

## Valproik Asit ve Karbamazepin Kullanan Epilepsili Kadın Hastalarda Polikistik Over Sendromu, İnsülin Düzeyi ve Obezite

An Investigation of Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Levels, and Obesity in Epileptic Women on Valproic Acid or Carbamazepine Treatment

Fadime GÜVEN, Yaşar ZORLU, Naciye YENSEL

*Epilepsi* 2003;9(1):21-26

**Amaç:** Karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik kadın hastalarda polikistik over sendromu, insülin düzeyi ve obezite araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Karbamazepin (n=20; ort. yaş 28) ve valproik asit (n=20; ort. yaş 26) kullanan epilepsili 40 kadın hastanın seks hormonları (FSH, LH, progesteron, estradiol, total testosteron, DHEAS), lipid profili, insülin düzeyleri incelendi; pelvik ultrasonografileri çekildi. Sonuçlar sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile (n=20; ort. yaş 28) karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Wilcoxon ve Mann-Whitney U-testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Valproik asit kullanan hastaların sekizi (%40), karbamazepin kullanan hastaların üçü (%15), kontrol grubunda ise bir kadın (%5) Broca indeksine göre obez bulundu. Valproik asit kullanan ve obez olan sekiz hastanın altısında (%75), karbamazepin kullanan ve ikisi obez olan üç hastada polikistik over saptandı. Serum insülin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Valproik asit kullanan hastalarda total testosteron; karbamazepin kullanan hastalarda ise total testosteron ve total kolesterol düzeyleri yüksek bulundu.

**Sonuç:** Valproik asit kullanan grupta obezite ve polikistik overin daha yüksek sıklıkta bulunması ilaç etkisine bağlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvulsan/yan etki; karbamazepin/terapötik kullanım/yan etki; epilepsi/kan/ilaç tedavisi; insülin/kan; şişmanlık; polikistik over sendromu; seks hormonları/kan/ilaç tedavisi; valproik asit/terapötik kullanım/yan etki.

**Objectives:** We investigated polycystic ovary syndrome, insulin levels, and obesity in epileptic women on carbamazepine or valproic acid treatment.

**Patients and Methods:** Sex hormones (FSH, LH, progesterone, estradiol, total testosterone, and DHEAS), lipid profiles, and insulin levels were investigated in 40 epileptic women receiving carbamazepine (n=20; mean age 28 years) or valproic acid (n=20; mean age 26 years). Pelvic ultrasonography was performed in all patients. The results were compared with those of 20 healthy controls (mean age 28 years). Statistical analyses were made using Wilcoxon and Mann-Whitney U tests.

**Results:** Eight patients (40%) in the valproic acid group, three patients (15%) in the carbamazepine group, and one control (5%) were found to be obese according to the Broca's index. Polycystic ovary disease was detected in six obese women (75%) receiving valproic acid, and in three women (two of whom were obese) receiving carbamazepine. No significant differences were found between blood insulin levels. Valproic acid was associated with increased total testosterone levels, and carbamazepine with high levels of total testosterone and total cholesterol.

**Conclusion:** The increased incidences of obesity and polycystic ovary disease in the valproic acid group were attributed to drug-associated adverse effects.

**Key Words:** Anticonvulsants/adverse effects; carbamazepine/therapeutic use/adverse effects; epilepsy/blood/drug therapy; insulin/blood; obesity; polycystic ovary syndrome; sex hormones/blood/drug therapy; valproic acid/therapeutic use/adverse effects.

Dergiye geliş tarihi: 8 Ekim 2002 Düzeltme isteği: 30 Ekim 2002 Yayın için kabul tarihi: 15 Ocak 2003

SSK Tepecik Hastanesi, Nöroloji Kliniği (Güven, Zorlu), Biyokimya Laboratuvarı (Yensel).

İletişim adresi: Dr. Yaşar Zorlu, Kıbrıs Şehitleri Cad., 1440 Sok., No: 6/204, 35220 Alsancak, İzmir.

