

# Epilepsinin Psikiyatrik Bozukluklar ile İlişkisi

## Association Between Epilepsy and Psychiatric Disorders

Yalçın KAHYA<sup>1</sup>, Çiçek HOCAOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kayseri Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

### Özet

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik seyirli nörolojik bir hastalıktır. Her yaşta insanı etkileyen epilepsi hastalar ve aileleri için ekonomik, sosyal alanlar gibi birçok alanda yıkıcı sorunlara neden olur. Epilepsi tanımlanırken sadece nöbetler değil, aynı zamanda hastalığa eşlik eden psikiyatrik ve bilişsel bozulmayı içeren durumlar da göz önüne alınmalıdır. Çünkü epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda psikiyatrik eş tanıların prevalansı oldukça yüksektir. Yaşamları boyunca üç hastadan birinde psikiyatrik bozukluklar görülmektedir. Duygudurum ve anksiyete bozuklukları epilepsiye en sık eşlik eden psikiyatrik tanıların başında gelmektedir. Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişilik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bipolar bozukluk (BB), bilişsel bozukluklar ve madde kullanım bozukluğu da eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıklardır. Epilepsi aynı zamanda yüksek intihar riski ve şiddet davranışları ile de ilişkilendirilmektedir. Epilepsi tedavisinde öncelik antiepileptik ilaçların monoterapi olarak kullanılmasıdır. Ayrıca, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların psikiyatrik ve davranışsal yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler ilacın özelliğine ve hastanın klinik durumuna göre değişebilir. Yan etkiler gözden kaçabildiği için kesin sıklığını belirlemek de güçtür. Özellikle psikiyatrik bozukluk öyküsü olan epilepsi tanılı hastalarda antiepileptik ilaç kullanımı ve seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Eş tanı psikiyatrik bozuklukların erken saptanması hem nöbet kontrolü açısından hem de hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır. Bu gözden geçirmede konu ile ilgili çalışmalar gözden geçirilerek alanyazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, Psikiyatrik Bozukluklar, Tanı, Antiepileptik ilaç, Nöropsikiyatri

### Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by recurrent seizures. Epilepsy, which affects people of all ages, causes many devastating economic and social problems for patients and their families. When defining epilepsy, not only seizures but also psychiatric and cognitive impairments accompanying the disease are taken into account. Because the prevalence of psychiatric comorbidities in patients followed up with a diagnosis of epilepsy is quite high. Psychiatric disorders occur in one out of three patients during their lifetime. Mood disorders and anxiety disorders are among the most common psychiatric diagnoses accompanying epilepsy. Other psychiatric disorders are schizophrenia, obsessive-compulsive disorder (OCD), personality disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), bipolar disorder (BD), cognitive disorders, and substance use disorder. Epilepsy is also associated with a high risk of suicide and violent behavior. The priority in the treatment of epilepsy is the use of antiepileptic drugs as monotherapy. However, antiepileptic drugs used in treatment may also have psychiatric and behavioral side effects. These side effects may vary according to the characteristics of the drug and the clinical condition of the patient. It is also difficult to determine the exact frequency as side effects can be overlooked. Particular attention should be paid to the use and selection of antiepileptic drugs in patients with epilepsy who have a history of psychiatric disorders. Early detection of comorbid psychiatric disorders is important both in terms of seizure control and in terms of the course of the disease. In this review, it is aimed to contribute to the literature by reviewing the studies on the subject.

**Keywords:** Epilepsy, Psychiatric Disorders, Diagnosis, Neuropsychiatry

**Yazışma Adresi:** Çiçek HOCAOĞLU, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

**Telefon:** +90 464 212 30 09 **e-mail:** cicekh@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8803-6192, 0000-0001-6613-4317

**Geliş tarihi:** 19.01.2023

**Kabul tarihi:** 14.09.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1239543

## GİRİŞ

Epilepsi yaygın görülen bir nörolojik hastalıktır (1). Dünya çapında yaklaşık 70 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve tanı alan kişilerin %90'ının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı bildirilmektedir (2,3). Epilepsi nörolojik bir hastalık olmasının yanı sıra olgularda sıklıkla izlenen eş tanıli hastalıklar açısından da dikkat çekici bir özelliğe sahiptir. Depresyon, anksiyete, demans, migren, kalp hastalığı, peptik ülser ve romatizmal hastalıklar epilepsi tanıli bireylerde genel popülasyona göre sekiz kata kadar daha sık görülmektedir (4). Epilepsi tanısı olan hastalarda psikiyatrik belirti ve/veya bozukluklar epilepsi tanısı öncesinde, başlangıcında ya da hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (5). Epilepside sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete bozuklukları, psikoz, kişilik değişimi, bilişsel anormallikler ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğudur (DEHB) (6). Diğer yandan psikiyatrik hastalığı olan kişilerde epileptik nöbet görülme riski genel topluma göre daha yüksektir. Epilepsi hasta ve toplum açısından yönetimi güç ciddi psikopatolojik sorunlara neden olabilir. Epilepsi ile ilişkili psikiyatrik bozukluklar ve bunların risk faktörleri hakkındaki veriler heterojendir. Epilepsi tanıli hastalarda psikiyatrik bozuklukların genel yaygınlığının %20 ile %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6). Sonuçlardaki büyük değişkenlik ve uyumsuzluk, epidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan başlıca zorlukları göstermektedir. Bu sorunların çoğu, epileptik bozuklukların yanı sıra psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılması, kullanılan yöntem, ölçütlerdeki değişkenlik ve hasta seçiminde sık görülen yanlılıkla ilgilidir (7).

