



Hubungan antara Depresi, Cemas, dan Stres terhadap Frekuensi Bangkitan Kejang pada Pasien Epilepsi

¹Erica Sugandi, ²Dyan Roshinta Laksmi Dewi, ³Wilson

^{1,2,3}Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak
Jalan Prof. Hadari Nawawi, Pontianak, Kalimantan Barat 78115

Email: ericasugandi@gmail.com, shintalaksmi_budiman@yahoo.com, wilson_ni@yahoo.com

ABSTRAK

Epilepsi adalah gangguan neurologis kronis pada otak yang ditandai dengan kejang tanpa provokasi minimal dua kali dengan jarak kejang pertama dan kedua lebih dari 24 jam. Sekitar 50 juta orang menderita epilepsi di dunia. Sekitar 1/3 pasien epilepsi menderita depresi, cemas, dan stres. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara depresi, cemas dan stres terhadap bangkitan kejang pada pasien epilepsi di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Daerah Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik korelasi numerik berpasangan dengan desain penelitian potong lintang. Total sampel penelitian ini sebanyak 37 orang. Data dianalisis dengan uji korelasi *Spearman* dan uji regresi logistik serta dihitung menggunakan SPSS 23. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi positif lemah antara depresi, cemas, dan stres terhadap frekuensi bangkitan kejang pada pasien epilepsi. Hasil analisis variabel menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara depresi, cemas, dan stress terhadap frekuensi bangkitan kejang pada pasien epilepsi ($p > 0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi antara depresi, cemas, dan stres terhadap frekuensi bangkitan kejang pada pasien epilepsi di Poli Saraf RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. Perlu dilakukan penelitian yang sama dengan pengambilan jumlah sampel yang lebih banyak dan penambahan variabel berdasarkan onset epilepsi.

Kata kunci: cemas, depresi, frekuensi bangkitan kejang, stress

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder of the brain characterized by at least two unprovoked seizures with the first and second seizures lasting more than 24 hours. Around 50 million people suffer from epilepsy in the world. About 1/3 of epilepsy patients suffer from depression, anxiety, and stress. The purpose of this study was to determine the correlation between depression, anxiety and stress on seizures in epilepsy patients at the Neurology Polyclinic, Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Regional General Hospital, Pontianak City. This research is a type of numerical correlation analytical research in pairs with a cross-sectional design. The total sample of this study was 37 people. Data were analyzed by Spearman correlation test and logistic regression test and calculated using SPSS 23. The results of the Spearman correlation test showed that there was a weak positive correlation between depression, anxiety, and stress on the frequency of seizures in epilepsy patients. The results of the analysis of variables showed that there was no significant relationship between depression, anxiety, and stress on the frequency of seizures in epilepsy patients ($p > 0.05$). The conclusion of this study is that there is a correlation between depression, anxiety, and stress on the frequency of seizures in epilepsy patients at the Neurology Clinic of Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital, Pontianak City. It is necessary to do the same research by taking a larger number of samples and adding variables based on the onset of epilepsy.

Keywords: anxiety, depression, seizure frequency, stress

Pendahuluan

Gangguan neurologis merupakan masalah kesehatan yang tersering dialami oleh orang-orang di dunia. Gangguan neurologis yang paling sering diderita oleh populasi di dunia salah satunya adalah epilepsi¹. Epilepsi adalah gangguan neurologis kronik pada otak yang ditandai dengan munculnya kejang tanpa provokasi atau refleks minimal dua kali dengan jarak antara kejang pertama dan kejang kedua lebih dari 24 jam².

WHO memperkirakan 50 juta orang di dunia menderita epilepsi³. Negara berkembang memiliki angka prevalensi yang lebih tinggi yaitu 14/50 dibandingkan negara maju yaitu 2/13⁴. Prevalensi epilepsi aktif di negara-negara Asia yaitu 495 per 100.000 orang⁵. Indonesia belum memiliki data pasti mengenai prevalensi epilepsi, namun berdasarkan hasil dari studi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) pada 18 rumah sakit di 15 kota pada tahun 2013 memperkirakan ada 2.288 pasien epilepsi⁶. Studi pendahuluan di Rumah Sakit Umum Daerah Sultan Syarif Mohammad Alkadrie Kota Pontianak menunjukkan bahwa pada tahun 2017 terdapat 1.831 kunjungan pasien epilepsi⁷.