Tel: 0232 - 422 30 85 Faks: 0232 - 463 41 35 e-posta: fyzorlu@yahoo.com

Epilepsinin nöroendokrin fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi vardır.<sup>[1]</sup> Nöbetler hipotalamik hormon salınımının kortikal regülasyonunu bozarak, tüm hipotalamus-hipofiz eksenini aksatabilir.<sup>[2]</sup> Özellikle limbik yapılardan kaynaklanan ya da bu yapıları içine alan epileptik deşarjlar, hipotalamik hormonların ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında ani değişikliklere neden olabilir.<sup>[3,4]</sup> Reprodüktif endokrin bozuklukları, epilepsi hastası kadınlarda sağlıklı kadınlara göre daha yaygın olarak görülmektedir.

Endokrinolojik problemlere örnek olarak menstrüel siklus düzensizliği, anovuluar sikluslar, hipotalamus ve/veya hipofiz hormonlarında ve gonad steroidlerinde bozukluklar, azalmış libido, menstrüasyon ve ovülasyonla ilgili nöbetler sayılabilir.<sup>[5,6]</sup> Polikistik over sendromu (PKOS), over kistleri, kronik anovulasyon, androjen artışı ile; klinik olarak da menstrüel bozukluk, hirsutizm, obezite ile kendini gösterir. Hiperinsülinemi ve hiperlipidemi ile birlikte olabilir. Polikistik over (PKO), ultrasonografide saptanan, genellikle asemptomatik morfolojik bir bulgudur.<sup>[7]</sup> Epilepsi hastalarında daha sık görülen bu bozuklukların, anti epileptik ilaç (AEİ) tedavisi ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür.<sup>[6,8,9]</sup>

Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (KBZ), erişkin ve çocukluk çağı epilepsilerinde etkili olan iki ilaçtır. Anti epileptik ilaç tedavisi uzun sürelidir; bu nedenle tedaviye başlarken, ortaya çıkabilecek yan etkiler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Valproik asit ve KBZ'nin deri döküntüsü, nötropeni, trombositopeni ve aplastik anemi, baş ağrısı, iştah artması veya azalması, hepatotoksitesite gibi sık olarak ortaya çıkan yan etkilerinin dışında, çoğu zaman gözden kaçan hormonal değişikliklere bağlı yan etkileri de vardır.<sup>[10,11]</sup>

Anti epileptik ilaçlar steroid hormonların metabolizmalarını, serum konsantrasyonlarını ve bu hormonların regülasyonundan sorumlu hipotalamus-hipofiz ekseninin fonksiyonunu doğrudan etkileyebilir.<sup>[1,12]</sup> Bu çalışmada, en az iki yıl süreyle KBZ veya VPA kullanan, 20 yaşın üstündeki kadın hastalarda, bu ilaçların serum seks hormon düzeylerine etkilerini, PKOS, insülin düzeyi ve obezite ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nde izlenen, epilepsili 40 kadın hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya en az iki yıl süre ile AEİ kullanan hastalar alındı. Hastaların 20'si KBZ, 20'si VPA kullanıyordu. Sonuçlar, sağlıklı 20 kadından (ort. yaş 28; dağılım 21-38) oluşturulan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan kişilere yapılacak işlemlerle ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve onayları alındı. Epilepsi tanısı öykü, klinik muayene, EEG ile kondu. Hastaların tümü bilgisayarlı beyin tomografisi ile incelendi; parsiyel nöbeti olan hastalarda kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye başvuruldu. Nöbet sınıflamasında ILAE ölçütleri (1981) kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, rutin biyokimyasal incelemeler yapıldı. Epilepsi dışında hastalığı olanlar, karaciğer fonksiyon testlerinde anomali saptananlar, hamile olanlar, oral kontraseptif kullananlar, puberte ve menopoz döneminde olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna pelvik ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografide 4-10 mm arasında periferik dizilimli folikül saptanması, artmış stromal dansite ve overlerin büyük olarak görülmesi PKO görünümü olarak kabul edildi.

