

Use of Antidepressants in Epileptic Patients

Antidepresanların Epilepside Kullanım Alanları

Antidepresan Kullanımı / Antidepressants in Epilepsy

Abdulmecit Albayrak[2], Emre Karakuş[1], Recep Demir[3], Seda Özaltın[4]
[1]Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Veteriner Fakültesi, [2]Tıbbi Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi,
[3]Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, [4]Farmasotik Biyokimya AD, Eczacılık Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

Özet

Epilepsi beyindeki sinir hücrelerinin olağandışı, ani, aşırı ve anormal bir elekro-kimyasal boşalma yapması sonucu kısa süreli ortaya çıkan nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi ile komorbit olarak ortaya çıkan depresyon epilepsisi olan hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Epilepsisi ve depresyonu olan insanlar depresyonu olmayan epilepsili hastalara nazaran, antiepileptik ilaçların yan etkilerine daha çok maruz kaldıklarından dolayı daha yaygın bir şekilde ilaca karşı direnç gösterirler. Epilepsideki duygu durum bozukluklarının tedavisinde antiepileptik ve psikoaktif ilaçlar daha sık birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Farmakokinetik etkileşimler, ilacın emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılım gibi çeşitli aşamalarında meydana gelebilir. Epilepsili hastalarda artmış depresyon riski mi yoksa depresyonlu hastalarda artmış epilepsi riski mi sorusuna güncel bilgiler ışığında henüz net bir cevap verilememiştir. Bu nedenle epilepsili hastalarda depresyon tedavisi önemle üzerinde durulması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Epilepsili hastalarda depresyon tedavisi yaparken ilaç seçiminde oldukça dikkatli olunmalı, doz ayarı yapılırken küçük dozlarla başlayıp optimal doz titizlikle seçmelidir. Son olarak antidepresanlar ile antiepileptik ilaçların gerek etki yerleri gerekse metabolizmaya uğradıkları yerler bakımında benzer oldukları için farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimlerinde çok dikkatli davranılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler

Antidepresan; Epilepsi; Depresyon

Abstract

Epilepsy is a short-term neurological disease that results from unusual, sudden, excessive and abnormal electrochemical discharge. Epilepsy is accompanied by depression and this situation is a serious problem for people who has wrong diagnosis in terms of decreased life quality. Epileptic patients with depression are more vulnerable to side effects of antiepileptic drugs and they are more resistant to drug when compared to nondepressed epileptic patients. When used in combination with psychoactive drugs, these drugs have become increasingly common for the treatment of mood disorders in epilepsy. Pharmacokinetic interactions may occur at various stages of drug absorption, distribution, biotransformation and excretion. The question of whether there is an increased risk of depression in epileptic patients or there is an increased risk of epilepsy in patients with depression has not answered yet in the light of current knowledge. So depression treatment in epileptic patients is an important issue to be dwelled upon. When treating depression in epileptic patients, drug should be chosen carefully. Dosing should be started in small doses and optimal dose should be determined. Finally because of antidepressants and antiepileptic drugs are similar in terms of places they affect and places in which they undergo metabolization, one should be very careful in their pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Keywords

Antidepressants; Epilepsy; Depression

DOI: 10.4328/JCAM.1052 Received: 26.04.2012 Accepted: 13.06.2012 Printed: 01.07.2013 J Clin Anal Med 2013;4(4): 339-345
Corresponding Author: Emre Karakuş, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Erzurum, Türkiye.
T.: +90 4422315552 F.: +90 4422360968 E-Mail: emrekarakus@hotmail.de

Epilepsi nedir? Mekanizmaları ve Oluşma Nedenleri

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan epilepsi, ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö. 5. yüzyılda tanımlanmıştır [1] . Beyindeki sinir hücrelerinin kontrol edilemeyen, olağan dışı, ani, aşırı ve anormal bir elekro-kimyasal boşalma yapması sonucu kısa süreli olarak ortaya çıkan nörolojik bir hastalık olup halk arasında "sar'a" olarak bilinmektedir. Günümüzde tedavi edilmesi gereken ve sürekli nöbet geçiren yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası bulunmakta olduğu tahmin edilmekte ve epilepsi hastalarının %30'unun ilaca karşı direnç gösterdiği bilinmektedir [1]. Epilepsi vakalarının % 90'a yakını düşük gelirli ülkelerde görülmektedir. Örneğin Hindistan' da 5 milyon epilepsi hastası bulunduğu ve tedavi giderlerinin toplam ulusal üretimin % 0,5'ine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan Avrupa'da 6 milyon aktif epilepsili hasta olduğu tahmin edilmekte; bunların yıllık sağlık giderinin ise 20 milyar Euro'dan fazla olduğu bildirilmektedir [1]. Sağlık giderlerine ek olarak, hastalıkla ilgili sosyal sorumluluklar ve 2-3 kat artmış ölüm riski epilepsiyi önleyici yöntemler bulmaya acil ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevcut durumda, epileptogenezi önlemenin en etkili yolu genetik danışmanlık veya bisiklet sürerken kask takmak gibi primer epileptojenik zararın engellenmesidir. 2011'de risk taşıyan hastalardaki epilepsinin engellenmesi ile ilgili yaklaşımların yetersizliği dünya çapında çözülememiş bir sağlık sorunu olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Yeni tedavi seçenekleri bulma adına günümüzde farelerde ve sıçanlardaki epileptogenezin modellenmesi klinik açıdan gittikçe önem kazanmaktadır [2]. Söz konusu hayvan modellerinde moleküler çalışmaların kullanılmasıyla nöronal akım üreten nöbetlerin oluşumuna katkıda bulunabilecek mekanizmalar ortaya çıkarılmaktadır. Sonuç olarak bazı laboratuvarlar bu mekanizmaları deneysel çalışma modellerinde hedef alma girişimlerinde bulunmuş ve bunlardan bazıları antiepileptojenik etkiler göstermiştir.