Depresi adalah gangguan mental yang ditandai dengan *mood* tertekan, kehilangan kesenangan atau minat, perasaan bersalah, gangguan makan atau tidur, kurang energi dan konsentrasi yang menurun. Prevalensi depresi di dunia pada tahun 2015 sekitar 322 juta orang. Negara-negara di Asia Tenggara memiliki tingkat prevalensi depresi tertinggi di dunia sebanyak 85 juta orang dibandingkan negara-negara lainnya. Penderita depresi di Indonesia

sebanyak 9,16 juta orang dengan persentase 3,7%⁸.

Kecemasan adalah perasaan subjektif berupa kegelisahan, ketakutan, atau firasat⁹. Prevalensi kecemasan di dunia pada tahun 2015 sekitar 264 juta jiwa. Sekitar 23% populasi di Asia Tenggara mengalami kecemasan. Penderita cemas di Indonesia sebanyak 8,11 juta orang⁸.

Stres didefinisikan sebagai keadaan yang mengganggu fungsi fisiologi atau psikologis seseorang¹⁰. Stres dapat memicu ataupun memperberat faktor untuk munculnya penyakit dan kondisi patologis¹¹. Sekitar 1/3 pasien epilepsi menderita gangguan mental¹². Frekuensi bangkitan kejang dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti gangguan perilaku dan kejiwaan, misalnya depresi, cemas dan yang paling umum adalah stres^{13,14}.

Depresi dan epilepsi memiliki patofisiologi yang saling berhubungan pada penurunan dari neurotransmitter serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Kecemasan dan epilepsi memiliki patofisiologi yang sama terkait neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA)¹⁵. Adanya ketidakmampuan untuk menghambat GABA pada pasien epilepsi akan meningkatkan epileptogenesis¹⁶. Stres dan epilepsi memiliki hubungan pada patofisiologinya. Neuron pada hipokampus melepaskan konsentrasi tinggi kortisol pada reseptor kortikosteroid dan stres merupakan penyebab kejang pada pasien epilepsi¹⁷. Adanya persamaan patofisiologi antara depresi, cemas dan stres dengan epilepsi, maka peneliti melakukan penelitian yang bertujuan untuk melihat korelasi antara depresi, cemas dan stres

terhadap frekuensi bangkitan kejang pada pasien epilepsi di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Daerah Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak.

Metode

Jenis desain penelitian adalah metode analitik korelasi numerik berpasangan dengan pendekatan potong lintang. Penelitian ini dilaksanakan di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. Pelaksanaan penelitian dimulai dari bulan Maret 2019-Juli 2019.

Populasi penelitian yang diambil adalah pasien penderita epilepsi di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. Sampel penelitian adalah penderita epilepsi yang menjalani rawat jalan di Poli Saraf RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak dan memenuhi kriteria inklusi serta lolos dari kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien epilepsi rawat jalan di Poli Saraf RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. Kriteria eksklusi pada penelitian adalah pasien epilepsi yang tidak patuh pengobatan, mengonsumsi alkohol dalam 1 bulan terakhir, mengalami kejang demam dalam 1 bulan terakhir.

Besar sampel dalam penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi adalah 37 orang yang dihitung menggunakan rumus penelitian multivariat dengan populasi tidak diketahui. Teknik *sampling* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling*.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah lembar DASS (*Depression, Anxiety, and Stress Scale*) 42

dengan total pertanyaan sebanyak 42 butir. Hasil penelitian diolah menggunakan SPSS 23 menggunakan uji korelasi *Spearman*. Penelitian ini telah melalui kaji etik dengan nomor surat 1015/UN22.9/DL/2019.

