

## Menopoz ve Epilepsi

### Menopause and Epilepsy

**Yüksel KAPLAN**

*Epilepsi 2006;12(2-3):85-92*

Menopoz fizyolojik olarak gonadotropinlere yanıt veren overlerdeki foliküllerin azalması sonucu, foliküler gelişim ve östrojen sekresyonunun durması ile karakterizedir. Östrojenin epileptojenik özellikleri varken progesteron tam tersi etkilere sahiptir. Sık nöbet geçirme, epilepsinin erken yaşta başlaması ve uzun sürmesi menopoz başlangıç yaşını etkilemektedir. Kadınların menopozun farklı hormonal özellikleri olan geçiş veya menopoz sonrası dönemde olmaları, menopozun fizyolojik veya cerrahi girişimle başlamış olması, menopoz öncesi katameniyal nöbetlerin varlığı gibi faktörler menopoz döneminde nöbetlerin seyri üzerinde etkili olmaktadır. Hormon replasman tedavisinde kullanılan preparatların içeriği ve dozu nöbet sıklığını etkileyebilmektedir. Bu makalede ilgili literatür ışığında epilepsinin menopoz dönemine etkisi, menopozun epilepsiye etkisi ve epileptik hastalarda hormon replasman tedavisinin etkileri tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Epilepsi; östrojen; hormon replasman tedavisi; menopoz.

Menopause is characterized by decreased ovarian response to gonadotropins and decreased follicular development and estrogen secretion. While estrogen has epileptogenic features, progesterone has totally opposite effects. Having frequent seizures, start of epilepsy at early ages and its long duration all affect menopause starting age. Effects like women being in the peri or post period of menopause that have different hormonal characteristics, starting of menopause to be with physiological or surgical intervention, presence of catamenial seizures before menopause are effective on the process of seizures during menopause period. The contents and the dosage of the preparations used in the hormonal replacement may affect the frequency of the seizures. In this review, the effect of epilepsy on menopause period, effect of menopause to epilepsy and the effects of hormonal replacement treatment on epileptic patients are discussed in the light of relevant literature.

**Key Words:** Epilepsy; estrogen; hormone replacement therapy; menopause.

Epilepsi sıklığı kadınlarla erkekler arasında eşit dağılım gösterir.<sup>[1]</sup> Bununla birlikte kadınlarda menarş, gebelik, menopoz, hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif kullanımı gibi faktörler epilepsinin seyrini etkileyebilmektedir.<sup>[2]</sup>

Epilepsi kadınların %1 ile 3'ünde görülür.<sup>[2]</sup> Kadınlarda seks hormonlarının epilepsinin yanı sıra inme, migren, bazı hareket bozuklukları, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve sinir sisteminde bazı neoplazilerin gelişim ve seyrinde etkili olduğu bilinmektedir.<sup>[3]</sup>

Dergiye geliş tarihi: 02.11.2006 Düzeltme isteği: 18.12.2006 Yayın için kabul tarihi: 20.12.2006

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

*İletişim adresi:* Dr. Yüksel Kaplan. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 38039 Tokat.  
Tel: 0356 - 212 95 00 Faks: 0356 - 212 94 17 e-posta: yukselkapan@yahoo.com

İntrauterin hayatta fertilizasyonla başlayan cinsiyet ayrımıyla beraber, hayatının yaklaşık 2/3 kısmını kadın cinsiyete özgü seks steroid hormonlarının etkisi altında geçiren kadınlar menopozla birlikte bir kaos yaşar. Bu dönemden sonra hormon düzeyleri, üretim yolları ve rolleri değişir. En fazla etkilenen hormonlar overler tarafından üretilen östrojen ve progesterondur.<sup>[4]</sup>

Menopoz, overlerin fonksiyonlarının kaybı sonucunda menstruasyonun sonlanması şeklinde tanımlanmaktadır, fizyolojik olarak gonadotropinlere yanıt veren overlerdeki foliküllerin azalmasına bağlı olarak, foliküler gelişim ve östrojen sekresyonunun durması ile karakterizedir.<sup>[4]</sup>

Menopoz yaşı genetik olarak belirlenmiştir ve ortalama 51'dir.<sup>[4]</sup>

Menopozla birlikte, etkilenen diğer sistemler gibi sinir sisteminin hem santral hem de periferik kısmı, pek çok bölgede östrojen reseptörü içerdiğinden bu dönemde oluşan hipoöstrojenemiden etkilenmektedir.

Konu üç bölümde ele alınacaktır: *i*) epilepsinin menopoz dönemine etkisi, *ii*) menopozun epilepsiye etkisi ve *iii*) epileptik hastalarda HRT'nin etkileri.

