



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARSİYEL EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA KORTİZOL
VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşenur AVARİSLİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Aralık, 2021

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARSİYEL EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA KORTİZOL
VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşenur AVARİSLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asuman ORHAN VAROĞLU

İSTANBUL

Aralık, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ayşenur AVARİSLİ'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PARSİYEL EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA KORTİZOL VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2021

Yazar Bildirimi

“PARSİYEL EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA KORTİZOL VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayşenur AVARİSLİ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2021

Dr. Ayşenur AVARİSLİ

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Ayşenur AVARİSLİ



Teşekkür

Nöroloji uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle önemli katkıda bulunan, tez sürecimde ilk günden son güne kadar her aşamada yardımcı olan, desteğini hep arkamda hissettiğim, akademik bakış açısıyla ufkumu genişleten çok kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Asuman Orhan Varoğlu'na, eğitimimde önemli katkıları, üzerimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli ve Prof. Dr. Temel Tombul hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmama yardımcı olan Dr. Hayriye Erman'a, tezimin istatistiksel analizinde önemli katkıları olan Dr. Havva Keskin'e çok teşekkür ederim.

Beraber nöbet tuttuğum, klinik yaklaşımlarını örnek aldığım sevgili uzmanlarıma, canım kıdemlim Dr. Zarife Tuğçe Yıldız'a, kıdem ortağım Dr. Zeynep Karaoğlu başta olmak üzere ekip ruhuyla çalışan ve desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, çalışmaya gönüllü olarak katılan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Meslek hayatındaki azmini, dürüstlüğünü, çalışkanlığını örnek aldığım canım babam Turan Avarisli'ye, tüm öğrencilik hayatımda olduğu gibi tez dönemimde de en büyük fedakarlığı yapan, önceliği her zaman çocukları olan canım annem Rahime Avarisli'ye, en yakın arkadaşım, dostum, canım kardeşim Sema Avarisli'ye beni sonsuz sevdikleri, bu süreçte sabır gösterdikleri ve hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Dr. Ayşenur AVARİSLİ



Özet

PARSİYEL EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA KORTİZOL VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ ve AMAÇ: Epilepsi ve hipotalamopituitar-adrenal(HPA) aks arasındaki kompleks ilişkinin çift yönlü olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada parsiyel epilepsi tanılı hastalarda epilepsi ile HPA aks fonksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu prospektif çalışmaya Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Epilepsi polikliniğinde parsiyel epilepsi tanısıyla takip ve tedavi edilen 18-85 yaş aralığında, epileptik nöbetleri tek bir hemisferden kaynaklanan, kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye destrüktif lezyon izlenmeyen 60 hasta dahil edildi. Hastalar benzer yaş aralığında olan 32 sağlıklı bireyin oluşturduğu kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve demografik verileri hasta takip formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan serum kortizol düzeyi için 8.00’de, serum melatonin düzeyi için 23.00’de kan alındı. Hasta ve kontrol grubuna günüçi uykululuk durumu ve uyku kalitelerini öğrenmek amacıyla Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi uygulandı.

BULGULAR: Hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında eğitim düzeyinin daha düşük ($p=0,001$), bekar olma oranının daha yüksek ($p=0,042$) olduğu görüldü. Hastaların kortizol düzeyleri ile sağlıklı bireylerin kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,107$). Hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla melatonin düzeyi daha düşük ($p<0,001$), uyku kaliteleri daha kötü ($p=0,035$) bulundu. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında günüçi uykuluk durumu açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,636$). Hastaların %68,3’ünün sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri vardı ($p=0,006$). Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalara kıyasla epilepsi hastalık süresi daha uzun ($p=0,013$), aylık nöbet sıklığı daha fazla ($p=0,013$), ilk nöbet başlangıç yaşı daha düşük ($p=0,038$), politerapi alma oranı daha yüksek ($p=0,050$) ve anlamlı düzeyde olmasa da en uzun nöbetsizlik süresi daha kısa($p=0,608$), mental retardasyon derecesi daha ileri($p=0,070$), eğitim durumu daha kötü($p=0,193$) bulundu.

SONUÇ: Parsiyel epilepsi tanılı hastalarda melatonin düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ve bunu destekler şekilde hastaların uyku kalitesinin sağlıklı bireylerden daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, parsiyel epilepsi hastalarında HPA aks fonksiyonunun bozuk olduğunu ve bu bozuk fonksiyonun düzenlenmesi ile epilepsi tedavisine olumlu katkı sağlanabileceğini düşündürmektedir. Parsiyel epilepsili hastalarda epileptik odağın yer aldığı hemisfere göre, HPA aks fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sol serebral hemisferin sağ serebral hemisfere göre daha epileptojen olduğu görülmüş ve daha dirençli nöbetlere neden olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel epilepsi, kortizol, melatonin, HPA aksı

Abstract

EVALUATION OF CORTISOL AND MELATONIN LEVELS IN PATIENTS WITH PARTIAL EPILEPSY

INTRODUCTION and OBJECTIVE: It has been reported that the complex relationship between epilepsy and the hypothalamopituitary-adrenal (HPA) axis is bidirectional. In this study, it was aimed to investigate the relationship between epilepsy and HPA axis function in patients with partial epilepsy.

METHODS: In this prospective study, 60 patients aged 18-85 years, who were followed up and treated with the diagnosis of partial epilepsy in Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Epilepsy Outpatient Clinic, whose epileptic seizures originate from a single hemisphere and no destructive lesions were observed in cranial magnetic resonance imaging were included. The patients were compared with the control group consisting of 32 healthy individuals in the similar age range. The clinical and demographic data of the patients were recorded in the patient follow-up form. Blood was drawn from the patient and control groups at 8.00 for serum cortisol level and at 23.00 for serum melatonin level. The Epworth sleepiness scale and the Pittsburgh Sleep Quality Index were applied to the patient and control groups to find out their daytime sleepiness and sleep quality.

RESULTS: Compared to the healthy control group, the patient group had a lower education level ($p=0.001$), and the rate of being single was higher ($p=0.042$). There was no statistically significant difference between the cortisol levels of the patients and the cortisol levels of the healthy individuals ($p=0.107$). Compared to the healthy control group, patients had lower melatonin levels ($p<0.001$) and worse sleep quality ($p=0.035$). There was no significant difference between the patients and the healthy control group in terms of daytime sleepiness ($p=0.636$). 68.3% of the patients had epileptic seizures originating from the left hemisphere ($p=0.006$). Compared to patients with right hemispheric seizures, patients with left hemispheric seizures had a longer duration of epilepsy disease ($p=0.013$), higher monthly seizure frequency ($p=0.013$), the age of first seizure onset was lower ($p=0.038$), rate of polytherapy was higher ($p=0.050$) and, although not significantly, the longest

seizure-free time was shorter ($p=0.608$), the degree of mental retardation was higher ($p=0.070$), and the educational status was worse ($p=0.193$).

CONCLUSION: It was found that the melatonin level was significantly lower in patients with partial epilepsy than in healthy individuals, and supporting this, the sleep quality of the patients was worse than healthy individuals. This result suggests that HPA axis function is impaired in patients with partial epilepsy and that regulation of this dysfunction may contribute positively to the treatment of epilepsy. There was no significant change in HPA axis function in patients with partial epilepsy, according to the hemisphere where the epileptic focus is located. It has been observed that the left cerebral hemisphere is more epileptogenic than the right cerebral hemisphere and it has been determined that it causes more resistant seizures.

Keywords: Partial epilepsy, cortisol, melatonin, HPA axis

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. EPİLEPSİ	18
2.1.1. Epilepsinin Tanımı	18
2.1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi	18
2.1.3. Epilepsinin Etiyolojisi	19
2.1.4. Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması	20
2.1.5. Parsiyel (Fokal) Epilepsiler	21
2.1.5.1. Temporal lob epilepsisi	21
2.1.5.2. Frontal lob epilepsisi	24
2.1.5.3. Oksipital lob epilepsisi	26
2.1.5.4. Pariyetal lob epilepsisi	27
2.2. EPİLEPSİ VE HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKS	28
2.2.1. Kortizol	29
2.3. UYKU	30
2.3.1. Uyku Bozuklukları	32
2.3.2. Melatonin	37
2.4. EPİLEPSİ VE UYKU BOZUKLUKLARI	37
2.4.1. Epilepside Aşırı Gündüz Uykululuk Hali ve İnsomni	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	39
3.2. UYGULANAN ÖLÇEKLER VE ANKETLER	40
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	41
4. BULGULAR	42
4.1. KORELASYON VERİLERİ	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	57
5.1. TARTIŞMA	57
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	68
5.3. SONUÇ	68
Kaynaklar	71
Ekler	84

Şekil Listesi

2.1. 2017 ILAE epileptik nöbet sınıflandırması	21
2.2. POMC türevli peptitler.....	28
2.3. Hipotalamopituiter-Adrenal Aks.....	29



Tablo Listesi

2.1.	Lateral ve meziyal temporal lob kaynaklı nöbetlerin başlangıç ayrımında kullanılan klinik özellikler.....	24
2.2.	Frontal Lob Sendromlarının Klinik Belirtileri	26
2.3.	ICSD-3 Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması	32
4.1.	Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait bazı demografik veriler-1.....	43
4.2.	Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait bazı demografik veriler-2.....	44
4.3.	Hastaların mental retardasyon durumları.....	44
4.4.	Lateralize hemisfere göre hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması.....	46
4.5.	Lateralize hemisfere göre aura özellikleri ve sıklığının karşılaştırılması.....	48
4.6.	Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı ve uykuda nöbet varlığının karşılaştırılması.....	48
4.7.	Hastaların antiepileptik ilaç kullanım durumu.	49
4.8.	Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçların dağılımı.....	50
4.9.	Hastaların poliklinik kontrollerinde en son istenmiş kan tetkik sonuçları.	50
4.10.	Hasta ve kontrol grubunun kortizol ve melatonin düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
4.11.	Hastaların ve sağlıklı bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Epworth Uykululuk Ölçeklerinin karşılaştırılması.	52
4.12.	Tüm epilepsi hastalarının nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik, laboratuvar ve uyku verileri arasındaki korelasyon analizleri.....	52
4.13.	Tüm epilepsi hastalarının nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik verileri arasındaki korelasyon analizleri.....	53

4.14. Tüm epilepsi hastalarının kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.	53
4.15. Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizleri.	54
4.16. Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik veriler arasındaki korelasyon analizleri.	55
4.17. Sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.	55
4.18. Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.	56

Kısaltmalar

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ALT.....	Alanin Aminotransferaz
Anti LGI-1	Anti leucine-rich glioma inactivated protein-1
AST.....	Aspartat Aminotransferaz
cAMP.....	Siklik Adenozin Monofosfat
CRH.....	Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
EEG	Elektroensefalografi
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMG.....	Elektromyografi
EOG.....	Elektrookülografi
FLE.....	Frontal Lob Epilepsisi
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HPA.....	Hipotalamopitüiter-adrenal
ICD-10-CM	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10- Klinik Modifikasyon
ICSD-3	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3
ILAE.....	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IQ	Zeka Katsayısı
L	Sol Hemisfer Kaynaklı Nöbeti Olan Hastalar
LPH	Lipotropin
LYMPH	Lenfosit
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH	Melanosit Stimulan Hormon
MSS.....	Merkezi Sinir Sistemi
MTLE	Mezial Temporal Lob Epilepsisi
NMDA.....	N-metil-D-aspartat
NREM	Hızlı Göz Hareketlerinin Olmadığı Uyku
PLT.....	Trombosit
POMC.....	Proopiomelanocortin
R.....	Sağ Hemisfer Kaynaklı Nöbeti Olan Hastalar
RBC	Kırmızı Kan Hücresi

Kısaltmalar

REM	Hızlı Göz Hareketlerinin Olduğu Uyku
ROR.....	Retinoid Orphan Reseptör
RZR.....	Retinoid Z Reseptör
SD.....	Standart Deviasyon
SOD	Süperoksit Dismutaz
TLE.....	Temporal Lob Epilepsisi
VLPO.....	Ventrolateral Preoptik
WBC	Beyaz Kan Hücresi



GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi yaygın görülen, dünya genelinde 70 milyondan fazla kişiyi etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır [1]. Uygulanan optimal tedaviye rağmen epilepsi hastalarında tekrarlayıcı nöbetler sık görülmektedir. En sık karşılaşılan nöbet tetikleyici nedenler emosyonel stres ve uykusuzluktur [2].

Hipotalamopituitar-adrenal (HPA) aks; kompleks geri bildirim mekanizmaları olan emosyonel strese verilen yanıtı düzenleyen nöroendokrin bir yolaktır.

Stres-HPA aksı ve epileptik nöbet arasında kompleks bir etkileşim bulunmaktadır. Kronik bir durum olarak epilepsi çerçevesinde gelişebilecek her bir nöbet, kendi başına bir akut stres etkeni olarak düşünülebilir. Dolayısıyla, hem stres hem de nöbetlerin kortizol seviyelerini değiştirebileceği söylenebilir [3].

Emosyonel stresin veya epileptik nöbetlerin tekrarlayıcı şekilde görülmesi HPA aksında inhibitör kontrol mekanizmanın bozulmasına neden olabilir. Eşlik eden depresyonu ve anksiyete bozukluğu olmayan epilepsi hastalarında HPA aks inhibitör kontrolünün azalmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. HPA aks disregülasyonunun yalnızca nöbetlerin bir sonucu olup olmadığı veya HPA disregülasyonunun epilepsi geliştirme açısından duyarlılık oluşturup oluşturmadığını ayırt etmek açısından HPA aks sisteminin inhibitör kontrolündeki azalmanın ne zaman başladığı önemlidir [4].

Yapılmış olan bir çalışmada, stresle ilişkili nöbetleri olan hastalarda yüksek sabah kortizol seviyelerinin, artmış interiktal epileptiform deşarjlarla anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [5].

Stres gibi uyku bozuklukları da epilepsi hastalarında sık görülmektedir. Uyku bozuklukları epileptik nöbetleri tetikleyebildiği gibi, nöbet sıklığı ve kullanılan nöbet önleyici ilaçlar da uyku yapısını ve etkinliğini değiştirebilmektedir. Uyku ve HPA aksı arasındaki etkileşim de kompleks ve çift yönlüdür. HPA aks hiperaktivitesi ve azalmış uyku süresi/kalitesi, bir

kısır döngü içinde sıkı bir şekilde bağlantılı görünmektedir. HPA aksı ve uyku arasındaki ilişki, duygudurum bozukluklarında olduğu gibi epilepsi patogenezinde de önemli bir nedensel rol oynayabilir [6].

Epilepsinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar eksitasyon ve inhibisyon süreçleri arasındaki dengesizliklerin, serbest oksijen radikallerinin nöbetleri tetikleyen başlıca nedenler olduğunu desteklemektedir. Oksidatif stres, hücre ölümü veya epileptik nöbetlerin sonuçlarıyla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Nöronal hücreler oksidatif hasara karşı savunmasız olup oksidatif stres epileptogeneze katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir [7].

Araştırmalar, nöbetten hemen sonra melatonin uygulanmasının serbest radikal üretimini azalttığını göstermektedir [8]. Melatonin, çeşitli toksik oksijen ve nitrojen bazlı reaktanları temizler, antioksidan enzimleri uyarır ve elektron taşıma zinciri sistemini güçlendirir. Bu, elektron sızıntısını ve serbest radikal üretimini sınırlar ve bu da adenosin trifosfat (ATP) sentezinin artmasına neden olur. Melatonin ayrıca mitokondriyal elektron zincirinden elektron sızıntısını azaltan bir antioksidan olan glutatyon sentezini ve güçlü bir antioksidan olan SOD sentezini de uyarır [9].

Uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılan melatoninin, antikonvülzan özelliklere de sahip olduğu da bilinmektedir. Nöbet öncesinde düşük seviyelerde iken nöbet sonrası seviyesinde belirgin artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Melatonin düzeyinin epilepsi hastalarında uyku bozukluğu ve nöbet sıklığı ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada parsiyel epilepsi tanılı hastalarda kortizol ve melatonin düzeylerinin belirlenmesi, yapılandırılmış uyku ölçekleriyle hastaların uyku-uyanıklık döngüleri hakkında bilgi edinilmesi ve elde edilen verilerden yola çıkılarak kortizol ve melatonin düzeyleriyle HPA aks fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi, çok eski çağlardan beri var olan kronik nörolojik bir hastalıktır ve tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Epilepsi, beyindeki nöronal aktivitenin anormal, aşırı veya senkron olmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların meydana gelmesi olarak tanımlanan epileptik nöbetleri spontan oluşturmaya kalıcı yatkınlıkla birlikte, bu durumun çok çeşitli nörobiyolojik, kognitif, psikososyal ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin hastalığıdır.

Epilepsi tanısı koyabilmek için, en az bir epileptik nöbetin meydana gelmesi gerekir. Epilepsi tanısı, en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saatten fazla arayla gerçekleşmesi ya da provoke edilmemiş (veya refleks) bir nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen provoke edilmemiş iki nöbetten sonraki genel rekürrens riskine benzer (%60 ve daha fazla) başka nöbet olasılığı ya da epilepsi sendromu teşhisi konmuş olması durumlarından herhangi birinin varlığı ile konabilir [10].

2.1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi hastalığının epidemiyolojisine yönelik dünya genelinde birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan farklı çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte toplumdaki genel sıklığı %0.5-1 olarak bildirilmiştir [11], [12].

Uluslararası toplum temelli çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde epilepsinin nokta prevelansı 1000 kişide 6.3, yaşam boyu prevelansı ise 1000 kişide 7.6 olarak bulunmuştur. Epilepsinin yıllık kümülatif insidansı 100000 kişide 67.7 olarak saptanmıştır. Epilepsi prevelansının yaş grubu, cinsiyet ve çalışmanın kalitesine göre farklılık göstermediği görülmüş, aktif yıllık epilepsi prevelansı, yaşam boyu epilepsi prevelansı ve epilepsi insidans oranının düşük ve orta gelirli ailelerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Etyolojisi

bilinmeyen epilepsiler ve jeneralize nöbeti olanların en yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir [13].

Epilepsi dünya çapında yaygın görülen nörolojik bozukluk olmasına rağmen, Türkiye'deki prevalansını incelemek için küçük popülasyonlarda yapılan az sayıda çalışma vardır. Yapılan bu çalışmalarda epilepsinin prevalansı 7-12.2/1000 olarak bildirilmektedir [14], [15].

2.1.3. Epilepsinin Etyolojisi

Epilepsi birçok etiyolojiye sahip çok heterojen bir hastalıktır. Hasta ilk epileptik nöbetini geçirdiği andan itibaren etyolojiyi belirlemeye yönelik araştırma yapılmaya başlanmalıdır. Yapılacak ilk adım yapısal bir etyoloji olup olmadığını belirlemek amacıyla beynin nörogörüntülemesidir. Yapısal etyoloji dışında genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün aracılı ve etyolojisi bilinmeyen grup olarak beş grup daha tanımlanmıştır [16].

Epilepsinin yapısal etyolojiye bağlı geliştiğini söyleyebilmek için nörogörüntüleme ile tespit edilmiş yapısal lezyonun lokalizasyonuna uygun elektroklinik bulguların olması gerekir. Yapısal anormallik edinsel ya da genetik temelli olabilir.[16] Benign veya malign beyin tümörleri, serebrovasküler bozukluklar, serebral enfeksiyonlar, hipokampal skleroz, kortikal gelişim bozuklukları, serebral immünolojik bozukluklar, travma veya metabolik hastalıklara bağlı gelişen serebral lezyonlar gibi birçok yapısal etyolojik faktör bulunmaktadır [17], [18].

Genetik etyolojinin rol oynadığı epilepsiler çok çeşitlidir ve çoğunda altta yatan genler henüz bilinmemektedir. Genetik neden benign ailesel neonatal epilepsi sendromunda olduğu gibi otozomal dominant bir bozukluk temelinde aile öyküsüne dayanabileceği gibi çocukluk çağı absans epilepsisi ve juvenil myoklonik epilepsi gibi farklı popülasyonlarda yapılan klinik çalışmalarda aynı sendromun tespit edilmesi ile ortaya çıkabilir. Moleküler genetik, çok sayıda epilepsi geninde neden olan mutasyonun tanımlanmasını sağlamıştır. En iyi bilinen örneği, hastaların >%80'inin patojenik bir SCN1A varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur. Monogenik bir etyoloji olarak SCN1A mutasyonu ile Dravet Sendromu gelişebileceği gibi febril nöbetlerle birlikte jeneralize epilepsi (GEFS+) gibi farklı bir hastalık da gelişebilmekte, farklı epilepsi sendromları ortaya çıkabilmektedir [16], [19], [20].

