



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Epİlepsi Hastalarında İnteroseptif Duyu İncelemesi

Dr. Melik GÜRSOY

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2024



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Epİlepsi Hastalarında İnteroseptİf Duyu İncelemesi

Dr. Melik GÜRSOY

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülnihal KUTLU GÜNERGİN

MUĞLA 2024

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Melik GÜRSOY'a ait “Epilepsi Hastalarında İnteroseptif Duyu İncelemesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Gülnihal KUTLU GÜNERGİN

Üye

Prof. Dr. Vedat Semai BEK

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Emrah Emre DEVECİ

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23/03/2023 tarih ve 7/XXI karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlığı yolunda çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ayrıca tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan çok değerli hocam Prof. Dr. Gülnihal KUTLU'ya,

Bilgisinden ve tecrübesinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, tezimde büyük katkıları olan çok değerli hocam Prof. Dr. Semai BEK'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım çok değerli hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Utku CENİKLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Emrah Emre DEVECİ'ye,

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Uzm.Dr. Fatma KÜÇÜK ve Uzm.Dr. Muammer KORKMAZ başta olmak üzere birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm nöroloji uzmanlarına,

Tez sürecimde hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, tezimde büyük emeği olan, akademik konularda çok şey öğrendiğim ve keyifle birlikte çalıştığım Dr. Öğr. Üyesi Serkan AKSU'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Zehra Çapa'ya ve nöroloji ekibimizi oluşturan tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve tıbbi sekreterlere,

Her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim çok kıymetli ailem; annem Güllü GÜRSOY'a, babam Abdurrahman GÜRSOY'a ve ablam Merve GÜRSOY'a,

Kendisini tanıdığım günden bu yana, hayatımın her anında desteğini hissettiğim, müstakbel hayat arkadaşım Esra DALOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Melik Gürsoy, Epilepsi Hastalarında İnteroseptif Duyu İncelemesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Muğla, 2024. İnterosepsiyon, vücut içi sinyallerin algılanması ve işlenmesi anlamına gelen çok yönlü bir kavramdır. Son dönemde interoseptif doğruluk, interoseptif duyarlılık ve interoseptif farkındalık olmak üzere 3 boyutu tanımlanmıştır. Epilepsi ise en yaygın beyin rahatsızlıklarından biri olup dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Psikojenik nonepileptik nöbetler (PNEN), epileptik nöbetlere benzer şekilde motor, duyu, otonom ve/veya bilişsel belirti ve semptomlarda paroksizmal, zaman sınırlı değişikliklerdir ve epileptik nöbetlerden farklı olarak iktal aktiviteden kaynaklanmazlar. Çalışmamızda nöbetleri kontrol altındaki epilepsi hastalarının, dirençli epilepsi hastalarının, PNEN’li hastaların hem epileptik nöbeti hem PNEN’i (PNEN+epilepsi) olan hastaların ve sağlıklı kontrollerin interoseptif doğruluk performansları açısından karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği’ne 27.03.2023-29.02.2024 tarihleri arasında başvuran ve iki farklı epileptolog tarafından kör bir şekilde değerlendirilen hastalar dahil edildi. 46 hasta kontrollü epilepsi grubunda, 38 hasta dirençli epilepsi grubunda, 26 hasta PNEN+epilepsi grubunda, 13 hasta da PNEN grubunda yer aldı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 21 kişiyle birlikte toplam 144 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kalp atışı sayma görevi ile kardiyak interoseptif doğruluk performansları ölçüldü. İnteroseptif doğruluk katsayıları sağlıklı grupta (0,843) kontrollü epilepsi grubuna (0,668), dirençli epilepsi grubuna (0,672), PNEN+epilepsi grubuna (0,575) ve PNEN grubuna (0,582) göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken hasta grupları arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamız bilgilerimize göre epilepsi hastalarında interoseptif doğruluğu inceleyen ilk çalışmadır. Daha kapsamlı ve daha çok hasta içeren benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnterosepsiyon, kontrollü, dirençli, PNEN

ABSTRACT

Melik Gürsoy, Examination of Interoceptive Sensation in Epilepsy Patients, Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Medical Specialty Thesis, Muğla, 2024.

Interoception is a multifaceted concept that refers to the perception and processing of internal body signals. Recently, three dimensions of interoception have been defined: interoceptive accuracy, interoceptive sensibility, and interoceptive awareness. Epilepsy is one of the most common brain disorders, affecting more than 70 million people worldwide. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) are paroxysmal, time-limited changes in motor, sensory, autonomic, and/or cognitive symptoms that resemble epileptic seizures but do not originate from ictal activity. Our study aimed to compare the interoceptive accuracy performances of patients with well-controlled epilepsy, drug-resistant epilepsy, PNES, patients with both PNES and epilepsy (PNES+epilepsy), and healthy controls. The study included patients who applied to the Neurology Clinic of Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine between 27.03.2023 and 29.02.2024 and were evaluated blindly by two different epileptologists. 46 patients were in the controlled epilepsy group, 38 patients were in the drug-resistant epilepsy group, 26 patients were in the PNES+epilepsy group, and 13 patients were in the PNES group. With the inclusion of 21 individuals in the healthy control group, a total of 144 participants were included in the study. Cardiac interoceptive accuracy performances were measured using the heartbeat counting task. Interoceptive accuracy coefficients were found to be significantly higher in the healthy group (0.843) compared to the controlled epilepsy group (0.668), drug-resistant epilepsy group (0.672), PNES+epilepsy group (0.575), and PNES group (0.582), while no significant difference was observed among the patient groups. To our knowledge, our study is the first to examine interoceptive accuracy in epilepsy patients. More comprehensive studies with larger patient cohorts are needed.

Keywords: Interoception, controlled, resistant, PNES

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Sınıflandırma	9
2.1.6. Tedavi	12
2.2. Psikojenik Non Epileptik Nöbetler (PNEN)	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Epidemiyoloji	17
2.2.3. Risk Faktörleri ve Komorbiditeler	17
2.2.4. PNEN Nörobiyolojisi	18
2.2.5. Tanı	19
2.2.6. Tedavi	21
2.3. İnterosepsiyon	23
2.3.1. Tanım	23

2.3.2. İnterosepsiyon Boyutları	24
2.3.3. İnterosepsiyonun Nöroanatomisi	25
2.3.4. İnterosepsiyon ve Klinik	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırma Örneklemi	32
3.2. Veri Toplama Formu	33
3.3. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)	34
3.4. Kalp Atışı Sayma Görevi	34
3.5. İstatistik	34
3.6. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
5.1. Sosyodemografik ve Fiziksel Özelliklerin İnterosepsiyon ile İlişkisi	44
5.2. Hasta Gruplarının İnterosepsiyon ile İlişkisi	47
5.3. Hasta Gruplarına Eşlik Edebilecek Komorbiditeler ve İnterosepsiyon	50
5.4. Kısıtlılıklar	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54
EKLER	
EK 1: İnterosepsiyon Formu	
EK 2: Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9)	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACC: Anterior Singulat Korteks

AIC: Anterior İnsular Korteks

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BN: Bulimia Nervoza

EEG: Elektroensefalografi

HIV: Human Immunodeficiency Virus

ILAE: International League Against Epilepsy

MÖ: Milattan Önce

MR: Manyetik Rezonans

MS: Milattan Sonra

NÖİ: Nöbet Önleyici İlaç

OSB: Otizm Spektrum Bozuklukları

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 (Hasta Sağlık Anketi-9)

PNEN: Psikojenik Nonpileptik Nöbetler

SEEG: Stereoelektroensefalografi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Çocuklarda etiyolojik dağılım	8
Şekil 2.2. Yetişkinlerde etiyolojik dağılım	8
Şekil 2.3. İnsan İnsula Anatomisi	25
Şekil 2.4. İnteroseptif Bilginin Bir Dizi Kortikal ve Subkortikal Bölgelerden Gelen Duygusal, Bilişsel ve Motivasyonel Sinyallerle Entegrasyonu.	27
Şekil 4.1. Katılımcıların Dağılım Grafiği	36
Şekil 4.2. Katılımcıların Cinsiyet Yönünden Dağılımı	41
Şekil 4.3. Katılımcıların Medyan Yaş Yönünden Dağılımı	41
Şekil 4.4. Katılımcıların Eğitim Süresi Yönünden Dağılımı	42
Şekil 4.5. Katılımcıların VKİ Yönünden Dağılımı	43
Şekil 4.6. Katılımcıların İnteroseptif Doğruluk Katsayıları	43

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflamasının Genişletilmiş Versiyonu	11
Tablo 2.2. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflama Şeması	12
Tablo 2.3. Nöbet Önleyici İlaçların Etki Mekanizmaları	14
Tablo 2.4. Nöbet Önleyici İlaçların Etkinlik Spektrumu	15
Tablo 2.5. Epileptik Nöbetler ile PNEN Arasındaki Farklı Klinik Özellikler	20
Tablo 2.6. PNEN İçin Önerilen Tanısal Kesinlik Düzeylerine Genel Bakış	21
Tablo 4.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.	37
Tablo 4.2. Hasta Alt Grupları ve Sağlıklı Grubun Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.3. Katılımcıların Medyan Hastalık Başlangıç Yaşları ve Hastalık Süreleri	42

1.GİRİŞ

2005 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy - ILAE) tarafından bir epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı ve senkronize nöron aktivitesinin neden olduğu geçici belirtiler veya semptomlar olarak tanımlanırken epilepsi ise, epileptik nöbetler üretme eğiliminde kalıcı bir yatkınlığa sahip olan beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (1). 2014 yılında güncellenen tanımlamada ILAE epilepsinin, şu koşullardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığı olarak düşünülmesini önerdi:

- En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saatten uzun ara ile meydana gelmesi
- Bir tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve sonraki 10 yıl içinde, iki tetiklenmemiş nöbetten sonra genel tekrarlama riskine (en az %60) benzer daha fazla nöbet ihtimali
- Epilepsi sendromu tanısı (1).

Psikojenik nonepileptik nöbetler (PNEN), epileptik nöbetlere benzer şekilde motor, duyu, otonom ve/veya bilişsel belirti ve semptomlarda paroksizmal, zaman sınırlı değişiklikler olarak ortaya çıkar. Psikolojik temelleri ve nedenleri bulunan PNEN, epilepsiden farklı olarak iktal epileptiform aktiviteden kaynaklanmaz (2). ILAE tarafından da epilepsi ile ilişkili 10 temel nöropsikiyatrik sorundan biri olarak tanımlanmıştır (3).

İnterosepsiyon vücut içi sinyallerin algılanması ve işlenmesi anlamına gelen çok yönlü bir kavramdır. İnterosepsiyon, vücut durumunun bütünlüğünün izlenmesine olanak tanır ve dikkat tahsisi, şartların değerlendirilmesi ve planlama eylemleri ile ilişkili sinir sistemleriyle bağlantılıdır (4).

İnterosepsiyona yönelik ilginin artması beyin ve vücut arasında karmaşık bir etkileşimi ortaya çıkaran interoseptif yeteneklerle ilgili birçok çalışmaya yol açtı ve böylece interoseptif doğruluk, interoseptif duyarlılık ve interoseptif farkındalık gibi interosepsiyonun farklı yönlerini temsil eden 3 kavram doğrulandı (5).

İnterosepsiyonun kognitif komponenti olan interoseptif doğruluk, fizyolojik faktörlerle psikolojik belirleyicilere oranla daha fazla ilişkilidir. İnteroseptif doğruluk değişik organ sistemlerinin fizyolojik çıktılarını kapsarken, kardiyak interoseptif doğruluğun genel interoseptif doğruluğu yansıttığı kabul edilir. Bu nedenle kardiyak interoseptif doğruluk en sık çalışılan şeklidir ve Kalp Atışı Sayma Görevi ile pratik bir şekilde değerlendirilebilir (6).

Çalışmamızda nöbetleri kontrol altında olan epilepsi hastalarının, dirençli epilepsi hastalarının, hem epileptik hem nonepileptik psikojen nöbeti olan hastaların ve psikojenik nonepileptik nöbetli hastaların kalp atışı sayma görevi yöntemiyle interoseptif doğruluklarının belirlenmesi ve elde edilen sonuçların sağlıklı gönüllülerle ve hasta alt grupları içerisinde karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

2005 yılında ILAE tarafından bir epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı ve senkronize nöron aktivitesinin neden olduğu geçici belirtiler veya semptomlar olarak tanımlanırken epilepsi ise, epileptik nöbetler üretme eğiliminde kalıcı bir yatkınlığa sahip olan beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (1). 2014 yılında güncellenen tanımlamada ILAE epilepsinin, şu koşullardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığı olarak düşünülmesini önerdi:

- En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saatten uzun ara ile meydana gelmesi
- Bir tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve sonraki 10 yıl içinde, iki tetiklenmemiş nöbetten sonra genel tekrarlama riskine (en az %60) benzer daha fazla nöbet ihtimali
- Epilepsi sendromu tanısı (1).

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi hastalığının tarihsel geçmişi Mezopotamya'da bulunan 4000 yıllık bir Akad tabletine kadar uzanmaktadır; Tabletteki kişi "boynu sola dönmüş, elleri ve ayakları gergin, gözleri sonuna kadar açılmış, ağzından köpükler akan, farkındalığı olmayan" şeklinde tasvir edilmiştir (7).

Bin yıl kadar sonra Geç Babilliler, Sakikku adında bir teşhis kılavuzu yazdılar. Bu kılavuzda bazı nöbet türlerini tanımlamış ve sınıflandırmışlardır. Status epileptikustaki kötü sonuçlar ve diğer nöbet türlerindeki post-iktal durumlar da dahil olmak üzere, nöbet tipine bağlı olarak farklı sonuçları ayrıntılı olarak anlatmışlardır, bu da prognoz açısından bir fikre sahip olduklarını göstermektedir (8).

Eski Mısırlılar tarafından milattan önce (MÖ) 1700'lerde yazılan Edwin Smith Cerrahi Papirüsünde de epilepsiye dair kanıtlar bulunmuştur (9). Papirüs,

birkaç epilepsi vakasını tarif etse de bunlardan biri özellikle ilgi çekicidir. Mısırlılar beynin doğrudan uyarılmasının fizyolojik tepkiyle sonuçlandığı bir vakayı belgelediler. Vaka "Kafasında açık bir yara" bulunan ve yara elle muayene edildiğinde "aşırı derecede titreyen" bir adamı tanımlıyordu (9). Böylelikle Mısırlılar, nöbetlerin kortikal bozulmadan kaynaklanabileceğini kanıtlayarak, nöbetlerin nedeninin ruhlar ve tanrılar olduğuna inanan Mezopotamyalılardan ayrıldılar (8).

Çin'de epilepsiyle ilgili bilinen ilk belge, MÖ 770-221 yılları arasında bir grup hekim tarafından yazılan Sarı İmparator'un İç Hastalıklar Klasifiği, Huang Di Nei Ching'de yer almaktadır. Bu kitapta epilepsi tanımlamaları, sadece jeneralize konvülsif nöbetlerle sınırlıydı. Yine milattan sonra (MS) 610 yılında Cao Yuan Fang'ın epilepsiyi ilk kez sınıflandırdığı ve kategorize ettiği düşünülüyordu. Ayrıca epilepsi tedavisinde şifalı bitkiler, masaj ve akupunkturdan oluşan Yin Yang Wu Xing'in geleneksel prensiplerinin kullanıldığından da bahsedilmektedir (10).

MÖ 5. Yüzyılda Hipokrat, Kutsal Hastalık olarak nitelenen epilepsinin diğer hastalıklardan daha kutsal olmadığına, benzersiz ve açıklanamaz karakteristik görünümü nedeniyle "kutsal" olarak adlandırıldığına inanıyordu. Epilepsinin diğer hastalıklar gibi tedavi edilebileceğini, ancak kronik hale geldiğinde artık tedavi edilemeyeceğini öne süren Hipokrat aynı zamanda travma sonrası epilepsi kavramını ilk ortaya atanlardan biriydi; baş travmalarını gözlemleyerek, her zaman baş yarasının karşı tarafında olan kasılmaları gözlemlemiştir (9).

Hipokrat, epilepsiyi beyne bağlayan ve bulaşıcı olmaktan çok kalıtsal olduğunu öne süren ilk kişilerden de biriydi. Klinik görünümünü auralı tek taraflı motor belirtiler olarak tanımladı (9). Toplumun epilepsiye karşı tepki vermesini, toplumun bu hastalık etrafında inşa ettiği ilahi korkunun bir sonucu olarak nitelendiren Hipokrat epilepsinin manevi olmayan bir temelini açıklayan ilk kişilerden biri olsa da ne yazık ki onun hipotezinin sonraki yüzyıllar boyunca doğaüstü inanç üzerinde çok az etkisi oldu (8).

MÖ 4. yüzyılda Aristoteles, epilepsi ve uykunun benzer mekanizmalardan kaynaklandığını öne sürdü. "Uyumak ve Uyanmak Üzerine" adlı çalışmasında, uykunun yiyecek tüketiminden kaynaklanan buharlaşmalardan kaynaklandığını ve bu

buharların daha sonra damarlarda yükselip alçaldığını öne sürdü ve bu hipotezin, epilepsinin bilinç düzeylerini etkilemesine neden olan mekanizma olduğunu öne sürdü. Sonraki yıllarda fikirleri Katolik Kilisesi tarafından da kabul edildi, bilim camiasını yüzyıllarca etkiledi hatta Galen bile eserlerinde Aristoteles'in buharlarla ilgili düşüncelerine yer vermiştir (8).

