞİŞİK YAŞ BAŞLANGIÇLI

a. Farklı odaklı ailesel fokal epilepsi

b. Progresif myoklonik epilepsi (PME)

c. Refleks epilepsiler

II. CERRAHİ SENDROMLAR

a. Hipokampal sklerozun eşlik ettiği mezial temporal lob epilepsisi (MTS)

b. Rasmussen Sendromu

d. Hemikonvulzyon-Hemipleji-Epilepsi

III. NONSENDROMİK EPİLEPSİLER

IIIA. YAPISAL-METABOLİK NEDENLİ

a. Kortikal gelişim malformasyonları (hemimegalensefali, heterotopi.vs.)

b. Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz kompleks, Struge-Weber.vs)

c.Tümör, enfeksiyon, travma, anjiom, antenatal ve perinatal sonuçlar, strok vs.

IIIB. BİLİNMEYEN

Parsiyel nöbetler

Parsiyel nöbetler, beynin belli bir alanındaki nöronların deşarjı sonucu meydana gelen, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik bölge ile alakalı olan nöbetlerdir.

Semptomatik olan lokalizasyona bağlı epilepsilerde epileptojenik hasar bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta ise her iki hemisferin benzer bölgeleri etkilenmiş olabilir.

Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç bozukluğu eşlik ettiği zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine dahil olabilmekte ve her iki nöbet türü de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Kompleks ve basit parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik alana göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (ILAE 1981).

Basit Parsiyel Nöbetler

Epilepsi hastalarının % 60'ında parsiyel, % 10-21'inde ise basit parsiyel nöbetler bulunmaktadır. Hastalarda bilinç kaybının eşlik etmediği lokalize motor ve duyusal semptomlar vardır.

1. Motor semptomların eşlik ettiği basit parsiyel nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek Jaksonian nöbetlere neden olabilir. Basit motor nöbetler, karşı hemisferin presantral veya postsantral girusundan veya suplementar motor alandan başlayan deşarjların yayılması ile oluşur. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede, nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir. Todd paralizisi olarak adlandırılan bu tablo, 48 saat kadar sürebilen, nöbetin görüldüğü vücut kısmında izlenen fonksiyonel motor defisittir.

2. Somatosensoriyel veya özel duyusal semptomlu nöbetler: Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoşa gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır.

3. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyumlar, karın ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir.

4. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler: Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya afazik konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali), kognitif (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), illuzyonlar (algılamada objeler deforme görülür, uzaklıkta değişimler, bedenin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir.

Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Nöbetler iki türde görülür. Birincisinde, 0,5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikincisinde ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür.

Otomatizma: Nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi oroalimenter (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmalardır. Otomatizmalar sadece kompleks parsiyel nöbetlerde değil jeneralize nöbetlerde de izlenebilir.

Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler

Tonik-klonik nöbetlerde başlangıçta belli kasların tonusunda artış (tonik faz) ve bunu izleyen dönemde ekstremitelerde bilateral simetrik kasılmalar (klonik faz) oluşur. En sık semptomatik fokal epilepsilerin bir parçası olarak görülür. Nöbetler

kaynaklandığı odağa uygun düşen fokal nöbet fenomeni bulgu ve belirtileri ile başlar, sırasıyla tonik ve ardından klonik faz gelişir.

Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler klinik özellikleri ile her iki hemisferin aynı anda etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Bütün nöbetlerin % 24'ünü oluşturur. Semptomatik ve idiopatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan dışında bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak meydana gelir ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipikdir. Nöbetler genellikle spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır.

A- Absans nöbetler: Nöbetlerin özelliği devam etmekte olan aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafı ile ilgisi kesilip, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon gözlenmez. Gün içinde çok sayıda nöbet görülebilir. Nöbet esnasında EEG'de bilateral 3 cys/sn'lik ―burstler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi; klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulguların da eşlik ettiği nöbetler olabilir.

B- Myoklonik nöbetler: İstemsiz, hızlı ve ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetrik olabilir, vücut parçalarını veya tüm vücudu etkileyebilir ve en sık boyun, kol ve omuzda görülür.

C- Jeneralize tonik-klonik nöbetler: En fazla bilinen ve en ağır olan nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılmayı takip eden tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık prodromal belirtiler uyku bozukluğu, kişilik değişikliği, sinirlilik ve huzursuzluktur.

D- Tonik nöbetler: Nadir olan nöbetlerdir. Sıklıkla çocukluk çağında görülmekle beraber her yaşta görülebilir. Yaygın kas tonusunun arttığı, klonik hareketlerin izlenmediği ve postiktal konfüzyon olan nöbetler olarak tarif edilir.

E- Klonik nöbetler: Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemleri kısadır.

F- Atonik nöbetler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süreli bilinç kaybı ve kas tonusunda azalmanın eşlik ettiği nöbetler olup hastanın aniden düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur (ILAE 1981).

1.2.7. Fizyopatolojisi ve Epileptogenez

Epilepsiye yol açan çok sayıda neden olmakla birlikte, temel bozukluk nöron ağının anormal senkronize deşarjıdır (Komşuoğlu 2013).

Epileptik sendromlar patofizyolojik olarak farklılık gösterseler de ortak özellik, artmış nöronal uyarılabilirlik (nöronal hipereksitabilitedir). Sinaptik fonksiyonlardaki ve nöronların intrensek özelliklerindeki farklılaşmalar hipereksitabilitenin altında yatan başlıca nedenlerdir.

Nöronal uyarılabilirliği ayarlayan ve kontrol eden birçok faktörün aynı zamanda nöronal epileptogenezi de etkileyebildiği bilinmektedir. Epileptogenez, normal beynin epileptik hale dönüşme süreci olarak tanımlanır. Epileptogenezin tetiklendiği başlıca beyin bölgesi serebral korteks olup, bu yapı içinde anormal elektriksel deşarjlar sonucu hipersenkron nöronal aktivite artışı ile epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Epileptogenezi modüle eden başlıca genetik ve yaş gibi faktörler nöronal düzeydeki fonksiyonel ve yapısal plastisiteyi etkiler. Epileptogenezde çok sayda hücresel mekanizmalar söz konusu olup bunlar başlıca hücre kaybı, gliozis, artmış c-jun, c-fos, sitokin ve büyüme faktörü düzeyleri, sinaptogenez, nörogenez, GABA ve glutamat sinyal olaylarında değişmeler, voltaj kapılı iyon kanallarında değişiklikler ve nihayet diken dalga gibi elektroensefalografi değişikliklerinden ibarettir (Baykan 2013).

Daha önceki yıllarda epileptogenezin kronik bir süreç olduğu düşünülmekteydi. Son yapılan çalışmalar akut epileptogenezin de varolduğunu göstermiştir. Dakikalar veya saatler gibi kısa sürede gelişen akut epileptogenez geri dönüşlü olabilir. Genel olarak genetik ve edinsel mekanizmalar gibi değişik mekanizmalarla epileptogenez oluşabilir.

Kalıtsal mekanizmalar: Onu geçen iyon kanal alt ünitesi geni mutasyonunun idyopatik epilepsi sendromları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Voltaj veya ligand kapılı kanal genlerindeki mutasyonlara bağlı olması bu hastalıkların ortak özelliğidir.

Yani epileptogenez mekanizmasının kanal patolojilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Farklı dokularda, kanal ekspresyonundan sorumlu özelleşmiş genler vardır, inhibe edici ve uyarıcı ağlar kompleks bir iletişime yol açar. Aksonal ileti voltaj kapılı kanallarla (aksiyon potansiyeli), sinyal iletimi ise ligand kapılı kanallarla sağlanır (sinaptik transmisyon). Ancak son zamanlarda iyon kanallarından bağımsız bazı genlerin de epilepsiye neden olabildiği yani noniyonik mekanizmaların varlığı genetik çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Edinsel epileptogenez mekanizmaları: Semptomatik epilepsilerde çevresel faktörlerin neden olduğu hücresel düzeydeki hasarın epilepsiye yol açabilmesinin; kişinin kalıtsal özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Parsiyel nöbetlerin % 60-70'i temporal lobdan kaynaklanır ve bu grupta en sık rastlanan lezyon mezyal temporal sklerozdur (MTS). MTS süreci sinaptik ve aksonal reorganizasyonda değişimler gösterir. Ancak oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir; çevresel ve genetik değişkenlerin etkisi net olarak aydınlatılamamıştır.

Hayvan deneylerinde akut epileptogenez gösterilmiştir. Bu amaçla verilen bazı stimuluslar, kullanılan konvülzan ilaçlar ve iyon düzeyleri hipokampus, amigdala ve neokortekste epileptiform deşarjlara yol açar. Mekanizmanın NMDA reseptör aktivasyonu ve AMPA-NMDA sinaptik transmisyonundaki artış sonucu kalsiyum akışı, GABA'erjik sinaptik inhibitör transmisyonda azalma sonucunda uyarıcı etkide artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nonsinaptik olarak "gap-junction coupling"i, demir aracılı Ca osilasyonunda veya glutamat salınımında değişimler, serbest oksijen radikallerinin yayılımı diğer mekanizmalardır. Sonuç olarak, ilaca cevaplı epilepsi veya ilaca dirençli epilepsi gelişebilir ya da epilepsi gelişmeyebilir (Öge ve Baykan 2011).

Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik uçtan salgılanırlar ve postsinaptik uçta inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma (Na) geçirgenliğini arttırırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Nöronlarda eksitasyon, membranın Na ve Ca'a, inhibisyon ise klor (Cl) ve potasyuma (K) geçirgenliğin artmasına bağlıdır. (Kayaalp 1994). Normal eksitasyon sistemi içerisinde glutamat en önemli eksitatör nörotransmitterdir. GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir (Subutay-Öztekin 2004).

Epileptik nöbetleri başlatan faktörler net olarak bilinmemekle beraber öne sürülen görüşler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1-Voltaja bağlı Na kanalları gibi iyonik iletide bir düzensizliğe neden olabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri.

2-Glutamat gibi eksitatör olanlarda fazlalığa Glutamat gibi nörotransmitterlerde fazlalık veya gama amino butirik asit (GABA) gibi inhibitör nörotransmitterlerde yetersizliliğe yol açacak anormal nörotransmitter sentezi.

3- Glial hücreler ve nöronların repolarizasyonlarını düzenleyen genetik faktörler ve hücre içi enzim yetersizliği.

4- Epileptik nöbete sebep olan odaklarda "pacemaker" olarak isimlendirilen hücreler bulunmaktadır ve bu hücreler herhangi bir nedenle artmış uyarılma özelliği göstererek yanında bulunan hücreleri de beraber uyarırlar. Epilepsi hastalarındaki muhtemel pacemaker odakları hipokampus piramidal hücrelerinin CAI, CA2, CA4 nöronları olduğu düşünülmektedir (Zaidel ve ark 1993).

Eksitatör nörotransmiterlerden Asetilkolinin (ACh) epileptik nöbetler esnasında fazla miktarda salgılandığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ACh'nin ventrikül içine injekte edilmesi nöbetlere yol açmıştır. Endojen ACh salınımının NMDA reseptörleri ile modüle edildiği ve GABA agonistleri ile inhibe edildiği bildirilmiştir (Alberch ve ark 1990).

Beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir (Kaya 2008).

Epileptogenez normal bir nöronal ağın kronik olarak hiperekzite olabilen bir hale dönüşmesine karşılık gelir. Travma, inme ya da enfeksiyon gibi başlangıçtaki bir SSS yaralanmasıyla ilk nöbet arasında sıklıkla aylar ile yıllar arasında süren bir gecikme vardır. Yaralanma etkilenen bölgede spontan bir nöbet oluşuncaya kadar nöbet eşiğini kademeli olarak düşüren bir süreci başlatıyor gibi görünmektedir (Çevik ve Kurşun 2009).

1.2.8 Tedavi

Epilepsi uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulan bir durumdur. Epilepsi tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ketojenik diyet tedavisidir.

Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir.

Antiepileptik ilaç tedavisinin temel amaçları; tam bir nöbetsizlik elde etmek, ideal olarak yan etki olmadan morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmak, hayat kalitesini yükseltmektir. Antiepileptik ilaçlar; klinik faydaları, tolerabilite, ilaç etkileşim profili ve kullanım kolaylığına göre seçilmektedir. Monoterapi, en iyi farmakoterapötik tercihtir. En iyi etkinin beklendiği, yavaş titre edilen, düşük yan etkisi bulunan, nöbet tipi/sendromu için uygun olan ilaç seçilmelidir. Başarılı tedavinin başlangıç noktası; doğru tanı ve nöbet tipi veya sendromunun tanımlanmasıdır. Klasik AEİ'ler arasında etkinlikte kanıtlanmış farklılıklar yoktur. Monoterapi hedeftir, fakat gerçekte % 50 veya daha fazla hasta iki veya daha fazla ilaçla tedavi edilmektedir. Antiepileptik ilaç tedavi seçiminde tolerabilite önemli bir faktördür. Tam bir nöbetsizlik hayat kalitesini arttıran en önemli faktör gibi görünse de hastanın tercihinde en önde gelen unsurlardan biri de yan etkilerdir. İdeal bir AEi şu özellikleri içermelidir: Etki mekanizması belirlenmiş, etkinliği kanıtlanmış ve geniş spektrumlu olmalıdır. Ayrıca yan etkileri az, yaşam kalitesini arttıran ve farmakokinetik özellikleri basit olan bir ilaç olmalıdır. Epileptik nöbetler uygun monoterapi ile %70 oranında kontrol altına alınabilmektedir. % 15'lik bir kısım ise kombine (ikili-üçlü) tedavi ile kontrol altına alınırken kalan kısım dirençli epilepsiler grubunda yer almaktadır (Sander 2004).

Epilepsi tedavisinde ilk hedef, epilepsi tanısının doğru olarak konması ve medikal tedaviye ihtiyaç olup olmadığının belirlenmesidir. Tedaviye ihtiyaç duyulduğunda nöbet tipi, sendrom özellikleri ve etyolojisine göre hangi tedavinin verilmesi gerektiği belirlenir. Tanı kesin de olsa verilen tedavinin uygun olmaması, takiplerde hastanın yanlışlıkla dirençli epilepsi olduğunu düşündürebilir. Genel olarak epilepside verilen ilk uygun antiepileptik ilaçla (AEİ) nöbet kontrolü % 65-75 civarındadır. Tedavi alanlarda 2 yıl boyunca nöbetsizlik oranı % 74.7 olarak bildirilmiştir. Verilen tedaviye yanıtsız olduğu söylenerek epilepsi cerrahisine gönderilen hastaların arasında %15 kadarının video-monitorizasyon incelemeleri

sonunda “yalancı nöbet” tanısı aldığını hatırlamak ayırıcı tanı ve doğru tanının önemini vurgulamak açısından oldukça anlamlıdır.

Erken veya geç dönemde çıkabilecek, olası hafif veya ağır yan etkilerin görülebileceği bir tedavi olan AEİ tedavisi en az 4-5 sene sürer. Epilepsi hastasının kişisel özellikleri iyi tanınmalıdır. Hastanın tedaviye göstereceği kişisel farklılıklar, tedaviye uyumu, uzun süreli takip gerekliliği konunun önemini göstermektedir. Ayrıca komorbid rahatsızlıklar ve bu rahatsızlıklar için kullanılması gereken ilaçların da rolü unutulmamalıdır (Öge ve Baykan 2011).

Tablo 1.4. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri

	Etki mekanizması	**Doza bağlı**	**İdeosenkratik veya kronik**
Karbamazepin	Na+ blokajı	Ataksi, diplopi, hiponatremi, bulantı, baş ağrısı	Deri döküntüsü, anoreksi, aplastik anemi
Valproat	Na+, Ca++ kanal blokajı	Bulantı, kusma, tremor, ataksi	Deri döküntüsü, trombositopeni, pankreatit, hepatotoksisite
Fenitoin	Na+ kanal blokajı	Ataksi, nistagmus, bulanık görme	Deri döküntüsü, hepatotoksisite, Stevens-Johnson sendromu, aplastik anemi
Okskarbazepin	Na+ kanal blokajı	Sedasyon, laterji, hiponatremi	Deri döküntüsü, hiponatremi
Topiramat	Na+ kanal blokajı GABA agonisti Glutamat akt. azaltma	Konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, konfüzyon sersemlik,	Nefrolitiyazis, parestezi, dar açılı glokom
Levetirasetam	Kesin değil	Asteni, somnolans,	
Gabapentin	Na+ kanal blokajı GABA agonisti Glutamat akt. azaltma	Yorgunluk, somnolans, ataksi, tremor, diplopi, ödem, kilo alımı	Nötropeni
Lamotrijin	Na+ kanal blokajı Glutamatakt. azaltma	Ataksi, somnolans, diplopi	Deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu
Zonisamid	Kesin değil; Muhtemelen Na+ veya Ca++ kanal blokajı, karbaonik anhidraz inhibisyonu	Somnolans, ataksi, başağrısı, sersemlik, irritabilite, ajitasyon, anoreksi	Deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu
Tiagabin	GABA agonisti	Sersemlik, sedasyon, laterji, tremor	Deri döküntüsü, parestezi, nonkonvulzif status epilpetikus

(Bozdemir H: Yaşlılarda Epilepsi Tedavisi. Bora İ, ed: Epilepsi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. Sayfa:647-648.)

Tablo 1.5. Antiepileptik ilaçların sistemik yan etkileri

Anoreksi, kilo kaybı	Topiramat, Karbamazepin, Zonisamid
Kardiak ileti anomalileri Ventriküler aritmi	Karbamazepin, Fenitoin, Lamotrijin, Okskarbazepin
Kognitif bozukluk	Benzodiazepin, Topiramat, Tiagabin, Zonisamid
Yürüme bozukluğu Sersemlik	Barbitüratlar, Karbamazepin, Valproat, Gabapentin, Lamotrijin, Levetirasetam, Fenitoin, Tiagabin, Topiramat, Zonisamid, Okskarbazepin
Karaciğer hastalığı	Karbamazepin, Valproat, Tiagabin, Zonisamid
Dar açılı glokom	Topiramat
Osteomalazi Osteoporoz	Karbamazepin, Valproat, Okskarbazepin, Fenobarbital, Fenitoin, Primidon
ObstrüktifAkciger Hastalığı Dispne	Benzodiazepin, Fenitoin
Tremor	Valproat, Lamotrijin, Gabapentin, Topiramat,
Böbrek bozukluğu	Gabapentin, Topiramat, Levetirasetam, Fenobarbital, Zonisamid
Sedasyon	Barbitüratlar, Benzodiazepin, Karbamazepin, Levetirasetam, Topiramat, Okskarbazepin, Valproat, Gabapentin, Lamotrijin, Fenitoin, Zonisamid, Tiagabin
İdrar inkontinansı	Klonezepam, Fenitoin, Karbamazepin, Okskarbazepin, Topiramat, Valproat, Fenobarbital, Gabapentin, Lamotrijin, Tiagabin
Nefrolitiyazis	Topiramat, Zonisamid,
Hiponatremi	Karbamazepin, Okskarbazepin

(Bozdemir H: Yaşlılarda Epilepsi Tedavisi. Bora İ, ed: Epilepsi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. Sayfa:647-648.)

1.3. Eser Elementler

1.3.1 Giriş

Bu maddeler vücut için önemli olan, en küçük miktarda olsa bile organizmaların gereksinim duyduğu maddelerdir. Makro ve iz elementler olmak üzere ikiye ayrılan bu elementler vücudumuzda önemli biyolojik görevler üstlenirler. Bu elementlerin vücuttaki miktarı 100 mg/kg' dan az ise eser (iz), fazla ise makro element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), magnezyum (Mg) gibi elementler vücudumuz için makro elementler; demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), kalay (Sn), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), molibden (Mo), alüminyum (Al), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kobalt (Co) ve kurşun (Pb) gibi elementler ise iz elementlerdir. Tüm bunların ışığında eser elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir (Copius Peereboom 1985).