Bu yazıda epilepsi tanısı ile izlenen bireylerdeki psikiyatrik bozuklukların sıklığı, nedenleri, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarına ait güncel veriler gözden geçirilerek mevcut alanyazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

## EPİLEPSİ VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Epilepsi tanımlanırken sadece nöbetler değil aynı zamanda hastalığa eşlik eden psikiyatrik ve bilişsel bozulmalar da göz önüne alınmaktadır. Epilepsi tanıli bireylerde psikiyatrik eş tanıların prevalansı oldukça yüksektir. Yaşamları boyunca her üç hastadan birinde en az bir kez psikiyatrik bozukluk görülmektedir (8). Lu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir gözden geçirme çalışmasında duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları epilepsiye en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar olarak saptanmıştır. Duygudurum bozuklukları içinde en sık majör depresyon, anksiyete

bozuklukları içindeyse travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)'nin epilepsiye eşlik ettiği bildirilmiştir. Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), DEHB, bilişsel bozukluklar, bipolar bozukluk (BB) ve madde kullanım bozukluğu da eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada psikiyatrik bozukluklara en sık eşlik eden epilepsi türü olarak ise temporal lob epilepsisi gösterilmiştir (9). İngiltere'de ulusal düzeyde yapılan toplum temelli bir çalışmada da epilepsisi olan bireylerin önemli bir bölümünde depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanısının bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca epilepsi ve otizm spektrum bozuklukları arasında güçlü bir ilişki olduğuna da dikkat çekilmiştir (10).

Gatta ve arkadaşları pediatrik topluluk ile yaptıkları çalışmada epilepsi tanısı alan çocuklarda en sık anksiyete bozuklukları, depresyon ve DEHB komorbiditesinin olduğunu saptamışlardır (11). Epilepsi'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklarının etiyojisi incelendiğinde epilepside görülen ve nöbetlerin oluşumunu da açıklayan nöronal ağ işlev bozukluğunun psikiyatrik bozukluk eşlik etme riskini arttırdığı saptanmıştır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen disfonksiyonu da epilepsi ve psikiyatrik bozukluk eş tanısı ile ilişkilendirilmiştir (12). Epilepsinin ilk değerlendirmesi sırasında psikiyatrik bozukluk eş tanıları taranmalı ve tedavi planına dahil edilmelidir.

## EPİLEPSİ VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Epilepsi ve anksiyete bozuklukları birlikteliği sık olarak görülmektedir (13). Anksiyete belirtileri sıklıkla peri-iktaldir ve nöbetlerin zamansal oluşumuna göre sınıflandırılır. Anksiyete belirtileri üç tiptir: preiktal (nöbet öncesi), iktal (nöbet semptom ve bulgularının bir parçası olarak ortaya çıkar) ve postiktal (nöbetten sonraki 72 saat içinde ortaya çıkar). Anksiyete bozuklukları genel olarak interiktal dönemde teşhis edilir ve nöbetlerden bağımsız olarak ortaya çıkar. Nöbet beklenti anksiyetesi, nöbet fobisi, epileptik sosyal fobi, epileptik panik bozukluk gibi epilepsiye özgü anksiyete bozuklukları tanımları yapılmıştır. Anksiyetenin korku ile ilişkili beyin bölgesi amigdala ve limbik ağlar üzerinden nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir (14). Bu nedenle nöbet kontrolünün yanı sıra anksiyete bozukluklarına yönelik tedaviler de önem taşımaktadır. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi sürecinde kronik hastalıklar ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışma bir epilepsi ve COVID-19 çevrimiçi anket çalışması olup, 399 epilepsi tanıli katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Yazarlar hastaların %50'sinde şiddetli düzeyde anksiyete belirtilerinin olduğu bildirilmiştir (15).

## EPİLEPSİ VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Duygudurum bozuklukları, epilepsi ile ilişkili yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır. Nöbet ile ilişkili duygudurum belirtileri de sık olarak görülmektedir. Nöbet öncesi ve nöbet sonrası dönemde depresif duygudurum, mani ve hipomani dönemleri eşlik edebilmektedir (16). BB ve epilepsi ilişkisi son zamanlarda ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. İki hastalık arasında ortak patofizyolojik temellerin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ortak mekanizmalar arasında tutuşma fenomeni, nörotransmitterlerdeki değişiklikler ve voltajla açılan iyon kanallarındaki ve ikinci haberci sistemlerindeki değişiklikler gibi bir dizi biyokimyasal ve patofizyolojik durum yer almaktadır (17,18). Bununla birlikte epilepsiye eşlik eden saf BB nadir görülmektedir. Mula ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöbetle ilişkili duygudurum semptomları göz ardı edildiğinde epilepsiye eşlik eden BB oranı %1,4 olarak saptanmıştır. Yazarlar bu oranın epilepsisi olmayan BB hastalarının oranından anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (19). Epilepsi hastalarına depresyon da sık eşlik etmektedir. Fiest ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında epilepside eşlik eden depresyon oranı %23 olarak rapor edilmiştir (20). Sık komorbidite sebebiyle etiyojolojiye yönelik çalışmaların sayısında artış söz konusudur. Çalışmalarda birlikteliğin nedeni olarak anti-epileptik ilaç kullanımı ve ilaçların olası yan etkileri, epilepsinin neden olduğu yaşam tarzı değişiklikleri, epilepsi ve depresyonun çift yönlülüğü gibi durumlar gösterilmektedir (21-23).

Epilepsili kişilerde tanıya eşlik eden anksiyete ve depresyon oldukça yaygındır. Bu belirtiler düşük yaşam kalitesine katkıda bulunur ve hatta epilepsinin kötü sonuçlarına yol açabilir. Bu psikiyatrik eş tanıları etkileyen çeşitli faktörler arasında, olası cinsiyet farklılıkları tam olarak anlaşılmamış ve sıklıkla ihmal edilmektedir. Yakın tarihli kuzeybatı Çin'deki bir hastanede epilepsili kadın ve erkekler arasında anksiyete ve depresyon prevalansını araştıran bir çalışmada cinsiyet farkının olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte yazarlar anksiyete belirtileri olan erkeklerde uyku kalitesinin iyi olmadığını, kadın olgularda ise anksiyete belirtileri ile nöbet sıklığı arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada eğitim yılı ve yaşam kalitesi sosyal işlevinin erkek olgular için depresyonun önemli bir göstergesi olduğu sonucu elde edilmiştir. Başka bir deyişle epilepsi tanıları erkek bireylerin psikososyal bozukluklardan etkilenme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Epilepsi tanıları kadın bireylerin ise epilepsinin kendisinden daha fazla etkilendiği görülmektedir.