## TARİHÇE

Nöbet sıklığı ile menstruel siklus arasında bir ilişki olabileceği, menstruasyona yakın dönemlerde nöbet sıklığında artış görülebileceği ve günümüzde katameniyal epilepsi olarak tanımlanan kavram ilk olarak Locock<sup>[5]</sup> ve Gowers<sup>[6]</sup> adlı araştırmacılar tarafından 1885 ve 1887 yılında yayınlanan iki makalede ortaya atılmıştır. İlk olarak Gowers,<sup>[6]</sup> 1885'te yayınlanan makalesinde, yeni başlangıç gösteren nöbetlerin 10-20 yaş arasında görülme sıklığının yüksek olduğunu ve bunun puberteye bağlı hormonal değişikliklerden kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür. 1950 yılından itibaren yapılan çalışmalarda epilepsili kadınlarda, menstruel siklus sırasında görülen katameniyal paternin %78'den fazla oranda bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Daha yeni tarihli çalışmalarda ise bu oranın %12.5 olduğu saptanmıştır.<sup>[8,9]</sup> 1952'de Lin ve ark. idyopatik jeneralize epilepsisi olan kadınlarda seri olarak çekilen elektroensafalografilerde (EEG) menstruasyon

dönemi sırasında diken-dalga deşarjlarında artış olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>[2,8,10]</sup>

1959 yılında Logothetis ve ark.nın çalışmasında katameniyal epilepsili kadınlarda intravenöz östrojen verilmesinden sonra bazılarının klinik nöbetlerinde ve EEG'lerinde paroksizmal deşarjlarda artış olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada 16 kadından 11'inde östrojen infüzyonuyla epileptiform aktivitenin aktif hale geldiği saptanmıştır.<sup>[2,11]</sup> steroid hormonlarıyla epilepsi ilişkisine dikkat çeken ilk klinik çalışmalar 1970 yılından itibaren yapılmaya başlanmıştır.<sup>[2]</sup> 1976'da Backstrom, katameniyal dalgalanmalara bağlı nöbet sıklığında gözlenen artışla serum östrojen/progesteron oranında görülen sıklık değişiklikleri arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır.<sup>[2,12]</sup> Bu sonuç daha önce Logothetis ve ark.nın<sup>[11]</sup> gözlemini ve Backstrom'u<sup>[12]</sup> izleyen pek çok araştırmacının da desteklediği gibi, ovulasyon sırasında veya menstruasyonun hemen öncesinde, östrojen/progesteron oranının görece yükseldiği ve östrojenin nöbetleri tetikleyici özelliğinden dolayı klinik nöbetlerde artışa yol açabileceği görüşünü destekleyen bir bulgudur.

Backstrom ve ark. 1984 yılında progesteronun luteal fazdaki kan düzeylerini, intravenöz progesteron infüzyonuyla koruyarak parsiyel epilepsisi olan dört kadında interiktal dönemde diken aktivite sıklığının azaldığını bildirmişlerdir.<sup>[2,8,13]</sup>

1980 yılından itibaren seks steroidlerinin, hem normal hem de patofizyolojik durumlarda, nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkileri, radyoimmünoassay, immünohistokimyasal, otoradyografi ve insitu hibridizasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte değerlendirilmeye başlanmıştır.<sup>[3]</sup> Bu yöntemlerin gelişmesiyle sirkülasyondaki hormonların profili ve sinir sistemi içinde bağlandıkları yerlerin haritalaması yapılabilmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle seks hormonlarının santral sinir sistemindeki (SSS) nöron havuzlarında monoaminergic, kolinerjik, peptiderjik nörotransmisyondaki güçlü modülatör etkileri ve bu etkileşimin normal veya patofizyolojik durumlarda oynadığı rollerle ilgili bilgiler artmıştır.<sup>[3]</sup>

İlk olarak 1984 yılında Holmes ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarında, östrojenin epileptojenik progesteronun ise antikonvülzan özellikleri olduğunu göstermişlerdir.<sup>[8,14]</sup>

Literatürde epilepsi ile menstruel siklus arasındaki ilişkiye dair eski tarihli bilgilerin yanı sıra epilepsi-hormon ilişkisi, gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi, kadınlarda epilepsi nöbetleri üzerine etkisi olan diğer durumlarla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat menopoza ve bu dönemle ilişkili olarak HRT kullanımının epilepsiyle ilişkisine dikkat çeken çalışmalar oldukça yenidir. Rosciszewka'nın az sayıda epilepsili kadında menopoza döneminin nöbetler üzerindeki etkilerini bildirdiği 1987 tarihli çalışmaları dışında literatürdeki ilk çalışma 1999 tarihli'dir.<sup>[15-17]</sup>

