

Epilepsili Kadın Hastalarda Polikistik Over Sendromunun Araştırılması

Evaluation of the Polycystic Ovarian Syndrome in Female Epileptic Patients

Nurten POLAT, Dilek ATAĞLI, Hüseyin SARI, Baki ARPACI

Epilepsi 2006;12(1):13-20

Amaç: Üreme çağındaki epilepsili kadın hastalarda polikistik over sendromunun (PKOS) yaygınlığı, epilepsinin PKOS patogeneziye katkıları ve kullanılan antiepileptik ilaçların (AEİ) PKOS'la ilişkisi değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Valproat (VPA) monoterapisi (n=28), karbamazepin (KBZ) monoterapisi (n=30) alan ve ilaçsız izlenen (n=21) 79 epilepsili kadın hastanın (ort. yaş 23.4; dağılım 16-32) klinik muayeneleri yapıldı, hormon değerleri ölçüldü ve transabdominal ultrasonografi incelemesi yapılarak, bulguları kontrol grubundaki 30 sağlıklı kadının (ort. yaş 25.3; dağılım 21-37) sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Yetmiş dokuz epilepsili kadın hastada %22.7 oranında PKOS saptandı, bu oran kontrol grubunda %6.7 idi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PKOS oranları kriptojenik parsiyel epilepsi (KPE) grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken (%30, p=0.02); idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) grubunda fark anlamlı değildi (%18.4, p=0.19). KBZ alan hastalarda PKOS oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, VPA alan hastalarda ve ilaç kullanmayan grupta anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla %26.7 p=0.038, %25 p=0.075 %14.3, p=0.637). Gruplar arasında menarş yaşı, menarş öncesi epilepsi başlangıcı, nöbetlerin menstrüel dönemde olması, epilepsi süresi, tedavi süresi; nöbet sıklığı, ortalama kilo alımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hormon düzeyleri açısından VPA alan grupta total testosteron (TTE) artışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.01).

Sonuç: Bulgularımız, üreme çağındaki epilepsili kadın hastalarda PKOS görülme sıklığında artış olduğu ve AEİ tedavisinin hormonal değişikliğe yol açtığı yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Antikonvülzan/yan etki; epilepsi/ilâç tedavisi; kadın; gonadal steroid hormonlar; polikistik over sendromu; doğurganlık/ilâç etkisi.

Objectives: We evaluated the polycystic ovarian syndrome (PCOS) in female epileptic patients within reproductive age; the role of epilepsy in pathogenesis of PCOS; the relation between antiepileptic drugs (AED) and PCOS.

Patients and Methods: 79 female epileptic patients (mean age 23.4; range 16 to 32 years) receiving valproate (VPA) monotherapy (n=28), carbamazepine (CBZ) monotherapy (n=30) and no antiepileptic medication (n=21) were clinically examined; their hormones were measured and had transabdominal ultrasonography. The results were compared with those of 30 healthy age-matched controls (mean age 25.3; range 21 to 37 years).

Results: PCOS were found in 22.7% of 79 epileptic female patients. Statistically significant difference in PCOS was determined in the group with cryptogenic partial epilepsy (p=0.02), but not in the group of idiopathic generalized epilepsy (p=0.19). Patients with CBZ monotherapy had significantly higher PCOS than the control group (26.7% p=0.038), but there was no significant difference in the group receiving VPA (25% p=0.075) and in the group receiving no antiepileptic medication (14.3% p=0.637). PCOS in the patients groups did not show any significant relationship with the age of menarche, initiation of epilepsy pre-menarche, the duration of epilepsy, the duration of drug treatment, seizures during menstrual period, the frequency of seizures and weight gain. However, increase in total testosterone level was statistically significant in the group with VPA monotherapy.

Conclusion: Our findings corroborate the concept that increased possibility of PCOS in female epileptic patients within reproductive age and hormonal changes as a result of AED.

Key Words: Anticonvulsants/adverse effects; epilepsy/drug therapy; female; gonadal steroid hormones; polycystic ovary syndrome; reproduction/drug effects.

