

# Epilepsili Hasta Yönetiminde Cinsiyetin Rolü

## Gender Issues in the Management of Epilepsy

Ayşe Özlem ÇOKAR



Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

### Özet

Epilepsi yönetiminde bir çok açıdan kadın ve erkek arasında farklılık olduğu gösterilmiştir. Epilepsili kadın ve erkek olgularda hastalık yönetiminde cinsiyet ile ilişkili durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Epilepsili kadınlarda menstruasyon, gebelik ve perimenapozal dönemlerdeki hormonal değişiklikler kendine özel sorunlar oluşturmaktadır. Epilepsi nöbetlerinin hormonlar üzerine, hormonların da epilepsi nöbetleri üzerine etkisinin olduğu bilinmekte olup yine antiepileptik ilaçların da endokrin fonksiyonlar üzerindeki etkileri akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, kadınlarda daha fazla görülen komorbid durumlar (özgüven duygusunda azalma, anksiyete depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar) açısından gerekli yönlendirmeler yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Cinsiyet; epilepsi; kadın.

### Summary

The management of epilepsy differs between men and women in many aspects. Gender-related issues need consideration in both women and men with epilepsy. For example, the hormonal changes of menstruation, pregnancy, and the perimenopausal period are unique concerns. The effect of hormonal status on seizures and of seizures on hormonal status, as well as the endocrinological side effects of antiepileptic drugs need to be considered. In addition, comorbidities such as low self-esteem, anxiety, depression, and other psychiatric disorders that are more commonly observed in women need attention.

Key words: Gender; epilepsy; women.

### Cinsiyet Farklılığının Epilepsi Üzerine Etkisi Var mı?

Epilepsi çocuk-yetişkin, kadın-erkek, her yaş, ırk, etnik köken ve sosyal sınıftan insanı etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar epilepsinin bir çok açıdan kadın ve erkek arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Tanı, takip ve tedavi süreçlerinin kişi özelinde değerlendirilmesi gerekmektedir birlikte epilepsili kadın ve erkek olgularda hastalık yönetiminde cinsiyet ile ilişkili durumların ve hormonal değişikliklerin göz önünde bulundurulması gereklidir. Kadın ve erkek arasındaki biyolojik farklılığın yanı sıra antiepileptik ilaç etkinliğinin her iki cins üzerinde farklılık göstermesi, kadınlarda hormonal değişkenliklerin fazla olması ve antiepileptik ilaçların teratojenik etkileri de tedavi seçimini etkilemektedir. Yine epilepsinin sosyal etkisinin her iki cins üzerinde farklı olması da süreçte dikkat edilmesi gereken bir diğer konudur.

Genellikle epidemiyolojik çalışmalar cinsiyetin epilepsiye yatkınlığı ve prognozu etkilediğini göstermektedir. Çalışmaların çoğu epilepsi insidansının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlara oranla erkeklerde hafifçe yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>[1-3]</sup> İnsidans çalışmalarının meta analizinde erkeklerde epilepsinin yıllık insidansı 50.7/100000 iken bu oran kadınlarda 46.2/100000'dir.<sup>[4]</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada epilepsi insidansı kadınlarda 42.2/100000, erkeklerde ise 33.5/100000 olarak bildirilmiş olup yine kadınlarda daha yüksek olarak bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Buna karşın çocuklarda yapılan çalışmalarda ise bu oran eşit görünmektedir.<sup>[6]</sup> Yine nöbet remisyonu açısından yapılan çalışmalarda kadın-erkek arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken,<sup>[7]</sup> mortalite ve SUDEP oranı erkeklerde daha fazladır. Erkeklerde SUDEP kadınlara göre 1.42 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Çocuk yaş grubunda yapılan 4 popülasyon temelli çalışmanın analizinde yeni tanı almış epilepsili olgu-

**Geliş (Submitted):** 25.01.2018

**Kabul (Accepted):** 06.02.2018

**İletişim (Correspondence):** Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR

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



larda semptomatik epilepsili grupta mortalite oranı daha fazla iken iki cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>[9]</sup> Bazı çalışmalarda ise epileptik olgularda prognoz açısından da kadın ve erkekler arasında farklılık olduğu öne sürülmektedir. Kadınlarda epilepsinin daha kompleks ve daha tedaviye dirençli olarak seyrettiği, yine prognozun özellikle relapslar açısından kadınlarda biraz daha kötü olduğu bildirilmektedir.