### ÖSTROJEN VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

Östrojenin biyolojik olarak aktif üç formu bulunmaktadır: Östrodiol, östron ve östriol. Östriol, östron ve östrodiolun periferik dokularda oluşturulan önemli bir metabolitidir. Östrodiol ise lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçerek SSS'de etki gösteren oldukça güçlü bir formdur.<sup>[2]</sup>

Rodent ve primatlarda her iki cinsiyet de östrojen bağlayan nöronlar preoptik alan, hipotalamus, amigdala, bazal ön beyin, hipokampus, talamusun çeşitli çekirdekleri, insuler korteks, beyin sapı, neonatal neokorteks ve medulla oblongatada bulunmaktadır.<sup>[3,18,19]</sup> Progesteron ve androjenlerin beyin içindeki yerleşimi östrojenin yerleşimi ile örtüşmektedir.<sup>[3]</sup>

Epilepsiyle hormonal faktörler arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Östrojen ve progesteron hücre zarında iyon iletimini, nörotransmitter konsantrasyon düzeyini, pek çok GABA ve N-metil- D-aspartat (NMDA) reseptörünü ve nöronal morfolojiyi değiştirmek suretiyle SSS'nin uyarılabilirliğini etkileyebilmektedir.<sup>[2,3]</sup>

Hem insan hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalar östrojenin SSS'de uyarılabilirliği artırarak nöbet eşiğini düşüren epileptojenik özellikleri olduğunu, buna karşılık progesteronun tam tersi etkilere sahip, nöbet eşiğini yükselten antikonvülzan özellikleri bulunduğunu göstermektedir.<sup>[2,8,20]</sup> Hayvan çalışmalarında serebral kortekse topikal östrojen uygulanmasının epileptojenik odak yarattığı, intravenöz verilen östrojenin SSS'de lezyon olan bölgelerde nöbet aktivitesi oluşturduğu ve antikonvülzan tedavi öncesi hayvanlarda nöbetlerin şiddetini artırdığı gösterilmiştir.<sup>[2,21]</sup> Ayrıca hayvan modellerinde östrojenin hipokampusta kindling fenome-

niyle temporal lob epilepsisine benzer nöbet aktivitesi oluşturduğu da gösterilmiştir.<sup>[2]</sup>

Östrojen, SSS'de önemli bir eksitator nörotransmitter olan glutamatın nörotransmisyonu artırarak ve önemli inhibitör etkileri olan GABA'nın nörotransmisyonu baskılayarak epileptojenik özellikler göstermekte iken, progesteron SSS'de östrojene tam tersi etkiler göstermektedir.<sup>[2,20]</sup> Östrojen ve progesteronun epilepsi etyopatogeneziyle ilişkili nörokimyasal ve nörofizyolojik işlevleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### NÖBETLERİN MENOPOZ DÖNEMİNE ETKİSİ

Epilepsi pek çok yönden üreme sistemini etkiler.<sup>[8,20]</sup> Epileptik nöbetler hipotalamik-hipofizer disfonksiyona yol açarak, luteinizan hormon (LH) sekresyonunda düzensizliklere ve serum prolaktin konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Üreme çağındaki epilepsili kadınlarda anovuluar menstruel sikluslar yaygındır. Bazı epileptik ilaçlar (karbamazepin ve fenitoin gibi) seks hormonlarını bağlayan globulin düzeylerini etkileyerek östrodiol ve testosteron gibi globuline bağlanarak taşınan hormon düzeylerini etkilemektedir. Epilepsinin bu yönüyle bazı kadınlarda hem libido hem de fertilité üzerinde pek çok olumsuz etkileri bulunduğu bildirilmektedir.<sup>[8,20]</sup>

Epilepsi kadınlarda menopoza başlangıç yaşını etkileyebilmektedir. İlk olarak 1986'da Herzog ve ark.<sup>[22]</sup> temporal lob kaynaklı parsiyel epilepsiyle erken menopoza birliktelik gösterebileceğini ileri sürmüştür.

Bu çalışmaya alınan 50 epilepsili kadının ikisinde (%4) menopoza 40 yaşından önce başladığı saptanmıştır. Bu kadınlardan birinde menopoza antiepileptik tedavi öncesi başlamıştır. Genel nüfusta beklenen erken menopoza oranının %1'den az olduğu ve bu çalışmada saptanan %4 gibi oranın genel nüfusla kıyaslandığında oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir.