Dergiye geliş tarihi: 02.06.2005 Düzeltme isteği: 06.02.2006 Yayın için kabul tarihi: 15.02.2006

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Dilek Ataklı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, 34740 Bakırköy, İstanbul.
Tel: 0212 - 543 65 65 / 330 Faks: 0212 - 231 73 59 e-posta: cemataklı@superonline.com

Epilepsili kadın hastalarda üreme sistemiyle ilgili fonksiyon bozuklukları oldukça yaygındır. Epilepsi hem nöbetler, hem de kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) yoluyla nöroendokrin mekanizmaları etkilemektedir.^[1-3] Nöbetler hipotalamik hormonların kortikal regülasyonunu bozarak hipotalamo-pituiter-gonadal aksın çalışmasını etkileyebilir. Özellikle limbik yapılardan kaynaklanan deşarjlar, hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında değişimlere neden olabilir.^[3-6] Diğer yandan epilepsi tedavisinde kullanılan AEİ'ler de bu hormon regülasyonundan sorumlu merkezleri veya seks hormonlarını etkileyerek üreme sistemi fonksiyonlarını bozabilir.^[7-9]

Bu çalışma, üreme çağındaki epilepsili kadın hastaların yaşam kalitesini ve hastalık prognozunu olumsuz etkileme olasılığı olan polikistik over sendromunun (PKOS) yaygınlığını değerlendirmek, epilepsinin PKOS patogenezinin katkılarını irdelemek ve kullanılan AEİ'lerin PKOS'la ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (KBZ) epilepside kullanılan en yaygın ilaçlar olduğundan, AEİ'lerin kadın üreme sistemi ve hormonlarına etkilerini incelemek üzere seçilmişlerdir.

Polikistik over sendromu (Stein-Leventhal sendromu), ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı iki araştırmacı tarafından "overlerin histolojik değişimleriyle karakterize, iki taraflı sklerotik overler, hirsutizm, obezite ve amenoreyle seyreden bir tablo" olarak tanımlanmıştır.^[10-12] Epilepsi ve PKOS arasındaki birliktelik, Herzog ve Schachter^[13] tarafından öne sürülmüş, çeşitli yayınlarda, üreme çağındaki epilepsili kadınlarda %13-25 oranında PKOS geliştiği bildirilmiştir.^[11] Son zamanlarda, PKOS tanısı koyabilmek için klinik, endokrin ve metabolik olmak üzere üç grup kriter öne sürülmüştür. Klinik parametreler, oligomenore, amenore, hirsutizm, akne, erkek tipi alopesi, obezite, infertilite; endokrin parametreler, LH seviyesinde artış (LH/FSH oranında artış), androjen düzeylerinde artış (testosteron, androstenedion, dehidroepiandrostenodion (DHEAS)), E2 ve prolaktin düzeylerinde ılımlı artış olasılığı, SHBG konsantrasyonları azalma; metabolik parametreler dislipidemi ve hiperinsülinemidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Eylül 2002-Temmuz 2004 tarihleri arasında, epilepsi polikliniğine başvuran epilepsili kadın hastalar arasından rasgele seçilen 79 hasta alındı.

1. grup: Valproat monoterapisi alan epilepsili kadın hastalar (n=28).
2. grup: Karbamazepin monoterapisi alan epilepsili kadın hastalar (n=30).
3. grup: İlaçsız izlenen epilepsili kadın hastalar (n=21).
4. grup: Kontrol grubu olarak 15-45 yaş arasında sağlıklı kadın (n=30).

Çalışma grubuna, klinik muayene, öykü ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına dayanarak, kriptojenik parsiyel epilepsi (KPE) veya idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) tanısı alan, 15-45 yaşları arasında olan, nörolojik muayene ve kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri normal olan, en az altı aydır VPA veya KBZ monoterapisiyle takip edilen kadın hastalar alındı.