Epileptogenez beyinde birçok yapısal lezyonla kendini gösteren semptomatik epilepsinin gelişimi ile alakalı bir durumdur [3]. Bazı çalışmalar ayrıca epileptogenezin genetik epilepsilerde meydana geldiğini göstermiştir. Bu durumun olgunlaşma süresince anormal akıma yol açan gen ekspresyonunun gelişimsel programlanmasıyla düzene sokulabileceği gösterilmiştir [4].

Son zamanlarda, epileptogenez terimi veya latensi periyodu, travmatik beyin hasarı veya felç gibi hasar oluşumundan sonra başlayan veya hasar oluşumu süresince olan (uzamış febril nöbet, status epilepticus veya ensefalit) ve ilk nöbetin görülmesinden sonra biten periyodu ifade etmek için kullanılır.

Epileptogenez, aşamalı olarak nöronal uyarılabilirliği değiştiren, önemli bağlantılar kuran, muhtemelen ilk spontan nöbetin oluşmasından önce karmaşık yapısal değişiklikleri olan dinamik bir sürecin ifadesidir [5]. Bu değişiklikler, nörodejenerasyon, nörojenezis, glikozis, aksonal hasar, dendritik plastisite, kan-beyin bariyeri hasarı, inflamasyon hücrelerinin beyin dokusu içine toplanması, ekstraselüler matriksin ve tek nöronal hücrelerin moleküler yapısının yeniden düzenlenmesini kapsayabilir [6]. Son çalışmalar, antiepileptojenik hasar tarafından tetiklenen moleküler ve hücresel değişikliklerin, epileptik sürecin çeşitli fazlarında (kalitatif ve kantitatif olarak farklı olsalar bile) epilepsi teşhisinden sonra gelişmeye devam edebileceklerini ileri sürmüştür [6, 7]. Bu nörobiyolojik veriler, epileptogenez teriminin hastalığın ilerlemesi kapsamına genişletilip genişletilmemesine dair soruları arttırmıştır [8]. Böylece sadece epilepsinin engellenmesi veya ertelenmesi değil, ayrıca nöbet modifikasyonu (ilaca dirençliden ilaca yanıt veren nöbetlere kadar değişen, daha az sıklıkta veya daha kısa nöbetler, daha iyi huylu nöbet tipi) ve hatta antiepileptojenik çalışmalar için klinik açıdan önemli son noktalar dikkate alınabilir.

Sonuçta, tedavi hedefleri ve antiepileptojenik tedavilerin başlangıcı için her araştırma latensi fazın dışında ayrıca epilepsi fazının kapsamına girebilir. Dahası epilepsi, hafıza zayıflığı ve duygusal hassasiyet gibi birkaç eş tanı ile bağlantılı olabildiği için eş tanı modifikasyonu, antiepileptojenesiz çalışmalarla izlenilebilen bir yöndür [1].

Depresyon ile Epilepsi Arasındaki İlişki

Epilepsili insanların nöbetlerden ziyade semptomlardan muzdarip olabilecekleri uzun zamandır bilinmektedir. Milattan önce yaklaşık 400'de Yunan hekim Hipokrat melankoliklerin çoğunlukla epileptik ve epileptiklerin de melankolik olduğunu: hastalık vücudu etkilerse epilepsi, beyini etkilerse melankoli oluştuğunu bildirmiştir [9, 10].

Günümüzde de bu kadar yakın bir bağlantı için nedenler iyi bir şekilde ortaya konulmuş gibi görünmektedir [11]. Ayrıca, epilepsi kronik bir hastalıktır ve hastalarda cesaretin kırılması, özgüven zayıflığı ve hayata karşı negatif bakış açısı meydana gelir ve bu durum da sosyal ayrıma sebebiyet verebilir. Yani, epilepsili hastalar şuurunu kaybetme, düşme ve kendilerine zarar verme riskinin yanında, toplumdaki sosyal baskı riskine de sahiptirler. Son yapılan araştırmalar bu riske temporal lobların [12] içeriği ve antiepileptik ilaçların psikotrofik etkisi [13] gibi nöroanatomik ve nörokimyasal prensipler tarafından da biyolojik katkı yapıldığını göstermiştir.

Epilepsiye depresyon eşlik eder ve bu durum yanlış epilepsi tanısı olan insanlar için yaşam kalitesi açısından ciddi bir sorun olarak ortaya çıkar [14]. Gilliam ve ark. depresyonun yaşam kalitesinin en önemli belirleyicisi olduğunu ve bunun esas nöbet sıklığından daha önemli bir kriter olduğunu göstermişlerdir [15]. Epilepsi ve depresyonu olan insanlar depresyonu olmayan epilepsili hastalara nazaran, antiepileptik ilaçların (AEİ) yan etkilerine daha çok maruz kalırlar ve daha yaygın bir şekilde ilaca karşı dirençlidirler [16, 17]. Ayrıca epilepsi cerrahisinden de daha kötü sonuç aldıkları bildirilmiştir [18]. Tüm bu sebeplerden dolayı, özellikle epilepsili hastalar için depresyonu tarayan, kullanımı hızlı ve kolay klinik aletler geliştirilmiştir [19].

Öte yandan, diğer sağlık sorunları ile kıyaslandığında depresyon epilepside daha yaygın görülür. ABD'de yapılan geniş çaplı bir anket çalışmasında, sağlıklı kontrol grupları ile astımlı hastalar ve epilepsili hastalardaki depresyon yaygınlık oranları karşılaştırılmıştır [20]. Bu araştırma sonuçları, depresyon semptomlarının astımlı kişilerden ve sağlıklı gruptan ziyade epilepsi grubunda anlamlı derecede daha sık olduğunu tekrar göstermiştir. Başka bir çalışmanın sonuçları da migren ve duygudurum bozuklukları gibi diğer nörolojik sorunlarda da, %14,3 ve % 18,8 arasında değişen oranda depresyon gözlendiğini [21] ve risk oranı 2,2 ile 4,0 arasında olduğunu ortaya koymuştur [22] .