Hasil

Jumlah responden penelitian yang didapatkan adalah 37 orang. Data Tabel 1 menunjukkan responden penelitian dikelompokkan berdasarkan usia dan didapatkan hasil kelompok usia dengan jumlah responden laki-laki dan perempuan terbanyak yaitu kelompok usia 20-29 tahun yang berjumlah 12 orang (32,4%), diikuti kelompok usia 50-59 tahun yang berjumlah 7 orang (18,9%), dan kelompok usia 10-19 tahun yang berjumlah 6 orang (16,2%).

Tabel 1. Distribusi Responden Berdasarkan Kelompok Usia dan Frekuensi Bangkitan Kejang

Variabel	Frekuensi	
	n	%
Usia		
• 10-19	6	16,2%
• 20-29	12	32,4%
• 30-39	5	13,5%
• 40-49	4	10,8%
• 50-59	7	18,9%
• 60-69	0	0%
• 70-79	3	8,1%
Frekuensi Bangkitan Kejang (dalam 1 bulan terakhir)		
• Tidak Mengalami	21	56,8
• Mengalami	16	43,2

Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan frekuensi bangkitan kejang menunjukkan sebanyak 21 orang (56,8%) tidak mengalami bangkitan kejang dalam 1 bulan terakhir dan sebanyak 16 orang (43,2%) mengalami bangkitan kejang dalam 1 bulan terakhir.

Pengelompokkan data pasien dengan satu gejala ditunjukkan dengan adanya satu gejala psikiatri oleh pasien epilepsi dengan dua gejala psikiatri lainnya normal. Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan satu gejala psikiatri berjumlah 4 orang (16,6%). Pengelompokkan data pasien dengan dua gejala ditunjukkan dengan adanya dua gejala psikiatri oleh pasien epilepsi dengan satu gejala psikiatri lainnya normal. Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan dua gejala psikiatri berjumlah 10 orang (41,7%).

Pengelompokkan data pasien dengan tiga gejala ditunjukkan dengan adanya tiga gejala psikiatri oleh pasien epilepsi dengan tidak adanya gejala psikiatri lainnya yang normal. Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan tiga gejala psikiatri berjumlah 10 orang (41,7%). Perolehan hasil uji statistik mengenai korelasi antara depresi terhadap frekuensi bangkitan kejang di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak menunjukkan nilai $p=0,102$ dan nilai korelasi $0,273$.

Perolehan hasil uji statistik mengenai korelasi antara stres terhadap frekuensi bangkitan kejang di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak menunjukkan nilai $p=0,083$ dan nilai korelasi $0,289$. Data tabel 2 menunjukkan analisis gejala-gejala psikiatri terhadap probabilitas bangkitan kejang yang dilakukan pada variabel-variabel dalam penelitian ini. Hasil didapatkan pasien yang memiliki gejala psikiatri depresi, cemas, dan stres memiliki probabilitas 12,7% untuk bangkitan kejang yang lebih sering.

Tabel 2. Gejala Psikiatri terhadap Probabilitas Bangkitan Kejang

Gejala Psikiatri	Probabilitas Bangkitan Kejang
Depresi, cemas, dan stres	12,7%
Depresi dan cemas	19,4%
Depresi dan stres	20,2%
Cemas dan stres	15,6%

Pembahasan

Kelompok usia dengan jumlah responden terbanyak adalah usia 20-29 tahun dengan jumlah 12 orang. Kelompok usia 20-29 tahun ini dapat mengalami beban stigma sosial dalam kehidupannya karena epilepsi dan mungkin tidak dapat melanjutkan kehidupan normal mereka sebagai akibat dari hal ini^{18,19}.

Hasil perolehan data frekuensi bangkitan kejang pada pasien epilepsi yaitu 21 responden penelitian (56,8%) tidak mengalami bangkitan kejang dalam 1 bulan terakhir dan 16 responden penelitian (43,2%) mengalami bangkitan kejang. Banyaknya pasien tanpa frekuensi bangkitan kejang dibandingkan pasien dengan frekuensi bangkitan kejang dalam 1 bulan terakhir dapat dikarenakan epilepsi yang diterapi dengan benar dan tepat dengan obat anti epilepsi (OAE) dan lebih dari 70% pasien dapat bebas dari kejang dengan tatalaksana tersebut. Pasien dengan frekuensi bangkitan kejang lebih dari atau sama dengan 1 kali kejang per bulan berisiko 3 kali dan 2 kali lebih mungkin untuk menderita depresi dan cemas dibandingkan pasien tanpa kejang dalam periode 1 tahun.