Hipokrat tarafından ortaya atılan epilepsinin bir beyin hastalığı olduğu yönündeki düşüncesi nihayet Avrupa'da 17. yüzyıldan itibaren ilgi görmeye başladı ve milenyum boyunca devam etti(8). İsviçreli doktor Samuel Tissot 1770 yılında "Traité de l'épilepsie" adlı eseri, on yıl sonra da "Traite des Nerfs et du leurs Maladies" başlıklı dört ciltlik eseri yayınladı (11).

İskoçyalı doktor William Cullen (1710-1790), nöbetlerin doğası gereği bilinç kaybıyla sonuçlanmasının gerekmediğini belirtmiştir (8). Aynı dönemde Fransız doktor Maisonneuve (1745-1826) epilepsi hastalarının hastaneye yatırılmasının gerekliliğini vurguladı (12).

1849 yılında Dr. Robert Bentley Todd, beynin elektriksel kuvvet yoluyla çalıştığı fikrini ortaya atarak beyindeki elektriksel deşarjların nöbetlere sebep olabileceğini öne sürmüştü ve sonrasında Michael Faraday'ın tavşanlar üzerindeki manyetoelektrik rotasyon makinesini kullanarak hipotezini doğrulamıştır (8).

John Hughlings Jackson (1835-1911), epileptolojinin bilimsel temelini atmış, nöbetlere neden olabilecek lezyonların lokalizasyonunu araştırmış, bilimsel bulgularının zirve noktası olan "Study of Convulsion" adlı etkili metni yayınlamıştır. 80 yıl kadar sonra Hans Berger, kasılmaların beyindeki anormal elektriksel aktivitenin sonucu olduğunu doğrulayan insan elektroensefalogramını icat etmiştir (8).

1935 yılında, William Lenox, nöbet sırasında hastalarda beyin kan akımında bir değişiklik olmadığını göstererek, epilepsi için yaygın olan vasküler etiyoloji inancını sona erdirdi. Ayrıca, nöbetlerde konvülsiyon öncesi anormal elektriksel değişiklikleri belgeledi ve bunu epilepsi için yeni etiyoloji olarak önerdi (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapında en az 65 milyon insanın epilepsiyle yaşadığı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yıllık epilepsi insidansının yaklaşık 50/100.000, prevalansının ise yaklaşık 700/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu oranlar düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksektir (13).

Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönem, ilk 1 yaş ve 60 yaş sonrasıdır (14). Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkin dönemde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci en sık rastlanan nörolojik hastalıktır. Erkek cinsiyette insidans ve prevalans daha yüksektir (14).

2.1.4. Etiyoloji

2017 yılında ILAE, epilepsiye etiyolojik açıdan yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyen olmak üzere 6 gruba ayırmıştır (15).

-Yapısal Etiyoloji; Nörogörüntülemelerde görülebilen yapısal anormalliklere bağlı epilepsi oluşumudur. Edinilmiş olarak inme, travma, enfeksiyon vb sebepler, genetik olarak da kortikal gelişimdeki birçok malformasyon örnek gösterilebilir (15).

Bazı epilepsi tiplerinin yapısal etyoloji ile güçlü ilişkileri vardır. Bunlara örnek olarak hipokampal skleroz ile birlikte nispeten sık görülen mezial temporal lob nöbetleri, hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi verilebilir. Bu ilişkinin bilinmesi, hasta görüntülemesinin yapısal anormallik yönünden dikkatle değerlendirilmesinin sağlanması açısından önemlidir. Bu da medikal tedavinin başarısız olma durumunda epilepsi cerrahisinin düşünülmesi gerekliliğini vurgular(15).

Yapısal anormallik sebebi genetik, edinilmiş veya her ikisi de olabilir. Edinilmiş sebeplere hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve inme örnek verilebilir. Polimikrogiri GPR56 gen mutasyonuna sekonder olabileceği gibi, intrauterin sitomegalovirus enfeksiyonuna sekonder de gelişebilir. Yapısal etyolojinin hamartin ve tüberini kodlayan TSC1 ve TSC2 gen mutasyonlarına bağlı tuberoz

skleroz kompleksi gibi iyi tanımlanmış bir genetik temeli varsa hem yapısal hem genetik etyoloji terimi kullanılabilir (15).

-Genetik Etiyoloji; Bilinen veya tahmin edilen genetik mutasyonun doğrudan sonucu olarak gelişen nöbetlerin ana semptom olduğu hastalıkları ifade eder (15). Epilepsilerin genetik etiyoloji ile ilişkilendirildiği durumlar oldukça çeşitlidir ve çoğu zaman temel genler hala bilinmemektedir. Otozomal dominant geçiş gösteren Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lobe Epilepsi Sendromu ve yine olguların %80'inden fazlasında SCN1A patojenik varyantı saptanan Dravet sendromu örnek gösterilebilir (15).

-Enfeksiyöz Etiyoloji; Dünya çapında en yaygın etiyolojidir (16). Bilinen enfeksiyonun doğrudan sonucu olarak gelişen nöbetlerin ana semptom olduğu hastalıkları ifade eder. Dünyada yaygın örnekler arasında nörosistiserkoz, tüberküloz, human immunodeficiency virus (HIV), serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz, Zika virüsü, sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlar yer alır (15). Enfeksiyöz etiyoloji, menenjit veya ensefalit gibi akut enfeksiyon ortamında meydana gelen nöbetlerden ziyade epilepsili bir hastayı ifade eder ancak akut enfeksiyon sonrasında nöbetlere yol açan viral ensefalit gibi epilepsinin post enfeksiyöz gelişimini de ifade edebilir (15).

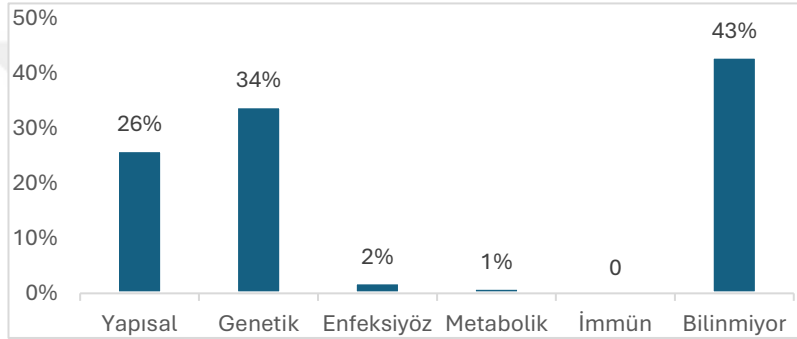
.-Metabolik Etiyoloji; Bilinen veya tahmin edilen metabolik bozukluğun doğrudan sonucu olarak gelişen nöbetlerin ana belirti olduğu hastalıkları ifade eder (15). Örnek olarak; porfîria, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler verilebilir. Çoğu durumda metabolik bozuklukların genetik bir temele sahip olması muhtemel olsa da serebral folat eksikliği gibi bazıları edinilmiş de olabilir. Epilepsinin spesifik metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilere yönelim ve olası zihinsel bozulmanın önlenmesi nedeniyle çok önemlidir (15).

-İmmün Etiyoloji; İmmün bozukluğun doğrudan sonucu olarak gelişen nöbetlerin ana semptom olduğu hastalıkları ifade eder. İmmün etiyoloji, merkezi sinir sisteminde otoimmün aracılı inflamasyon kanıtı bulunduğu durumda kavramsallaştırılabilir. Tedavide kullanılan hedefe yönelik immünoterapilerin sonuçları düşünüldüğünde, ayrı bir grubu hak etmektedir (15). Antikor testlerine

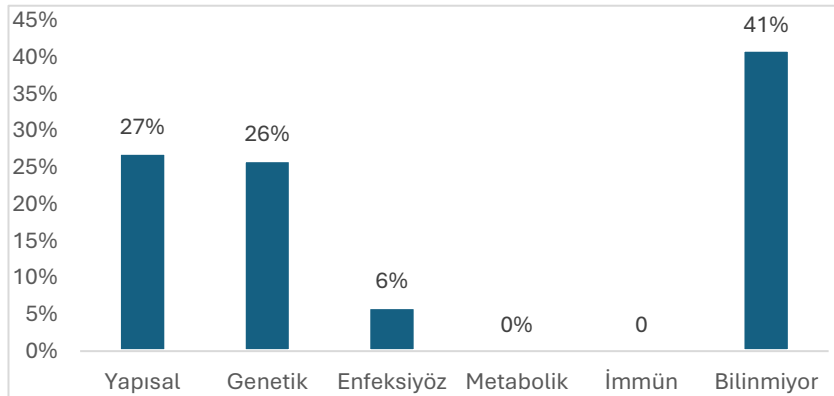
daha fazla erişim sayesinde otoimmün ensefalitlerin tanısı hızla artmaktadır. Anti-NMDA reseptörü ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti örnek verilebilir (17).

-Bilinmeyen Etiyoloji; Epilepsi nedeninin henüz bilinmediği durumlardır.

ILAE'nin yeni sınıflamasını kullanarak çocuklarda ve erişkinlerde epilepsi etiyolojilerini değerlendiren iki çalışmanın verilerinden oluşturulan Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de yaşa göre epilepsi etiyolojileri gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Çocuklarda etiyolojik dağılım (18).



Şekil 2.2. Yetişkinlerde etiyolojik dağılım (19).

2.1.5. Sınıflandırma

Nöbet tiplerinin tanımları, en azından Hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır (20). Epileptik nöbetlerin mevcut sınıflandırmaları önemli farklılıklar gösterdiği için standartlaştırılmış ve tek tip bir gruplandırma sistemine ihtiyaç duyulmuş ve Gastaut tarafından 1964 yılında modern bir sınıflandırma önerilmiştir (21).

Önceki sınıflamalar anatomiye dayalı olarak temporal, frontal, parietal, oksipital, diensefalik veya beyin sapı nöbetlerini içeriyordu. Ancak modern araştırmalar, ilgili patofizyolojik mekanizmalara ilişkin düşünceleri değiştirdi ve epilepsinin yalnızca lokal beyin anormalliklerinin bir belirtisi değil, bir ağ hastalığı olduğunu gösterdi (20). Ağ perspektifinden bakıldığında, neokortikal, talamokortikal, limbik ve beyin sapı ağlarında nöbetler gelişebilir. Nöbet ağlarına ilişkin anlayış hızla gelişmekte olsa da henüz nöbet sınıflandırmasına temel teşkil edecek düzeyde değildir (20).

1981 yılında, Dreifuss ve Penry liderliğindeki bir ILAE Komisyonu, yüzlerce video-elektroensefalografi kaydını değerlendirerek nöbetleri parsiyel ve jeneralize başlangıçlı, basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve çeşitli spesifik jeneralize nöbet tiplerine ayıran öneriler geliştirdi (22).

1981 sınıflaması 2010 yılında genişletilmiştir. Ancak bazı nöbet tiplerinin fokal veya jeneralize bir başlangıca sahip olabileceğini kabul etmek, başlangıcı gözlenmediğinde sınıflandırmaya izin vermek, bazı eksik nöbet tiplerini dahil etmek ve daha şeffaf isimler benimsemek amacıyla 2017 yılında tekrar revize edilmiştir (20).

Bir epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı ve senkronize nöron aktivitesinin neden olduğu geçici belirtiler veya semptomlar olarak tanımlanır (1). Klinisyenin ilk görevi, olayın nöbet özelliği taşıyıp taşımadığını belirlemek ve olayı nöbet taklitçilerinden ayırmaktır (23). Sonraki aşama nöbet tipine göre sınıflandırmaktır (20).

Nöbet tipi sınıflandırması birçok açıdan önemlidir. Sınıflandırma, klinisyenler arasında evrensel bir iletişim biçimi oluşturur. Hastaların tedaviler açısından gruplandırılmasına olanak sağlar. Araştırmacıların çalışmalarını farklı nöbet tiplerinin mekanizmaları üzerine daha iyi odaklamalarına imkan tanır. Hastalara hastalıklarını tanımlayacak kelimeler sağlar. Yine nöbet tipi sınıflaması, örneğin jelaistik nöbetler ile hipotalamik hamartom veya epileptik spazmlar ile tüberoz skleroz arasındaki ilişkiye dikkat çekerek spesifik sendromlar veya etiyolojilere yararlı bir bağlantı sağlayabilir (20).

1981 yılındaki sınıflamaya göre 2017 ILAE sınıflamasındaki değişiklikler şunlardır:

- “Parsiyel” ifadesi kaldırılıp “Fokal” ifadesi kullanılmıştır.
- Bazı nöbet tipleri fokal, jeneralize veya bilinmeyen başlangıçlı olabilir.
- Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler de sınıflandırılabilir.
- Farkındalık, fokal nöbetlerin sınıflandırıcısı olarak kullanılır.
- Diskognitif, basit parsiyel, kompleks parsiyel, psişik ve sekonder jeneralize ifadeleri kaldırılmıştır.
- Otomatizmalar, otonomik, davranışsal duraklama, kognitif, emosyonel, hiperkinetik, duyusal gibi yeni fokal nöbet türleri dahil edilmiştir. “Fokalden bilateral tonik-kloniğe” ifadesi kullanılmıştır.
- Atonik, klonik, epileptik spazmlar, miyoklonik ve tonik nöbetler fokal de jeneralize de olabilir.
- Göz kapağı miyoklonili absans, miyoklonik absans, miyoklonik tonik klonik, miyoklonik atonik ve epileptik spazmlar gibi yeni jeneralize nöbet tipleri dahil edilmiştir (20).

Tablo 2.1. ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflamasının Genişletilmiş Versiyonu (20).

Fokal Başlangıçlı		Jeneralize Başlangıçlı	Bilinmeyen Başlangıçlı
Farkında	Farkındalığın bozulduğu		
Motor başlangıçlı Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik Nonmotor başlangıçlı Otonomik Davranışsal duraksama Kognitif Emosyonel Duyusal		Motor Tonik-klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar Nonmotor (absans) Tipik Atipik Miyoklonik Gözkapağı myoklonisi	Motor Tonik-klonik Epileptik spazmlar Nonmotor Davranışsal duraksama
Fokalden bilateral tonik kloniğe			Sınıflandırılmayan

2017 yılında ILAE, yeni nöbet sınıflamasıyla birlikte yeni bir epilepsi sınıflaması da önermiştir (15). Bu sınıflama, hastanın yeni nöbet sınıflamasında tanımlanan şekilde epileptik nöbetler geçirdiğini varsayarak nöbet tipinden başlayarak üç aşama sunar. Nöbet tipi teşhisinin ardından bir sonraki adım epilepsi tipinin tanısıdır. Epilepsi tipleri fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi, bilinmeyen şeklinde gruplanmıştır. Üçüncü aşama, spesifik bir sendromik tanının konulabildiği epilepsi sendromudur (15).

Yeni sınıflamada tedavi sonuçları açısından taşıdığı önem nedeniyle tanının her aşamasında etiyolojinin de göz önünde bulundurulması gerektiği önerilmiş ve etiyoloji, potansiyel terapötik sonuçları nedeniyle az önce de belirtildiği gibi yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyen şeklinde altı alt gruba ayrılmıştır (15). Yine sınıflandırmanın her aşamasında komorbiditelerin varlığının

dikkate alınması, erken teşhis ve uygun tedavinin sağlanmasının önemi vurgulanmıştır (15). Yeni sınıflamada “Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati” gibi yeni bir terminoloji tanıtılmıştır. Benign terimi kaldırılarak, uygun olan yerlerde kullanılmak üzere “kendini sınırlayan” ve “ilaca yanıtı” terimleri eklenmiştir (15).

Tablo 2.2. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflama Şeması (15).

KOMORBİDİLER	NÖBET TİPLERİ*			ETİYOLOJİ
	Fokal	Jeneralize	Bilinmeyen	Yapısal Genetik Enfeksiyon Metabolik İmmün Bilinmeyen
				
	EPİLEPSİ TİPLERİ			
	Fokal	Jeneralize	Kombine jeneralize ve fokal	
				
	EPİLEPSİ SENDROMLARI			

*Nöbet başlangıcını gösterir.

2.1.6. Tedavi

Hastalar, birçok nedene bağlı olarak yeni başlayan nöbetlerle başvurabilirler. Bu durumlara akut beyin hasarı ya da metabolik bozukluklara bağlı akut semptomatik nöbetler ve epilepsinin ilk belirtisi olan provoke edilmemiş nöbetler örnek gösterilebilir. Hasta öyküsü, fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve beyin görüntüleme, tabloya sebep olan durumu açıklamada yardımcı olur (24).

Provoke edilmemiş ilk nöbet tanısı alan hastalarda, tekrarlama riski ve uzun süreli tedavi ihtiyacını belirlemek için elektroensefalografi (EEG) ve epilepsi protokolüne özgü ince koronal kesitler içeren beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesi gerekir (24).

Genel eğilim nöbet önleyici ilaç (NÖİ) tedavisine iki tetiklenmemiş nöbet sonrası başlamaktır. Ancak nörolojik defisit varlığı, EEG’de patolojik bulgu varlığı, MR’da yapısal lezyon varlığı, hasta ve/veya ailesinin ikinci nöbet riskini almak istememesi gibi durumlarda ilk nöbet sonrasında NÖİ başlanması düşünülebilir (25). İdeal bir NÖİ, nöbetleri tamamen kontrol altına almalı, uzun vadede güvenlik sorunları oluşturmada iyi tolere edilmeli, reçete edilmesi ve hastalar tarafından alınması kolay olmalıdır (26). 1980’lerden bu yana piyasaya sürülen 15’ten fazla NÖİ, daha fazla seçenek sunsa da her ilacın avantajları ve sınırlamaları olması bireysel hastalar için en uygun ilacı seçmeyi daha da zorlaştırmıştır (26).