Üçüncü basamak sağlık merkezleri ve cerrahi programlama gibi seçilmiş hasta gruplarından yapılan çalışmalar ise %58 olarak bilinen seçilmemiş hasta gruplarından bile daha yüksek depresyon yaygınlığı olduğunu göstermiştir [23]. ABD'de 5 epilepsi merkezinde yapılan çalışmada ise, DSM-IV [The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders] ölçütlerine göre yapılan değerlendirmede major depresyon da dahil olmak üzere, duygudurum ve anksiyete bozukluklarında %34'lük bir yaygınlık kaydedilmiştir [24].

Temporal lop epilepsi cerrahisi bekleyen 10 hastada yapılan bir başka çalışmada yaklaşık %21'lik bir major depresyon oranı olduğunu bildirmiştir [25]. Seçilmiş hasta popülasyonlarında

psikososyal veriler tartışılarak, depresyonun nöbetlerin tekrarlaması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu gözlem oldukça geçerlidir.

Aslında depresyon, nöbeti olmayan hastaların sadece %4'ünde meydana gelirken bu oran ayda bir nöbetten daha az nöbeti olan hastalarda yaklaşık %10 ve daha yüksek nöbet sıklığı ve kontrol altına alınamayan epilepsisi olan hastalarda ise %21 olarak rapor edilmiştir [26]. Bu bulgular, epilepsisi ve devam eden nöbetleri olan hastaların iyileşen hastalara göre anlamlı olarak depresyondan daha fazla muzdarip olduklarını belirten diğer yazarlar tarafından tekrarlanmıştır [27].

Özetle, bir araya getirilen bütün bu deliller epilepsi ve depresyonun birbiri ile yakından ilişkili ve bu ilişkinin rapor edilen diğer sağlık sorunlarında daha sık olduğunu göstermektedir. Üstelik, seçilmiş popülasyonun büyük bölümünde inatçı ve düzensiz nöbetler yansıtan depresyonun varlığının daha fazla olduğu bile söylenebilir. Epilepsideki depresyonun nörobiyolojik temeli, nesiller boyu araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Özellikle ilgi çekici olan, epilepsi ile depresyon arasındaki ilişkinin mutlaka tek yönlü olmadığının gözlemlenmesi yani bazı hastalarda nöbetler ortaya çıkmadan önce bir duygudurum bozukluğunun belirebilmesidir [28, 29].

Popülasyon temelli bir vaka-kontrol çalışmasında, epilepsili hastalarda ilk nöbetlerinden evvel depresyon öykülerinin olması ihtimalinin 3,7 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir ve depresif atağın nöbet bozukluğunun başlamasını kolaylaştırabileceği belirtilmiştir [28]. Bu durumda, majör depresyon atağının ilk nöbet tarihine daha yakın bir zamanda meydana gelmiş olması ilgi çekicidir.

Bununla beraber, epilepsi gelişimine sebep olan alkol, ilaç kullanımını veya kafa travması gibi travma çeşitleri, epilepsi ve depresyon arasındaki bu çift yönlü ilişki için açıklayıcı olabilir. Yine de, çift yönlü ilişki nedensellik anlamına gelmemektedir. Fakat ortak patojenik mekanizmaların diğerinin kolay gelişimine sebebiyet veren bir bozukluğun varlığı ile her iki durumda da edinsel olduğunu öne sürmektedir. Potansiyel sorumlu değişkenler arasında (I) özellikle serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA ve glutamat gibi birkaç nörotransmitterin anormal aktivitesi, (II) temporal ve frontal lob yapıları, amigdala, hipokampus, entorhinal kortekstеki yapısal değişiklikler, (III) mezial yapılar, talamus, rafe çekirdeği ve singulat girusta 5HT1A bağlanmasının azalmasından oluşan, temporal ve frontal loblardaki fonksiyonel anormallikler, (IV) hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın anormal fonksiyonunu göz önünde bulundurmak önemlidir [30].

Bazı çalışmalar temporal epilepsisi olan hastaların diğer gruplara nazaran depresyona daha eğilimli olduğunu gösterirken bir kısım araştırmalar da bu gözlemi doğrulamada başarısız olmuştur. Genel olarak bakıldığında, kompleks parsiyel nöbetleri [31] veya mezial temporal sklerozu [12] olan hastaların daha fazla depresyon belirtileri olması muhtemel bir tablo gibi görünmektedir. İlginç olarak, psikiyatri literatüründeki bazı çalışmalar, hipokampal hacim kaybı ve duygudurum bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu konuda güç ve etki boyutu hakkındaki bilgi genelde tam olmadığından dolayı, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle epilepsi hastalarındaki bulgular doğrultusunda, nöro-görüntüleme çalışmaları, genel olarak temporal loblar ve özellikle hipokampusu içeren bir nörolojik bozukluğu olmayan psikiyatrik hastalarda, depresyonun altında yatan bir beyin ağı açığa çıkmaktadır [32].

Daha eski literatürlerde, sağ veya sol temporal lob epilepsisi olan hastaların bir duygu durum bozukluğu geliştirmesi olasılığının daha fazla olduğuna dair depresyon üzerine bir lateralite kurulmuştur. Pek çok yazar, çok karışık ve geneli eşit dengeli sonuçlarla ne sağ, ne de sol hemisfer lehine olan bu laterite hipotezini tasdik etmek için girişimde bulunmuştur. Modern laterizasyon hipotezi, mezial temporal lob ve kronik aktif temporal lob epilepsisinin birincil epileptojenik odaklardan uzak bölgeler ile anatomik olarak bağlantılı bölgelerdeki hipoaktivite ve disfonksiyonla ilişkili olabileceği gözlemi ile ilgilidir. Bu bağlamda, sol temporal lob epilepsisi frontal lobda azalmış etkinliğe yol açabilmekte ve aynı zamanda hipofrontalite olarak bilinen böyle bir hipoaktivite, endojen depresyonla bağlantılı hale gelebilmektedir [33, 34]. Beyin görüntüleme teknikleri [35, 36] ve nöropsikolojik testler [37] kullanılarak yapılan birkaç araştırma, frontal lob disfonksiyonu, depresyon ve temporal lob epilepsisi arasındaki böyle bir bağlantıyı desteklemiştir.