Nilai korelasi *Spearman* antara depresi dan frekuensi bangkitan kejang adalah $0,273$ yang menunjukkan korelasi positif lemah. Ini menunjukkan semakin tinggi depresi, maka

semakin tinggi frekuensi bangkitan kejang. Depresi sering muncul pada pasien dengan epilepsi. Pasien epilepsi dengan depresi memiliki risiko 32 kali lebih tinggi untuk melakukan bunuh diri dibandingkan dengan pasien epilepsi tanpa depresi. Perubahan aktivitas otak dapat menyebabkan kejang epilepsi yang dapat menyebabkan gangguan *mood* dan dengan tekanan hidup dapat memperburuk depresi. Epilepsi menjadi sulit diterapi karena depresi menyebabkan kejang yang lebih sering dan mengurangi motivasi untuk menatalaksana epilepsi secara efektif.^{15,18}

Nilai korelasi *Spearman* antara cemas dan frekuensi bangkitan kejang adalah 0,313 yang menunjukkan korelasi positif lemah. Ini menunjukkan semakin tinggi cemas, maka semakin tinggi frekuensi bangkitan kejang. Cemas sangat sering muncul pada pasien dengan epilepsi. Penderita epilepsi mengalami gangguan cemas yang diperburuk dengan kondisi psikososial penderita epilepsi, termasuk kekhawatiran akan tidak terprediksinya kapan akan terjadi bangkitan kejang dan terbatasnya aktivitas sehari-hari yang dilakukan penderita. Penderita epilepsi mudah mengalami kecemasan yang diperburuk dengan rasa rendah diri, stigma masyarakat, dan penolakan sosial. Kecemasan ini mempengaruhi sistem saraf yang berkaitan dengan munculnya bangkitan kejang²⁰.

Nilai korelasi *Spearman* antara stres dan frekuensi bangkitan kejang adalah 0,289 yang menunjukkan korelasi positif lemah. Ini menunjukkan semakin tinggi stres, maka semakin tinggi frekuensi bangkitan kejang. Aktivasi HPA *axis* yang lebih lambat

menyebabkan pelepasan hormon stres kortisol yang lebih tahan lama, serta mediator stres lainnya seperti hormon kortikotropin, hormon adrenokortikotropin, dan neurosteroid. Penelitian pada hewan menunjukkan noradrenalin dan kortisol mempengaruhi fungsi saraf, termasuk rangsangan saraf. Oleh karena itu, perubahan regulasi hormon stres memediasi sensitivitas kejang. Respons kortisol yang tumpul pada pasien kejang yang sensitif terhadap stres menandakan hiposensitivitas adrenal terhadap hormon adrenokortikotropik²¹⁻²³.

Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan satu gejala psikiatri berjumlah 4 orang (16,6%). Pasien dengan satu gejala psikiatri seperti depresi dapat menyebabkan risiko bangkitan kejang meningkat 2,5% pada pasien epilepsi. Pasien dengan frekuensi bangkitan kejang lebih dari satu kali per bulan lebih mudah mengalami depresi dibandingkan pasien epilepsi dengan frekuensi bangkitan kejang yang lebih jarang. Tingginya tingkat depresi menyebabkan dampak negatif berupa tidak adekuatnya kontrol kejang, berkurangnya kualitas hidup, dan peningkatan angka bunuh diri²⁴.

Gejala psikiatri lainnya seperti cemas juga dapat disebabkan oleh ketakutan yang berkelanjutan pada episode epilepsi dimana pasien epilepsi sering mengalami ketakutan akan tidak diterima di kehidupan sosial, malu, dan kurang percaya diri²⁵.