Enfeksiyöz etyolojiler edinsel epilepsinin en sık görülen nedenlerinden birini oluşturur. Yenidoğanda toksoplazma, erken çocukluk döneminde HHV-6 ilişkili enfeksiyondan, yaşlılarda Creutzfeldt-Jakob hastalığına (CJD) kadar değişen nedenlerle her yaş grubundan insan epileptik nöbet geliştirebilir [21].

Metabolik epilepsi, nöbetlerin metabolik bir bozukluktan doğrudan kaynaklanması ve hastalığın temel semptomu olarak meydana gelmesi durumudur. Üremi, porfiri, aminoasidopatilerden kaynaklanan veya piridoksine bağlı gelişen nöbetler metabolik nöbetler olarak adlandırılır [16].

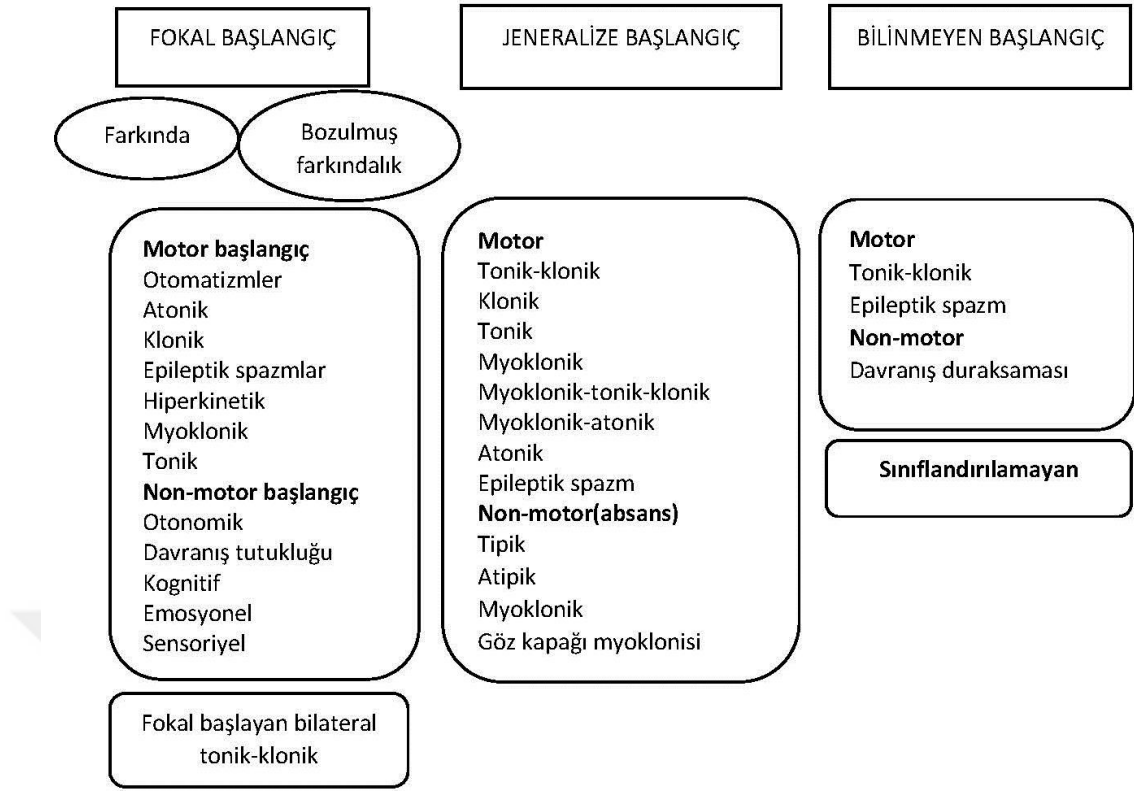
İmmün etyolojiye bağlı epilepsi kavramı, otoimmün aracılı santral sinir sistemi inflamasyonunun kanıtlanmasıyla ortaya çıkar. Anti-NMDA reseptör ensefaliti ve anti LGI-1 ensefaliti gibi otoimmün ensefalitler verilebilecek örnekler arasındadır [22].

Nedeni henüz bilinmeyen epilepsiler etyolojisi bilinmeyen grubu oluşturur.

2.1.4. Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması

Nöbet ve epilepsi sınıflandırması yıllar içinde gelişmiştir. İlk modern nöbet sınıflandırması 1969'da Gastaut tarafından yapılmıştır [23]. Daha sonra bu sınıflandırma Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından gelişen teknoloji ile birlikte elde edilen kazanımların da katkısıyla 1981, 1985 ve 1989 yıllarında revize edilerek daha nitelikli bir hale getirilmiştir [24]–[26].

2017 yılında ILAE tarafından belirlenen nöbet ve epilepsi sınıflandırması güncel olan son sınıflandırmadır [16]. Buna göre başlangıç şekline göre nöbetler; fokal, jeneralize, bilinmeyen veya sınıflandırılmayan olarak tanımlanmaktadır. Fokal başlangıçlı olanlar farkındalığın korunduğu ve farkındalığın bozulduğu olarak ikiye ayrılmaktadır. 'Parsiyel' terimi yerine 'fokal' terimi kullanılmıştır. Jeneralize veya fokal denebilmesi için gereken kriterlere sahip olmayan epileptik nöbetler için 'sınıflandırılmıyor' terimi kullanılmıştır [27].



Şekil 2.1. 2017 ILAE epileptik nöbet sınıflandırması.

2.1.5. Parsiyel (Fokal) Epilepsiler

Fokal epilepsiler her yaşta karşımıza çıkabilmekle birlikte özellikle erişkinlik döneminin en sık görülen epilepsi tipidir. Etyoloji yaşa göre değişkenlik gösterir. Genel olarak, konjenital anomaliler ve genetik faktörlere bağlı fokal epilepsiler daha erken yaşta gelişmekteyken, inme ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili fokal epilepsiler daha ileri yaşta görülmektedir [28].

Fokal nöbeti olan hasta ILAE 2017 sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde ilk adımda farkındalığın korunup korunmadığı muayene edilmeli, motor veya non motor başlangıçlı olup olmadığına bakılarak kategorize edilmelidir. Temporal lob epilepsisi, frontal lob epilepsisi, parietal ve oksipital lob epilepsisi, insular ve singulat korteks epilepsileri başlıca fokal epilepsi formlarıdır.

2.1.5.1. Temporal lob epilepsisi

Erişkin fokal epilepsilerinin en sık görülen formu temporal lob epilepsisidir [28]. Temporal lob epilepsisi (TLE), temporal lob anatomik yapılarının bir veya birkaçından kaynaklanır ve nöronal bağlantılarla komşu beyin dokularına

yayılm gösterir. Temporal lob epilepsisi olan hastalarda otonom semptomlar, kognitif semptomlar ve koku ve işitsel illüzyonlarla prezente olabilen fokal nonmotor nöbetler sık görülür. En sık görsel olduğu bilinmekle birlikte birçok duysal türde illüzyon ve halüsinasyon görülebilir, bu illüzyon ve halüsinasyonlar basit veya kompleks olabilir. Oksipital bölgeden kaynaklananlarla kıyaslandığında görsel illüzyon ve halüsinasyonların yapıcı daha karmaşık olduğu bildirilmiştir. Temporal lob epilepsisinde sıklıkla motor duraklama ile başlayıp orolimanter tipik otomatizmalarla devam eden fokal motor otomatizmalı nöbet görülür. Genellikle nöbet esnasında orolimanter otomatizmaya diğer farklı otomatizmalar da eklenir. Otonom bulgular, yükselen epigastrik duyumsama (en sık olan) gibi visseral duyumsama şeklinde görülebilir. Hasta özelinde genellikle stabil bir nöbet paterni olmakla birlikte "déja vu", "jamais vu" gibi kognitif bulgular ve afektif semptomlar değişken formlarda karşımıza çıkabilmektedir. Konuşmada durma, dizartri ve afazi gibi konuşma bozuklukları nöbet esnasında görülebilmektedir [29], [30].

TLE mezial temporal lob epilepsisi ve lateral veya neokortikal temporal lob epilepsisi olarak iki alt ana gruba ayrılır.

- Mezial temporal lob epilepsisi

Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE), genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlar. Uzun süreli febril nöbetlerin, mezial temporal lob epilepsisinin yaygın nedenlerinden biri olan hipokampal skleroz gelişimi için bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. Hipokampal skleroz, unilateral veya bilateral olabilen hipokampusun atrofisi ve gliozisi ile karakterizedir [28].

Mezial hipokampal skleroz ilaca dirençli mezial temporal epilepsinin en sık nedenidir. Düşük grade tümörler, kortikal gelişim malformasyonları, kavernoöz hemanjiyomlar, travmatik, vasküler ve enfeksiyöz lezyonlar, önceki hasara sekonder gelişen gliozis/ensefalomalazi de temporal lob epilepsisi etyolojisinde yer alır [28], [29].

Mezial temporal lob epilepsisi olan birçok hasta auralar yaşar. Auralar arasında psişik duyular (dejavu ve jamais vu), midede yükselme hissi, midede keleklerin uçuştığı hissi, korku veya genellikle hoş olmayan bir

kimyasal koku veya yanık kokusu gibi koku semptomları yer alır. Dominant temporal lob nöbetleri olan hastalarda aurayı tipik olarak oral ve manuel otomatizmlerle birlikte farkındalık kaybı takip ederken, non-dominant temporal lob nöbetleri olan hastalarda oral ve manuel otomatizmlerle birlikte farkındalığın korunmuş olduğu görülebilir [28].

MTLE hastalarında iktus sırasında kontralateral distonik uzuv hareketi ve ipsilateral manuel otomatizma varlığı görülür. Non-dominant temporal lob nöbetleri ile ilişkili iktal tükürme, kusma ve idrara çıkma dürtüsü semptomları görülebilir.

Nöbetler tipik olarak 60 ila 90 saniye sürer ve sıklıkla, dominant temporal lob nöbetleri olan hastalarda daha belirgin olan bir kafa karışıklığı/oryantasyon bozukluğu dönemi izler. Dominant temporal lob nöbetlerinden sonra belirgin postiktal semptomlar, iktal deşarjda dil merkezlerinin tutulumuna bağlanabilir.

Mezial temporal bölgeden gelen nöbetler nadiren sekonder jeneralize olur, sekonder jeneralizasyon da neokortikal temporal lob veya ekstratemporal lob epilepsisinin aksine nöbetin çok geç evresinde görülür. Postiktal burun silme, iktal unilateral göz kırpma ve iktal piloereksiyon gibi birkaç klinik özellik, baskınlıktan bağımsız olarak, nöbet odağının ipsilateral temporal loba lateralleştirilmesine yardımcı olur [28], [31].

- Lateral/Neokortikal temporal lob epilepsisi

Lateral/neokortikal temporal lob epilepsisi, mezial temporal lob epilepsisinden daha az sıklıkta görülmektedir. Lateral temporal epilepsili hastalar tüm temporal epilepsilerin yaklaşık %10 oranında küçük bir kısmını oluşturmaktadır [32].

Temporal kutuptan veya anterior bazal temporal yüzeyden kaynaklanan nöbetler sıklıkla mezial temporal lob epilepsisine benzer auralar ve diğer klinik özellikler gösterir. İktal elektrografik deşarjın mezial temporal lob yapılarına erken yayılmasına ikincil geliştiği düşünülmektedir.

Lateral ve perisilvian nöbet odakları genellikle, dominant temporal lobdaki afazik nöbetler ve primer ve sekonder işitsel korteksin tutulumu nedeniyle işitsel auralar gibi eloquent korteksi içerdiğini gösteren özellikler gösterir.

Nöbetlerin başlangıcında görülen vertiginöz semptomlar veya görsel auralar temporoooksipital bileşkeye yakın nöbet başlangıçları ile ilişkili olabilir. Auralar genellikle yumuşak bakışlara ve tepkisizliğe evrilir, ardından hızlı sekonder jeneralize olur. Nöbetler jeneralize olmaya ve motor korteksi aktive etmeye başladığında, kontralateral yüz veya üst ekstremitede klonik sıçramalar sık görülür. Lateral temporal lob epilepsileri mezial temporal lob epilepsilerinden, özellikle işitsel auralar, afazik nöbetler ve jeneralize olmaya yüksek eğilim gibi spesifik nöbet özellikleri nedeniyle ayırt edilmektedir [28], [33].

Tablo 2.1. Lateral ve mezial temporal lob kaynaklı nöbetlerin başlangıç ayrımında kullanılan klinik özellikler [30].

Mezial temporal	• Korku • “Deja vu” ve “jamais vu” • Duygulanımlar • Olfaktor halüsinasyonlar • Epigastrik duyumsama • Otonom değişiklikler*
Lateral temporal	• Basit duysal halüsinasyonlar (işitsel, vestibüler veya gustatuvar) • Reseptif afazi • Fokal sensorimotor fenomenler

*Operküler/insuler başlangıçlı nöbetlerde de görülebilir.

2.1.5.2. Frontal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi(FLE) ikinci en sık görülen fokal epilepsi türüdür. Dirençli fokal epilepsili hastaların yaklaşık dörtte birini oluşturur. Frontal lob epilepsisi ile ilişkili nöbet semptomatolojisi, frontal lobdaki nöbet başlangıç bölgesinin lokasyonuna bağlı olarak değişir. FLE için tipik nöbet semiyolojisi, tek taraflı klonik, tonik asimetric veya hipermotor nöbetleri içerir [28], [34].

Temporal lob nöbetleriyle karşılaştırıldığında, frontal lob nöbetleri genellikle daha kısa süren, genellikle motor semptomatolojide ve sıklıkla uykuda ortaya çıkan nöbetlerdir. Postiktal dönemde normal kognisyona genellikle hızlı dönüş görülmektedir. Bilmeyen bir klinisyene frontal lob nöbetleri olağandışı

veya tuhaf görünebilir. Tuhaf motor semptomatolojiye ek olarak nöbet süresinin kısa olması (genellikle 30 saniyeden az), postiktal belirtilerin olmaması veya çok kısa sürmesi nedeniyle birçok hastaya psikojenik epileptik olmayan nöbet veya parasomni gibi yanlış teşhis konabilir [28], [35].

Nöbetlerin kaynaklandığı yere göre frontal lob; primer motor, supplementer sensorimotor, orbitofrontal, dorsolateral, frontopolar ve operküler bölgelere ayrılabilir. Frontopolar ve orbitofrontal nöbetler bakma, tepkisizlik ve geç motor belirtiler (karmaşık otomatizmalar veya versif baş veya göz hareketi) görülmesi nedeniyle kafa karışıklığına neden olur ve temporal lob epilepsisi ile karışabilir.

Perirolandik korteks nöbetleri tipik olarak motor homunculusun bir bölgesiyle (örneğin yüz veya el) sınırlı klonik hareketlerdir, ancak bitişik bölgelere yayılabilir; bu yayılma, 'jacksonian yürüyüşü' olarak adlandırılır. Tonik bacak tutulumu olsun veya olmasın bir kolun tonik fleksiyonu ve diğerinin ekstansiyonu olarak tanımlanan bilateral asimetric tonik nöbetler, Brodmann 6. bölgenin mezial veya dorsal yüzünde yer alan supplementer sensorimotor alanın aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu nöbetlere kolların pozisyonundan dolayı "eskim nöbetleri" de denilmektedir. Bilateral motor belirtilere rağmen farkındalık korunduğu için bu nöbetler basit fokal nöbetler olarak kabul edilirler. Bu nöbet tipinin varlığı genellikle, supplementer sensorimotor alanı aktive etmek için yayılım gösteren bir mezial frontal veya dorsolateral nöbet odağı ile ilişkilidir. Bacakların bisiklete binme hareketleri veya kolların yel değirmenleri gibi büyük, kuvvetli proksimal kas hareketleriyle ilişkili nöbetler genellikle frontopolar veya orbitofrontal bölgenin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu nöbetler literatürde hipermotor veya hiperkinetik nöbetler olarak da tanımlanmıştır. Frontal lobdaki diğer spesifik yapıların aktivasyonu, çok spesifik nöbet semptomları üretebilir. Örneğin, premotor kortekste bulunan frontal göz alanının aktivasyonu, nöbet odağının karşı tarafında, zorlanmış baş ve göz versiyonu, doğal olmayan yukarı ve laterale hareket ile sonuçlanır. Bazen tüm vücut baş ve gözlerle birlikte döner ve hasta vücudunun uzun eksenini etrafında birkaç kez dönebilir. Broca bölgesinin tutulumu afazik nöbetle sonuçlanabilir ve inferior frontal girusun arka tarafında veya supplementer sensorimotor alanının yakınında bulunan negatif motor korteksin aktivasyonu, hastanın bir uzuv veya vücut parçasını hareket ettiremediği nöbetler üretebilir [28], [34].

Tablo 2.2. Frontal Lob Sendromlarının Klinik Belirtileri [28].

LOKASYON	İKTAL DAVRANIŞ
Perirolandik veya primer motor	Jacksonian yürüyüşü olan veya olmayan fokal motor nöbetler, konuşma durması veya disfazi, vokalizasyon
Suplementer sensörimotor	Fokal asimetrik tonik duruş, baş ve gözlerin versif hareketleri, konuşma durması, vokalizasyon
Dorsolateral	Fokal tonik veya klonik aktivite, baş ve gözlerin versif hareketleri, konuşma durması veya disfazi
Orbitofrontal	Kompleks motor otomatizmalar, olfaktör halüsinasyonlar ve illüzyonlar, otonomik özellikler
Anterior frontopolar	Baş ve gözlerin versif hareketleri, forse düşünme, başlangıçta kontakt kaybı veya “absans benzeri”, konuşma durması veya motor durma
Operkuler	Çiğneme, salivasyon, yutkunma, laringeal semptomlar; konuşma durması veya disfazi; epigastrik aura, korku; otonom özellikler; fasial klonik aktivite; gustatuar halüsinasyonları
Singulat	Korku, vokalizasyon, emosyonel veya ruh hali değişiklikleri, kompleks motor otomatizmler, otonomik özellikler

2.1.5.3. Oksipital lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi, tüm epilepsilerin yaklaşık %5 ila %10'unu oluşturur. Semptomatik oksipital nöbetler, altta yatan nedene bağlı olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekteyken, idiyopatik oksipital epilepsi genellikle çocuklukta başlar. Nöbetler genellikle iktal körlük, hemianopsi, skotom gibi negatif veya renkler, ışıklar görme gibi pozitif görsel belirtilerle meydana gelir. Bu görsel belirtiler elementer ya da kompleks olabilirler. Tek yanlı olduklarında genellikle odağın kontralateralinde gelişirler. Nöbet semptomu olarak karşımıza çıkan bu elementer ve kompleks görsel halüsinasyonların çok değişken formları mevcuttur. Genellikle süreleri kısadır ve hasta gördüklerinin gerçek olmadığını farkındadır. Görsel illüzyonlar da basit ve kompleks illüzyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Bunların dışında çok farklı türde nöbetler de görülebilir. Örneğin, parietooksipital kortikal bölgeden kaynaklı epileptik nistagmus görülebilir. Yine oksipital lob orijinli nöbetlerde göz

kırpma, gözlerde hareket hissi ve gözlerin karşı tarafa dönmesi gibi semptomlar olabilir. Özellikle inferior longitudinal fasikül yoluyla temporal loba yayılım olmak üzere diğer loblara yayılım ve sekonder jeneralizasyon sık görülmektedir [30], [36].

2.1.5.4. Pariyetal lob epilepsisi

Parietal lobdan köken alan nöbetler, somatosensoriyel belirtilerle birlikte giden fokal nöbetlerdir. Somatosensoriyel pozitif semptomlar, karıncalanma, elektriklenme, keçeleşme, iğnelenme, uyuşma, yanma veya ağrı olarak tanımlanabilir. Elementer pareteziler en sık görülen somatosensoriyel nöbet semptomlarıdır.

Posterior parietal korteksten kaynaklanan nöbetlerde parestezi, baş ve göz deviasyonu, görsel yanılsamalar, bir ekstremitede hareket hissi ve afazi görülebildiği bildirilmiştir. Parasentral tutulum olduğunda ise bazı seksüel nöbetler meydana gelebilir. Temporal bölge kaynaklı olanların aksine genellikle korkutucu veya ağrılı şekilde, hoş olmayan nöbetlerdir ve sıklıkla kadınlarda görülmektedir [30], [37].