Yaşları 38 ile 64 arasında değişen, 41 yaşından önce epileptik nöbetleri olan 50 kadının incelendiği bir diğer çalışmada da erken over yetmezliği oranının sağlıklı kadınlardan oluşturulan kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğu, ayrıca bu kadınların %14'ünde 42 yaşından önce menopoza dönemi semptomların başladığı ve erken menopoza için bu oranın kontrol

**TABLO 1**  
**Östrojen ve progesteronun epilepsi patogenezindeki fonksiyonları<sup>[3]</sup>**

Nörokimyasal özellikler	Nörofizyolojik özellikler
	Östrojen
GABAA reseptörlerinde klorür iletimini azaltmak	Elektrokonvulzif uyarı eşliğini düşürmek
Hipokampusta NMDA reseptörlerinin uyarılması	Kortekse topikal uygulandığında yeni nöbet odağı oluşturmak
GABA sentezinin inhibisyonu	Kimyasalların indüklediği nöbetlerin şiddet ve süresinde artma
GABAA reseptör subünitlerine etki	Epileptojenik odaklarda uyarılma öncesi aktivasyon
	Progesteron
GABAA reseptörlerinde klorür iletimini artırmak	Elektrokonvulzif uyarı eşliğini artırmak
Glutamata eksitator yanıtı azaltmak	Fokal lezyonlar, kindlinge uyarılan nöbetlerin baskılanması
GABA sentezinin artırılması	Kimyasallarla indüklenen nöbetlerde eşığı artırmak
GABAA reseptör subünitlerine etki	Anestezi ve sedasyon etkisi

GABA:  $\gamma$ -aminobütirik asid; NMDA: N-metil-D-aspartat.

grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[23]</sup>

Kırk beş yaş ve üstü, fizyolojik menopozda olan, tüm nöbet tiplerinin ayırt edilmeksizin dahil edildiği ve 68 epileptik kadının incelendiği diğer bir çalışmada ise hastalar yaşam boyu geçirdikleri nöbet sayısı ve aylık ortalama nöbet sayısına göre üç gruba ayrılmıştır.<sup>[24]</sup> Sık nöbet geçiren ve yaşam boyu nöbet sayısının en yüksek olduğu epileptik kadın grubunda, daha seyrek nöbetleri olan kadınlara göre menopoz başlangıç yaşının daha erken olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Bu kadınlarda menopoz başlangıç yaşının ortalama 46.7 yıl olduğu saptanmıştır.

Bu kadınlarda menopoz, az sayıda nöbet geçiren kadınlar (menopoz başlangıç yaşı ortalama 49.9) ve genel nüfusta ortalama 51 olarak kabul edilen normal menopoz başlangıç yaşına göre 3-4 yıl daha erken olmaktadır.<sup>[24]</sup> Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da sık nöbet geçiren kadınlarda az sayıda nöbet geçiren kadınlara göre epilepsi başlangıç yaşının daha erken, epilepsi süresinin daha uzun olduğu ve bu iki durumun da erken menopoz için anlamlı risk faktörü olduğunun saptanmış olmasıdır.

Epilepsili hastalarda menopoz yaşının daha erken başlamasında rol oynayan gerçek meka-

nizma net olarak bilinmemektedir. Fakat epilepsili kadınlarda santral hormon sekresyonunda (FSH ve LH) kronik anormallikler olduğu, yetersiz düzeylerde LH ve FSH salınımının anovulatuvar siklusa, bu anovulatuvar siklusların da bir kısır döngü yaratarak gonodotropinlerin siklik salınımında bozuklukları daha da belirgin hale getireceği, bu durumun da sonuç olarak overlerdeki folikül sayısını azaltacağı ileri sürülmektedir.<sup>[24]</sup> Bir diğer mekanizma olarak, epileptik nöbetlerin hipotalamik-hipofizer arkı etkileyerek normal limbik fonksiyonların modülasyonunu etkileyebileceği, overler üzerinde nöral aracılı trofik etkilerde değişikliğe yol açabileceği de ileri sürülmektedir.<sup>[24]</sup>

### MENOPOZ DÖNEMİNİN NÖBETLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Perimenopoz dönemi, klinik olarak menslerin irregüler hale gelmesi, sıcak basmaları, duygudurum değişikliği gibi menopozal semptomların başlaması olarak tanımlanır.<sup>[2,4]</sup> Menopoz ise en az bir yıldan beri süregelen menstruasyonun tam olarak sonlanması ile karakterize dönemdir.<sup>[2,4]</sup> Perimenopozal dönemi sırasında östrojen düzeyleri tedricen azalmaya başlar. Ayrıca luteal fazda siklik salınan progesteron düzeyinde de azalmalar başlar.<sup>[2,4]</sup> Sonuç olarak bu dönemde östrojen/progesteron oranı genel-

likle artar. Teorik olarak östrojen/progesteron oranındaki bu artışın perimenopoz döneminde nöbet sıklığında artışa, menopozda ise ölçülemeyecek düzeye gelen östrojen azalmasının nöbet sıklığında azalmaya neden olması beklenir.<sup>[2]</sup>