Tedavi planı yapılırken bireysel yaklaşım benimsenmeli ve hastanın yaşı, cinsiyeti, nöbet tipi, epilepsi sendromu, komorbiditeleri, kullandığı diğer ilaçları, hayat tarzı, ilaç farmakokinetiği gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (25).

Tedavi planında ilk basamak nöbet tipi ve sendromunu belirlemektir. Laboratuvar, nörofizyoloji ve radyoloji sonuçlarından destek alınsa da primer olarak klinik özelliklerle belirlenir. Nöbet tipine göre NÖİ seçilir. Tedaviye monoterapi olarak başlanmalı, kademeli olarak maksimum tolere edilebilen ya da optimal nöbet kontrolü sağlanan doza kadar artırılmalıdır. İlk tercih ilaç etkili olmazsa ikinci ilaçla monoterapi önerilmektedir. Monoterapi denemesinde nöbetsizlik sağlanamazsa kombine tedavi tavsiye edilmektedir. Kombine tedavide farklı etki mekanizması ve farklı yan etki profili olan NÖİ’ler tercih edilmelidir (25). Tablo 2.3 ve Tablo 2.4’te nöbet önleyici ilaçların etki mekanizmaları ve etkinlik spektrumları özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Nöbet Önleyici İlaçların Etki Mekanizmaları (14).

İLAÇ	Na kanalı	Ca kanalı	GABA sistemi	Glutamat reseptörü	K kanalı	SV2A
Fenitoin	+					
Karbamazepin	+					
Lamotrijin	+	HVA				
Zonisamid	+	T tipi				
Fenobarbital		HVA	GABA _A reseptörü	AMPA		
Benzodiazepin			GABA _A reseptörü			
Vigabatrin			GABAT inhibisyonu			
Tiagabin			GABA geri alım inhibisyonu			
Etosüksimid		T tipi				
Valproik asit	+	T tipi	GABA artımı	+		
Topiramet	+		GABA _A	KA / AMPA		
Gabapentin		VA α 2 δ	GABA artımı	+ ?		
Pregabalin		VA α 2 δ	GABA artımı			
Levetirasetam						+
Felbamat	+	HVA	GABA _A reseptörü	NMDA		
Okskarbazepin	+					
Eslikarbazepin	+					
Lakozamid	+					
Rufinamid	+					
Ezogabin (retigabin)					+	
Perampanel				AMPA		

HVA: (high voltage activated) yüksek voltaj aktivasyonlu, GABAT: GABA transaminaz, NMDA: N-metil D-aspartat, KA: kainik asit, AMPA: α amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit, VA: (voltage activated) voltaj aktivasyonlu, SV2A: sinaptik vezikül protein 2A

Tablo 2.4. Nöbet Önleyici İlaçların Etkinlik Spektrumu (27).

İLAÇ	Fokal nöbetler	Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler	Jeneralize Absans Nöbetler	Jeneralize Miyoklonik Nöbetler	Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)/ İnfanıl Spazmlar/Dravet Sendromu
Fenobarbital	sınıf 1 öneri	etkin			
Fenitoin	sınıf 1 öneri	etkin			
Karbamazepin	sınıf 1 öneri	etkin			
Okskarbazepin	sınıf 1 öneri				
Eslikarbazepin Asetat	sınıf 1 öneri				
Valproat	sınıf 1 öneri	etkin	sınıf 1 öneri	etkin	etkin
Etosüksimid			sınıf 1 öneri		
Klobazam	etkin	etkin	etkin	etkin	LGS’de sınıf 1 öneri
Felbamat	sınıf 1 öneri	etkin			LGS’de sınıf 1 öneri
Gabapentin	sınıf 1 öneri				
Pregabalin	sınıf 1 öneri				
Lamotrijin	sınıf 1 öneri	sınıf 1 öneri	etkin	Değişken	LGS’de sınıf 1 öneri
Topiramet	sınıf 1 öneri	sınıf 1 öneri			LGS’de sınıf 1 öneri
Tiagabin	sınıf 1 öneri				
Levetirasetam	sınıf 1 öneri	sınıf 1 öneri	etkin	sınıf 1 öneri	
Brivarasetam	sınıf 1 öneri				
Zonisamid	sınıf 1 öneri	etkin	etkin	etkin	
Lakozamid	sınıf 1 öneri				
Vigabatrin	sınıf 1 öneri				İnfanıl Spazmlarda sınıf 1 öneri
Rufinamid	sınıf 1 öneri	etkin			LGS’de sınıf 1 öneri
Perampanel	sınıf 1 öneri	sınıf 1 öneri			
Kannabidiol					LGS ve Dravet Sendromu’nda sınıf 1 öneri

ILAE tarafından 2010 yılında güncellenen tanıma göre ilaca dirençli epilepsi, uygun şekilde seçilen ve tolere edilen iki nöbet önleyici ilacın monoterapi veya kombinasyon halinde yeterince denenmesine rağmen sürekli nöbetsizlik halinin sağlanamama durumu olarak tanımlanabilir (28). İlaç tedavisine cevaplı epilepsiden ise en az 12 ay nöbetsizlik hali veya nöbet önleyici ilaç eklenmeden önce nöbetsiz kalınan en uzun sürenin en az 3 katı süre boyunca nöbetsizlik durumunda bahsedilebilir. Hasta için bu sürelerden hangisi uzunsa o geçerli süre olarak kabul edilir (28).

Mevcut teoriler arasında taşıyıcı hipotezi, hedef hipotezi, ağ hipotezi, gen varyantı hipotezi ve içsel şiddet hipotezi yer alsa da bu hipotezler ikna edici bir açıklama yapamadıkları için ilaca dirençli epilepsiye sebep olan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır (26).

Yapılan bir çalışma ilaç direncini tedavi öncesi sık nöbet öyküsü, ailede epilepsi varlığı, geçirilmiş febril nöbetler, travmatik beyin hasarına bağlı epilepsi, eğlence amaçlı aralıklı ilaç kullanımı ve depresyon başta olmak üzere önceki veya mevcut psikiyatrik komorbidite ile ilişkilendirmiştir (29). İlaça dirençli epilepsi tanısı konan hastalar alternatif tedavi yöntemlerinden cerrahi tedavi, nörostimülasyon tedavisi ve diyet tedavisi açısından değerlendirilmelidir (14). Epileptojen beyin dokusunun cerrahi olarak çıkarıldığı rezektif cerrahi, fonksiyonel hemisferotomi ve korpus kallozotomi cerrahi tedavilere örnek gösterilebilir. Nörostimülasyon tekniklerine vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, kapalı devre nörostimülasyonu örnek gösterilebilir. Yine diyet tedavisine özellikle çocuk yaş grubunda ilaca dirençli epilepsilerde önerilen ketojenik diyet örnek verilebilir (14).

2.2. Psikojenik Non Epileptik Nöbet (PNEN)

2.2.1. Tanım

PNEN, epileptik nöbetlere benzer şekilde motor, duyu, otonom ve/veya bilişsel belirti ve semptomlarda paroksizmal, zaman sınırlı değişiklikler olarak ortaya çıkar. Psikolojik temelleri ve nedenleri bulunan PNEN, epilepsiden farklı olarak iktal

epileptiform aktiviteden kaynaklanmaz (2). ILAE tarafından da epilepsi ile ilişkili 10 temel nöropsikiyatrik sorundan biri olarak tanımlanmıştır (3).

2.2.2. Epidemiyoloji

PNEN'in tahmini prevalansı 100.000'de 2 ila 33 arasında geniş ölçüde değişmektedir (30). PNEN yıllık insidansı ise, İskoçya'da yapılan bir çalışmada 4.9/100.000, İzlanda'da yapılan bir çalışmada 1.4/100.000, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada ise 3,03/100.000 olarak tespit edilmiştir (31–33). PNEN, her yaşta başlayabilir ancak, daha çok ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başlama eğilimindedir. 5 yaş kadar küçük çocuklar rapor edildiği gibi, 70 yaş üstü vakalar da rapor edilmiştir. Çoğu hastada başlangıç yaşı genç erişkinlik olarak görünse de, sıklıkla doğru bir teşhis konulana kadar önemli bir gecikme yaşanır ve hastalar çoğu kez yıllarca gereksiz tedaviler (örn; antiepileptik ilaçlar gibi) alırlar (34).

PNEN, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür. Aynı zamanda, erkeklerde kadınlara göre tanı konması daha zor olup video-EEG monitorizasyonu ile doğrulanması daha güçtür (35).

2.2.3. Risk Faktörleri ve Komorbiditeler

PNEN, karmaşık nöropsikiyatrik etiyolojiye sahip, değişen öznel deneyimler, istemsiz hareketler ve azalan özdenetim atakları olarak tanımlanabilir. Deneyimsel, psikolojik ve biyolojik risk faktörleri sonucu gelişebilir (36).

Deneyimsel risk faktörlerine; Travmatik istismar ve stresli yaşam olayları, akut ve kalıcı stres, işlevsel olmayan ilişkiler ve bağlanma, hastalık inançları, sosyal bulaşma ve iyatrojenez örnek gösterilebilir. Psikiyatrik komorbiditelere; dissosiyatif ve fonksiyonel bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete örnek gösterilebilir. Yine tıbbi ve nörolojik komorbiditelere; epilepsi ve epilepsi cerrahi, travmatik beyin hasarı, bilişsel şikayetler, uyku bozukluğu, kronik ağrı, migren, astım örnek gösterilebilir (36).

2.2.4. PNEN Nörobiyolojisi

PNEN'in nörobiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Epileptik nöbetler gibi nörobiyolojik bir kaynağa sahip olmadığı açık olsa da, ortaya çıkan kanıtlar PNEN'in bir nörobiyolojik temele sahip olduğunu öne sürmektedir (37).

PNEN ile fiziksel beyin disfonksiyonu arasındaki ilişki, büyük olasılıkla, işlevsel ve yapısal beyin bağlantı anormalliklerine ve ayrıca bu hastalarda gözlenen fonksiyonel nörogörüntüleme anormalliklerine ilişkin son kanıtlara dayanmaktadır (38). Duygu işleme alanlarında işlev bozukluğu (örn. insula), yürütücü kontrol ve bilişsel performans bölgelerinde düzensizlik (örn. dorsolateral prefrontal korteks, alt frontal girus ve parietal korteks) ve/veya somatik fonksiyona artan odaklanma (örn. insula, parietal korteks ve anterior singulat) PNEN patofizyolojisinde rol oynayabilir. İlgili beyin alanları arasında anormal bir bağlantı duygusal değerlendirme ve tepkilerde, bilişsel entegrasyon sistemleri, motor ve premotor bölgeler ve/veya diğer ilgili bölgeler, PNEN'li hastalarda görülen iktal olayları da açıklayabilir (38).

Baslet tarafından, 2011'de hipotetik bir patofizyolojik mekanizma önerilmiştir. Bu model, duyguları işleyen beyin bölgelerinin, sensorimotor ve bilişsel süreçlerden sorumlu diğer beyin bölgeleri üzerindeki etkisinde ve bağlantısında bir değişiklik olduğunu öne sürmektedir (39). Baslet, bilişsel-duygusal yönetici kontrol devresindeki bir değişiklik sonucunda, önceden belirlenmiş davranışsal eğilimlerin serbest bırakılmasını sağlayan çeşitli zihinsel ve fiziksel işlevlerin koordinasyon ve dengesinde bir bozukluk meydana geldiğini ileri sürmüştür. Sonuçta PNEN, dengesiz bir bilişsel-duygusal-dikkat sisteminin kolaylaştırdığı kısa süreli epizodlar olarak tanımlanmıştır (39). Bu model son bulgularla çok iyi desteklenmektedir (37).

Yapılan bir görüntüleme çalışmasında yazarlar, PNEN'li hastaların esas olarak frontal korteks, sensorimotor korteks, singulat girus, insula ve oksipital korteksinde anormal işlevsel bağlantı yoğunluğu bölgelerine sahip olduklarını bulmuşlardır (40).

Başka bir çalışma, PNEN'li hastalarda insula alt bölgeleri ile sensorimotor ağ, lingual girus, superior parietal girus ve putamen arasında önemli ölçüde daha güçlü işlevsel bağlantı bulunduğunu göstermiştir (41).

2.2.5. Tanı

PNEN ayırıcı tanısında epilepsi, hareket bozuklukları ve senkop gibi diğer epileptik olmayan paroksizmal olaylar düşünülmelidir (37). Epilepsi ve PNEN, farklı belirtiler ve semptomlar gösterirler. Örneğin, PNEN'li hastalar genellikle asenkron uzuv hareketleri, faz dışı klonik aktivite, aralıklı titreme manevraları ile hareketsizlik dönemleri, yan-yana baş hareketleri, pelvik hareketler, distonik vücut duruşu, olay sırasında gözlerin kapalı olması ve stereotipik olmayan nöbet paternleri sergilese de bu belirtilerin hiçbiri PNEN için patognomonik değildir (42).

PNEN tanısı için hasta geçmişi, tanık raporları, klinisyen gözlemleri, iktal-interiktal EEG ve iktal videonun kombinasyonu kullanılır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta normal bir interiktal EEG'nin epilepsiyi dışlamaması veya PNEN'i doğrulamamasıdır. Benzer olarak anormal bir interiktal EEG de epilepsiyi doğrulamaz veya PNEN'i dışlamaz (2). Tablo 2.5'te epileptik nöbetler ile PNEN arasındaki farklı klinik özelliklerden bahsedilmiştir.

ILAE tarafından yakın tarihli hazırlanan bir rapor, PNEN tanısına yönelik aşamalı bir yaklaşımın ana hatlarını çizerek dört düzeyde tanısal kesinlik sağlar. Bunlar olası PNEN, muhtemel PNEN, klinik tanı PNEN, kesin (Dökümante) PNEN'dir (2). Tanısal kesinlik düzeylerine genel bakış Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Epileptik Nöbetler ile PNEN Arasındaki Farklı Klinik Özellikler (43).

Özellikler	PNEN	Epileptik Nöbetler
Stereotipik Nöbetler	Değişken olabilir	Normal stereotipik
Süre	Uzamış olabilir	Kısa
Gün içi değişkenlik	Gündüz	Gece veya gündüz
Fiziksel zararlar	Nadir	Tonik klonik nöbetlerde olabilir
Dil ısırma	Nadir	Tonik klonik nöbetlerde olabilir
İdrar kaçırma	Nadir	Yaygın
Motor aktivite	Uzamış, koordinasyonsuz	Otomatizmalar, koordine tonik klonik nöbetler
Siyanoz	Yok	Sık
Post-iktal konfüzyon	Nadir	Sık
Reflekslerde değişme	Yok	Sık
İlaç tedavisine yanıt	Yok	Genellikle var
Inter-iktal EEG	Normal	Sıklıkla değişmiş
İktal EEG	Normal	Değişmiş
Sekonder kazanç	Yaygın	Nadir
Psikiyatrik değişiklikler	Yaygın	Nadir

Tablo 2.6. PNEN İçin Önerilen Tanısal Kesinlik Düzeylerine Genel Bakış (2).

Teşhis seviyesi	Öykü	Tanık olunan olay	EEG
Olası	+	Tanık veya kişisel rapor/açıklama ile	Rutin veya uyku deprivasyonlu interiktal EEG'de epileptiform aktivite yokluğu
Muhtemel	+	Tipik PNEN semiyolojisinin klinisyen tarafından bizzat görülmesi ya da video kaydının görülmesi	Rutin veya uyku deprivasyonlu interiktal EEG'de epileptiform aktivite yokluğu
Klinik tanı	+	Nöbet bozuklukları tanısında deneyimli klinisyen tarafından (şahsen veya video üzerinden), EEG'de değişiklik görülmezken tipik PNEN semiyolojisinin izlenmesi	Semiyolojisiyle eşdeğer bir epileptik nöbette iktal epileptiform EEG aktivitesi görülmesi beklenirken, tipik hadise/iktus sırasında rutin veya ambulator iktal EEG'de epileptiform aktivite yokluğu
Dökümanate	+	Nöbet bozuklukları tanısında deneyimli klinisyen tarafından, video EEG kaydı sırasında PNEN'e özgü semiyolojinin görülmesi	Tipik PNEN semiyolojisi ile birlikte iktal video EEG'de iktusun hemen öncesinde, sırasında veya sonrasında epileptiform aktivite yokluğu

+, PNEN ile tutarlı hikaye özellikleri; PNEN, psikojenik non epileptik nöbetler; EEG, elektroensefalogram.

2.2.6. Tedavi

PNEN teşhisi koyan çok sayıda nörolog veya epileptolog, hastaları tedavi için ruh sağlığı uzmanlarına yönlendirmektedir (44). Ancak bununla birlikte, tanıyı koyan nörolog hekimin de nöbet önleyici ilaçların güvenli bir şekilde azaltılabilmesi,

uygunsuz tedavinin önlenmesi ve eşlik eden herhangi bir nörolojik durumun tedavi edilebilmesi için katılımının sürmesi tercih edilir (45).

Ruh sağlığı tedavisine başlanan PNEN hastalarında, semptomların düzelmesine ve işlevsel iyileşmenin sağlanmasına yardımcı olacak tedavinin türü veya süresine ilişkin hiçbir kılavuz mevcut değildir. PNEN heterojen bir popülasyondan oluşur ve ideal olarak farklı PNEN alt grupları için farklı tedavi protokolleri mevcut olmalıdır. Bu tür kılavuzların yokluğunda, PNEN tedavisi tanı konulduktan sonra etkileşim, akut müdahale ve uzun dönem müdahale olmak üzere 3 aşama halinde kavramsallaştırılabilir (46).