Endokrin sistemi etkileyen, hiperlipidemiyle seyreden (kronik karaciğer hastalığı, diyabet, hipotiroidi), sistemik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, AEİ monoterapisi dışında herhangi bir ilaç kullanan hastalar, hamile veya süt verenler, kraniyal MR'de semptomatik epilepsi nedeni olabilen organik lezyonları olanlar, öyküsünde farklı antiepileptik ilaçlar da kullandığı öğrenilenler, politerapi şeklinde AEİ tedavisi alanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü

Çalışma gruplarında, epilepsi başlangıç yaşı, nöbet sıklığı, ilaç kullanma süresi, nöbetlerin adet dönemiyle ilişkisi, ilaç kullanımıyla kilo artışı olup olmadığı sorgulandı. Tüm çalışma gruplarından menarş yaşı, medeni hali, doğurganlık, menstrüel siklus düzeni hakkında ayrıntılı bilgi alındı.

Çalışmaya alınan tüm kadınların menstrüel siklus paterni belirlendi: Siklusları 21-35 gün arası düzenli seyreden kadınların adet düzeni normal, sikluslar arası süre 35 günü aşanlar oligomenore, sikluslar arası süre 21 günden kısa olanlar polimenore, en az üç aydır adet görmeyenler amenore olarak kabul edildi. Bazı siklusları 21 günden kısa, bazı siklusları 35 günden

uzun olarak seyreden kadınlar irregüler sikluslu olarak ele alındı.

Hirsutizm değerlendirmesi Ferriman skorlamasına göre yapıldı; çene, üst dudak, göğüs arası, alt sırt, karın, üst kol, uylukta terminal kılların varlığı arandı.^[12] Akne değerlendirmesinde yüz, üst çene, sırt ve omuzlarda komedon varlığına bakıldı.^[12]

Yaş, boy ve kilo değerleri kaydedildi. Vücut kütle indeksi (VKİ=kg/m²) değerleri saptandı: 25 kg/m² altında olanlar normal, 25-30 kg/m² arasında olanlar obez, 30 kg/m² üstünde olanlar ciddi obez olarak değerlendirildi.^[12]

Çalışma ve kontrol gruplarına transabdominal ultrasonografi incelemesi yapılarak polikistik over (PKO) varlığı arandı. Polikistik over morfolojisinin belirlenmesi için, uluslararası kriterlere uygun olarak, over hacminde ve/veya stromada artış, 2-8 mm çapında periferik veya yaygın yerleşimli en az 10 folikül varlığı arandı.^[14]

Tüm kadınların bir gecelik açlık sonrası sabah venöz kanları alındı. Tüm hormonlar menstrüel siklusun üç-sekizinci günlerinde erken foliküler fazda ölçüldü (FSH, LH, PRL, E2, progesteron, TTE, DHEAS, insülin düzeyleri). Açlık kanında kan lipitleri (total kolesterol, TG, LDL, VLDL, HDL) ölçüldü.

Klinik muayene, hormon değerleri ve ultrasonografi değerlendirmeleri sonucunda PKOS tanı kriterleri^[7] çerçevesinde PKOS'lu olgular belirlendi.

Kronik anovulatuvar siklusu (oligomenore veya amenoresi) olan kadınlarda, hiperandrojenizmin en az bir klinik bulgusu ve/veya en az

bir laboratuvar bulgusunun varlığı PKOS olarak değerlendirildi.

Siklusları düzenli olan kadınlarda ultrasonda PKO bulgusu varlığı, hiperandrojenizmin klinik bulguları ve androjen düzeylerinin yüksekliği PKOS kabul edildi.

Çalışmanın istatistik yöntemi

İstatistiksel analizler SPSS Windows 10.0 istatistik paket programında yapıldı. Grupların karşılaştırılması, kategorik değerler için ki-kare testi, numerik değerler için ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması, VPA alan grupta 21.9±5.6, KBZ alan grupta 24.3±7.3, ilaç kullanmayan grupta 23.9±6.9, kontrol grubunda 25.3±8.5 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.8). Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında, ortalama epilepsi süresi (p=0.46), ortalama tedavi süresi (p=0.66), nöbet sıklığı (p=0.62), ortalama kilo alımı (p=0.64) açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubundaki 79 epilepsili kadın hastada %22.7 oranında PKOS saptandı.