Cinsiyet farklılığı bazı özel epilepsi tiplerinde, özellikle genetik predispozisyonun hastalığın gelişiminde başlıca rol oynadığı hastalıklarda ön plandadır. Rett sendromu, Aicardi sendromu, Protocadherin 19-PCDH19 ilişkili infantil epileptik ensefalopati gibi tablolar sadece kızlarda görülmektedir.<sup>[10-12]</sup> Buna karşın West sendromu, Dravet sendromu, Landau-Kleffner sendromu ve miyoklonik-atonik epilepsi erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk çağının absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi gibi 'idiyopatik jeneralize epilepsiler' kadınlarda erkeklerle göre daha sık görülmektedir.<sup>[3,10]</sup> Yine fotosensitif epilepsiler kadınlarda daha sıktır. 1989 İLAE sınıflamasına göre semptomatik epilepsiler olarak gruplandırılan yapısal ya da lezyoner epilepsilerin ise kadınlara oranla erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bu fark erkeklerde lezyonel epilepsi ve akut semptomatik nöbetler için riskin daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır. Özellikle 30–59 yaşları arasında cinsiyet farklılığı çok belirgin olup bu yaş aralığı erkeklerde özellikle travmatik beyin hasarı riskinin de en yüksek olduğu yaş grubunu oluşturmaktadır. Travmatik beyin hasarının erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmekte olup yine erkeklerin nöbetlerin eşlik ettiği beyin hasarlarına karşı daha savunmasız olduğu da bildirilmektedir.<sup>[13]</sup> Fokal kortikal displaziler ve diğer serebral malformasyonlar erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>[3,10]</sup> Bununla birlikte tümör, perinatal hasar ve serebrovasküler hastalık gibi nedenlere bağlı gelişen epilepsi tablolarında kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>[14]</sup> Yine semptomatik epilepsilerde mortalite daha yüksek olmakla birlikte her iki cins arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>[15]</sup>

Literatürde cinsiyet farklılığının nöbet tipleri ve semiyolojisi üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Janszky ve ark.<sup>[16]</sup> çalışmasında mezial temporal lob epilepsili olgularda klinik, nöbet semiyolojisi ve EEG özellikleri açısından cinsiyet farkının olup olmadığı araştırılmıştır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık jeneralize nöbet olduğu buna karşın izole auranın kadınlara göre daha seyrek olduğu gözlenmiştir. EEG bulguları incelendiğinde hipokampal sklerozla aynı tarafta lokalize nöbet aktivitesi kadınlarda daha sık bulunmuştur. Sonuç olarak klinik ve EEG bulguları değerlendirildiğinde erkeklerde nöbetlerin sekonder jeneralizasyonu ya da yayılımının kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada kadın ve erkek epileptik olgularda nö-

bet tipleri ve fokal nöbet semiyolojisi açısından farklılık olup olmadığı araştırıldığında tonik nöbetlerin belirgin olarak erkeklerde daha sık, otonomik, vizuel ve psikik semptomlu fokal nöbetlerin ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[17]</sup>

Epilepsi ve cinsiyet arasındaki karmaşık ilişki cinsiyet hormonlarının (steroid hormonları, nörosteroidler) epilepsi ve nöbetler üzerine etkisine ve epileptik aktivitenin endokrin sistem ve cinsiyet hormonları düzeyi üzerine yaptığı değişikliklere bağlanmaktadır. Cinsiyet farklılığının epilepsi üzerine etkisi öncelikle hormonlara bağlanmakla birlikte cinsiyet hormonları dışında başka faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda kadın beyni ve erkek beyninin yapı, organizasyon ve fonksiyonlarında farklılıklar olduğu bildirilmektedir.