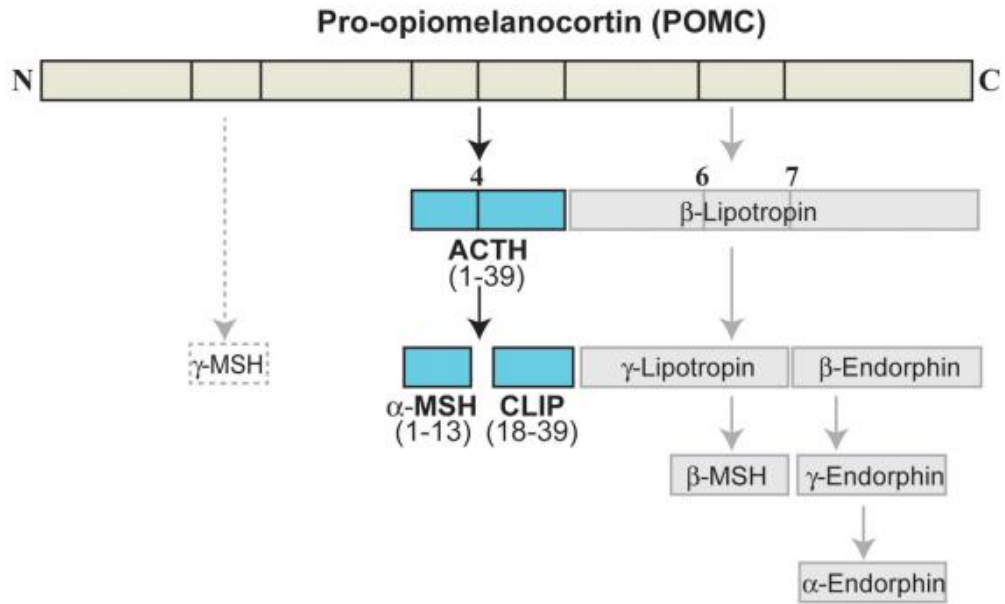
Sensoriyel bir yürüyüşün varlığı, en çok primer sensoriyel korteksin tutulduğunu düşündürür. Sekonder duyuşal alandan ve supplementer duyuşal alandan kaynaklanan duyuşal fenomenlerin yürümesi daha az olasıdır. Somatosensoriyel auralar nöbet orijinli hemisferin kontralateralinde olma eğilimindedir, ancak sekonder veya supplementer duyuşal bölgelerinden kaynaklandığında bilateral veya ipsilateral olabilirler. Parietal lob kaynaklı diğer auralar, bir ekstremitede hareket hissi, vücudun öne doğru eğildiği veya sallandığı veya büküldüğü veya döndüğü hissi, hatta bir negatif fenomen olarak ekstremitenin yokluğu hissidir. Suprasilviyan bölgedeki ikincil duyuşal alandan kaynaklanan nöbetlerin, vücudun belli bir bölümünü hareket ettirememesi hissi şeklinde olduğu düşünülmektedir. Asomatognozi veya beden dismorfik bozukluğu fenomenlerinin genellikle nondominant hemisfer kökenli olduğu düşünülmektedir. Temporal lob kökenli nöbetlerde görülen tat duyumsaması, parietal operküler bölgeden de kaynaklanabilir. Vertigo hissinin de genellikle inferior parietal lobdan kaynaklandığı bilinmektedir [30], [35].

İktal deşarjın uzak bölgelere hızla yayılması nedeniyle, ilk semptomun somatosensoryel aura olup olmadığını belirlemeye çalışmak için ayrıntılı bir öykü almak çok önemlidir.

2.2. EPİLEPSİ VE HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKS

Hipotalamopitüiter-Adrenal Aks kompleks geribildirim mekanizmaları olan bir nöroendokrin yolaktır. Vücudun strese yanıt vermesinde görev alır. Strese maruziyet HPA aksında aktifleşmeye neden olur, hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal bezden kortizol salgılanır.

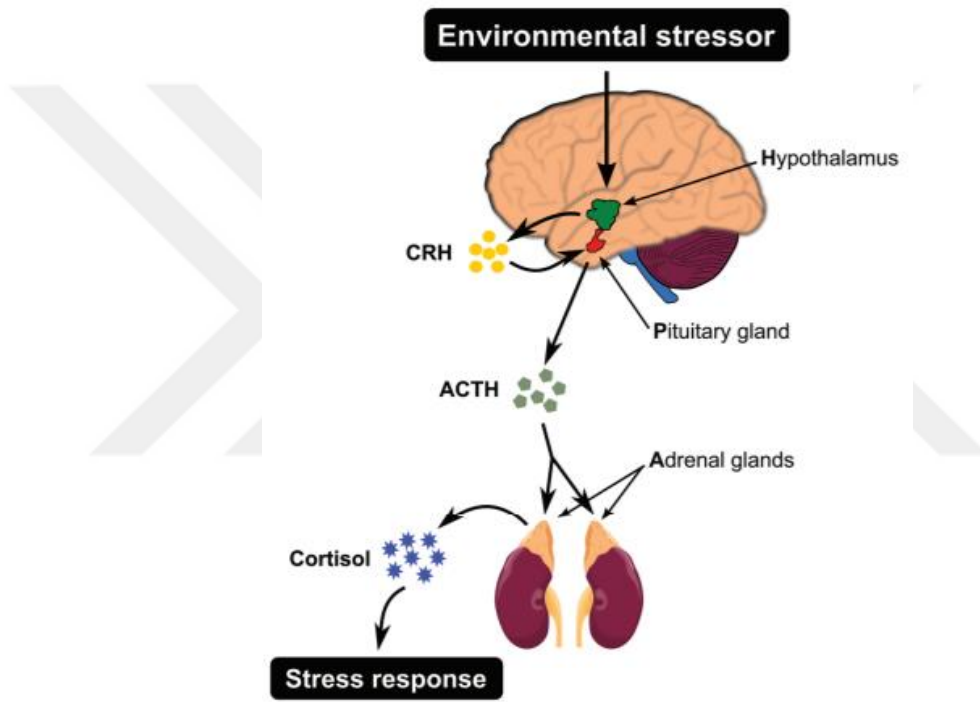
Hipofizin ön ve ara lobunda sentezlenen proopiomelanokortin(POMC) ACTH'ın prekürsörüdür. POMC geni post-translasyonel modifikasyonlarla bazı hormonları oluşturur. POMC anterior hipofizde ACTH, β -lipotropin (LPH) ve N terminal peptide ayrılır, daha sonra ara hipofizde ileri işlemlere uğrar. N-terminal peptidten γ -melanosit stimülan hormon (MSH); ACTH'dan α -MSH ve kortikotropin benzeri ara lob peptidi (CLIP); β -LPH'tan ise γ -LPH ve β -endorfin oluşur [38].



Şekil 2.2. POMC türevli peptitler.

ACTH hormonu anterior hipofizden salgılanan 39 aminoasit içeren düz zincirli polipeptid yapıda bir hormondur. Hipotalamustan salgılanan bir

hormon olan CRH ile ACTH salınımı düzenlenir. CRH cAMP aracılı olarak ACTH salınımını pulsatil tarzda artırır. ACTH ise adrenal kortekste kortizol salınımını uyarır. ACTH'ın kendisi ve kortizol, negatif feed back mekanizma ile CRH sekresyonunu inhibe ederek kendi salınımlarını düzenlerler. ACTH uykunun 3.-5. saatlerinden sonra artar. ACTH, uyanmadan önce ve uyandıktan sonra bir saat süresince maksimum düzeydedir. Gün boyunca azalır ve akşam en düşük düzeye iner. Psikolojik ve fiziksel stres, hipotalamopituiter-adrenal aksı aktive eder ve hem ACTH hem de kortizol salınımını artırır [38]–[40].



Şekil 2.3. Hipotalamopituiter-Adrenal Aks[41].

2.2.1. Kortizol

Lipofilik yapıda, steroid halkası içeren bir molekül olan kortizol adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından salgılanır. Kortizol strese maruz kalma durumunda organizmanın hayatta kalabilmesinde önemli role sahiptir. Kortizol salınımı HPA aksın kontrolü altındadır [42]. Stressiz durumlarda kortizolün normal salınımı diüurnal özellik gösterir. En yüksek kortizol değerleri sabah erken saatlerde gözlenirken, en düşük değerler de gece geç saatlerde görülür. Stres durumlarında, akut veya kronik çeşitli hastalıklarda veya Cushing sendromu varlığı gibi durumlarda kortizolün

diürnal ritminin bozulduğu gözlenmektedir [42]–[44]. Normal ölçülen sabah kortizol değerleri 5 ila 20 µg/dL arasındadır [44].

Literatürdeki mevcut veriler, stres ve epileptik nöbetler arasında bir ilişki olduğunda işaret etmektedir. Genellikle akut stres epizodlarının nöbetleri tetiklediği bildirilmiş, stres ve nöbet etkileşiminin altta yatan mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında, artmış glukokortikoid seviyelerinin serotonin, glutamat ve GABA seviyeleri üzerindeki etkileri aracılığıyla kortikal hipereksitabiliteyi artırdığı ve böylelikle stresli olayların epileptik nöbet oluşumunda kolaylaştırıcı etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar, en azından bazı hastalarda epilepsinin bazal kortizol düzeylerini değiştirdiğini ve bu durumun muhtemelen gelecekteki nöbetler için HPA aksı üzerinde duyarlılaştırıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [3].

2.3. UYKU

2000 yıl kadar önce Lucretius, uykuyu uyanıklığın yokluğu olarak tanımlamıştır. Macnish, 1830'da Lucretius'un bu tanımının bir varyasyonunu önermiş ve uykuyu “istemli işlevlerin olmadığı, ancak dolaşım, solunum ve otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen diğer işlevler gibi istemsiz işlevlerin bozulmadan kaldığı duyuşal gücün askıya alınması” olarak tanımlamıştır [35].

Uyku, bilincin geri dönüşümlü olarak etkilendiği, dış uyaranlara karşı tepki gücünün zayıfladığı insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü oluşturan fizyolojik bir süreçtir. Normal uykunun NREM (hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku) ve REM (hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku) olmak üzere iki evresi vardır. Bu iki evreden oluşan yaklaşık 90 dakika süren döngüler uyku süresince tekrar ederler. İlk döngülerde NREM uykusu daha ağırlıklı iken, son döngülerde REM uykusu daha belirgin hale gelmeye başlar. Yaşam uyanıklık, NREM ve REM fizyolojik süreçlerinden oluşan bir bütündür [35], [45].

Uyanıklığı sağlayan sistem beyin sapında retiküler aktive edici sistemdir ve bu sistemde rol oynayan temel nörokimyasallardan norepinefrin lokus seruleustan, serotonin raphe nukleustan, histamin tuberomamiller nukleustan, dopamin ventral tegmental alandan, asetilkolin ise

pedinkülopontin tegmentumdan kaynaklanmaktadır. 'Uyku yaratan' merkez olarak adlandırılan ventrolateral pre-optik (VLPO) nukleusta uyanıklık sistemini inhibe eden nöronların yer aldığı ve uykuyu indüklemeye adenosinin önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir. Ayrıca VLPO nucleus, suprakiazmatik nukleustan önemli sirkadiyen uyarılar da almaktadır [45], [46].

Uyku ve uyanıklık döngüsü insan yaşamının farklı dönemlerinde değişkenlik göstermektedir. Normal uyku süresi yenidoğanda 16-20 saati bulabilmekteyken, erişkinde 4-10 saate kadar düşer. Yenidoğanda REM ve NREM uyku süreleri eşittir, uyku REM uykusu ile başlayıp NREM uykusu ile devam eder; zamanla REM uykusu uykunun ikinci kısmına kayar ve toplam uyku süresi içindeki oranı %20-25'e kadar azalış gösterir. Erişkinlerde uyku NREM ile başlar ve yaklaşık 90 dakika olan uyku siklusu gece boyunca 5-7 kez tekrar eder [30].

NREM uykusu: Yetişkinlerde uyku süresinin en yüksek oranını (%75-80) oluşturur ve N1, N2 (hafif uyku) ve N3 (derin veya yavaş dalga uykusu) evrelerinden oluşur. Uyanık ve gözler kapalı durumdayken yapılan EEG kaydında, izlenen 8-13 Hz lik alfa ritminin yanı sıra beta ve teta ritimlerinin eklendiği uykuya geçiş dönemi evre 1 olarak adlandırılır. Evre 2 uyku NREM uykunun en uzun evresi olup, toplam uykunun %45-50'sini oluşturur. Bu evrede temel EEG özellikleri K kompleksleri ve uyku içcikleridir. Evre 3 ise yavaş uyku veya derin uyku olarak tanımlanır ve EEG'de delta aktivitesi hakimdir [35], [47].

REM uykusu: İlk REM uykusu (R uykusu) bölümü, uykunun başlamasından 60-90 dakika sonra meydana gelir. Uyku süresinin %20-25'lik bölümünü REM uykusu oluşturmaktadır. REM uykusu EEG, EMG ve EOG özelliklerine göre tonik-REM ve fazik-REM olmak üzere iki aşamaya ayrılabilir. Uykunun REM evresinde EEG trasesinde, hızlı ritimler ve bazıları testere dişi görünümüne sahip olabilen ritmik teta aktivitesi izlenir. Desenkronize bir EEG, major kas gruplarının atonisi ve monosinaptik, polisaptik reflekslerin depresyonu tonik REM uykusu özellikleridir. Fazik REM uykusu ise kan basıncı ve nabızdaki fazik dalgalanmalar, solunumda düzensizlik, orta kulak kasında spontan aktivite ve dil hareketleri ile karakterize edilir. REM uykusu sırasında birkaç dönem apne veya hipopne ortaya çıkabilir [35], [45].

2.3.1. Uyku Bozuklukları

Uyku, primer olarak nörobiyolojik düzenlemeyle ortaya çıkan birçok fizyolojik sistemi etkileyen bir durumdur. Uyku bozukluğu gelişmesi vücudun diğer fizyolojik işlevleri üzerinde negatif etkide bulunur. Anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelerle birlikteliği sıktır. Uyku bozukluklarının tanısının konması ve tedavi edilmesi büyük önem taşır [48].

Uyku bozuklukları için sistematik ilk sınıflandırma 1979 yılında yapılmıştır [49]. Bu sınıflandırma daha sonra 1991, 2005 yıllarında Amerika Uyku Tıbbi Akademisi (American Academy of Sleep Medicine-AASM) tarafından revize edilmiş ve son güncelleme 2014 yılında yapılmıştır. 2014 yılında güncellenmiş son sınıflandırma ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3) olarak adlandırılmıştır ve yedi majör uyku bozukluğu kategorisi içermektedir [50].

Tablo 2.3. ICSD-3 Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması[35]

I. İnsomniler

II. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

III. Hipersomnolensin santral bozuklukları

IV. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları

V. Parasomniler

VI. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

VII. Diğer uyku bozuklukları

I. İnsomniler

1. Bozukluklar

- a. Kronik insomni bozukluğu
- b. Kısa süreli insomni bozuklukları
- c. Diğer insomni bozuklukları

2. İzole semptomlar ve normal varyantlar

- a. Yatakta aşırı zaman geçirme
- b. Kısa uyuyanlar

II. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku sırasında anormal solunum ile karakterize edilir; hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülürler. Uykuyla ilişkili dört ana solunum bozukluğu vardır:

1. Santral uyku apne sendromu
 - a. Cheyne-Stokes solunumla birlikte santral uyku apnesi
 - b. Cheyne-Stokes solunum olmaksızın tıbbi bozukluğun neden olduğu santral apne
 - c. Yüksek irtifa periyodik solunumunun neden olduğu santral uyku apnesi
 - d. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu santral uyku apnesi
 - e. Primer santral uyku apnesi
 - f. İnfanın primer santral uyku apnesi
 - g. Prematürenin primer santral uyku apnesi
 - h. Tedavisi acil santral uyku apnesi (daha önce “Kompleks uyku apnesi” olarak belirtilmiştir)
2. Obstrüktif uyku apne sendromları

Obstrüktif uyku apne sendromları, yetişkin obstrüktif uyku apnesini ve pediatrik obstrüktif uyku apnesini içerir.
3. Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları
 - a. Obezite hipoventilasyon sendromu
 - b. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
 - c. Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
 - d. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
 - e. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon
 - f. Tıbbi bir durumun neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon

4. Uykuyla ilişkili hipoksemik bozukluk
 - a. Uykuyla ilişkili hipoksemi
5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Horlama
 - b. Katatreni

III. Hipersomnolensin Santral Bozuklukları:

- a. Narkolepsi Tip 1 (NT1)
- b. Narkolepsi Tip 2 (NT2)
- c. İdiyopatik hipersomni (IH)
- d. Kleine-Levin sendromu (KLS)
- e. Tıbbi bir durumun neden olduğu hipersomni
- f. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu hipersomni
- g. Psikiyatrik bozuklukla ilişkili hipersomni
- h. Yetersiz uyku sendromu
1. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Uzun uyuyanlar

IV. Sirkadyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları:

- a. Gecikmiş uyku uyanıklık faz bozukluğu
- b. İleri uyku uyanıklık faz bozukluğu
- c. Düzensiz uyku uyanıklık ritim bozukluğu
- d. 24 saat olmayan uyku uyanıklık ritim bozukluğu
- e. Vardiyalı çalışma bozukluğu
- f. Jet lag bozukluğu
- g. Başka türlü belirlenmemiş sirkadyen uyku uyanıklık bozukluğu

V. Parasomniler

1. NREM ilişkili Parasomniler:
 - a. Uyanma bozukluğu (NREM uykusundan)
 - b. Konfüzyonel uyanmalar

- c. Uykuda yürüme
(Uyku ilişkili yeme bozuklukları)
- d. Uyku terörleri
- 2. REM İlişkili Parasomniler
 - a. REM uykusu davranış bozukluğu
 - b. Rekürren izole uyku paralizi
 - c. Kâbus bozukluğu
- 3. Diğer Parasomniler
 - a. Patlayan kafa sendromu
 - b. Uyku ile ilişkili halusinasyon
 - c. Uyku enurezisi
 - d. Tıbbi bir durumun neden olduğu parasomni
 - e. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu parasomni
 - f. Parasomni, belirlenmemiş
- 4. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
 - a. Uykuda konuşma

VI. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

- a. Huzursuz Bacaklar Sendromu
- b. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
- c. Uykuyla ilişkili bacak krampları
- d. Uykuyla ilişkili bruksizm
- e. Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozukluğu
- f. Bebeklik döneminin benign uyku miyoklonusu
- g. Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus
- h. Tıbbi bir durumun neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- i. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları

j. Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, belirlenmemiş

1. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- a. Aşırı fragmenter miyoklonus
- b. Hipnagogik ayak tremoru ve alternan bacak kas aktivasyonu
- c. Uyku irkilmeleri (hipnik sıçramalar)

VII. Diğer Uyku Bozuklukları

Bu kategori, ya bozukluğun birden fazla kategoriyle örtüşmesi nedeniyle ya da başka bir tanıyı kesin olarak belirlemek için yetersiz veri toplandığından, ICSD-III'ün başka bir yerinde uygun şekilde sınıflandırılmayan uyku bozukluklarını içerir.

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

Uykuyla ilgili diğer semptomlar veya olaylar, uyku bozukluğunun standart tanımını karşılamaz.

Ekler

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasının (ICSD-III) üçüncü baskısı iki ek içermektedir:

Ek A, tıbbi veya nörolojik bozukluklar olarak sınıflandırılacak tanıları içerir

1. Bozukluklar

- a. Fatal ailesel insomni
- b. Uyku ile ilgili epilepsi
- c. Uyku ile ilgili baş ağrıları
- d. Uyku ile ilgili laringospazm
- e. Uykuya bağlı gastroözofageal reflü
- f. Uyku ile ilişkili miyokard iskemisi

Ek B, madde kaynaklı uyku bozuklukları için ICD-10-CM kodlaması için bir kılavuzdur.