Kriptojenik parsiyel epilepsi grubunda %26.7, İJE grubunda %22.4, kontrol grubunda %10 oranlarında PKO saptandı. Her iki grubun kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında PKO oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.095; p=0.160).

TABLO 1

Epilepsili kadın hastaların demografik verileri

	Valporat	Karbamazepin	İlaçsız	p
Epilepsi süresi (yıl)	6.8±5	8.13±7	5.3±6	=0.46
Epilepsi tipi				
1. Parsiyel	%21.4	%53.3	%38.1	-
2. Jeneralize	%78.6	%46.7	%61.9	-
Nöbet sıklığı				
1. Nöbetleri kontrol altında	%39.3	%50	%38.1	-
2. Nöbetler devam eden	%60.7	%50	%61.9	=0.62
Tedavi süresi (ay)	40.4±32	53.9±46	-	=0.66
Ortalama kilo alımı (kg)	7.3±6.9	5±6.4	-	=0.64

Kriptojenik parsiyel epilepsi grubunda %30; İJE grubunda %18.4; kontrol grubunda %6.7 oranında PKOS saptandı. Grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında PKOS oranları açısından KPE grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, İJE grubunda bu fark anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.02$; $p=0.19$).

Kullanılan ilaçlara göre PKO ve PKOS karşılaştırması;

Valproat kullanan grupta %32.1, KBZ kullanan grupta %23.3, ilaç kullanmayan grupta %14.3 oranlarında PKO saptandı. Polikistik over oranları açısından sadece VPA alan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.166$, $p=0.680$).

Valproat kullanan grupta %25, KBZ kullanan grupta %26.7, ilaç kullanmayan grupta %14.3 oranlarında PKOS saptandı. Polikistik over sendromunun oranları açısından KBZ alan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, VPA alan hastalarda ve ilaç kullanmayan grupta anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla %26.7 $p=0.038$, %25 $p=0.075$, %14.3, $p=0.637$).

Vücut kütle indeksi, VPA kullanan grupta 24.1 ± 5.4 (kg/m^2), KBZ kullanan grupta 23.7 ± 4.6 (kg/m^2), ilaç kullanmayan grupta 24.0 ± 4.6 (kg/m^2) olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.4$).

Valproat ve KBZ kullanan hastalar ve ilaç kullanmayan hastalar, PKOS saptanıp saptanmamasına göre VKİ açısından karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Menarş yaşı; PKOS saptanan hastalarda 13 ± 1.0 , saptanmayan hastalarda 13.2 ± 1.2 olarak bulundu. Menarş yaşıyla PKOS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.24$).

Menarş öncesi epilepsi başlangıcının PKOS'la ilişkisi değerlendirildi. Polikistik over sendromu saptanan kadınların %33.3'ünde; PKOS saptanmayan epilepsili kadınların %24.6'sında epilepsi nöbetleri menarş öncesi dönemde başlamıştı. Nöbetlerin menarş öncesi başlamış olması PKOS geliştirme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.54$).

Nöbetleri katameniyal özellikte olan epilepsili kadınlar PKOS riski açısından irdelendi. Polikistik over sendromu saptanan kadınların %16.2'sinde, PKOS saptanmayan kadınlarda %14.8'inde nöbetler menstrüel dönemde olurken, PKOS saptanan kadınlarda %83.3; PKOS saptanmayan kadınların %85.2'sinde nöbetler menstrüel dönemle ilişkisizdi. Nöbetlerin menstrüel dönemde olması PKOS geliştirme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.7$).

Ortalama epilepsi süresi PKOS saptanan hastalarda 7.1 ± 7.7 , saptanmayan hastalarda 6.9 ± 5.5 yıl olarak bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.8$).

Ortalama tedavi süresi, VPA kullanan hastalarda, PKOS saptanan grupta 31.7 ± 40.4 ay, saptanmayan grupta ise 43.2 ± 30 ay; KBZ kullanan hastalarda, PKOS saptanan grupta 61 ± 64.1 ay, saptanmayan grupta ise 51.4 ± 38.8 ay olarak bulundu. Her iki ilaç için de tedavi süreleri ve PKOS gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0.3$, $p=0.59$).