Stres yang merupakan salah satu pemicu kejang sering sekali dialami oleh pasien epilepsi. Stres dan epilepsi adalah kondisi yang sangat kompleks dan saling berinteraksi satu

sama lain. Penelitian menunjukkan banyak pasien yang melaporkan stres menjadi penyebab dari kejang dan eliminasi penyebab secara efektif menyebabkan penurunan frekuensi kejang²⁶.

Perolehan hasil distribusi responden berdasarkan dua gejala psikiatri berjumlah 10 orang (41,7%). Pasien dengan dua gejala psikiatri seperti depresi dan cemas lebih sering memiliki pikiran bunuh diri jika dibandingkan pasien epilepsi tanpa kedua gejala tersebut. Risiko bunuh diri ditemukan 3 kali lipat lebih tinggi pada pasien epilepsi dibandingkan pasien tanpa epilepsi²⁷. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa pada pasien-pasien depresi, sekitar 67% juga menderita kecemasan dalam hidupnya²⁸. Kecemasan diduga merupakan prekursor dari depresi²⁹.

Kualitas hidup pasien epilepsi lebih buruk apabila menderita depresi dan cemas dibandingkan pasien epilepsi yang hanya memiliki salah satu dari gejala tersebut. Studi pada 193 pasien epilepsi menunjukkan bahwa kualitas hidup yang buruk lebih banyak pada pasien-pasien depresi dan cemas bersama-sama dibandingkan pasien epilepsi dengan salah satu dari gejala depresi atau cemas saja¹⁵.

Depresi dan stres pada pasien-pasien epilepsi yang mempunyai kehidupan penuh tekanan dapat meningkatkan risiko untuk munculnya kejang. Stresor dapat menyebabkan aktivasi berkepanjangan pada HPA *axis* dan terjadinya kejang yang berulang. Stresor ini dapat berkembang dan menyebabkan depresi¹⁴. Pasien-pasien dengan gejala-gejala depresi dapat menyebabkan kehidupan penuh tekanan dan menyebabkan perubahan perilaku. Stres

dan depresi saling berhubungan satu sama lain³⁰.

Kecemasan dapat terjadi pada kondisi respon normal terhadap stres, namun paparan tinggi dan berkepanjangan terhadap stres dapat menyebabkan gangguan cemas³¹. Studi klinis pada pasien epilepsi mengungkapkan bahwa stres merupakan pencetus kejang yang paling sering. Peningkatan stres dan cemas berkorelasi dengan peningkatan risiko terjadinya kejang berikutnya³². Gangguan pada transmisi neurotransmitter GABA dapat menyebabkan cemas dan kejang yang diinduksi stres³³. Ini yang menjadi hubungan antara cemas dan stres pada pasien epilepsi.

Pasien dengan tiga gejala psikiatri, yaitu depresi, cemas, dan stres memiliki probabilitas sebesar 12,7% untuk terjadinya bangkitan kejang yang lebih sering. Depresi, cemas, dan stres memiliki hubungan satu sama lain. Depresi dapat memediasi hubungan antara cemas dan stres pada penelitian yang meneliti variasi kejang dari waktu ke waktu. Cemas dapat menimbulkan kekambuhan kejang apabila diikuti dengan depresi²⁹.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat korelasi positif lemah antara depresi terhadap frekuensi bangkitan kejang, cemas terhadap frekuensi bangkitan kejang, dan stres terhadap frekuensi bangkitan kejang.

Saran yang diajukan kepada penelitian selanjutnya adalah peneliti dapat melakukan penelitian yang sama dengan pengambilan jumlah sampel yang lebih banyak di beberapa