### Hormonların Epilepsiye Etkisi Var Mı?

Epilepsi ve seks hormonları arasında karmaşık, iki yönlü bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar hormonların nöbetleri etkilediğini, nöbetlerin de hormonları etkileyerek endokrin fonksiyonlar üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Hem kadın hem de erkek seks steroid hormonlarının beyin eksitabilitesi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar progesteron ve metabolitlerinin (3a-5a-THP) nöbetleri baskılayarak ya da önleyerek antikonvülsan etki gösterdiğini, östrojenin ise beyin hücrelerini uyarak nöbet geliştirdiğini (prokonvülsif etki) göstermektedir. Bu iki hormonun birbirine oranı ve bu oranın stabil kalması önemlidir.<sup>[18,19]</sup> Bir çok kadında ovulasyon sırasında, siklus ortasında veya menstruel dönem başlangıcında nöbet sıklığında ya da şeklinde değişiklikler olmaktadır. Kadınlarda aylık olarak ortaya çıkan bu östrojen ve progesteron düzeylerinde ki dalgalanmalar katameniyal epilepsinin temelini oluşturmaktadır. Menstruasyon sırasında artmış nöbet sıklığı ile karakterize katameniyal epilepsi beyin eksitabilitesi üzerine hormonların etkisini kanıtlayan iyi bir örnektir. Yine bazı tip nöbetler pubertede sonlanmakta bazı epilepsi tipleri de pubertede başlamaktadır. Androjenler ise çoğunlukla antikonvülsan etki göstermekle birlikte metabolizmasına, örneğin östradiol dönüşümü gibi nedenlere bağlı olarak etkisi değişken olabilmektedir. Kadınlarda da testosteron düzeyi arttıkça nöbet sıklığı azalmaktadır.<sup>[20]</sup> Puberte ve menstruasyon yanında nöbet sıklığı ve şeklinin menopoz döneminde de değiştiği bildirilmektedir. Menopazda kişisel farklılıklar dikkat çekicidir. Bir çalışmada olguların 1/3'ünde menopozda nöbet sıklığı değişmez iken büyük çoğunluğunda nöbetlerin daha kötüleştiği, daha küçük bir kısmında ise nöbet sıklığının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca menopoz sırasında ya da sonrasında ilk kez nöbet geçiren kadınlar da (saptanan bir neden olmaksızın) bildirilmektedir.<sup>[21]</sup> Katameniyal epilepsili kadınların menopoz sonrası daha az nöbet geçirdikleri buna karşın

menapoz öncesi dönemde (perimenapoz) nöbet sıklığının arttığı belirtilmektedir.

Kadınlarda menstruel siklus sırasında seks hormonlarının değişkenliğinin çok olması buna karşılık erkeklerde testosteronda belirgin değişiklik olmaması nedeniyle hormonların epilepsi üzerine etkisi erkeklerde daha azdır.

Seks steroid hormonlarının beyin eksitabilitesi üzerine etki mekanizması için 2 görüş önem kazanmaktadır. Bunlardan ilki klasik, intraselüler aracılı etkisi, diğeri ise membran resöptörlerine bağlanarak oluşan etkisi olduğu kabul edilmektedir. Yine beyinde sentetize edilen ve steroid hormonlarının prekürsör ve metaboliti olan nörosteroidlerin de beyin eksitabilitesi üzerinde daha potent etkisi olduğu öne sürülmektedir. Östrojenlerin NMDA reseptör aktivitesini etkileyerek glutamat cevabını arttırdığı, progesteron ve onun metabolitlerinin daha çok postsinaptik GABA-erjik aktiviteyi, androjenlerin de GABA'yı aktive ederek etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>[22]</sup>