Eser elementler ribozom ve mitokondri gibi hücresel yapıların fonksiyonlarında, nöronal iletimde, enzimlerin fonksiyonunda ve membran transportunda aktif görev alırlar. Nükleik asit ve proteinlerin yapısında ve korunmasında ribozomal yapının stabilizasyonunda fonksiyon görürler. Eser elementlerin serum ve doku seviyesindeki eksiklikleri; enzimlerle yürütülen metabolik reaksiyonlarda aktivasyon azalmasına sebep olmaktadır. Tam tersine vücuttaki fazlalıkları da istenmeyen etkilere neden olabilir. Eser elementler doğada çok az miktarda bulunmalarına rağmen yaşamın sürdürülmesi, gelişme, büyüme ve çoğalma için gereklidirler (Güneral 1985).

Eser elementler vücutta denge halinde oldukları zaman birçok çeşitli yaşamsal olayda görev almaktadırlar. Bunlara örnek olarak antioksidan olarak görev almaları, birçok enzimin kofaktörü olmaları, membranlar için düzenleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları (örneğin tiroit hormonundaki iyot gibi), metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları verilebilir. Esansiyel eser elementlerin eksikliği ya da fazlalığı nöbet dahil çeşitli nörolojik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (Sarangi ve ark 2014).

1.3.2. Selenyum (Se)

E vitamini ile birlikte, antioksidan bir mineral olarak bilinir. Yani hücre yıkımını azaltmak gibi bir etkiye sahip olur. Esansiyel bir eser element olan Se birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinir. Selenyum, yapısında selenosistein aminoasidi bulunan selenoproteinler vasıtasıyla biyolojik etkilerini göstermektedir. Biyolojik pH'da selenosistein anyonik olarak bulunur ve bu özelliğiyle elektron alışverişi yaparak biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlar (Hardy ve Hardy 2004). Destek olarak verilen Se kişilerin ruhsal durumlarını önemli derecede iyileştirmektedir (Donma ve Donma 2010).

Düşük Se seviyesi, depresyon ve yetersiz zihinsel gelişmeye yol açabilen kansızlık ile birliktelik gösterebilir. Se antioksidan mekanizmaların çalışması için

gerekli olan esansiyel bir elementtir. Çalışmalarda major depresyon tanısı alan hastalarda glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu da düşük Se düzeyinin depresyon gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (Conner ve ark 2015).

Epilepside rolü son zamanlarda vurgulanan mitokondriyal işlev bozukluğu, aynı zamanda, çeşitli akut ve kronik nörolojik bozukluklara katkıda bulunan bir faktör olarak dahil edilmiştir. Bazı hayvan deneylerinde epileptik nöbetlerin serbest radikal üretimi ve hücresel proteinlerin, lipid ve DNAnın oksidatif hasarlanması sonrası oluştuğu gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalara göre aşırı serbest radikal üretimine bağlı oluşan oksidatif stresin epilepsi oluşumunda ve ilerlemesinde ilişkili olabileceği görülmüştür. Canlı dokularda serbest radikal ve oluşan hasara karşı gelişen karmaşık koruyucu sistem gelişmiştir. Nöronlar özellikle serbest radikal saldırılarına hassastır, bozulmuş koruyucu sistem ve aşırı serbest radikale maruz kalma nöronal ölüme neden olabilir. Serbest radikalllerin serebral iskemi ve serebral kanamada nöron kaybına katkıda bulunduğu gösterilmiş, epilepsi, şizofreni, tardiv diskinezi, normal yaşlanma, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığındaki nöronal dejenerasyonla da ilgili olabileceği düşünülmüş. Epilepsi hastalarında antioksidan durumu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilere göre epileptik hastalarda düşük antioksidan durum saptanmıştır, Se'un antioksidan aktiviteye sahip bazı enzimlerin kofaktörü olduğu gerçeğini göz önünde bulundurursak bu elementin eksikliğinin oksidatif stres kaynaklı çeşitli hasarlara eğilim yaratabileceğini varsayabiliriz (Farahani ve ark 2013).

1.3.3. Çinko (Zn)

Canlılarda hücrelerin çoğalması, replikasyonu ve farklılaşması için aminoasitler, yağ asitleri, glukoz ve vitaminlerin yanında minerallere de ihtiyaç duyulur. Organizma için gerekli bir mineral olan Zn'un sağlık için her gün belli bir miktar alınması gerekir. Vücutta organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alan Zn proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif kısımlarına bağlanarak katalitik görevlerinde anahtar rol oynar. Hücre içi bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destekte bulunur. Biyolojik membran ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Yapısal element olarak nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde bulunur. Redoks aktivitesi olmadığı için

bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Protein, lipid, karbonhidrat, hem sentezi, gen ekspresyonu, nükleik asit, üreme ve embriyogeneziste görevleri vardır (Belgemen ve Akar 2004). Zn beyin dokusu özellikle hipokampüste normal nöronal iletişimin yanı sıra inhibitör nörotransmitter GABA'nın düzgün işleyişi için bol miktarda bulunmaktadır. Zn GABA sentezinde anahtar enzim olan glutamik asit dekarboksilazın piridoksal fosfat aracılı düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Zn metabolizmasındaki değişikliklerin epilepsi patolojisinde rol aldığı tespit edilmiştir. Düşük serum Zn seviyeleri NMDA reseptörlerini aktive yoluyla epileptik nöbetlerin indüksiyonunda önemli rol oynayabilir (Prasad ve ark 2014). Zn seviyesinin düşüklüğü ile depresyon benzeri duygudurumlar arasında bazı ilişkiler bildirilmiştir. Zn'nun antidepresan benzeri aktivitesi serotonerjik sistem ile olan etkileşimi içermektedir (Donma ve Donma 2010).

1.3.4 Bakır (Cu)

Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık olarak 75 mg kadar Cu bulunur. En fazla KC' de bulunur (%10). Beyin, böbrekler ve kalpte de önemli miktarda Cu bulunur. Cu birçok metalloenzimin ve bazı tabii pigmentlerin yapısında bulunur. Cu'lu enzimlere kuproenzim adı verilir. Hb sentezi, normal kemik oluşumu ve sinir sistemindeki kılıfın oluşumu için Cu gereklidir. Cu, aerobik metabolizmanın iki önemli enzimi olan sitokram oksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) 'ın yapısında bulunur (Mehmetoğlu ve Koçyiğit 2004).

Çeşitli enzimlerde kofaktör olarak yer alan Cu önemli bir eser elementtir. Cu'ın Mg ATPaz ve Na-K ATPaz enzimini inhibe etmek yoluyla hayvanlarda nöbete neden olduğu rapor edilmiştir. Bu enzimlerin inhibisyonu Na-K homeostazisinde hasara yol açarak epileptiform deşarjlara neden olabilir (Prasad ve ark 2014). Yüksek konsantrasyonlardaki Cu'ın lipid ve diğer büyük moleküllerin peroksidasyonu yoluyla biyolojik sistemler üzerine oksidatif hasar yaptığı bilinmektedir ki bu da epilepsi gelişimine katkıda bulunan bir faktördür (Prasad ve ark 2014). Cu, norepinefrin ve dopamin seviyelerinde değişikliklere sebep olduğundan, Cu ve serotonin arasındaki ilişkiler depresyonun gelişmesine katkıda bulunabilir (Donma ve Donma 2010).

1.3.5. Mangan (Mn)

Bitkisel besinlerde özellikle çayda bol miktarda bulunur. Pirüvat karboksilaz, mitokondriyal süperoksit dismutaz ve glikozil transferaz aktiviteleri için gereklidir. Bunlardan başka birkaç Mn metalloenzimi daha vardır (Hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlar, arjinazlar, izositrat dehidrogenaz ve muhtelif fosfotransferazlar özellikle glukozil transferazlar). Ayrıca Mn normal kemik yapısı ve santral sinir sisteminin normal fonksiyonları için gereklidir. Beyinde dopaminerjik aparatın olgunlaşması ve dopamin salgısı için gereklidir. Beyin hem Mn eksikliğinden hem de fazlalığından etkilenir. Mn eksikliği olan gebe deney hayvanlarında fetusta inkordinasyon, dengesizlik ve kafayı dik tutamama ile karakterize ataxi geliştiği görülmüştür. Mn en az toksik element olmakla beraber uzun süre Mn tozlarına maruz kalanlarda toksik etki görülebilir. Zehirlenmede nörolojik bulgular Parkinson ve Wilson hastalarındaki bulgulara benzer (Mehmetoğlu ve Koçyiğit 2004).

Mn çeşitli metalloprotein enzim aktivitelerinde rol alması nedeniyle bir çok fizyolojik süreç için zorunlu eser elementlerden biridir. Mn konsantrasyonlarındaki değişikliklere, fazlalığı veya eksikliğine, konvülsiyonlar eşlik edebilmektedir.

1.3.6. Kurşun (Pb)

Kurşun (Pb) toksik elementlerden biridir. Plazma ile taşınan Pb yumuşak dokuda daha çok böbrek ve karaciğerde birikir. Bu organlarda intranükleer inkluzyon cisimcikleri olarak görülür. Kandaki Pb'un bir kısmı kan beyin bariyerini aşarak beyin dokusuna girer. Sinir sistemindeki dağılımı değişkendir. Çoğunlukla hipokampüs, amigdala ve koroid pleksusta yerleşir. İnfant ve çocukların beyinlerindeki Pb oranı yetişkinlere göre daha fazladır ve beyin omirilik sıvısında Pb miktarı plazmadakine benzer sekilde düşük ve koreledir. Yumuşak doku ile kan arasındaki oran sabit değildir. Böbrek ve karaciğerdeki birikim kana göre fazla iken SSS (santral sinir sistemi)'indeki birikim daha azdır. PSS (periferik sinir sistemi)'inde birikim de beyindekinden yüksektir. İnorganik Pb daha çok çocuklarda olmak üzere ensefalopatiye neden olur. Akut yüksek doz maruziyette epilepsi, ataksi

ve koma olur. Şelasyondan sonra ensefalopati düzelir ancak bazı belirtiler kalıcı olabilir. Kronik maruziyetlerde SSS belirtileri olmaz, ama normale göre daha yüksek oranda sinirlilik, irritabilite, hipertansiyon, yorgunluk, depresif duygudurum, ilişkilerde problemler ve konsantrasyon zorlukları meydana gelir. Yapılan son çalışmalarda, öncekilerin aksine, kanda 1.5-2\g/L ve kemikte 40µg/g düzeyinden yüksek olduğu zaman, nöropsikolojik testlere verilen yanıtta bozulma olduğu tespit edilmiştir (Schütz ve ark 2005).

1.4. Depresyon

1.4.1 Giriş

Depresyon, kişinin yaşama zevk ve isteğinin kaybolduğu, bireyin kendisini üzüntü içinde hissettiği, gelecekle ilgili karamsar ve kötümser düşünceler, geçmişle ilgili yoğun bir suçluluk, pişmanlık duygu ve düşüncelerinin olduğu, bazen öz kıyım düşüncesi, öz kıyım girişimi ve sonuç olarak ölümün olabildiği, iştah, uyku ve cinsel istek ile ilgili fizyolojik bozuklukların eşlik ettiği bir hastalıktır (Çevik ve Volkan 1993). Depresyon birincil duygulanım bozukluğu biçiminde olabileceği gibi, birçok psikiyatrik ve tıbbi duruma sekonder olarak ta görülebilmektedir (Marakoğlu ve ark 2006).

Depresyon kelimesi çökkünlük, kendini hüzünlü hissetme, yaşamsal ve işlevsel aktivitelerin azalması gibi manalarda kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütünün dünya genelinde sıraladığı en acil sağlık sorunları listesinde depresyonu dördüncü sıraya koymuştur. Duygu durum bozukluklarının sağaltımı için pek çok etkili yöntem bulunmasına rağmen, duygu durum bozukluğu olan pek çok kişide işlev kaybı ve yüksek intihar oranları bildirilmektedir (Işık 2003) .

1.4.2 DSM V'e Göre Majör Depresyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir süre boyunca, önceki işlevsellik seviyesinde bir farklılık olması ile birlikte aşağıdaki durumlardan beşinin (ya da daha çoğunun) bulunmuş olması; bu durumlardan en az birinin ya (1) çökkün duygu durum ya da (2) ilgi yitirme ya da artık zevk alamama olması gerekmektedir.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri katmayınız.

(1) Hemen her gün, gün boyu devam eden depresif duygu durum, bu durumu hastanın kendisinin söylemesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) (**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızabilen duygudurum olabilir).

(2) Tüm faaliyetlere karşı ya da bu faaliyetlerin birçoğuna karşı alakada belirgin azalma ya da bunlardan eskiden olduğu gibi zevk almama, hemen her gün, gün boyu sürer

(3) Diyet yapmıyorken belirgin derecede kilo verme ya da kilo almanın olması (örn. Bir ayda vücut ağırlığının % 5'inden fazlası) ya da yaklaşık her gün yeme isteğinde azalma ya da artma olması. (**Not:** Çocuklarda ise beklenen kilo alımı olmaz)

(4) Neredeyse her gün uykusuzluk (insomnia) ya da aşırı uyuma (hipersomnia) olması.

(5) Yaklaşık her gün psikomotor eksitasyon ya da yavaşlama olması (yalnızca huzursuzluk ya da ağırlaşan duygularının olmasının bildirilmesi yetmez, bunların başka kişiler tarafından da izleniyor olması gerekmektedir).

(6) Neredeyse her gün yorgunluk-halsizlik ya da enerji düşüklüğünün olması.

(7) Neredeyse her gün değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygularının (sanrı düzeyinde olabilir) olması (yalnızca hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

(8) Neredeyse her gün düşünme ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (hastanın kendisi söyleyebilir veya başkaları bunu gözlemlemiştir).

(9) Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu olarak değil) özgül bir plan kurmaksızın tekrarlayan kendini öldürme düşünceleri, kendini öldürme girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir planın olması.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem bir madde alımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) veya genel tıbbi bir rahatsızlığın (örn. hipotiroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yaş, batkınlık, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler

arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, uykusuzluk çekme, yitimle ilgili düşünüp durma, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Majör depresif epizodun ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, sanrılı bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir hipomani dönemi ya da mani dönemi geçirilmemiştir

1.4. 3.Epilepsi ve Depresyon

Duygu durum ve anksiyete bozuklukları, epilepsi hastalarında sık görülen psikiyatrik hastalıklardır ve bu rahatsızlıklar arasında yakın ilişki olmasının sebebi biyolojik ve psikososyal nedenlerdir. (Kanner ve Balabanov 2002).

Epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar epilepsiye komorbid durum olarak epilepsi tanısından önce ortaya çıkabilir, aynı zamanda eşlik edebilir ya da epilepsi tanısından sonra gelebilir (Gaitatzis ve ark 2004).

Psikiyatrik bozukluklar bağımsız yaşama yeteneğini, yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek epilepsi hastalığını daha karmaşık hale getirebilir. Dirençli epilepsi hastalarında daha fazla olmak üzere nöbet geçiren kişilerde genel popülasyona kıyasla prevalansı daha yüksek gözükmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda depresyon, %10- %25'inde anksiyete bozukluğu ve %2-%7'sinde psikoz izlenmektedir (Gaitatzis ve ark 2004).

Epilepsi hastalarında hayat boyunca major depresyonun görülme sıklığı %3,7 ile %6,7; minör depresyonun %2,1 ile %3,8 arasında ve manik epizod %0,6 ile %1,1 arasında saptanmıştır (Clayton 1994).

Epilepsideki depresif bozuklukların klinik görünümü non-epileptik hastalar ile benzer olabilir ve majör depresyonu, bipolar ve distimik bozukluk ve minör depresyonu içerebilmektedir. Fakat, vakaların önemli bir kısmında epilepsideki

depresyonun klinik özellikleri DSM-IV I. eksen kategorilerini tam olarak karşılayamamaktadır. Göreceli yüksek yaygınlığına rağmen depresyon tanınmamış ve tedavi edilmemiş olarak kalabilmektedir. Epilepsi ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalardaki metodoloji ve örneklem farklılıkları, hastalar ve aileleri tarafından depresyon semptomlarının olduğundan daha az bildirilmesi ve doktorlar tarafından olduğundan daha az tanı konması, depresyonun yaygınlığı hakkındaki verilerin eksikliğini açıklayan üç temel neden olduğu bilinmektedir. Ancak epilepside depresyonun yaygınlığının sağlıklı kontrol grubu üyelerine göre devamlı nöbetleri olan hastalarda %20'den %55'e değişen oranlarda, nöbetleri kontrol altındaki epilepsi hastalarında %3'ten %9'a değişen oranlarda olduğu üzerinde birçok araştırma vardır (Baker 1996, O'Donoghue ve ark 1999).

Epilepsi ve depresyon arasında karmaşık bir ilişki vardır. Artmış nöbet sıklığının depresyon ile ilişkisi, depresyonun epilepsi başlangıcı için bir risk faktörü olması, epilepsi başlangıcından önce depresyon öyküsünün kontrollere oranla 4-7 kat fazla olması bu karmaşık ilişkiyi doğrulamaktadır. Çeşitli faktörler epilepside depresyon gelişimine yol açabilir.

1. Cinsiyet: Birçok çalışma erkeklerin kadınlara göre depresyon açısından daha riskli olduğunu belirtmişlerdir (Lambert ve Robertson 1999).

2. Çevresel ve genetik faktörler: Epilepsi ve depresyonu olan 66 hastada yapılan bir çalışmada hastaların yarısından fazlasının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu, özellikle depresyon varlığı saptanmıştır (Robertson ve ark 1987) .

3. Metabolik ve endokrin faktörler: İktal aktivite süresince birçok hormonal ve metabolik değişiklik olduğu görülmüştür (Meldrum 1997).

4. Epilepsi ile ilişkili değişkenler: Epilepsi süresi, epilepsi başlangıç yaşı, nöbettipi, nöbet odağının lokalizasyonu, nöbetin kontrol altına alınması, nöbet sıklığı ve şiddeti depresyon ile alakalı faktörlerdir.

5. İyatrojenik faktörler: Antiepileptik ilaç tipi (vigabatrin, tiagabin, fenobarbital, topiramat), sayısı, serum düzeyi ve antiepileptiklerin sekonder etkileri (Kwan ve Brodie 2001).

6. Psikososyal durum: Aşırı aile koruyuculuğu, nöbet korkusu, sosyal destek sosyo-ekonomik durum.

7. Nörolojik: Yapısal beyin hasarı olan hastalarda depresyon daha sık izlenebilir (Lishman 1998).

1.5.Yorgunluk

Yorgunluk kişinin yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirmesine ve kapasitesini kullanmasına mani olan, bütün vücudunu etkileyen hafif bir tükenmişlikten, dayanılmaz bir halsizliğe kadar değişebilen, kişiyi rahatsız eden subjektif bir semptomdur. Spesifik bir tedavisi olmayan yorgunluk, subjektif bir bulgu olduğundan genellikle kliniklerde dikkate alınmamakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Swain 2000).

Yorgunluk, birçok tıbbi durumda görülen duygusal ve fonksiyonel bozukluklara neden olan bir semptomdur (Chaudhuri ve Behan 2004). Yorgunluğun fizyopatolojisinde; retiküler aktive edici sistemin ve sinaps iletiminin rolü olduğu düşünülmektedir.

Retiküler Aktive Edici Sistemde yaygın olarak yer alan nöron ağı, kolinerjik nöronlardır. Bu nöronlar, bellek işlevlerinin düzenlenmesi, duyusal algılama ile bilişsel işlev ilişkisinin güçlenmesi ve organizmanın emosyonel durumunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Yorgunluk yakınması olan hastalarda uyku, motivasyon, dikkat ve bellek işlevlerinde bozulmaların olması, yorgunluğun fızyopatolojisinde bu temel işlevlerin düzenlendiği beyin alanı olan Retiküler Aktive Edici Sistemin rolü olduğunu düşündürmektedir (Candansayar 2003).