Buna karşılık menopoz döneminin epileptik nöbetlerin sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini gözden geçiren çalışmalar bu etkinin değişken olabileceğini göstermektedir. Literatürdeki ilk çalışma Rosciszewka'nın<sup>[15,16]</sup> çalışmasıdır. Menopoz döneminde olan 41 kadının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, bu hastaların 21'inde (%51) menopozla birlikte nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmadığı, sekizinde (%20) düzelme, 12'sinde (%29) kötüleşme olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada menopozun farklı hormonal özellikler taşıyan perimenopoz veya menopoz sonrası dönemlerine göre bir sınıflama yapılmamıştır.

Epilepsili kadınlarda hem menopoz döneminin hem de HRT'nin etkilerini değerlendiren yeni tarihli klinik çalışmalardan biri olan Abbasi ve ark.nın<sup>[17]</sup> yaptığı çalışmada ise, epilepsi tanısıyla izlenen ve menopoz döneminde olan 61 kadın (menopoz sonrası n=46, perimenopoz n=15) benzer yaş grubunda 46 menopoz öncesi epilepsili kadınla karşılaştırılmıştır.<sup>[17]</sup> Bu çalışmada hasta grubu hem cerrahi olarak indüklenen hem de fizyolojik olarak menopozda olan ve tüm nöbet tiplerini içeren kadınlardan oluşturulmuştur. Menopoz sonrası kadınlarda epilepsi başlangıç yaşı ortalama 18.5, perimenopozal kadınlarda 19.5, menopoz öncesi kadınlarda ise 13.5 olarak saptanmıştır. Menopoz dönemi kadınlar (peri ve postmenopozal), menopoz öncesi kadınlarla nöbet sıklığı ve şiddeti yönünden ayrıca nöbet tipleri, tedavi profilleri ve demografik değişkenler yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Alt grupların karşılaştırılmasında ise perimenopoz dönemindeki epilepsili hastalar, menopoz öncesi ve sonrası dönemdeki hastalarla karşılaştırıldığında nöbet sıklığının bu hastalarda daha düşük oranda olduğu fakat nöbet şiddeti yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Perimenopoz döneminde teorik olarak nöbet sıklığının artması beklenirken bu çalışmada tersine nöbet sıklığının azalmış olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar grubunun küçük olması nede-

niyle bu sonucun rastlantısal bir bulgu olabileceğini bildirmektedir.

Menopoz dönemindeki kadınların 49'unda (%80) menopoz öncesi dönemde epilepsi öyküsü varken bu çalışmanın ilginç bir bulgusu olarak, 12'sinde (%20) nöbetlerin ilk olarak menopoz döneminde başladığı saptanmıştır. Menopoz öncesi nöbetleri olan kadınların %41'inde nöbetlerde kötüleşme, %27'sinde düzelme olmuş, %33'ünde nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Nöbetlerde kötüleşme görülen kadınların alt grup analizinde ise perimenopozal ve menopoz sonrası kadınlar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Menopozla birlikte epileptik nöbetleri olmaya başlayan 12 hastanın dokuzunda nöbetler perimenopozal dönem veya menopoz sonrası dönemin ilk 2 yılı içinde başlamışken, üçünde menopoz sonrası dönemin 2. yılından sonra başlamıştır. On iki hastanın dördünde (%33) epilepsi nedeni olabilecek bir etyolojik faktör (örn. infarkt, tümör) saptanmıştır. Bu bulgunun perimenopoz veya erken menopoz sonrası dönemdeki hormonal değişikliklere bağlı olduğu, gebelerde gestasyonel epilepsi olarak tanımlanan duruma benzer şekilde bu kadınlarda bir çeşit 'menopozal epilepsi' kavramından bahsedilebileceği belirtilmektedir.<sup>[17]</sup>

Harden ve ark.<sup>[25]</sup> %90'ı fizyolojik menopozda olan, 42 menopoz ve 39 perimenopoz dönemindeki kadında epilepsinin seyri ve bu seyir üzerinde katameniyal paternin etkilerini araştırmışlardır. Menopoz dönemindeki kadınların %41'inde menopozla birlikte nöbet sıklığının azaldığı, %31'inde arttığı, %28'inde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Kırk iki kadının 16'sında (%38) menopoz öncesi nöbetlerde katameniyal paternin eşlik ettiği bulunmuştur.

Bu çalışmanın önemli bir bulgusu da menopoz öncesi nöbet sıklığında katameniyal paterde artış görülen 16 kadının 11'inde nöbet sıklığının azalmış olduğunun görülmesi ve katameniyal paternin eşlik etmediği menopoz dönemi kadınlarla karşılaştırıldığında bu azalmanın istatistiksel anlamlılık taşıyor olmasıdır.