Serotonin'in Depresyon ve Epilepsi İle İlişkisi

Epilepsi ve depresyon arasındaki yakın ilişkiden kaynaklanan baskın sonuçlara rağmen, epilepsi ile birlikte depresyonu olan hastaların yalnızca üçte birinde duygudurum semptomları tedavi edilmektedir [38]. Nöbet eşiğindeki sözde azalma yapmaları nedeniyle antidepresanların kısıtlanması gerektiğine dair genel bir inanç vardır. Bu inançtan dolayı, depresyon tedavisinde sıklıkla başarısızlıkla karşılaşılmaktadır. Başarısızlığa sebebiyet veren varsayım özellikle, bazı antidepresanların antikonvülzan etkilerinin olabileceğini öngören raporların sayısındaki umulmadık artıştan dolayıdır [39]. Bu hususta, depresyon ve epilepside, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin pozitif etkilere sahip olduğu kavramını destekleyen verilerden bahsetmek gerekir.

Epilepsi ve depresyonla ilgili patopsikolojik verilerin ayrıntılı değerlendirmesi, bu klinik yorumun kapsamı dışındadır. Özellikle, serotonin, norepinefrin, dopamin, GABA ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin seviyelerindeki düzensizlikler [40-42] her iki hastalıkta da meydana gelir. Yapısal ve fonksiyonel değişimler muhtemelen bir hastalıktan diğerinin gelişimine zemin hazırlar. Bu konudaki en önemli nokta anormal serotonerjik iletimin hem depresyona hem de epilepsiye katkıda bulunduğudur [40, 43, 44]. Depresyonlu ve depresyonsuz temporal lob epilepsisi olan hastalarda, serotonin iletimi üzerine çeşitli pozitron emisyon tomografisi [PET] çalışmaları yapılmış ve amygdala, hipokampus, temporal korteks, insula, anterior singulat ve nöbet kökenine ipsilateral rafe çekirdeğinde ve kontralateral hipokampüste 5-HT 1A reseptörlerine bağlanmanın azalmış olduğu bulunmuştur [45-47]. Bu çalışmalarda, hipokampal atrofi yada beyinin diğer yapısal anormallikleri mevcut olup olmadığı hesaba katılmaksızın, serotonerjik iletim şüpheli bulunmuştur. Temporal lobda 5-HT1A reseptörlerine bağlanma oranı, nöbet başlangıç ve yayılma bölgelerinde azalmıştır [48]. Hasler ve arkadaşları majör depresyonu olan ve olmayan 37 temporal lob epilepsisi [TLE] hastasında interiktal 5-HT1A reseptör bağlanmasını değerlendirmiştir. TLE hastalarında, epileptik odakta düşük reseptör bağlanması gözlenmiş ve bu duruma ek olarak eşzamanlı depresyon, epileptik odağın dışındaki lezyonsuz limbik beyin bölgelerindeki, 5-HT1A reseptör bağlanmasında anlamlı olarak daha fazla azalma ile ilişkili bulunmuştur [49].

Diğer PET çalışmalarında, TLE hastalarındaki depresif semptomlar ve azalmış hipokampal 5-HT1A'nın birbiri ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır [50]. Ayrıca 5-HT1A bağlanması juvenil miyoklonik epilepsi gibi diğer epilepsi formlarında da azalmıştır [51]. Dolayısıyla seçici seratonin geri alım inhibitörlerinin [SSRI] gerçekten antikonvulzif etkileri olabileceği şaşırtıcı değildir. SSRI'lar çeşitli hayvan epilepsi modellerinde nöbeti azaltmakta

ve hatta ortadan kaldırmaktadırlar [52-56]. Örneğin, sistemik pilokarpin ile uyarılan TLE'li sıçanlarda nöbetler fluoksetini takiben azalmıştır. Ayrıca bu SSRI'lı diyet takviyesinin işleme bağlı epilepsinin genetik modelinde nöbetlere karşı koruyucu etkileri vardır [52]. Serotonerjik mekanizmalar bu antikonvulzif etkilerini doğrudan içermezler [43]. Browning ve arkadaşları genetik epilepsiye eğilimli farelerde fluoksetinin antikonvülzan özelliğinin ekstraselüler serotoninde bir artış aracılığıyla olduğunu göstermiştir [53]. Böylece frontal lob ve limbik sistem gibi kritik beyin bölgelerinde, mecburi koruyucu serotonerjik devreler, nöbet eşiğini arttırıyor gibi görünmektedir [56, 57]. SSRI'ların sadece supraterapötik dozları ile prekonvülzif etkileri, serotonerjik özelliklerle eşleşmeyen GABA'erjik ve glutamaterjik bozuklukların ortaya çıkmasına sebebiyet verebilir [44].

Antidepresanların prekonvulsif etkileri hakkındaki endişe, özellikle trisiklik antidepresanları [44, 47] ve aynı zamanda SSRI'ları [44, 58] kasıtlı olarak aşırı dozda alan hastaların tekli raporlarının hafif olgu serilerine dayanmıştır. Ancak SSRI tedavisi süresince nöbet sıklığını değerlendirmek için yapılan çalışmalar farklı bir tablo göstermiştir.