Hastaların obezite açısından değerlendirilmesinde Broca indeksi kullanıldı. Bu indekse göre, erişkin bir bireyin santimetre olarak ifade edilen boy uzunluğundan 100 sayısının çıkarılması ile ideal vücut ağırlığı bulundu; bu ağırlığın %10'unu açan hastalar obez olarak kabul edildi.

Kan örnekleri, her iki grupta da menstrüasyonun 3-5. günleri arasında (folliküler faz) alındı. Venöz kan örnekleri sabah aç karnına 8-8:30 saatleri arasında alındı; santrifüj edildikten sonra -20°C'de saklandı. Hasta ve kontrol gruplarının serum FSH (follicle-stimulating hormone), LH (luteinizing hormone), estradiol, progesteron, total testosteron, DHEAS (dehydroepiandrosterone sulphate) düzeyleri SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Chemiluminescent Immunoassay Sisteminde DPC kiti ile ölçüldü. Serum insülin düzeyleri SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda Radioimmunoassay Sisteminde DPC insülin kiti ile ölçüldü.

Valproik asit ve KBZ kullanan hastalar ve kontrol grubu serum FSH, LH, estradiol, progesteron, total testosteron, DHEAS, insülin düzeyleri ve lipid profili açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 8.0 Windows programında, bağımlı örnekler için Wilcoxon, bağımsız örnekler için Mann-Whitney U-testleri kullanılarak yapıldı. Tüm sonuçların ortalama ve standart sapmaları bulunarak, *p* değerleri hesaplandı; *p*<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Tüm hastalar tek ilaç kullanıyordu. Çalışma sırasında günlük ortalama KBZ dozu 800 mg (dağılım 400-1200 mg), VPA dozu 1000 mg (dağılım 1000-2000 mg) idi. Hasta grubuna ait veriler Tablo 1’de özetlendi.

Valproik asit kullanan ve jeneralize nöbeti olan altı hastada, KBZ kullanan ve parsiyel nöbeti olan üç hastada menstrüel düzensizlik saptandı; kontrol grubunda ise iki kadında menstrüel düzensizlik vardı. Hasta ve kontrol gruplarında infertilite tanısı almış olgu saptanmadı. Valproik asit tedavisi gören hastaların sekizinde (%40) obezite, bu sekiz hastanın altısında (%75) PKO belirlendi. Karbamazepin tedavisi gören hastaların üçünde (%15) PKO saptandı; bunların ikisinin obez olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise iki kadında (%13) PKO saptandı ve Broca indeksine göre bir kadın (%5) obez olarak değerlendirildi.

Valproik asit ile KBZ kullanan hastalar arasında ve kontrol grubuna göre serum insülin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (*p*>0.05). Hasta gruplarının ve kontrol grubunun insülin ve seks hormon düzeyleri Tablo 2’de gösterildi.

Serum estradiol ve progesteron düzeyleri KBZ (*p*=0.826, *p*=0.451) ve VPA gruplarında kontrol grubu ile kıyaslandı; anlamlı bir fark bulunamadı (*p*>0.05).

Serum LH düzeyleri bakımından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmamakla birlikte (*p*>0.05), VPA kullanan hastaların serum LH düzeylerinin KBZ kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Serum FSH düzeyleri VPA alan iki hastada yüksek, iki hastada düşük; KBZ kullanan iki hastada yüksek bulunurken, bu açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (*p*>0.05). Polikistik over tanısı konan ve VPA kullanan hastaların serum LH düzeyleri normal sınırların üzerinde, serum FSH değerleri ise normal bulundu. Serum total testosteron düzeyi, her iki ilaç grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (VPA için *p*=0.013; KBZ için *p*=0.012). Hasta grupları arasında ise anlamlı fark yoktu (*p*>0.05).