Nöbet tiplerinin de değerlendirildiği bu çalışmada 42 kadının altısında primer jeneralize tipte nöbetler olduğu, hiçbirinde katameniyal patern olmadığı görülmüştür. Üç kadında me-

nopozla birlikte nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı ve hiçbirinin HRT almadığı buna karşılık üç kadında nöbet sıklığının arttığı ve bu kadınların ikisinin HRT kullandığı bildirilmiştir. Parsiyel tipte nöbetleri olan 36 kadının 14'ünün HRT almış olduğu ve HRT kullanımı ile nöbet sıklığındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca 39 perimenopozal dönemdeki kadının da değerlendirildiği bu çalışmada menopozla birlikte dokuzunun (%23) nöbet sıklığında değişiklik olmadığı, beşinde (%13) nöbetlerin azaldığı, 25'inde (%64) ise arttığı belirlenmiştir.<sup>[25]</sup> Bu kadınların 28'inde (%72) nöbetlere katameniyal patern eşlik ediyordu. Bu paternin eşlik ettiği nöbetleri olan kadınlarda nöbet sıklığında anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan 39 menopoz dönemindeki kadının sekizi (%21) HRT kullanmıştı. Hormon replasman tedavisi almayan 31 kadında katameniyal paternin nöbetler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu paternin eşlik ettiği kadınlarda nöbet sıklığında belirgin artış olduğu bu paternin olmadığı kadınlarda ise nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır.

Endojen bir faktör olarak katameniyal paternin, ekzojen bir faktör olarak HRT'nin menopoz döneminde nöbetlerin seyrini etkileyen faktörler olduğunun saptanmış olması bu çalışmanın önemli sonuçlarıdır.

Epileptik nöbetlerin seyri ile menopoz tipi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, Abbasi ve ark.nın<sup>[17]</sup> çalışmasındaki bulguya benzer şekilde nöbetlerin menopozla birlikte başlangıç gösterebileceği, fakat yeni bir bulgu olarak bu olguların genellikle cerrahi olarak indüklenen menopoz olguları olduğu ve cerrahi menopozun nöbetleri tetikleyen bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>[20,26]</sup>

### HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN NÖBETLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Menopoz dönemi ve HRT'nin epileptik nöbetlerin sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini gözden geçiren çalışmalar da bu etkinin değişken olabileceğini göstermektedir.

Abbasi ve ark.nın<sup>[17]</sup> çalışması HRT etkilerinin de değerlendirildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada 61 menopoz dönemindeki kadın hastanın 31'inin (%51) menopoz nedeniyle HRT kullandığı, 15'nin çalışma sırasında halen bu teda-

viyi almakta olduğu, 16'sının ise daha önce aldığı fakat çalışma sırasında kesmiş oldukları belirlenmiştir.

Otuz bir kadın HRT almakta iken 22'sinde (%71) nöbetlerin seyrinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği, beşinde (%16) nöbetlerde kısmen düzelme olduğu, dördünde (%13) ise nöbetlerde kötüleşme olduğu saptanmıştır. Daha önce HRT alan 16 hasta hormon preparatlarının tipi ve dozu ile ilgili yeterli bilgi veremediğinden çalışma sırasında halen HRT almakta olan 15 hasta HRT tipi ve bunun nöbetlerle ilgisi yönünden analiz edilmiştir. Altı kadın progesterin içeren HRT almakta iken, dokuz kadın progesterin içermeyen östrojen preparatı kullanmaktaydı. Progesterin içeren HRT alan kadınlarda saf östrojen kullanan kadınlara göre nöbetlerin sıklığında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır.<sup>[17]</sup>

Harden ve ark.nın<sup>[25]</sup> çalışmasında menopoz dönemindeki 42 kadının 16'sı (%38) sentetik HRT kullanmıştır. Bu kadınların 10'unda (%64) nöbet sıklığının artış gösterdiği ve bu artışın HRT almayan 26 kadınla karşılaştırıldığında anlamlı olduğu saptanmıştır. Beş kadında HRT başladıktan hemen sonra nöbet sıklığında belirgin artış gözlenmiş ve 1-2 ay içinde HRT kesilmiştir.