### Epilepsinin Hormonlar Üzerine Etkisi Var Mı?

Nöbetler ve epileptik deşarjların da seks steroid hormonlarını etkilediği bildirilmektedir. Endokrin sistemi kontrol eden hipotalamus ile temporo-limbik sistem arasında anatomik olarak yakın ilişki vardır. Birçok çalışmada epileptik aktivitenin, özellikle amigdala kaynaklı epileptik aktivite-lerin üreme fonksiyonlarını etkilediği, kadınlarda overlerin siklik çalışmasında düzensizliğe neden olduğu ve her iki cinsten de seks hormon düzeylerini değiştirdiği gösterilmiştir. Epilepsili olgularda hem erkeklerde hem de kadınlarda üreme disfonksiyonunun ve endokrin hastalıkların daha fazla görülmesi epilepsinin etkili olduğunu desteklemektedir. Kadınlarda menstruel düzensizlikler, polikistik overler, hipotalamik amenore, prematür menapoz ve azalmış fertilitte bildirilmiş olup erkeklerde ise potans azalması ve sperm bozuklukları tanımlanmıştır.<sup>[23-26]</sup> Bu sorunların epilepsiyemi yoksa kullanılan antiepileptik ilaçlara mı bağlı olduğu sorgulanmaktadır. Fokal başlangıçlı epilepsilerin jeneralize epilepsilere göre menstrüel fonksiyonlar üzerine etkisinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Her iki cins için seksüel arzunun azalması gibi problemler, orgazmik sorunlar, kadında genital kan akımında azalma erkeklerde ise ejakülasyon bozuklukları tanımlanmıştır.<sup>[24,25]</sup> Epilepsili olgularda seksüel disfonksiyon erkeklerde %30-66, kadınlarda ise %14-50 sıklığında bildirilmekte olup normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Sağ temporal lob epilepsilerinde seksüel disfonksiyon daha fazla bildirilmiştir. Epileptik aktivitenin limbik ve frontal kortikal bölgelerde özelleşmiş alanları etkilemesiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yine epilepsili olgularda reproduktif disfonksiyon normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Plazma steroid konsantrasyonlarını etkileyen karbamazepin, fenitoin, fenobarbital gibi antiepileptiklerin veya valproat gibi gonadal androjen konsantrasyonunu arttıran ilaçların reproduktif disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. Epilepsili kadın ve erkek olguların kemik densitesi normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur. Özellikle 6 yıldan uzun süreli epilepsisi olan erkek olgularda kemik densitesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kadınlarda fenitoin ve karbamazepinin kemik yıkımını arttırdığının saptanması bu ilaçların uzun süreli etkisinin olduğunu göstermektedir. Yine menopozda östrojen düzeyinin düşmesi osteoporozu neden olan önemli faktörlerden biridir. Enzim indükleyen antiepileptikler başta olmak üzere antiepileptik ilaçların etkisi, hormonal durum, genetik-etnik faktörler, kilo, kalsiyum alımı, fiziksel aktivite gibi bir çok faktör sorumlu tutulmaktadır.<sup>[27,28]</sup>

barbital gibi antiepileptiklerin veya valproat gibi gonadal androjen konsantrasyonunu arttıran ilaçların reproduktif disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. Epilepsili kadın ve erkek olguların kemik densitesi normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur. Özellikle 6 yıldan uzun süreli epilepsisi olan erkek olgularda kemik densitesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kadınlarda fenitoin ve karbamazepinin kemik yıkımını arttırdığının saptanması bu ilaçların uzun süreli etkisinin olduğunu göstermektedir. Yine menopozda östrojen düzeyinin düşmesi osteoporozu neden olan önemli faktörlerden biridir. Enzim indükleyen antiepileptikler başta olmak üzere antiepileptik ilaçların etkisi, hormonal durum, genetik-etnik faktörler, kilo, kalsiyum alımı, fiziksel aktivite gibi bir çok faktör sorumlu tutulmaktadır.<sup>[27,28]</sup>

Sonuç olarak reproduktif ve endokrin ile ilgili fonksiyon değişikliklerinin nedeninin mültifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Psikososyal faktörlerin, komorbid durumların, antiepileptik kullanımının ve sonuç olarak epilepsinin rolü olduğu öne sürülmektedir.

### Cinsiyet Farklılığı Epilepsi Yönetim ve Tedavisini Etkiler Mi?

Tedavi seçiminde epileptik nöbet ya da sendromun özelliğiyle birlikte cinsiyette önem kazanmaktadır. Kadınlarda cinsiyet hormonlarının nöbetlere olan etkisi, oral kontraseptif ilaçların antiepileptik ilaçlarla etkileşimi ve seçilen tedavinin kozmetik ve üreme sistemi üzerine etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Epileptik kadın olgularda büyüme, puberte ve menapoz gibi ciddi değişimlerin olduğu dönemlerde epileptik nöbetlere hormonlara ve antiepileptik ilaçlara bağlı olarak ve bunların karşılıklı etkileşimlerinden de kaynaklanan önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Kadınlarda antiepileptik ilaç tedavisi düzenlenirken puberte, menstruasyon, gebelik, laktasyon dönemi ve menapoz gibi durumların da göz önünde bulundurulması önem kazanmaktadır.