Nöbet sıklığı yönünden incelendiğinde, PKOS saptanan hastaların %38.9'unda, saptanmayan hastaların %44.3'ünde nöbetler kontrol altındaydı. Nöbet sıklığıyla PKOS gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.69$).

İlaç kullanan ve ilaç kullanmayan epilepsili kadın hastaların hormon düzeyleri ortalamalarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; fo-

TABLO 2

Polikistik over sendromu ve ilaç kullanımına göre vücut kütle indeksi değerleri

	Valporat	Karbamazepin	İlaçsız
PKOS saptanan hastalar	24.1±4.6	25.3±5	20.1±4.5
PKOS saptanmayan hastalar	24.1±5.7	23.1±4.2	22.3±4.7
<i>p</i>	0.984	0.293	0.504

likül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), progesteron, estrodiol (E2), dehidroepiandrostenodion (DHEAS), insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sadece VPA alan grupta total testosteron (TTE) (63.1±35.0 ng/dL) kontrol grubuna (40,1±31,9 ng/dL) göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.01) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Epilepsili kadınlarda, menstrüel siklus düzensizliği, libido azalması, fertilité sorunları, obezite ve hirsutizm yakınmalarının genel nüfusa göre daha sık olduğu bilinmektedir.^[1,3,15] Epilepsi ve PKOS arasındaki birlikteliği, Herzog ve Schachter^[13] öne sürmüş, çeşitli yayınlarda üreme çağındaki epilepsili kadınlarda %13-25 oranında PKOS geliştiği bildirilmiştir.^[11] Çalışmamızda bu oran %22.7 olarak saptandı.

Polikistik over ve PKOS arasında tanı, klinik, biyokimyasal ve prognoz yönünden bir çok fark vardır. Genel nüfusta %17-22 PKO saptanırken, PKOS kadınların sadece %4-7'sinde görülmektedir.^[16,17] Clayton'un tanımına göre izole PKO normalin varyasyonudur ve klinik bulgu vermeden saptanabilir. Polikistik over morfolojisinin saptanmasının önemi PKOS kliniğine progresyon riski taşıyabilmesidir.^[12,18] Çalışmamızda kontrol grubunun PKO oranı %10, PKOS oranı %6.7 olarak saptandı, PKO oranı daha düşük olmakla beraber, PKOS oranı genel nüfusla uyumlu bulundu.

Epilepsi ve PKOS arasındaki birlikteliği ilk kez öne süren, Herzog ve Schachter'in^[13] çalış-

masında, temporolimbik orijinli parsiyel nöbetleri olan hastalarda %25 oranında PKOS saptanmıştır. Daha sonraki bir çalışmada Herzog,^[5] temporal lob epilepsisi olan kadınlarda %22.2 oranında menstrüel bozukluk, hirsutizm, hiperandrojenizm kombinasyonundan oluşan PKOS saptadığını bildirmiştir.^[4] Epilepsi cerrahisinden sonra, interiktal deşarjların kesilmesinin ardından endokrin disfonksiyonun düzeldiği yönünde bilgi veren başka bir çalışma da, fokal epilepsinin PKOS sıklığını artırdığını desteklemektedir.^[19] Bizim çalışmamızda KPE grubunda %30 oranında PKOS saptandı, bu değer kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamız sadece temporal kaynaklı nöbetleri olan hastaları kapsamamakla beraber, bu grup hastalarımızın çoğunluğunu oluşturmaktaydı.

Bilo ve ark.nın^[20] yaptığı çalışmada, primer jeneralize epilepsi hastalarında %15 oranında PKOS saptanmıştır. Daha sonraki bir çalışmada Murialdo ve ark. da^[23] primer jeneralize epilepsi hastalarında PKO prevalansında artışla birlikte, %15 oranında ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmle seyreden PKOS saptamıştır. Çalışma grubumuzda İJE'li kadınlarda %18.4 oranında PKOS bulundu. Kontrol grubuyla karşılaştırılınca anlamlı fark saptanmakla beraber, İJE hastalarında PKOS oranlarının yüksek olduğu dikkat çekiyordu.