Tedavinin ilk aşaması etkileşimdir. İdeal olarak, bu aşamanın sonunda hastalar tanımlarını anlar, başka bir yerde daha fazla tanısal değerlendirme aramazlar, bir ruh sağlığı uzmanıyla iletişim kurar ve tedaviye aktif olarak katılmaya başlarlar (46).

Tedavinin ikinci aşaması akut müdahaleyi içerir. Psikoterapötik ve psikofarmakolojik tedavileri kapsar. Birincil hedefi olay sıklığının azaltılması olan bu tedaviler, aynı zamanda eşlik eden psikiyatrik hastalıkların şiddeti, yaşam kalitesi, işlevsel düzelme ve tıbbi kaynak kullanımı gibi ikincil ölçütlerde iyileşmeyi de amaçlar. PNEN'deki tedavi araştırmaları öncelikle bu kısa vadeli müdahalelere odaklanmıştır (46).

Esnek dozda venlafaksin tedavisi alan PNEN hasta grubu ile yapılan açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmada 5 aylık süre boyunca olay sıklığında anlamlı oranda düşüşün yanı sıra anksiyete ve depresyon şiddetinde de önemli oranda azalma gözlenmiştir (47). Başka bir çalışmada PNEN tanılı bir grup hastaya yönelik bilişsel davranışçı terapi (BDT) yöntemi uygulanmış ve hastaların nöbet frekansında anlamlı oranda düşüş izlenmiştir (48).

Yine diğer bir klinik çalışmada, hastalar 4 tedavi kolundan birine randomize edilmiştir. Tedavi kolları ilaç tedavisini (esnek dozda sertralin), BDT ile bilgilendirilmiş psikoterapiyi, kombine kolu (sertralinle birlikte BDT ile bilgilendirilmiş psikoterapi) ve klasik tedaviyi içermektedir. BDT ile bilgilendirilmiş

psikoterapi kolunda nöbetlerde %51,4 azalmanın yanında depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi ve genel işlevsellik gibi ikincil ölçümlerde başlangıca göre anlamlı iyileşme görülmüştür. Kombine kolda nöbetlerde %59,3 azalma ve genel işlevsellik de dahil olmak üzere bazı ikincil önlemlerde önemli iyileşmeler gözlenmiştir (49).

Diğer potansiyel psikoterapötik müdahaleler arasında psikodinamik terapi ve grup terapileri yer alır (50).

Hastaların farmakolojik tedavi planı, belirli bir nöbet önleyici ilacın hasta üzerinde kanıtlanmış faydalı psikofarmakolojik etkisi olmadıkça (örneğin, depresyon için lamotrijin veya bipolar bozukluk için valproat gibi), erken aşamalarda azaltılmasını ve kesilmesini içermelidir. Eşlik eden epileptik nöbetleri olan kişilerde, yüksek doz NÖİ'ler veya çoklu ilaç tedavisi mümkünse azaltılmalıdır. Son olarak, eşlik eden duygudurum, anksiyete veya psikotik bozuklukları tedavi etmek için psikofarmakolojik ajanlar (örn; sertralin, venlafaksin) kullanılmalıdır (50).

Tedavinin son aşaması uzun dönem müdahalelerden oluşur. Bu, özellikle akut müdahale aşamasından sonra semptomatik kalan ve kaynakların kullanımını ve işlevsel iyileşmeyi optimize etmek için sürekli bakıma ihtiyaç duyacak olan PNEN hastaları alt grubu için geçerlidir (46).

2.3. İnterosepsiyon

2.3.1. Tanım

İnterosepsiyon vücut içi sinyallerin algılanması ve işlenmesi anlamına gelen çok yönlü bir kavramdır. İnterosepsiyon, vücut durumunun bütünlüğünün izlenmesine olanak tanır ve dikkat tahsisi, şartların değerlendirilmesi ve planlama eylemleri ile ilişkili sinir sistemleriyle bağlantılıdır (4). Vücudun içsel duyusu kavramı yüzyıllar öncesine dayansa da interosepsiyon terimi ilk kez 1906 yılında Sherrington tarafından vücudun iç durumu hakkında bilgi ileten duyulara atıfta bulunmak için kullanılmıştır (51). İnterosepsiyon, önceleri kalp, solunum ve sindirim fonksiyonları gibi visseral beden ve organların durumuyla ilgili sinyallerin bedenden beyne aksı olarak tanımlandı(52,53). Anatomik ve fizyolojik gözlemler

sonucu interoepsiyon, herhangi bir anda tüm vücudun fizyolojik durumunun algılanması olarak yeniden tanımlandı (54). Güncel görüşlere göre ise interoepsiyon, vücut içi sistemlerin durumuyla ilgili bilgileri hem bilinçli hem de bilinçsiz işleme seviyelerinde algılama, yorumlama, bütünleştirme, düzenleme ve tahmin etme eylemidir (5,55,56). İnteroepsiyon için çeşitli tanımlamalar yapılsa da hala hangi tanımın benimsenmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (57).

2.3.2. İnteroepsiyon Boyutları

İnteroepsiyona uzun süredir ilgi gösterilmesine rağmen, literatürde interoseptif yetenekleri değerlendirmek için kullanılan yöntemler konusunda tutarsızlıklar mevcuttur (58). Garfinkel ve arkadaşları interoepsiyonun tanımı ve ölçümü konusundaki tutarsızlıklar sebebiyle interoseptif doğruluk, interoseptif farkındalık ve interoseptif duyarlılıktan oluşan üç boyutlu bir model sunmuşlardır (59).

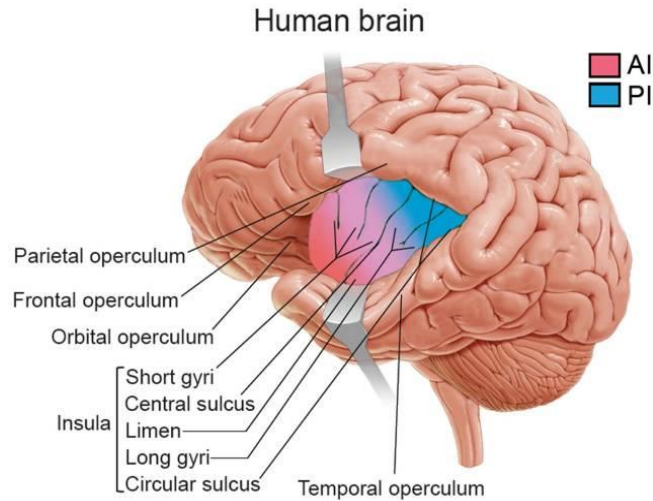
İnteroseptif doğruluk (Interoceptive Accuracy = IAcc), içsel duyumların tespitinde nesnel doğruluk anlamına gelmektedir ve nesnel testlerle değerlendirilmektedir (59). İnteroseptif doğruluk değişik organ sistemlerinin fizyolojik çıktılarını kapsarken, kardiyak interoseptif doğruluğun genel interoseptif doğruluğu yansıttığı kabul edilir. Bu nedenle kardiyak interoseptif doğruluk en sık çalışılan şeklidir ve Kalp Atışı Sayma Görevi ile pratik bir şekilde değerlendirilebilir (6). Bu görevde, kişiden genellikle 25, 35 ve 45 saniye gibi farklı zaman aralıklarında sessizce kalp atışlarını sayması ve bildirmesi istenir. Görev boyunca gerçek kalp atışı sayısı da kaydedilir ve kişinin bildirdiği sayı ile karşılaştırılıp performansı hesaplanır (60).

İnteroseptif Duyarlılık (Interoceptive Sensibility), bireyin içsel uyarıma karşı duyarlılığına olan inancını ifade eder (61). İnteroepsiyonun öznel, öz bildirim ölçüsüdür. Kişilerin kalp atışları, açlık veya solunum gibi içsel duyumlarını ne derece hissettiklerini anketler yoluyla değerlendirir (60).

İnteroseptif Farkındalık (Interoceptive Awareness) ise, nesnel ve öznel interoseptif yetenekler arasındaki, diğer bir deyişle interoseptif doğruluk ile interoseptif duyarlılık arasındaki benzerlik derecesini değerlendirir. Doğası gereği daha metakognitiftir (61). Ölçüm performansları iyi ya da kötü olduğunda, kişinin bu durumun farkında olması anlamına gelmektedir (59).

2.3.3. İnterosepsiyonun Nöroanatomi

İnsular lob, Sylvian fissürün derininde bulunan, fronto-parieto-temporal operkulum tarafından gizlenen ince bir kortikal yapıdır. Zengin bir damar ağıyla çevrilidir. İnsula, 5 girus ve örtüşen 4 farklı işlevsel alanı (bilişsel, sosyal-duygusal, kimyasal-duygusal ve duygusal-motor) içeren, 7 sitoarkitektonik alt bölümden oluşan, çok sayıda bağlantısı olan kompleks bir yapıdır (62). 1809 yılında Johann Christian Reil tarafından keşfedildiği için “Reil Adası” olarak da bilinir (63). Çoğu zaman peri-insular sulkus ile çevrili olan insula, merkezi insular sulkus ile ikiye bölünür. İnsulanın daha ön kısmı, tipik olarak anterior ve precentral insular sulkus ile ayrılan ön, orta ve arka kısa insular giruslardan oluşur. İnsulanın arka kısmı ise postsantral insular sulkus ile ayrılan ön ve arka uzun insular giruslardan oluşur (63).



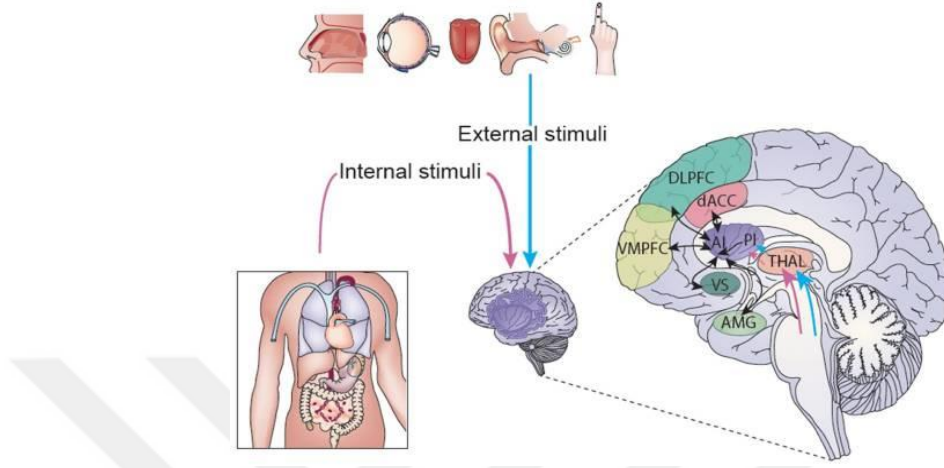
Şekil 2.3. İnsan İnsula Anatomisi. (AI: Anterior Insula, PI: Posterior Insula) (64).

Uzun süre ihmal edilen insula, 1994 yılında Antonio Damasio'nun ‘‘somatik belirteç hipotezi’’ni ortaya atmasıyla yeniden gündeme geldi. Bu hipotezde Damasio, rasyonel düşünmenin beyinde beden durumları olarak temsil edilen hisler ve duygulardan ayrılamayacağını öne sürmüştür (65). Son zamanlarda yapılan insan nörogörüntüleme çalışmaları, insulanın birçok beyin hastalığındaki önemine vurgu yapmıştır (64).

İnsula, çok sayıda duyuşal işlevi bir araya getirmektedir ve bu alan interosepsiyon kavramıyla da ilişkilendirilmektedir (54). Homeostazın sürdürülmesi için özel önemi olan vücut durumlarının nöral haritalanması olarak da adlandırılan interosepsiyonun insula boyunca posterior-anterior ilerlediği düşünülmektedir (66).

İlk olarak, birincil interoseptif sinyaller posterior insulaya ulaşır ve burada düşük düzeyli duyuşal özellikler işlenir. Sonrasında, bu bilgi anterior insulaya iletilir, burada tekrar temsil edilen interoseptif sinyaller, amigdala, anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve ventral striatum gibi diğer kortikal ve subkortikal bölgelerden toplanan duyuşal, bilişsel ve motivasyonel sinyallerle entegre edilir (64). Anterior insula ve anterior singulat korteks (ACC), davranışları yönlendirmek amacıyla içsel ve dışsal uyaranlar arasında en ilgili olanları ayırt etmek için işlev gören bir "belirginlik ağı" oluşturur (67). Bu ağın parçası olan anterior insula ve anterior singulat korteks yapısal ve işlevsel yönden yakın bağlantılıdır. Bu sebeple anterior insular korteks (AIC) bir "limbik duyu alanı" ve ACC bir "limbik motor alanı" olarak kabul edilebilir (68).

Yine sağ ön insulanın, farkındalığa erişilebilir viseral yanıtların bir temsilini desteklediği ve subjektif duyuş durumları için bir temel sağladığı gösterilmiştir (69).



Şekil 2.4. İnteroseptif Bilginin Bir Dizi Kortikal ve Subkortikal Bölgelerden Gelen Duygusal, Bilişsel ve Motivasyonel Sinyallerle Entegrasyonu. (AI, anterior insula; AMG, amigdala; dACC, dorsal anterior singulat korteks; DLPFC, dorso-lateral prefrontal korteks; PI, posterior insula; THAL, talamus; VMPFC, ventromedial prefrontal korteks; VS, ventral striatum) (64).

İnteroseptif sinyallerin posteriordan anteriora doğru yeniden haritalanması sayesinde, interoseptif bilgiler bilinçli olarak algılanabilmektedir (66). İnsulanın bilişte önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (70). Yine insuladan kaynaklanan duygu durumlarının da bilişi etkilediği ifade edilmektedir (67). Duygu durumları, uyaranların göreceli önemini etkiler ve muhtemelen belirler, bu da bilişsel kaynaklar için uyaranların önceliklendirilmesini sağlar. Sevinç, üzüntü, zevk ve acı duygularıyla ilişkili göze çarpan olaylara dikkat eder ve onları hatırlarız. Duygu durumları ayrıca akıl yürütmeyi de etkiler. Bütün olarak düşünüldüğünde, anterior insula, öznel duygu durumlarına atıfta bulunarak önemli bilgileri işaretler ve böylece bu önemli bilgilerin daha fazla işlenmesi için bilişsel süreçleri başlatır (64).

İnsula, özellikle açık motivasyon olmak üzere motivasyonda da önemli rol oynar (71,72). Açık motivasyon, davranışlarda bulunma isteğinin bilinçli veya öznel arzusu olarak tanımlanırken, örtük motivasyon ise davranışlarda bulunma isteğinin bilinçsiz arzusu olarak tanımlanır (64). Birleşen kanıtlar, insulanın, uyaranları ortaya çıkaran öznel duygu durumlarını değerlendirerek uyaranların teşvik edici değerlerini kodladığını ima eder (71–73). Ödüllendirici uyaranlar haz duyguları yaratır, bu da belirli eylemleri yapmak için bilinçli istekleri tetiklerken, itici uyaranlar acı duyguları yaratır ve bu da belirli davranışlardan kaçınmak için bilinçli kaçınmalara neden olur. Bu çerçevede, insuladan kaynaklanan duygular insan davranışlarını yönlendirir (64).

Duyguların biliş ve motivasyonla dinamik etkileşimleri, anterior insulanın benzersiz anatomik konumu sayesinde gerçekleşir. Anterior insula, öznel duygularda tek başına önemli bir rol oynadığı gibi dorsolateral prefrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks gibi prefrontal korteksin alt bölgeleri ile de bağlantılıdır. Son araştırmalara göre, dorsolateral prefrontal korteks, anterior insuladan gelen kritik bilgileri toplar ve bu bilgileri dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel süreçleri kontrol etmek için kullanır. Öte yandan, ventromedial prefrontal korteks, mevcut bağlamda geçmiş davranış sonuçlarına ilişkin bilgileri anterior insuladan öznel duygular temelinde alır ve bu bilgileri gelecekteki eylemler hakkında karar vermek için hedefler formüle etmek amacıyla kullanır (64).

2.3.4. İnterosepsiyon ve Klinik

Beynin başlıca görevi, vücudun geri kalanıyla birlikte kendisini de hayatta tutmaktır. Beyin, iç ve dış değişikliklere uyum sağlayarak kan basıncı, sindirim ve nefes alma gibi hayati iç süreçlerin düzenlenmesini koordine eder (74). İnterosepsiyon ile ilgili araştırmalar, vücut içi sinyallerin algılanması ve tespit edilmesinin fiziksel ve zihinsel sağlık için önemini giderek daha fazla ortaya koymaktadır (75). İnteroseptif ve duygusal süreçler, ortak nöral alt tabakaları paylaşır ve başlıca duygusal teoriler, duygusal his durumlarının bedensel sinyallerin algılanması aracılığıyla oluştuğunu savunur. Duygusal bozukluklar, birçok mental bozuklukla birlikte görülür ve interosepsiyonu mental sağlıkla bağdaştıran olası bir yol olarak hizmet eder (74).

İnterosepsiyon bozukluğu; anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, yeme bozuklukları, bağımlılık bozuklukları ve somatik semptom bozuklukları dahil çeşitli mental sağlık durumlarının önemli bir bileşeni olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (55).

İnterosepsiyon ile ilişkilendirilen çok sayıda klinik durum ve yapılan çalışma literatürde mevcuttur.