Psikiyatrik belirtileri olan epilepsili bireylerin psikiyatrik durumunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için epilepsi tedavisinde cinsiyete özgü sağlık hizmetlerinin dikkate alınması gerektiği önerilmiştir (24).

## EPİLEPSİ VE KİŞİLİK BOZUKLUKLARI

Epilepsi hastalarında kişilik bozukluğu görülme oranları genel topluma göre daha yüksektir. Epilepside kişilik bozukluğu prevalansı %4-38'dir. Epileptik aurası olan hastalarda kişilik bozukluğu görülme oranı daha yüksektir. Epilepsi'ye en sık eşlik eden kişilik bozuklukları antisosyal, çekingen, obsesif kompulsif, şizoid, şizotipal ve bağımlı kişilik bozukluklarıdır. C kümesi kişilik özellikleri daha yaygın olarak görülmektedir. Birçok epilepsili hasta DSM-5'e göre özel kişilik bozukluğu tanı ölçütlerini tam karşılamayan kişilik özellikleri gösterebilir. Epilepsi hastalarının bazılarında 'interiktal davranış sendromu', 'interiktal kişilik sendromu', 'epileptik kişilik' gibi farklı terimlerle de adlandırılabilen interiktal kişilik özellikleri bulunmaktadır (25,26).

Bir çalışmada epilepsi tanıları hastalarda duygulanımında artış, viskozite, hipoaktivite, hiposeksüalite özellikleri gözlemlenmiş olup, yazarlar bu durumu sensori-limbik diskonneksiyonun bulunduğu Kluver-Bucy sendromunun bir karşıtı olarak değerlendirmişlerdir (27). Günümüzde 'epileptik kişilik', damgalanma ile birlikte epilepsili hastalarda oluşan pek çok duygu ve davranış belirtilerini kapsayan bir kavram halini almıştır (28).

## EPİLEPSİ VE PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

Epilepsinin psikoz için bir risk faktörü olup olmadığı ve/veya psikozun epilepsi için bir risk faktörü olup olmadığı sorusu alanyazında tekrar tekrar incelenmiştir. Ancak, çok az sayıda çalışmada yeterli kanıt bulunmaktadır (29). Clarke ve arkadaşlarının yaptığı topluma dayalı bir aile çalışmasında, epilepsili hastaların geniş bir şekilde tanımlanmış psikotik bozukluğa sahip olma riskinde 5,5 kat ve şizofreni riskinde 8,5 kat artış olduğu bildirilmiştir (30).

Epilepsi ve psikoz birlikteliği ile ilgili öne çıkan birçok mekanizma vardır. Bu mekanizmalar; epilepsinin nörotoksik etkisi, akut nöbet deşarjlarının beyin işlevinde değişikliklere yol açtığı tutuşma süreci, nöbet kontrolü ve psikotik semptomlar arasında olan ters ilişki 'zorunlu normalizasyon' ve ölümle sonuçlanabilecek beyin değişikliklerine neden olan subiktal aktivite olarak gösterilmektedir (29,31,32).

Epilepside psikoz prevalansının araştırıldığı ve 2014 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında epilepside psikoz prevalansı %5,6 olarak bildirilmiştir. Temporal lob epilepsisinde bu oran daha yüksek olarak (%7) rapor edilmiştir. Nöbet durumu incelendiğinde ise interiktal psikoz %5,2; postiktal psikoz %2 olarak saptanmıştır (33).

## EPİLEPSİ VE İNTİHAR

Epilepsi yüksek intihar riski ile ilişkilidir. 2019 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında intihar düşüncesi prevalansı %23,2; intihar girişimi ise %7,4 olarak saptanmıştır. İntihar nedeniyle ölüm oranı ise %0,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada genç olmak ve erkek cinsiyette olmak intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (34).

Kim ve arkadaşları epilepside depresyondan bağımsız olarak intihar için risk faktörlerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda çoklu anti-epileptik ilaç kullanımı, genç hastalarda pregabalın kullanımı, yaşlı hastalarda nöbet sıklığının fazla olması depresyondan bağımsız olarak intihar için risk faktörü olarak gösterilmiştir (35).

Makine öğrenimi teknolojisi kullanılarak yapılan dijital medya sohbetlerinde de epilepsili genç ve yaşlı hastaların intihara ilişkin düşünceleri araştırılmıştır. Genç hastaların nöbetlerin sosyal hayata etkisi ve bilinmezliği sebebiyle endişe duydukları ve duygusal destek aradıkları çalışmada gösterilmiştir. Yaşlı hastalar ise aynı çalışmada yenilgiye uğramış ve pes etmiş bir tutum sergilemiştir (36).

Bugüne kadar epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalarda genel toplumdan daha yüksek yüksek intihar oranlarının bildirilmiş olması dikkat çekicidir. Bu nedenle epilepsili hastalarda intihar davranışının sorgulanması yaşam kurtarıcı olabilir.

## EPİLEPSİ VE ŞİDDET

Şiddet epilepsi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, şiddet içeren davranışlar ve epilepsi arasındaki bağlantılar birden fazla faktörü içerir. Bunlar, altta yatan beyin disfonksiyonu ile ilişkili davranışlardan postiktal manik ve psikotik durumlara ve nadir görülen iktal saldırganlık vakalarına kadar uzanır. Bu sebeple bu durumların değerlendirilmesi önem taşımaktadır (37). Ayrıca saldırganlık durumu yaşam kalitesini de etkiler. Epilepsi hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada saldırgan davranışların yaşam kalitesini azalttığı saptanmıştır (38).

Nöbet sırasında hastalar 'ısıрма' eyleminde de bulunabilir. Bu durumun refleks bir davranış olduğu saptanmıştır ve özellikle nöbet sırasında hastanın çevresinde

bulunan kişilerin bu davranışı tetiklediği saptanmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen anatomik ve elektro-fizyolojik veriler, ikili-temporal ve frontal-disfonksiyon modelinin iktal/postiktal ısırma eylemi oluşumundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (39).