Çalışmamız daha önce birçok çalışmada olduğu gibi epilepsi ve PKOS birlikteliğini desteklemektedir. Sonuçlarımız özellikle parsiyel epilepsi nöbetlerinin PKOS patogenezi katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

TABLO 3

Çalışma gruplarına göre serum hormon düzeyleri

Hormon düzeyi	Valporat	Karbamazepin	İlaçsız	Kontrol	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Folikül stimulan hormon (mIU/mL)	5.9±1.9	7.1±3.6	6.1±1.4	7.9±4.8	0.093
Luteinizan hormon (mIU/mL)	5.0±3.6	5.4±4.2	5.0±3.4	5.5±2.9	0.914
Prolaktin (ng/mL)	16.6±10.5	15.5±9.5	10.9±7.2	14.6±10.1	0.200
Progesteron (ng/mL)	0.9±1.2	0.52±0.3	0.9±1.0	1.0±2.2	0.517
Estrodiol (pg/mL)	63.6±50.7	51.3±37.6	63.2±42.7	53.4±43.1	0.630
Total testosteron (ng/dL)	63.1±35	44.3±23.7	41.1±16.2	40.1±31.9	0.010**
İnsülin (µIU/mL)	8.8±4.1	9.0±7.7	8.3±6.0	7.0±3.2	0.513
Dehidroepiandrostenodion (µg/dL)	186.5±111.3	139.4±99.2	157.5±82.0	170.6±82.7	0.294

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma

Polikistik over sendromunun prevalansı ve patogenezinin epilepsiyle olan ilişkisini daha detaylı irdelemek için ilaç kullanmayan, epilepsili 21 kadın hasta çalışmaya alındı. İlaç kullanmayan hasta grubunun, %38'i KPE, %62'si İJE hastalarıydı. İlaç kullanmayan hasta grubunda PKOS oranı %14.3 olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, epilepsili kadınlarda PKOS gelişimi olasılığının epilepsisi olmayan kadınlardan daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

1990'lı yılların başlarında yayınlanan, Isojarvi ve ark.nın^[21,22] AEİ ve PKOS ilişkisini irdeleyen çalışmalarına kadar, epilepsili kadınlarda PKOS patogenezinde AEİ'lerin etkisi olabileceğinin üzerinde durulmamıştır. Isojarvi 1993 yılında yaptığı çalışmada, VPA kullanan epilepsi hastası kadınlarda PKO prevalansında ve TTE serum seviyelerinde artışla birlikte, %60 oranında PKOS saptamıştır. Karbamazepin kullanan epilepsi hastası kadınlarda ise %33 oranında PKOS bulmuş, PKOS prevalansının AEİ kullanımıyla yakın ilişkili olduğunu savunmuştur.

Murialdo ve ark.^[23] epilepsi tanısı olan 101 kadında üreme sistemi bozukluklarını araştırmış, %16.9 oranında PKOS tanısı koymuşlardır. Araştırmacılar bu sonuçların epilepsi tipinden bağımsız olduğunu vurgulamış, AEİ tedavisiyle PKOS gelişebileceğini ve bu durumun özellikle VPA ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır.^[11]

Bizim çalışmamızda, VPA kullanan hasta grubunda PKO istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken PKOS açısından anlamlı değildi. Karbamazepin kullanan grupta ise PKO oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, PKOS prevalansındaki artış anlamlıydı.

İsojarvi, çalışmalarında AEİ ile oluşan kilo artışının ve buna bağlı gelişen metabolik değişimlerin, PKOS patogenezinin yol açan başlıca faktör olduğunu savunmuştur. Isojarvi VPA alan epilepsili kadın hastalarda kilo alımı sonucu insülin direnci ve hiperinsülinizm meydana geldiğini bildirmiştir. Obezite, insülin direnci gelişmesinde önemli bir faktördür.^[11] Obeziteye bağlı kas ve adipoz dokuda gelişen insülin direnci, serumda insülin düzeylerinin artmasına yol açar.^[12] Dunalf ve ark. 1992 yılında, serumda ortaya çıkan hiperinsülinemi sonucu ovarian androjen üretiminde artış olduğunu göstermiş-