Bu çalışmada HRT alan kadınlar farklı anti-epileptik tedavi almaktaydılar. Fakat hepsinin de kullandığı anti-epileptikler hepatik enzimleri indükleyici özellikteydi (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi). Bu hastaların 11'i kombine östrojenleri, üçü östrojen ve sentetik progesterin kombinasyonunu, bir hasta ise natürel progesteron içeren HRT preparatını kullanmıştı.<sup>[25]</sup>

Bu çalışmada ayrıca katameniyal patern ile HRT arasındaki etkileşimin nöbetler üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Menopoz öncesi dönemde katameniyal paternin eşlik ettiği ve menopozla birlikte çoğunda nöbet sıklığı azalan 16 hastada HRT kullanımıyla birlikte nöbet sıklığında artış olduğu; bu paternin olmadığı 26 hastadan, menopozda nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmadığını bildiren 10 kadında da HRT kullanımıyla birlikte nöbetlerde kötüleşme olduğu saptanmıştır.<sup>[25]</sup>

Nöbet tiplerinin de değerlendirildiği bu çalışmada 42 kadının altısında primer jeneralize tipte nöbetler olduğu, hiçbirinde katameniyal patern olmadığı bulunmuştur. Üç kadında me-

menopozla birlikte nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı ve bu kadınların HRT almadığı, buna karşılık üç kadında nöbet sıklığının arttığı ve bu kadınların ikisinin HRT kullandığı saptanmıştır. Parsiyel tipte nöbetleri olan 36 kadının ise 14'ünün HRT almış olduğu; bu kadınlarda HRT kullanımı ile nöbet sıklığındaki artışın istatistiksel olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Bu çalışmadaki perimenopozal 39 kadının sekizi (%21) HRT kullanmıştır, fakat HRT kullanımı ile nöbet değişikliği arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>[25]</sup>

Bu çalışma hem az sayıda hasta içermesi hem de çoğu hastanın kombine ve östrojen içeriği ön planda olan HRT alması nedeniyle eleştirilmiştir.<sup>[27]</sup>

Epileptik hastalarda HRT'de kullanılan hormon tipinin yanı sıra dozun da nöbet sıklığında etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>[28,29]</sup>

Menopoz sonrası dönemde olan ve düzenli antiepileptik tedavi alan 21 kadında kombine HRT'de kullanılan dozun nöbetler üzerindeki etkisi prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak değerlendirilmiştir.<sup>[29]</sup> Bu çalışmada sekiz kadına belirli bir dozda östrojen ve progesteron kombinasyonu içeren tedavi verilmişken, yedi kadına ilk gruptaki tedavinin iki katı dozda hormon preparatı ve altı kadına da plasebo verilmiştir. Çift doz içeren HRT alan yedi kadının beşinde (%71) nöbetlerin kötüleştiği gözlenirken, tek dozun kullanıldığı sekiz kadından dördünde (%50) ve plasebo grubunda bir kadında (%17) nöbetlerin sıklığında artma olduğu saptanmıştır.

Literatürde birbiriyle çelişen bu verilere rağmen epilepsi HRT için kontrendike bir durum olarak kabul edilmemektedir.<sup>[30]</sup> Fakat bu kadınlarda nöbetlerin yakından izlenmesi gerektiği, selektif östrojen reseptör modülatörlerinin bu hastalarda alternatif tedavi olabileceği, bunun dışında progesteronun nöbet eşiğini artıran ve antiepileptojenik özellikleri nedeniyle kombine hormon tedavilerinde doğal progesteronun eklenmesinin bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir.<sup>[17,30]</sup>

## YORUMLAR

Menopoz başlangıcı ve sonlanması değişiklikler içeren üstelik her kadını farklı etkileyen kompleks bir süreçtir. Menopoz sonrası dö-

nemde, overler tarafından üretilen östrojen miktarı önemsiz olmasına rağmen bütün kadınlar yaşamları boyunca dolaşımında ölçülebilir düzeyde östradiol ve östron düzeylerine sahip olmaya devam ederler.<sup>[4]</sup> Overlerde fonksiyon kaybı sonucunda mutlak bir östrojen yetmezliği ortaya çıkmaması, ovaryan ve adrenal androjenlerin kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda östrojene aromatize edilmesinden kaynaklanmaktadır.<sup>[4]</sup> Bu durum bireysel farklılıklar yaratarak bazı kadınların diğerlerine nazaran östrojen yetmezliğinden daha az etkilenmesine yol açmaktadır.<sup>[4]</sup>

Menopoz dönemi ve HRT kullanımının epileptik hastalarda nöbetler üzerindeki etkisiyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi bu çalışmalardaki perimenopoz ve menopoz gibi hormonal değişimin farklı olduğu dönemlerin bazı çalışmalarda birbirinden ayrılmamış olması, çalışmaların epilepsi için özelleşmiş merkezlerden seçilen hastalarla yapılması, bazı çalışmalarda menopoz tipinin göz ardı edilmiş olması, hormon preparatlarının uygulama yolu, kullanılan süre ve doz gibi temel metodoloji farklılıklarından kaynaklanabilir.