Kanner ve arkadaşları, sertralin ile tedavi edilen 100 epilepsi hastasından sadece birinde ilaç yüzünden nöbet sıklığında belirgin bir artış olduğuna inanıldığını tespit etmiştir. Hatta hastaların yarısı depresif semptomlarının tamamen iyileştiğini tecrübe edinmişlerdir. Yazarlar sertralin tedavisinin epilepsi hastalarının büyük çoğunluğunda güvenli olduğu sonucuna varmışlardır [59]. Sertralin veya fluoxetin ile tedavi edilen depresif bozukluğu ve epilepsisi olan 36 ergen ve çocuktan sadece 2'sinde nöbetler kötüleşmiştir. Fakat hastaların tamamında depresyon belirgin bir iyileşme göstermiştir [60]. İkinci çalışmadaki bazı hastalarda SSRI'nın birlikte uygulanmasından sonra daha iyi bir nöbet kontrolü olup olmadığı ise bilinmiyor. Ayrıca diğer çalışmalarda anlamlı prekonvülsan etkiler bulunamamıştır [61, 62]. Bazı yazarlar SSRI tedavisi ile azalmış nöbet sıklığı bildirmişlerdir. Çok merkezli bir çalışmada, 4 ay süreyle günde 20 mg sitalopram ile tedavi edilen her 39 epileptik hastanın depresif semptomlarında iyileşme ve nöbet sıklığında ortalama %37'lik bir azalma olmuştur [63]. Sitalopramın benzer bir dozu zayıf kontrollü epilepsili 11 nondepresif hastaya 9 ay boyunca ek tedavi olarak verilmiş ve ortalama nöbet sıklığı % 55,6'ya düşmüştür [64]. Bir diğer çalışmada, fluoksetinin birlikte uygulanması ile 17 hastanın 6'sında, nöbetleri tamamen ortadan kaldırmış ve geri kalan %30'unda daha az nöbet aktivitesi olmuştur [65]. Az sayıda hasta olması ve plasebo denetim eksikliğinin tüm bu çalışmalara engel olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, Alper ve ark. psikofarmakolojik faz II ve III klinik denemelerde 75.000 üzerinde hastada aktif ilaç ve plasebo grupları arasında nöbet sıklığı ile ilgili Food and Drug Administration [FDA] verilerini değerlendirmiştir [66]. Buna göre artmış nöbet sıklığı, özellikle klozapine, ve trisiklik antidepresan olan klomipramine gibi bazı nöroleptikler için onaylanmıştır. Buna karşılık, bupropion dışındaki tüm yeni nesil antidepresanlar plasebo [% 95 güven aralığı 0,36-0,61 standardize insidans oranı = 0.48] ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük nöbet sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum yukarıda değinilen çalışmalarda görülen etki büyüklüğü ile benzerdir. Yazarlar SSRI'lar gibi yeni nesil antidepresanların yeni başlangıçlı nöbetlerin sıklığını azaltabileceği kanısına varmışlardır [66]. İlginçtir ki, plasebo ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin görülme sıklığı, depresyonun nedeniyle daha düşük bir nöbet eşiği göstererek, genel popülasyondan 19 kez daha fazladır [66]. Bu, depresyonun aslında epilepsi gelişimi için bir risk faktörü olduğu görüşünü destekler [28, 29, 67]. Dahası bu veriler, prekonvülsif etkisi olan antidepresanların depresyonun nöbet riskini arttırdığı bilinçsizliği ile sonuçlanabileceğine dair ilginç bir fikri uyandırmıştır ya da başka bir ifade ile epilepsili depresif hastalarda görülen artmış nöbet oranı, yanlışlıkla antidepresan tedavisi ile ilişkilendirilmiş olabilir [44]. Gerçek suçlu ancak depresyonun kendisi olabilir [39].

Antidepresanların Epilepsi İle İlişkileri

Antidepresanlarla epilepsideki depresyonun yönetimi üç temel sorunu içermektedir. Bunlar; antidepresanların nöbet eşiğine etkisi, antidepresan- antikonvülsan etkileşimleri ve bu kategorideki hastada antidepresanların etkinliğidir [68].

Klasik TCA'ların potansiyel olarak tehlikeli ve hoş olmayan antikolinerjik yan etkileri vardır. Ayrıca sodyum kanalları, H1 reseptörleri, 5-HT2 reseptörleri ve α1-reseptörleri üzerindeki etkilerine bağlı yan etkileri vardır. Bu yan etkilerin özellikle benzer bir spektrumlu yan etkilere [kardiyotoksisite, sedasyon, kilo alımı, tremor gibi] sahip antiepileptik ilaçlar [AEİ] ile tedavi edilen epilepsi hastaları için tolere edilmeleri zor veya imkansızdır. TCA'ların az tolere edilmesi sebebiyle 1980'lerden bu yana yeni AEİ'lar geliştirilmiştir [69].

Psikiyatrik bozukluklarla sonuçlanan kronik inhibisyon bu duruma karşı farmakolojik müdahale gerektirir. Epilepsi hastalarında disforik bozukluk varlığı belirgin inhibisyon varlığını gösterir. Antidepresanların prokonvülsan niteliği aşırı inhibisyona etkili antagonistler olarak görev yaptığı izlenimini vermektedir. Primer jeneralize nöbetleri olan hastalar daha düşük nöbet eşiğine sahip olma eğilimindedirler ve antidepresanlar bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hayvan çalışmalarında belirli konsantrasyon aralıkları içindeki yükseltilmiş ekstraselüler serotonin düzeylerinin zıt antikonvülzan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir [68]. Sitalopram, paroxetin, reboxetin ve sertalin gibi monoamino oksidaz inhibitörü [MAOI] olmayan tüm yeni antidepresanlar değişen derecelerde nöbet eşiğini düşürürler [70, 71]. Robenstein ve arkadaşları, SSRI'ların TCA'lara kıyasla daha az nöbet yapıcı etkisinin olduğunu öne sürmüştür [72]. Antiepileptik ilaçların genelde antidepresanların düzeyini düşürmesiyle ve antidepresanların da genelde AEİ ların düzeyini yükseltmesiyle, antidepresan ve antiepileptik ilaçlar birbirlerinin düzeylerini etkileyebilirler [73, 74].