Kilo almaya neden olabilecek valproat, vigabatrin ve gabapentin, yine yüz çizgilerinde kabalaşmaya yol açan fenitoin gibi antiepileptik ilaçlar kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Yine kadınlarda tedaviyi düzenlerken oral kontraseptif ilaçlarla etkileşim yapabilecek karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, mysolin ve topiramet gibi antiepileptik ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Valproat kullanan kadın olgular polikistik over sendromu açısından takip edilmelidir.<sup>[29,30]</sup> Epileptik kadın olgularda uygun antiepileptik tedavi yanında menstruasyon dönemlerinde menstruel siklusu etkile-

yen veya nöbetleri tetikleyen ilaç aksatma, uykusuzluk, aşırı yorgunluk, aşırı fiziksel aktivite, stres veya hastalık gibi diğer nedenlerden uzak durmaları önerilmektedir.

Epilepsili kadınlarda gebelik dönemi de önemli bir süreçtir. Nöbet sıklığının artma endişesi, antiepileptik ilaçların muhtemel metabolik değişikliklerinin ve yan etkilerinin varlığı nedeniyle epilepsili kadınlarda gebelik yüksek riskli olarak kabul edilmektedir.<sup>[31]</sup> Kontrasepsiyon öncesi folik asit profilaksisi, kullanılan antiepileptik ilaçların dozlarının ayarlanması, bu dönemde kullanılacak antiepileptik ilaçların seçimi gebelik dönemi öncesi yapılmalıdır.

Epilepsili gebe kadınların 1/3'ünde birinci trimestirin sonunda veya üçüncü trimestirin başında fizyolojik değişikliklere (kilo artışı, artmış karaciğer metabolizması ve antiepileptik ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasında azalma) bağlı olarak nöbet sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Gebelik sırasında antiepileptik ilaç düzeyleri iyi takip edilmeli gerektiğinde doz artışları yapılmalıdır.

Progesteron düzeyinin azaldığı, östrojen düzeyinin yüksek olduğu menapoz döneminde osteomalazi ve osteoporoz nedeniyle kadın olgularda nöbet sıklığının artması kırıkla sonlanabilecek travma riski açısından önemlidir. Menapozda osteoporozu azaltmak/önlemek için hormon replasman tedavileri gündeme gelmektedir. Kemik kaybına yol açan antiepileptik ilaçların (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) kullanımında olguların yeterli oranda Ca ve D vitamini almaları sağlanmalı ve fiziksel aktivite önerilmektedir.

## Epilepsili Olgularda Cinsiyetin Yaşam Kalitesi ve Sosyal Yaşam Üzerine Etkisi

Epilepsi kişinin eğitim ve iş seçeneklerini, yaşam şeklini (ehliyet alma, askerlik, bazı spor dalları vb) etkilemektedir. Bu nedenle epilepsi olgularının %70'inden fazlasında antiepileptik ilaçlar ile nöbetler kontrol altında olmasına ve hastalar gayet sağlıklı görünmesine rağmen epilepsinin sosyal, psikolojik ve fizik aktivite üzerinde büyük etkisi mevcuttur. Tedaviye dirençli olgularda ise, nöbetlerin tekrarlama endişesi, iş bulma sorunları, çoklu ilaç kullanımı, fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve öğrenme ve kognitif alanda yaşanan sorunlar yaşam kalitesini etkilemektedir. Epilepsi hastalarında seksüel problemlere bağlı olarak evlenme ve çocuk sahibi olma oranları normal popülasyona göre daha düşüktür.

Ayrıca epilepside komorbid hastalıklar/durumlar sık görülmektedir. Çocuklarda davranış bozuklukları, erişkinlerde ise anksiyete ve depresyon sıklıkla epilepsiye eşlik etmektedir. Komorbid durumlar epilepsili kadınlarda (%50) erkeklerle göre (%43) daha sık olarak saptanmıştır.<sup>[32]</sup>

## Sonuç

Epilepsili olgularda tedavi seçiminde epileptik nöbet ya da sendromun özelliğiyle birlikte cinsiyet te önem kazanmaktadır.