Frontal lob epilepsisinde orbitofrontal disfonksiyon ile ilişkili olarak impulsivite, duygulanımda kararsızlık, sosyal kopma ve negatif ilişkiler görülmektedir. Temporal lobdaki epileptik odağın frontal lob üzerine etkisi mevcuttur. Hem frontal hem de temporal lobdaki epileptik aktivite frontal-subkortikal ağın etkilenmesiyle davranış değişikliklerine neden olabilir (40). Helmstaedter ve arkadaşları temporal lob epilepsisi ile frontal lob epilepsisindeki kişilik özelliklerini incelemişlerdir. Temporal lob epilepsili hastaların daha içe dönük olduğunu, frontal lob epilepside ise kişiler arası ilişkilerde problemlere eğilim ve artmış impulsivite bildirmişlerdir (41).

## EPİLEPSİ VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Bilişsel sorunlar genellikle epilepsinin başlangıcından itibaren ortaya çıkar ve epilepsinin biliş üzerindeki etkisini anlamak için altta yatan beyin patolojisi ve dinamikleri de dikkate alınmalıdır. Epilepsi etiolojisinin anlaşılması sonucu eşlik eden bilişsel ve davranışsal sorunların da ortak bir etiyopatogeneze sahip olduklarına ait kanıtlar artmaktadır (42).

Sağlık hizmetlerindeki gelişmeler ve yaşlanan nüfusla birlikte, epilepsili yaşlı yetişkinlerin sayısı dünya genelinde önemli ölçüde artmaktadır. Yaşlılarda yeni başlayan epilepsinin nedenleri arasında en sık görülen ve en önemli etken serebrovasküler olaylardır (43). Ayrıca son çalışmalar, epilepsili yaşlı kişilerin bilişsel işlev bozukluğundan muzdarip olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve epilepsi ile demans arasında önemli bir çift yönlü ilişki olabileceğini göstermektedir (44).

Alzheimer hastalığı ve vasküler demansı olan kişilerde epilepsi gelişme riski önemli ölçüde daha yüksektir. Ortaya çıkan bu görüşle tutarlı olarak, epidemiyolojik bulgular epilepsi hastaları ile Alzheimer hastalığı olan bireylerin ortak risk faktörlerini paylaştığını ortaya koymaktadır. Alzheimer hastalığı ve geç başlangıçlı epilepsi üzerine yapılan son çalışmalar, altta yatan vasküler değişiklikler ve tau patolojisinin aracılık ettiği ortak patolojik bağlantıları da ortaya koymaktadır. Epilepsi, Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler hastalık arasında önemli bir kesişme olduğu ve bu koşullarda paylaşılan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının sadece nöbetleri değil, aynı zamanda epileptogenez ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (45).

## EPİLEPSİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Aktif epilepsili çocuklar üzerinde yapılan bir toplum temelli çalışma, epilepsili hastaların çoğunda (%80) nörodavranışsal eş tanılarının mevcut olduğunu bildirmiştir (46). Epilepsili bireylerde DEHB prevalansını değerlendiren çalışmalarda epilepsi olmayan kontrol grubuna kıyasla iki ile üç kat daha yüksek DEHB oranlarına dikkat çekilmiştir (47,48). Yine DEHB'nin epilepsili hastalarda dikkat eksikliğinin baskın olduğu komponentinin birleşik komponente göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (49). Epilepsi ve DEHB güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak, birlikte ortaya çıkmalarına katkıda bulunan altta yatan faktörler belirsizliğini korumaktadır. Paylaşılan bir genetik sorumluluk, olası bir mekanizma olarak önerilmiştir. Epilepsi ile DEHB arasında güçlü ve etiyolojik olarak karmaşık bir ilişkiye işaret eden çalışmalarda genetik ve bireysel yatkınlık ile ilgili risk faktörleri üzerinde durulmuştur (50). Epilepsi ve DEHB'nin diğer nörogelişimsel bozukluklarla karşılaştırıldığında daha az genetik riski paylaşabileceğini düşündürmektedir. DEHB ve epilepsi arasında da diğer psikiyatrik eş tanılarda olduğu gibi çift yönlü bir ilişki vardır. Bu nedenle eş tanı durumunun erken fark edilmesi ve tedavisi önemlidir.

## EPİLEPSİ TANILI BİREYLERDE RUHSAL BOZUKLUKLARIN TEDAVİ İLKELERİ

Epilepsi tedavisinde öncelik antiepileptik ilaçların monoterapi olarak kullanılmasıdır. Çalışmalarda eğer psikiyatrik eş tanı epilepsiye eşlik ediyorsa daha fazla antiepileptik ilaç kullanıldığı gösterilmiştir. Levetirasetam epilepside çok sık kullanılan bir ilaç olmasına karşın yan etkilerinden dolayı psikiyatrik eş tanı durumlarda kullanım sıklığı azalmaktadır. Lamotrijin, okskarbazepin ve valproat olumlu psikotrop etkilerinden dolayı, gabapentin de anksiyolitik etkilerinden dolayı sık tercih edilmektedir (51). BB eş tanısında duygudurum düzenleyici etkilerinden dolayı valproat, karbamazepin, lamotrijin ve okskarbazepin kullanılabilir. Depresyon eş tanısında ilk seçenek olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) önerilmektedir. 2021 yılında yapılan bir meta-analizde depresyon-epilepsi eş tanıli durumlarda yapılacak antidepresan ilaç seçimi konusunda elimizdeki verilerin kısıtlı olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (52). Epilepsi'ye eşlik eden komorbid psikiyatrik durumların tedavisinde psikotrop ilaç seçilirken dikkat edilecek diğer bir konu da bazı psikotrop ilaçların nöbet eşliğini düşürme riskinin olmasıdır. Özellikle antipsikotik

grubu ilaçlar arasında klorpromazin ve klozapin, anti-depresan grubu ilaçlar arasında da klomipramin, fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, sertralin ve trazodon risk grubundadır. Nöbet eşliğini düşürme riski sebebiyle psikotrop ilaç başlarken yavaş bir şekilde doz artışı yapılmalıdır (53).