2.3.2. Melatonin

Melatonin(N-asetil-5-metoksitriptamin) esansiyel bir aminoasit olan triptofan türevidir. Pineal bezde sentezlenir. Uyku-uyanıklık döngüsünde rol alan hidrofilik ve lipofilik yapıda bir nörohormondur. Melatonin tip 1 ve melatonin tip 2 olarak adlandırılan iki ayrı membran reseptörü ve ROR/RZR nükleer reseptörleri üzerinden etki gösterir [51]. Bu reseptörler uyku ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde doğrudan görev alırlar. Melatonin akşam saatlerinde yükselmeye başlar, sabah 3.00 ile 5.00 arasında maksimum seviyeye ulaşır ve gün içinde düşük seviyelere iner [35].

Melatoninin antioksidan, antiinflamatuvar ve immunmodulator özellikleri bulunmaktadır [52], [53]. Aynı zamanda melatonin antikonvülzan özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalarda epilepsili hastalarda melatonin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiş, tedavide melatonin verilmesiyle nöbetlerin kontrol altına alınabileceği ve uyku düzeninin sağlanabileceği öne sürülmüştür [54].

İnsomnili hastalarda melatoninin gece seviyesinde azalma görülürken, diurnal melatonin seviyesinde artış olur. Bununla beraber insomnili hastalarda, 24 saatlik/akşam kortizol seviyeleri ve 24 saatlik kortikotropin seviyelerinin arttığı da bilinmektedir [35].

2.4. EPİLEPSİ VE UYKU BOZUKLUKLARI

Epilepsi ve uyku birbiriyle ilişkili iki durumdur. Aralarında ilişki olduğuna dair ilk veriler Aristo ve Hipokrat zamanına dayanmaktadır. Eski çağlardan beri epilepside uykunun önemi bilinmektedir. 1800'lerin sonlarında, Gower uyku ve epilepsi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve hastaların %21'inin yalnızca uyku sırasında nöbet geçirdiğini bulmuştur. Uykunun epilepsi üzerindeki etkisinin daha sonra uyku evresine özgü olduğu keşfedilmiştir. İnteriktal ve iktal deşarjların NREM uykusunda daha sık olduğu görülmüş, deşarjların REM uykusunda baskılandığı saptanmıştır [55]–[57].

Uyku deprivasyonu, nöbet oluşumunu kolaylaştırabilir, ancak bunun uykunun başlamasından mı yoksa uyku kaybından kaynaklanan aktivasyondan mı kaynaklandığı belirsizdir. Epilepsi hastalarında uyku mimarisi de bozulabilir. Artan nöbet sıklığı, uyku bölünmesine yol açarak gündüz işlevselliğini bozan semptomlara neden olur. Benzer şekilde epilepsi

için verilen tedaviler uykuya ilgili semptomların gelişmesine neden olabilir ve uyku yapısını önemli ölçüde değiştirebilir [55].

Epilepside uyku bozukluğunun nedenleri arasında yetersiz uyku, yetersiz uyku hijyeni, eşlik eden uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritim bozuklukları gibi birçok faktör yer alır. Epilepsi varlığının, nöbetlerin uyanıklıkta olsa bile uykuyu bozabileceği kanıtlanmıştır [58].

Hem epilepsi hem de uyku bozukluklarının genel popülasyonda yüksek prevalansı olduğu ve epileptik nöbetlerin sıklıkla uyku sırasında ortaya çıktığı göz önüne alındığında, aynı kişide epilepsi ve uyku bozukluklarının bir arada bulunması nadir olmayan bir durumdur [59]. Yapılan çalışmalar epilepsili erişkinlerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık uyku bozukluğu yaşadığını göstermiştir. Epilepsi hastalarında en sık raporlanmış şikayetler aşırı gündüz uykululuk hali ve insomnidir [60].

2.4.1. Epilepside Aşırı Gündüz Uykululuk Hali ve İnsomni

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması aşırı gündüz uykululuk halini “günün büyük uyanıklık dönemleri sırasında uyanık ve tetikte olamama, bunun sonucunda istenmeyen uyku hali veya uykuya geçişle sonuçlanan” durum olarak tanımlamaktadır [61]. Epilepsili erişkin hastalarda aşırı gündüz uykululuk prevalansının %10 ila %48 arasında değiştiği bildirilmiştir [62].

Epilepsili erişkinlerde yapılan çalışmalar, insomni sıklığının çok çeşitli olduğunu ve genellikle epilepsisi olmayan kişilere kıyasla epilepsili erişkinlerde daha sık görüldüğünü göstermiştir [63]. Ankete dayalı çalışmalarda epilepsili kişilerde insomni prevalansının yüksek olduğu (%52'ye kadar) bildirilmiştir [60].

Eşlik eden uyku bozukluğundan muzdarip epilepsili erişkinlerin genellikle yaşam kalitesi daha bozuk ve depresif semptomları daha fazladır [63].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu prospektif çalışma Kasım 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Nöroloji Anabilim dalı Epilepsi polikliniğine başvuran fokal epileptojenik odak saptanan klinik olarak parsiyel nöbetleri olan uygun tedavi altında takip edilen 18-85 yaş arasında 60 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-85 yaş aralığındaki klinik ve semiyolojik olarak parsiyel epilepsi tanılı hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Primer jeneralize epileptik aktivite gösteren vakalar
- Multifokal epilepsiler
- Serebral kortekste başka hastalıklara ait destrüktif lezyonu olan hastalar

Hastalar ile yapılan yüz yüze görüşmede hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu), mental retardasyon derecesi, el dominans özellikleri, nöbetlerin etyolojik özellikleri; travma, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, febril konvülsiyon öyküsünün var olup olmadığı ve varsa hangi yaşta olduğu, perinatal risk durumu, anne-baba akrabalığı, tekrarlayıcı nöbetlerin başlangıç yaşı, aura özellikleri ve sıklığı, uykuda ve uyanıklıktaki nöbetleri, nöbetlerin sıklıkları ve verilen antiepileptik tedavi bilgileri gibi klinik özellikleri oluşturulmuş hasta takip formuna (Ek 2) kaydedildi.

Aynı klinisyen tarafından yapılan yüz yüze görüşmede Pittsburgh uyku kalite indeksi (Ek 3) ve Epworth uykululuk ölçeği (Ek 4) kullanılarak uyku-uyanıklık döngüleri ile ilgili bilgiler elde edildi.

Hastalardan serum kortizol düzeyi çalışılmak üzere 8.00'de, serum melatonin düzeyi çalışılmak üzere 23.00'de jelli tüpe 3ml venöz kan örneği alındı. Örnekler tüpe alındıktan sonra 30 dakika içerisinde 2-8°C'de 1000 devirde 10 dakika santrifüjlendi. Tüpün üst kısmındaki süpernatant toplandı ve soğutularak hazır olarak bekletilen eppendorf tüplerine aktarıldı ve analizine kadar -80°C'de muhafaza edildiler. Kan örnekleri saklama koşullarına uyularak biyokimya laboratuvarı tarafından tercihen Elabscience Human Cortisol ELISA Kit Catalog No: E-EL-0157 96T ve Human MT(Melatonin) ELISA Kit Catalog No: E-EL-H2016 96T ile çalıştırıldı.

Etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nden alındı (Ek 5). Çalışma için hazırlanmış "Katılımcılar için Bilgi ve Olur Formu" (Ek 1) hastalar tarafından okundu ve imzalandı.

3.2. UYGULANAN ÖLÇEKLER VE ANKETLER

- **Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi**

Pittsburg uyku kalitesi indeksi, uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü sağlamak ve uyku kalitesini iyi veya kötü olarak tanımlayabilmek amacıyla 1989'da Buysse ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş bir ölçektir [64]. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Toplam 24 sorudan oluşan bu ölçek, son bir ayın uyku kalitesini değerlendirmektedir. Soruların 19 tanesi kendini değerlendirme sorularından, 5 tanesi ise oda arkadaşı veya yatak partneri tarafından yanıtlanan sorulardan oluşmaktadır. Puanlanan 18 maddeyle uyku latansı, öznel uyku kalitesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğundan oluşan 7 bileşen değerlendirilir. Toplam 21 puan üzerinden değerlendirme yapılır. Alınan toplam puanın 5'ten büyük olması uyku kalitesinin kötü olduğu anlamına gelir [65].

- **Epworth Uykululuk Ölçeği**

Epworth uykululuk ölçeği kişinin g ni i uykululuk durumunu değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş bir ölçektir. Kişinin bir önceki ay yaptığı 8 farklı günlük yaşam aktivitesi sırasında (oturmuş bir şeyler okurken, televizyon izlerken, toplum içinde hareketsizce otururken, ara vermeksizin en az 1 saat süren bir araba seyahatinde yolcu olarak bulunurken, dinlenmek için öğleden sonra uzanmışken, bir kişiyle oturmuş konuşurken, alkol kullanmadığı bir öğle yemeği sonrası sessizce otururken, birkaç dakikalığına trafikte durmuş bir arabadayken) uyuklama olasılığı değerlendirilir. Alınabilen en yüksek puanın 24 olduğu bu testte, 10 ve üzeri puanlar gündüz aşırı uykululuğunu ifade eder [66], [67]

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Hasta kontrol gruplarını ve hasta alt gruplarını sayısal sürekli değişkenler açısından karşılaştırmak için Kolmogorov-Smirnov normallik testi (hasta sayısını >50 ise) ve/veya Shapiro-Wilk testi (hasta sayısını ≤50 ise) kullanıldı. Grup varyanslarının homojenliği de Levene testi ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımları karşılandığında bağımsız örnekler t testi kullanıldı ve bu değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve standart sapmalar kullanıldı. Parametrik test varsayımları karşılanmadığı durumlarda da median (25. persentil - 75. persentil:  eyrekler arası dağılım aralığı) ile tanımlandı ve analiz için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri tanımlamak için frekanslar ve yüzdelere sunuldu. Kategorik değişkenleri tanımlamak için frekanslar ve yüzdelere kullanılırken bu değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson Ki-kare Testi veya Fisher's Exact Testi ile değerlendirildi.

Korelasyon analizleri yapılırken, sıralı değişkenler ve normal dağılım özelliği göstermeyen sürekli değişkenler için "Spearman korelasyon katsayısı" kullanıldı. İki katagorili değişken ve sürekli değişkenler irdelenirken de "nokta çift serili korelasyon katsayısı" kullanıldı.

IBM SPSS İstatistikleri (Windows, Chicago, IL, ABD için sürüm 25.0) kullanıldı ve tüm istatistiksel analizler için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya parsiyel epilepsi tanısı almış 60 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Parsiyel epilepsi tanılı 19 hastanın (%31,7) nöbetleri sağ hemisferden, 41 hastanın (%68,3) nöbetleri ise sol hemisferden kaynaklanmaktaydı. Çalışmaya katılan hastalarda sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sayısı sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sayısından daha fazlaydı ve bu sayısal fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında ve hastalar kendi içinde sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar ve sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar olarak ayrılıp karşılaştırıldığında yaş dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,294$, $p=0,545$) (Tablo 4.1).

Hastaların %41,7'sini ($n=25$) kadın, %58,3'ünü ($n=35$) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Sağlıklı bireylerin ise %59,4'ünü ($n=19$) kadın, %40,6'sını ($n=13$) erkek bireyler oluşturmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında hastalar ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,105$). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların %36,8'ini ($n=7$) kadın, %63,2'sini ($n=12$) erkek hastalar; sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların %43,9'unu ($n=18$) kadın, %56,1'ini ($n=23$) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar ve sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,606$) (Tablo 4.1).

Hastaların 51'i (%85'i) sağ el dominans, 9'u (%15'i) sol el dominans, sağlıklı bireylerin 31'i (%96,9'u) sağ el dominans, 1'i (%3,1'i) sol el dominantı. El dominansı açısından değerlendirildiğinde hastalar ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,156$). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 17'si (%89,5'i) sağ el dominans, 2'si (%10,5'i) sol el dominantı. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 34'ü (%82,9'u) sağ el dominans, 7'si (%17,1'i) sol el dominantı. Sağ hemisfer

kaynaklı nöbetleri olan hastalarla, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar arasında el dominansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,705$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait bazı demografik veriler-1.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)	Sağlıklı birey (n=32)	P değeri (Hasta- Sağlıklı)
	n(%) veya median (25. persentil - 75. persentil)					
Epileptik hemisfer	60 (%100)	19 (%31,7)	41 (%68,3)	0,006*	-	-
Yaş (yıl)	37,5 (26,2-42,7)	37 (22-46)	38 (30-42)	0,545*	40,5 (25-50)	0,294*
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	25/35 (%41,7/%58,3)	7/12 (%36,8/%63,2)	18/23 (%43,9/%56,1)	0,606†	19/13 (%59,4/%40,6)	0,105†
El dominansı (Sağ/Sol)*	51/9 (%85/%15)	17/2 (%89,5/%10,5)	34/7 (%82,9/%17,1)	0,705††	31/1 (%96,9/%3,1)	0,156††

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

*Tek örneklem t-testi. *Mann Whitney U testi. †Pearson Chi-Square. ††Fisher's Exact Test.

$P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. *Her iki eli hastamız yoktu.

Hastaların 38'i (%64,4'ü) ilkokul veya ortaokul mezunu, 21'i (%35,6'sı) lise veya üniversite mezunuydu. Sağlıklı bireylerin ise 8'i (%25'i) ilkokul veya ortaokul mezunu, 24'ü (%75'i) lise veya üniversite mezunuydu. Hastalar ve sağlıklı bireyler eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında sağlıklı bireylerin eğitim durumunun hastaların eğitim durumundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 10'u (%52,6'sı) ilkokul-ortaokul mezunu, 9'u (%47,4'ü) lise ya da üniversite mezunuydu. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 28'i (%70'i) ilkokul-ortaokul mezunu, 12'si (%30'u) lise veya üniversite mezunuydu. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar eğitim durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmasa da sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların eğitim durumunun daha düşük seviyede olduğu görüldü ($p=0,193$) (Tablo 4.2).

Hastaların 26'sı (%43,3'ü) evli, 34'ü (%56,7'si) bekar, sağlıklı bireylerin 21'i (%65,6'sı) evli, 11'i (%34,4'ü) bekardı. Medeni hal açısından karşılaştırıldığında hastalar ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,042$). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 10'u (%52,6'sı) evli, 9'u (%47,4'ü) bekardı. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 16'sı (%39'u) evli, 25'i (%61'i) bekardı. Sağ hemisfer

kaynaklı nöbetleri olan hastalar, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla medeni hal açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. (p=0,322) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait bazı demografik veriler-2.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)	Sağlıklı birey (n=32)	P değeri (Hasta- Sağlıklı)
	n (%)					
Eğitim durumu (%)				-		0,001†
• İlkokul- ortaokul	38 (64,4)	10 (52,6)	28 (70)		8 (25)	
• Lise	13 (22)	6 (31,6)	7 (17,5)		12 (37,5)	
• Üniversite	8 (13,6)	3 (15,8)	5 (12,5)		12 (37,5)	
Eğitim durumu (%)						
• İlkokul- Ortaokul	38 (64,4)	10 (52,6)	28 (70)	0,193†	8 (25)	
• Lise- Üniversite	21 (35,6)	9 (47,4)	12 (30)		24 (75)	
Medeni hal (Evli/Bekar)	26 /34 (43,3/56,7)	10 /9 (52,6/47,4)	16/25 (39/61)	0,322†	21/11 (65,6/34, 4)	0,042†

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

†Pearson Chi-Square. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 15'inde (%25'inde) mental retardasyon vardı. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 2'sinde (%10,5'inde), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ise 13'ünde (%31,7'sinde) mental retardasyon bulunmaktaydı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark bulunmamakla birlikte sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda mental retardasyonun daha fazla olduğu görüldü (p=0,070) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların mental retardasyon durumları.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	n(%)			
Mental retardasyon				-
• Yok	45 (%75)	17 (%89,5)	28 (%68,3)	
• Hafif	11 (%18,3)	1 (%5,3)	10 (%24,4)	
• Orta-Ağır	4 (%6,7)	1 (%5,3)	3 (%7,3)	
Mental retardasyon				0,070††
• Yok	45 (%75)	17 (%89,5)	28 (%68,3)	
• Var	15 (%25)	2 (%10,5)	13 (%31,7)	

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

††Fisher's Exact Test. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı 12,5 (5-21) idi. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı 16 (12-34), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı 11 (3-18) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,038$) (Tablo 4.4).

Hastaların hastalık süresi 15 (7,2-30) yıldır. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların hastalık süresi 10 (6-20) yıl, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların hastalık süresi 22 (10-33) yıldır. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların hastalık süresi, sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların hastalık süresinden daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$) (Tablo 4.4).

Hastaların en uzun nöbetsizlik süresi 1 (0,08-2,5) yıldır. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların en uzun nöbetsizlik süresi 1 (0,25-2) yıl, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların en uzun nöbetsizlik süresi 0,48 (0,08-3) yıl olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,608$) (Tablo 4.4).

Hastaların 12'sinde (%20'sinde) etyolojide perinatal risk faktörleri yer almaktaydı. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 5'inde (%26,3'ünde), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 7'sinde (%17,1'inde) etyolojide perinatal risk faktörleri yer almakta olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,493$) (Tablo 4.4).

Hastaların 16'sının (%26,7'sinin) etyolojisinde kafa travması mevcuttu. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 6'sının (%31,6'sının), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 10'unun (%24,4'ünün) etyolojisinde kafa travması vardı ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,550$). Hastaların kafa travması yaşı 8 (5-11) idi. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların kafa travması yaşı 10 (5-11), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların kafa travması yaşı 7 (4-9) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,154$) (Tablo 4.4).

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 1'inde (%5,3'ünde), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 3'ünde (%7,3'ünde) olmak üzere toplam 4 (%6,7) hastada etyolojide merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu yer almaktaydı. Hastaların MSS enfeksiyonu geçirme yaşı 1,3 (0,4-2,7)'tü.

Etyolojisinde MSS enfeksiyonu yer alan ve sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastanın enfeksiyon geçirme yaşı 2, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların MSS enfeksiyonu geçirme yaşı 0,7 (0,3-3) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,655) (Tablo 4.4).

Hastaların 28'inin (%46,7'sinin) özgeçmişinde febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 8'inin (%42,1'inde), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 20'sinin (%48,8'inde) febril konvülziyon geçirme öyküsü olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,630). Hastaların febril konvülziyon geçirme yaşı 1,5 (0,6-2) idi. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların febril konvülziyon geçirme yaşı 2 (0,95-3), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların febril konvülziyon geçirme yaşı 1,5 (0,6-2) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,292) (Tablo 4.4).

Hastaların 14'ünün (%23,3'ünün) anne-babası arasında akrabalık bağı vardı. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 5'inin (%26,3'ünün), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 9'unun (%22'sinin) anne-babası arasında akrabalık bağı olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,749) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Lateralize hemisfere göre hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	Median (25. persentil ve 75. Persentil)			
İlk nöbet başlangıç yaşı (yıl)	12,5 (5-21)	16 (12-34)	11 (3-18)	0,038*
Hastalık süresi (yıl)	15 (7,2-30)	10 (6-20)	22 (10-33)	0,013*
En uzun nöbetsizlik süresi (yıl)	1 (0,08-2,5)	1 (0,25-2)	0,48 (0,08-3)	0,608*
Kafa travması yaşı (yıl)	8 (5-11)	10 (5-11)	7 (4-9)	0,154*
MSS Enfeksiyonu yaşı (yıl)	1,3 (0,4-2,7)	2 (2-2)	0,7 (0,3-3)	0,655*
Febril konvülziyon yaşı (yıl)	1,5 (0,6-2)	2 (0,95-3)	1,5 (0,6-2)	0,292*
	n(%)			
Perinatal risk (var)	12 (%20)	5 (%26,3)	7 (%17,1)	0,493††
Kafa travması (var)	16 (%26,7)	6 (%31,6)	10 (%24,4)	0,550†
MSS Enfeksiyonu (var)	4 (%6,7)	1 (%5,3)	3 (%7,3)	-
Febril konvülziyon öyküsü (var)	28 (%46,7)	8 (%42,1)	20 (%48,8)	0,630†
Anne baba akrabalığı (var)	14 (%23,3)	5 (%26,3)	9 (%22,0)	0,749††

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar
 *Mann Whitney U testi. †Pearson Chi-Square. ††Fisher's Exact Test. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 35'i (%58,3'ü) aura tariflemekteydi. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 9'unda (%47,4'ünde), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 26'sında (%63,4'ünde) aura bulunmakta olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,241$) (Tablo 4.5).