Hasta ve kontrol gruplarının lipid profili Tablo 3’de gösterildi. Valproik asit kullanan hastaların HDL, LDL, trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte, sadece HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre sınırda anlamlı yüksek bulundu (*p*=0.055). Kontrol grubu total kolesterol düzeyi ise, VPA alan kadınlarla benzerlik gösterdi. Karbamazepin tedavisi gören kadınlarda lipid profili (HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol), kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak, sadece total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (*p*<0.05).

### TARTIŞMA

Reproduktif disfonksiyonlar, epilepsi hastası kadınlarda çeşitlilik gösterir.<sup>[6,8,9]</sup> Menstrüel sik-

**TABLO 1**  
**Hasta grubuna ait bilgiler**

|                                  | Valproik asit (n=20) | Karbamazepin (n=20) |
|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| Ortalama (yaş / dağılım)         | 26 (20-45)           | 28 (20-49)          |
| Nöbet türü (olgu sayısı / yüzde) |                      |                     |
| Jeneralize                       | 15 (%75)             | 3 (%15)             |
| Parsiyel                         | 5 (%25)              | 17 (%85)            |
| Epilepsi başlama yaşı (ort.)     | 17 (2-39)            | 19 (14-35)          |
| Ortalama epilepsi süresi (yıl)   | 5 (3-10)             | 6 (3-12)            |
| İlaç kullanma süresi (ort. yıl)  | 5 (2-13)             | 6 (3-9)             |

TABLO 2

## Hasta ve kontrol gruplarında insülin ve seks hormon düzeyleri (ortalama ve dağılım)

|                           | Valporik asit |             | Karbamazepin |             | Kontrol  |            |
|---------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|----------|------------|
|                           | Ortalama      | Dağılım     | Ortalama     | Dağılım     | Ortalama | Dağılım    |
| Estradiol (pg/ml)         | 57.1          | <20.0 - 187 | 49.9         | <20.0 - 159 | 42.6     | 19 - 143   |
| Progesteron (ng/ml)       | 0.6           | <0.2 - 2.6  | 0.6          | 0.1 - 1.1   | 0.8      | 0.1 - 1.6  |
| FSH (mIU/ml)              | 6.1           | 2.7 - 15.9  | 7            | 3.4 - 13.3  | 6.4      | 2.3 - 10.6 |
| LH (mIU/ml)               | 6.3           | 2.9 - 11.3  | 4.9          | 1.8 - 10.5  | 6.2      | 1.4 - 10.2 |
| Total testosteron (ng/dl) | 139.6         | 20 - 352    | 152.9        | 51.1 - 276  | 89.5     | 19 - 174   |
| DHEAS (mcg/dl)            | 184.6         | 56.6 - 520  | 179.8        | 59.8 - 531  | 186.1    | 62 - 518   |
| İnsülin (mcÜ/ml)          | 9.1           | 6.5 - 15.2  | 9.4          | 6.9 - 14    | 9.8      | 6.7 - 20.6 |

FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulphate.

lus düzensizliği, azalmış libido, menstrüasyon ve ovülasyonla ilgili nöbetler, fertilitede azalma, PKO, obezite görülebilir.<sup>[5,6]</sup> Epilepside hipotalamus-hipofiz ekseninin fizyolojisi değişmiştir. Nöbet deşarjları hipotalamik iletiyi etkileyerek hormon sekresyonunu değiştirebilir.<sup>[8]</sup>

Tedavide kullanılan AEİ'ler hipotalamus-hipofiz ekseninin fonksiyonunu, doğrudan veya gonadal steroid hormonların geri bildirim regülasyonunu etkileyerek değiştirebilir.<sup>[11]</sup> Bu eksenin regülasyonundan sorumlu olan GABA, glutamat, serotonin, endojen opioidlere,<sup>[13]</sup> steroid hormonların metabolizmasına veya serum konsantrasyonlarına etkilerinin olduğu düşünülmektedir.<sup>[6,8,9,14]</sup>