İlaç etkileşimleri de ilaç seçiminde önemli bir yer tutmaktadır. Antiepileptik ilaçların psikotrop ilaçlarla etkileşimleri sık olabildiği için bu noktada dikkatli olmak gerekir. Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve primidon'un benzodiazepinler, klorpromazin, haloperidol, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve klomipramin'le etkileşimi bulunmaktadır. Valproat ise amitriptilin ve nortriptilin ile etkileşime girmektedir (54).

Epilepsi tedavisinde ilaç tedavilerinin yanında psikososyal destek de oldukça önem taşımaktadır. Hastalar hastalığın yarattığı olumsuz sonuçlardan dolayı yetersizlik duyguları geliştirebilir. Hastalık sebebiyle toplum tarafından damgalanma benlik saygısında azalma sebep olabilir. Bu sebeple hastalara yönelik danışmanlık hizmetleri oldukça önemlidir. Hastalıkla ilgili psikoeğitim, eşlik eden psikiyatrik durumlara yönelik bilişsel davranışçı terapi yöntemleri bu amaçla kullanılabilir (55).

Nöbet kontrolü için minimal invaziv cerrahiler ve nöromodülasyon teknikleri de son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Minimal invaziv yöntemler arasında Lazer İnterstisyel Termal Terapi, Radyofrekans Ablasyon ve Stereotaktik Radyocerrahi bulunmaktadır. Daha palyatif olan nöromodülasyon yöntemleri arasında Vagus Sinir Stimülasyonu (VSS), Derin Beyin Stimülasyonu ve Duyarlı Nörostimülasyon yer almaktadır. VNS ilaca dirençli epilepsi ve depresyonu olan 12 yaşından büyük hastalarda terapötik kullanım için Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (56). Özellikle talamusun ön çekirdeğine uygulanan derin beyin stimülasyonu, ilaca dirençli epilepsi için yaygın bir tedavi haline gelmiştir. Bu tedavi sonrası nadir de olsa psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir. Yan etkiler arasında depresyon, paranoya ve anksiyete yer almaktadır. Yan etkiler genellikle geri dönüşümlü olsa da tedavi öncesi psikiyatrik bozukluğu olan kişilerde yakın takip önerilmektedir (57).

## EPİLEPSİ VE PERİNATAL DÖNEM RUHSAL BOZUKLUKLAR

Tüm doğumların 3-4 /1000'i epilepsi hastası kadınlar tarafından gerçekleşmektedir. Epilepsi tanıli gebe kadınlarda sıklıkla nöbet sıklığında değişimler, konjenital malformasyonlar, intrauterin gelişme geriliği,

obstetrik komplikasyonlar izlenir. Hem anti epileptik ilaçların hem de nöbetlerin fetüse zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle anti epileptik tedavinin fetüse getirebileceği riskler ile gebelik sırasında oluşan epileptik nöbetlerin anne ve bebek sağlığına etkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Epilepsili gebelerde, genel topluma kıyasla preeklampsi, hipertansiyon, son trimester kanamaları, abortus, prematür doğum majör malformasyon, atoni kanaması vb. komplikasyonlar 2-3 kat artığı bildirilmiştir. Valproat, karbamazepin ve fenitoin kombinasyonu kullanan kadınlarda risk oranı %50'ye kadar yükselebilmektedir. Özellikle valproat fetal malformasyon riskini artırmakta, nöral tüp defektleri, hipospadias, kardiyak anomaliler, yarı damak-dudağa daha sık neden olmaktadır. Ayrıca üreme çağındaki kadınlarda valproat kullanımı sonrası polikistik over gelişebilir. En düşük risk ise lamotrijin ve levetirasetam kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Lamotrijin duyudurum dengeleyici ve depresif dönemlerin tedavisinde etkili olan bir anti epileptik ilaçtır (58). Gebenin anti epileptik rejimi, doğum sırasında da devam ettirilmelidir. Özellikle anti epileptik ilaç kullanan gebelere, doğum sonu dönemde de oluşabilecek riskler nedeniyle yakın takip ve kapsamlı bakım verilmesi gerekmektedir. Emzirme, epileptik anne ve yeni doğanlar için ayrı bir önem taşımaktadır ve anneler bu konuda bilgilendirilmelidir. Çünkü epilepsili anneler, sütüne anti epileptik ilaç geçip bebeğine zarar verebileceği yönündeki kaygısı nedeniyle emzirmeye uzak durabilirler. Anti epileptik ilaçların etkisi, önemli ölçüde anne sütünde ilaç düzeyi, yenidoğanda ilaç metabolizması ve ilacın yarılanma süresiyle ilgilidir (59).

Epilepsili kadınların doğurganlık çağında etkili ve güvenli tedaviye ihtiyacı vardır. Gebelik sırasında anti epileptik ilaç tedavisi fetüs için, majör konjenital malformasyonlar ve olumsuz gelişimsel sonuçlar dahil olmak üzere risklerle ilişkili olabilir. Bu nedenle, gebelik öncesi bakım epilepsili kadınlar için çok önemlidir. Multidisipliner yaklaşımlar, gebelik ve doğum sırasında epilepsili anneyi desteklemek için önemlidir; ancak, bu tür bir iş birliği karmaşık ve zor olabilir. Ayrıca, epilepsili gebelerde perinatal depresyon prevalansı genel toplumdan daha yüksektir. İkinci trimesterden doğum sonrası altı aya kadar depresyonun nokta prevalansı epilepsili kadınlarda %16 ile %35 arasında değişirken, kontrollerde bu oran %9-12'dir. En yüksek tahminler gebeliğin erken döneminde ve perinatal dönemde bulunmuştur. Doğumdan altı ay sonra anksiyete belirtileri sırasıyla %10 ve %5 olarak bildirilmiştir (60). Primipar epilepsili kadınlarda kontrollere kıyasla doğum korkusu semptomları daha yüksektir. Önceki psikiyatrik hastalık, cinsel/fiziksel istismar, anti epileptik ilaç politerapi ve yüksek nöbet sıklığı güçlü risk faktörleri olarak