İnterosepsiyon ile depresyon arasındaki ilişki incelendiğinde yapılan çalışmalar, interoseptif duyarlılıkla karmaşık bir ilişki bulmuştur (76). Bir çalışma, depresyonun artmış interoseptif duyarlılıkla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (77). Diğer bir araştırma aksine, depresyonun daha düşük interoseptif duyarlılıkla ve özellikle kişinin bedensel duyularına olan güveninin azalmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (78). Kardiyak interoseptif doğruluğun incelendiği bir çalışmada ise araştırmacılar, majör depresif bozukluk tanılı bireylerde interoseptif doğruluğun daha düşük olduğunu ve muhtemel bir eğrisel (ters U) ilişki olduğunu öne sürmüştür. Orta derece depresyonlu bireylerde ciddi depresyona göre daha fazla bozulma yaşandığı sonucuna varmışlardır (79). Daha güncel ve geniş katılımlı bir meta analizde ise kardiyak interoseptif doğruluk ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (80).

İnterosepsiyon ile anksiyete arasındaki ilişki de incelenmiştir. Anksiyete üzerine yapılan birincil araştırmalar, kişinin öz bildirimiyle elde edilen artmış interoseptif duyarlılığın, artmış anksiyete düzeyiyle ilişkili olduğunu bulmuştur (81,82). Bu sonuçlar bir çalışmada anksiyetenin türü ve şiddetine bağlanmıştır (82). Diğer çalışma ise anksiyeteye eşlik eden aleksitimiye vurgulamış ve hatta aleksitiminin interoseptif duyarlılık ve anksiyete arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini öne sürmüştür (81). Anksiyete ile kardiyak interoseptif doğruluk ilişkisini inceleyen iki metaanalizde ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (80,83).

İnterosepsiyon ve psikoz ilişkisine genel olarak bakıldığında, psikozda interoseptif beceriye ilişkin doğrudan kanıtlar azdır, ancak mevcut bulgular şizofreni hastalarında kardiyak interoseptif doğruluğun zayıf olduğunu öne sürmektedir (76). Kalp atışı sayma görevi yöntemiyle şizofreni hastalarında kardiyak interoseptif

doğruluğu inceleyen dört çalışmada interoseptif doğruluk anlamlı derecede düşük bulunmuştur (84-87).

Yeme bozuklukları, anormal gıda alımı (örn, anoreksiya nervozada kısıtlama, bulimia nervozada tıkanırcasına yeme ve kusma) ile karakterize olup genellikle bozulmuş beden imajı ile birlikte görülür (88). Beden imajı kaygıları da zayıf interosepsiyon ile ilişkilendirilmiştir (89). Bazı çalışmalar kalp atışı algılama testi yöntemi kullanarak anoreksiya nervoza hastalarında sağlıklı kontrollere göre interoseptif doğruluğun bozulduğunu göstermiştir (90,91). Bulimia nervozalı (BN) hastalarda yapılan bir çalışma, vücut kitle indeksi (VKİ), depresyon ve anksiyete kontrol edildiğinde interoseptif doğruluğun sağlıklı grupla benzer olduğunu, ancak interoseptif farkındalığın hasta grubunda azaldığını göstermiştir (92). Başka bir çalışma ise, BN'den iyileşen bireylerin kalp atışı algılama görevi yöntemiyle elde edilen doğruluk skorlarının sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğunu göstermiştir (93).

İnterosepsiyon otizm ve aleksitimi ile de ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışma 8-17 yaş arası otistik çocuklarda ve ergenlerde interoseptif doğruluğun bozulmadığını öne sürmüştür (94). Sonrasında benzer yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada ise araştırmacılar kalp atışı takibi kullanılarak belirlenen interoseptif doğruluğun çocuk ve ergen otistik grubunda belirgin şekilde bozulduğunu bulmuştur (95). Otizmlili yetişkinlerde de bozulmuş interoseptif doğruluk gösterilmiştir. Kalp atışı izleme görevi yöntemiyle elde edilen interoseptif doğruluk puanları sağlıklı gruba göre önemli ölçüde düşüklük göstermiştir (96). Başka bir çalışma ise, otizmin kendi başına mutlaka interoseptif bozukluklara yol açmadığını, bunun yerine otizm spektrum bozuklukları (OSB) ile yüksek oranda birliktelik gösteren aleksitiminin azalmış interoseptif doğruluk ile ilişkili olduğunu öne süren veriler göstermiştir (97). Yakın zamanda yapılan başka bir araştırma, interoseptif duyarlılığın değil de interoseptif farkındalığın bozulmasının otistik özellikler, aleksitimi ve empati ile bağlantılı olduğunu ortaya çıkardı (98). Otizmlili olmayan popülasyonlarda yapılan diğer çalışmalar, yüksek aleksitimi ile interoseptif doğruluktaki bozulmalar arasında bir bağlantı göstermiştir (99).

Çalışmamızda nöbetleri kontrol altında olan epilepsi hastalarının, dirençli epilepsi hastalarının hem epileptik hem nonepileptik psikojen nöbeti olan hastaların ve psikojenik nonepileptik nöbetli hastaların kalp atışı sayma görevi yöntemiyle interoseptif doğruluklarının belirlenmesi ve elde edilen sonuçların sağlıklı gönüllülerle ve hasta alt grupları içerisinde karşılaştırılması amaçlandı.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Örneklemi

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne 27.03.2023-29.02.2024 tarihleri arasında başvuran 123 hasta ve 21 sağlıklı gönüllüden oluşan 144 katılımcı dahil edildi. Tüm hastalar iki farklı epileptolog tarafından kör bir şekilde değerlendirilerek kontrollü epilepsi grubu, dirençli epilepsi grubu, PNEN+ epilepsi grubu ve PNEN grubu olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı.

Kontrollü epilepsi grubunu ILAE kriterlerine göre epilepsi tanısı almış ancak son 1 yıldır nöbetsiz olan 46 hasta oluşturdu. ILAE tarafından belirlenen dirençli epilepsi tanısına uyan 38 hasta dirençli epilepsi grubunu oluşturdu. Video-EEG veya ev videosunda nöbeti görülen ve PNEN teşhisi konulan 13 hasta PNEN grubunu oluşturdu. Video-EEG veya ev videosunda nöbeti görülüp PNEN teşhisi konulan ve bununla beraber epilepsi tanısı olan 26 hasta da PNEN + epilepsi grubunu oluşturdu. Çalışma öncesi 4 ayrı hasta grubuyla sağlıklı gönüllüler için 5 ayrı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hazırlandı ve çalışmaya katılması planlanan kişilere çalışma öncesi kendileri için hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri şu şekildedir:

Dahil edilme kriterleri:

-Aşağıda belirtilen gruplara dahil olmak;

- İki farklı epileptolog tarafından epilepsi tanısı alan ve son 1 yıldır tedavili/tedavisiz nöbeti olmayan hastalar
- İki farklı epileptolog tarafından dirençli epilepsi tanısı alan hastalar
- İki farklı epileptolog tarafından epilepsi tanısı alan, bununla beraber yine iki farklı epileptolog tarafından video-EEG veya ev videosunda nöbeti görülüp PNEN tanısı da eklenen hastalar
- Video-EEG veya ev videosunda nöbeti görülen ve iki farklı epileptolog tarafından PNEN tanısı konulan hastalar

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak
- Okuryazar olmak ve testlerde verilen yönergeleri anlayabilmek
- VKİ 35'in altında olmak
- Bilinen ek nörolojik hastalığın olmaması

Dışlama kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmamak
- Bireyin bilinen mental retardasyonu ya da psikiyatrik bozukluğunun olması veya test öncesi uygulanan Hasta Sağlık Anketi-9'nde 10 puan ve üzeri alması
- Klinik görüşmeyi ve testlerinin anlaşılmasını ve doldurulmasını engelleyecek nitelikteki akli, duysal ve fiziki engellilikleri olmak
- VKİ 35'in üzerinde olmak
- Bilinen ek nörolojik hastalığın olması

3.2. Veri Toplama Formu

Çalışmada tüm katılımcılar için kişisel veri toplama formu dolduruldu. Bu formda katılımcıların doğum tarihi, cinsiyet, meslek, medeni durum, öğrenim düzeyi(en son bitirdiği okul-eğitim süresi), yaşadığı yer-semt, boy, kilo, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, hasta sağlık anketi (PHQ-9) puanı, interoseptif doğruluk katsayısı gibi bilgileri kayıt altına alınırken, hasta gruptakiler için ek olarak hangi alt gruba ait olduğu, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi gibi bilgiler de kayıt altına alındı.

3.3. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

PHQ-9, farklı örneklemelerdeki depresif belirtileri değerlendirmek için kullanılan görece kısa fakat pratik bir araçtır. Likert tipi dokuz maddeden oluşur ve maksimum puanı 27'dir. Bu ankette 10'un üzerinde bir puana sahip olmak, klinik olarak anlamlı depresyonun olası varlığıyla ilişkilendirilmiştir (100). Çalışmamızda tüm katılımcılara bu anket uygulanmıştır, anket puanı 10 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Kalp Atışı Sayma Görevi

Kalp Atışı Sayma Görevi, 1981 yılında geliştirilmiş olup, halen yaygın olarak benimsenen ve kardiyak interoseptif doğruluğu değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan araçtır (6).

Biz de çalışmamızda interoseptif doğruluğa ulaşmak için bu testi kullandık. Teste, 5 dakikalık dinlenme periyodunun ardından başlandı ve katılımcılardan belirlenen aralıklar arasındaki kalp atışlarını saymaları ve her aralığın sonunda tahminlerini sözlü olarak bildirmeleri istendi. Katılımcılara süre hakkında bilgi verilmeden sırasıyla 25-35-45-35-45-25 saniyelik bloklar olmak üzere toplam altı zaman aralığı uygulandı. Zaman aralıkları başlat komutuyla başlatılıp durdur komutuyla sonlandırıldı. Her aralık sonunda 30 saniye ara verildi. Eş zamanlı olarak elektrokardiyogram cihazı kullanılarak kalp atışı sayısının objektif kaydı da yapıldı.

Hastanın bildirdiği değerler ve kaydedilen objektif değerler sonucunda şu formüle göre interoseptif doğruluk hesaplandı: $1/6 \sum (1 - (|kaydedilen\ kalp\ atışları - sayılan\ kalp\ atışları|) / kaydedilen\ kalp\ atışları)$.

Interoseptif doğruluk, 0 ile 1 arasında değişen bir endeks olup daha yüksek endeks, daha iyi interoseptif beceri anlamına gelir.

3.5. İstatistik

İstatistiksel analizler, SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York State, ABD) programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu

Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde hasta bireylerde ve sağlıklı gönüllülerdeki farklılıklar bağımsız rneklemler T testleri ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerde hasta ve sağlıklı grupları arası farklılıklar Mann-Whitney *U* testleri ile incelendi. Kontrollü, dirençli, PNEN+epilepsi, PNEN ve sağlıklı grupları arasında normal dağılıma uyan veriler için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal-Wallis testleri uygulandı. Post hoc ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan veriler için bağımsız rneklemler T testleri, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney *U* testleri uygulandı. Parametreler arasında Spearman bağıntı analizleri yapıldı.

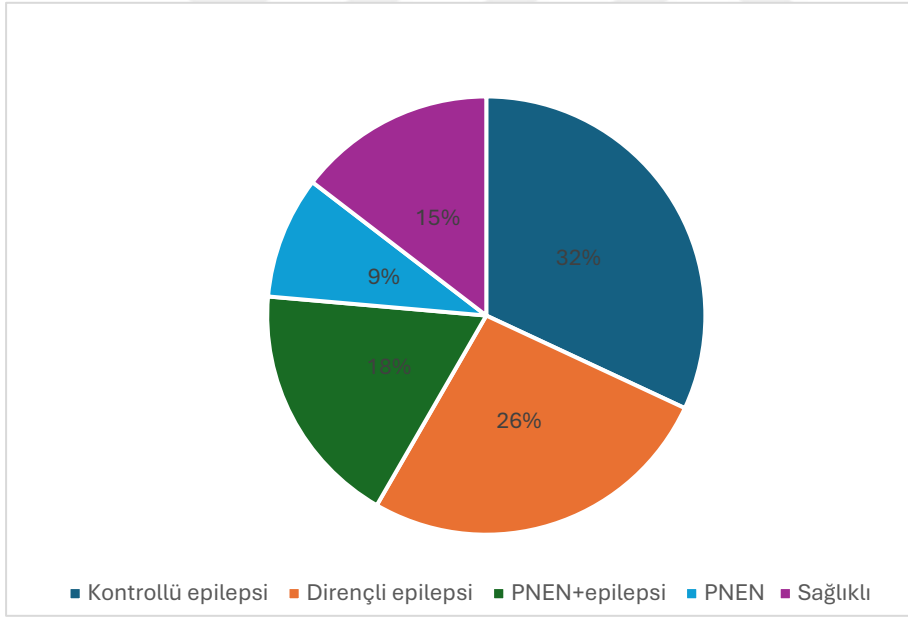
3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma ncesinde Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 23/03/2023 tarih ve 7/XXI sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne 27.03.2023-29.02.2024 tarihleri arasında başvuran 123 hasta ve 21 sağlıklı gönüllüden oluşan 144 katılımcı dahil edildi.

Katılımcıların 47'si (%32.6) erkek ve 97'si (%67.4) kadındı. Yaş ortalaması $37,70 \pm 11,77$ yıl idi. Ortalama eğitim süresi $11,47 \pm 4,84$ yıl idi. Ortalama hastalık başlangıç yaşı $22,08 \pm 14,26$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $16,08 \pm 11,84$ yıl idi. Katılımcıların 123'ü hasta grubunda, 21'i sağlıklı gönüllüler grubunda yer aldı. Hastalar da 4 gruba ayrılarak 46 kişi kontrollü epilepsi grubunda, 38 kişi dirençli epilepsi grubunda, 26 kişi PNEN+epilepsi grubunda, 13 kişi PNEN grubunda yer aldı. Katılımcıların dağılım grafiği şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Katılımcıların Dağılım Grafiği.

Tablo 4.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.

	Hasta (n=123)	Sağlıklı (n=21)	Toplam (n=144)	Z/t	p-değeri
Yaş (Yıl)	36,00 (19,00)	34,00 (17,50)	36,00 (17,75)	-0,187	0,852
Cinsiyet (Erkek/kadın)	40/83	7/14	47/97	0,005*	0,562*
Eğitim süresi (Yıl)	11,00 (6,00)	16,00 (5,00)	12,00 (6,80)	-3,972	<0.001
Başlangıç yaşı (Yıl)	17,00 (20,00)	-	17,00 (20,00)	-	-
Hastalık Süresi (Yıl)	15,00 (16,00)	-	15,00 (16,00)	-	-
Boy	165,00 (15,00)	165,00 (15,00)	165,00 (15,00)	-0,142	0,887
Kilo	69,71 (14,79)	71,95 (16,43)	70,04 (15,00)	-0,630	0,530
Vücut Kitle Endeksi	25,23 (4,22)	25,94 (6,00)	25,33 (4,29)	-0,706	0,481
PHQ-9	3,00 (4,00)	2,00 (4,50)	2,00 (4,00)	-1,085	0,278
İnterosepsiyon katsayısı	0,619 (0,318)	0,843 (0,246)	0,655 (0,320)	-3,761	<0,001

*Ki-kare testi. PHQ-9: Hasta Sağlık Anketi-9. Ortalama (Standart sapmalar) ya da ortancalar (çeyrekler arası aralıkları) ile birlikte Mann-Whitney U ve bağımsız örneklem T-testlerine ait Z,t, p-değerleri verilmiştir. Anlamlı p-değerleri koyu olarak verilmiştir.

Hasta grubu ile sağlıklı grubun karşılaştırmalı verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hasta grubunda eğitim süresinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Diğer demografik ve klinik değişkenler arasında farklılık saptanmadı. Yine hasta grubunda interosepsiyon katsayısının sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

Kontrollü epilepsi, dirençli epilepsi, PNEN+epilepsi, PNEN ve sağlıklı olmak üzere beş grubun karşılaştırmalı verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.



Tablo 4.2. Hasta Alt Grupları ve Sağlıklı Grubun Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.

	Kontrollü Epilepsi (n=46)	Dirençli Epilepsi (n=38)	PNEN+Epilepsi (n=26)	PNEN (n=13)	Sağlıklı (n=21)	H/F	p-değeri
Yaş (Yıl)	33,00 (20,75)	32,50 (15,00)	40,80 (11,64)	40,00 (24,00)	34,00 (17,50)	5,255	0,262
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	16/30	17/21	3/23	4/9	7/14	7,916*	0,408*
Eğitim süresi (Yıl)	12,00 (6,00)	12,00 (6,30)	8,00 (6,30)	11,00 (8,00)	16,00 (5,00)	22,795	<0,001
Başlangıç yaşı (Yıl)	16,50 (13,50)	15,00 (16,50)	23,50 (25,00)	35,00 (30,50)	-	13,213	0,004
Hastalık Süresi (Yıl)	13,50 (18,75)	17,00 (14,25)	13,50 (17,50)	7,00 (12,00)	-	7,121	0,068
Boy	164,00 (13,50)	168,50 (18,50)	160,00 (9,25)	159,00 (15,50)	165,00 (15,00)	8,645	0,071
Kilo	68,76 (12,60)	72,21 (16,22)	68,07 (16,31)	69,07 (15,33)	71,95 (16,43)	0,485	0,747
Vücut Kitle Endeksi	24,96 (3,83)	25,08 (4,35)	25,44 (4,77)	26,16 (4,40)	25,94 (6,00)	0,341	0,850
PHQ-9	1,50 (4,00)	3,00 (4,00)	3,50 (5,00)	3,00 (4,00)	2,00 (4,50)	8,479	0,076
İnterosepsiyon katsayısı	0,668 (0,382)	0,672 (0,287)	0,575 (0,282)	0,582 (0,202)	0,843 (0,246)	16,757	0,002

PNEN: Psikojenik Non Epileptik Nöbet. PHQ-9: Hasta Sağlık Anketi-9. Ortalama (Standart sapmalar) ya da ortancalar (çeyrekler arası aralıkları) ile birlikte Kruskal-Wallis ve tek yönlü varyans testlerine ait p-değerleri verilmiştir. Anlamlı p-değerleri koyu olarak verilmiştir.