Hastaların aura sıklığı ayda 4 (1-7)'tü. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların aura sıklığı ayda 3 (0,37-7,5), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların aura sıklığı ayda 4 (1-7) olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,398$) (Tablo 4.5).

Hastaların 8'inde (%13,3'ünde) epigastrik-visseral aura, 6'sında (%10'unda) emosyonel aura, 12'sinde (%20'sinde) psişik aura, 3'ünde (%5'inde) kompleks görsel-işitsel aura, 3'ünde (%5'inde) tat-koku aurası, 3'ünde (%5'inde) vestibüler aura, 2'sinde (%3,3'ünde) baş ağrısı aurası, 2'sinde (%3,3'ünde) dejavu hissi aurası, 2'sinde (%3,3'ünde) diğer auralar mevcuttu. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 2'sinde (%10,5'inde) epigastrik-visseral aura, 3'ünde (%15,8'inde) emosyonel aura, 1'inde (%5,3'ünde) psişik aura, 2'sinde (%10,5'inde) tat-koku aurası, 1'inde (%5,3'ünde) diğer auralar mevcuttu. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ise 6'sında (%14,6'sında) epigastrik-visseral aura, 3'ünde (%7,3'ünde) emosyonel aura, 11'inde (%26,8'inde) psişik aura, 3'ünde (%7,3'ünde) kompleks görsel-işitsel aura, 1'inde (%2,4'ünde) tat-koku aurası, 3'ünde (%7,3'ünde) vestibüler aura, 2'sinde (%4,9'unda) baş ağrısı aurası, 2'sinde (%4,9'unda) dejavu hissi aurası, 1'inde (%2,4'ünde) diğer auralar mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Lateralize hemisfere göre aura özellikleri ve sıklığının karşılaştırılması.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	n(%) veya median (25. persentil - 75. persentil)			
Aura (var)	35 (%58,3)	9 (%47,4)	26 (%63,4)	0,241†
Aura sıklığı (adet/ayda)	4 (1-7)	3 (0,37-7,5)	4 (1-7)	0,398*
Aura özellikleri				
• Epigastrik-visseral	8 (%13,3)	2 (%10,5)	6 (%14,6)	
• Emosyonel	6 (%10)	3 (%15,8)	3 (%7,3)	
• Psikik	12 (%20)	1 (%5,3)	11 (%26,8)	
• Kompleks görsel- işitsel	3 (%5)	-	3 (%7,3)	
• Tat-koku	3 (%5)	2 (%10,5)	1 (%2,4)	
• Vestibüler	3 (%5)	-	3 (%7,3)	
• Baş ağrısı	2 (%3,3)	-	2 (%4,9)	
• Dejavu	2 (%3,3)	-	2 (%4,9)	
• Diğer	2 (%3,3)	1 (%5,3)	1 (%2,4)	

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

*Mann Whitney U testi. †Pearson Chi-Square. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 40'ının (%65,2'sinin) uykuda nöbeti olmaktadır. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 13'ünün (%68,4'ünün), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 27'sinin (%65,9'unun) uykuda nöbeti olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,844$) (Tablo 4.6).

Tüm hastaların nöbet sıklığı ayda 1,5 (0,25-5,75)'di. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların nöbet sıklığı ayda 4 (0,5-8), sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların nöbet sıklığı ayda 0,33 (0,25-2)'tü. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların nöbet sıklığı daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı ve uykuda nöbet varlığının karşılaştırılması.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	n(%) veya median (25. persentil - 75. persentil)			
Uykuda nöbet (var)	40 (%65,2)	13 (%68,4)	27 (%65,9)	0,844†
Nöbet sıklığı (adet/ayda)	1,5 (0,25-5,75)	0,33 (0,25-2)	4 (0,5-8)	0,013*

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

*Mann Whitney U testi. †Pearson Chi-Square. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 24'ü (%40'ı) monoterapi, 36'sı (%60'ı) politerapi almaktaydı. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 13'ü (%31,7'si) monoterapi, 28'i (%68,3'ü) politerapi almakta, sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 11'i (%57,9'u) monoterapi, 8'i (%42,1'i) politerapi almaktaydı. Politerapi alan hasta sayısı, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda daha fazla olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (p=0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların antiepileptik ilaç kullanım durumu.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	n(%)			
Monoterapi	24 (%40)	11 (%57,9)	13 (%31,7)	0,050†
Politerapi	36 (%60)	8 (%42,1)	28 (%68,3)	
Politerapi ilaç sayı dağılımı				
• 2'li	20 (%33,3)	4 (%21,1)	16 (%39)	
• 3'lü	7 (%11,7)	2 (%10,5)	5 (%12,2)	
• 4'lü	5 (%8,3)	1 (%5,3)	4 (%9,8)	
• 5'li	4 (%6,7)	1 (%5,3)	3 (%7,3)	

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

†Pearson Chi-Square. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 30'u (%50'si) karbamazepin, 38'i (%63,3'ü) levetirasetam, 17'si (%28,3'ü) valproik asit, 11'i (%18,3'ü) lamotrijin, 6'sı (%10'u) lakoamid, 4'ü (%6,7'si) topiramet, 2'si (%3,3'ü) zonisamid, 2'si (%3,3'ü) fenitoin, 2'si (%3,3'ü) okskarbazepin, 1'i (%1,7'si) klonazepam, 1'i (%1,7'si) klobazam, 1'i (%1,7'si) pregabalin kullanmaktaydı (Tablo 4.8).

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 8'i (%42,1'i) karbamazepin, 12'si (%63,2'si) levetirasetam, 5'i (%26,3'ü) valproik asit, 4'ü (%21,1'i) lamotrijin, 2'si (%10,5'i) lakoamid, 2'si (%10,5'i) topiramet, 1'i (%5,3'ü) pregabalin kullanmaktaydı (Tablo 4.8).

Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların 22'si (%53,7'si) karbamazepin, 26'sı (%63,4'ü) levetirasetam, 12'si (%29,3'ü) valproik asit, 7'si (%17,1'i) lamotrijin, 4'ü (%9,8'i) lakoamid, 2'si (%4,9'u) topiramet, 2'si (%4,9'u) zonisamid, 2'si (%4,9'u) fenitoin, 2'si (%4,9'u) okskarbazepin, 1'i (%2,4'ü) klonazepam, 1'i (%2,4'ü) klobazam kullanmaktaydı (Tablo 4.8).

En çok kullanılan üç antiepileptik ilaç karbamazepin, levetirasetam ve valproik asitti. En az kullanılan üç antiepileptik ilaç ise klonazepam, klobazam ve pregabalindi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçların dağılımı.

	Hasta	R	L
	n(%)		
Karbamazepin	30 (%50)	8 (%42,1)	22 (%53,7)
Levetirasetam	38 (%63,3)	12 (%63,2)	26 (%63,4)
Valproik asit	17 (%28,3)	5 (%26,3)	12 (%29,3)
Lamotrijin	11 (%18,3)	4 (%21,1)	7 (%17,1)
Lakozamid	6 (%10)	2 (%10,5)	4 (%9,8)
Topiramat	4 (%6,7)	2 (%10,5)	2 (%4,9)
Zonisamid	2 (%3,3)	-	2 (%4,9)
Fenitoin	2 (%3,3)	-	2 (%4,9)
Okskarbazepin	2 (%3,3)	-	2 (%4,9)
Klonazepam	1 (%1,7)	-	1 (%2,4)
Klobazam	1 (%1,7)	-	1 (%2,4)
Pregabalin	1 (%1,7)	1 (%5,3)	-

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar.
P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların poliklinik kontrollerinde en son istenmiş RBC (kırmızı kan hücresi), WBC (beyaz kan hücresi), LYMPH (lenfosit), PLT (platelet) sayısı, AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz) değerleri, Vitamin D düzeyleri ve CRP (C-reaktif protein) değerleri karşılaştırılmış; aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla p=0,300, p=0,656, p=0,098, p=0,342, p=0,108, p=0,382, p=0,160, p=0,298) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Hastaların poliklinik kontrollerinde en son istenmiş kan tetkik sonuçları.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)
	Mean±SD ^β veya Median (25. persentil - 75. Persentil)			
RBC (10 ⁶ /uL)	4,6 ± 0,56	4,6 ± 0,51	4,5 ± 0,59	0,300**
WBC (10 ³ /uL)	6,4 (5,4-8,3)	6,2 (5,3-8,6)	6,6 (5,6-8)	0,656*
LYMPH (10 ³ /uL)	2 (1,7-2,8)	2,3 (1,9-2,7)	1,9 (1,6-2,9)	0,098*
PLT (10 ³ /uL)	255 ± 62	244 ± 46	261 ± 69	0,342**
AST (U/L)	18 (14-21,7)	20 (16-22)	16 (13-20)	0,108*
ALT (U/L)	18 (12-23)	19 (15-23)	17 (11-23)	0,382*
Vitamin-D (ng/mL)	10,3 (6-18)	14 (9,4-23,6)	10,1 (5,6-16,9)	0,160*
CRP (mg/L)	0,3 (0-1)	0,4 (0,01-1,8)	0,4 (0,01-0,6)	0,298*

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

*Mann Whitney U testi. **Student T test. ^βSD: Standard deviasyon P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların kortizol düzeyi 15,4 (11,9-20) µg/dL, sağlıklı bireylerin kortizol düzeyi 16,8 (13-24) µg/dL olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,107). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi 14,9 (10,6-17,9) µg/dL, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi 14,7 (12,6-20) µg/dL olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0,418) (Tablo 4.10).

Hastaların melatonin düzeyi 27,1 (18,8-95,6) ng/L, sağlıklı bireylerin melatonin düzeyi 78,1 (32,8-143,4) ng/L olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların melatonin düzeyi 20,8 (14,9-93,4) ng/L, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların melatonin düzeyi 23,2 (18,3-28,3) ng/L olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,905) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun kortizol ve melatonin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)	Sağlıklı birey (n=32)	P değeri (Hasta- Sağlıklı)
	Median (25. persentil - 75. persentil)					
Kortizol (µg/dL)	15,4 (11,9-20)	14,9 (10,6-17,9)	14,7 (12,6-20)	0,418*	16,8 (13-24)	0,107*
Melatonin (ng/L)	27,1 (18,8-95,6)	20,8 (14,9-93,4)	23,2 (18,3-28,3)	0,905*	78,1 (32,8-143,4)	<0,001*

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar

*Mann Whitney U testi. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların Pittsburgh uyku kalite indeksi puanı 6 (3-8,7), sağlıklı bireylerin Pittsburgh uyku kalite indeksi puanı 4 (2-5,7) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların Pittsburgh uyku kalite indeksi puanı 6 (3-7), sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların Pittsburgh uyku kalite indeksi puanı 6 (3-9) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0,375) (Tablo 4.11).

Hastaların Epworth uykululuk ölçeği puanı 4 (2-7,75), sağlıklı bireylerin Epworth uykululuk ölçeği puanı 4 (2-6) olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,636). Epworth uykululuk ölçeği puanı sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların 3 (2-8), sol hemisfer

kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların 4 (1,5-7,5) olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,737$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların ve sağlıklı bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Epworth Uykululuk Ölçeklerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=60)	R (n=19)	L (n=41)	P değeri (R-L)	Sağlıklı birey (n=32)	P değeri (Hasta- Sağlıklı)
	Median (25. persentil - 75. persentil)					
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	6 (3-8,7)	6 (3-7)	6 (3-9)	0,375	4 (2-5,7)	0,035
Epworth uykululuk ölçeği	4 (2-7,75)	3 (2-8)	4 (1,5-7,5)	0,737	4 (2-6)	0,636

R: Sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar L: Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalar
Tüm tabloda Mann Whitney U testi yapıldı. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4.1. KORELASYON VERİLERİ

Tüm hasta grubu korelasyon analizlerinde ilk nöbet başlangıç yaşıyla nöbet sıklığı arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=-0,288$, $p=0,026$). Hastalık süresiyle nöbet sıklığı arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,348$, $p=0,006$). Aura sıklığı ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde yüksek derecede, en uzun nöbetsizlik süresi ile nöbet sıklığı arasında negatif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,845$, $p<0,001$; $r=-0,760$, $p<0,001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tüm epilepsi hastalarının nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik, laboratuvar ve uyku verileri arasındaki korelasyon analizleri.

	Tüm hastaların nöbet sıklığı (adet/ay)	
	r	p
Yaş (yıl)	0,039	0,768
İlk nöbet başlangıç yaşı (yıl)	-0,288	0,026
Febril konvülziyon yaşı (yıl)	0,241	0,216
Kafa travması yaşı (yıl)	-0,256	0,357
MSS enfeksiyonu yaşı (yıl)	0,400	0,600
Hastalık süresi (yıl)	0,348	0,006
Aura sıklığı (adet/ay)	0,845	<0,001
En uzun nöbetsizlik süresi (yıl)	-0,760	<0,001
Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	0,249	0,055
Melatonin (ng/L)	0,086	0,516
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	0,152	0,246
Epworth uykululuk ölçeği (puan)	-0,121	0,355

r: Korelasyon katsayısı. Tüm tabloda spearmen korelasyon analizi yapıldı ve $p<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Mental retardasyon ve perinatal risk ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,365$, $p=0,004$; $r=0,293$, $p=0,023$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tüm epilepsi hastalarının nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik verileri arasındaki korelasyon analizleri.

	Tüm hastaların nöbet sıklığı (adet/ay)	
	r	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	-0,40	0,762
Mental retardasyon (var/yok)	0,365	0,004
Febril konvüzyon öyküsü (var/yok)	0,213	0,103
Kafa travması (var/yok)	-0,172	0,189
MSS enfeksiyonu (var/yok)	0,042	0,747
El dominansı (sağ/sol)*	0,040	0,764
Perinatal risk (var/yok)	0,293	0,023
Uykuda nöbet (var/yok)	0,152	0,248

r:Korelasyon katsayısı. Tüm tabloda Nokta çift serili korelasyon analizi yapıldı ve $p<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. *Çift eli hastamız yoktu.

Tüm epilepsi hastalarında Epworth uykululuk ölçeği ile Pittsburgh uyku kalite indeksi arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,330$, $p=0,010$). Yine tüm epilepsi hastalarında antiepileptik ilaç kullanımı ile kortizol düzeyi arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=-0,276$, $p=0,033$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tüm epilepsi hastalarının kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.

	Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	Melatonin (ng/L)	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	Epworth uykululuk ölçeği (puan)	Terapi (Mono/Poli)
Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	1				
Melatonin(ng/L))	$r=-0,037$; $p=0,781^{\Delta}$	1			
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	$r=-0,171$; $p=0,192^{\Delta}$	$r=0,051$; $p=0,699^{\Delta}$	1		
Epworth uykululuk ölçeği (puan)	$r=-0,216$; $p=0,097^{\Delta}$	$r=0,109$; $p=0,299^{\Delta}$	$r=0,330$; $p=0,010^{\Delta}$	1	
Terapi (Mono/Poli)	$r=-0,276$; $p=0,033^{\Psi}$	$r=-0,089$; $p=0,50^{\Psi}$	$r=0,171$; $p=0,192^{\Psi}$	$r=0,088$; $p=0,502^{\Psi}$	1

Δ : Spearman korelasyon analizi Ψ : Nokta çift serili korelasyon analizi r:Korelasyon katsayısı. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda ilk nöbet başlangıç yaşı ile nöbet sıklığı arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=-0,503$, $p=0,028$). Kafa travması yaşı ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,818$, $p=0,047$). En uzun nöbetsizlik süresi ve nöbet sıklığı arasında negatif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=-0,782$, $p<0,001$) (Tablo 4.15).

Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda kafa travması yaşı ve en uzun nöbetsizlik süresi ile nöbet sıklığı arasında negatif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0,715$, $p=0,030$; $r=-0,778$, $p<0,001$). Aura sıklığı ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,867$, $p<0,001$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizleri.

	Sağ hemisfer kaynaklı nöbet sıklığı(adet/ay)		Sol hemisfer kaynaklı nöbet sıklığı(adet/ay)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,007	0,977	0,048	0,764
İlk nöbet başlangıç yaşı (yıl)	-0,503	0,028	-0,182	0,255
Febril konvülsiyon yaşı (yıl)	0,553	0,155	0,420	0,065
Kafa travması yaşı (yıl)	0,818	0,047	-0,715	0,030
MSS enfeksiyonu yaşı (yıl)	-	-	0,500	0,667
Hastalık süresi (yıl)	0,270	0,263	0,199	0,212
Aura sıklığı (adet/ay)	0,643	0,062	0,867	<0,001
En uzun nöbetsizlik süresi (yıl)	-0,782	<0,001	-0,778	<0,001
Kortizol (µg/dL)	0,252	0,297	0,253	0,110
Melatonin(ng/L)	-0,035	0,887	0,181	0,257
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	0,151	0,538	0,066	0,684
Epworth uykululuk ölçeği (puan)	-0,160	0,513	-0,110	0,496

r:Korelasyon katsayısı. Tüm tabloda spearman korelasyon analizi yapıldı ve $p<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda mental retardasyon ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,724$, $p<0,001$). Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda febril konvülsiyon öyküsü ve perinatal risk durumu ile nöbet sıklığı arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,328$, $p=0,036$; $r=0,320$, $p=0,042$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Lateralize hemisfere göre nöbet sıklığı (adet/ay) ile bazı demografik veriler arasındaki korelasyon analizleri.

	Sağ hemisfer kaynaklı nöbet sıklığı(adet/ay)		Sol hemisfer kaynaklı nöbet sıklığı(adet/ay)	
	r	p	r	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,113	0,645	-0,067	0,677
Mental retardasyon (var/yok)	0,724	<0,001	0,245	0,123
Febril konvüzyon öyküsü (var/yok)	-0,181	0,458	0,328	0,036
Kafa travması (var/yok)	-0,165	0,501	-0,161	0,315
MSS enfeksiyonu (var/yok)	0,028	0,910	0,036	0,823
El dominansı (sağ/sol)*	-0,032	0,897	0,032	0,840
Perinatal risk (var/yok)	0,401	0,089	0,320	0,042
Uykuda nöbet (var/yok)	0,167	0,494	0,164	0,305

r:Korelasyon katsayısı. Tüm tabloda Nokta çift serili korelasyon analizi yapıldı ve $p<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. *Çift eli hastamız yoktu.

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta grubunda Epworth uykululuk ölçeği ile Pittsburgh uyku kalite indeksi arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0,486$, $p=0,035$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.

	Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	Melatonin (ng/L)	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	Epworth uykululuk ölçeği (puan)	Terapi (Mono/Poli)
Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	1				
Melatonin(ng/L)	$r=-0,168$; $p=0,490$ ^Δ	1			
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	$r=-0,136$; $p=0,579$ ^Δ	$r=0,085$; $p=0,730$ ^Δ	1		
Epworth uykululuk ölçeği (puan)	$r=-0,288$; $p=0,232$ ^Δ	$r=0,391$; $p=0,097$ ^Δ	$r=0,486$; $p=0,035$ ^Δ	1	
Terapi (Mono/Poli)	$r=0,326$; $p=0,173$ ^Ψ	$r=-0,039$; $p=0,876$ ^Ψ	$r=0,045$; $p=0,856$ ^Ψ	$r=0,167$; $p=0,495$ ^Ψ	1

^Δ: Spearman korelasyon analizi ^Ψ: Nokta çift serili korelasyon analizi r:Korelasyon katsayısı. $P<0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.18. Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol düzeyi, melatonin düzeyi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Epworth uykululuk ölçeği arasındaki korelasyon analizleri.

	Kortizol (µg/dL)	Melatonin (ng/L)	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	Epworth uykululuk ölçeği (puan)	Terapi (Mono/Poli)
Kortizol (µg/dL)	1				
Melatonin(ng/L))	r=-0,006; p=0,968 ^Δ	1			
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (puan)	r=-0,219; p=0,168 ^Δ	r=0,031; p=0,848 ^Δ	1		
Epworth uykululuk ölçeği (puan)	r=-0,233; p=0,143 ^Δ	r=-0,167; p=0,298 ^Δ	r=;0,284 p=0,072 ^Δ	1	
Terapi (Mono/Poli)	r=0,226; p=0,155 ^Ψ	r=-0,075; p=0,642 ^Ψ	r=0,186; p=0,244 ^Ψ	r=-0,038; p=0,812 ^Ψ	1

^Δ: Spearman korelasyon analizi ^Ψ: Nokta çift serili korelasyon analizi r:Korelasyon katsayısı.