Son yıllarda AEİ'ler ve PKOS arasındaki ilişkiye sıkça değinilmiştir. Polikistik over sendromu, sağlıklı premenopozal kadınlarda %21-22 oranında görülen bir endokrin bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sendrom over kistleri, kronik anovülasyon, androjen artışı ile; klinik olarak menstrüel bozukluk, hirsutizm, obezite; ultrasonografide multifoliküler kistler ile; biyokimyasal olarak da östrojen artışı ile kendini gösterir. Polikistik over sendromu insülin di-

renci (hiperinsülinemi) ve hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar ile birlikte olabilir.<sup>[7]</sup> Çalışmamızda, VPA tedavisi gören hastalarda PKO ve obezite açısından belirlenen anlamlı yükseklik literatür bilgilerini destekliyordu.<sup>[6,15,16]</sup>

Isojarvi ve ark.<sup>[6]</sup> %45'i VPA, %19'u KBZ kullanan epilepsili 238 kadın hastada yaptıkları çalışmada, PKO ve testosteron yüksekliğinin VPA kullananlarda daha sık olduğunu saptamışlar; VPA kullanımına bağlı kilo artışı, PKO ve androjen yüksekliğinin nedeni olarak ileri sürmüşlerdir. Valproik asit kullanan hastalar KBZ ve kontrol grubu ile kıyaslandığında, obezitenin daha sık olduğu görülmüş; insülin direnci (insülin yüksekliği) ve VPA'nın yol açtığı obezite arasında nedensel ilişki olduğu düşünülmüştür.<sup>[6]</sup>

Isojarvi ve ark.nın<sup>[17]</sup> yaptığı bir diğer çalışmada, androjen yüksekliği ve PKO belirlenen 12 kadın hastada VPA yerine lamotirijin kullanıldığında vücut kütle indeksinde, insülin ve testosteron düzeylerinde azalma, PKO ve menstrüel bozukluklarda düzelme olduğu görülmüştür.

TABLO 3

## Hasta ve kontrol gruplarında lipid profili (ortalama ve dağılım)

|                          | Valporik asit |           | Karbamazepin |           | Kontrol  |           |
|--------------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|----------|-----------|
|                          | Ortalama      | Dağılım   | Ortalama     | Dağılım   | Ortalama | Dağılım   |
| HDL (mg/dl)              | 41.3          | 29 - 71   | 42           | 24 - 71   | 37.6     | 25 - 51   |
| LDL (mg/dl)              | 120           | 92 - 171  | 122.1        | 25 - 202  | 107.4    | 77 - 151  |
| Total kolesterol (mg/dl) | 161.2         | 123 - 245 | 193.5        | 141 - 267 | 163.3    | 114 - 207 |
| Trigliserid (mg/dl)      | 115.2         | 40 - 268  | 97.7         | 40 - 310  | 87.1     | 42 - 129  |

Polikistik over saptanan kadınlarda obezite ile çok sık karşılaşılmaktadır.<sup>[18]</sup> Hastaların %38-50'sinde obezite vardır ve sıklıkla hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte görülür.<sup>[19-21]</sup> Obezite, hiperinsülinemi ve düşük insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 1, düşük seks hormon bağlayıcı globulin serum düzeyi ile ilgilidir. Bu durum hiperandrojenizm ve PKO gelişimi ile de bağlantılıdır.<sup>[15]</sup> Valproik asit kullanan kadın hastaların yaklaşık yarısı, tedavi sırasında kilo almaktadır. Altta yatan neden olarak iştah artışı düşünülse de, VPA tedavisi sırasında kilo almaya yol açan patogenetik mekanizma tam olarak bilinmemekte, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile açıklanmaya çalışılmaktadır.<sup>[22,23]</sup> Çalışmamızda VPA ile KBZ kullanan hastalar arasında ve kontrol grubunda, serum insülin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının östradiol, progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p=0.45$ ). Testosteron düzeyinde ise hasta grupları arasında anlamlı fark gözlenmezken, bu düzey, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.013$ ). Polikistik over saptanan hastaların LH değerleri hafif yüksek olmasına karşın, FSH ve LH arasında anlamlı fark yoktu. Bu durum PKO'daki hormonal değişikliklere bağlanabilir.

Her üç grup lipid profili açısından incelendiğinde, VPA kullanan hastaların HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre sınırda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.055$ ). Karbamazepin kullanan hastalarda ise, sadece total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu sonuçların ilaçların lipid profiline olan etkilerinin yanında, hastaların diyet özelliklerinin farklı olmasından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Obezite ve PKO'nun, VPA kullanan hasta grubunda KBZ kullanan ve kontrol grubundaki kadınlara göre yüksek bulunması ilaçların olası etkisine bağlanabilir. Ancak, buradaki sonuçlara göre AEİ'ler ve PKO arasında kesin bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir. Bunun nedeni, hasta sayısının azlığının yanında, bu hastaların tedaviye başlamadan önce obezite ve PKO varlığı yönünden incelenmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda VPA kullanan hastalarda PKO sendromu, obezite, total testosteron yüksekliği saptanmıştır. Karbamazepin kulla-

nan hastalarda ise total testosteron ve total kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, antiepileptik tedavi uzun yıllar, bazen de ömür boyu süreceği için hastalar yan etkiler açısından tedaviye başlamadan önce değerlendirilmeli, özellikle kilo artışı olan kadın hastalarda PKO sendromu bulguları yakından takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Morrel MJ. Hormones, reproductive health, and epilepsy. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy principle and practice. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 179-87.
2. Dana-Haeri J, Trimble M, Oxley J. Prolactin and gonadotrophin changes following generalised and partial seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:331-5.
3. Gloor P. Physiology of the limbic system, complex partial seizures and their treatment. In: Penry JK, Dally DD, editors. Advances in epilepsy. 1st ed. New York: Raven Press; 1975. p. 27-35.
4. Zolovick AJ. Effects of lesions and electrical stimulation of the amygdala on hypothalamic-hypophyseal regulation. In: Eleftherious BE, editor. The neurobiology of the amygdala. 1st ed. New York: Plenum Press; 1972. p. 745-62.
5. 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.
6. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 1993;329:1383-8.
7. Foldary N. Treatment issues for women with epilepsy. In: Wyllie E, editor. Neurologic clinics. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 409-20.
8. Sperling M. Endocrine and reproductive dysfunction in epilepsy. Epilepsia 1991;32 (Suppl 6):1.
9. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. Epilepsia 1991;32 (Suppl 6):S27-33.
10. Başoğlu M. Epilepsiler. Antiepileptik ilaçlar. İzmir: Akal Ofset; 2001.
11. Trenerry MR. Clinical neurophysiology in epilepsy surgery. In: Hopkins A, Shorvon S, Gregory C, editors. Epilepsy. 2nd ed. London: Chapman & Hall Medical; 1995. p. 275-8.
12. Trimble MR. Women and epilepsy. In: Patsalos PN, editor. Anticonvulsant drugs, hormones and seizure threshold. 1st ed. London: John Wiley & Sons; 1991. p. 135-42.
13. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: MacDonald RL, Meldrum BS, editors. Principles of antiepileptic drug action. 1st ed. New York: Raven Press; 1995. p. 61-79.
14. Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. Epilepsia 1985;26 Suppl 1:S40-51.
15. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy.

- Ann Neurol 1996;39:579-84.
16. Breum L, Astrup A, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41:666-70.
  17. 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.
  18. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39:1-16.
  19. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127-34.
  20. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
  21. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-5.
  22. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984;70:65-9.
  23. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:577-81.