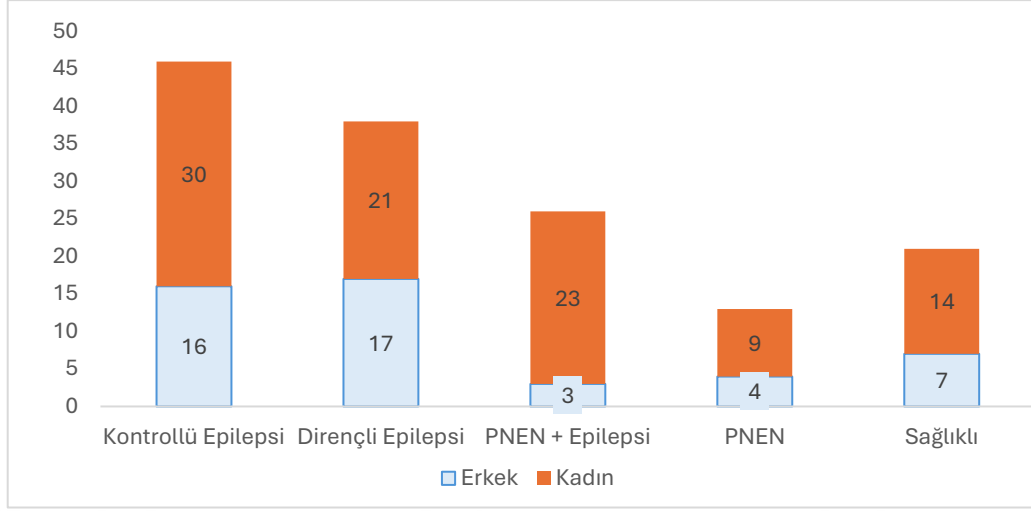
Gruplar arasında eğitim süresi ($p<0,001$) ve hastalık başlangıç yaşı ($p=0,004$) açısından anlamlı farklılık saptandı.

Eğitim süresi açısından yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrollü epilepsi ile PNEN+epilepsi grupları arasında ($Z=-2,837$; $p=0,005$), kontrollü epilepsi ile sağlıklı grup arasında ($Z=-3,481$; $p<0,001$), dirençli epilepsi ile PNEN+epilepsi grupları arasında ($Z=-2,451$; $p=0,014$), dirençli epilepsi ile sağlıklı grup arasında ($Z=-3,140$; $p=0,002$), PNEN+epilepsi grubu ile sağlıklı grup arasında ($Z=-3,796$; $p<0,001$) ve PNEN ile sağlıklı grup arasında ($Z=-2,429$; $p=0,014$) anlamlı farklılık saptandı.

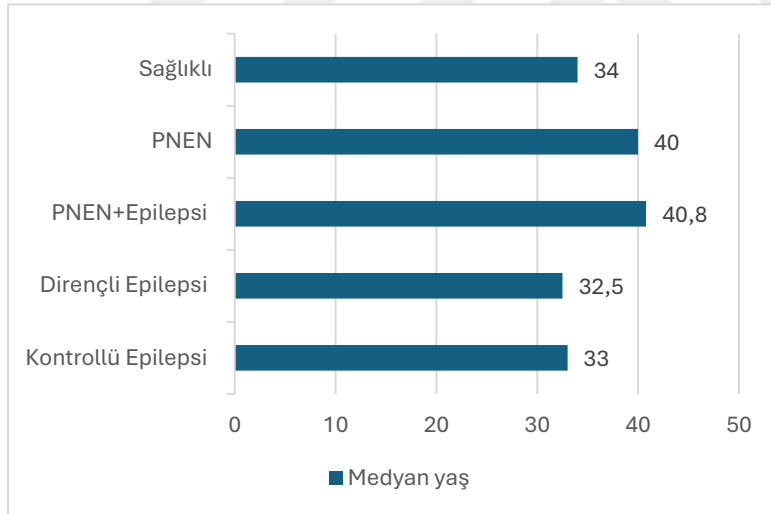
Hastalık başlangıç yaşı açısından yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrollü epilepsi ile PNEN grubu arasında ($Z=-2,617$; $p=0,009$), dirençli epilepsi ile PNEN+epilepsi grubu arasında ($Z=-2,311$; $p=0,021$) ve dirençli epilepsi ile PNEN grubu arasında ($Z=-3,231$; $p=0,001$) anlamlı farklılık saptandı.

Diğer demografik ve klinik değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

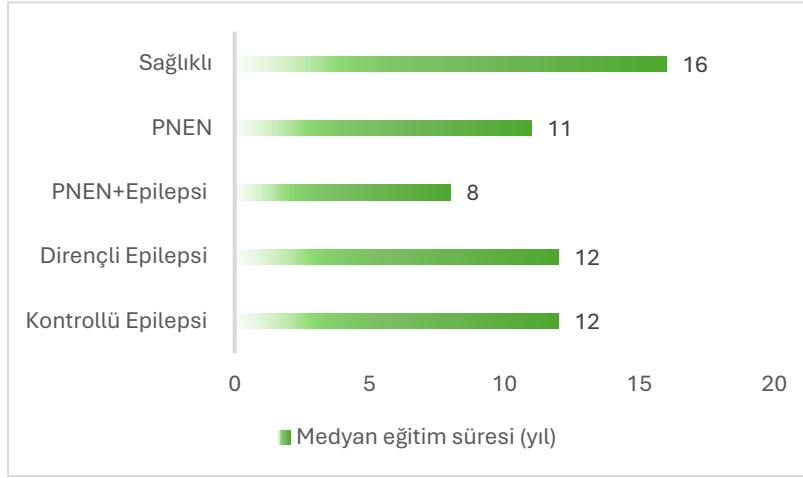
Gruplar arasında interosepsiyon katsayısı açısından da anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$). İnterosepsiyon açısından ikili karşılaştırmalarda; kontrollü grup ile sağlıklı grup arasında ($p=0,002$), dirençli grup ile sağlıklı grup arasında ($p=0,004$), PNEN+epilepsi grubu ile sağlıklı grup arasında ($p=0,001$), PNEN grubu ile sağlıklı grup arasında ($p=0,002$) anlamlı farklılık saptanırken diğer gruplar arasında farklılık saptanmadı.



Şekil 4.2. Katılımcıların Cinsiyet Yönünden Dağılımı.



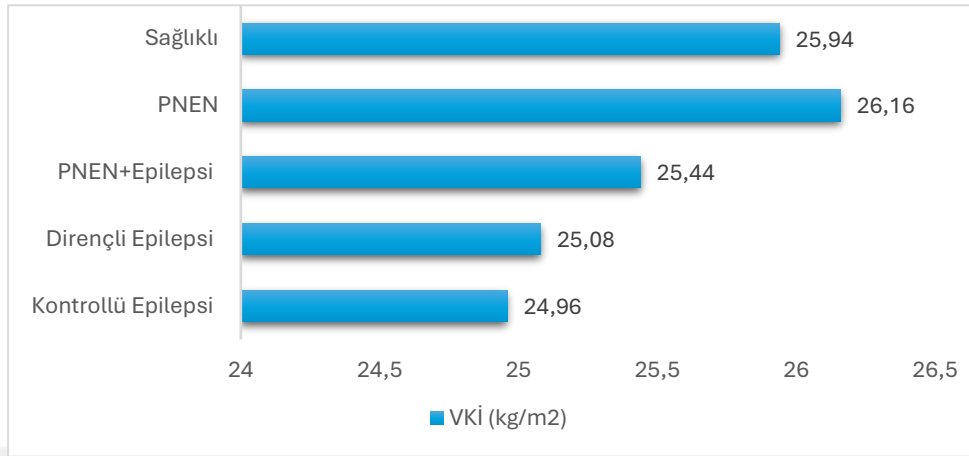
Şekil 4.3. Katılımcıların Medyan Yaş Yönünden Dağılımı.



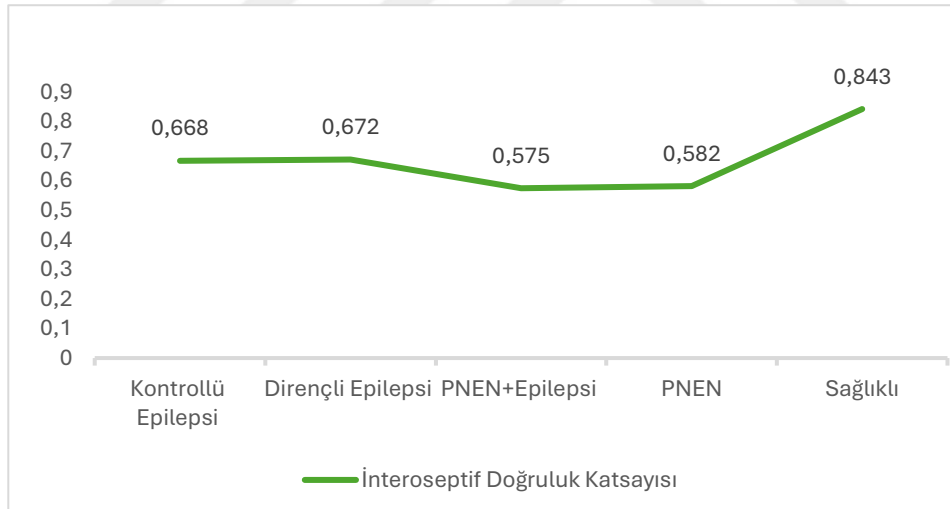
Şekil 4.4. Katılımcıların Eğitim Süresi Yönünden Dağılımı.

Tablo 4.3. Katılımcıların Medyan Hastalık Başlangıç Yaşları ve Hastalık Süreleri.

Hasta Alt Grup	Medyan Başlangıç Yaşı (Yıl)	Medyan Hastalık Süresi (Yıl)
Kontrollü Epilepsi	16,5	13,5
Dirençli Epilepsi	15	17
PNEN+ Epilepsi	23,5	13,5
PNEN	35	7



Şekil 4.5. Katılımcıların VKİ Yönünden Dağılımı.



Şekil 4.6. Katılımcıların İnteroseptif Doğruluk Katsayıları.

Yine çalışmamızda interosepsiyon katsayısı ile eğitim süresi arasında bağıntı saptanırken ($r=0.240$; $p=0.004$) yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, boy, kilo, VKİ ve PHQ-9 toplam puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

En yaygın beyin rahatsızlıklarından biri olan epilepsi, dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Spontan epileptik nöbetler oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterizedir ve çok sayıda nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçları vardır (1). PNEN, epileptik nöbetlere benzer şekilde motor, duyu, otonom ve/veya bilişsel belirti ve semptomlarda paroksizmal, zaman sınırlı değişiklikler olarak ortaya çıkar. Psikolojik temelleri ve nedenleri bulunan PNEN, epilepsiden farklı olarak iktal epileptiform aktiviteden kaynaklanmaz (2).

İnterosepsiyon vücut içi sinyallerin algılanması ve işlenmesi anlamına gelen çok yönlü bir kavramdır. İnterosepsiyon, vücut durumunun bütünlüğünün izlenmesine olanak tanır ve dikkat tahsisi, şartların değerlendirilmesi ve planlama eylemleri ile ilişkili sinir sistemleriyle bağlantılıdır (4). İnteroseptif bozukluklar; anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, yeme bozuklukları, bağımlılık bozuklukları ve somatik semptom bozuklukları dahil çeşitli mental sağlık durumlarının önemli bir bileşeni olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (55). Bu sebeple interoseptif duyunun doğru şekilde değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Yaptığımız çalışmada 4 ayrı hasta grubu olan kontrollü epilepsi, dirençli epilepsi, PNEN+epilepsi ve PNEN gruplarının hepsinde interoseptif doğruluk sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. 4 ayrı hasta grubu arasında birbirleriyle olan ikili karşılaştırmalarda ise interoseptif doğruluk yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.1. Sosyodemografik ve Fiziksel Özelliklerin İnterosepsiyon ile İlişkisi

Khalsa ve ark. (101) 2009 yılında 22-63 yaş aralığındaki bireylerde yaptıkları bir çalışmada kardiyak interoseptif doğruluğun yaşla birlikte azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Başka bir çalışma, 18-90 yaş aralığındaki bireylerde yaş ve interoseptif farkındalık arasında negatif bir ilişki olduğunu, yine interoseptif doğrulukta düşüşün geç ve çok geç yetişkinliğe kadar yaşam boyu devam ettiğini göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca yaşlanma, artan VKİ ile ilişkilendirilmiş ve bunun da azalan interoseptif doğruluğa aracılık ettiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak, geç yetişkinlikte

gözlenen zayıf performansın, hem yaşı interoseptif doğruluk üzerindeki doğrudan etkisinden hem de artan VKİ'nin aracılık ettiği dolaylı etkiden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (102). Bizim çalışmamızda interoseptif doğruluk ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Farklı sonuç elde etmemizin sebeplerinden biri çalışmamıza 18-65 yaş aralığındaki bireyleri dahil etmemize rağmen 60 yaş ve üzeri birey sayısının yalnızca 9 olması gösterilebilir. Bununla birlikte Khalsa ve ark. (101) çalışmamıza benzer şekilde 22-63 yaş aralığındaki bireyleri değerlendirmiş ancak kardiyak interoseptif doğruluğa ulaşmada yöntem olarak kalp atışı ayırımı prosedürünü kullanmışlardır. Yöntem olarak kalp atışı sayma görevini kullanmamız farklı sonuçlar elde etmemizde bir faktör olabilir.

İnterosepsiyon ve cinsiyet arasındaki ilişki yönünden literatüre baktığımızda Grabauskaite ve ark. (103) tarafından yapılan bir çalışmada araştırmacılar, kalp atışı sayma görevi yöntemiyle kardiyak interoseptif doğruluğa ulaşmış ve elde edilen sonuçlara göre, kadınların kalp atışlarını bilinçli olarak tespit etmede erkeklere oranla daha az becerikli olduğu sonucuna varmışlardır. İnteroseptif doğruluk açısından elde edilen bu sonuçlar 1985 yılında Ludwick-Rosenthal ve Neufeld (104), 1993 yılında da Montoya ve ark. (105) tarafından yapılan önceki bazı çalışmalarla benzerdir. Montoya ve ark. (105) çalışmalarında ayrıca kardiyak algı doğruluğu ve atım hacmi arasında bir korelasyon olduğunu da bulmuşlardır. Yine erkeklerin ortalama olarak daha büyük kalp hacmine ve daha güçlü kalp kasılmasına sahip olduğu da bilinmektedir (106).

Grabauskaite ve ark. (103)'na göre erkeklerin ortalama olarak daha büyük kalp hacmine ve daha güçlü kalp kasılmasına sahip olmaları interoseptif doğruluk performanslarının daha iyi olmasının olası sebeplerinden biridir. Erkeklerin bu sayede kalp atışlarını uyaran olarak daha kolay hissedebileceklerini düşünmüşler ve bu düşüncelerini Montoya ve arkadaşları tarafından rapor edilen kardiyak algı doğruluğu ve atım hacmi arasındaki korelasyonla desteklemişlerdir. Grabauskaite ve ark.(103) aynı çalışmada interoseptif farkındalığı da değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucuna göre kadınlar bedensel duyuları daha sık fark etmekte ve bu tür duyular ile duygusal durumlar arasındaki ilişkileri daha iyi anlamaktadırlar. Ağrı veya

rahatsızlık hisleri ile daha fazla endişelenmekte veya duygusal sıkıntı yaşamakta, ayrıca bedenlerini daha az güvenli görmektedirler.

Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analiz, kalp, solunum ve mide sistemleri aracılığıyla elde edilen interoseptif doğrulukta cinsiyet farklılıklarının etkisini belirlemeyi amaçlamıştır. 7956 özet incelenmiş ve 93 uygun çalışma belirlenmiştir. Sonuçlar, erkeklerin kardiyak görevlerde daha üstün doğruluk sergilediğini, ancak mide görevlerinde cinsiyet farklılığı olmadığını göstermiştir. Solunum görevlerine dair bulgular ise karışıktır (107).

Kalp atışı sayma görevi performansında cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (108,109). Elde edilen farklı sonuçlar büyük olasılıkla çalışmalardaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Yaptığımız çalışmada interoseptif doğruluk ile cinsiyet arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Literatürde interosepsiyon ve VKİ arasındaki ilişki sıkça incelenmiştir. İnterosepsiyon, fazla kilolu ($VKİ \geq 25-29,9$) ve obez ($VKİ \geq 30$) kişiler arasındaki farklılıkların açıklanmasında önemli bir görev üstlenebilir (110). İnterosepsiyon bozukluğu, yeme ve gıda ilişkili karar verme süreçlerinde tokluk teşvik edici iç iştah sinyallerinin ağırlığının azalmasına sebep olabilir (111). Ayrıca duygusal hislerin temelinde interoseptif duyuların olduğu düşünülmektedir (112). İnterosepsiyon bozuklukları duygu düzenlemesine etki edebileceğinden, dolaylı yoldan duygusal aşırı yemeye sebep olup kilo alımına yatkınlık oluşturabilir (113).