Yorgunluğa hücre faaliyetlerinde görev alan enzimlerdeki problemler, çevresel etkenler, hastalıklar, gıda ile ilgili sorunlar gibi vücudumuzu etkileyen tüm olaylar neden olabilir. Yorgunluk hissi, hücrelerin her hangi bir nedene bağlı verimli çalışamadıklarının bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Hücrelerin çalışmalarını etkileyen faktörlerden her hangi birindeki bir eksiklik ve aşırı çalışan hücrelerin çıkardığı son ürün olan laktik asitin artması da "yorgunluk" nedeni olabilir (Candansayar 2003).

Yorgunluğun etyolojisinde rol alan faktörler başlıca psikojenik veya yaşam biçiminden kaynaklanan nedenler, organik nedenler, tedavi ile ilişkili nedenler, durumsal nedenler şeklinde sıralanabilir (Candansayar 2003).

Kronik yorgunluk sendromunun primer özelliği olan yorgunluk kanser, enflamatuvar, endokrin ve romatolojik hastalıkların yanısıra depresyon ve psikiyatrik bozukluklarda sık görülür (Kroenke ve ark 1988, Pepper ve ark 1993).

Yorgunluk multiple skleroz (Kos ve ark 2008), Parkinson hastalığı (Havlikova ve ark 2008), stroke (Christensen ve ark 2008) dahil olmak üzere ciddi nörolojik hastalıklarda çalışılmıştır.

1.6. Epilepsi ve yorgunluk

Nöbetler, depresyon, interiktal epileptiform aktivite ve antiepileptik ilaçlar epilepside yorgunluğa neden olabilir. Ayrıca yorgunluğun da nöbetlere neden olabileceği gösterilmiştir (Frucht ve ark 2000). Epilepside görülen yorgunluk veya yorgunlukla ilişkili nöbet günlük pratikte nörologlar tarafından sıkça görülmesine rağmen haklarında az şey biliniyor (Hamelin ve ark 2010). Klinik pratikte epilepsi olan kişilerde subjektif yorgunluğun sıklıkla güçsüzlüğe neden olduğu bilinmesine rağmen bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır (Senol ve ark 2006). Ettinger ve arkadaşlarının yaptığı calışmada depresyonlu epilepsi hastalarında yorgunluk oranını %44 olarak belirledi (Ettinger ve ark 1998). Aynı çalışmada yorgunluk çoğunlukla yaş ve depresyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Soyuer ve ve arkadaşları depresyonu olmayan epilepsili kişilerin yorgunluk oranı % 42.4 olduğu belirlemiş ve yorgunluğun depresyon, p300 latans ve politerapiyle kuvvetli korelasyonun olduğunu belirtmişlerdir (Soyuer ve ark 2006). Enerji eksikliği sonucu yorgunluğun oluştuğu düşünülmekte ve nöbetlerle ilişkili zayıflık yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

1.7.Yaşam Kalitesi

DSÖ tanımlamasına göre yaşam kalitesi; bireyin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde beklentileri, standartları ve ilgileriyle ilişkili olarak yaşamdaki konumunu algılama biçimidir (WHOQOL 1998). Yaşam kalitesi; objektif durumların dışında kişinin kendi yaşamına ilişkin doyumudur. Çoğu çalışmada bireyin objektif yaşam durumu uygun olmasa bile algıladığı doyum, iyilik hali ve yaşam kalitesinin yüksek olabildiği vurgulanmıştır (Campbell 1976). Yaşam kalitesinin bileşenleri; sağlık, sosyal işlevsellik, ruhsal iyilik, fiziksel durum ve hastalık ya da tedaviyle ilişkili belirti ya da bulgulardır.

Hastalık hakkındaki yanlış bilgilendirmeler, toplumdaki önyargılar epilepsi hastaların yaşam alanlarında güçlüklere yol açmaktadır. Aile iş ve okul yaşamındaki güçlükler, epilepsinin tam anlaşılamadığı toplumlarda, kişinin yaşam standartlarını

olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda klinik nöbet özelliğinin (nöbet tipi, hastalığın süresi, nöbetlerin sıklığı) ya da tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmaktadır. Mood ve anksiyete bozukluklarının yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyebildiği bilinmektedir. Epilepsi hastalarında major depresyonu bulunanlarda yaşam kalitesi skorları daha düşük bulunmaktadır (Wiegartz ve ark 1999).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2015- Ekim 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzerinde, en az iki defa epileptik nöbet geçirme öyküsü olan, ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldıktan sonra epilepsi tanısı konulan 48 olgu dahil edildi. Yine Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan personel, öğrenci veya herhangi bir polikliniğe başvurup aktif enfeksiyonu, metabolik ve kronik hastalığı, kronik ilaç kullanımı bulunmayan ve herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan, nörolojik muayenelerinde nörolojik patoloji saptanmayan 39 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalar ve kontrol subjeler yapılacak işlem ve değerlendirme ile ilgili gerekli açıklama yapılıp bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya kabul edildiler.

2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1) Daha önce veya yeni epilepsi tanısı almış olmak

2) 18-75 yaş arası olmak,

3)Kontrol grubuna alınan kişilerde herhangi bilinen nörolojik hastalığı olmaması

4) Mini Mental Standartize Test (MMST) puanı 24 üzerinde olmak

5) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

2.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

1) Araştırmaya alınma kriterlerine sahip olmayan kişiler

2) Vitamin preparatları kullanıyor olmak

3) Psikiyatrik tedavi almak, psikoaktif madde kullanımı öyküsü olması

Tüm katılımcıların demografik verileri kayıtlanıp, yakınmaları sorgulanıp detaylı anamnezleri alındı, genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Olgu ve kontrol

gruplarının tümüne aynı değerlendirmeci tarafından yeterli süre ayrılarak Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS), Mini Mental Standartize Test (MMST), Duygu Durum Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Yaşam Kalitesi Ölçeği skalaları uygulandı. Mini mental test puanı 24 üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda değerlendirilen katılımcılar, öncesinde psikiyatrik tedavi ihtiyacı görülmemiş, herhangi bir psikoaktif madde kullanımı öyküsü olmayan kişilerden seçildi.

2.3. Serum örneklerinin toplanması

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran anamnez, fizik muayene ve yapılan tetkikler sonucunda epilepsi tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kişilerden oluşturulan kontrol grubunda gerçekleştirildi. Hasta grubu 48 kişilik 26'sı kadın ve 22'si erkek bireyden oluşup, ortalama yaşı 29,21 yıldır; kontrol grubu 39 kişilik 21 kadın ve 18 erkek bireyden oluşup, ortalama yaşı 26,41 yıldır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin alkol ve sigara kullanmamasına, son üç aydır folik asit, antidepresan ilaç, E ve C vitamini, glutatyon, çinko, selenyum, demir takviyesi almamasına dikkat edildi. Çalışma ile ilgili olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak, tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onayı alındı. Çalışma gruplarını oluşturan tüm olgulardan sabah aç karnına 8.00-9.00 saatleri arasında, antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3000xg'de 10 dakika santrifuj edildi. Ayrılan serumlar eser element ölçümleri yapılıncaya kadar -80° C deki derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü tek seansta aynı günde ve aynı ekip tarafından serum örneklerinden İndüktif Eşli Plazma-Kütle Spektrofotometrisinde (ICP-MS) (Thermo x Series ii) ile Pb, Zn, Cu, Mn ve Se eser element düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar ppb olarak hesaplanıp µg/dl ya da µg/l'ye dönüştürüldü.

2.4. Beck depresyon ölçeği

Bu ölçek 1961'de Aeoron T. Beck tarafından geliştirilmiş olup 1971'de tekrar gözden geçirilmiştir (Beck ve ark 1961). 1989'da Hisli tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, geçerliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (Hisli 1989). Çalışmamızda depresyon belirtilerinin düzeyini belirlemek için Beck depresyon ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Formda 21 belirti kategorisinin her birinde 4 şık vardır. Uygulama günü

de dahil son bir haftada kişinin kendisini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçmesi istenir. Her madde 0-3 arasında puan alır. Bu puanların toplamı ile depresyon puanı elde edilir. Ölçekten alınan en yüksek puan 63'tür. Yüksek puanlar ciddi depresyona işaret eder. 11-17 arası puan hafif, 18-23 arası puan orta, ≥24 üstü puan ciddi depresyonu gösterir. Çalışmamızda hastalar depresyonu olanlar (BDÖ≥17) ve depresyonu olmayanlar (BDÖ<17) şeklinde iki gruba ayrıldı.

2.5. Yorgunluk şiddet skalası

FSS, Multipl Skleroz ve Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında yorgunluğu değerlendirmek için bir araç olarak 1980'lerin sonlarında Lauren B. Krupp ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Krupp ve ark 1989). Bu ölçekte 9 soru ile yorgunluk şiddeti değerlendirilir. Her bir sorunun 1 (hiç katılmıyorum) - 7 (tamamıyla katılıyorum) arasında skorlandığı Likert tipi bir ölçektir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan ise 63, en düşük puan 9'dur. FSS skoru dokuz bölümün ortalama değeridir. Yüksek skor artmış yorgunluk şiddetini gösterir (Krupp 1989). FSS skoru ≤4 olan hastalar "yorgun değil" ve FSS skoru 4,1-4,9 arasında olan hastalar "orta derecede yorgun", FSS skoru ≥5 olan hastalar "ciddi yorgun" olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda hastalar yorgun olanlar ≥4,1 ve yorgun olmayanlar ≤4 şeklinde iki gruba ayrıldı.

Armutlu ve arkadaşları tarafından 2007 yılında ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenirlilik çalışmaları yapılmış ve Türkçe versiyonu da güvenilir ve geçerli bulunmuştur (Armutlu ve ark 2007).

2.6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Short form 36 yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan epilepsi hastalığında güvenilirliği kanıtlanmış bir testtir. H.Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında türkçeye çevirilerek geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (Koçyiğit ve ark 1999).

Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır. Bu 36 madde 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyon (10 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), mental sağlık (5 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde)

ve sağlığın genel algılanması (5 madde) (Ware ve ark 1992). Son 4 hafta göz önüne alınarak ölçek değerlendirilmektedir. 4. ve 5. maddeler evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır, diğer maddeler Likert tipi (üçlü- altılı) yapılmaktadır. Ölçek her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir (Carr ve ark 1996). Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir 100 iyi sağlık durumuna işaret ederken 0 kötü sağlık durumunu göstermektedir.

2.7. Duygu durum ölçeği

DDÖ kısa süreli duygu durum değişkliklerini tanımlamak ve değerlendirmek için geliştirilen hızlı ve güvenilir bir yöntemdir (McNair ve ark 1971). Ölçeği oluşturan sorular rasgele düzenlenmiş ve bazı sorular altı farklı duygu durumu altında birleştirilmiştir. Alt ölçek puanları, her alt ölçeğin sorularından elde edilen puanlardan oluşmaktadır. Total duygu durum ölçeği puanı "dinçlik - etkinlik" puanının diğer beş alt ölçeklerin toplam puanından çıkarılarak hesaplanır. Beş alt ölçekteki yüksek puanlar ve yüksek total puan duygu durum bozukluklarını gösterir (Milanlioğlu ve ark 2014).

2.8. İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18,0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Chi-squre testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için normal dağılan gruplar için Student-t testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması için, One-Way ANOVA testiyle birlikte TUKEY ve Tamhane's T2 testi yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede normal dağılan gruplar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Gerekli durumlarda basit doğrusal regresyon analizi ve çoklu regresyon analizi yapıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.

3. BULGULAR

3.1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları

Çalışmaya 48 hasta dahil edilmiş ve yaş ortalaması 29,21 ± 8,67 olarak hesaplanmıştır. 48 hastanın % 54,2'si (n= 26) kadın ve % 45,8'i (n=22) erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubuna 39 hasta dahil edilmiş ve yaş ortalaması 26,41 ± 6,99 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunu ise % 53,8 (n=21) kadın ve % 46,2'sini (n=18) erkek bireyler oluşturmaktadır. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktur. (**Tablo 3.1**)

Tablo 3.1 Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması

		Grup		p
		Hasta	**Kontrol**	
Cinsiyet (n)	**Kadın**	26	21	0,57
	Erkek	22	18	
Yaş (ort ± SS)		29,21 ± 8,67	26,41 ± 6,99	0,11
N: Hasta Sayısı, SS: Standart Sapma				

Tablo 3.2 Epilepsi hastalarının demografik ve klinik özellikleri

		Frekans	**Yüzde%**
Cinsiyet	Kadın	26	54,2
	Erkek	22	45,8
Medeni durumu	Bekar	23	53,5
	Evli	25	56,8
Eğitim durumu	Okuma yazma yok	1	2,1
	İlkokul	12	25
	Ortaokul	6	12,5
	Lise	13	27,1
	Yüksekokul üniversite	16	33,3
Ailede epilepsi öyküsü	Var	11	22,9
	Yok	37	77,1
Nöbet tipi	Parsiyel	8	16,7
	Jeneralize	40	83,3
Hastalık süresi	Kısa (10 yıldan az)	30	62,5
	Uzun (10 yıldan fazla)	18	37,5
Nöbet sıklığı	Nöbetsiz	16	33,3
	Ayda bir veya birden az	24	50,0
	Ayda birden fazla	8	16,7
Tedavi	Monoterapi	35	72,9
	Politerapi	13	27,1

Epileptik olguların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 3.2**'de verildi.

Ailede epilepsi öyküsü: Hastaların 11'inde (%22,9) ailesinde epilepsi öyküsü var, 37'sinde (%77,1) epilepsi öyküsü yoktu. Olguların 8'inde (%16,7) parsiyel tip; 40'ında (%83,3) jeneralize tip nöbet vardır. Hastalık süresi kısa (10 yıldan az), uzun (10 yıldan uzun) şeklinde ikiye ayrıldı. Hastaların %62,5 (n=30) hastalık süresi kısa, %37,5 (n=18) hastalık süresi uzun olarak belirlendi. Nöbet sıklığı kayıttan önceki son 12 aydaki ortalama nöbet sıklığına göre belirlendi. Buna göre son bir yıl içinde nöbetsiz, ayda 1 nöbet geçiren, ayda 1 den fazla nöbet geçiren grup şeklinde 3 kategoriye ayrıldı. Buna göre hastaların 16'sı (%33,33) nöbetsiz, 24'ü (%50) ayda birden az 8'i (%16,67) ayda birden fazla nöbet sıklığı anamnezi alındı. Hastaların 35'i (%70,8) monoterapi, 13'ü (%29,2) politerapi almaktaydı.

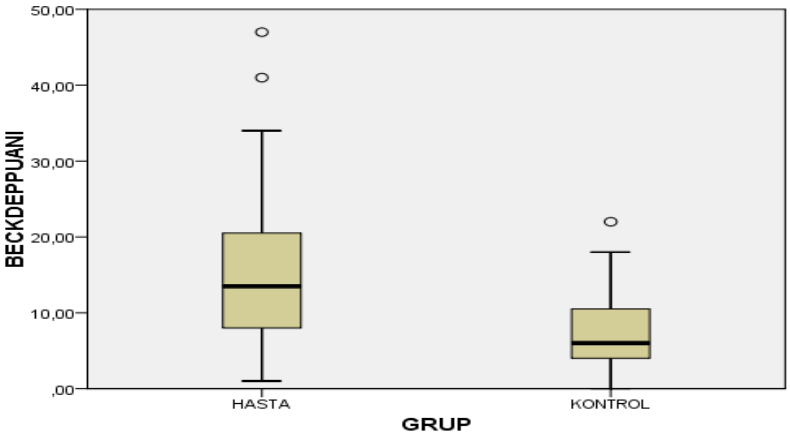
Tablo 3.3. Epilepsi ve Kontrol grubunun eser element düzeyleri, BDÖ ve FSS skorları karşılaştırılması

Grup	Mn (µg/L)	Cu (µg/dl)	Zn (µg/dl)	Se (µg/L)	Pb (µg/dl)	BDÖ	FSS
Epilepsi	18,66±12,02	146,65±47,89	62,40±18,27	71,95±21,19	14,81± 4,88	14,79±10,04	4,59±1,70
Kontrol	7,16 ± 4,66	46,65± 13,50	55,46± 20,81	36,84 ± 9,08	13,46± 4,99	7,51±5,38	3,57±1,50
P değeri	0,000	0,000	0,107	0,000	0,076	0,000	0,004

Mn: Mangan, Cu: Bakır, Zn: Çinko, Se: Selenyum, Pb: Kurşun, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği puanı FSS: Yorgunluk Şiddet Skalası skoru

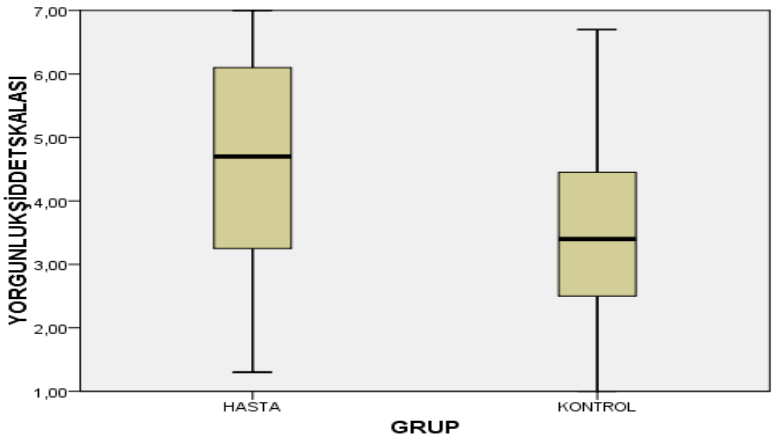
Mn, Cu, Se düzeyleri karşılaştırmalarında ortalama değerler epileptik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Zn, Pb düzeyleri epileptiklerde yüksek olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p>0,05$).

Şekil 3.1. Epilepsi ve Kontrol grubunun BDÖ skorları karşılaştırılması



Beck Depresyon Ölçeği değerlendirildiğinde sağlıklı grupta ortalama puan 7,51 ± 5,38 minimum 0, maksimum 22 olarak ölçülmüştür. Epilepsi hastalarında ise ortalama puan 14,79 ± 10,04, minimum 1, maksimum 47 olarak ölçülmüştür. Beck Depresyon Ölçeğinde 17 puan üstü depresif olarak değerlendirilmektedir.

Şekil 3. 2:Epilepsi ve Kontrol grubunun FSS skorları karşılaştırılması



Hasta grubunun yorgunluk şiddet skalası (FSS) değerleri ortalaması 4,59 ± 1,70 (1,40–7,00 arasında) idi. Kontrol grubunun FSS değerlerinin ortalaması 3,57 ± 1,50 (1,00–6,70 arasında) idi. Hasta grubunun FSS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0,004). Epileptik olgularda BDÖ ve FSS skorları kontrollere göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Epileptik olguların % 35,4'ü depresif, % 60,4'ü yorgun olarak hesaplandı.

Tablo.3.4 Epileptikler ve kontrol grubu yorgunluk skorlarına göre sınıflanması

		Normal (FSS≤4)	**Orta (FSS=4,1-4,9)**	**Ciddi (FSS≥5)**
Epilepsi	Kadın	8	3	15
	Erkek	11	4	7
	Toplam	19 (%39,6)	7 (%14,6)	22 (%45,8)
Kontrol	Kadın	13	6	2
	Erkek	13	1	4
	Toplam	26 (% 66,7)	7 (% 17,9)	6 (% 15,4)

Epilepsi hastalarının %60,4'ünde yorgunluk saptanmıştır. Epilepsi hastalarındaki ciddi yorgunluk oranı ise % 45,8 olarak hesaplanmıştır **(Tablo 3.4).**

Kontrol grubunun % 33,3'ünde yorgunluk saptanmıştır. Kontrol grubundaki ciddi yorgunluk oranı ise % 15,4 olarak hesaplanmıştır (**Tablo.3.4**)

Depresif epilepsi hastalarının, depresif olmayan epilepsi hastalarına göre yorgunluk riski 3,04 kat artmıştır. Bakılan odds ratiosu (3,04), %95 güven aralığında (0,81-11,44) p=0,099.