P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Epilepsi ve steroid yapıdaki hormonlar arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkideki karmaşıklığın hastanın yaşına, steroid hormonunun tipine ve maruziyet süresine bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir [68]. Epilepside stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir ve bunu destekler şekilde epilepsili hastalarda kortizol seviyelerinde yükseklik görülebilmektedir [69]. Epilepsi ve HPA aks fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. HPA aks disfonksiyonu ve epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu ilişkiyi değerlendirirken, göz önünde bulundurulması gereken çeşitli karmaşık durumlar vardır. Epilepsi gelişimini tetikleyen etyolojik nedenler HPA aks fonksiyonunu da doğrudan bozabilir. Tek bir nöbet HPA aks fonksiyonunu akut olarak değiştirebilmektedir. Kronik rekürren nöbetler HPA aks fonksiyonunda tek nöbetlerden farklı bir yolla değişikliğe yol açabilir. Beyin hasarı ve hücre sel yeniden yapılanma gibi HPA aks fonksiyonunu değiştirebilen durumlarda kronik nöbetlerin ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Epilepsi hastalarında kronik olarak kortizol ve diğer stres hormonlarının yüksek salgılanmasından hareketle, HPA aksında hiperaktivite olduğu çıkarımı yapılmaktadır. Aşırı kortizol ve tekrarlayan nöbet aktivitesinin limbik hasarı daha da şiddetlendirebileceği, epileptojenik döngüyü besleyebileceği ve bu durumun da HPA aks fonksiyonunu daha fazla bozabileceği bildirilmektedir [39], [70].

HPA aks kontrolünün zirvesinde CRH nöronları yer alır ve stres hormonlarının üretimini ve salınımını yönetirler. Bu nöronların aktivitesi GABAerjik inhibisyon ile sıkı şekilde düzenlenir. CRH nöronlarının, vücudun strese karşı fizyolojik tepkisini ortaya çıkarmak için bu güçlü GABAerjik kısıtlamanın üstesinden gelmesi gerekmektedir [71]. Nöbetlerin, CRH nöronlarının GABAerjik kontrolündeki eksiklikleri indüklediği, dolayısıyla

HPA aksının hipereksitabilitesine neden olduğu ve nöbet duyarlılığının daha fazla olmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür [70].

Stres epilepsili hastalarında nöbetlerin en sık bildirilen nedenlerindendir. Stres mediatörleri nöronal eksitabilitenin ve nöbet oluşumunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Stresin şiddeti, süresi ve stres etkenine maruz kalınan gelişimsel dönem nöbetlere duyarlılığı ve nöbet sıklığını etkilemenin yanında epileptogenez riskini de artırabilir. Stresin ardından beyindeki kortizol seviyelerinin hızla ve geçici olarak yükseldiği bilinmektedir [72]. Bununla birlikte stresörlere uzun süreli maruziyet veya stres faktörlerinin uzun periyodlar halinde tekrarlaması sonucu kronik stres gelişebilir ve bu durum HPA aksında glukokortikoid negatif geribildirim etkinliğinde azalmaya yol açarak, temel glukokortikoidlerin aşırı salınmasına neden olabilir [73]. Kronik stresin epilepsi hastalarında sık görüldüğü bilinmekle birlikte, hastalarda antiepileptik ilaçların türü ve dozu, nöbetlerin sıklığı ve türü gibi faktörlerin kortizol düzeyleriyle etkileşime girebileceği ve karışık etkiler yaratabileceği bildirilmiştir. Ayrıca farklı epilepsi türlerinin farklı tedaviler gerektirdiği ve dolayısıyla hormonal seviyeleri farklı şekillerde etkilediği öne sürülmüştür [74].

Uykusuzlukla melatonin üretimin baskılandığı ve HPA aksında aşırı aktivasyonun tetiklendiği bilinmektedir [75]. Yapılan hayvan çalışmaları melatoninin HPA aksının bir fizyolojik regülatörü olduğunu desteklemektedir. Konakchieva ve ark.[76], [77] 5 gün süreyle melatonin uygulamasının kortikosteron sekresyonunu önemli ölçüde azalttığını, strese adrenokortikal yanıtın azaldığını ve glukokortikoid baskılanmasına HPA aksının sensitivitesini arttırdığını göstermiştir. Melatonin ve HPA aksı arasındaki ilişkiye yönelik yapılan bir çalışmada, ekzojen melatonin takviyesinin hipotalamustaki GABA içeriğini arttırdığı, melatoninin uyku düzenleyici etkisinin hipotalamustaki GABA içeriği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [78]. Kortizol için olduğu gibi melatoninin de HPA aks fonksiyonunda GABA reseptörleri üzerinden regülatuar etki gösterdiği ortaya konmuştur.

HPA aksının epileptik nöbet tiplerine ve epileptik odağın yer aldığı hemisfere göre işleyişinde farklılık olup olmadığıyla ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Nöbetin parsiyel (fokal) ya da jeneralize olması ve epileptik

nöbetin sağ ya da sol hemisfer kaynaklı olması HPA aksının işleyişini farklı şekillerde etkileyebilir.

Çalışmamızda fokal epilepsi hastalarının HPA aks fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kortizol ve melatonin düzeyleri incelenmiştir. Tüm hastaların sabah 8.00 kortizol değerleri, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin sabah 8.00 kortizol değerleriyle karşılaştırılmış, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni kontrol grubumuzun sağlık personellerinden oluşması ve çalışmanın COVID19 pandemisi devam ederken, stresli çalışma şartları altında yapılması olabilir. Hemisferik alt gruba ayrılarak sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sabah 8.00 kortizol değerleri ile sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sabah 8.00 kortizol değerleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Korelasyon analizinde antiepileptik ilaç kullanımıyla kortizol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunması ve yukarıda da belirtildiği üzere birçok faktörün kortizol seviyesine farklı şekillerde etki etmesi kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasının sebebi olabilir.

Bazil ve ark.[54] sadece temporal lob epilepsisi olan hastaları dahil ederek yaptıkları bir çalışmada tükürük kortizol ve melatonin düzeyleri çalışılmış ve kontrollere kıyasla temporal lob epilepsisi olan hastalarda melatoninin azaldığı, nöbetleri takip eden 24 saatlik dönemde ise kortizol ve melatoninin arttığı gösterilmiştir. Melatoninin antikonvülzan özellikleri olduğundan eksojen melatonin ile tedavinin nöbet kontrolü sağlayabileceği, nöbetleri takiben melatonin seviyesindeki yükselmenin tekrarlayıcı nöbetlere karşı koruyucu olabileceği ve melatoninin iyi düzenlenmesiyle uykunun iyileştirilebileceği sonucuna varılmıştır [102]. Melatonin ve analoglarının, esas olarak nöroprotektif ve antioksidan özelliklerinden dolayı olası nöbet önleyici ilaç potansiyeli gösterdikleri bildirilmiştir [80]. Paprocka ve ark.[81] dirençli epilepsisi olan 74 çocukla, epilepsisi olmayan 37 çocuğu karşılaştırarak günlük melatonin sekresyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada, kontrol grubuna göre çalışma grubunda melatonin seviyelerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir. Epilepsi süresi ile melatonin seviyesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve düşük melatonin seviyelerinin, epilepsi süresi ve antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımından etkilendiği çıkarımı yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile sağlıklı kontrol

grubunda yer alan bireylerin melatonin seviyesi karşılaştırıldığında literatürü destekler şekilde hasta grubunun melatonin seviyesinde anlamlı düşüklük olduğu görülmüş ($p<0,001$), ancak melatonin seviyesi ile epilepsi süresi ve kullanılan ilaçlar arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Epilepsili hastalarda uyku bozuklukları sık görülmekte, günüçi uykululuk hali ve insomninin kontrollere göre daha fazla olduğu bilinmektedir [82]. Epilepsi ve uyku arasında çift yönlü ve kompleks bir ilişki bulunmaktadır. Nokturnal nöbetler ve antiepileptik ilaçlar uykunun fragmente olmasına, uyku verimliliğinde azalmaya neden olabilir ve uyku yapısını değiştirebilir. Bununla birlikte uykusuzluk epileptik nöbetleri indükleyebilir ve uyku bozuklukları epilepsinin kontrolünün zorlaşmasına neden olabilir, dolayısıyla hastanın yaşam kalitesinde ciddi şekilde bir etkilenme görülür [60], [83]. Çalışmamızda tüm fokal epilepsili hastalarda ve alt grup olarak sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalarda Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalite indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ise Epworth uykuluk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalite indeksi genellikle birlikte uygulanmaktadır. Fokal epilepsili hastalarda ve sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda uyku-uyanıklık döngüsünü değerlendirmek amacıyla Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalite indeksi testlerinin birbirlerinin yerine tercih edilebileceği kanaatine varılmıştır.

Çilliler ve ark.[84] yaptığı bir çalışmada epilepsili hastalarda uyku kalitesi ve hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişki araştırılmış, çalışmaya 75 epilepsili hasta dahil edilmiştir. Demografik veriler, nöbet sıklığı ve tipi, tedavi rejimleri, son 1 yıldaki nöbet sayısı ve nöbetlerle uyku kaliteleri arasındaki ilişki kayıt edilmiş, gündüz uykululuk durumları ve uyku kalitesi, Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %42.7'sinde uyku kalitesinin kötü olduğu, %24'ünde gündüz uykuluğu olduğu görülmüş; uyku kalitesi kötüleştikçe, nöbet sıklığının arttığı tespit edilmiş ve epilepsili hastalardaki kötü uyku kalitesinin, nöbet sıklığı ve gündüz uykululuğu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [84]. Aşırı gündüz uykululuğu hastalar arasında yaygın görülen bir şikayet olmakla birlikte; antiepileptik ilaç sayısının, nöbet sıklığının, epilepsi sendromunun veya nokturnal nöbetlerin gündüz aşırı uyku hali şikayeti üzerinde çok az etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur

[57]. Çin’de Shen ve ark. [85] tarafından subjektif uyku bozukluğu şikayeti olan erişkin epilepsili hastalar dahil edilerek yapılan bir çalışmada; hastalar ve sağlıklı kontrollerin subjektif uyku kalitesi ve uyku bozuklukları, nöbetle ilgili faktörler ve demografik faktörler açısından incelenmiştir. Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksi kullanılarak değerlendirme yapılan bu çalışmada, hastaların Pittsburgh uyku kalitesi indeksi puanları, kalitesi düşük uyku göstergesi olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; Epworth uykululuk ölçeği puanlarında hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yaş, cinsiyet, medeni durum, nöbet tipi, epilepsi ve nöbet kontrolü gibi değişkenlerin gündüz aşırı uykululuk üzerine etkileri araştırılmış ancak epilepsi hastalarında gündüz aşırı uyku hali ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü tespit edilmediği bildirilmiştir. Bu çalışmadakine benzer şekilde çalışmamızda hastaların Pittsburgh uyku kalitesi indeksi puanları sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,035$) ve hastaların daha düşük uyku kalitesine sahip olduğu görüldü. Epworth uykululuk ölçeği ile gündüz uykululuk durumu değerlendirildi ancak hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmedi. Kontrol grubumuzdaki sağlıklı bireyler nöbet sistemi ile çalışmaktadır. Sağlık çalışanları da dahil olmak üzere nöbet sistemi ile çalışanlarda uyku-uyanıklık döngüsünde bozukluğun sık görüldüğü bilinmektedir [86], [87]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun gündüz uykululuk durumu arasında farklılık görülmemesinin nedeni, kontrol grubumuzdaki sağlıklı bireylerin nöbet sistemi ile çalışan hastane personeli olması, uyku uyanıklık döngülerinin bozuk olması olabilir.

Parsiyel (fokal) nöbetlerin, hastanın farkındalık düzeyine ve nöbetin başında görülen en belirgin motor veya non motor özelliklere göre sınıflandırıldığı bilinmektedir. Nöbetin başında erkenden görülen bu en belirgin özellikler, nöbet başlangıcını veya epileptojenik bölgeyi lokalize ederken dikkate alınması gereken önemli özelliklerdir [88]. Bununla birlikte fokal epilepsilerin lateralize edilerek sağ veya sol hemisfer kaynaklı fokal epilepsiler olarak incelendiği çalışmalar da bulunmaktadır.

Sağ ve sol serebral hemisferler, anatomik, fonksiyonel organizasyon ve özellikler açısından farklılık gösterir [89]. İnsanlarda fonksiyonel ve anatomik düzeyde hemisferik lateralizasyonla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Konuşma ve hafıza gibi yüksek kortikal fonksiyonların hemisferler arası yapısal asimetri göstermesinin yanı sıra, kolin asetil transferaz, GABA ve nöroepinefrin gibi nörotransmitterlerin aktivitesinde de hemisferler arası farklılık olduğu bildirilmiştir [90], [91].

Beynin kortikal ve subkortikal yapılarında hemisferler arası anatomik asimetrinin vücut asimetrisi ile ilişkili olabileceği, genetik olarak ya da çevresel faktörlerin etkisiyle nöroplastisite gelişiminden ya da seksüel hormonların da etkisiyle cinsiyetler arası farklılıktan kaynaklanabileceği bildirilmiştir [92]. Yapılan çalışmalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve disleksi gibi nörogelişimsel bozukluklarda; şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda serebral anatomi ve fonksiyonda asimetri olduğu sonucuna varılmıştır [92], [93]. Sol serebral hemisferin sağdan daha sık fokal epilepsi oluşturma olasılığı olduğu literatürde belirtilmiştir [94]. Bununla birlikte, sol taraflı lezyonlarla birlikte daha fazla temporal lob epilepsisi görüldüğü bildirilmiştir [95]. Yapılan bir çalışmada menenjiom operasyonu yapılmış veya serebral apsesi olan hastalarda, sol hemisfer kaynaklı epilepsi hastasının sağ hemisfer kaynaklı epilepsi hastasından daha fazla olduğu gösterilmiştir [96]. Diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta sayısı sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hasta sayısından anlamlı düzeyde daha fazladır ($p<0,001$).

Anne karnında veya erken çocukluk döneminde sol hemisferin zarar görmesi genellikle, nöronal ağların reorganize olmasına neden olur. Bu durum dil, sözel bellek ve el dominansı gibi hemisferik işlevlerin atipik lateralizasyonu ile sonuçlanır [92]. Mezial temporal lob epilepsili (MTLE) hastaların atipik el dominansı açısından incelendiği bir çalışmada; hem sağ MTLE hem de sol MTLE tanılı hasta grubunda sağ el dominansı olan hasta sayısının daha fazla olduğu, sol mezial temporal lob epilepsili hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde de sol el dominansı için anlamlı tek klinik değişkenin epilepsi başlangıç yaşı olduğu görülmüştür. Beyin gelişiminin aktif döneminde epileptik nöbet görülmeye başlanırsa sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalarda bihemisferik nöroplastik bir süreç sonucu atipik el kullanımı görülebileceği sonucuna varılmıştır. Motor baskınlığı işaret eden el dominansının, dil fonksiyonlarında olduğu gibi yaşa bağlı olarak motor dominansın reorganizasyonu sonucu şift yaparak karşı

hemisfere geçtiği çıkarımı yapılmıştır [97]. Bizim çalışmamızda sağ ve sol hemisfer kaynaklı fokal epileptik nöbetleri olan hastalar, el dominansı açısından karşılaştırıldığında literatürdekine benzer şekilde her iki grupta sağ el dominansı olan hasta sayısının daha fazla olduğu görülmüş ve aralarında el dominansı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Epilepsinin kendi doğası ve tedavide kullanılan nöbet önleyici ilaçların yan etkileri nedeniyle gelişen dikkat eksikliği ve çalışma belleği sorunları öğrenme problemlerine neden olabilir [98]. Bununla birlikte düşük benlik saygısı ve motivasyon zayıflığı gibi psikososyal faktörler de akademik başarının düşük olmasına yol açabilir.[99] Çocukluk döneminde normal zekaya sahip olsalar bile epilepsi hastalarının akademik başarılarının düşük olduğu literatürde bildirilmiştir [100]. Çalışmamıza dahil olan hastalarda da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında eğitim durumlarının daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların eğitim durumunun, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların eğitim durumundan daha iyi seviyede olduğu görülmüştür ($p=0,193$).

Epilepsi hastalarında evlilik, diğer kronik hastalığı olan bireylerden veya genel toplumdan daha az görülür. Birçok ülkede yapılan çalışmalarda ailelerin, epilepsi hastalarının epilepsiyi çocuklarına geçireceğine veya hastaların sosyal ve ekonomik sorumluluklarını yerine getiremeyeceğine olan inancı nedeniyle, epileptik nöbetleri kontrol altında bile olsa çocuklarının epilepsi hastasıyla evlenmelerine itiraz ettiği bildirilmiştir [101]. Yapılan çalışmalarda epilepsinin evlilik üzerine olumsuz etkisinin olduğu ve epilepsili hastalarda boşanma oranlarının çok yüksek olduğu tespit edilmiştir [102]. Bizim çalışmamızda da hastalar sağlıklı bireylerle medeni hal açısından karşılaştırılmış ve literatürdekine benzer şekilde bekar kişi sayısı hasta grubunda anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p=0,042$).

Mental retardasyonu olan kişilerde epilepsi prevalansının genel popülasyondan daha fazla olduğu bilinmektedir [103]. Sussova ve ark.[104] serebral palsinin hemiparetik formlarının epilepsi ve mental retardasyonla ilişkisini incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada, epileptik nöbetleri olan 19 çocuğun 12'sinde bozulmuş IQ tespit edilmiş; epilepsi insidansının entelektüel bozulma ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı

çalışmada epileptik nöbetleri olan sol hemiparezili 6 hastanın 5'inde IQ değeri normal, 1'inde IQ değeri normalden düşük, epileptik nöbetleri olan sağ hemiparezili 13 hastanın 7'sinin IQ değeri normal, 6'sının IQ değeri normalden düşük seviyede bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı bireylerde mental retardasyon bulunmazken, hastaların %25'inde mental retardasyon mevcuttu. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde olmasa da sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların mental retardasyon oranının daha fazla olduğu görüldü ($p=0,070$). Bununla beraber, korelasyon analizi yapıldığında mental retarde olan tüm epilepsi hastalarında nöbet sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi. Alt grup analizinde sadece sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda mental retardasyon varlığında nöbet sıklığı daha fazlaydı. Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda mental retardasyon oranının daha fazla olmasına rağmen, sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda mental retardasyon varlığıyla nöbet sıklığı arasında korelasyon olması bize hemisferler arasında "fonksiyonel asimetri"nin varlığını düşündürdü.

Strauss ve ark.[105] yaptığı bir çalışmada çocukluk döneminde sol hemisferin nöbet başlangıcına karşı daha savunmasız olduğu ve bu artmış hassasiyetin 5 yaşına kadar görülebildiği bildirilmiştir. Nöbet başlangıç yaşında cinsiyetin değil lateralitenin rol oynadığı, epilepsi gelişimine sol hemisferin daha yatkın olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde, bizim çalışmamızda da sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı, sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların ilk nöbet başlangıç yaşından anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,038$). Bu sonuç, sol hemisferin erken çocukluk döneminde nöbet başlangıcına daha savunmasız, daha epileptojen olduğunu destekler niteliktedir.

Sol hemisfer kaynaklı iktal nöbet sürelerinin, sağ hemisfer kaynaklı iktal nöbet sürelerinden daha uzun olduğu bildirilmiştir [106]. Ancak parsiyel epilepsi çalışmalarında, epilepsi hastalık süresi ve en uzun nöbetsizlik süresi ile hemisferik lateralizasyon ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar karşılaştırılmış ve sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların epilepsi hastalık süresi

anlamli düzeyde daha uzun bulunmuştur ($p=0,013$). Sol hemisfer kaynakli epileptik nöbeti olan hastalarda en uzun nöbetsizlik süresinin, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastalara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda etyolojiye yönelik hastaların anne-babası arasındaki akrabalık durumu, özgeçmişinde nöbet gelişimi için predispozan etki gösterebilecek perinatal risk durumu öğrenilmiş; febril konvülsiyon, kafa travması, MSS enfeksiyonu geçirme öyküleri ve öyküde varsa hangi yaşta oldukları sorgulanmıştır. Etyolojik açıdan değerlendirildiğinde sağ hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastalarla, sol hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber korelasyon analizlerinde, tüm parsiyel epilepsi hastalarında etyolojide perinatal risk varlığında ve sağ hemisfer kaynakli nöbetleri olan parsiyel epilepsili hastalarda kafa travması yaşının daha ileri olması durumunda nöbet sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine nöbet sıklığının, etyolojide kafa travması yaşı daha küçük, febril konvülsiyon öyküsü ya da perinatal risk faktörlerine sahip sol hemisfer kaynakli nöbetleri olan bir hastada daha fazla olacağı söylenebilir.