Antiepileptik ve Antidepresan İlaçların Birlikte Kullanımı

İlaç Etkileşimleri

AEİ ve psikoaktif ilaçların birlikte kullanılması, epilepsideki duygudurum bozukluklarının tedavisi için giderek daha yaygın hale gelmiştir. Farmakokinetik etkileşimler, ilacın emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılım gibi çeşitli aşamalarında meydana gelebilir. Bunlardan biyotransformasyon genellikle aynı metabolik yolak ve mikrozomal sitokrom P450 oksidaz (CYP) aktivitesinin inhibisyon veya indüksiyonunun rekabetinden en fazla etkilenenidir [75, 76]. CYP sistemi üç ana grup ve beş alt gruba ayrılır. Psikotrop ilaçların metabolize edildiği bazı enzimler için önemli genetik varyasyonlar bildirilmiştir. Yaşlılar genellikle daha uzun eliminasyon yarı ömürleri ve daha olumsuz etkiler gösterirler. CYP substratları, diğer eş substratların metabolizmasını kompetitif olarak inhibe eder ve bazı ilaçlar kendi metabolizmalarını başka ilaçlarmış gibi inhibe eder veya indüklerler [77].

Antiepileptik İlaçların Antidepresanlar Üzerine Etkileri

Fenobarbital, primidon, fenitoin ve karbamazepin mikrozomal indükleyicilerdir ve nortriptilin, protriptyline, imipramin, klomip-

ramin, desmetilklomipramin'i kapsayan TCA'ların degradasyonunu stimüle ederler. Mianserinin azalması ve nomifensin düzeyleri hızlandırılmış demetilasyon işleminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [78]. Sodyum valproat, TCA metabolizmasını inhibe edebilir. AEİ'ların SSRI'ların plazma seviyeleri üzerine etkileri ile ilgili veriler yeterli değildir fakat yapılan bir çalışmada fluoksetin ile karbamazepine alan bir hastada serotonerjik sendrom gözlenmiştir [79].

Antidepresanların Antiepileptik İlaçlar Üzerine Etkileri

TCA'lar, AEİ'ların eliminasyonu üzerinde toksik fenomen riski ile birlikte inhibitör etkiye sahip olabilir [77, 80, 81]. Nortriptilin, imipramin,nomifensin, trazodon veya viloxazin ile tedavi edilen hastalarda, bu ilaçlar fenitoin düzeylerini artırabilmektedir. Çeşitli metabolik düzeylerde antidepresanların karbamazepine müdahalesinden dolayı viloxazain ve karbamazepin etkileşime girmektedir. Pek çok olgu sunumu ve birkaç kontrollü çalışma, SSRI'ların yan etki olarak eş zaman bir şekilde serum TCA düzeylerini yükseltebileceğini göstermiştir [82]. Fluoksetinin, karbamazepinin düzeylerini arttırdığı ya da değiştirmediği gösterilmiştir. Bu ilaçlar ile alakalı olarak Parkinson benzeri bir sendrom tanımlanmıştır. Plazma fenitoin düzeylerini etkileyen ve valproik asiti toksik düzeylere çıkartan fluoksetinin tekli durumları bildirilmiştir. Sertralin ve sitalopram AEİ düzeylerini arttırmada daha az bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla AEİ tedavisi gören hastalarda bu ilaçların avantajları da vardır. Fluvoksaminin karbamezapin düzeylerinde, intoksikasyon semptomlarının eşlik ettiği ciddi bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir [83]. Mevcut veriler bazı yeni antidepresanların sitokrom P-450 izoenzimlerini inhibe ederek AEİ metabolizmasını engellediğini düşündürmektedir. Sitalopram ve sertralin ilaç etkileşimleri ile ilgili en uygun profile sahiptir [81]. Bu antidepresanlar ve antiepileptikler arasındaki etkileşimler karaciğerdeki P-450 izoenzimlerinin karaciğer aktivitesinin bireyler arası genetik kontrollü varyasyonları ile komplikedir. AEİ'ların terapötik olarak izlenmesi tedaviye faydalı bir yardımcı olabilir [79].

Epileptik Hastalarda Antidepresan İlaç Seçimi

Genellikle, antidepresanların epilepside kullanımı ile ilgili çok az spesifik bilgi mevcuttur. Fakat genel kanı olarak GABA'erjik mekanizmaları antagonize etmeyen bir antidepresanın seçilmesi uygun görülmektedir. Maprotilin ve amoxapinin özellikle epileptojenik olduğu ve kaçınılması gerektiği birçok kez vurgulanmıştır [84]. Trazodon, SSRI'lar ve MAOI'ların ise daha az epileptojenik olduğu belirtilmektedir. Yakın zamanda Duncan ve Taylor, epilepsili hastalarda depresyon tedavisini inceleyerek kısa bir derleme yayınlamıştır [85]. Buna göre fluoksetin, paroksetin, sertralin veya trazodon'un ilk tedavi basamağı olarak kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Fluoksetin ile aynı terapötik dozlarda fluvoksamin alan depresyonlu hastalardaki nöbet oranının belirtilmesine rağmen fluvoksamini tavsiye etmemişlerdir. Buna ek olarak fluvoksaminin birçok antidepresandan çok daha az prokonvülzif olduğuna dair kayda değer bir kanıt yoktur [86]. MAOI'lar prokonvülzif olmamasına rağmen belirli gıdalar ve ilaçlar ile olumsuz etkileşimlerinden dolayı ilk tedavi basamağı olarak kullanılmamalıdır. Nöbet aktivitesi ve antidepresanın oral dozu arasında pozitif bir korelasyon olacağı muhtemeldir. Hangi antidepresan seçilirse seçilsin, hastalara düşük dozda başlatılmalı ve terapötik doz elde edilene kadar kademeli olarak arttırılmalıdır. Buna ek olarak, antidepresanlar, antikonvülzanlar ile etkileşime girebileceğinden, özellikle tedavinin ilk aşamasında antikonvülzanların plazma konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir [77].