Tablo 3.5. Epileptik olguların klinik özelliklerine göre eser element düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Mn (µg/L)		Cu (µg/dl)		Zn (µg/dl)		Se (µg/L)		Pb (µg/dl)	
			Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Cinsiyet	Kadın	26	17,78 ± 10,62	0,58	154,03 ±50,43	0,25	61,61 ± 18,05	0,75	72,43 ± 20,52	0,86	15,02 ± 4,32	0,74
	Erkek	22	19,69 ± 13,67		137,92 ± 44,25		63,32 ± 18,89		71,38 ± 22,41		14,56 ± 5,55	
Nöbet tipi	Parsiyel	8	18,08 ± 8,92	0,88	130,47 ± 42,30	0,30	60,55 ± 23,81	0,75	67,22 ± 21,24	0,49	13,41 ±1,75	0,38
	Jeneralize	40	18,77 ± 12,64		149,88 ± 48,77		62,77 ± 17,31		72,90 ± 21,32		15,09 ± 5,25	
Hastalık Süresi	Kısa(<10 yıl)	30	19,04± 12,66	0,78	139,19 ± 48,61	0,17	63,23 ± 17,58	0,69	71,14 ± 22,49	0,73	14,71 ± 5,46	0,86
	Uzun(>10 yıl)	18	18,02 ± 11,20		159,07 ± 45,27		60,99 ± 19,81		73,32 ± 19,37		14,98 ± 3,86	
Tedavi	Monoterapi	35	17,28 ±11,66	0,20	146,37 ± 49,77	0,95	63,16 ± 19,59	0,64	70,14 ± 22,12	0,34	14,89 ± 5,31	0,85
	Politerapi	13	22,36 ±12,67		147,41± 44,32		60,33±14,62		76,83±18,35		14,59±3,61	
Nöbet sıklığı	Nöbetsiz	16	16,78 ± 13,98	0,66	153,55 ± 51,79	0,79	57,92 ± 23,22	0,38	69,60 ± 19,77	0,83	14,22 ± 4,26	0,65
	< ayda 1	24	20,26 ± 11,38		142,83 ± 46,86		66,03 ± 15,34		72,45 ±22,00		15,47 ± 5,88	
	> ayda1	8	17,62 ± 10,41		144,31 ± 47,68		60,45 ± 14,72		75,17 ± 23,69		14,02 ± 2,00	
Mood stabilizatörü	Olan	38	17,62±11,91	0,25	144,33±49,99	0,52	61,60±18,21	0,56	71,41±21,46	0,73	14,53±4,86	0,45
	Olmayan	10	22,63±12,21		155,44±39,95		65,41±19,15		74,01±21,11		15,86±5,04	

N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Mood stabilizatörü olan antiepileptikler: karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, valporik asit; Mood stabilizatörü olmayan antiepileptikler: topiramat, fenitoin, levetirasetam, zonisamid.

Epilepsi hastaları alt grup analizlerinde cinsiyete, nöbet tipine, hastalık süresine, kullanılan ilaç sayısına, nöbet sıklığına göre eser element düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (**Tablo 3.5**).

Hastalar aldıkları antiepileptik tedaviye göre mood stabilizatörü olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılıp eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (**Tablo 3.5**).

Tablo.3.6. Epileptiklerde klinik özellikler ile eser elementler ve FSS ve BDÖ'nin multiple regresyon analizi

	Unstandardized coefficient B	**Standardized coefficient Beta**	**p**
Mn			
Nöbet tipi	1,582	0,050	0,762
Hastalık süresi	-2,641	-0,108	0,526
Nöbet sıklığı	-0,149	-0,009	0,958
Tedavi	3,364	0,176	0,296
Cu			
Nöbet tipi	14,245	0,112	0,488
Hastalık süresi	15,060	0,154	0,359
Nöbet sıklığı	-7,587	-0,110	0,494
Tedavi	2,866	0,038	0,819
Zn			
Nöbet tipi	2,457	0,051	0,757
Hastalık süresi	-1,582	-0,042	0,803
Nöbet sıklığı	3,376	0,128	0,432
Tedavi	-3,684	-0,127	0,450
Se			
Nöbet tipi	5,222	0,093	0,572
Hastalık süresi	-0,526	-0,012	0,943
Nöbet sıklığı	1,325	0,043	0,790
Tedavi	3,701	0,110	0,513
Pb			
Nöbet tipi	1,901	0,147	0,372
Hastalık süresi	-0,551	-0,055	0,744
Nöbet sıklığı	-0,262	-0,037	0,819
Tedavi	0,879	0,114	0,500
FSS			
Nöbet tipi	-0,233	-0,052	0,727
Hastalık süresi	-0,452	-0,130	0,377
Nöbet sıklığı	0,554	0,227	0,121
Tedavi	-0,182	-0,068	0,648
BDÖ			
Nöbet tipi	-0,250	-0,009	0,950
Hastalık süresi	0,778	0,038	0,798
Nöbet sıklığı	1,956	0,135	0,359
Tedavi	2,107	0,132	0,370

Eser element düzeyleri ile hastaların klinik özellikleri (nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı, tedavi) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. FSS ve BDÖ puanları ile hastaların klinik özellikleri (nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı, tedavi) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 3.6).**

Tablo 3.7. Epilepsi hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre BDÖ ve FSS karşılaştırılması

		N	BDÖ		FSS	
			Ort±SS	p	Ort±SS	p
Cinsiyet	Kadın	26	15,73 ± 10,55	0,49	5,02 ± 1,59	0,06
	Erkek	22	13,68 ± 9,52		4,10 ± 1,72	
Nöbet tipi	Parsiyel	8	15,00 ± 8,04	0,95	4,79 ± 0,93	0,60
	Jeneralize	40	14,75 ± 10,48		4,55 ± 1,82	
Hastalık Süresi	Kısa(<10 yıl)	30	14,50 ± 8,16	0,80	4,76 ± 1,53	0,38
	Uzun(>10 yıl)	18	15,28 ± 12,83		4,31 ± 1,95	
Tedavi	Monoterapi	35	14,40±9,76	0,66	4,65±1,64	0,73
	Politerapi	13	15,85±11,10		4,45±1,91	
Nöbet sıklığı	Nöbetsiz	16	11,44 ± 10,20	0,17	3,89 ± 1,37	0,11
	< ayda 1	24	17,42 ± 10,35		5,01 ± 1,64	
	> ayda1	8	13,63 ± 7,13		4,75± 2,16	
Mood stabilizatörü	Olan	38	14,05±9,26	0,33	4,59±1,73	0,99
	Olmayan	10	17,60±12,77		4,59±1,65	

N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği puanı FSS: Yorgunluk Şiddet Skalası skoru

Epilepsi hastalarının hastalık özelliklerine göre BDÖ ve FSS skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 3.7**).

Hastalar aldıkları antiepileptik tedaviye göre mood stabilizatörü olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılıp FSS, BDÖ skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (**Tablo 3.7**).

Tablo 3.8. Epileptiklerde yorgunluğa göre eser element düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal (N=19) Ort±SS	**Yorgun (N=29) Ort±SS**	**P değeri**
Mn	20,25 ± 14,82	17,62 ± 9,93	0,46
Cu	156,06 ± 53,69	140,48 ± 43,56	0,27
Zn	64,47 ± 17,60	61,04 ± 18,88	0,53
Se	76,35 ± 22,25	69,08 ± 20,34	0,24
Pb	15,51 ± 4,25	13,87 ± 3,22	0,14
N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma			

Epilepsi grubunda yorgun olan ve olmayanlar arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında Mn, Cu, Zn, Se, Pb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 3.8**).

Tablo 3.9. Yorgun epilepsi hastalarının cinsiyete göre eser element karşılaştırılması

	Cinsiyet	**N**	**Ort±SS**	**P değeri**
Mn	Kadın	18	18,26±10,85	0,66
	Erkek	11	16,56±8,59	
Cu	Kadın	18	147,40±50,86	0,28
	Erkek	11	129,17±26,25	
Zn	Kadın	18	60,30±19,32	0,79
	Erkek	11	62,25±18,99	
Se	Kadın	18	69,87±21,85	0,79
	Erkek	11	67,78±18,53	
Pb	Kadın	18	14,42±3,80	0,08
	Erkek	11	11,83±3,75	
N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma				

Yorgunluğu olan epileptik olguların alt grup analizlerinde cinsiyetler arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında Mn, Cu, Zn, Se, Pb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı **(Tablo 3.9**).

Tablo 3.10. Epilepsi hastalarında depresyonu olup olmamasına göre eser element düzeyleri karşılaştırılması

	Normal (N=31) Ort±SS	**Depresif (N=17) Ort±SS**	**P değeri**
Mn	17,64 ± 12,52	20,53 ± 11,18	0,43
Cu	142,14 ±51,88	154,86 ± 39,76	0,39
Zn	61,99 ± 20,24	63,14 ± 14,53	0,84
Se	71,26 ± 23,20	73,22 ± 17,51	0,76
Pb	15,22 ± 4,90	14,07 ± 4,91	0,44
N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma			

Epilepsi grubunda depresyonu olan ve olmayanlar arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında element düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (**Tablo 3.10**.)

Tablo 3.11.Depresif epilepsi hastalarının cinsiyete göre eser element karşılaştırılması

	Cinsiyet	**N**	**Ort ± SS**	**P değeri**
Mn	Kadın	8	25,90±11,15	0,06
	Erkek	9	15,75±9,32	
Cu	Kadın	8	177,28±38,80	0,02
	Erkek	9	134,93±29,91	
Zn	Kadın	8	61,33±15,31	0,64
	Erkek	9	64,75±14,52	
Se	Kadın	8	79,54±13,57	0,17
	Erkek	9	67,60±19,41	
Pb	Kadın	8	16,45±4,74	0,06
	Erkek	9	11,94±4,21	
N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma				

Epileptiklerde kadın depresif hastaların serum Cu düzeyleri erkek depresif hastalara göre anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,05$) **(Tablo 3.11).**

Tablo 3.12.Epilepsi hastalarında FSS ve BDÖ skorlarının eser element düzeyleri ile korelasyonu

		BDÖ	FSS
Mn	r	0,033	-0,090
	p	0,826	0,543
Cu	r	0,173	-0,028
	p	0,240	0,852
Zn	r	0,111	0,085
	p	0,454	0,567
Se	r	-0,076	-0,047
	p	0,606	0,749
Pb	r	-0,022	-0,196
	p	0,881	0,181
BDÖ	r	-	0,346
	p	1	0,016

Hastalarda eser element düzeyleri ile FSS ve BDÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastalarda BDÖ ve FSS skorları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,346, p=0,016) (**Tablo 3.12**).

Tablo 3.13. Hasta ve kontrol grubunda SF 36 alt ölçekleri puanları karşılaştırılması

SF-36 parametreleri	Epileptik grup	Kontrol grup	P değeri
Fiziksel fonksiyon	47,75± 8,89	52,11 ± 5,87	0,021
Fiziki rol güçlüğü	44,01 ± 11,15	49,34 ± 8,17	0,034
Ağrı	46,24 ± 11,61	51,01 ± 9,13	0,035
Genel sağlık	43,04 ± 11,76	48,99 ± 7,33	0,005
Enerji	47,34 ± 9,51	54,34 ± 7,84	0,000
Sosyal fonksiyon	40,85 ± 12,26	46,70 ± 8,18	0,012
Emosyonel rol güçlüğü	40,18 ± 11,88	44,79 ± 10,80	0,068
Zihinsel sağlık	39,65 ± 10,41	45,63 ± 9,75	0,011

SF36 Fiziksel fonksiyon, Fiziksel Rol güçlüğü, Ağrı, Genel Sağlık, Enerji, Sosyal Fonksiyon, zihinsel sağlıktan oluşan 7 alt ölçeğin tümünde epilepsi

hastalarında kontrol grubuna göre belirgin istatiksel olarak anlamlı düşüklük izlenmiştir. Emosyonel rol güçlüğü puanları epilepsi grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 3.13**).

Tablo 3.14. Epilepsi hastalarında SF-36 alt ölçeklerin eser element düzeyleri ile korelasyonu

		PF	**RP**	**BP**	**GH**	**VT**	**SF**	**RE**	**MH**
Mn	r	0,058	0,062	0,134	0,229	0,160	0,206	-0,077	0,057
	p	0,694	0,674	0,365	0,118	0,279	0,160	0,605	0,700
Cu	r	-0,016	0,087	-0,051	-0,091	-0,049	0,069	0,246	-0,090
	p	0,912	0,557	0,729	0,538	0,741	0,639	0,092	0,544
Zn	r	0,067	0,063	-0,107	-0,072	-0,187	-0,072	0,098	-0,270
	p	0,649	0,672	0,467	0,626	0,204	0,627	0,506	0,063
Se	r	-0,078	-0,012	-0,022	0,121	0,133	0,117	-0,070	0,191
	p	0,596	0,935	0,883	0,412	0,369	0,429	0,638	0,193
Pb	r	0,127	0,286	0,095	0,090	0,159	0,148	-0,021	0,141
	p	0,390	0,049	0,523	0,543	0,281	0,317	0,885	0,339

PF: Fiziksel fonksiyon, RP: Fiziksel rol güçlüğü, BP: Ağrı, GH: Genel sağlık, VT: Enerji, SF: Sosyal fonksiuon, RE: Emosyonel rol güçlüğü, MH: Zihinsel sağlık,Mn: Mangan, Cu: Bakır, Zn: Çinko, Se: Selenyum, Pb: Kurşun; r: pearson korelasyon katsayısı, p<0,05 altında anlamlı

Yalnızca Pb düzeyleri ve fiziki iş görme güçlüğü arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 3.15. Duygu Durum değişikliklerinin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

DDÖ	Hasta Ort+SS	Kontrol Ort+SS	p
Gerginlik-sıkıntı	18,77 ± 6,47	13,82 ± 5,92	0,000
Çökkünlük-keyifsizlik	18,79 ± 11,79	12,71 ± 8,34	0,006
Öfke-saldırganlık	16,17 ± 10,02	10,36 ± 7,55	0,003
Şaşkınlık-şaşırmışlık	12,23 ± 5,08	9,56 ± 4,22	0,009
Yorgunluk-durgunluk	11,33 ± 5,81	7,15 ± 4,64	0,000
Dinçlik-aktiflik	18,15 ± 5,98	18,28 ± 4,67	0,905
Toplam DDÖ	59,15 ± 34,68	35,05 ± 26,60	0,000
DDÖ: Duygu Durum Ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma			

Epileptikler ve kontrol gruplarının duygu durum değişiklikleri alt ölçeklerine göre karşılaştırılmalarında gerginlik-sıkıntı, çökkünlük-keyifsizlik, öfke-saldırganlık, şaşkınlık-şaşırmışlık, yorgunluk-durgunluk yönünden gruplar arasındaki anlamlı istatistiki farklılık belirlenmişken; dinçlik-aktiflik yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (**Tablo 3.15**).

Toplam DDÖ puan ortalaması hasta – kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre hasta grubunda ortalama puan 59,15±34,68 iken kontrol grubunda 35,05 ± 26,60 olarak hesaplanmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,005$) (**Tablo 3.15**).

Tablo 3.16. Epilepsi hastalarında duygu durum ölçeği alt parametrelerinin eser element düzeyleri ile korelasyonu

		Gerginlik-sıkıntı	Çökkünlük-keyifsiz	Öfke-saldırgan	Şaşkınlık-şaşırmış	Yorgun-durgun	Dinçlik-aktiflik	ToplamDDÖ
Mn	r	-0,031	-0,028	-0,130	0,115	-0,054	0,042	-0,052
	p	0,832	0,853	0,379	0,434	0,715	0,778	0,725
Cu	r	-0,066	-0,032	-0,116	-0,007	-0,027	-0,138	-0,038
	p	0,656	0,829	0,433	0,963	0,857	0,351	0,795
Zn	r	-0,024	0,031	0,058	0,101	0,027	-0,089	0,058
	p	0,872	0,833	0,693	0,497	0,854	0,548	0,697
Se	r	-0,208	-0,193	-0,390**	-0,059	-0,224	-0,013	-0,261
	p	0,155	0,188	0,006	0,689	0,127	0,927	0,073
Pb	r	-0,109	0,048	0,052	0,198	0,067	-0,082	0,065
	p	0,459	0,744	0,724	0,177	0,653	0,579	0,658

Se düzeyleri ile ‘öfke-saldırganlık’ parametresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,39, p<0,01). Diğer eser elementler ve alt ölçekler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

4. TARTIŞMA

Epilepsi hastaların fiziki, ruhsal ve sosyal sağlığını ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkileyen kronik bir nörolojik hastalıktır. Değişik etiyolojilere bağlı olarak gelişir ve dünyada yaklaşık 50 milyon kişiyle genel popülasyonun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen önemli, yaygın bir hastalıktır (Azam ve ark 2012). Epileptik olgularda oldukça sık olarak görülen komorbiditeler depresyon ve yorgunluktur. Depresif hastalıklar %9-55 arasında değişirken (Indaco ve ark 1992, Jacoby ve ark 1994, Asadi-Pooya ve Sperling 2011); yorgunluk %35-48.6 (Ettinger ve ark 1998, Soyuer ve ark 2006, Senol ve ark 2007, Hamelin ve ark 2010) oranlarda bildirilmiştir.

Epileptiklerde yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi sık görülen durumlar fiziksel ve mental sağlığı etkileyerek ciddi morbiditelere sebep olabilir. Bu bozukluklar nöbet kontrolünü güçleştirirken, yaşam kalitesini de olumsuz olarak etkilemektedir ve aynı zamanda potansiyel olarak intihar riskini artırdığı da ileri sürülmektedir (Pompili ve ark 2006).

Bu çalışmanın amacı epilepsi hastalarında depresyon ve yorgunluğun görülme sıklığını belirleyip, eser elementlerin yorgunluk ve depresyonla ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Depresyon; yorgunluk ve epilepsi ilişkisi

Epilepside en sık olarak görülen komorbid psikiyatrik hastalıklardan birisi depresyondur ve epileptiklerde hayat boyu prevelansı %8-48 değiştiği belirlenmiştir. Bir depresyon öyküsünün epilepsi gelişimini 4-6 kat arttırdığı ileri sürülmektedir. Bu bulgular ya her iki hastalık arasında olası çift yönlü bir ilişkinin olabileceğini veya birinin varlığında diğerinin oluşumunu kolaylaştıran patojenik mekanizmaların olabileceğini desteklemektedir (Lambert 1999, Kanner AM 2003, Pompili ve ark 2006).

Çalışmamızda epileptiklerde depresyon oranı %35,4 belirlenmiştir. Kadın epileptiklerdeki depresyon oranı %30,7, erkek epileptiklerdeki depresyon oranı % 40,9 olarak hesaplanmıştır. Depresif semptomlar Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilmiş ve BDÖ puanları epileptiklerde kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Eser element düzeylerini etkileyebileceği düşünülerek depresyona yönelik psikiyatrik tedavi görenler çalışma dışı bırakılmıştır. Epileptiklerde BDÖ'de depresif belirti şiddetinin sağlıklı kontrollere göre daha

yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (Oğuz ve ark 2002, Beyenburg ve Damsa 2005). Ettinger ve arkadaşlarının çalışmasında epileptiklerin %52'sinde (Ettinger ve ark 1998); Soyuer ve arkadaşlarının çalışmasında %18,9'unda depresyon belirlenmiştir. Limbik yapıların ve fonksiyonlarının zarar görmesi, epileptik odağın kendisi, alınan tedaviler ve diğer psikolojik reaksiyonlara bağlı depresyon gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir (Soyuer ve ark 2006).