Uykuda nöbet varlığı ve hemisferik lateralizasyon ilişkisini araştıran bir çalışma literatürde yoktur. Çalışmamızda uykuda nöbet varlığı açısından sağ ve sol serebral hemisfer kaynakli nöbeti olan hasta grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuç, uykuda nöbet varlığının lateralizan değeri olmadığını düşündürmektedir.

Hemisferik lateralizasyon üzerine yapılan çalışmalar arasında aylık nöbet sıklığı ve lateralizasyon ilişkisi ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda ise aylık nöbet sıklığı açısından karşılaştırıldığında sol hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastaların aylık nöbet sıklığı, sağ hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastaların aylık nöbet sıklığından anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p=0,013$). Etyolojik faktörlerin varlığı açısından hemisferler arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olmamasına rağmen; sol hemisfer kaynakli nöbetleri olan hasta sayısının sağ hemisfer kaynakli nöbetleri olan hasta sayısından daha fazla olması, sol hemisfer kaynakli nöbetleri olan hastalarda aylık nöbet sıklığının daha yüksek olması

sol hemisferin daha epileptojen olduğunu ve epileptogenez gelişimine daha savunmasız olduğunu desteklemektedir. Altta yatan nöropatolojinin aydınlatılmasına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Fokal epilepsilerde auralar, iktal deşarj etkisiyle beynin spesifik bölümlerinin aktivasyonunun bir yansıması olarak ortaya çıkar [107]. Auraların semiyolojisi, nöbet başlangıç bölgesini lokalize etmede kritik öneme sahiptir [108]. Literatürde fokal epilepsilerde aura özelliklerine yönelik yapılan çalışmalar daha çok temporal lob epilepsisi üzerinedir. Bir çalışmada temporal lob epilepsili hastalarda en sık görülen üç aura tipi epigastrik, emosyonel ve kognitif aura tipleri olarak bildirilmiştir [109]. Bizim çalışmamızda en sık görülen üç aura tipi epigastrik, emosyonel ve psişik aura tipleridir. Sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalar arasında aylık aura sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aura sıklığı açısından hemisferler arası fark olmaması, hastaların aura farkındalığının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bir elektrofizyolojik çalışmada ilaca dirençli fokal epilepsilerde nöbet odağının lateralizasyonunun beyin aktivitesindeki bozulmaların derecesini etkilediği öne sürülmüştür. Sol hemisferik nöbetleri olan hastalarda sağ hemisferik nöbetleri olan hastalara göre alfa gücü değerleri, normal olma olasılık değeri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [110]. Fokal kortikal displazi tip 3a'ya sekonder ilaca dirençli temporal lob epilepsili hastaların alındığı bir çalışmada sol tarafla karşılaştırıldığında sağ tarafta lezyonu olup anterior temporal lobektomi yapılan hastalarda postoperatif nöbetsizliğin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [111]. Bu çalışmaların verileri sol hemisferin daha epileptojen olduğunu desteklemekte ve sol hemisfer kaynaklı fokal epilepsilerin sağ hemisfer kaynaklı fokal epilepsilere kıyasla ilaca dirençli olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarla kıyaslandığında sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastalarda politerapi alma oranının ve nöbet sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Güney Kore'de Byun ve ark.[112] erişkinlerde epilepsi tedavisi üzerine yaptıkları bir çalışmada fokal epilepsisi olan hastaların başlangıç

monoterapisi için en sık seçilen üç ilacın levetirasetam, okskarbazepin veya lamotrijin olduğu, ek tedavi olarak ise levetirasetamın tercih edildiği bildirilmiştir. Yine Iyer ve Marson'un fokal epilepsi farmakoterapisi ile ilgili bir gözden geçirme raporunda fokal epilepsiler için karbamazepin ve lamotrijinin başlangıç monoterapisi için iyi seçenekler olduğu belirtilmiştir [113]. Bizim çalışmamızda hastaların antiepileptik ilaç tedavisinde yer alan ilaçlar, en son kullanmakta olduğu ilaçlar olarak ele alınmıştır. Hastalarda en çok kullanılan üç antiepileptik ilacın karbamazepin, levetirasetam ve valproik asit olduğu saptanmıştır.

Çok merkezli bir Avrupa çalışmasında epilepsi hastalarının %88'inin aldıkları antiepileptik ilaçla ilgili en az bir yan etki gördüğü ve bu durumun hastaların üçte birinde antiepileptik ilaç değişimine yol açtığı bildirilmiştir [114]. Hepatotoksisite ve hematolojik toksisite gelişimi de hastalarda görülen antiepileptik ilaçla ilişkili yan etkilerdendir. Karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme (ALT, AST ve GGT'de iki ila üç kat artış) valproik asit tedavisinin yaygın doza bağlı yan etkilerindendir. Nadiren de lamotrijinle tedaviye başladıktan kısa süre sonra antiepileptik ilaç ilişkili hipersensitivite sendromunun bir belirtisi olarak karaciğer enzimlerinde artış görülebilmektedir [115]. Aplastik anemi, antiepileptik tedavinin en korkulan hematolojik komplikasyonlarından biridir. Aplastik aneminin felbamate kullanımında daha sık görüldüğü bilinmekte, karşılaştırmalı bakıldığında karbamazepin ilişkili insidansın bir milyon kullanıcıda 5 ila 20 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir [116]. Ayrıca karbamazepin, fenitoin ile birlikte agranülositoz gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalarda, lökosit sayısında hafif azalma sık görülür ve bu etki genellikle doza bağlıdır. Benzer şekilde valproik asit tedavisi altındaki hastalarda trombositopeni yaygın olarak görülmektedir [115]. Çalışmamıza alınan hastaların poliklinik kontrollerinde en son istenmiş olan hemogram ve biyokimya tetkiklerindeki RBC, WBC, LYMPH, PLT, AST, ALT, CRP değerlerine bakılmış; antiepileptik ilaç kullanımı ilişkili anlamlı patoloji saptanmamıştır.

Antiepileptik ilaçlarla uzun süreli tedavinin vitamin D eksikliğine neden olarak fraktür ve osteoporoz gelişimi açısından yüksek riskli durum oluşturduğu bilinmektedir. Fenitoin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi sitokrom p450 enzim sistemini indükleyen ilaçların vitamin D ve

metabolitlerinin klirensini artırarak, valproik asit gibi enzim inhibitörü ilaçların ise kemik rezorpsiyonunu artırarak kemik yoğunluğunda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir [115], [117]. Çalışmamıza alınan hastaların en son istenmiş kan tetkikleri incelendiğinde vitamin D düzeylerinin literatürü destekler şekilde düşük seviyede olduğu görülmüştür. Fraktür ve osteopeni açısından yüksek risk taşıyan hastalara periyodik kemik sağlığı taraması yapılması ve sitokrom p450 enzim sistemini indükleyen antiepileptik ilaçlar kullanırken bifosfonatlar, kalsiyum ve/veya yüksek dozlarda D vitamini ile supplemanter tedavi verilmesi gerekebilir.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamız COVID-19 pandemisi devam ederken yapılmıştır. Hastaların bulaş riski nedeniyle hastanede kalma süresini uzatmak istememesi, çalışmaya katılmaları halinde sabah 8.00 ve akşam 23.00'te olmak üzere iki ayrı kan örneğinin alınacağını bilginin verilmesi, pandemi döneminin 22.00'den sonra sokağa çıkma kısıtlaması uygulamasının olduğu zaman diliminde çalışmanın yapılması sınırlı sayıda hastanın olduğu küçük bir örnekleme neden olmuştur. Prospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların bir kan örneği için hastaneye gelip, diğeri için gelmemesi ve çalışmadan çekilmek istemesi nedeniyle örnekleme oluşturan hasta sayısında azalma meydana gelmiştir. Çalışmanın az sayıda hasta ile yapılmak zorunda kalınması aura özellikleri, politerapi alan hastalardaki kullanılan ilaç sayısı gibi parametrelerin istatistiksel analizi için yetersizlik oluşturmuştur. Daha fazla sayıda hastanın ve sağlıklı bireyin dahil olduğu randomize kontrollü çalışmalar sonucunda kanıt düzeyi yüksek sonuçlar elde edilebilir.

5.3. SONUÇ

- Çalışmamıza dahil edilen fokal epilepsi hastalarının kortizol düzeyleri ile sağlıklı bireylerin kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.
- Fokal epilepsi hastalarının melatonin düzeyleri sağlıklı bireylerin melatonin düzeylerinden daha düşük bulunmuştur.

- Sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalarla sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol ve melatonin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
- Fokal epilepsi hastalarının uyku kalitesi sağlıklı bireylerin uyku kalitesinden anlamlı düzeyde daha kötüdür.
- Fokal epilepsi hastaları ve sağlıklı bireyler arasında gündüz uykululuk durumu açısından fark görülmemiştir.
- Sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sayısının sağ hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların sayısından anlamlı düzeyde daha fazla olduğu tespit edilmiştir.
- Sağ el dominansı olan hasta sayısının sol el dominansı olan hasta sayısından daha fazla olduğu saptanmış, epileptik odağın yer aldığı lateralize hemisfere göre karşılaştırıldığında sağ ve sol hemisfer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- Fokal epilepsi hastalarında sağlıklı bireylere göre eğitim seviyesi anlamlı düzeyde daha düşük, bekar olma oranı ise anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.
- Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalara göre mental retardasyon oranının daha yüksek, eğitim durumunun daha kötü olduğu görülmüştür.
- Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilk nöbet başlangıç yaşı daha küçük, epilepsi hastalık süresi daha uzun, aylık nöbet sıklığı daha fazla, politerapi alma oranı daha yüksek bulunmuştur.
- Sol hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalarda en uzun nöbetsizlik süresinin, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, sağ hemisfer kaynaklı nöbeti olan hastalara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir.
- Sağ hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalarla sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastalar karşılaştırıldığında etyolojik faktörler, uykuda nöbet varlığı, aura sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

- Hastaların en son istenmiş kan tetkikleri incelendiğinde vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar ve sağlıklı bireyler arasında kortizol düzeyleri arasında fark bulunmaması birçok faktörün kortizol seviyesine farklı şekillerde etki edebilecek olmasından kaynaklanmış olabilir. Kontrol grubunda sağlık çalışanlarının olması, çalışmanın COVID19 pandemi döneminde yapılmış olması ve kullanılan antiepileptik ilaçların kortizol düzeyi ile korelasyon göstermesi kortizol düzeyinde değişikliklere neden olmuş olabilir.

Hastalarda melatonin düzeylerinin düşük ve uyku kalitesinin kötü olması nedeniyle fokal epilepsi hastalarında HPA aksının bozulduğu söylenebilir. Nitelikli uyku eğitimi verilmesinin ve tedavide melatonin kullanılmasının, HPA aksı üzerine düzenleyici etki ederek nöbet kontrolünü sağlamada yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Sağ ve sol serebral hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların kortizol ve melatonin düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasından yola çıkılarak parsiyel epilepsili hastalarda epileptik odağın yer aldığı hemisfere göre, HPA aks fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik görülmediği yönünde çıkarım yapılabilir.

Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların ilk nöbet başlangıç yaşının daha küçük, epilepsi süresinin daha uzun, aylık nöbet sıklığının daha fazla ve politerapi alma oranının daha yüksek olması sebebiyle sol hemisferin daha epileptojen olduğu ve antiepileptiklere daha dirençli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, sol hemisfer kaynaklı nöbetleri olan hastaların, epilepsi cerrahisine daha öncelikli yönlendirilebileceğini düşündürmektedir. Hastalar arasında etyolojik faktörler açısından anlamlı fark olmaması, sol hemisferin epileptogeneze daha duyarlı olmasına yapısal veya nörokimyasal zeminde bir farklılığın neden olabileceğini düşündürmektedir.

Sol hemisfer kaynaklı epileptik nöbetleri olan hastaların mental retardasyon derecesinin daha ileri ve eğitim durumlarının daha kötü olması, hastalar için erken yaşta özel eğitim alınmasına yönelik bir program yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O'Brien, and J. W. Sander, "Epilepsy in adults," *Lancet*, vol. 393, no. 10172, pp. 689–701, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
2. K. O. Nakken, M. H. Solaas, M. J. Kjeldsen, M. L. Friis, J. M. Pellock, and L. A. Corey, "Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report?," *Epilepsy Behav.*, vol. 6, no. 1, pp. 85–89, 2005, doi: 10.1016/j.yebeh.2004.11.003.
3. I. Cano-López and E. González-Bono, "Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: A systematic review," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 103, no. May, pp. 216–229, 2019, doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.023.
4. A. Zobel *et al.*, "Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 254, no. 5, pp. 303–311, 2004, doi: 10.1007/s00406-004-0499-9.
5. J. M. den Heijer *et al.*, "The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress-sensitive epilepsy," *Epilepsia*, vol. 59, no. 1, pp. 179–189, 2018, doi: 10.1111/epi.13947.
6. E. Van Cauter, M. Balbo, and R. Leproult, "Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity," *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2010, 2010, doi: 10.1155/2010/759234.
7. S. Vishnoi, S. Raisuddin, and S. Parvez, "Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy: Modulatory role of melatonin," *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, vol. 35, no. 4, pp. 365–374, 2016, doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399.
8. J. Mareš, P. Stopka, K. Nohejlová, and R. Rokyta, "Oxidative stress induced by epileptic seizure and its attenuation by melatonin," *Physiol. Res.*, vol. 62, no. SUPPL 1, 2013, doi:

- 10.33549/physiolres.932576.
9. L. Zhang, H. Q. Zhang, X. Y. Liang, H. F. Zhang, T. Zhang, and F. E. Liu, "Melatonin ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation in rats: Role of oxidative stress, BDNF and CaMKII," *Behav. Brain Res.*, vol. 256, pp. 72–81, 2013, doi: 10.1016/j.bbr.2013.07.051.
 10. R. S. Fisher *et al.*, "ILAE OFFICIAL REPORT A practical clinical definition of epilepsy," pp. 475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
 11. K. M. Aaberg *et al.*, "Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study," *Pediatrics*, vol. 139, no. 5, 2017, doi: 10.1542/peds.2016-3908.
 12. E. Beghi and G. Giussani, "Aging and the Epidemiology of Epilepsy," *Neuroepidemiology*, pp. 216–223, 2018, doi: 10.1159/000493484.
 13. K. M. Fiest *et al.*, " and Department of Psychiatry, Mathison Centre for Mental Health," *Neurology*, no. 88, pp. 296–303, 2017.
 14. G. Koç, "Epilepsy and Military Service," *J. Turkish Epilepsi Soc.*, vol. 23, no. 3, pp. 91–96, 2017, doi: 10.14744/epilepsi.2017.61687.
 15. S. K. Velioglu, M. Bakirdemir, G. Can, and M. Topbas, "Prevalence of epilepsy in northeast Turkey," *Epileptic Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 22–37, 2010, doi: 10.1684/epd.2010.0298.
 16. I. E. Scheffer *et al.*, "ILAE POSITION PAPER ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," pp. 512–521, 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
 17. S. D. Shorvon, "The etiologic classification of epilepsy," vol. 52, no. 6, pp. 1052–1057, 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x.
 18. S. Epilepsie and I. Nederland, "Neuropathology of epilepsy," vol. 145, no. 1, 2017, doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00015-8.
 19. A. Brunklaus *et al.*, "The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis

- in infantile-onset epilepsy,” 2012, doi: 10.1111/dmcn.12030.
20. N. Review, W. Febrile, and S. Plus, “Translational Research in Epilepsy Genetics,” vol. 66, no. 1, pp. 21–26, 2016.
21. A. Vezzani *et al.*, *HHS Public Access*, vol. 131, no. 2. 2017.
22. E. Lancaster and J. Dalmau, “associated disorders and antibody testing,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 7, pp. 380–390, 2012, doi: 10.1038/nrneurol.2012.99.
23. E. P. Company, “Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures,” pp. 102–112, 1970.
24. K. Penry, “Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures,” 1981.
25. I. League and A. Epilepsy, “Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes,” vol. 26, no. 3, 1985.
26. M. M. Pamplona *et al.*, “Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes,” vol. 30, no. 389, 1989.
27. J. J. Falco-walter, I. E. Sche, and R. S. Fisher, “The new de fi nition and classi fi cation of seizures and epilepsy,” vol. 139, no. November 2017, pp. 73–79, 2018, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
28. C. T. Skidmore, “Adult focal epilepsies,” *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 22, no. February, pp. 94–115, 2016, doi: 10.1212/CON.0000000000000290.
29. M. Rosa and Q. Pascual, “Temporal Lobe Epilepsy : Clinical Semiology and Neurophysiological Studies,” pp. 416–423, 2007, doi: 10.1053/j.sult.2007.09.004.
30. B. B. Nermin Grkem Ŗirin, Nerses Bebek, “İTF Nöroloji E-Kitap,” 2020.
31. W. O. Tatum, “Mesial temporal lobe epilepsy,” *J. Clin. Neurophysiol.*,

- vol. 29, no. 5, pp. 356–365, 2012, doi: 10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7.
32. E. J. Williamson PD, “Anatomic classification of focal epilepsies. In Engel J, Pedley TA (Eds) *Epilepsy a comprehensive textbook*, 2nd edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,” pp. 2465–2477, 2008.
33. R. Michelucci, E. Pasini, and C. Nobile, “Lateral temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features,” *Epilepsia*, vol. 50, no. SUPPL. 5, pp. 52–54, 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02122.x.
34. P. Beleza and J. Pinho, “Frontal lobe epilepsy,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 5, pp. 593–600, 2011, doi: 10.1016/j.jocn.2010.08.018.
35. D. Bradley, “BRADLEY and DAROFF’S NEUROLOGY in Clinical Practice, Eight edition.”
36. J. E. Adcock and C. P. Panayiotopoulos, “Occipital Lobe Seizures and Epilepsies,” vol. 29, no. 5, pp. 397–407, 2012.
37. V. Salanova, *Parietal lobe epilepsy*, 1st ed., vol. 151. Elsevier B.V., 2018.
38. G. P. Chrousos, D. E. Branch, and H. Development, “CLINICAL REVIEW 104 Adrenocorticotropin (ACTH) - and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex : Neural and,” vol. 84, no. 5, 2014.
39. J. P. Herman, J. M. Mcklveen, S. Ghosal, B. Kopp, and A. Wulsin, “Regulation of the Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical Stress Response,” vol. 6, no. April, pp. 603–621, 2016, doi: 10.1002/cphy.c150015.
40. H. K. Ghayee and R. J. Auchus, “Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis,” pp. 289–300, 2007, doi: 10.1007/s11154-007-9052-2.
41. D. Lanoix and P. Plusquellec, “Adverse effects of pollution on mental

- health : the stress hypothesis Adverse effects of pollution on mental health : the stress hypothesis,” no. April, 2014, doi: 10.13172/2053-2636-1-1-572.
42. S. PM, “The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition, Saunders, Philadelphia,,” pp. 491–551, 2003.
43. T. J. Aron DC, Findling JW AD, “Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan’s Basic and Clinical Endocrinology. 8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.,USA,,” pp. 346–395, 2007.
44. G. A. Clark AJL, “Adrenal insufficiency. In: DeGroot LJ, Jameson JL. (eds), Endocrinology. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia,,” pp. 2343–2351, 2006.
45. J. M. Shneerson, “Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders.(Second Edition),” no. 1–22, pp. 229–262, 2005.
46. E. Murillo-rodríguez, O. Arias-carrión, A. Zavala-garcía, A. Sarro-ramírez, S. Huitrón-reséndiz, and G. Arankowsky-sandoval, “Basic Sleep Mechanisms : An Integrative Review,” no. 999, pp. 38–54, 2012.
47. S. N. Y. İbrahim Bora, *EEG Atlası*. 2020.
48. M. A. Grandner, “HHS Public Access: Sleep, Health, and Society,” *Sleep Med. Clin.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–22, 2017, doi: 10.1016/j.jsmc.2016.10.012.Sleep.
49. R. HP, “Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee,” *Sleep*, no. 2, pp. 1–137, 1979.
50. M. J. Sateia, “International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications,” *Chest*, vol. 146, no. 5, pp. 1387–1394, 2014, doi: 10.1378/chest.14-0970.
51. F. Gaspar and J. Cipolla-neto, “A brief review about melatonin , a