belirlenmiştir. Depresif epileptik kadınların, gebelik sırasında nadiren antidepresif ilaç kullandığı saptanmıştır (61). Tedavinin etkileri veya gelişmekte olan çocuk üzerindeki etkisi ile ilgili hiçbir kanıt mevcut değildir. Epilepsili kadınlarda peripartum depresyon siktir ve nadiren medikal olarak tedavi edilir. Sağlık çalışanları gebelik öncesi planlama, gebelik ve doğum sonrası takiplerde psikiyatrik hastalık ve risk faktörleri açısından gerekli taramaları yapmalıdır. Tedavi kararları, epilepsisi olmayan peripartum hastalardaki ve gebe olmayan epilepsili kişilerde etkililik ve güvenlilik verilerine dayanmalıdır. Antidepresanlarla kombinasyon halinde anti epileptik ilaç tedavisine in utero maruziyetin sonuçları bilinmemektedir. Bu nedenle önce farmakolojik olmayan tedavi denenmelidir (62). Perinatal ruh sağlığı bozukluklarının çocuklara kötü muamele riskinin üç kat daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Bu nedenle perinatal ruh sağlığı bakımı epilepsili kadınlar için önemlidir. Epilepsili kadınlarda perinatal ruh sağlığı ile ilişkili faktörleri belirlenmelidir.

## ANTI EPİLEPTİK İLAÇLARIN PSİKİYATRİK VE DAVRANIŞSAL YAN ETKİLERİ

Tüm anti epileptik ilaçların psikiyatrik ve davranışsal yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler ilacın özelliğine ve hastanın biyolojik ve psikiyatrik durumuna göre değişebilir. Yan etkiler gözden kaçabileceği için kesin sıklığını belirlemek güçtür. Epilepsiye yönelik yeterli tedavi sağlanamazsa psikiyatrik ve davranışsal yan etkiler artabilir bu sebeple en önemli nokta nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Yan etkiler arasında psikoz, mani, depresyon, sinirlilik, uyku problemleri, intihar davranışı ve saldırganlık bulunmaktadır (64).

Chen ve arkadaşlarının 2017 yılında erişkin hastalarla yaptıkları bir meta-analiz sonucunda en yüksek yan etki levetirasetam ile görülmektedir. Levetirasetam'dan sonra en yüksek yan etki zonisamid kullanımıyla ilişkilidir. Karbamazepin, klonazepam, gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin, fenitoin ve valproat kullanımının ise yan etkiler açısından güvenli olduğu kabul edilmektedir (65). Chen ve arkadaşlarının ergenlerde yaptığı meta-analizde erişkinlere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Levetirasetam ve zonisamid yüksek yan etkiyle ilişkilendirilmiştir (66). Salırganlık, en sık karşılaşılan anti epileptik ilaç kaynaklı psikiyatrik yan etkilerdir (67). Levetirasetamın artan saldırganlık oranlarıyla ilişkili olduğu iyi bilinirken, perampnel de potansiyel olarak saldırganlığı teşvik eden bir ilaç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, sinirlilik-salırganlığın doğasının bu ilaçlar arasında

farklılık gösterip göstermediğine ilişkin soruları ele almıştır (68-70). Yakın tarihli bir çalışmada perampanel verilen hastalarda kolayca görülebilen dışa yönelik saldırganlığın baskın olma eğiliminde olmasına rağmen, levitirasetam kullananlarda saldırganlığın daha öznel veya içe yönelik bir şekilde hissedilebileceği bildirilmiştir. Yazarlar bu durumun yanlış tanımaya yol açabileceğini belirtmişlerdir (71). Yan etkilerin sık görüldüğü hasta profilini tanımak, nöbet kontrolünü sağlamak, polifarmasiden kaçınmak yan etki sıklığını azaltmakta ve erken müdahale şansı sağlamaktadır. Depresyon ve psikoz öyküsünün varlığı antiepileptik ilaçların yan etki geliştirme riskini artırmaktadır (72).

Epilepsi ve psikiyatrik hastalıkların örtüşen durumları vardır. Anksiyete ve depresyon epilepside sık görülen komorbiditelerdir ve psikiyatrik hastalığı olan hastalar da epilepsi riski altındadır. Bazı antiepileptik ilaçların psikiyatrik yan etkileri vardır. Ancak, bazı antiepileptik ilaçlar ise psikiyatrik patolojileri tedavi etmek için kullanılabilir. Sodyum kanal blokerleri, valproat ve benzodiazepinler gibi pozitif ruh hali veya anksiyolitik etkilere sahiptir. Levitirasetam, perampanel, topiramet, zonisamid ve barbitüratlar gibi diğerleri, özellikle depresyon, anksiyete veya saldırganlık olmak üzere olumsuz psikiyatrik etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin ortaya çıkması için ana risk faktörü, kişisel bir psikiyatrik hastalık öyküsüdür. Bu nedenle, özellikle en riskli antiepileptik ilaç kullanıldığında ve/veya psikiyatrik öykü olması durumunda, psikiyatrik yan etkilerin oluşumunun izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca bu son durumda pozitif psikiyatrik etkileri olan antiepileptik ilaçların kullanılması tercih edilmelidir. Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin kullanılması yararlı tespit araçları olabilir (73).