Epileptiklerde hastalık süresi, nöbet sıklığı, tipi ve alınan antiepileptik tedavi sayısı gibi nöbet ile ilgili faktörler; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler ve psikososyal değişkenlerin depresyon gelişimine katkısı olabilmektedir (Mensah ve ark 2006). Non-epileptik yetişkinlerde depresif bozuklukların kadınlarda daha sık görülmesine karşılık (Piccinelli ve Wilkinson 2000), epileptiklerde depresyon dağılımının cinsiyetler arasında fark göstermediği ileri sürülmüştür (Mensah ve ark 2005). Yapılan bir diğer çalışmada depresyonun erkek hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiş (Lambert ve ark 1999). Bu sonuçlar epilepsinin depresyonun cinsiyetler arası dağılımını değiştirebileceğini gösterebilir. Çalışmamızda cinsiyetler arasında Beck depresyon ölçeği skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (kadın: 15,73 ± 10,55, erkek: 13,68 ± 9,52 $p>0,05$).

Dunn ve arkadaşları (1999) nöbet sıklığı, tipi, kullanılan antiepileptik ilaçlar ve yan etkileri dikkate alınarak geliştirdikleri epilepsi şiddet ölçeğine göre depresyon belirti düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilemediğini bildirmişlerdir. (Dunn ve ark 1999). Ettinger ve ark (1998) nın yaptığı çalışmada da benzer sonuca ulaşmışlardır. Oğuz ve arkadaşlarının (2002) 35 hastada yaptıkları çalışmada ise nöbet sıklığı, nöbet süresi ve politerapi ile depresyon puanları arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir (Oğuz ve ark 2002). Çalışmamızda nöbet tiplerine göre depresyon skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde nöbet sıklığı açısından yapılan değerlendirmede de nöbet sıklığının depresyon düzeyini anlamlı düzeyde etkilemediği saptandı. Bu konuda daha fazla ve yeterli sayıda hastayı değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epilepside depresyon yüksek prevalansta gözlenmektedir. Bu hem hastalığın doğasından kaynaklanan organik sebepler, hem de kronik bir hastalığa bağlı reaktif olabileceği ileri sürülebilir. Kullanılan antiepileptik ilaçların katkısının olabileceği de bir diğer konudur. Epilepsi ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalardaki metodoloji ve örneklem farklılıkları, hastalar ve aileleri tarafından depresyon semptomlarının olduğundan daha az bildirilmesi ve doktorlar tarafından olduğundan

daha az tanı konması, depresyonun yaygınlığı hakkındaki verilerin eksikliğini açıklayan üç temel neden olarak ileri sürülebilir.

Birçok nörolojik ve tıbbi hastalıklarda görülen, yaşam kalitesini bozan yorgunluk; duygusal çökkünlük, enerji eksikliği ve bitkinlik hissi olarak tanımlanabilir (Ettinger ve ark 1998).

Çalışmamızda epileptiklerde FSS puanları kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş ve ciddi yorgunluk %45,8 olarak belirlenmiş ve cinsler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Ettinger ve arkadaşları (1998) epilepsi hastalarının %'44'ünde ciddi yorgunluk saptamış; epileptiklerin kontrol grubuna göre daha depresif olduğu ve depresyon ile yorgunluk arasında kuvvetli korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Yorgunluğun epilepside önemli bir problem olduğunu ve antiepileptik ilaç çalışmalarında yorgunluğun önemli potansiyel bir yan etki olarak dikkate alınması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Ettinger ve ark 1998). Soyuer ve arkadaşları da epileptiklerde %48,6 yorgunluk saptamış ve yorgunlukla depresyonun güçlü korelasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Yorgunluğu olan epileptiklerin 4.98 kat daha fazla bir depresyon riskine sahip olduklarını ileri sürmektedirler (Soyuer ve ark 2006). Çalışmamızda epileptiklerin % 45,8'inde ciddi (FSS≥5) yorgunluk olup FSS puanları kontrol grubuna (% 15,4) göre anlamlı şekilde yüksek belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda depresif epileptiklerde, depresif olmayan epileptiklere göre 3,04 kat daha fazla yorgunluk görülmektedir

Yapılan çalışmalarda nöbet sıklığı ile yorgunluk arasında ilişki bulunmamıştır (Ettinger ve ark 1998, Soyuer ve ark 2006, Hamelin ve ark 2010). Yorgunluğun mekanizmasının nöbet sıklığından daha çok epilepsinin fizyopatolojisi ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde nöbet sıklığına göre FSS skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark belirlenmemiştir. Literatürde depresyon yorgunlukla korele olan en önemli bağımsız faktördür (Ettinger ve ark 1998, Soyuer ve ark 2006, Senol ve ark 2007, Hamelin ve ark 2010). Epilepsi bizzat yorgunluğa neden olabileceği gibi; epileptiklerde yüksek prevelanstaki komorbid depresyonun yorgunluğu artırabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde yorgunluk ile depresyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,346, p=0,016).

Carpay ve arkadaşları (2005) antiepileptik tedavinin sinir sistemi ile ilgili en sık yan etkisinin yorgunluk olduğunu, politerapinin bu oranı artırdığını ileri

sürmektedirler (Carpay ve ark 2005). Ettinger ve arkadaşları monoterapi ve politerapi alanlar arasında yorgunluk açısından anlamlı farklılık bulamamışlar ve bunu tedavi alan olgu sayılarının az olmasına bağlamışlardır (Ettinger ve ark 1998). Bizim çalışmamızda da monoterapi ve politerapi alanlar arasında FSS skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Epileptiklerde antiepileptik tedavinin yorgunluğa katkısını belirlemek için daha fazla ve yeterli sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eser elementler epilepsi ilişkisi

Eser elementler merkezi sinir sisteminin pek çok süreçlerinde önemli roller oynayan spesifik enzimlerin aktivasyonuna katkıda bulunmaları ve kofaktör olarak rol almaları sebebiyle sağlıklı bir sinir sistemi için gerekli ve zorunludur. Antioksidan savunma mekanizmalarının eser elementler ile ilişkili önemli yolları vardır. Yapılan çalışmalarda antioksidan eser elementlerin epileptiklerde anormal olduğu ve bunun epilepsi patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Aktif oksijen metabolitlerinin artışının ve antioksidatif koruyucu mekanizmalarının azalışının nöbet riskini arttırabileceği; konvulziyon ile tetiklenen oksidatif hasara bağlı nöronal ölümde rol oynayabileceği bir mekanizma olarak speküle edilmektedir. Eser elementler ve epilepsi arasında direk bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (Choi 1993, Frantseva ve ark 2000, Savaskan ve ark 2003, Sobaniec ve ark 2006, Nazıroğlu 2013) .

Çalışmamızda serum Mn, Cu, Se düzeyleri epileptiklerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Zn, Pb düzeyleri epileptiklerde yüksek olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p>0.05$). Epilepsi hastaları alt grup analizlerinde cinsiyete, nöbet tipine, hastalık süresine, kullanılan ilaç sayısına, nöbet sıklığına göre eser element düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Se esansiyel bir eser element olup, selenenoproteinler vital enzimatik fonksiyonlarda rol oynar, glutatyon peroksidaz enzimin (GSH-Px) bir parçası olup antioksidan özelliklere sahiptir (Rayman 2000). Beyin özellikle beyaz cevher yüksek miktarda Se içerir (Nazıroğlu 2013). Bazı çalışmalarda epileptiklerde Se seviyesi düşük olarak rapor edilmiştir ve bir eksperimental çalışmada Se defisiti olan ratların eksitotoksiteye daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Yüksel ve ark 2001, Savaskan ve ark 2003, Ashrafi ve ark 2007). Verrotti ve arkadaşları (2002) epileptik

çocuklarda eser element düzeylerini (Cu, Zn, Se) normal olarak saptanmışlar; bir yıllık antiepileptik (sodium valproate-VPA ve karbamazepine-CB) kullanımından sonra eser element düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edememişler ve antiepileptik tedavinin bu parametreleri etkilemeyeceğini ileri sürmüşlerdir. Kürekçi ve arkadaşları (1995) VPA ve CB ile antiepileptik tedavinin plazma eser elementleri (Cu, Zn, Mn, Se, Mg) üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını sadece valporik asitin plazma GSH-Px aktivitesinde artış yaptığını belirlemiştir. VPA tedavisinin plazma GSH-Px'ın hepatik sentezini uyarmak yoluyla düzeyini artırdığını ileri sürmüştür. Bazı yakın tarihli çalışmalarda VPA ve yeni nesil AEİ tedavisi alan hastalarda Se seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak belirlenmiş ve bunun GSH-Px aktivitesinin artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Hamed ve ark 2004, Sarangi ve ark 2014). Ayrıca antiepileptik tedavi almakta olan olgularda eser elementlerdeki artışların gastrointestinal sistemden metallerin emiliminin artmasına veya vücuttan eliminasyonunun azalmasına bağlı olabileceği de ileri sürülmektedir **(**Lyseng-Williamson 2011**).**

Çalışmamızda serum Se seviyesinin yüksekliğinin hastaların antiepileptik medikasyonuyla ilişkili olabileceği, özellikle yeni antiepileptiklerin GSH-Px antioksidan kapasiteni artırmak suretiyle Se'u artırabileceği spekülе edilebilir. Olgular monoterapi ve politerapi alanlar olarak ayırılabilmiş; olgu sayıları yetersiz olduğu için tek tek kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayrılıp karşılaştırma yapılamamıştır.

Çinko (Zn) insan ve hayvanlarda temel bir eser metaldir. Zn eksikliği merkezi sinir sistemi bozuklukları ile sonuçlanır ve ayrıca periferal nöropatiye sebep olur. Zn özellikle hipokampusta bol miktarda bulunur ve normal nöronal iletişimin yanı sıra inhibitör nörotransmitter GABA'nın düzgün çalışması için önemli bir unsurdur. Zn GABA sentezindeki en önemli enzim olan glutamik asit dekarboksilazın piridoksal fosfat aracılı düzenlenmesinde rol oynayabilir (Prasad ve ark 2009). Değişmiş Zn metabolizması epilepsi patolojisinde rol oynadığı tespit edilmiştir. Serum Zn düzeyinin düşüklüğü NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla epileptik nöbet indüksiyonunda önemli bir rol oynayabilir (Lee ve Chung 2010, Prasad ve ark 2014). Zn eksikliği oluşturulan farelerde nöbet hassasiyetinin artığı, diyetle yeterli Zn takviyesinin herhangi bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir (Fukahori ve Itoh 1990). Diğer taraftan ratlarda yapılan araştırmalarda intraventrikuler verilen Zn'nun özellikle hipokampusta Na-K ATPaz'ı inhibe ettiği, BOS potasyum miktarını

arttırarak nöbetlere neden olduğu belirlenmiştir. Eksperimental epilepsi modeli ratlarda serum Zn konsantrasyonları daha yüksek olarak belirlenmiş ve hipokampal mikrodoz Zn nöbetlere neden olmuş ve bu kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler için bir model olarak ileri sürülmüştür (Barbeau ve Donaldson 1974, Davidson ve Ward 1988, Nagatomo ve ark 1998).

Çalışmamızda Zn, Pb düzeyleri epileptiklerde hafif yüksek olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Epilepsi hastaları alt grup analizlerinde cinsiyete, nöbet tipine, hastalık süresine, kullanılan ilaç sayısına, nöbet sıklığına göre Zn düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Literatürde epileptik hastalarda serum Zn düzeyini düşük, normal veya yüksek olarak belirleyen çalışmalar mevcuttur. Zn düzeyindeki bu değişikliklerin hastalığın patofizyolojisinden mi, kullanılan antiepileptik tedavilerin etkisinden mi kaynaklandığı netlik kazanmamıştır. Ilhan ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada epileptik hasta ve kontrol grubunun serum Zn düzeyinde bir farklılık saptamamış, sonuçları eser elementlerin gün içinde değişebilen düzeylerine bağlamışlardır (Ilhan ve ark 2004). Sarangi ve arkadaşları (2014) 307 olguyu kapsayan antiepileptiklerin eser elementler üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmalarında baseline değerlendirmede epileptiklerde kontrollere göre anlamlı bir fark belirleyememişlerdir. Davidson ve Ward'ın (1988) antiepileptik tedavi almayan 19 epileptikte kontrol grubuna göre Zn seviyelerini anlamlı yüksek olarak belirlemişler ve artmış serum Zn düzeylerinin nöbetlere yatkınlıkta olası bir mekanizma olabileceğini ileri sürmektedirler (Davidson ve Ward 1988). Amiri ve arkadaşlarının 30 febril konvulziyonlu çocuk ve 30 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada febril konvulziyonlu çocuklarda kontrollere göre düşük serum Zn belirlemişler. Zn'nun GABA reseptör modülasyonu yapması nedeniyle nöbet inhibisyonu yaptığını, Zn eksikliğinin febril konvulziyon patofizyolojisinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (Amiri ve ark 2010). Sonuç olarak epileptiklerdeki serumda Zn gibi eser elementlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler ilaçlarla etkileşim yanısıra diyet, hormonlar, yaş, cinsiyet gibi çeşitli değişkenlerin etkilerine de bağlı olabilir.

Bakır (Cu) farklı enzimler için bir kofaktör olarak hareket eden önemli olan bir eser elementtir. Cu, Mg ATPaz ve Na-K ATPaz enzimlerini inhibe eder; epileptik nöbet gelişimini azaltan Na, K homeostazı bozulur. Ayrıca yüksek konsantrasyonda Cu epilepsi gelişmesi için bir katkı faktörü olduğu; lipitler veya başka

makromoleküller peroksidasyonu ile biyolojik sistemlerde oksidatif hasar meydana getirebileceği kabul ediliyor (Wojciak ve ark 2013, Prasad ve ark 2014). Çalışmamızda Cu değeri epileptiklerde kontrollere göre yüksek (epileptik: 146,65 ± 47,89 µg/dl karşılık kontrol: 46,65±13,50 µg/dl; p<0,005) olarak belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışmamızla uyumlu olarak Yavuzer ve arkadaşları 55 epilepsi hastasında yaptığı çalışmada serum Cu düzeylerini kontrollere göre anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır. Cu metabolizması bozukluğunun direkt veya indirekt olarak büyük olasılıkla da antioksidan mekanizmaları etkileyerek epilepsi patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Yavuzer ve ark 1985). Yine literatürde önceki bazı çalışmalarda da Cu düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (Armutçu ve ark 2004, Wojciak ve ark 2013, Prasad ve ark 2014). Armutçu ve arkadaşları serum Cu seviyesindeki yüksekliğin epilepsinin kendisinden ziyade valproik asit tedavisine bağlı yükseldiğini belitmişlerdir. Prasad ve arkadaşları serum Cu yüksekliğinin genetik jeneralize epilepsiyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda epileptik hastalar ve kontrol grubunun serum Cu düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Kürekçi ve ark 1995, Saad ve ark 2014). Yüksek serum Cu düzeyleri için seruloplazminin hepatik sentezini artıran antiepileptiklerin potansiyel enzim indükleyici (CBZ, fenobarbital, PHT ve VPA) etkileri olası bir mekanizma olarak önerilmiştir (Motta ve ark 1998, Armutçu ve ark 2004). Buna karşılık çeşitli çalışmalarda CBZ ve PHT tedavisi ile Cu seviyesinde azalma gösterilmiş ve bunu Cu'ın safra ile atılımının artmasına atfetmişlerdir (Tutor ve ark 1982, Fichsel ve ark 1983). Nihayet çalışmamızdaki olgularında yaklaşık 2/3'si enzim indükleyici antiepileptik ilaç kullanmaktaydı.

Mn nöronal gelişim ve işlevi için gerekli bir esansiyel elementtir. Mn eksikliği dermatitle, toksisitesi parsinsonizmle sonuçlanır. Kan Mn seviyesi değişiklikleri, fazlalığı veya eksikliği şeklinde olsada nöbet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hsieh ve ark 2007). Hücreler tarafından alınan manganez nöronlarda süperoksit dismutaz, astrositlerde glutamin sentetaza bağlanır (Takeda ve ark 1998). Mitokondriyal süperoksit dismutaz, ana mitokondriyal süperoksit radikal temizleyici ve manganez metalloprotein olarak bilinmektedir (Imlay ve Frıdovıch 1991, Takeda 2003). Mitokondriyal disfonksiyon kemirgenlerde nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (Liang ve ark 2000, Liang ve Patel 2004). Çalışmamızda Mn düzeyleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürdeki

çalışmalarda da epileptiklerde Mn düzeyleri düşük olarak rapor edilmiştir (Papavasilious ve ark 1979, Dupont ve Tanaka 1985, Carl ve ark 1986, Davidson ve Ward 1988). Düşük Mn seviyelerinin tekrarlayan nöbetler nedeniyle enerji ihtiyacının artması ve karaciğerin diğer dokulardan ve kandan Mn'ı çekmesine, genetik ve matabolik nedenlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Azalmış serum Mn seviyelerinin nöbetlere predispozan bir durum mu veya nöbetlere sekonder olup olmadığı net değildir. Papavasiliou ve Miller ratlarda elektro-şokla tetiklenen nöbetlerin hepatik Mn seviyesini artırırken, beyin Mn seviyesini azalttığını bulmuşlardır. Nöbetlerin enerji gereksinimini artırdığını, tekrarlayan nöbetlerin kan ve diğer dokularda azalması pahasına karaciğere Mn alımının arttığını speküle etmişlerdir. (Papavasiliou ve Miller 1983). Kürekçi ve arkadaşlarının valproik asit ve karbamazepin alan epilepsi hastalarında yaptığı bir çalışmada Mn düzeyleri hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunmamıştır (Kürekçi ve ark 1995). İlhan ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada epileptik grup ve sağlıklı kontrollerde serum Mn seviyelerinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen, hastaların tırnaklarındaki Mn seviyeleri sağlıklılara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (İlhan ve ark 2004). Bazı eser elementlerin epilepsi hastalarında düzeylerinin değişebileceğini, elementlerin tırnak gibi dokulardaki analizlerinin serum analizine üstün olacağını savunmuşlardır. Literatür epilepsi hastaları kan Mn düzeylerinin azalmış olduğunu göstermesine rağmen, bu bir nöbeti takiben karaciğere Mn redisturbusyonu- yeniden dağıtılması sonucu olabilir. Ayrıca, bazı hayvan çalışmaları ve insan olgu sunumları Mn düzeyleri ve nöbet yatkınlığı arasında çelişkili ilişkiler göstermektedir. Ne yazık ki nöbet aktivitesi üzerine Mn etkisi ile ilgili, nöbet sıklığını artırıp ya da azalttığına dair bir çalışma bulunamamıştır. Çalşmamızda da epilepsi hastalarında nöbet sıklığına göre Mn düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kurşun (Pb) önemli bir enzim inhibitörüdür. Klinik önemi ise, kan hücreleri ve sinir sistemi üzerine olan kronik etkileridir. Pb kan beyin bariyerini aşarak beyinde birikir. Özellikle prefrontal serebral korteks, hipokampus ve serebelluma zarar verir. Beyin gelişimi için gerekli olan glutamat ve nitrik oksit sentaz yapımı bozulur. Nörotransmitter reseptörleri Pb'un hedefleri arasındadır (Chetty ve ark 2001, Marchetti 2003). Kan Pb düzeyi yüksek olduğunda görsel uyarılmış ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde değişiklikler saptanmıştır (Otto ve Fox 1993). Subklinik olarak vücutta biriken Pb'un nörolojik hasarlara, ileriki yaşlarda IQ

azlığına, zayıf akademik başarıya, işitme yetersizliği, davranış bozukluklarına ve mental retardasyona neden olduğu gösterilmiştir (Çaylak 2010). Literatürde yapılan yayınlar daha çok yüksek dozdaki Pb zehirlenmelerinin neden olduğu epilepsi olguları şeklindedir (Lockitch ve ark 1991). Yapılan hayvan deneylerinde Pb'un elektroşok nöbet eşiğini düşürdüğü ve serebral ödemi artırdığı gösterilmiştir (Cheong ve ark 1999, Villeda-Hernández ve ark 2006). Sarangi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada valproik asit ve fenitoin tedavisi alan grupta düşük Pb düzeylerinin sebebini alınan medikal tedavinin koruyucu etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Sarangi ve ark 2014). Çalışmamızda Pb düzeyleri normal değerler içinde bulunmuş ve epileptiklerle kontrol grubu arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Depresyon, yorgunluk ve eser element düzeyleri

Epilepside en sık psikiyatrik komorbidite depresyondur ve bir depresyon öyküsünün epilepsi gelişimini 4-6 kat arttırdığı ileri sürülmektedir. Her iki hastalık arasında olası çift yönlü bir ilişkinin olabileceğini ve birbirinin oluşumunu kolaylaştıran patojenik mekanizmalar olabileceği ileri sürülmektedir (Lambert 1999, Kanner AM 2003, Pompili ve ark 2006). Depresyon yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir ruhsal bozukluk olup dünya çapında (WHO 2012) her yaştan 350 milyondan fazla insan depresyondan muzdariptir.