Daha yüksek VKİ'nin kardiyak interoseptif doğrulukta bozulmalarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (114,115). Ancak, VKİ ile kardiyak interoseptif doğruluğun nesnel ölçümleri arasında bir ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (113,116). Öz bildirimle algılanan interoseptif doğruluk ve VKİ arasında anlamlı negatif bir ilişki saptayan başka bir çalışma da mevcuttur (117). Yine farklı ölçümler benimseyerek interoseptif duyarlılığı değerlendiren bazı çalışmalar, duyarlılık ile VKİ arasında önemli bir ilişki bulamamıştır (117,118).

2021 yılında Robinson ve ark. (110) tarafından yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz sonucu yazarlar, yetişkinlerde yüksek VKİ'nin interosepsiyon bozuklukları ile kesitsel olarak ilişkili olduğunu göstermişler, ancak interosepsiyon bozukluklarının genel mi yoksa boyut spesifik mi olduğunun belirsizliğini de vurgulamışlardır. İnterosepsiyon bozukluklarının yüksek vücut ağırlığına katkıda bulunup bulunmadığını ve/veya bunun bir sonucu olup olmadığını anlamak için daha fazla araştırmanın gerekli olduğu sonucuna ulaşmışlardır (110).

Çalışmamızda interoseptif doğruluk ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Bunun bir sebebi VKİ 35'in üzerindeki bireylerin çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Yine Robinson ve ark. (110)'nın yayınladığı metaanalizde vurgulandığı gibi, VKİ ile ilişkili olan interoseptif bozulmanın genel mi yoksa boyut spesifik mi olduğunun bilinmezliği de elde ettiğimiz sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda interosepsiyonun tek boyutunu, yani interoseptif doğruluğu değerlendirdiğimiz için diğer boyutlarla ilişkili olabilecek etkilenimi göz ardı etmiş olabiliriz. Çalışmamızda ayrıca boy ile interoseptif doğruluk arasında, kilo ile interoseptif doğruluk arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızda interoseptif doğruluk ve eğitim süresi arasında bağıntı saptanmıştır ($r=0.240$; $p=0.004$). Eğitim süresi arttıkça interoseptif doğrulukta artış gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç sağlıklı grupta eğitim süresinin diğer gruplara göre anlamlı oranda daha yüksek olmasıyla da ilgili olabilir. Daha önce de bahsedildiği gibi sağlıklı grupta interoseptif doğruluk performansı diğer 4 hasta grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır, benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Hasta Gruplarının İnterosepsiyon ile İlişkisi

Yaptığımız çalışmada 4 ayrı hasta grubu olan kontrollü epilepsi, dirençli epilepsi, PNEN+epilepsi ve PNEN gruplarının hepsinde interoseptif doğruluk sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. 4 ayrı hasta grubu arasında birbirleriyle olan ikili karşılaştırmalarda ise interoseptif doğruluk yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ding ve ark. (40) yaptıkları bir görüntüleme çalışmasında, PNEN'li hastaların esas olarak frontal korteks, sensorimotor korteks, singulat girus, insula ve oksipital korteksinde anormal işlevsel bağlantı yoğunluğu bölgelerine sahip olduklarını göstermişler, PNEN'li hastaların değişen dikkat, sensorimotor ve duygu sistemleriyle ilişkili olduğu hipotezini mevcut sonuçların desteklediğini belirtmişlerdir.

Başka bir çalışmada Li ve ark. (41), PNEN'li hastalarda insula alt bölgeleri ile sensorimotor ağ, lingual girus, superior parietal girus ve putamen arasında önemli ölçüde daha güçlü işlevsel bağlantı bulunduğunu göstermişler ve sonuç olarak PNEN'de insular alt bölgelerin anormal duygu düzenlemesi, bilişsel süreçler ve motor fonksiyonlarla ilgili hiper bağlantı modeline dahil olduğunu düşünmüşlerdir.

PNEN hastalarında yapılan bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar insula başta olmak üzere etkilenen bölgeler düşünüldüğünde PNEN grubu ve PNEN+epilepsi grubundaki hastalarımızda interoseptif doğruluktaki bozulmanın açıklanmasında yardımcı olabilir.

PNEN ve interosepsiyon arasındaki ilişki yönünden literatüre bakıldığında Koreki ve ark. (119) 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, PNEN'li hastaların sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük interoseptif doğruluğa ve daha yüksek öznel interoseptif duyarlılığa sahip olduklarını bulmuşlardır. Bununla birlikte bir hastanın vücut içi sinyallerini algılama konusunda genel yeteneklerine olan önceki inançları ile interoseptif sinyalleri değerlendirmedeki nesnel doğrulukları arasındaki tutarsızlık ne kadar büyükse dissosiasyon düzeylerinin o derece yüksek olacağını, ayrıca hastanın kalp atışı algılama konusundaki deneme bazında güveni ile nesnel interoseptif doğruluğu arasındaki tutarsızlık büyüdükçe nöbet sıklığının da o derece fazla olacağı görüşünü öne sürmüşlerdir.

Çalışmamız benzer şekilde PNEN'li hastaların dahil olduğu PNEN grubu ve PNEN+epilepsi grubundaki hastalarımızda interoseptif doğruluğu anlamlı şekilde daha düşük bulmuştur. Ancak interoseptif duyarlılık ölçümü yapılmamıştır.

Bilgilerimize göre literatürde daha önce epilepsi ve interosepsiyon ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle karşılaştırabileceğimiz spesifik

veriler yoktur. Ancak interosepsiyon anatomisinden daha önce bahsedilmişti. İlk olarak, birincil interoseptif sinyaller posterior insulaya ulaşır ve burada düşük düzeyli duygusal özellikler işlenir. Sonrasında, bu bilgi anterior insulaya iletilir, burada tekrar temsil edilen interoseptif sinyaller, amigdala, anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve ventral striatum gibi diğer kortikal ve subkortikal bölgelerden toplanan duygusal, bilişsel ve motivasyonel sinyallerle entegre edilir (64). Epilepsi hastalarında bu bölgelerde gösterilebilecek bir etkilenmenin interoseptif doğrulukta bozulmanın sebebini açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

İnsulanın, özellikle epilepsi alanında araştırılması ilk olarak Wilder Penfield ile başladı. Ardından MG Yasargil'in Sylvian fissür açma ve stereoelektroensefalografi (SEEG) gibi yenilikçi mikro-nöroşirurji teknikleri ile biraz daha geliştirildi. Sonrasında noninvaziv görüntüleme teknolojilerindeki gelişmelerle daha da ileri gitse de her şeye rağmen, insulanın işlevleri, bağlantısı ve epilepsideki rolü hakkındaki anlayış sınırlı kalmaya devam etmektedir (120).

İnsulanın, tüm beyin loblarıyla bağlantısı olduğu gösterilmiştir (121). Yine bilindiği gibi tüm epilepsi türlerinin yaklaşık %60' ı fokal kökenlidir ve çoğunluğu temporal lobdan kaynaklanır. Temporal lob epilepsileri de mezial temporal lob epilepsisi ve lateral temporal lob epilepsisi olmak üzere ikiye ayrılır (122). Temporal lob kökenli nöbetlerin insulaya hızlıca yayılması çok yaygın bir durumdur, ancak temporal lob epilepsisi olduğu varsayılan hastaların yaklaşık %10' unun aslında sadece insuladan kaynaklanan nöbetler yaşadığı da görülmektedir (123).

Balogh ve ark. (124) yaptıkları bir çalışmada, parietal lob lezyonu bulunan bir hastada epileptik aktivitenin insula fonksiyonel bağlantısıyla frontal bölgeye yayılımının kolaylaştığını ve insulanın parieto-operküler-fronto-medial epilepsi ağında bir düğüm görevi gördüğünü öne sürmüşlerdir.

İnsulanın geniş bağlantı ağına sahip olduğu bilinmekte olup epileptik aktivitenin yayılımında önemli rol oynayabileceğinin gösterilmesi önemlidir. Epilepsi hastalarında insula başta olmak üzere interosepsiyonda önemli rol oynayan anatomik bölgelerin etkilenimlerinin gösterildiği daha kapsamlı çalışmalar epilepsi

hastalarında elde ettiğimiz interoseptif doğruluktaki bozulmanın sebebini açıklamada ileride yol gösterici olabilir.

5.3. Hasta Gruplarına Eşlik Edebilecek Komorbiditeler ve İnterosepsiyon

Epilepsili yetişkinlerde yapılan kesitsel, popülasyon bazlı çalışmalar, nöbetsiz hastalar arasında depresyon yaygınlık oranlarının genel popülasyonla çok benzer olduğunu (125), ancak seçilmemiş örneklemdaki yaygınlık oranlarının kesinlikle daha yüksek olduğunu (%17 ve %22 arası) (126) ve ilaçla tedavi edilemeyen epilepsili hastalarda yüzde 55'e kadar çıktığını göstermektedir (127).

Bir dizi çalışma, epilepsi ve depresyon arasındaki ilişkinin mutlaka tek yönlü olmadığını ve depresyonu olan hastaların epilepsi geliştirme riskinin de arttığını öne sürmektedir (128). Yapılan bir çalışmada, epilepsi başlangıcından önceki üç yıl boyunca depresyonun görülme oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). Başka bir araştırma, depresif bozukluğu olan hastalarda epilepsi gelişimi için yaşa göre düzeltilmiş olasılık oranının 2,5 olduğunu göstermiştir (130).

ABD’de yapılan iki ulusal anket, kendilerinde epilepsi olduğunu bildiren kişilerin, epilepsisi olmayanlara göre anksiyete bozukluğu tanısı alma olasılığının iki kat fazla olduğunu göstermiştir (131,132). Benzer sonuçlar başka bir kesitsel, nüfus tabanlı çalışma tarafından da tekrarlanmıştır (133).

Yine birkaç ön çalışma, depresyona oranla daha az yerleşmiş olsa da epilepsi ve anksiyete bozuklukları arasında iki yönlü bir ilişkiyi öne sürmektedir (128). 65 yaş üstü gazilerde yapılan bir çalışmada, anksiyete geçmişinin, epilepsi geliştirenlerde kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (134). Başka bir vaka-kontrol çalışması, anksiyete bozuklukları nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, provoke edilmemiş nöbet gelişme riskinin iki kattan fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır (130). Bir kohort çalışması, anksiyete bozuklukları insidansının epilepsili kişilerde kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu ve aynı zamanda epilepsi tanısından üç yıl önce zaten arttığını göstermiştir (129).

Başka bir çalışmada tedaviye dirençli epilepsi hastalarıyla, epilepsisi kontrol altındaki hastalar karşılaştırılmıştır. Yazarlar daha yüksek oranda ruh hali bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve intihar riskinde artış bulsalar da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterememişlerdir (135).

PNEN'li hastalar açısından bakılacak olursa karşılaştırmalı çalışmalar, PNEN'li hastalarda genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda depresyon ve anksiyete bozuklukları görüldüğünü ortaya koymuştur (136). 2018 yılında yapılan bir meta-analiz, PNEN hastalarında genel olarak %40 oranında klinik depresyonun varlığını ortaya koymuş, aynı zamanda PNEN hastalarında epilepsi hastalarına göre daha yüksek düzeyde depresyon görüldüğünü de öne sürmüştür (137). Yine farklı çalışmalarda PNEN hastalarında anksiyete bozukluklarının sıklığı %9 ile %71 arasında değişmektedir (136).

Hem epilepsi hastalığı olanlarda hem PNEN'li hastalarda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların sıklıkla eşlik etmesi interosepsiyonu değerlendirmede bu bozuklukların da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

İnterosepsiyon ile depresyon arasındaki ilişki açısından bakıldığında yapılan çalışmalar, interoseptif duyarlılıkla karmaşık bir ilişki bulmuştur (76). Bir çalışma, depresyonun artmış interoseptif duyarlılıkla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (77). Diğer bir araştırma aksine, depresyonun daha düşük interoseptif duyarlılıkla ve özellikle kişinin bedensel duyularına olan güveninin azalmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (78). Kardiyak interoseptif doğruluğun incelendiği bir çalışmada ise araştırmacılar, majör depresif bozukluk tanılı bireylerde interoseptif doğruluğun daha düşük olduğunu ve muhtemel bir eğrisel (ters U) ilişki olduğunu öne sürmüştür. Orta derece depresyonlu bireylerde ciddi depresyona göre daha fazla bozulma yaşandığı sonucuna varmışlardır (79). Daha güncel ve geniş katılımlı bir meta analizde ise kardiyak interoseptif doğruluk ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (80).

Literatürde interosepsiyon ile anksiyete arasındaki ilişki de sıklıkla incelenmiştir. Anksiyete üzerine yapılan birincil araştırmalar, kişinin öz bildirimiyle

elde edilen artmış interoseptif duyarlılığın, artmış anksiyete düzeyiyle ilişkili olduğunu bulmuştur (81,82). Bu sonuçlar bir çalışmada anksiyetenin türü ve şiddetine bağlanmıştır (82). Diğer çalışma ise anksiyeteye eşlik eden aleksitimiye vurgulamış ve hatta aleksitiminin interoseptif duyarlılık ve anksiyete arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini öne sürmüştür (81). Anksiyete ile kardiyak interoseptif doğruluk ilişkisini inceleyen çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek anksiyetenin daha yüksek interoseptif doğrulukla ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar (138,139) olduğu gibi daha düşük interoseptif doğrulukla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (96,140). Anksiyete ile kardiyak interoseptif doğruluk ilişkisini inceleyen iki metaanalizde ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (80,83).

Her ne kadar güncel metaanalizlerde depresyon ve anksiyete bozukluklarının kardiyak interoseptif doğrulukla ilişkili olmadığı öne sürülse de literatürde bu konuda farklı sonuçlar da bulunmaktadır. Çalışmamızda psikiyatrik tanısı olan hastaları, depresif belirtileri değerlendiren hasta sağlık anketi (PHQ-9) puanı 10 ve üzeri olan hastaları hariç tutarak bu bozuklukların interoseptif doğruluk performansına artı veya eksi yönde olabilecek muhtemel etkilerini sınırlandırmaya çalıştık.

5.4. Kısıtlılıklar

Garfinkel ve arkadaşları tarafından 2015 yılında interosepsiyonun üç boyutu tanımlanmıştır. Çalışmamızda yalnızca nesnel testlerle değerlendirilen interoseptif doğruluk boyutunu kullandık. İnteroseptif duyarlılık ve interoseptif farkındalık açısından değerlendirmede bulunmadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kontrollü epilepsi grubunda interoseptif doğruluk performansı sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır.
2. Çalışmamızda dirençli epilepsi grubunda interoseptif doğruluk performansı sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır.
3. Çalışmamızda PNEN+epilepsi grubunda interoseptif doğruluk performansı sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır.
4. Çalışmamızda PNEN grubunda interoseptif doğruluk performansı sağlıklı gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır.
5. Çalışmamızda kontrollü epilepsi, dirençli epilepsi, PNEN+epilepsi ve PNEN grubundan oluşan 4 hasta grubu birbirleriyle karşılaştırıldığında interoseptif doğruluk performansları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Bilgilerimize göre çalışmamız epilepsi hastalarında interoseptif duyuyu inceleyen ilk çalışmadır. Gelecekte bu hasta grubunda başta insula olmak üzere interosepsiyonla ilişkili anatomik yapıların muhtemel etkilenim derecelerini daha ayrıntılı gösteren çalışmalar çok daha fazla yol gösterici olabilir.
7. Çalışmamızda sosyo-demografik ve fiziksel özelliklerden eğitim süresiyle interoseptif doğruluk performansı arasında bağlantı saptanmıştır. Eğitim süresi arttıkça interoseptif doğruluk performansında iyileşme görülmüştür. Bunun sebebi sağlıklı grupta eğitim süresinin anlamlı oranda daha yüksek olması da olabilir. Bu konuda yapılacak daha ayrıntılı analizler daha kesin bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr 14;55(4):475–82.
2. LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. *Epilepsia*. 2013 Nov 20;54(11):2005–18.
3. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2133–8.
4. Sagliano L, Magliacano A, Parazzini M, Fiocchi S, Trojano L, Grossi D. Modulating interoception by insula stimulation: A double-blinded tDCS study. *Neurosci Lett*. 2019 Mar; 696:108–13.
5. Chen WG, Schloesser D, Arensdorf AM, Simmons JM, Cui C, Valentino R, et al. The Emerging Science of Interoception: Sensing, Integrating, Interpreting, and Regulating Signals within the Self. *Trends Neurosci*. 2021 Jan;44(1):3–16.
6. Schandry R. Heart Beat Perception and Emotional Experience. *Psychophysiology*. 1981 Jul 30;18(4):483–8.
7. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*. Academie Internationale d'Histoire des Sciences. 1951;
8. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 2021 Mar 17;13(3): e13953.
9. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010 Jan;17(1):103–8.
10. Lai C, Lai YC. History of Epilepsy in Chinese Traditional Medicine. *Epilepsia*. 1991 Jun 5;32(3):299–302.
11. Eadie M. Samuel Tissot's *Traité de l'épilepsie* —250 years old. *J Hist Neurosci*. 2019 Jul 3;28(3):319–31.
12. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat*. 2014 Aug 24; 2014:1–13.

13. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Sep 7;52(s7):2–26.
14. Öge E, Baykan B, Bilgiç B. *Nöroloji*. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 8;58(4):512–21.
16. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb 30;131(2):211–34.
17. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jul 19;8(7):380–90.
18. Aaberg KM, Surén P, Søråas CL, Bakken IJ, Lossius MI, Stoltenberg C, et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*. 2017 Nov 26;58(11):1880–91.
19. Bosak M, Słowik A, Kacorzyk R, Turaj W. Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice — A cohort study. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Jul; 96:28–32.
20. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 8;58(4):522–30.
21. Arnautova EN, Nesmeianova TN. A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1964 Dec; 5:297–306.
22. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug 28;22(4):489–501.
23. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan; 127:5–10.
24. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents. *JAMA*. 2016 Dec 27;316(24):2657–68.