## TÜRKİYE'DE EPİLEPSİ VE RUHSAL BOZUKLUKLAR İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Türkiye'de epilepsi tanılı hastalarda eş tanımlı psikiyatrik hastalıklar konusunda yeterli çalışma mevcut değildir. Ulaşılabilen çalışmaların önemli bir kısmı gözden geçirme ve sunumu olarak hazırlanmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak; 2003 yılında Yapıcı ve arkadaşlarının epilepsili hastalarda ruhsal bozukluklar başlıklı bir gözden geçirme çalışması yayınlamışlardır (74). Diğer gözden geçirme çalışmalarında ise epilepsinin damgalanma, kişilik özellikleri ve psikososyal yaşam ile ilişkisi ele alınmıştır (75-79). Neze ve arkadaşları epilepsi tanısı ile takip edilen kişilerde psikiyatrik hastalıkların

yüksek oranlarına ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerine dikkat çekmişlerdir (80). Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada da epilepsili hastalarda yaşam kalitesi incelenmiş ve yaşam kalitelerinin ölçülmesi hem hastalığı daha iyi tanımamıza yardım edeceği, hem de tedavi yanıtlarının daha iyi değerlendirilmesini sağlayacağı belirtilmiştir (81). Bir başka çalışmada ise çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerde epilepsi varlığında psikiyatrik sorunların cinsiyet ile ilişkisi araştırılmıştır (82). Çalışmada epilepsili kız olguların özellikle anksiyete bozukluğu, erkek olguların ise hiperaktivite sorunu açısından risk altında oldukları gösterilmiştir. Yazarlar epilepsili çocuk ve ergenlerde cinsiyetlerine göre görülme olasılığı yüksek psikiyatrik sorunlara yönelik önleyici, destekleyici yaklaşımların geliştirilmesini önermişlerdir. Olgu sunumu olarak hazırlanan çalışmalarda ise epilepsi tanılı hastalarda psikotrop ilaç kullanımı ve psikiyatrik belirtiler ele alınmıştır (83-87).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi nöbetlerle karakterize, kişiden kişiye değişen klinik görünümü ile yıkıcı sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır. Epilepsi tanılı bireylerde eş tanımlı psikiyatrik belirtiler ve bilişsel bozulma oldukça yaygındır. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki nedensel ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoğu zaman tanı almayan, fark edilmeyen eş tanımlı psikiyatrik bozukluklar epilepsili bireylerin sosyal, ailesel ve mesleki yaşamına uyumunu bozabilir. Bu durum epilepsinin klinik seyri ve tedavisini, hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenle eş tanımlı psikiyatrik bozuklukların erken tanı ve tedavisi hem nöbetlerin kontrolünde hem de hastanın iyilik halinin sağlanmasında önemlidir. Özellikle öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan epilepsi tanılı bireyler psikiyatrik bozukluk eş tanısı için daha riskli bir grupta yer almaktadır. Başka bir deyişle öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan epilepsi tanılı bireyler eş tanımlı psikiyatrik belirtiler açısından daha yakından izlenmelidir. Ayrıca bu hasta grubunda antiepileptik tedavi olarak psikiyatrik ve davranışsal yan etkiler açısından daha güvenli olan ilaçlar tercih edilmelidir. Epilepsi tanılı bireylere eşlik eden psikiyatrik hastalıklar konusunda farkındalık ve duyarlı olmak bireylerin yaşam kalitesini arttıracaktır. Bu amaçla sağlık çalışanlarına yönelik farkındalık eğitimlerinin verilmesi ve ruhsal alanda okuryazarlığın artırılması oldukça önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross HJ, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
2. Stelzle D, Kaducu J, Schmidt V, Welte TM, Ngowi BJ, Matuja W, et al. Correction: Characteristics of people with epilepsy in three Eastern African countries - a pooled analysis. *BMC Neurol*. 2022;22(1):499.
3. Gilles VC, Robert C. How to decrease the epilepsy disease burden in sub-Saharan Africa?. *Epilepsy Behav*. 2023;139:109052.
4. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):106-115.
5. Srinivas HV, Shah U. Comorbidities of epilepsy. *Neurol India*. 2017;65(Supplement):S18-S24.
6. Lopez MR, Schachter SC, Kanner AM. Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: "You see what you know". *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt B):302-305.
7. Kedare JS, Baliga SP. Management of psychiatric disorders in patients of epilepsy. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(Suppl 2):S319-S329.
8. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated?. *Seizure*. 2017;49:79-82.
9. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):176-186.
10. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012;53(6):1095-1103.
11. Gatta M, Raffagnato A, Mannarini S, Balottin L, Toldo I, Vecchi M, et al. Pediatric epilepsy and psychiatric comorbidity: preliminary observational data from a prospective study. *Minerva Pediatr*. 2018;70(6):501-512.
12. Colmers PLW, Maguire J. Network dysfunction in comorbid psychiatric illnesses and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2020;20(4):205-210.
13. Munger Clary HM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;85:64-71.
14. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(6):40.
15. Van Hees S, Siewe Fodjo JN, Wijtvlit V, Van den Bergh R, Faria de Moura Villela E, da Silva CF, et al. Access to healthcare and prevalence of anxiety and depression in persons with epilepsy during the COVID-19 pandemic: A multicountry online survey. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107350.
16. Salpekar J. Mood disorders in epilepsy. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016; 14(4):465-472.
17. Mula M, Marotta AE, Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):13-23.
18. Mazza M, Di Nicola M, Della Marca G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions. *Neuroscientist*. 2007;13(4):392-404.
19. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):658-661.
20. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-599.
21. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018;84:56-69.
22. Qin SK, Yang ZX, Guan ZW, Zhang JH, Ping X, Lu Y, et al. Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278907.
23. Shen S, Dong Z, Zhang Q, Xiao J, Zhou D, Li J. The overlapping relationship among depression, anxiety, and somatic symptom disorder and its impact on the quality of life of people with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221138147.
24. Liu Z, Yin R, Fan Z, Fan H, Wu H, et al. Gender differences in associated and predictive factors of anxiety and depression in people with epilepsy. *Front Psychiatry*. 2020;11:670.
25. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):207-220.
26. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):37-50.
27. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2): S9-S12
28. Demirci S, Demirci K, Yürekli VA. Epilepside kişilik. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2014;5(1):32-35.
29. Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?. *Neurosci Res*. 2009;63(4):227-235.
30. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):836-839.
31. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):325-336.
32. Lax Pericall MT, Taylor E. Psychosis and epilepsy in young people. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):450-454.
33. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
34. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, Tran BX, Thu GV, Nguyen LH, et al. A Meta-Analysis of the Rates of Suicide Ideation, Attempts and Deaths in People with Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(8):1451.
35. Kim SJ, Kim HJ, Jeon JY, Kim HW, Lee SA. Clinical factors associated with suicide risk independent of depression in persons with epilepsy. *Seizure*. 2020;80:86-91.
36. Falcone T, Dagar A, Castilla-Puentes RC, Anand A, Brethenoux C, Valleja LG, et al. Digital conversations about suicide among teenagers and adults with epilepsy: A big-data, machine learning analysis. *Epilepsia*. 2020;61(5):951-958.
37. Marsh L, Krauss GL. Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2000;1(3):160-168.
38. Izci F, Fındıklı E, Camkurt MA, Tuncel D, Şahin M. Impact of aggression, depression, and anxiety levels on quality of life in epilepsy patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2595-2603.
39. Tassinari CA, Tassi L, Calandra-Buonaura G, Stanzani-Maserati M, Fini N, Pizza F, et al. Biting behavior, aggression, and seizures. *Epilepsia*. 2005;46(5):654-663.
40. Pizzi AM, Chapin JS, Tesar GE, Busch RM. Comparison of personality traits in patients with frontal and temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2009;15(2):225-229.
41. Helmstaedter C, Witt JA. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(10):1765-1773.
42. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship?. *Seizure*. 2017;49:83-89.
43. Choi H, Pack A, Elkind MS, Longstreth WT Jr, Ton TG, Onchiri F. Predictors of incident epilepsy in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2017; 88(9):870-877.

44. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017; 58(6):962-972.
45. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*. 2018;141(6):1592-1608.
46. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1586-e1593.
47. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:287-296.
48. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population-based study. *J Child Neurol*. 2013;28(1):120-123.
49. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3135-3148.
50. Salpekar J. Links between epilepsy and ADHD: Time to Focus and Act. *Epilepsy Curr*. 2018;18(3):160-161.
51. Kalilani L, Friesen D, Murray P. Treatment patterns in patients with a new diagnosis of epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106405.
52. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD010682.
53. Habibi M, Hart F, Bainbridge J. The impact of psychoactive drugs on seizures and antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(8):71.
54. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-267.
55. Karaca A, Durna Z. Epilepsi hastasına psikososyal destek. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):218-225.
56. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*. 2018;11:203-213.
57. Järvenpää S, Peltola J, Rainesalo S, Leinonen E, Lehtimäki K, Järventausta K. Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88:373-379.
58. Vanya M, Arva-Nagy N, Szili K, Szok D, Bártfai G. Effect of maternal epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(3-4):105-112.
59. Klein A. The postpartum period in women with epilepsy. *Neurol Clin*. 2012; 30(3):867-875.
60. H Bjørk M, Veiby G, A Engelsen B, Gilhus NE. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure*. 2015;28:39-45.
61. Sivathamboo N, Hitchcock A, Graham J, Sivathamboo S, Chen Z, O'Brien TJ, et al. The use of antidepressant drugs in pregnant women with epilepsy: A study from the Australian Pregnancy Register. *Epilepsia*. 2018;59(9):1696-1704.
62. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56(1):28-39.
63. Takubo Y, Nemoto T, Watanabe M. Pregnancy and childbirth in women with epilepsy. *Brain Nerve*. 2023;75(4):303-306.
64. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:28-33.
65. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 76:24-31.
66. Chen B, Detynecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(3):441-449.
67. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Aggression as psychiatric side effect of newer AEDs in patients with epilepsy: Cross-sectional study based on Buss-Perry Aggression Questionnaire. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107546.
68. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107939.
69. von Wrede R, Meschede C, Brand F, Helmstaedter C. Levetiracetam, perampanel, and the issue of aggression: A self-report study. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107806.
70. Hasegawa N, Tohyama J. Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107644.
71. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Differences in aggression as psychiatric side effect of levetiracetam and perampanel in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022;126:108493.
72. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Legge A, Buchsbaum R, Detynecki K. Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use. *Seizure*. 2018;62:38-42.
73. Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Effets psychiatriques des médicaments antiépileptiques chez l'adulte. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2018;16(2):181-188.
74. Yapıcı A, Güvenç C, Ceylan ME, Kılınç E, Oğuz N. Epilepsili hastalarda psikiyatrik bozukluklar. *Düşünen Adam*. 2003;16(4):240-248.
75. Rukiye Ay. Epilepsy and stigmatization: A review. *J Clin Psy*. 2017;20(2):129-136.
76. Demirci S, Demirci K, Yürekli VA. Personality in epilepsy. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;5(1):32-35.
77. Görgülü Ü, Fesci H. Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2011;26(1):27-32.
78. İzci F. Alexithymia, temperament and character traits in patients with epilepsy. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(1):64-75
79. Karaca A, Durna Z. Psychosocial support in epilepsy patient. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):218-225.
80. Neze H, Havle N, İlnem MC, Yener FE. Epilepsi tanısı ile takip edilen kişilerde psikiyatrik ve bunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Yeni Symposium*. 2009;(47) 3:147-154.
81. Akaçalı A, Aldındağ A, Geyik S, Cansel N. Epilepsi hastalarında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve çok boyutlu algılanan sosyal destek. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009;46: 91-97.
82. Yulaf Y, Gümüştaş F. Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerde epilepsi varlığında psikiyatrik sorunların cinsiyet ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019;20(2):204-210.
83. Özyurt G, Öztura İ, Alkın T, Özerdem A. Epilepsiye bağlı anksiyete bozukluğu Olgusu. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2015;26(1):71-75.

84. Selek A, Arslan M, Balamtekin N. Epilepsy associated with dysphagia: A case report. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*. 2020;19:94-97.
85. Güleç ÖD, Yıldız D. Bir yıl süre ile izlenen İnteriktal psikoz tanılı bir olguda aripiprazol kullanımı *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(3):253-257.
86. Erdoğan S, Aslan S, Yüksel N. Levetirasetam kullanımı ile ilişkili psikotik bozukluk: İki Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2009;19 (4):420 – 422.
87. Sevim EM, Özden SY, Saner S, Türkmenoğlu M. Epilepsiye bağlı psikiyatrik bozukluklara ilişkin iki olgu sunumu. *Düşünen Adam*. 2001;14(1): 29-32.