rumah sakit dan menambahkan variabel “berdasarkan onset epilepsi”.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Geneva: WHO Press; 2006.
2. 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;55(4):475–82.
3. World Health Organization. *Epilepsy* [Internet]. [February 2018; 10 February 2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. *Neurology*. January 2017; 88(3): 296-303.
5. Jette N, Pringsheim T. *Technical Report for the Public Health Agency of Canada and the Neurological Health Charities of Canada: Systematic Reviews of the Incidence and Prevalence of Neurological Conditions*. Canada: Public Health Agency of Canada; 2013.
6. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*. Cetakan Pertama. Surabaya: Airlangga University Press (AUP); 2014.
7. *Data Studi Pendahuluan di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Daerah Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak Tahun 2017*.
8. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19th edition. United States: McGraw-Hill Education; 2015.
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
11. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The Impact of Stress on Body Function: A Review. *Excli Journal*. 2017; 16: 1057-72.
12. Dworetzky BA. Worrying more about anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2017;17(6):353–4.
13. Morgan JE, Ricker JH. *Textbook of Clinical Neuropsychology*. Great Britain: Taylor & Francis; 2008.
14. Baldin E, Hauser WA, Pack A, Hesdorffer DC. Stress is associated with an increased risk of recurrent seizures in adults. *Epilepsia*. 2017;58(6):1037–46.
15. Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2014;10(3):175–88.
16. Yin YH, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: Challenges in animal models. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(11):1119–32.
17. Danzer SC. Depression, stress, epilepsy

- and adult neurogenesis. *Exp Neurol* [Internet]. 2012;23(1):22–32. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
18. Tegegne MT, Mossie TB, Awoke AA, Assaye AM, Gebrie BT, Eshetu DA. Depression and anxiety disorder among epileptic people at Amanuel Specialized Mental Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015;15(1):1–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-015-0589-4>
 19. Onwuekwe I, Ekenze O, Bzeala-Adikaibe, Ejekwu J. Depression in patients with epilepsy: A study from Enugu, South East Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(1):10.
 20. Kutlu A, Gökçe G, Büyükbürgaz Ü, Selekler M, Komşuoğlu S. Self-Esteem, Social Phobia and Depression Status in Patients with Epilepsy C. *Arch Neuropsychiatry*. 2013;50:320–4.
 21. Van Campen JS, Jansen FE, Pet MA, Otte WM, Hillegers MHJ, Joels M, et al. Relation between stress-precipitated seizures and the stress response in childhood epilepsy. *Brain*. 2015;138(8):2234–48.
 22. Caplan R. Stress and seizure control in children: Where to now? *Epilepsy Curr*. 2013;13(4):158–9.
 23. Van Campen JS, Jansen FE, Steinbusch LC, Joëls M, Braun KPJ. Stress sensitivity of childhood epilepsy is related to experienced negative life events. *Epilepsia*. 2012;53(9):1554–62.
 24. Chandrasekharan S, Menon V, Wadwekar V, Nair P. High frequency of depressive symptoms among adults with epilepsy: Results from a Hospital-based study. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(5):13–9.
 25. Arulsamy A, Shaikh MF. The impact of epilepsy on the manifestation of anxiety disorder. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*. 2016;6(1):3–11.
 26. Novakova B, Harris PR, Ponnusamy A, Reuber M. The role of stress as a trigger for epileptic seizures: A narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia*. 2013;54(11):1866–76.
 27. Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: A survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2013;26(1):51–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.020>
 28. Lee JJ, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive Levetiracetam therapy. *J Clin Neurol*. 2011;7(3):128–36.
 29. Thapar A, Kerr M, Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2009;14(1):134–40. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.004>

30. Phillips AC, Carroll D, Der G. Negative life events and symptoms of depression and anxiety: stress causation and/or stress generation. *Anxiety, Stress Coping*. 2015;28(4):357–71.
31. Racic M, Todorovic R, Ivkovic N, Masic S, Joksimovic B, Kulic M. Self-perceived stress in relation to anxiety, depression and health-related quality of life among health professions students: A cross-sectional study from Bosnia and Herzegovina. *Zdr Varst*. 2017;56(4):251–9.
32. Kaufer D, Friedman AR, Cacheaux LP, Ivens S. Elucidating the complex interactions between stress and epileptogenic pathways. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;2011.
33. Qi J, Kim M, Sanchez R, Ziaee SM, Kohtz JD, Koh S. Enhanced susceptibility to stress and seizures in GAD65 deficient mice. *PLoS One*. 2018;13(1):1–17.