Epilepsi nöbetlerinin hormonlar üzerine, hormonların da epilepsi nöbetleri üzerine etkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kadın olgularda hormonal değişikliklerin ön planda olduğu, menstruasyon, gebelik ve perimenapozal dönemlere dikkat edilmeli tedavi hasta özelinde düzenlenmelidir. Yine antiepileptik ilaçların da endokrin fonksiyonlar üzerindeki etkileri akılda tutulmalı hastalar bu açıdan da mutlaka sorgulanmalıdır. Kadınlarda daha fazla görülen komorbid durumlar (özgüven duygusunda azalma, anksiyete depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar) açısından hasta değerlendirilmeli, gerekli yönlendirmeler yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Benn EK, Hauser WA, Shih T, Leary L, Bagiella E, Dayan P, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia* 2008;49(8):1431–9. [\[CrossRef\]](#)
2. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res* 2007;76(1):60–5. [\[CrossRef\]](#)
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453–68. [\[CrossRef\]](#)
4. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knotnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43(11):1402–9. [\[CrossRef\]](#)
5. Celiktaş E, Erdinç OO, Metintas S, Fidan HS, Arikan I, Kalyoncu C, et al. Incidence of epilepsy in a defined area of Central Anatolia, Turkey, after 15 years of age. *Neuroepidemiology* 2010;35(3):221–5. [\[CrossRef\]](#)
6. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1553–62. [\[CrossRef\]](#)
7. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38(1):31–46. [\[CrossRef\]](#)
8. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al.; ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52(6):1150–9. [\[CrossRef\]](#)
9. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PM, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pedi-*

- atrics 2013;132(1):124–31. [\[CrossRef\]](#)
10. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(6):956–60.
  11. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008;40(6):776–81. [\[CrossRef\]](#)
  12. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008;131(Pt 4):918–27.
  13. Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD. Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology*;55(10):1479–85. [\[CrossRef\]](#)
  14. Perucca P, Camfield P, Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies? *Neurobiol Dis* 2014;72 Pt B:125–30.
  15. Strauss DJ, Day SM, Shavelle RM, Wu YW. Remote symptomatic epilepsy: does seizure severity increase mortality? *Neurology* 2003;60(3):395–9. [\[CrossRef\]](#)
  16. Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):773–5. [\[CrossRef\]](#)
  17. Carlson C, Dugan P, Kirsch HE, Friedman D; EPGP Investigators. Sex differences in seizure types and symptoms. *Epilepsy Behav* 2014;41:103–8. [\[CrossRef\]](#)
  18. Frye CA. Hormonal influences on seizures: basic neurobiology. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:27–77. [\[CrossRef\]](#)
  19. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev* 2008;88(1):91–124. [\[CrossRef\]](#)
  20. Harden C, MacLusky NJ. Aromatase inhibition, testosterone, and seizures. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):260–3. [\[CrossRef\]](#)
  21. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(10):1402–7. [\[CrossRef\]](#)
  22. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–7. [\[CrossRef\]](#)
  23. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008;17(2):101–10.
  24. Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008;17(2):131–5. [\[CrossRef\]](#)
  25. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy--an interdisciplinary challenge! *Seizure* 2008;17(2):136–40. [\[CrossRef\]](#)
  26. Montouris G, Morris GL 3rd. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 2:S7-14.
  27. Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Leelawattana R, Thammakumpee N, et al. Bone mineral density following long-term use of antiepileptic drugs in a tropical Asian country. *Epileptic Disord* 2008;10(3):213–8.
  28. Miškov S. Gender differences in epilepsy. *Acta Neuropsychiatr* 2009;21 Suppl 2:41–4. [\[CrossRef\]](#)
  29. Tatum WO 4th, Liporace J, Benbadis SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Intern Med* 2004;164(2):137–45. [\[CrossRef\]](#)
  30. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000;20(8 Pt 2):159S–70S. [\[CrossRef\]](#)
  31. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:S25–37. [\[CrossRef\]](#)
  32. Wilner AN, Sharma BK, Thompson A, Soucy A, Krueger A. Diagnoses, procedures, drug utilization, comorbidities, and cost of health care for people with epilepsy in 2012. *Epilepsy Behav* 2014;41:83–90. [\[CrossRef\]](#)