Sonuç

Günümüzde ortaya çıkan yeni bilimsel gelişmeler epilepsi fizyopatolojisinde ve fizyoanatomisinde yeni kapılar aralamıştır. Daha önceden ortaya atılmış olan birçok bilgi tozlu raflara kaldırılmıştır. Elde edilen bu yeni bilgilerden biri de epilepsi-depresyon ilişkisi ve epilepside depresyon tedavisidir. Güncel bilgilerden yola çıkarak önceleri söylenildiği gibi epileptik hastalarda depresyon tedavisinin epilepsi insidansını artırmadığı hatta depresyon tedavisinin epilepsi ataklarını azalttığını söyleyebiliriz. Bu bilginin zıddını gösteren eski yanlış bilgiler aslında eski kuşak antidepresanların kendilerine ait istenmeyen yan etkilerinden veya depresyonunun kendisinden kaynaklanmaktadır.

Epilepsili hastalarda artmış depresyon riski mi yoksa depresyonlu hastalarda artmış epilepsi riski mi önemlidir sorusuna güncel bilgiler ışığında hala net bir cevap verilememesine rağmen, önemli olan noktanın aslında depresyonun kesinlikle tedavi edilmesi olduğu açık bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Fakat derlemede de açıkça belirtildiği gibi, epilepsili hastalarda depresyon tedavisi yaparken öncelikle ilaç seçiminde oldukça dikkatli olunmalı, doz ayarı yapılırken küçük dozlarla başlayıp optimal dozu titizlikle seçilmelidir. Ayrıca antidepresanlar ile antiepileptik ilaçların etki yerleri ve metabolizmaya uğradıkları yerlerin benzerliği nedeniyle farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimlerin göz önünde bulundurularak ilaç seçiminde çok dikkatli davranılması gerekmektedir. Yapılan sayısız çalışmalara rağmen depresyon ve epilepsi ilişkisi ve epileptik hastalarda depresyon tedavisi ile ilgili hala gün ışığına çıkarılması gereken daha çok bilgi, kat edilmesi gereken çok mesafe bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. Lancet Neurol 2011;10(2):173-86.
2. Estrada FS, Hernandez VS, Lopez-Hernandez E, Corona-Morales AA, Solis H, Escobar A, Zhang L. Glial activation in a pilocarpine rat model for epileptogenesis: a morphometric and quantitative analysis. Neurosci Lett 2012;514(1):51-6.
3. Engel JJ. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796-803.
4. Zara F, Bianchi A. The impact of genetics on the classification of epilepsy syndromes. Epilepsia 2009;50(Suppl.5):s. 11-4.
5. Engel JJ, Pedley TA, editors. What is epilepsy? Epilepsy : A comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005. s. 1-11.
6. Lukasiuk K, Pitkanen A. Seizure-induced Gene Expression. In: Schwartzkroin P, editor. Encyclopedia of Basic Epilepsy Research: Oxford: Academic Press; 2009. s. 1302-9.
7. Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. Lancet Neurol 2002;1(3):173-81.
8. Pitkanen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis--hope on the horizon. Epilepsia 2010;51(Suppl.3):s. 2-17.
9. Temkin O. The Falling Sickness. Baltimore: John Hopkins Press; 1971. s. 1-467.
10. Lewis A. Melancholia: a historical review. J Mental Sci 1934;801-42.
11. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? Neurology 2002;58(8 Suppl.5):s. 27-39.
12. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. Epilepsy Res 2000;39(2):121-5.
13. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf 2007;30(7):555-67.
14. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? Lancet Neurol 2008;7(2):151-60.
15. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. Epilepsia 1997;38(2):233-6.
16. Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. Epilepsia 2007;48(Suppl.9):s. 20-2.
17. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4(5):515-21.
18. Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. Curr Opin Neurol 2008;21(2):190-4.
19. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. Lancet Neurol