Çalışmamızda depresyon yönünden epileptik olgularda BDÖ skorları kontrollere göre anlamlı yüksek belirlendi ($p<0.005$). Epileptiklerde depresyon oranı %35,4 olarak bulundu. Epilepsi hastaları alt grup analizlerinde cinsiyete, nöbet tipine, hastalık süresine, kullanılan ilaç sayısına, nöbet sıklığına göre BDÖ skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Daha önce tartışıldığı üzere çalışmamızda Mn, Cu, Se düzeyleri epileptiklerde anlamlı şekilde yüksekti, Zn, Pb düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Yine epileptiklerde depresyonu olan ve olmayanlarda eser element düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Eser element düzeyleri ile BDÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Depresif bozuklukların patofizyolojisi ve tedavisinde rol oynayan nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizmasına katılan enzimler fonksiyonları için kofaktörler olarak eser elementlere ihtiyaç duyarlar. Duygulanım bozukluklarında oksidatif stresin oynadığı role ilişkin yeni bir hipotezle eser elementler arasında bir

bağlantı kurulmaktadır. Önemli bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutazın üç formu da kofaktör olarak Cu, Zn (SOD 1, SOD 3) ve Mn (SOD 2) içermektedir. Yapılan çalışmalarda depresyonda artmış SOD aktivitesi görülmesine rağmen, tersini savunan çalışmalarda bulunmaktadır (Maes ve ark 2011, Siwek ve ark 2013).

Depresif hastaların serumunda kofaktörü Se olan diğer bir antioksidan enzim glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğu gözlenmiştir (Maes ve ark 2011, Siwek ve ark 2013).

Glutatyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz ve selenoprotein P gibi seleno proteinlerin lipoperoksidasyon ve oksidatif hücre hasarına karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (Steinbrenner ve Sies 2013). Yapılan son çalışmalarda depresyonun artmış oksidatif stres biyo markırlarıyla ilişkisi olduğunu, oksidatif stresin depresyon patogenezinde önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir (Kodydková ve ark 2009, Lee ve ark 2013). Conner ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Se düzeyleri ile depresif semptomlar arasında non-lineer bir ilişki belirlemişlerdir. Se konsantrasyonları 82 ve 85 µg/L arası değerlerde depresif semptomların en az olduğu; 82 µg/L altı veya 110 µg/L üstü değerlerde depresif semptomların artmış olduğu gösterilmiştir (Conner ve ark 2015). Beslenme ile yapılan çalışmalarda düşük düzeyli Se diyeti alan bireylerin, yüksek düzeyli Se alan bireylere göre artmış depresyon riski olduğunu rapor etmişlerdir (Pasco ve ark 2012). Çalışmamızda Se düzeyleri epileptiklerde kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti fakat depresif ve depresif olmayan epileptikler arasında fark yoktu.

Diyetle düşük Zn alımı, hem erkeklerde hem kadınlarda daha yüksek insidansta depresyon ile ilişkili bulunmuştur (Vashum ve ark 2014). Zn insan beyninde bol miktarda bulunan, nöromodülatör gibi davranan temel esansiyel bir elementtir, ayrıca Zn bağışıklık, antioksidan, transkripsiyon ve replikasyon dahil sayısız hücresel fonksiyonların düzenlenmesi için gereklidir. Zn'nun depresyonu etkilemesi ve antidepresan etki göstermesi; NMDA reseptör antagonizması, glikojen sentaz-3-β inhibisyonu, beyin kaynaklı nörotrofik faktör artışı yapmasına bağlı olabilir. Depresif epizodlar esnasında azalmış Zn seviyesi için deneysel çalışmalarla desteklenmiş en güçlü mekanizma inflamatuvar süreçlerin aktivasyonudur (Maserejian ve ark 2012). Maes ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye dirençli depresyonluların kontrol grubuna göre serum Zn düzeylerini anlamlı düşük bulmuşlardır (Maes ve ark 1997). Aynı şekilde Siwek ve arkadaşları tedaviye dirençli depresyon hastalarında serum Zn düzeylerinin %14 daha az olduğu

görülmüş. Aynı çalışmada hastalar iki gruba ayrılıp imipramin tedavisi ile birlikte bir gruba plasebo diğer gruba Zn tedavisi verilmiş. 2 hafta sonra Zn verilen grupta depresyon skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda Zn düzeyleri epileptiklerde kontrollere göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Depresif ve depresif olmayan epileptikler arasında Zn düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Cu eksikliği bağ dokusu problemlerine, nöronal dejenerasyona, anemiye, kardiyak ve immun sistem bozukluğuna neden olur. Yüksek Cu aşırı miktarları da serbest metalin potansiyel oksidatif etkisine bağlı olarak hücre hasarına neden olabilir (Collins JF ve Klevay 2011, Kodama ve ark 2012). Biyolojik sistemlerde Cu proteinlere bağlı olduğundan insanlarda Cu toksisitesi nadir görülür. Monoaminoksidaz (MAO), dopamin beta-hidroksilaz (DBH) ve tirozinhidroksilaz gibi enzimlerin bir bileşeni olarak Cu'ın, depresyonun patofizyolojisinde rol alan katekolaminerjik yollar üzerinde belirgin bir etkisi vardır (Heninger ve ark 1996, Schlegel-Zawadzka ve Nowak 2000). Plazma Cu'ın yaklaşık % 65'i pozitif akut faz reaktanı olarak bilinen seruloplazmine bağlı olarak taşınır (Maes ve ark 1997, Schlegel-Zawadzka ve Nowak 2000). Son yıllarda major depresyonda serum pozitif akut faz proteinlerinin artmış olduğu gösterilmiş, depresyonun inflamatuvar yanıt ve akut faz yanıtının aktivasyonuna eşlik ettiği ileri sürülmüştür. Seruloplazminin artmış serum konsantrasyonları Cu'ın depresyonda potansiyel rolü olabileceğini göstermektedir (Maes 1995, Szewczyk ve ark 2011). Birçok çalışmada serum Cu düzeyleri depresif hastalarda kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Manser ve ark 1989, Narang ve ark 1991, Schlegel-Zawadzka ve Nowak 2000). Başka bir çalışmada postpartum depresyon tanısı alan kadınlarda serum Cu düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (Crayton ve Walsh 2007). Çalışmamızda Cu düzeyleri epileptiklerde anlamlı şekilde yüksekti, fakat depresif ve depresif olmayan epileptikler arasında fark yoktu.

Manganez mitokondri içinde hidrojen peroksit ve oksijen süperoksit katalize ederek oksidatif strese karşı hücreleri koruyan primer antioksidan enzim olan Mn SOD'in önemli bir bileşenidir. Bipolar hastalığın depresif döneminde SOD-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir (Galecki ve ark 2009). Depresif hastalarda düşük seviyelerde SOD-2 enzimin olması, Mn'ın da SOD-2 enzim aktivitesi için gerekli olması nedeniyle Mn eksikliğinin depresyon gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan çoğu çalışma manganezin nörotoksik olabileceğini de vurgulanmaktadır. Manganez toksikasyonu

yüksek veya çoğunlukla düşük miktarlarda kronik inhalasyona, ya da yanlışlıkla yutulmasına bağlı olabilir. Manganizm erken aşamalarında sinirlilik, anksiyete ve uykusuzlukla ortaya çıkabilir (Calne ve ark 1994). Çalışmalar Mn'ın yüksek seviyelerinde MSS'inde astrositlerde birikerek glutamat homeostazisini değiştirdiğini ve nörotoksisite ortaya çıkardığını belirtmişlerdir (Erikson ve Aschner 2003). Manganizmin erken döneminde sıklıkla ortaya çıkan depresyon ve anksiyeteyi içeren çoğu psikiyatrik bozukluklar GABA ve glutamat disfonksiyonuyla yakından ilişkilidir, bu da yüksek Mn seviyelerinin duygu durum bozukluklarının gelişiminde rol aldığını gösterebilir (Sanacora ve ark 2012, Kumar ve ark 2013, Gunn ve ark 2014).

Bazı araştırıcılar düşük miktarlardaki (10 μg/dl'nin altında) Pb maruziyetinin sağlıklı çocuklarda dikkat bozukluğu, hiperaktivite, saldırganlık, suça eğilim, depresyon ve saldırganlık gibi davranış bozukluklarına neden olabileceğini öne sürmüştür (Needleman ve ark 1996, Sciarillo ve ark 1992, Roy ve ark 2009). Yapılan bir çalışmada depresif bayanların serum Pb düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır (Manser ve ark 1989). Çalışmamızda Mn düzeyleri epileptiklerde anlamlı şekilde yüksek, Pb düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızdaki bulgular yorumlanacak olursa epileptiklerde eser elementlerin serum düzeylerinde değişikliklerin olabileceği; bunlara bizzat epilepsinin katkısı olabileceği gibi yaş, cins, hormonal değişkenlerinde rolü olabileceği ve aynı zamanda antiepileptik ilaçlarında eser element düzeylerini etkileyebileceği düşünülebilir. Her ne kadar depresif ve depresif olmayan epileptiklerde eser element düzeyleri arasında fark olmasa da; eser element düzeyleri ile BDÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmasa da depresyon epileptiklerde yüksek bir komorbiditedir; epileptiklerde eser element anormallikleri sıktır. Muhtemelen örneklem grubunun yetersizliği ve çalışmamızda hasta seçiminde antidepresif kullanan hastaların çalışma dışı bırakılması eser elementlerle depresyon arasında bir ilişkiyi maskelemiş olabilir.

Maes ve arkadaşları kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum Zn düzeylerinin anlamlı düşük olduğunu bulmuşlardır (Maes ve ark 2006). Zn'nun güçlü bir antioksidan element olması, kronik yorgunluk sendromunda düzeylerinin azalması kronik yorgunluk sendromunun artmış oksidatif strese bağlı olabileceğini; tedavisinde Zn içeren spesifik antioksidanların verilebileceğini savunmuşlardır. Yorgunluk şiddeti, fonksiyonel durum ve eser element ilişkisinin incelendiği fibromiyalji hastalarında, serum Zn seviyeleri kontrol grubuna göre

anlamlı düşük bulunmuştur (Şendur ve ark 2008). Yazarlar yorgunluğun da önemli bir semptom olduğu fibromiyalji hastalığının patofizyolojisinde Zn eksikliğinin de rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Yorgunluk şiddeti, fonksiyonel durum ve eser element ilişkisinin incelendiği fibromiyalji hastalarında, serum Se seviyeleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (Şendur ve ark 2008). Van rensburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum Cu ve Zn düzeylerinde kronik yorgunluk sendromu olan hastalar ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (Van rensburg 2001). Aynı şekilde Manuel y Keenoy ve arkadaşlarının (2001) kronik yorgunluk sendromunda antioksidan durumu araştırmak için yaptıkları çalışmada hastaların serum Cu, Zn, Se düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (Manuel y Keenoy ve ark 2001).

Çalışmamızda epileptiklerde ciddi yorgunluk oranı % 45,8 belirlenmiştir. Epileptik olgularda FSS skorları kontrollere göre anlamlı yüksekti ($p<0.005$). Mn, Cu, Se düzeyleri epileptiklerde kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti, Zn ve Pb düzeyleri arasında anlamlı fark belirlenmedi; fakat epileptiklerde yorgunluğu olan ve olmayanlar arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında Mn, Cu, Zn, Se, Pb düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Epilepsi hastaları alt grup analizlerinde cinsiyete, nöbet tipine, hastalık süresine, kullanılan ilaç sayısına, nöbet sıklığına göre FSS skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hastalarda eser element düzeyleri ile FSS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda yorgunluk ve depresyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,346$, $p=0,016$). Yorgunluk gelişmesinde eser element düzeylerindeki değişikliklerin katkısının olabileceği, ancak en önemli değişkenin depresyon olduğu ileri sürülebilir.

Çalışma sonuçları özeti:

Bizim çalışmamızda epileptik grubun Se düzeyleri kontrol grubuna anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde belirtildiği gibi hastaların aldığı antiepileptik tedavilere bağlı yüksek çıktığını düşünmekteyiz (Hamed ve ark 2004, Sarangi ve ark 2014). Depresif olan ve olmayan epilepsi hastalarında bakılan Se düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı şekilde epileptik kadın ve erkekler arasında Se düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Çalışmamızda epilepsi hastalarında Se düzeyleri ile BDÖ ve FSS skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların serum Zn düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. İlhan ve arkadaşları yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubunda serum Zn düzeylerini farklı bulmamış, sonuçları Zn'nun gün içinde değişebilen düzeylerine bağlamıştır. Depresyonu olan ve depresyonu olmayan epileptiklerde serum Zn düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı şekilde depresif kadın ve erkekler serum Zn düzeyinde anlamlı farklılık yoktur. Yorgunluğu olan ve olmayan epileptiklerde serum Zn düzeyleri yönünden fark bulunmamıştır. Çalışmamızda Zn düzeyleri ile FSS ve BDÖ puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda epilepsi hastalarında serum Cu düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Depresyonu olan epilepsi hastalarının serum Cu düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkarken depresyonu olmayan epilepsi hastaları ile aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, ama kadın depresif hastaların serum Cu düzeyleri erkek depresif hastalara göre anlamlı yüksek çıkmıştır (p:0,02). Çalışmamızda epilepsi hastalarında Cu düzeyleri ile FSS ve BDÖ puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Epilepsi hastalarının Mn düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen; epilepsi hastalarında depresyonu olan ve olmayan grupta Mn düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış, Mn düzeyleri ile BDÖ ve FSS puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Pb düzeyleri ortalaması epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Depresif hastaların serum Pb düzeyleri ile depresif olmayan epilepsi hastaları ve kontrol grubunun serum Pb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda epileptik grubun BDÖ ve FSS skorları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Se, Cu, Mn düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, Zn ve Pb düzeyleri açısından farklı bulunmamıştır. Hastalarda element düzeyleri ile BDÖ ve FSS arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastalardaki element düzeylerindeki farklılığın kullanılan farklı antiepileptik tedavilere bağlı olabileceği düşünüyoruz. Tedavi gruplarındaki hasta sayısının az olması nedeniyle kullanılan antiepileptik çeşidine göre karşılaştırma yapılamamıştır. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmanın amacı epileptiklerde depresyon ve yorgunluk sıklığının belirlenmesi ve eser elementlerle ilişkisini araştırmaktı. Çalışmamız sonucunda epileptiklerde (1) yorgunluk ve depresyonun daha sık olarak görüldüğü; (2) epileptiklerde eser element plazma seviyelerinde anormallikler olabileceği; (3) eser elementlerin yorgunluk ve depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark göstermediği ve (4) eser elementlerin yorgunluk ve depresyonla belirgin bir korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Yorgunluk ve depresyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmış olup; yorgunluk gelişmesinde eser element düzeylerindeki değişikliklerin katkısının olabileceği, ancak en önemli değişkenin depresyon olduğu ileri sürülebilir.

Her ne kadar depresif ve depresif olmayan epileptiklerde eser element düzeyleri arasında fark olmasa da; epileptiklerde eser element anormallikleri sıktır. Eser element düzeyleri ile BDÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmasa da depresyon epileptiklerde yüksek bir komorbiditedir. Muhtemelen örneklem grubunun yetersizliği ve çalışmamızda hasta seçiminde antidepresif kullanan hastaların çalışma dışı bırakılması eser elementlerle depresyon arasında bir ilişkiyi maskelemiş olabilir.

Diğer yandan epileptiklerde eser elementlerle ilgili literatürde bir konsensus olmayıp yüksek veya düşük olabileceği şeklinde yayınlar mevcuttur. Literatür ve bulgularımızdan hareketle epileptiklerde eser element anormallikleri olabilir. Önemli olan bu elementlerin bir denge içerisinde olması, dengesizliklerinin hastalık seyrini olumsuz etkileyebileceğinin bilinmesidir. Zorunlu olmadıkça bu dengeyi etkileyebilecek girişimlerden kaçınılmasıdır. Daha geniş hasta gruplarıyla tasarlanmış çalışmalar yol gösterici olabilir.

Fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevselliği bozması ve hastalık seyrini ve iyileşme sürecini olumsuz etkilemesi nedeniyle epileptiklerde depresyon ve yorgunluk tanınmalı ve uygun şekilde tedavisi sağlanmalıdır. Hastalar bütüncül olarak ele alınmalı, depresyon açısından riskli olanlar ve depresyonu olan hastalara psikiyatrik destek sağlanmalıdır. Sağlık merkezlerine başvuran hastalara depresyona yönelik eğitim programları faydalı olabilir. Eser element düzeylerini etkileyebileceği bilinen komorbiditeler dikkate alınmalı; eksiklik veya fazlalığında uygun diyet desteği sağlanmalıdır.

6. KAYNAKLAR

Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arşivi, 1965; 6(2): 57-65.

Alan Guberman, J. Bruni. Esentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology. Second edition- USA-1999.Syf:3

Alberch J., Arenas E., Arroyos A.R., Marsal J.: Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobtyric acid. Neurochem Int.1990; 1: 107

Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F. Serum trace element levels in febrile convulsion. Biol Trace Elem Res. 2010 Jun;135(1-3):38-44. doi: 10.1007/s12011-009-8487-6. Epub 2009 Aug 8.

Annegers, J. F., Hauser, W. A., Beghi, E., Nicolosi, A., & Kurland, L. T. (1988). The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis.Neurology, 38(9), 1407-1407.

Armutcu F, Ozerol E, Gurel A, Kanter M, Vural H, Yakinci C, Akyol O. Effect of long-term therapy with sodium valproate on nail and serum trace element status in epileptic children. Biol Trace Elem Res. 2004 Winter;102(1-3):1-10.

Armutlu K, Korkmaz NC, Keser İ, et al. The validity and reliability of the fatigue severity scale in Turkish multiple sclerosis patients. International Journal of Rehabilitation Research 2007; 30: 81-85.

Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Depression and anxiety in patients with epilepsy, with or without other chronic disorders. Iran Red Crescent Med J. 2011 Feb;13(2):112-6. Epub 2011 Feb 1.