lerdir.^[18] Böylece serumda artan androjen düzeylerine bağlı hirsutizm meydana gelirken, overlerde PKO morfolojisi yanında anovulatuvar sikluslar da meydana gelir.^[10] Fakat AEİ'lere bağlı gelişen hiperinsülinemiye ilişkin diğer araştırmalar tutarlı sonuçlar vermemiştir. Bir kısım araştırmacılar açlık insülin düzeylerinde subklinik düzeyde artış saptamıştır.^[24] Diğer yandan açlık insülini, açlık proinsülini, açlık glikozu, C-peptid seviyelerinin normal saptandığı yayınlar da bulunmaktadır.^[25] Son yıllarda Betts,^[24] Luef^[26] gibi bazı araştırmacılar da AEİ'lerle oluşan PKOS patogenezinin obeziteyle ilgisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, her iki ilaç için, PKOS saptanan ve saptanmayan kadınlar arasında VKİ değerleri açısından, anlamlı fark saptanmadından, bu ilaçlar için PKOS patogenezinin kilo artışı yoluyla olmadığı görüşündeyiz. Çalışmamızda ilaç kullanan ve kullanmayan gruplarda anlamlı ölçülerde insülin artışı saptanmadı. İnsülin değerlerinin normal sınırlarda olması da bizi bu görüşten uzaklaştırdı.

Puberte, GnRH, gonodotropin hormonlar, seks steroidlerinin serum düzeylerinde majör değişikliklere neden olan hiperdinamik bir durumdur. Genetik zemini olan ergenlik dönemindeki kızlarda, çevresel uyarıların PKOS gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Çalışmamızda menarş öncesinde epilepsi başlamasının PKOS gelişimiyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca PKOS saptanan olgularda menarş yaşı ortalaması, saptanmayanlardan farklı değildi. Benzer şekilde, Murialdo ve ark.nın^[23] yaptığı bir çalışmada, nöbetleri puberte öncesinde veya sonrasında başlamasının over fonksiyonları ve hormon parametreleri üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda nöbetlerin katameniyal olmasıyla, PKOS riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu konuda detaylı çalışmalar az olmakla beraber, AEİ'lerin hormonal aks üzerine etkilerinin tartışıldığı bir makalede, katameniyal epilepsisi olan kadınlarda hormonal profilin daha ayrıntılı irdelenmesiyle, AEİ ve PKOS ilişkisinde daha fazla bilgi sağlanacağı belirtilmiştir.^[3]

Çalışmamızda PKOS gelişimi açısından, epilepsi süresi, tedavi süresi (her iki ilaç için ayrı ayrı), nöbet sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde de nö-

bet sıklığının PKOS prevalansında artışa neden olmadığını bildiren yayınlar vardır.^[4,27] Ayrıca 1995 yılında Murialdo, sık nöbet geçiren epilepsili kadınlarda ovulatuvar fonksiyonları araştırmış, nöbet sıklığıyla ilgili olumsuz bir ovulatuvar etkilenme saptamamıştır.^[1]

Çalışmamızda her iki ilaç kullanımıyla LH, PRL, E2, FSH ve progesteron düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan olgu saptanmadı. Sadece, VPA kullanan hasta grubunda TTE yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Isojarvi'nin VPA tedavisi ile, PKO ve TTE oranlarında artış olduğunu iddia etmesinin ardından, buna karşı çıkan çalışmalar olmasına karşın, pek çok çalışma da bu görüşü desteklemiştir.^[4,8,27-31] Bizim çalışmamız da VPA kullanan epilepsi hastalarında PKO prevalansında ve TTE düzeylerinde artış olduğu yönündeki sonuçları desteklemektedir.