Menopoz dönemindeki hormonal değişimlerin nöbet fizyopatolojisi üzerine doğrudan etkileri dışında menopozal semptomlar da nöbetleri tetikleyen bir faktör olabilir. Sıcak basmalarına bağlı veya bağımsız olarak menopoz dönemi kadınlarda uyku düzensizliklerine ve uykuya dalmada zorluklara neden olmaktadır.<sup>[30,31]</sup> Bu faktörlerin de menopoz döneminde nöbetleri tetikleyici olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kadınlarda menopozla oluşan düşük östrojen düzeylerinin uzun dönemde bir çok dokuda kümülatif etkisi olduğu bilinmektedir. Hipoöstrojenemi genitoüriner atrofi, kardivasküler hastalık ve iskemik inme riskinde artış, osteoporoz gibi geridönüşümsüz patolojilerin gelişmesine katkıda bulunur.<sup>[4]</sup>

Epilepsi, kadınlarda erken menopoza yol açarak hipoöstrojeneminin çeşitli dokulardaki bu olumsuz kümülatif etkisi yönünden normal kadınlardan farklı olarak ek bir risk oluşturabilir.

Kırk ile 44 yaştan önce başlayan erken menopoz dönemi kanserle ilişkili mortalitede artışla birliktelik göstermektedir.<sup>[24,32]</sup>

Epilepsinin bu kadınlarda bir diğer olumsuz getirisi de tedavide kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerdir. Bazı antiepileptik ilaçlar (örn. enzim indükleyici ilaçlar) kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkilerle menopoz sonrası dönemde osteoporoz riskini artırmaktadır.<sup>[24,29,32]</sup>

Bu nedenlerle epilepsili kadınlarda menopoz dönemi ve özelde HRT'nin yararlılığı ve spesifik riskleri göz önüne alınarak tedaviler yönlendirilmelidir.<sup>[33]</sup>

### KAYNAKLAR

- Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):42-8.
- Jette N, Morrell MJ. Sex-steroid hormones in women with epilepsy. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2005;45:36-48.
- Schipper HM. Sex hormones and the nervous system. In: Aminoff JM, editor. *Neurology and general medicine*. 13rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 365-82.
- Wiliam WH, Lawrence SA, Randolf JF. Menopoz. In: Berek JS, editor. *Novak's gynecology*, Turkish translation. 13rd ed. Istanbul: Nobel Book Company; 2004. p. 1109-39.
- Locock C. Discussion of paper by E.H. Sieveking: analysis of fifty-two cases of epilepsy observed by the author. *Lancet* 1857;1: 527.
- Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment. 2nd ed. New York: William Wood; 1885.
- Laidlaw J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956;271:1235-7.
- Lambert MV. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure* 2001;10:319-40.
- Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34:827-31.
- Lin TY, Greenblatt M, Solomon HC. A polygraphic study of one case of petit mal epilepsy: effects of medication and menstruation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:351-5.
- Logothetis J, Harner R, Morrell F, Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959;9:352-60.
- Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976;54:321-47.
- Backstrom T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984;69:240-8.
- Holmes GL, Kloczko N, Weber DA, Zimmerman AW. Anticonvulsant effect of hormones on seizures in animals. In: Porter RJ, Mattson RH, Ward AM Jr, Dam M, editors. *Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1984. p. 265-8.
- Rosciszewska D. Menopause in women and its effects on epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1978; 12:315-9.
- Rosciszewska D. Epilepsy and menstruation. In: Hopkins A, editor. *Epilepsy*. London: Chapman & Hall; 1987. p. 373-81.
- Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:205-10.
- Saleh TM, Connell BJ, Cribb AE. Sympathoexcitatory effects of estrogen in the insular cortex are mediated by GABA. *Brain Res* 2005;1037:114-22.
- Maeda K, Nagatani S, Estacio MA, Tsukamura H. Novel estrogen feedback sites associated with stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16:311-24.
- Henderson VW. The neurology of menopause. *Neurologist* 2006;12:149-59.
- Stitt SL, Kinnard WJ. The effect of certain progestins and estrogens on the threshold of electrically induced seizure patterns. *Neurology* 1968; 18:213-6.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-6.
- Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1584-9.
- Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61:451-5.
- Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1402-7.
- McAuley JW, Koshy SJ, Moore JL, Peebles CT, Reeves AL. Characterization and Health Risk Assessment of Postmenopausal Women with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1:353-5.
- Lee MA. Epilepsy in the menopause. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S41.
- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-51.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:117-24.
- Liporace J, D'Abreu A. Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause, and menstrual-related seizures. *Mayo Clin Proc* 2003;78:497-506.
- Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:109-18.
- Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998;8:229-35.
- O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005;81:278-85.