Ashrafi MR, Shabanian R, Abbaskhanian A, Nasirian A, Ghofrani M, Mohammadi M et al. Selenium and Intractable Epilepsy: Is There Any Correlation? Pediatr Neurol 2007;36:25-9

Ashrafi MR, Shams S, Nouri M, Mohseni M, Shabanian R, Yekaninejad MS et al. A Probable Causative Factor for an Old Problem: Selenium and Glutathione Peroxidase Appear to Play Important Roles in Epilepsy Pathogenesis. Epilepsia 2007;48:1750-5.

Azam F, Prasad MV, Thangavel N. Targeting oxidative stress component in the therapeutics of epilepsy. Curr Top Med Chem. 2012;12(9):994-1007. Review.

Baker GA JACD. The associations of psychopathology in epilepsy: A community study. Epilepsy Res 1996;25:29-39.

Barbeau A, Donaldson J. Zinc, taurine and epilepsy. Arch Neurol 1974;30:52-8.

Beck AT, Ward CH, Mehdelson M, Mosk J, Erbaugh J. An inventory for measuring depresssion. Arch Gen Psychiatry 1961; 4:561-571.

Belgemen T, Akar N: Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004 Cilt 57, Sayı 3.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51: 676-685.

Beyenburg S, Damsa C. [Psychiatric comorbidity in epilepsy]. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. 2005;(3):283-92. Review. German.

Bittencourt, P. D., Adamolekum, B., Bharucha, N., Carpio, A., Cossio, O. H., Danesi, M. A., ... & Sotelo, J. (1996). Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia, 37(11), 1121-1127.

Bozdemir H: yaşlılarda epilepsi tedavisi. Bora İ, ed: Epilepsi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. Sayfa:647-648.

Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. Neurology. 1994 Sep;44(9):1583-6.

Candansayar S, Coşar B. Asteni kavramının tarihsel gelişimi ve günümüz tıbbındaki yeri. Candansayar S, ed. Yorgunluğun Halleri. Ankara. Şahin matbaası, 2003: 19-30.

Campbell A. Subjective measures of well-being. Am Psychol. 1976 Feb;31(2):117-24.

Carl GF, Keen CL, Gallagher BB, Clegg MS, Littleton WH, Flannery DB, Hurley LS. Association of low blood manganese concentrations with epilepsy. Neurology. 1986 Dec;36(12):1584-7

Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a communitybased study. Seizure 2005;14:198–206.

Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. "Quality of Life Measures", Br J Rheumatol 35, 1996

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. Lancet 2004;363:978–88.

Cheong, J.H., Seo, D.O., Ryu, J.R., Shin, C.Y., Kim, Y.T., Kim, H.C., Kim, W.K., Ko, K.H., 1999. Lead induced thiamine deficiency in the brain decreased the threshold of electroshock seizure in rat. Toxicology 133, 105—113.

Chetty CS, Reddy GR, Murthy K, Johnson J, Sajwan K, Dasaiah D. Perinatal lead exposure alters the expression of neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Int J Toxicol.* 2001;**20**:113-20.

Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. Yonsei Med J 1993;34:1-10.

Christensen, D., Johnsen, S.P., Watt, T., Harder, I., Kirkevold, M., Andersen, G., 2008. Dimensions of post-stroke fatigue: a twoyear follow-up study. Cerebrovasc. Dis. 26, 134—141.

Clayton PJ. Bipolar ilness. In: Winokur G CP e, ed. The Medical Basis of Psychiatry.Philadelphia: WB Saunders, 1994. 46-67.

Collins JF, Klevay LM. Copper. Adv Nutr. 2011 Nov;2(6):520-2. doi: 10.3945/an.111.001222. Epub 2011 Nov 3. Review.

Conner TS, Richardson AC, Miller JC. Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults. J Nutr. 2015 Jan;145(1):59-65. doi: 10.3945/jn.114.198010. Epub 2014 Nov 5.

Copius Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. Sci Total Environ 1985;42:1-27.

Crayton JW, Walsh WJ. Elevated serum copper levels in women with a history of post-partum depression. J Trace Elem Med Biol. 2007;21(1):17-21. Epub 2006 Dec 18.

Çaylak E. Çocuklarda Kurşun Zehirlenmesi, Oksidatif Stres ve Tiyol Bileşiklerin Antioksidan Etkisi. Çocuk Dergisi 2010;10 (1): 13-23.

Çevik A, Volkan V. Depresyonun psikosomatik etyolojisi. Depresyon Monografları Serisi 3.1993;s:109-122

Çevik M., Kurşun O. 2009, Harrison Nöroloji, Eds:Stephen LH, Scott AJ, Joey DE, John WE, Nobel Tıp kitabevi; s: 197

Dam, A. M., Fuglsang-Frederiksen, A., Svarre-Olsen, U., & Dam, M. (1985). Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG, and computerized tomography scan. Epilepsia, 26(3), 227-231.

Davidson DL, Ward NI. Abnormal aluminium, cobalt, manganese, strontium and zinc concentrations in untreated epilepsy. Epilepsy Res. 1988 Sep-Oct;2(5):323-30.

Donma, M. Metin, and Orkide Donma. "Trace elements and physical activity in children and adolescents with depression." Turkish Journal of Medical Sciences 40.3 (2010): 323-333

Duncan, John S. "Idiopathic generalized epilepsies with typical absences."Journal of neurology 244.7 (1997): 403-411.

Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 Sep;38(9):1132-8.

Dupont CL, Tanaka Y. Blood manganese levels in children with convulsive disorder. Biochem Med. 1985 Apr;33(2):246-55. PubMed PMID: 4004825.

Baykan B, Z. Gökyiğit A: Epileptik sendrom ve hastalıklar. Emre M, ed: Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.s.1044.

Erdoğan F, Soyuer F, Şenol V, Arman F. "Epilepsi Hastalarında Yorgunluğun Yaşam Kalitesine Etkisi. Epilepsi 2006;12(1):21-26.

Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel tıp kitapevleri.1.Baskı. 2008:3-11.

Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. Neurochem Int. 2003 Sep-Oct;43(4-5):475-80. Review.

Ettinger, A. B., Weisbrot, D. M., Krupp, L. B., Coyle, P. K., Jandorf, L., & Devinsky, O. (1998). Fatigue and depression in epilepsy. Journal of Epilepsy,11(2), 105-109.

Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, Gadow KD, Vitale SA, Andriola MR, Lenn NJ, Novak GP, Hermann BP. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. Epilepsia. 1998 Jun;39(6):595-9.

Farahani HN, Ashthiani AR, Masihi MS. Study on serum zinc and selenium levels in epileptic patients. Neurosciences (Riyadh). 2013 Apr;18(2):138-42.

Fichsel, H., Niewerth, B., Schlehbusch, H., 1983. Influence ofantiepileptic drugs on copper and ceruloplasmin plasma concen-tration in epileptic children and juveniles. In: Oxley, J., Janz,D., Meinardi, H. (Eds.), Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs.Raven Press, New York, pp. 85—90.

Fisher R, Boas WE, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005; 46(4): 470-472.

Frantseva MV, Perez Valazquez JL, Tsorakkidis G. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. Neuroscience 2000;97:431-5.

Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. Epilepsia 2000;41:1534–9

Fukahori M, Itoh M. Effects of dietary zinc status on seizure susceptibility and hippocampal zinc content in the El (epilepsy) mouse. Brain Res. 1990 Oct 8;529(1-2):16-22.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand 2004;110(4):207-20.

Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. Pharmacol Rep. 2009 May-Jun;61(3):436-47.

Güneral F. Eser elementler. Katkı Dergisi 1985;6:249-50.

Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. J Pharmacol Sci. 2004 Dec;96(4):465-73.

Hamelin S, Kahane P, Vercueil L. Fatigue in epilepsy: a prospective inter-ictal and post-ictal survey. Epilepsy Res. 2010 Oct;91(2-3):153-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.07.006. Epub 2010 Aug 12.

Hardy G, Hardy I. Selenium: the Se-XY nutraceutical. Nutrition. 2004 Jun;20(6):590-3. Review.

Havlikova, E., van Dijk, J.P., Rosenberger, J., Nagyova, I., Middel, B., Dubayova, T., Gdovinova, Z., Groothoff, J.W., 2008b. Fatigue in Parkinson's disease is not related to excessive sleepiness or quality of sleep. J. Neurol. Sci. 270, 107—113.

Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry. 1996 Jan;29(1):2-11. Review

Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F, Knox K, Britz J, Tellez-Zenteno JF. How to measure fatigue in epilepsy? The validation of three scales for clinical use. Epilepsy Res. 2011 Jun;95(1-2):119-29. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.03.010.

Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., Ludvigsson, P., & Kjartansson, O. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Annals of neurology, 59(1), 35-41.

Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J. F., & Hauser, W. A. (1998). Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. Annals of neurology, 44(6), 908-912.

Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite ögrencileri için geçerligi, güvenirliği. Psikoloji Dergisi 1989; 7:3-13.

Hsieh CT, Liang JS, Peng SS, Lee WT. Seizure associated with total parenteral nutrition-related hypermanganesemia. Pediatr Neurol. 2007 Mar;36(3):181-3

Ilhan A, Ozerol E, Güleç M, Işik B, Ilhan N, Ilhan N, Akyol O. The comparison of nail and serum trace elements in patients with epilepsy and healthy subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Jan;28(1):99-104.

Indaco A, Carrieri PB, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy. Epilepsy Res. 1992 Jun;12(1):45-50.

Imlay, J.A., Fridovich, I., 1991. Assay of metabolic superoxide production in Escherichia coli. J. Biol. Chem. 266, 6957–6965.

International league against epilepsy commission on classification and terminology (ILAE): Proposal for revised clinical and elektroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501

Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel sanatlar Matbaacılık, 2003, syf:382-396.

Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. Epilepsia. 2004 May;45(5):544-50.

Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. Epilepsia. 1996 Feb;37(2):148-61.

Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? Neurology 2002;58(8 Suppl 5):27-39.

Kaya M, Nöronal uyarılabilirliğin kontrolü: uyarıcı ve inhibe edici sinaptik geçiş, Ks 2, Bl 2, Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler), Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.15-27, 2008.

Kayaalp O.Antiepileptikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt II'de. Feryal Matbaacılık. Ankara 1994:2027–2052.

Kinnunen E, Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. Epilepsia. 1986;27:729-733.

Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab. 2012 Mar;13(3):237-50. Review.

Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jirák R, Macásek J, Stanková B, Tvrzická E, Zák A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. Clin Biochem. 2009 Sep;42(13-14):1368-74. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.006

Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G. Kısa form–36 (KF–36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12: 102-106.

Komşuoğlu SŞ (çeviri). Epilepsi: Tanımlar ve arka plan. Thomas R.Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds). Epilepsi El Kitabı.Güneş tıp kitapevleri. 4.Baskı.2013:1-21.

Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'Hooghe, M.B., Ilsbroukx, S., 2008. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. Neurorehabil. Neural Repair 22, 91—100.

Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. Epilepsia. 1992;33:495-498.

Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powel JB. Chronic fatigue in primary care: prevalence, patient characteristics and outcome. JAMA 1988;260:929–34.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3.

Kumar K, Sharma S, Kumar P, Deshmukh R. Therapeutic potential of GABA(B) receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. Pharmacol Biochem Behav. 2013 Sep;110:174-84. doi: 10.1016/j.pbb.2013.07.003. Epub 2013 Jul 17.

Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi S, Gökçay E, Ozcan O, Akin R, Işimer A, Sayal A. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. Epilepsia. 1995 Jun;36(6):600-4.

Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 2001 Jan 20;357(9251):216-22.

Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. Risk factors for depression in community-treated epilepsy: systematic review. Epilepsy Behav. 2015 Feb;43:1-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.023. Epub 2014 Dec 26.

Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. Epilepsia 1999;40 Suppl 10:S21-S47.

Lee SW, Chung SS. A review of the effects of vitamins and other dietary supplements on seizure activity. Epilepsy Behav. 2010 Jul;18(3):139-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.013. Epub 2010 May 20. Review.

Lee SY, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Oct 1;46:224-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.09.008. Epub 2012 Sep 26. Review.

Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. Neuroscience. 2000;101(3):563-70.

Liang LP, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and increased seizure susceptibility in Sod2(-/+) mice. Free Radic Biol Med. 2004 Mar 1;36(5):542-54.

Lishman WA. The psyhological consequences of cerebral disorder. Organic psychiatry. 3. rd Edition ed. Oxford: Blackwell Science, 1998.

Lockitch G, Berry B, Roland E, Wadsworth L, Kaikov Y, Mirhady F. Seizures in a 10-week-old infant: lead poisoning from an unexpected source. CMAJ 1991;145:1465-1468.

Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):489-514.

Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Jan;19(1):11-38. Review.

Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. J Affect Disord. 2006 Feb;90(2-3):141-7. Epub 2005 Dec 9.

Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C, Desnyder R. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. Biol Psychiatry. 1997 Sep 1;42(5):349-58.

Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Apr 29;35(3):676-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004. Epub 2010 May 12.

Manser WW, Khan MA, Hasan KZ. Trace element studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. J Pak Med Assoc. 1989 Oct;39(10):269-74.

Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. Life Sci. 2001 Mar 16;68(17):2037-49.

Marakoğlu K, Çivi S, Şahsıvar Ş, Özdemir S. Tıp fakültesi birinci ve ikinci sınıf öğrencilerde sigara içme durumu ve depresyon yaygınlığı arasındaki ilişki. Bağımlılık Dergisi,2006;7:129-134.

Maserejian NN, Hall SA, McKinlay JB. Low dietary or supplemental zinc is associated with depression symptoms among women, but not men, in a population-based epidemiological survey. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):781-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.039. Epub 2011 Oct 24

Marchetti C. Moleculer targets of lead in brain neurotoxicity. *Neurotox Res.* 2003; **5**(3):221-36.

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual for the profile of mood states. First ed., San Diego: Educational and Industrial Testing Service, 1971.

Mehmetoğlu İ, Koçyiğit A: Mineraller. Mehmetoğlu İ, ed: Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. 3. Baskı 2004 Konya s:299-307.

Meldrum BS. Neurchemical substrates of ictal behavior. In: Smith Db TD e, ed. Behavioral problems in epilepsy.New York: Raven pres, 1997. 35-45.

Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2006 Feb;8(1):213-9. Epub 2005 Dec 6.

Merritt, Hiram Houston. Merritt's neurology. Eds. Lewis P. Rowland, and Timothy A. Pedley. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Milanlioglu A, Özdemir PG, Cilingir V, Gülec TÇ, Aydin MN, Tombul T. Coping strategies and mood profiles in patients with multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Jul;72(7):490-5.

Młyniec K, Gaweł M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, Budziszewska B. Essential elements in depression and anxiety. Part II. Pharmacol Rep. 2015 Apr;67(2):187-94. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.009. Epub 2014 Sep 27.multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. Epilepsia. 1999;40:745-747.

Motta E, Miller K, Ostrowska Z. [Concentration of copper and ceruloplasmin in serum of patients treated for epilepsy]. Wiad Lek. 1998;51(3-4):156-61.

Nagatomo I, Akasaki Y, Uchida M, Kuchiiwa S, Nakagawa S, Takigawa M. Influence of dietary zinc on convulsive seizures and hippocampal NADPH diaphorase-positive neurons in seizure susceptible EL Mouse. Brain Research 1998;789:213-220.

Narang RL, Gupta KR, Narang AP, Singh R. Levels of copper and zinc in depression. Indian J Physiol Pharmacol. 1991 Oct;35(4):272-4.

Nazıroğlu M, Yürekli VA. Effects of antiepileptic drugs on antioxidant and oxidant molecular pathways: focus on trace elements. Cell Mol Neurobiol. 2013 Jul;33(5):589-99. doi: 10.1007/s10571-013-9936-5. Epub 2013 Apr 14.

Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. JAMA. 1996 Feb 7;275(5):363-9.

Ng SK, Brust JC, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. Am J Epidemiol. 1990 Jul;132(1):47-57.

Nicoletti, A., Sofia, V., Biondi, R., Fermo, S. L., Reggio, E., Patti, F., & Reggio, A. (2003). Epilepsy and Multiple Sclerosis in Sicily: A Population-based Study. Epilepsia, 44(11), 1445-1448.

O. Charles Cockerell, Simon D. Shorvon.Epilepsy Current Concepts. Epidemiology. London-1996.syf 1

Oguz A, Kurul S, Dirik E. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. J Child Neurol. 2002 Jan;17(1):37-40.

O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. Br J Gen Pract 1999 Mar;49(440):211-214.

Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. Epilepsia. 1999 Jun;40(6):745-7.

Öge AE. Baykan B. Bahar SZ. 2011 Nöroloji ikinci baskı Nobel Tıp Kitabevi s: 312-336

Otto DA, Fox DA: Auditory and visual dysfunction following lead exposure. Neurotoxicology. 1993; 14: 191–208.

Palm R, Hallmans G. Zinc and copper metabolism in phenytoin therapy. Epilepsia 1982;23:453-61

Papavasilious PS, Kutt H, Miller ST, Rosal V, Wang YY, Aronson RB. Seizure disorders and trace metals: manganese tissue levels in treated epileptics. Neurology. 1979 Nov;29(11):1466-73.

Papavasiliou, P.S., Miller, S.T., 1983. Generalized seizures alter the cerebral and peripheral metabolism of essential metals in mice. Exp. Neurol. 82, 223–236

Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Ball MJ, Berk M. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. Complement Ther Med. 2012 Jun;20(3):119-23. doi: 10.1016/j.ctim.2011.12.008. Epub 2012 Jan 30.

Pepper CM, Krupp LB, Friedberg F, Doscher C, Coyle PK. A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1993;5:200–5.

Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. Br J Psychiatry. 2000 Dec;177:486-92.

Pompili, M., Girardi, P., & Tatarelli, R. (2006). Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: a meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*,*9*(4), 641-648.

Prasad DK, Shaheen U, Satyanarayana U, Surya Prabha T, Jyothy A, Munshi A.Association of serum trace elements and minerals with genetic generalized epilepsy and idiopathic intractable epilepsy. Neurochem Res. 2014 Dec;39(12):2370-6. doi: 10.1007/s11064-014-1439-3. Epub 2014 Sep 26.

Prasad R, Singh A, Das BK, Upadhayay RS, Singh TB, Mishra OP (2009) Cerebrospinal fluid and serum Zn, Cu, Mg and Ca levels in children with idiopathic seizures. J Clin Diagn Res 3(6):1841–1846

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989; 30: 389-399.

Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet. 2000 Jul 15;356(9225):233-41.

Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. Phenomenology of depression in epilepsy. Epilepsia 1987 Jul;28(4):364-372.

Roy A, Bellinger D, Hu H, Schwartz J, Ettinger AS, Wright RO, Bouchard M, Palaniappan K, Balakrishnan K. Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. Environ Health Perspect. 2009 Oct;117(10):1607-11

Saad K, Hammad E, Hassan AF, Badry R. Trace element, oxidant, and antioxidant values in blood of children with refractory epilepsy. Int J Neurosci. 2014 Mar;124(3):181-6. doi: 10.3109/00207454.2013.831851. Epub 2013 Sep 3.

Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):63-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036. Epub 2011 Aug 3.

Sander JW., The use of antiepileptic drugs--principles and practice., Epilepsia,45 Suppl 6:28-34, 2004

Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 433-443

Sarangi SC, Tripathi M, Kakkar AK, Gupta YK. Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: a cross sectional study. Epilepsy Res. 2014 Jul;108(5):917-27. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.014. Epub 2014 Jan 30.

Savaskan NE, Bräuer AU, Kühbacher M, Eyüpoglu IY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, Behne D, Nitsch R. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. FASEB J. 2003 Jan;17(1):112-4. Epub 2002 Nov 1.

Schlegel-Zawadzka M, Nowak G. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part II. Copper. Biol Trace Elem Res. 2000 Jan;73(1):37-45. Sciarillo WG, Alexander G, Farrell KP. Lead exposure and child behavior. Am J Public Health. 1992 Oct;82(10):1356-60.