Çalışmamızda KBZ tedavisi alan kadınlarda, PKOS prevalansında istatistiksel açıdan anlamlı artışla birlikte, serum TTE düzeyleri yüksek olgular dikkat çekiyordu. Karbamazepin hepatik mikrozomal P450 enziminin indüksiyonuna sebep olur.^[9,32] Karbamazepin kullanımı sonucu hepatik P450 ile metabolize olan seks hormonlarının serum serbest fraksiyonları azalır.^[8] Bazı araştırmacılar KBZ'nin seks steroidi seviyelerini minimum değerlere düşürerek ovulasyon bloğuna neden olduğunu bildirmişlerdir.^[8,9] Diğer yandan total testosteron serum düzeylerinin KBZ ile etkilenmediğini, normal ovulatuvar siklusların devam ettiğini bildiren yayınlar da vardır,^[32] KBZ'nin santral aks üzerinde direkt etkisi olduğu görüşü de vardır.^[27,31] Hipotalamustaki GABA'erjik nöronların GnRH salınımı üzerine noradrenerjik transmisyonla modülatör etkisi bulunur. Karbamazepinin merkezi sinir sisteminde GABA, serotonin, endojen opiatlar üzerinden hormonal aksın regülasyonunda nörokimyasal bir değişikliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür. Böylece KBZ'nin GnRH üzerinden LH pulzalesinin regülasyonunu bozabildiği savunulmaktadır. Çalışmamızda LH seviyelerinde artış saptanmadığından, sonuçlarımız bu mekanizmayla ilgili görüşleri desteklememiştir. Çalışmamızda KBZ kullanan epilepsi hastası kadınlarda serum androjen düzeyleri, istatistik olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubuna oranla daha yüksekti. Karbamazepin gonadlar üzerinde direkt

androjen sentezini uyaran etkisi de bildirilmektedir.^[32] Çalışma sonuçlarımıza göre epilepsili kadınlarda KBZ kullanımı bu mekanizma ışığında PKOS'a zemin oluşturabilir.

Bulgularımız, epilepsi hastalarında PKO ve PKOS prevalansının artmış olduğunu göstermekte ve AEİ tedavisinin PKOS patogenezi tetiklediği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:355-9.
2. Morrell MJ. Effects of epilepsy on women's reproductive health. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 8:S32-7.
3. Shih TT, Flynn KL, Morrell M. Menarche in women with epilepsy. *Neurology* 1999;53:S42-8. [Abstract]
4. Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Tauboll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:121-5.
5. Herzog AG. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsy Res* 1989;3:151-9.
6. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51:949-56.
7. Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, Vaitukaitis J, Geschwind N. Temporal lobe epilepsy: an extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome? *Neurology* 1984;34:1389-93.
8. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001;57:440-4.
9. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 8:S26-31.
10. Eberle AJ. Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1009.
11. Grant RHE, Barot M. The use of sodium valproate (Epilim) in severely handicapped patients with epilepsy. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate (Epilim) in the treatment of epilepsy. England: Published by MCS Consultants; 1975. p. 14-22.
12. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
13. Herzog AG, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001;42:311-5.
14. Duncan S. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: a review. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:60-5.
15. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001;42:1002-6.
16. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK,

- Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4047-52.
17. Isojarvi JI, Tauboll E, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Laatikainen TJ, Knip M, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001; 42:305-10.
 18. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
 19. Bauer J. Epilepsy therapy: issues for women and men. *Curr Opin Neurol* 2001;14:199-202.
 20. Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, Colao AM, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:612-9.
 21. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rattya J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111:290-6.
 22. Isojarvi JI, Tapanainen JS. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. *Arch Neurol* 2000;57:1064-8.
 23. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:519-26.
 24. Betts T, Dutton N, Yarrow H. Epilepsy and the ovary (cutting out the hysteria). *Seizure* 2001; 10:220-8.
 25. Luef G, Abraham I, Trinkka E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002;48:91-102.
 26. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkka E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002;249:835-41.
 27. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
 28. Patsalos PN. Anticonvulsant drugs, hormones and seizure threshold. In: Trimble MR, editor. *Women and epilepsy*. Vol. 8. Chichester: John Wiley & Sons; 1991. p. 135-44.
 29. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9.
 30. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
 31. Morrell MJ. Maximizing the health of women with epilepsy: science and ethics in new drug development. *Epilepsia* 1997;38 Suppl 4:S32-41.
 32. Isojarvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990;31:438-45.