2006;5(5):399-405.
20. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. Neurology 2004;63(6):1008-14.
21. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, Kretz R, Viana M, Tota G, Israel H, Reuter U, Martus P, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. Epilepsia 2008;49(4):650-6.
22. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. Headache 2006;46(9):1327-33.
23. Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J, Jr., Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. Arch Neurol 1994;51(2):155-63.
24. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005;17(2):172-9.
25. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(5):601-4.
26. 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;37(2):148-61.
27. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. Br J Gen Pract 1999;49(440):211-4.
28. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. Ann Neurol 2000;47(2):246-9.
29. Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. Epilepsy Res 1990;6(1):66-81.
30. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. Epilepsy Curr 2006;6(5):141-6.
31. Robertson M. Forced normalisation and the aetiology of depression in epilepsy. In: Trimble M, Schmitz B, editors. Forced Normalisation and Alternative Psychoses of Epilepsy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1988. s. 143-67.
32. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(9):3908-13.
33. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. Biol Psychiatry 2002;51(3):237-52.
34. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989;46(3):243-50.
35. Schmitz EB, Moriarty J, Costa DC, Ring HA, Ell PJ, Trimble MR. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(5):458-63.
36. Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, Balish M, Ketter TA, Devinsky O, Post RM, Theodore WH. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. Arch Neurol 1992;49(6):617-23.
37. Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, Wyler AR. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. Biol Psychiatry 1991;30(12):1205-18.
38. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology 2004;62(2):258-61.
39. Kondziella D, Asztely F. Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy! Acta Neurol Scand 2009;119(2):75-80.
40. Spencer S. Epilepsy: clinical observations and novel mechanisms. Lancet Neurol 2007;6(1):14-6.
41. Chapman AG. Glutamate and epilepsy. J Nutr 2000;130(Suppl.4):s. 1043-5.
42. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. CNS Spectr 2005;10(10):808-19.
43. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. Epilepsy Curr 2005;5(1):21-7.
44. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. Epilepsy Behav 2005;7(4):602-19.
45. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, Fazilat S, Kopylev L, Herscovitch P, Eckelman WC, Theodore WH. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. Neurology 2003;60(5):749-56.
46. Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy. Neurology 2004;62(8):1343-51.
47. Giovacchini G, Toczek MT, Bonwetsch R, Bagic A, Lang L, Fraser C, Reeves-Tyer P, Herscovitch P, Eckelman WC, Carson RE, Theodore WH. 5-HT 1A receptors are reduced in temporal lobe epilepsy after partial-volume correction. J Nucl Med 2005;46(7):1128-35.
48. Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, Lavenne F, Dufournel D, Le Bars D, Mauguiere F. 5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. Brain 2004;127(Pt 4):900-13.
49. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Theodore WH. 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. Biol Psychiatry 2007;62(11):1258-64.
50. Theodore WH, Hasler G, Giovacchini G, Kelley K, Reeves-Tyer P, Herscovitch P, Drevets W. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2007;48(8):1526-30.
51. Meschaks A, Lindstrom P, Halldin C, Farde L, Savic I. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy. Arch Neurol 2005;62(6):946-50.
52. Richman A, Heinrichs SC. Seizure prophylaxis in an animal model of epilepsy by dietary fluoxetine supplementation. Epilepsy Res 2007;74(1):19-27.
53. Browning RA, Wood AV, Merrill MA, Dailey JW, Jobe PC. Enhancement of the anticonvulsant effect of fluoxetine following blockade of 5-HT1A receptors. Eur J Pharmacol 1997;336(1):1-6.
54. Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA1 neurons via 5-hydroxytryptamine1A receptor activation. Neuroscience 1998;86(3):729-37.
55. Hernandez EJ, Williams PA, Dudek FE. Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. Epilepsia 2002;43(11):1337-45.
56. Merrill MA, Clough RW, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Localization of the serotonergic terminal fields modulating seizures in the genetically epilepsy-prone rat. Epilepsy Res 2007;76(2-3):93-102.
57. Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, Sonnewald U. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? J Neurochem 2007;103(6):2136-52.
58. Prasher VP. Seizures associated with fluoxetine therapy. Seizure 1993;2(4):315-7.
59. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? Epilepsy Behav 2000;1(2):100-5.
60. Thome-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. Epilepsy Behav 2007;10(3):417-25.
61. Hovorka J, Herman E, Nemcova II. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. Epilepsy Behav 2000;1(6):444-7.
62. Kuhn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. Epilepsy Behav 2003;4(6):674-9.
63. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, Rocchi R, Ulivelli M, de Tommaso M, Pizzanelli C, Murri L. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. Clin Neuropharmacol 2004;27(3):133-6.
64. Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. Seizure 2003;12(5):316-8.
65. Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. Neurology 1995;45(10):1926-7.
66. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. Biol Psychiatry 2007;62(4):345-54.
67. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Ann Neurol 2006;59(1):35-41.
68. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. J Neurochem 2004;89(4):834-43.
69. Schmitz B. Antidepressant drugs: indications and guidelines for use in epilepsy. Epilepsia 2002;43(Suppl.2):s. 14-8.
70. Trimble M. Non-monoamine oxidase inhibitor antidepressants and epilepsy: a review. Epilepsia 1978;19(3):241-50.
71. Trimble MR, editor. Antidepressants and seizures. Epidemiological and clinical aspects. The psychopharmacology of Epilepsy. Chichester: Wiley; 1985. s. 119-39.
72. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. J Clin Psychiatry 1993;54(8):289-99.
73. Robertson M. Depression in patients with epilepsy reconsidered. In: Pedley T, Meldrum B, editors. Recent advances in epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. s. 205-40.
74. Robertson M. Epilepsy and mood. In: Trimble M, Reynolds E, editors. Epilepsy, behavior and cognitive function. Chichester: Wiley; 1989. s. 145-57.
75. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl.15):s. 19-27.
76. Patsalos P. Anticonvulsantcombinations and interactions. In: Eadie M, Vajda F, editors. Handbook of experimental pharmacology and therapeutics Antiepileptic drugs: pharmacology and therapeutics. Berlin: Springer-Verlag; 1999. s. 553-87.
77. Curran S, de Pauw K. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. Drug Saf 1998;18(2):125-33.
78. Leinonen E, Lillsunde P, Laukkanen V, Ylitalo P. Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol 1991;11(5):313-8.
79. Salzberg MR, Vajda FJ. Epilepsy, depression and antidepressant drugs. J Clin Neurosci 2001;8(3):209-15.
80. Grimsley SR, Jann MW, Carter JG, D'Mello AP, D'Souza MJ. Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. Clin Pharmacol Ther 1991;50(1):10-5.
81. Brosen K. Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRIs an issue? Int Clin Psychopharmacol 1996;11(Suppl.1):s. 23-7.
82. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affec-

tive disorder of epilepsy. J Clin Psychiatry 1997;58(1):3-11.
83. Fritze J, Unsorg B, Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. Acta Psychiatr Scand 1991;84(6):583-4.
84. Series HG. Drug treatment of depression in medically ill patients. J Psychosom Res 1992;36(1):1-16.
85. Duncan D, Taylor D. Which is the safest antidepressant to usein epilepsy. Psychiatric Bull 1995;19:355-7.
86. Sedgwick EM, Cilasun J, Edwards JG. Paroxetine and the electroencephalogram. J Psychopharmacol 1987;1(1):31-4.