25. Öztura İ, Kutlu G, Tezer İ, Ağan K, Çokar Ö. Epilepsi Tanı Ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2021.
26. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014 Feb 28;348(feb28 2):g254–g254.
27. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Apr;25(2):508–36.
28. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069–77.
29. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Jul;75(2–3):192–6.
30. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000 Jun;9(4):280–1.
31. Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: Incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Feb;20(2):308–11.
32. Sigurdardottir KR, Olafsson E. Incidence of Psychogenic Seizures in Adults: A Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia*. 1998 Jul 3;39(7):749–52.
33. Szaflarski JP, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH. *Neurology*. 2000 Nov 28;55(10):1561–3.
34. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2015 May; 46:60–5.
35. Noe KH, Grade M, Stonnington CM, Driver-Dunckley E, Locke DEC. Confirming psychogenic nonepileptic seizures with video-EEG: Sex matters. *Epilepsy & Behavior*. 2012 Mar;23(3):220–3.
36. Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, Gigineishvili D, Hingray C, Miguel Kanner A, et al. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disorders*. 2019 Dec 17;21(6):529–47.
37. Asadi-Pooya AA. Psychogenic nonepileptic seizures: a concise review. *Neurological Sciences*. 2017 Jun 8;38(6):935–40.

38. Asadi-Pooya AA. Neurobiological origin of psychogenic nonepileptic seizures: A review of imaging studies. *Epilepsy & Behavior*. 2015 Nov; 52:256–9.
39. Baslet G. Psychogenic non-epileptic seizures: A model of their pathogenic mechanism. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):1–13.
40. Ding J, An D, Liao W, Wu G, Xu Q, Zhou D, et al. Abnormal functional connectivity density in psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Res*. 2014 Sep;108(7):1184–94.
41. Li R, Liu K, Ma X, Li Z, Duan X, An D, et al. Altered Functional Connectivity Patterns of the Insular Subregions in Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Brain Topogr*. 2015 Jul 29;28(4):636–45.
42. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jul 1;81(7):719–25.
43. Sánchez-González R, Sierra-Acín AC, Becerra-Cuñat JL, Pintor-Pérez L. Psychogenic non-epileptic seizures: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(3):191–5.
44. LaFrance WC, Rusch MD, Machan JT. What is “treatment as usual” for nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav*. 2008 Apr;12(3):388–94.
45. Kanner AM. Is the neurologist’s role over once the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures is made? No! *Epilepsy & Behavior*. 2008 Jan;12(1):1–2.
46. Baslet G, Dworetzky B, Perez DL, Oser M. Treatment of psychogenic nonepileptic seizures: updated review and findings from a mindfulness-based intervention case series. *Clin EEG Neurosci*. 2015 Jan;46(1):54–64.
47. Pintor L, Baillés E, Matrai S, Carreño M, Donaire A, Boget T, et al. Efficiency of Venlafaxine in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures and Anxiety and/or Depressive Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Oct;22(4):401–8.
48. Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, et al. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24):1986–94.
49. LaFrance WC, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Frank Webb A, Keitner GI, et al. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Sep;71(9):997–1005.
50. LaFrance WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013 Mar 4;54(s1):53–67.

51. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. New York: C Scribner and Sons; 1906.
52. Cameron OG. Visceral sensory neuroscience: Interoception. Oxford University Press; 2001.
53. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. Cambridge University Press; 1948.
54. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug 1;3(8):655–66.
55. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, Critchley HD, Davenport PW, Feinstein JS, et al. Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Jun;3(6):501–13.
56. Suksasilp C, Garfinkel SN. Towards a comprehensive assessment of interoception in a multi-dimensional framework. *Biol Psychol*. 2022 Feb; 168:108262.
57. Crucianelli L, Ehrsson HH. The Role of the Skin in Interoception: A Neglected Organ? *Perspect Psychol Sci*. 2023 Jan;18(1):224–38.
58. Medford N, Critchley HD. Interoception and psychopathology. *Phenomenological Neuropsychiatry, How Patient Experience Bridges Clinic with Clinical Neuroscience*. New York: Springer; 2014.
59. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, Suzuki K, Critchley HD. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol*. 2015 Jan; 104:65–74.
60. Zamariola G, Vlemincx E, Corneille O, Luminet O. Relationship between interoceptive accuracy, interoceptive sensibility, and alexithymia. *Pers Individ Dif*. 2018 Apr; 125:14–20.
61. Smith SD, Nadeau C, Sorokopud-Jones M, Kornelsen J. The Relationship Between Functional Connectivity and Interoceptive Sensibility. *Brain Connect*. 2022 Jun 1;12(5):417–31.
62. Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, et al. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2019 Jan 31;19(1):11–21.
63. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2017 Jul;34(4):300–6.

64. Namkung H, Kim SH, Sawa A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci.* 2017 Apr;40(4):200–7.
65. Damasio A. *Descartes' Error*. Newyork: Putnam ; 1994.
66. Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jan;10(1):59–70.
67. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun 29;214(5–6):655–67.
68. Seth AK. Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends Cogn Sci.* 2013 Nov;17(11):565–73.
69. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Öhman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci.* 2004 Feb 18;7(2):189–95.
70. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the Role of the Insula in Human Cognition: Functional Parcellation and Large-Scale Reverse Inference. *Cerebral Cortex.* 2013 Mar 1;23(3):739–49.
71. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci.* 2003 Sep;26(9):507–13.
72. Balleine BW, Dickinson A. The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *J Neurosci.* 2000 Dec 1;20(23):8954–64.
73. Naqvi NH, Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci.* 2009 Jan;32(1):56–67.
74. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Sep 5;1428(1):112–28.
75. Farb N, Daubenmier J, Price CJ, Gard T, Kerr C, Dunn BD, et al. Interoception, contemplative practice, and health. *Front Psychol.* 2015; 6:763.
76. Jenkinson PM, Fotopoulou A, Ibañez A, Rossell S. Interoception in anxiety, depression, and psychosis: a review. *EClinicalMedicine.* 2024 Jul; 73:102673.
77. Wiebking C, Bauer A, de Greck M, Duncan NW, Tempelmann C, Northoff G. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed “material me”. *World J Biol Psychiatry.* 2010 Apr;11(3):538–49.

78. Dunne J, Flores M, Gawande R, Schuman-Olivier Z. Losing trust in body sensations: Interoceptive awareness and depression symptom severity among primary care patients. *J Affect Disord.* 2021 Mar 1; 282:1210–9.
79. Eggart M, Lange A, Binser MJ, Queri S, Müller-Oerlinghausen B. Major Depressive Disorder Is Associated with Impaired Interoceptive Accuracy: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2019 Jun 6;9(6).
80. Desmedt O, Van Den Houte M, Walentynowicz M, Dekeyser S, Luminet O, Corneille O. How Does Heartbeat Counting Task Performance Relate to Theoretically-Relevant Mental Health Outcomes? A Meta-Analysis. *Collabra Psychol.* 2022 Mar 24;8(1).
81. Palser ER, Palmer CE, Galvez-Pol A, Hannah R, Fotopoulou A, Kilner JM. Alexithymia mediates the relationship between interoceptive sensibility and anxiety. *PLoS One.* 2018;13(9): e0203212.
82. Olatunji BO, Deacon BJ, Abramowitz JS, Valentiner DP. Body vigilance in nonclinical and anxiety disorder samples: structure, correlates, and prediction of health concerns. *Behav Ther.* 2007 Dec;38(4):392–401.
83. Adams KL, Edwards A, Peart C, Ellett L, Mendes I, Bird G, et al. The association between anxiety and cardiac interoceptive accuracy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Sep; 140:104754.
84. Critchley HD, Sherrill SP, Ewing DL, van Praag CG, Habash-Bailey H, Quadt L, et al. Cardiac interoception in patients accessing secondary mental health services: A transdiagnostic study. *Auton Neurosci.* 2023 Mar; 245:103072.
85. Koreki A, Funayama M, Terasawa Y, Onaya M, Mimura M. Aberrant Interoceptive Accuracy in Patients With Schizophrenia Performing a Heartbeat Counting Task. *Schizophr Bull Open.* 2021 Jan 1;2(1).
86. Torregrossa LJ, Amedy A, Roig J, Prada A, Park S. Interoceptive functioning in schizophrenia and schizotypy. *Schizophr Res.* 2022 Jan; 239:151–9.
87. Ardizzi M, Ambrosecchia M, Buratta L, Ferri F, Peciccia M, Donnari S, et al. Interoception and Positive Symptoms in Schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:379.
88. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet.* 2003 Feb 1;361(9355):407–16.
89. Robinson JE, Breakspear M, Young AW, Johnston PJ. Dose-dependent modulation of the visually evoked N1/N170 by perceptual surprise: a clear demonstration of prediction-error signalling. *Eur J Neurosci.* 2020 Dec;52(11):4442–52.

90. Pollatos O, Kurz AL, Albrecht J, Schreder T, Kleemann AM, Schöpf V, et al. Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa. *Eat Behav.* 2008 Dec;9(4):381–8.
91. Van den Bergh O, Witthöft M, Petersen S, Brown RJ. Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar;74(Pt A):185–203.
92. Pollatos O, Georgiou E. Normal interoceptive accuracy in women with bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30; 240:328–32.
93. Klabunde M, Acheson DT, Boutelle KN, Matthews SC, Kaye WH. Interoceptive sensitivity deficits in women recovered from bulimia nervosa. *Eat Behav.* 2013 Dec;14(4):488–92.
94. Schauder KB, Mash LE, Bryant LK, Cascio CJ. Interoceptive ability and body awareness in autism spectrum disorder. *J Exp Child Psychol.* 2015 Mar; 131:193–200.
95. Palser ER, Fotopoulou A, Pellicano E, Kilner JM. The link between interoceptive processing and anxiety in children diagnosed with autism spectrum disorder: Extending adult findings into a developmental sample. *Biol Psychol.* 2018 Jul; 136:13–21.
96. Garfinkel SN, Tiley C, O’Keeffe S, Harrison NA, Seth AK, Critchley HD. Discrepancies between dimensions of interoception in autism: Implications for emotion and anxiety. *Biol Psychol.* 2016 Feb; 114:117–26.
97. Shah P, Hall R, Catmur C, Bird G. Alexithymia, not autism, is associated with impaired interoception. *Cortex.* 2016 Aug; 81:215–20.
98. Mul CL, Stagg SD, Herbelin B, Aspell JE. The Feeling of Me Feeling for You: Interoception, Alexithymia and Empathy in Autism. *J Autism Dev Disord.* 2018 Sep;48(9):2953–67.
99. Brewer R, Cook R, Bird G. Alexithymia: a general deficit of interoception. *R Soc Open Sci.* 2016 Oct;3(10):150664.
100. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606–13.
101. Khalsa SS, Rudrauf D, Tranel D. Interoceptive awareness declines with age. *Psychophysiology.* 2009 Nov;46(6):1130–6.
102. Murphy J, Geary H, Millgate E, Catmur C, Bird G. Direct and indirect effects of age on interoceptive accuracy and awareness across the adult lifespan. *Psychon Bull Rev.* 2018 Jun;25(3):1193–202.

103. Grabauskaitė A, Baranauskas M, Griškova-Bulanova I. Interoception and gender: What aspects should we pay attention to? *Conscious Cogn*. 2017 Feb; 48:129–37.
104. Ludwick-Rosenthal R, Neufeld RW. Heart beat interoception: a study of individual differences. *Int J Psychophysiol*. 1985 Jul;3(1):57–65.
105. Montoya P, Schandry R, Müller A. Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;88(3):163–72.
106. Shephard RJ, Miller HS. Exercise and the heart in health and disease. 2nd ed. CRC Press; 1998.
107. Prentice F, Murphy J. Sex differences in interoceptive accuracy: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Jan; 132:497–518.
108. Mussgay L, Klinkenberg N, Rüddel H. Heart beat perception in patients with depressive, somatoform, and personality disorders. *J Psychophysiol*. 1999;13(1):27–36.
109. Pollatos O, Schandry R. Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology*. 2004;41(3):476–82.
110. Robinson E, Foote G, Smith J, Higgs S, Jones A. Interoception and obesity: a systematic review and meta-analysis of the relationship between interoception and BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Dec;45(12):2515–26.
111. Martin E, Dourish CT, Rotshtein P, Spetter MS, Higgs S. Interoception and disordered eating: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec; 107:166–91.
112. Wiens S. Interoception in emotional experience. *Curr Opin Neurol*. 2005 Aug;18(4):442–7.
113. Young HA, Williams C, Pink AE, Freegard G, Owens A, Benton D. Getting to the heart of the matter: Does aberrant interoceptive processing contribute towards emotional eating? *PLoS One*. 2017;12(10): e0186312.
114. Kleckner IR, Wormwood JB, Simmons WK, Barrett LF, Quigley KS. Methodological recommendations for a heartbeat detection-based measure of interoceptive sensitivity. *Psychophysiology*. 2015 Nov;52(11):1432–40.
115. Herbert BM, Pollatos O. Attenuated interoceptive sensitivity in overweight and obese individuals. *Eat Behav*. 2014 Aug;15(3):445–8.

116. Mata F, Verdejo-Roman J, Soriano-Mas C, Verdejo-Garcia A. Insula tuning towards external eating versus interoceptive input in adolescents with overweight and obesity. *Appetite*. 2015 Oct; 93:24–30.
117. Robinson E, Marty L, Higgs S, Jones A. Interoception, eating behaviour and body weight. *Physiol Behav*. 2021 Aug 1; 237:113434.
118. Todd J, Aspell JE, Barron D, Swami V. Multiple dimensions of interoceptive awareness are associated with facets of body image in British adults. *Body Image*. 2019 Jun; 29:6–16.
119. Koreki A, Garfkinel SN, Mula M, Agrawal N, Cope S, Eilon T, et al. Trait and state interoceptive abnormalities are associated with dissociation and seizure frequency in patients with functional seizures. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1156–65.
120. Solanki C, Williams J, Andrews C, Fayed I, Wu C. Insula in epilepsy – “untying the gordian knot”: A systematic review. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2023 Mar; 106:148–61.
121. Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Houde JC, Boucher O, Gilbert G, et al. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cerebral Cortex*. 2017 Feb;27(2):1216–28.
122. McIntosh WC, Das JM. Temporal Seizure. 2024.
123. Guenot M, Isnard J. Épilepsie et insula. *Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):374–81.
124. Balogh A, Anwar A, Kelemen A, Eröss L, Fabó D. The role of the insula in the parieto-frontomedial epileptic network. Clues from successful surgical treatment. *Ideggyogy Sz*. 2017 May 30;70(5–6):203–8.
125. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148–61.
126. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2336–44.
127. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 2:28–33.
128. Salpekar JA, Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy & Behavior*. 2019 Sep; 98:293–7.

129. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):184–91.
130. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 2012 Feb 7;78(6):396–401.
131. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):308–15.
132. Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia*. 2006 Nov;47(11):1915–21.
133. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012 Jun;53(6):1095–103.
134. Ettinger AB, Copeland LA, Zeber JE, Van Cott AC, Pugh MJ V. Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals? *Epilepsy Behav*. 2010 Jan;17(1):70–4.
135. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, Miller L, Thayer Z, Boserio J, et al. Rates of DSM-IV mood, anxiety disorders, and suicidality in Australian adult epilepsy outpatients: A comparison of well-controlled versus refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Jan;26(1):29–35.
136. Bermeo-Ovalle A, Kanner AM. Comorbidities in psychogenic nonepileptic seizures. In: Gates and Rowan's nonepileptic seizures. Cambridge University Press; 2018. 245–256 p.
137. Walsh S, Levita L, Reuber M. Comorbid depression and associated factors in PNES versus epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018 Aug; 60:44–56.
138. Dunn BD, Stefanovitch I, Evans D, Oliver C, Hawkins A, Dalglish T. Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety- and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour Research and Therapy*. 2010 Nov;48(11):1133–8.
139. Van der Does AJW, Antony MM, Ehlers A, Barsky AJ. Heartbeat perception in panic disorder: a reanalysis. *Behaviour Research and Therapy*. 2000 Jan;38(1):47–62.

140. De Pascalis V, Alberti ML, Pandolfo R. Anxiety, Perception, and Control of Heart Rate. *Percept Mot Skills*. 1984 Aug 31;59(1):203–11.



EKLER

EK 1 - İnterosepsiyon Formu

İnterosepsiyon Formu:

Katılımcı adı:

Tarih:

Dinlenme durumunda test öncesindeki nabız:	
Dinlenme durumundaki sistolik kan basıncı:	
Dinlenme durumundaki diastolik kan basıncı:	

TABLO	Bildirilen	Ölçülen
25 saniye		
35 saniye		
45 saniye		
35 saniye-2		
45 saniye-2		
25 saniye-2		

EK 2 – Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9)

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9 (PHQ-9)

Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti?
(Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)

	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	0	1	2	3
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	0	1	2	3
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek	0	1	2	3
6. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	0	1	2	3
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

Hiç zorluk yaratmadı ☐	Oldukça zorluk yarattı ☐	Çok zorluk yarattı ☐	Aşırı derecede zorluk yarattı ☐
--	--	--	---

Pfizer Inc.in sağladığı eğitim ödeneği ile Dr. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İzinsiz kopyalanabilir, tercüme edilebilir, teşhir edilebilir ve dağıtılabılır.