- pineal hormone,” 2018, doi: 10.20945/2359-39970000000066.
52. J. H. Cho, S. Bhutani, C. H. Kim, and M. R. Irwin, “Brain Behavior and Immunity Anti-inflammatory effects of melatonin : A systematic review and meta-analysis of clinical trials,” *Brain Behav. Immun.*, vol. 93, no. September 2020, pp. 245–253, 2021, doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.034.
53. A. Carrillo-vico, P. J. Lardone, and N. Álvarez-sánchez, “Melatonin : Buffering the Immune System,” pp. 8638–8683, 2013, doi: 10.3390/ijms14048638.
54. W. Z. Bazil, Carl W. Douglas Short, David Crispin, “Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures,” *Physiol. Behav.*, vol. 55, pp. 1746–1748, 2000.
55. L. Kataria and B. V Vaughn, “S l e e p a n d Ep i l e p s y,” *Clin. Sleep Med.*, 2015, doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
56. S. V Jain and S. V Kothare, “Sleep and Epilepsy,” *Semin. Pediatr. Neurol.*, pp. 1–7, 2015, doi: 10.1016/j.spen.2015.03.005.
57. S. Bandyopadhyay, “Sleep and Epilepsy : A Complex Interplay,” no. December, pp. 453–457, 2017.
58. C. W. Bazil, “Epilepsy and sleep disturbance,” *Epilepsy Behav.*, vol. 4, no. SUPPL. 2, pp. 39–45, 2003, doi: 10.1016/j.yebeh.2003.07.005.
59. R. Manni and M. Terzaghi, “Comorbidity between epilepsy and sleep disorders,” *Epilepsy Res.*, vol. 90, no. 3, pp. 171–177, 2010, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006.
60. E. G. A. van Golde, T. Gutter, and A. W. de Weerd, “Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment,” *Sleep Med. Rev.*, vol. 15, no. 6, pp. 357–368, 2011, doi: 10.1016/j.smr.2011.01.002.
61. A. S. Giorelli, P. Passos, T. Carnaval, and M. da M. Gomes, “Excessive

- Daytime Sleepiness and Epilepsy: A Systematic Review,” *Epilepsy Res. Treat.*, vol. 2013, pp. 1–9, 2013, doi: 10.1155/2013/629469.
62. S. A. Lee, Y. J. No, K. D. Jo, J. H. Kwon, J. Y. Kim, and D. J. Shin, “Factors contributing to excessive daytime sleepiness in Korean adults with epilepsy: A sleep questionnaire-based study,” *Epilepsy Behav.*, vol. 90, pp. 61–65, 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.007.
63. P. J. O. M. Macêdo, P. S. de Oliveira, N. Foldvary-Schaefer, and M. da M. Gomes, “Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors,” *Epilepsy Res.*, vol. 135, pp. 158–167, 2017, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.014.
64. D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, and D. J. Kupfer, “Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.” 1989.
65. K. H. Ağargün MY, “Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi,” *TPD*, vol. 7, no. 2, pp. 107–115, 1996.
66. M. W. Johns, “Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale,” *Sleep*, vol. 15, no. 4. pp. 376–381, 1992, doi: 10.1093/sleep/15.4.376.
67. B. Izci, S. Ardic, H. Firat, A. Sahin, M. Altinors, and I. Karacan, “Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale,” *Sleep Breath.*, vol. 12, no. 2, pp. 161–168, 2008, doi: 10.1007/s11325-007-0145-7.
68. N. T. Sawyer and A. Escayg, “Stress and epilepsy: Multiple models, multiple outcomes,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 27, no. 6, pp. 445–452, 2010, doi: 10.1097/WNP.0b013e3181fe0573.
69. Z. Tunca *et al.*, “Reevaluation of serum cortisol in conversion disorder with seizure (pseudoseizure) [1],” *Psychosomatics*, vol. 41, no. 2, pp. 152–153, 2000, doi: 10.1176/appi.psy.41.2.152.

70. K. K. O'Toole, A. Hooper, S. Wakefield, and J. Maguire, "Seizure-induced disinhibition of the HPA axis increases seizure susceptibility," *Epilepsy Res.*, vol. 108, no. 1, pp. 29–43, 2014, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.10.013.
71. J. Sarkar, S. Wakefield, G. MacKenzie, S. J. Moss, and J. Maguire, "Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: Role of neurosteroid-sensitive GABA A receptors," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 50, pp. 18198–18210, 2011, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2560-11.2011.
72. B. G. Gunn and T. Z. Baram, "Stress and Seizures : Space , Time and Hippocampal Circuits," *Trends Neurosci.*, vol. 40, no. 11, pp. 667–679, 2017, doi: 10.1016/j.tins.2017.08.004.
73. R. Jankord and J. P. Herman, "Limbic Regulation of Function during Acute and Chronic Stress," vol. 73, pp. 64–73, 2008, doi: 10.1196/annals.1410.012.
74. G. Luef and M. Rauchenzauner, "Epilepsy & Behavior Epilepsy and hormones : A critical review," *Epilepsy Behav.*, vol. 15, no. 1, pp. 73–77, 2009, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.022.
75. O. M. Lateef and M. O. Akintubosun, "Sleep and Reproductive Health," vol. 18, no. 1, pp. 1–11, 2020.
76. R. Konakchieva, Y. Mitev, O. Fx, and V. K. Patchev, "Chronic melatonin treatment and the hypothalamo-pituitary- adrenal axis in the rat : Attenuation of the secretory response to stress and effects on hypothalamic neuropeptide content and release," pp. 587–596, 1997.
77. O. F. X. Almeida and V. K. Patchev, "Chronic Melatonin Treatment Counteracts Glucocorticoid-Induced Dysregulation of the Hypothalamic- Pituitary-Adrenal Axis in the Rat," pp. 171–180, 1998.
78. Y. Si, L. Wang, J. Lan, H. Li, and T. Guo, "Lilium davidii extract alleviates p - chlorophenylalanine - induced insomnia in rats through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters ,

- melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis,” *Pharm. Biol.*, vol. 58, no. 1, pp. 915–924, 2020, doi: 10.1080/13880209.2020.1812674.
79. H. Schmidt, A. Lerchl, G. Kurlemann, and W. Wittkowski, “Melatonin in Epilepsy : First Results of Replacement Therapy,” pp. 105–110, 1999.
80. S. Khan, M. Khurana, P. Vyas, and D. Vohora, “The role of melatonin and its analogues in epilepsy,” vol. 32, no. 1, pp. 49–67, 2021.
81. J. P. Abcdef, R. D. Bde, E. J. Def, and E. M. Ef, “Melatonin and childhood refractory epilepsy – a pilot study,” vol. 16, no. 9, pp. 389–396, 2010.
82. V. Ismayilova, A. U. Demir, and F. I. Tezer, “Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence,” *Epilepsy Res.*, vol. 115, pp. 119–125, 2015, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.009.
83. L. Xu, D. Guo, Y. yan Liu, D. dan Qiao, J. yi Ye, and R. Xue, “Juvenile myoclonic epilepsy and sleep,” *Epilepsy Behav.*, vol. 80, pp. 326–330, 2018, doi: 10.1016/j.yebeh.2017.11.008.
84. A. E. Çilliler and B. Güven, “Sleep quality and related clinical features in patients with epilepsy: A preliminary report,” *Epilepsy Behav.*, vol. 102, 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106661.
85. Y. Shen *et al.*, “Subjective sleep disturbance in Chinese adults with epilepsy: Associations with affective symptoms,” *Epilepsy Res.*, vol. 135, no. 210, pp. 150–157, 2017, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.014.
86. G. Ettorre and V. Pellicani, “Preventing Shift Work Disorder in Shift Health-care Workers,” *Saf. Health Work*, vol. 11, no. 2, pp. 244–247, 2020, doi: 10.1016/j.shaw.2020.03.007.
87. H. Park, S. Lee, and S. Lee, “Factor Analysis of the Insomnia Severity

- Index and Epworth Sleepiness Scale in Shift Workers,” vol. 34, no. 50, pp. 1–11, 2019.
88. B. A. M. Pack, “Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies,” no. April, pp. 306–321, 2019.
89. B. Mechanisms, “Cerebral Lateralization Biological Mechanisms , Associations , and Pathology : I . A Hypothesis and a Program for Research,” 2013.
90. S. D. Glick, D. A. Ross, and L. B. Hough, “Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain,” *Brain Res.*, vol. 234, no. 1, pp. 53–63, 1982, doi: 10.1016/0006-8993(82)90472-3.
91. D. Labar, L. Dilone, G. Solomon, and C. Harden, “Epileptogenesis: Left of right hemisphere dominance? Preliminary findings in a hospital-based population,” *Seizure*, vol. 10, no. 8, pp. 570–572, 2001, doi: 10.1053/seiz.2001.0565.
92. M. E. Renter, “Cerebral Asymmetry : A Quantitative , Multifactorial , and Plastic Brain Phenotype,” vol. 15, no. 3, pp. 401–413, 2012, doi: 10.1017/thg.2012.13.
93. V. Oertel-knöchel and D. E. J. Linden, “Neuroscientist Cerebral Asymmetry in Schizophrenia,” no. April 2011, 2014, doi: 10.1177/1073858410386493.
94. A. C. Dean, G. Solomon, C. Harden, G. Papakostas, and D. R. Labar, “Left Hemispheric Dominance of Epileptiform Discharges,” vol. 38, no. 4, pp. 503–505, 1997.
95. S. Currie, K. W. G. Heathfield, R. A. Henson, and D. F. Scott, “THE term temporal lobe epilepsy (T . L . E .) may be used to describe attacks with features of known temporal lobe origin such as special sensory hallucinations and disturbance of awareness , memory and behaviour (De Jong , 1957). In addition the term ,” pp. 173–190, 1971.

96. D. F. Scott, "Left and right cerebral hemisphere differences in the occurrence of epilepsy," pp. 189–192, 1985.
97. I. Dole *et al.*, "Epilepsy & Behavior Atypical handedness in mesial temporal lobe epilepsy," vol. 72, pp. 78–81, 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.034.
98. C. Reilly and B. G. R. Neville, "Academic achievement in children with epilepsy : A review," *Epilepsy Res.*, vol. 97, no. 1–2, pp. 112–123, 2011, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.07.017.
99. S. W. Wo, L. C. Ong, W. Y. Low, and P. S. M. Lai, "The impact of epilepsy on academic achievement in children with normal intelligence and without major comorbidities : A systematic review," vol. 136, no. May, pp. 35–45, 2017, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.009.
100. P. S. Fastenau, D. W. Dunn, and J. K. Austin, "Proportion Exceeding Psychometric Criteria for Learning Disability and Associated Risk Factors," pp. 195–207, 2008.
101. A. Souza, L. Corre, and R. B. Pereira, "Marital status of patients with epilepsy : Factors and quality of life," vol. 27, pp. 66–70, 2015, doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.028.
102. H. Riasi, A. R. Sanati, and K. Ghaemi, "The stigma of epilepsy and its effects on marital status," pp. 1–6, 2015.
103. C. W. Mcgrother, S. Bhaumik, C. F. Thorp, A. Hauck, D. Branford, and J. M. Watson, "Epilepsy in adults with intellectual disabilities : Prevalence , associations and service implications," 2006, doi: 10.1016/j.seizure.2006.04.002.
104. J. Sussova, "HEMIPARETIC FORMS O F CEREBRAL O EPILEPSY AND PALSY IN RELATION T M E NTAL RETARDATI O N," 1986.
105. E. Strauss *et al.*, "Differential rates of age of seizure onset between sexes and between hemispheres ?," no. 1997, pp. 428–434, 2019.

106. E. Kaufmann, "Hemispheric Differences in the Duration of Focal Onset Seizures," pp. 0–2, doi: 10.1111/ane.13356.
107. N. Foldvary-schaefer and K. Unnwongse, "Epilepsy & Behavior Localizing and lateralizing features of auras and seizures," *Epilepsy Behav.*, vol. 20, no. 2, pp. 160–166, 2011, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.08.034.
108. L. Li, H. Huang, Y. Jia, Y. Wang, and Z. Huang, "Epilepsy & Behavior The localizing and lateralizing value of palpitation aura in patients with focal epilepsy," *Epilepsy Behav.*, vol. 97, pp. 291–295, 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.002.
109. A. A. Asadi-pooya and M. Farazdaghi, "Seizure : European Journal of Epilepsy Aura : epilepsy vs . functional (psychogenic) seizures," *Seizure Eur. J. Epilepsy*, vol. 88, no. March, pp. 53–55, 2021, doi: 10.1016/j.seizure.2021.03.026.
110. Y. Varatharajah *et al.*, "BRAIN COMMUNICATIONS Characterizing the electrophysiological abnormalities in visually reviewed normal EEGs of drug-resistant focal epilepsy patients," pp. 1–17, 2021, doi: 10.1093/braincomms/fcab102.
111. X. He, D. Liu, Z. Yang, J. Zhang, S. Li, and Z. Yang, "Side of Lesions Predicts Surgical Outcomes in Patients With Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Secondary to Focal Cortical Dysplasia Type IIIa," vol. 11, no. December, pp. 6–12, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.580221.
112. J. Byun, D. Wook, K. Tae, K. Ik, S. Lee, and J. Seo, "Epilepsy & Behavior Treatment of epilepsy in adults : Expert opinion in South Korea," *Epilepsy Behav.*, vol. 105, p. 106942, 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106942.
113. A. Iyer and A. Marson, "Pharmacotherapy of focal epilepsy," pp. 1543–1551, 2014.
114. G. A. Baker, A. Jacoby, and D. Buck, "Quality of Life of People with Epilepsy : A European Study," vol. 38, no. 3, pp. 353–362, 1997.

115. R. Toledano and A. Gil-nagel, “Adverse Effects of Antiepileptic Drugs,” vol. 1, no. 212, pp. 317–327, 2008, doi: 10.1055/s-2008-1079336.
116. J. M. Pellock, E. Faught, I. E. Leppik, S. Shinnar, and M. L. Zupanc, “Felbamate : Consensus of current clinical experience,” vol. 71, pp. 89–101, 2006, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2006.06.020.
117. O. Contribution, “Antiepileptic Drug–Induced Bone Loss in Young Male Patients Who Have Seizures,” vol. 59, no. May 2002, 2015.



Ek-1: KATILIMCILAR İÇİN BİLGİ ve OLUR FORMU

Proje yürütücüsü: Doç. Dr. Asuman ORHAN VAROĞLU—Dr. Ayşenur AVARİSLİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın
Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kadıköy-İstanbul.

Proje Başlığı: Parsiyel epilepsi tanılı hastalarda kortizol ve melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi

Proje konusu:

Epilepsi ya da sara, beyin içinde bulunan sinir hücrelerinin olağan dışı bir elektro-kimyasal boşalma yapması sonucu ortaya çıkan nörolojik bozukluktur. Beynin normal faaliyetlerini sürdürmesini sağlayan elektriğin, aşırı ve kontrolsüz yayılımı sonucu oluşur. Dünya'da 50 milyondan fazla insanın epilepsi hastası olduğu düşünülmektedir. Gerçekleşen çoğu epilepsi vakalarının nedenleri tam olarak bilinmemektedir.

Beyinde bir bölgeye sınırlı başlayan nöbetler parsiyel nöbet olarak adlandırılmaktadır. Stres, uyku uyanıklık döngüsü ve bunlara sekonder vücutta meydana gelen biyokimyasal değişiklikler nöbeti tetikleyebildiği gibi tersi de olabilmektedir. Epilepsi hastalarında melatonin ve kortizol düzeylerinin saptanması, uyku-uyanıklık döngü özelliklerinin anlaşılması, tedavi gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Parsiyel epilepsi hastalarında kortizol ve melatonin düzeyleri belirlenecek, mevcut uyku-uyanıklık döngü özellikleri incelenecektir. Çalışmaya katılımınız tamamen isteğinize bağlıdır. Sizden ücret talep edilmeyecektir ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde sizden on mililitre kan örneği alınacaktır. Ek olarak tarafınızca doldurulmak üzere bazı anket formları verilecektir. Yapacağımız araştırmanın size bir risk getirmesi beklenmemektedir. Kan aldırmanın genelde hiçbir zararı olmamasına karşın, nadiren çok az kanama ve morarmaya yol açabilir.

İstediğiniz zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu durumda sizden almış olduğumuz örnek, eğer arzu ederseniz imha edilecektir; yoksa isminiz her zaman gizli tutulmak kaydı ile, başka araştırmalar için de kullanılabilir.

Parsiyel epilepsi hastalarında kortizol ve melatonin düzeylerinin belirlenmesi, uyku-uyanıklık döngü özelliklerinin incelenmesi, hastalığın ileriye dönük tedavi gelişimine katkıda bulunacaktır. Bunun size yararlı olup olmayacağını şimdiden söylemek mümkün değildir ve size bu konuda söz veremeyiz. Araştırmanın ileride başka bireylere yarar sağlaması olasılığı yüksektir. Çalışmaya kan vererek gösterilecek gerekli toplumsal duyarlılık, çalışma açısından büyük önem taşımaktadır.

Benimle ilgili olarak alınan bilginin yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacağı ve isimlerin gizli tutulacağı bana anlatıldı. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun ya da olmasın araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum.

Bu formu imzalamadan önce, çalışmayla ilgili sorularınız varsa lütfen sorun.

Bana anlatılanları ve yukarıda yazılanları anladım. Bu formun bir kopyasını aldım. Bu çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı veya vasisinin imzası:

Ek 2: HASTA TAKİP FORMU

Yaş: Cinsiyet:
Medeni Hali:
Eğitim Durumu:
El dominansı:

Mental Retardasyon:

Hafif ☐ Orta ☐ Ağır ☐

Nöbetlerin başlangıç yaşı:

Nöbet etyolojisi:	<u>Var</u>	<u>Yok</u>	<u>Geçirdiği yaş</u>
Kafa travması	☐	☐	
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu	☐	☐	
Febril konvülziyon öyküsü	☐	☐	

Doğum:

Anne- baba akrabalığı: Var ☐ Yok ☐

-Varsa kaçınıcı derece akrabalık:

Nöbetlerin aurası: Var ☐ Yok ☐

Aura özelliği:

Auranın sıklığı:

Uykuda nöbet sıklığı(aylık):

Uyanıklıkta nöbet sıklığı(aylık):

Kullandığı antiepileptik ilaçlar:

En son çalışılmış	RBC:	WBC:	LYMPH:	PLT:
	AST:	ALT:		
	D Vitamini:			
	C Reaktif Protein Düzeyi:			

Ek 3: PITTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a 30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
b Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
c Tuvalete gittiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
d Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
e Aşırı derecede üşüdünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
f Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
g Kötü rüyalar gördünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
h Ağrı duydunuz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
i Diğer nedenler	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
j Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐ 0 Çok iyi	☐ 1 Oldukça iyi	☐ 2 Oldukça kötü	☐ 3 Çok kötü
------------------------------------	--	---	-------------------------------------
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐ 0 Hiç	☐ 1 Haftada 1'den az	☐ 2 Haftada 1 - 2 kez	☐ 3 Haftada 3'ten çok
--------------------------------	---	--	--
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ 0 Hiç	☐ 1 Haftada 1'den az	☐ 2 Haftada 1 - 2 kez	☐ 3 Haftada 3'ten çok
--------------------------------	---	--	--
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐ 0 Hiç problem oluşturmadı	☐ 1 Bir derecede problem oluşturdu
☐ 2 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐ 3 Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐ 0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐ 1 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ 2 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐ 3 Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada ➔	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a Gürültülü horlama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
b Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
c Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
d Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
e Diğer huzursuzluklarınız:	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Ek- 4: EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

		Hiçbir zaman uykulamam	Nadiren uykularım	Zaman zaman uykularım	Büyük olasılıkla uykularım
1	Oturmuş bir şeyler okurken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
2	Televizyon seyrederken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
5	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
6	Birisiyle oturmuş konuşurken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
7	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
8	İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

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

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____

EK-5:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 26.10.2020		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Parsiyel Epilepsi Tanılı Hastalarda Kortizol ve Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ.DR. ASUMAN ORHAN VAROĞLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	NÖROLOJİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Retrospektif	☐		
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0632	Tarih: 26.10.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.10.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parsiyel Epilepsi Tanılı Hastalarda Kortizol ve Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza: