

# Hormonlar ve Epilepsi Arasındaki İlişki

## Relationship Between Hormones and Epilepsy

Yasemin ÜNAL, Gülnihal KUTLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla



Dr. Yasemin ÜNAL

### Özet

Epilepsi ve hormonlar arasındaki ilişki çok karmaşıktır. Hormonlar epilepsiyi etkilerken, epilepsi de hormonları etkilemektedir. Ek olarak antiepileptik ilaçların da nöbet ve hormonlar üzerinde etkileri mevcuttur. Epilepsi hastalarında menstrüel bozukluklar, hipotalamik amonere, polikistik over sendromu, prematür menapoz, fertilitede azalma, sperm motilite bozukluğu, seksüel istek azalması, ejakülasyon problemleri ve orgazm zorluğu normal popülasyona göre sık görülür. Bu makalede epilepsi ve hormonlar arasındaki ilişki tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; hormonlar; tedavi.

### Summary

The relationship between hormones and epilepsy is very complex. Hormones affect epilepsy, while epilepsy affects hormones. In addition, antiepileptic drugs have effects on seizures and hormones. In patients with epilepsy, menstrual disorders, hypothalamic amenorrhea, polycystic ovary syndrome, premature menopause, decreased fertility, sperm motility disorder, decreased sexual desire, problems in ejaculation, and orgasmic difficulty are more common than in the normal population. In this article, the relationship between epilepsy and hormones is discussed.

Key words: Epilepsy; hormones; treatment.

Epilepsi ile hormonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Hormonlar, epilepsiyi ve epilepsi hastalıklarında nöbet sıklığını etkilerken, epilepsi de hormonları etkilemektedir. Ayrıca antiepileptik ilaçların hormonlar üzerinde etkileri mevcuttur. Beyin hipotalamus, pitüiter bez ve endokrin bezler aracılığıyla hormonları düzenler. Bu sistem negatif feedback yolu ile çalışır.<sup>[1]</sup> Hipotalamusun özellikle limbik sistem ile komşuluğu aşikardır. Özellikle interiktal ve iktal epileptiform deşarjlar hormon salınımı etkileyebilir.

Seks hormonlarının tamamı kolesterolden üretilir. En önemli seks hormonları östrojen, progesteron ve testesterondur. Kolesterol önce progesterona dönüşür. Progesteron da androstenedione ve testosterona metabolize olur. Aromatizasyon yolu ile de östrodiol elde edilir. Progesteron ise 5 alfa-redüktaz ve 3 alfa hidroksisteroid enzimleri aracılığıyla 3a-5a-THP e dönüşür.<sup>[2]</sup>

Genel olarak bakıldığında östrojen prokonvülzan iken, progesteron antikonvülzandır. Testesteron genel olarak antikonvülzan olarak bilinmesine karşın, zaman zaman prokonvülzan olabilir.<sup>[2]</sup> Hormonların beyin uyarılabilirliğini

etkilediği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu durumun en tipik örneği katameniyel epilepsidir.<sup>[3]</sup> Katameniyel epilepsi ya da menstrüasyon ile ilişkili nöbetler, sıklıkla östrojen ve progesteronun siklus boyunca dalgalanmalarına bağlı oluşur.<sup>[4]</sup>

İnsanlarda her ne kadar östrojenin nöbet eşiğini düşüren, progesteronun nöbet eşiğini yükselten etkisi bilinse de bu durumla ilgili insanlar üzerinde yapılan çalışmalar çok eskilere dayanmaktadır. Premarin isimli bir östrojen türevi 16 kadına verilmiş ve 11 i nöbet geçirmiştir.<sup>[5]</sup> Progesteron ile yapılan bir çalışmada ise menstrüel siklusun ilk iki haftasında verilen progesteronun diken dalga aktivitesinde belirgin azalma yaptığı izlenmiştir.<sup>[6]</sup> Testesteron ile ilgili insanlarda yapılmış bir çalışma yoktur.

Hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada da östrojenin nöbet eşiğini düşürdüğü, progesteronun ise nöbet eşiğini yükselttiği saptanmıştır.<sup>[1,2]</sup> Testesteron genellikle antikonvülzan olmasına karşın, bazen prokonvülzan olarak da etki göstermektedir.<sup>[7]</sup>

Epilepsi hastalarında hormonal bozukluklar ve üreme prob-

**Geliş (Submitted):** 18.12.2017

**Kabul (Accepted):** 05.02.2018

**İletişim (Correspondence):** Dr. Gülnihal KUTLU

**e-posta (e-mail):** gulnihalkutlu@yahoo.com



lemleri sıklıkla görülür. Epilepsi hastalarında menstrüel bozukluklar, hipotalamik amonere, polikistik over sendromu, prematür menapoz, fertilitide azalma, sperm motilite bozukluğu, seksüel istek azalması, ejakülasyon problemleri ve orgazm zorluğu normal popülasyona göre sık görülür. Bu problemler epilepsinin kendisine bağlı olabileceği gibi kullanılan ilaçlara da bağlı olabilir.<sup>[1,2,8]</sup> Ancak psikososyal faktörler de bu konuda etkilidir.

Epilepsi hastalarında hipogonadotropik hipogonadizm sık görülür. Bunun en şiddetli formu hipotalamik amoneredir. Amonerenin nedeni östrojen ve gonadotropin releasing hormon (GnRH)'un düşük seviyeleri ve GnRH a azalmış LH cevabıdır. Herzog temporal lob epilepsili 50 kadını incelemiş ve %71'inde amonere, oligomenore ve menstrüel siklus anormallikleri tarif etmiştir. Bu durumun hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlardan bağımsız olduğunu ve epilepsinin kendisinin buna sebep olabileceğini iddia etmiştir.<sup>[9]</sup> Ayrıca, amonere dahil olmak üzere menstrüel siklus problemleri sağ temporal lob epilepsili hastalarda sol temporal lob epilepsili hastalara göre daha sık izlenmektedir.<sup>[10]</sup> Polikistik over sendromu ise tam tersi olarak sol temporal lob epilepsili hastalarda daha sık görülmektedir.<sup>[11]</sup>

Hem kadın hem erkek epilepsi hastalarında seksüel disfonksiyon sıklıkla görülmektedir. Bunlar genellikle antiepileptik ilaçlara, özellikle de enzim indükleyici antiepileptik ilaç kullanımına bağlanabilmektedir. Epilepsinin rutin değerlendirmesi sırasında cinsel disfonksiyonu değerlendiren basit bir soru formu bunun tespitinde önemlidir. Cinsel disfonksiyonun nedenleri multifaktöryel olmakla beraber, enzim indükleyici antiepileptik ilaç kullananlarda ilaçlar konusunda da dikkatli olunmalıdır.<sup>[8,12]</sup> Erdal ve ark. karbamezapin ve valproik asit monoterapisi alan kadın ve erkek hastalarda Arizona Cinsel Yaşam Ölçeğini değerlendirmişlerdir. Cinsel disfonksiyon her iki cins ve her iki ilaç monoterapisi kullanan grupta saptanmış olmasına rağmen, kadınlarda erkeklere göre cinsel disfonksiyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup>

Çalışmalar epilepsi hastalarının daha az evlendiklerini ve daha az çocuk sahibi olmak istediklerini ortaya koymaktadır. Bu durum genellikle hastaların kendi kararlarına bağlıdır.<sup>[13]</sup> Fertilitenin, kadın ve erkek epilepsi hastalarında düşük olduğunu ve bunun da sıklıkla lokalizasyon ile ilişkili nöbetler ve erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu iddia eden raporlar vardır.<sup>[14]</sup> Ayrıca erkek hastalarda sperm analiz anormallikleri (morfoloji, motilite) de tespit edilmiştir.<sup>[15]</sup>

Menapoz, amonere, over fonksiyonlarında azalma ve gonadotropin seviyelerinde yükselme ile karakterizedir. Epilepsi hastalarında erken menapoz görülür. Klein ve arkadaşları epilepsi hastalarında erken menapozun %14 oranında gö-

rüldüğünü saptamışlardır. Kontrol grubunda ise bu oran %3.7'dir. Bu durumun epilepsinin süresi, şiddeti ve kullanılan ilaçlardan bağımsız olduğunu söylemişlerdir.<sup>[16]</sup> Daha geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmalarda da menapoz yaşı genel popülasyona göre daha erken olarak saptanmıştır. Bu durum nöbetlerin direkt olarak hipotalamo-pitüiter aksı etkilemesine bağlanmıştır.<sup>[17]</sup>

Polikistik over sendromu multiple over kistleri, kronik anovulasyon, infertilite, hiperandojenik durum ile karakterizedir. Normal popülasyonda sıklığı %4-7 arasıdayken, epilepsili hastalarda %10-25 arasındadır.<sup>[15,18]</sup> Herzog ve ark. polikistik over sendromunun temporal lob epilepsili hastalarda daha sık görüldüğünü söylemektedir. Özellikle sola lateralize interiktal deşarjları olan temporal lob epilepsili hastalarda polikistik over sendromu daha sıktır.<sup>[9]</sup> Bir başka çalışmada ise idiopatik jeneralize epilepsilerde polikistik over sendromunu da içeren anormal reproduktif fonksiyonlar yüksek oranda bulunmuştur.<sup>[19]</sup> Her iki çalışmada da bulgular kullanılan ilaçlardan bağımsızdır. Valproik asit ile polikistik over sendromu arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara göre valproik asit epilepsinin kendisinden bağımsız olarak polikistik over sendromu için bir risk faktörüdür. Özellikle erken yaşta tedavi başlanırsa bu risk çok daha yüksektir. Eğer ki valproik asit tedavisi ile polikistik over sendromu gelişmişse, nöbet kontrolü ne kadar iyi olursa olsun tedavinin değiştirilmesi önerilmektedir.<sup>[20]</sup> Özetle LH puls frekansının epilepsili kadınlarda artmasına veya daha fazla değişkenlik göstermesine bağlı olarak, polikistik over sendromu sıklığı daha yüksektir. Ancak valproik asit kullanan kadın hastalarda bu oran epilepsinin kendisinden bağımsız olarak daha da yüksektir.<sup>[21,22]</sup>

Sadece katameniyel epilepsi, epilepsi hastalarının %10'unda görülür. Ancak menstrüel siklus sırasında nöbet frekansında artış epilepsili pek çok kadında izlenir.<sup>[23]</sup> Hastaların menstrüasyon ile ilişkili nöbetlerinin oranı %24-78 arasındadır. Bu nöbetler kümeler halinde gelebilir. Nöbetler östrojen-progesteron dengesinin bozulduğu durumlarda izlenir. Ovuluar sikluslarda nöbetler perimenstrüel ya da perioovuluar olabilir. Anovuluar sikluslarda ise nöbetler siklusun 2. yarısında artar ve yetersiz luteal faza bağlıdır. Nöbetler anovuluar sikluslarda 1.5 kat daha fazla görülür.<sup>[24]</sup> Tanı hastanın nöbet günlükleri ve menstrüasyon günlükleri karşılaştırılarak konur. Ovulasyonun olup olmaması tedavi planlama açısından önemlidir. Katameniyel epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçlar, intermitan antiepileptik tedavi uygulanabileceği gibi, hormonal tedavi ile ilişkili çok sayıda yaygın mevcuttur.<sup>[3,4]</sup>

Prolaktin epileptik nöbetlerle artar. Yapılan çalışmalarda jeneralize tonik klonik nöbetlerde %88, kompleks parsiyel nöbetlerde %78 ve basit parsiyel nöbetlerde %22 hastada yükseldiği bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Nöbet-nonpileptik psikojen nö-

bet ayrımında uzun yıllar kullanılmıştır. Tetkik için kan alım zamanı çok önemlidir ve nöbet sonrası ilk 30 dakika içinde mutlaka kan örneği alınmalıdır.<sup>[26]</sup>

Sonuçta, hormonlar, epilepsi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında karmaşık ve birbirini etkileyen üçlü bir ilişki mevcuttur. Kadın ve erkek epilepsi hastalarında bazal endokrin fonksiyonlar epilepsili olmayan kişilere göre farklıdır. Bu durum genel olarak epilepsinin hipotalamo-pitüiter aksı etkilemesine bağlıdır. En sık görülen problemler infertilite ve seksüel disfonksiyondur. Bunun dışında menstrüel bozukluklar, polikistik over sendromu ve erken menapoz sık görülür. Bu durumu erken ve zamanında saptamak için, hasta değerlendirmelerinde hastaların reproduktif ve seksüel fonksiyonları sorgulanmalıdır. Bu durumun fark edilmesi ve tedbirlerin alınması hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır.

## Kaynaklar

1. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin* 2009;27(4):941–65. [\[CrossRef\]](#)
2. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015;28:3–11. [\[CrossRef\]](#)
3. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015;28:18–25. [\[CrossRef\]](#)
4. Herzog AG. Current Concepts of Catamenial Epilepsy *Epilepsi* 2016; 22(3):75–85.
5. Logothesis J, Harner R, Morrell F, Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959;9(5):352–60. [\[CrossRef\]](#)
6. Bäckström 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(4):240–8. [\[CrossRef\]](#)
7. Frye CA, Rhodes ME. Male steroids and neuronal excitability. In: Schwartzkroin PA, editor. *Encyclopedia of basic epilepsy research*. Academic Press/Elsevier: UK; 2009. p. 507–13. [\[CrossRef\]](#)
8. Kutlu G, Erdal A, Gomceli YB, Inan LE. Pseudo-refractory epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)* 2013;18(3):284–6.
9. 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(4):341–6.
10. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43(10):1907–10.
11. Kalinin VV, Zheleznova EV. Chronology and evolution of temporal lobe epilepsy and endocrine reproductive dysfunction in women: relationships to side of focus and catameniality. *Epilepsy Behav* 2007;11(2):185–91. [\[CrossRef\]](#)
12. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65(7):1016–20. [\[CrossRef\]](#)
13. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003;12(7):502–7. [\[CrossRef\]](#)
14. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia* 1996;37(9):833–40. [\[CrossRef\]](#)
15. Herzog AG. Neuroendocrinology: Epilepsy. *Continuum Life-long Learning Neurology* 2009;15(2):37–66. [\[CrossRef\]](#)
16. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1584–9. [\[CrossRef\]](#)
17. 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(4):451–5. [\[CrossRef\]](#)
18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078–82. [\[CrossRef\]](#)
19. 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(5):612–9. [\[CrossRef\]](#)
20. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, Pakarinen A, Koivunen R, Myllylä VV, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):77–83. [\[CrossRef\]](#)
21. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008;64(2):200–11. [\[CrossRef\]](#)
22. Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, Kniip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43(4):446–51. [\[CrossRef\]](#)
23. Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf* 2009;32(4):293–307. [\[CrossRef\]](#)
24. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17(2):151–9. [\[CrossRef\]](#)
25. Bauer J. Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Res* 1996;24(1):1–7. [\[CrossRef\]](#)
26. Collins WC, Lanigan O, Callaghan N. Plasma prolactin concentrations following epileptic and pseudoseizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(6):505–8. [\[CrossRef\]](#)