Schütz A, Olsson M, Jensen A, Gerhardsson L, Börjesson J, Mattsson S, Skerfving S. Lead in finger bone, whole blood, plasma and urine in lead-smelter workers: extended exposure range. Int Arch Occup Environ Health. 2005 Feb;78(1):35-43

Sciarillo WG, Alexander G, Farrell KP. Lead exposure and child behavior. Am J Public Health. 1992 Oct;82(10):1356-60.

Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. Epilepsy Research 2006; 70S:27-33.

Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2008 Sep;28(11):1117-21. doi: 10.1007/s00296-008-0593-9. Epub 2008 May 22.

Senol V, Soyuer F, Arman F, Oztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2007 Feb;10(1):96-104. Epub 2006 Nov 9.

Shin, E. J., Jeong, J. H., Chung, Y. H., Kim, W. K., Ko, K. H., Bach, J. H., ... & Kim, H. C. (2011). Role of oxidative stress in epileptic seizures.Neurochemistry international, 59(2), 122-137.

Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zieba A, Popik P, Pilc A, Nowak G. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. J Affect Disord. 2009 Nov;118(1-3):187-95. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.014. Epub 2009 Mar 10.

Siwek M, Szewczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K, Siwek A, Witkowski L, Pochwat B, Nowak G. Zinc as a marker of affective disorders. Pharmacol Rep. 2013;65(6):1512-8.

Sobaniec W, Solowiej E, Kulak W, Bockowski L, Smigielska- Kuzia J, Artemowicz B. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythocytes of children with epilepsy. Child Neurol 2006;21:558-62.

Soyuer F, Erdogan F, Senol V, Arman F. The relationship between fatigue and depression, and event-related potentials in epileptics. Epilepsy Behav 2006;8:581–7.

Steinbrenner H, Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. Arch Biochem Biophys. 2013 Aug 15;536(2):152-7. doi: 10.1016/j.abb.2013.02.021. Epub 2013 Mar 13. Review

Striano, P., Orefice, G., Morra, V. B., Boccella, P., Sarappa, C., Lanzillo, R., ... & Striano, S. (2003). Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. Neurological Sciences, 24(5), 322-328.

Subutay-Oztekin N, Epilepsi Fizyopatolojisi, Turkiye Klinikleri Noroloji 2(2), 97-101, 2004.

Swain MG. Fatigue in chronic disease. Clin Sci (Lond). 2000 Jul;99(1):1-8.

Szewczyk B, Kubera M, Nowak G. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Apr 29;35(3):693-701. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.010. Epub 2010 Feb 13. Review

Takeda, A., 2003. Manganese action in brain function. Brain Res. Rev. 41, 79–87.

Takeda A, Devenyi A, Connor JR. Evidence for non-transferrin-mediated uptake and release of iron and manganese in glial cell cultures from hypotransferrinemic mice. J Neurosci Res. 1998 Feb 15;51(4):454-62.

The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. Soc Sci Med. 1998 Jun;46(12):1569-85.

Trescher WH, Lesser RP. The Epilepsies In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editörs. Neurology in clinical practice. Third edition. Butterworth-Heinemann; 2000.p.1745-1779.

Tutor JC, Fernandez MP, Paz JM. Serum copper concentration and hepatic enzyme induction during long-term therapy with anticonvulsants. Clin Chem. 1982 Jun;28(6):1367-70.

Van Rensburg SJ, Potocnik FC, Kiss T, Hugo F, van Zijl P, Mansvelt E, Carstens ME, Theodorou P, Hurly PR, Emsley RA, Taljaard JJ. Serum concentrations of some metals and steroids in patients with chronic fatigue syndrome with reference to neurological and cognitive abnormalities. Brain Res Bull. 2001 May 15;55(2):319-25.

Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, Attia J. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: findings from two Australian cohorts. J Affect Disord. 2014 Sep;166:249-57. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.016. Epub 2014 May 23.

Verrotti A, Basciani F,Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. Epilepsy Res 2002;48:71-5.

Villeda-Hernández, J., Méndez Armenta, M., Barroso-Moguel, R., Trejo-Solis, M.C., Guevara, J., Rios, C., 2006. Morphometric analysis of brain lesions in rat fetuses prenatally exposed to lowlevel lead acetate: correlation with lipid peroxidation. Histol. Histopathol. 21, 609—617.

Walter G. Bradley,Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C.David Marsden. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36®): I. conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30(6):473-83

Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. Neurology. 1999;53(5 Suppl 2):S3-8. Review.

Wojciak RW, Mojs E, Stanislawska-Kubiak M, Samborski W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. Epilepsy Res. 2013 Mar;104(1-2):40-4. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.09.009. Epub 2012 Oct 25.

Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J. Hist. Neurosci. 2000

World Health Organization. (2013). Depression [fact sheet no. 369]. Geneva: WHO; 2012.

Yeni S.N., Bora İ: Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognozu. Emre M, ed: Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.s.1035-1038.

Yetkin İ. Endokrin hastalıklar, beslenme ve yorgunluk. Candansayar S, ed. Yorgunluğun Halleri. Ankara. Şahin matbaası, 2003: 49-57.

Yavuzer S., Güvener A., Özelçi G., Zaloğlu, N., Bilgen İ., Karan O., ... & Karagül U. (1985). İdiopatik Epilepside İz Elementler ve Antioksidan Mekanizmalar. Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports, 3(1), 82-87.

Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: two-year prospective studies. J Child Neurol. 2001 Aug;16(8):603-6.

Zaidel D.W., Esiri M. Oxbury J.M.: Regional differentiation of cell densitiesin the left and right hippocampi of epileptic patients. J Neurol.1993; 240: 322

7. ÖZET

EPİLEPSİ HASTALARINDA YORGUNLUK VE DEPRESYONUN ESER ELEMENT DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Hazırlayan: AYŞE GÜNDOĞDU

NÖROLOJİ Anabilim/Bilim Dalı

Giriş:

Epilepsi sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepside sık olarak görülen komorbiditeler depresyon ve yorgunluktur. Epileptiklerde yorgunluk ve depresyon hayat kalitesini etkileyerek ciddi morbiditelere sebep olabilir.

Amaç:

Epilepside depresyon ve yorgunluk sık görülmekte, katkıda bulunan faktörler belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda epilepside eser element anormallikleri olup olmadığı; yorgunluk ve depresyonla eser elementlerin ilişkisi; ve eser elementlerin yorgunluk ve depresyon gelişimine katkısı olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve yöntemler:

Çalışmamıza 48 epileptik olgu ve 39 kontrol olmak üzere toplam 87 kişi alındı. Çalışmaya kabul edilen kişilerin sabah 8.00-9.00 saatleri arasında aç karına, herhangi bir antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilip serumları ayrılarak eser element ölçümleri için -80° C derin dondurucu saklandı. Çalışma günü tek seansta ve aynı ekip tarafından serumdan Pb, Zn, Cu, Mn ve Se eser element düzeyleri ölçüldü. Tüm katılımcılara aynı kişi tarafından Beck Depresyon Ölçeği, Yorgunluk Şiddet Skalası ve SF-36 Yaşam Kalitesi skalaları uygulandı. İstatistiki değerlendirme için SPSS for Windows 18,0 programı kullanıldı. Depresyon ve yorgunluk yüzdeleri hesaplandı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak belirlenip, gruplar karşılaştırıldı ve $p<0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Yine eser element düzeyleri, depresyon ve yorgunluk arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular:

Epileptiklerin yaş ortalaması 29,21± 8,67, kontrollerin 26,41 ± 6,99 olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p> 0.05$). FSS ve BDÖ skorları epileptiklerde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Epileptiklerde depresyon oranı %35,4; yorgunluk oranı %45.8 belirlendi. Se, Cu, Mn düzeyleri epileptiklerde anlamlı yüksekti ($p<0,05$), fakat Zn ve Pb düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) . Alt grup analizlerde depresyonu ve yorgunluğu olan ve olmayan epileptiklerin karşılaştırılmasında da eser element düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Eser element düzeyleri ile Beck Depresyon Ölçeği ve Yorgunluk Şiddet Skalası arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmada yorgunluk ve depresyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,346$, $p=0,016$).

Sonuç:

Epileptiklerde yorgunluk ve depresyonun daha sık olarak görüldüğü; epileptiklerde eser element plazma seviyelerinde anormallikler olabileceği; eser elementlerin yorgunluk ve depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark göstermediği ve eser elementlerin yorgunluk ve depresyonla belirgin bir korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Yorgunluk ve depresyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmış olup; yorgunluk gelişmesinde eser element düzeylerindeki değişikliklerin katkısının olabileceği, ancak en önemli değişkenin depresyon olduğu ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Eser element, Depresyon, Yorgunluk

8. SUMMARY

RELATION OF FATIGUE AND DEPRESSION WITH TRACE ELEMENT LEVELS ON EPILEPSY PATIENTS

Introduction:

Epilepsy is one of the frequent chronic neurologic diseases. Frequent comorbidities in epilepsy are depression and fatigue. Depression and fatigue on epilepsy patients may cause severe morbidities affecting of their quality of life.

Objective:

Depression and fatigue are frequent in epilepsy and coefficients which cause them are still uncertain. In our study, existance of trace element abnormalities on epilepsy patients; relationship in between fatigue and depression and trace elements; and comorbidity of trace elements on development of depression and fatigue are investigated.

Material and Method:

Our research included 87 people which consist of 48 epileptic cases and 39 control cases. Venous blood samples of individuals with morning fasting that participate to our study were taken to vacuumed tubes without any anticoagulant agent between 08.00-09.00 am. Serum of these samples were separated with centrifuge and kept in a freezer with -80 C for trace element evaluations. Trace element levels of Pb, Zn, Cu, Mn and Se were evaluated in serum with the same team in one session on study day. Beck Depression Scale (BDS), Fatigue Severity Scale (FSS), Profil of Mood State Scale (POMS) and SF-36 Quality of Life Scale were performed on all participants by the same person. SPSS for Windows 18,0 was used for statistical assessment. Depression and fatigue percentages were evaluated. Results were determined as ± standart deviation, groups were compared and $p<0.05$ was accepted as significant. Correlation between trace elements, depression and fatigue was investigated.

Result:

Mean age of epileptic patients were 29.21±8.67 y and mean age of control patients were 26.41±6.99 y. In accordance with ages, there was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$). FSS and BDÖ scores were significantly high on epileptic patients. Depression rate of epileptic patients was 35.4 % and fatigue rate was 45.8 % . Se, Cu, Mn levels were significantly high on epileptic patients ($p<0.05$); however there was no significant difference on Zn and Pb levels ($p>0.05$). There was no significant difference on trace element levels in the comparison of epileptic patients with and without depression and fatigue in subgroup analyses ($p>0.05$). There was no significant correlation between trace element levels and Beck Depression Scale and Fatigue Severity Scale ($p>0.05$). Moderate level positive correlation was determined between depression and fatigue in this study ($r=0.346$, $p=0.016$).

Conclusion:

It was determined that fatigue and depression are more frequent in epileptic patients; there might be abnormalities of plasma levels of trace elements in epileptic patients; there was no significant difference of trace elements between patients with and without fatigue and depression and trace elements had no significant correlation with depression and fatigue. Moderate level correlation was determined between fatigue and depression; changes in trace element levels might affect the development of fatigue, but it can be suggested that the most important variable is depression.

Key words: epilepsy, trace element, depression, fatigue

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Ayşe GÜNDOĞDU

Doğum Tarihi ve Yeri : 01/03/1986, Seydişehir-KONYA

Medeni Durumu : Evli

Adres : Alaeddin Keykubat kampüsü, Tıp Fakültesi Nöroloji AD Selçuklu, KONYA

Telefon : 0332 224 4007

E-mail : beyzayse@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Selçuk Üni. Selçuklu Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller : İngilizce

10. EKLER

HASTA DEMOGRAFİK FORMU

Ad soyad: Yaş: Cinsiyet:

Meslek: Dominant el: Medeni durum:

Eğitim durumu:

Özgeçmiş:

Ailede epilepsi öyküsü.

Risk faktörleri:

İlk nöbet yaşı:

Tekrarlayan nöbet yaşı:

Nöbet tipi:

Aldığı tedavi:

Başvurudan önce ve sonraki nöbet sayısı:

Nöbetsiz kaldığı en uzun süre:

Ayrıntılı olarak nöbeti, postiktal dönemi:

Uykuda nöbet:

Başvurudan önce kullandığı ilaç sayısı ve dozları:

Kesilen ilaçlar ve kesilme sebepleri:

Nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme tetkikleri (BBT veya MRG):

Nöbetleri kontrol altına alınıp AEİ'ları kesilenler ve AEİ'ları kesildikten sonra rekürrensi olup tekrar AEİ başlananlar:

YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Hasta Adı soyadı:
SF-36
1.Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesiyle karşılaştırdığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
e)Bir yıl öncesine göre çok daha kötü

Aşağıdaki maddeler (3-12.maddeler) gün boyunca yaptığınız etkinlikler ile ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?
3. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

5. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

6. Merdivenle çok sayıda kat çıkma
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

7.Merdivenle bir kat çıkma
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

8. Eğilme veya diz çökme
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

9. Bir iki kilometre yürüme
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

10. Birkaç sokak öteye yürüme
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

11. Bir sokak öteye yürüme
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

12. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme
a) Evet, oldukça kısıtlıyor b) Evet, biraz kısıtlıyor c) Hayır, hiç kısıtlamıyor

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan (13-16. maddeler) biri ile karşılaştınız mı?
13. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
a) Evet b) Hayır

14. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
a) Evet b) Hayır

15. İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?
a) Evet b) Hayır

16. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin, daha fazla çaba gerektirmesi)

a) Evet b) Hayır

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla (17-19.maddeler) karşılaştınız mı?
17. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
a) Evet b) Hayır

18. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
a) Evet b) Hayır

19. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?
a) Evet b) Hayır

20. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?
a) Hiç etkilemedi b) Biraz etkiledi c) Orta şekilde etkiledi d) Oldukça etkiledi e) Aşırı etkiledi

21. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?
a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli

22. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işinizi, hem de ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?
a) Hiç etkilemedi b) Biraz etkiledi c) Orta şekilde etkiledi d) Oldukça etkiledi e) Aşırı etkiledi

Aşağıdaki sorular (23-31. maddeler) sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak, seçiniz.
23. Kendinizi yaşam dolu hissetiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

24. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

25. Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

26.Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

27. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

28.Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

29.Kendinizi tükenmiş hissttiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

30.Kendinizi mutlu hissetiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

31. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkla etkiledi?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman

Aşağıdaki her ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyin.
(33 - 36. maddeler)

33. Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.
a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Çoğunlukla bilmiyorum d) Yanlış e) Kesinlikle yanlış

34. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.
a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Çoğunlukla bilmiyorum d) Yanlış e) Kesinlikle yanlış

35.Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.
a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Çoğunlukla bilmiyorum d) Yanlış e) Kesinlikle yanlış

36. Sağlığım mükemmel.
a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Çoğunlukla bilmiyorum d) Yanlış e) Kesinlikle yanlış

Yorgunluk Şiddet Skalası

İsim: **Tarih:**

Talimat: Aşağıdaki sorular yorgunluk şiddetini ve etkisini tespit etmeye yöneliktir. Dikkatlice okuyun ve cevabınızı 1'den-7 e kadar numaralı bir cetvel üzerinde işaretleyin. İşaretlerken çizgi üzerinde uygun rakamlara "**X**" işareti koyun. Anlamadığınız bir şey olursa uygulamacıya danışınız

Geçen hafta boyunca gördüm ki

	Hiç Katılmıyorum						**Katılıyorum**
1.Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	1	2	3	4	5	6	7
2. Egzersiz beni yoruyor	1	2	3	4	5	6	7
3. Çok kolay yoruluyorum	1	2	3	4	5	6	7
4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
5. Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	1	2	3	4	5	6	7
6. Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte	1	2	3	4	5	6	7
7. Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
8. Yorgunluk beni engelleyen 3 şikâyetimden biri halinde	1	2	3	4	5	6	7
9. Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal yaşamıma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7

Toplam Puan:……..

DUYGU DURUM ÖLÇEĞİ

İSİM_____ TARİH_____

Aşağıda insanların sahip oldukları duygu ya da hisleri tanımlayan bir kelime listesi yer almaktadır. Bunların her birini lütfen dikkatle okuyun. Daha sonra, bu günde dahil olmak üzere geçtiğimiz hafta içinde sizin bu duyguları ne derecede hissediyor olduğunuzu tanımlayan en uygun cevabı işaretleyin.

Her bir numara şu anlama gelmektedir:
0=Asla
1=Çok az
2=Orta derecede
3=Oldukça fazla
4=Aşırı

1.Arkadaşça	0	1	2	3	4
2.Gergin	0	1	2	3	4
3.Öfkeli	0	1	2	3	4
4.Yıpranmış	0	1	2	3	4
5.Mutsuz	0	1	2	3	4
6.İyimser	0	1	2	3	4
7.Hayat dolu	0	1	2	3	4
8.Şaşkın	0	1	2	3	4
9.Yaptıklarına üzgün	0	1	2	3	4
10.Keyifsiz	0	1	2	3	4
11.Olanlara kaygısız	0	1	2	3	4
12.Hırçın	0	1	2	3	4
13.Nazik	0	1	2	3	4
14.Mahzun	0	1	2	3	4
15.Aktif	0	1	2	3	4
16.Sabırsız	0	1	2	3	4
17.Suratı asık	0	1	2	3	4
18.Hüzünlü	0	1	2	3	4
19.Çalışkan	0	1	2	3	4
20.Panik yapan	0	1	2	3	4
21.Umutsuz	0	1	2	3	4
22.Rahat	0	1	2	3	4
23.Bir şeye değmeyen	0	1	2	3	4
24.Kinci	0	1	2	3	4
25.Sempatik	0	1	2	3	4
26.Huzursuz	0	1	2	3	4
27.Hareketsiz duramayan	0	1	2	3	4
28.Konsantre olamama	0	1	2	3	4
29.Yorgun	0	1	2	3	4
30.Yardımsever	0	1	2	3	4
31.Usanmış	0	1	2	3	4
32.Cesaretsiz	0	1	2	3	4
33.Gücenmiş	0	1	2	3	4
34.Sinirli	0	1	2	3	4
35.Yalnız	0	1	2	3	4
36.Zavallı	0	1	2	3	4
37.Sersem	0	1	2	3	4
38.Neşe saçan	0	1	2	3	4
39.Acı duyan	0	1	2	3	4
40.Tükenmiş	0	1	2	3	4
41.Sıkıntılı	0	1	2	3	4
42.Kavgacı	0	1	2	3	4
43.Yumuşak huylu	0	1	2	3	4
44.Kasvetli	0	1	2	3	4
45.Çaresiz	0	1	2	3	4
46.Tembel	0	1	2	3	4
47.İsyankar	0	1	2	3	4
48.Yardımsız	0	1	2	3	4
49.Bezgin	0	1	2	3	4
50.Şaşırmış	0	1	2	3	4
51.Tetikte	0	1	2	3	4
52.Aldatılmış	0	1	2	3	4
53.Kızgın	0	1	2	3	4
54.Becerikli	0	1	2	3	4
55.Tevekkül eden	0	1	2	3	4
56.Enerji dolu	0	1	2	3	4
57.Aksi huylu	0	1	2	3	4
58.Değersiz	0	1	2	3	4
59.Unutkan	0	1	2	3	4
60.Dikkatsiz	0	1	2	3	4
61.Çok korkmuş	0	1	2	3	4
62.Suçlu	0	1	2	3	4
63.Dinç	0	1	2	3	4
64.Herşeyle ilgili şüpheci	0	1	2	3	4
65.Ne yapacağını bilemeyen	0	1	2	3	4

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın
Soyadı,Adı:.....**Tarih:**.....

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şeydüzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunugörüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum
4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hepkendimi kabahat buluyorum.
8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyorama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem deağlayamıyorum.
10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirlideğilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirlihissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.
11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
19 (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor vebunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1)Yaptıklarımdandolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....