

# Epilepsi ve Tiroid Hormonları

## Epilepsy and Thyroid Hormones

Sibel GÜLDİKEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne



Dr. Sibel GÜLDİKEN

### Özet

Sinir sistemi ve endokrin sistem karşılıklı ilişki içinde olan iki önemli sistemdir. Özellikle tiroid hormonları, nöron ve glial hücrelerin nükleer reseptörlerine bağlanarak migrasyon, farklılaşma, myelinizasyon ve sinaptogenez etkileyerek sinir sisteminin gelişimine ve farklılaşmasına katkı sağlar. Bu nedenle yaşamın erken dönemlerindeki tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler, sinir sisteminde kalıcı ve ciddi hasara yol açmaktadır. Mekanizmaları halen bilinmemekle birlikte tiroid hormonlarının uyarıcı ve baskılayıcı nöronlar arasındaki dengeyi bozarak beyin nöbet aktivitesini de değiştirebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla epilepsi patojenezinde tiroid hormonlarının etkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; epileptogenez; tiroid hormonları.

### Summary

The nervous and endocrine systems are 2 important related systems. Thyroid hormones, in particular, bind to the nuclear receptors of neuronal and glial cells, which affects migration, myelination, and synaptogenesis, and contributes to the development and differentiation of the nervous system. Changes in thyroid hormone levels during the early periods of life can cause serious and permanent damage to the nervous system. Although the exact mechanism is unknown, thyroid hormones interfere with the excitatory and inhibitory neurons and are thought to alter the cerebral epileptogenic threshold. Therefore, thyroid hormones may play a role in the pathogenesis of epilepsy.

Key words: Epilepsy; epileptogenesis; thyroid hormones.

### Giriş

Tiroid hormonları hücrelerin büyümesi, homeostazisi, farklılaşması ve metabolizması üzerine genomik ve genom etkileri olan önemli hormonlardır.<sup>[1]</sup> Tiroid hormonları hem fetal hem postnatal dönemde normal beyin gelişiminin ve fonksiyonlarının sağlanmasında rol alır.<sup>[2]</sup> Özellikle bu hormonların santral sinir sisteminde (SSS) myelinizasyonu destekleyerek oluşan hasarların tamirine katkı sağladığı,<sup>[3]</sup> hücrelerdeki mitokondri fonksiyonlarını doğrudan etkilediği,<sup>[4,5]</sup> antioksidan sistemi olumlu etkilediği<sup>[6]</sup> ve nöronlar arasındaki GABAerjik ilişkinin sağlanmasını düzenlediği tespit edilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

Epilepsi tüm yaşlarda görülen sık kronik nörolojik hastalıklardan birisidir.<sup>[9]</sup> Tekrarlayıcı, spontan gelişen nöbetler nöronların hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler, sonuçta hücre ölümü gerçekleşir.<sup>[10,11]</sup> Epilepsinin halen tam olarak patojenezi açıklanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda

mitokondriyal fonksiyon kaybı,<sup>[12]</sup> oksidatif stres,<sup>[10]</sup> uyarıcı (glutamat) ve baskılayıcı (GABA) aminoasitlerin beyindeki dengesinin kaybı<sup>[13]</sup> epilepsi gelişiminde öne çıkan mekanizmalardır. Bu mekanizmalar tiroid hormon düzeylerindeki değişimlerden etkilenebilir. Bu nedenle tiroid hormonlarının epilepsi patojenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

### Tiroid Hormon Metabolizması

Tiroid hormonlarının tiroid bezinden sentezi hipotalamo-hipofizer aksın kontrolü altında gerçekleşir. Hipotalamustan sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormonun (TSH) sentezini uyarır. TSH da tiroid bezindeki reseptörleri aracılığı ile tiroid hormonlarının sentezini sağlar. Tiroid bezinden ağırlıklı olarak T4 hormonu sentez edilir. Bu hormon periferik dokularda deiyodinaz enzimi ile daha aktif olan T3 hormonuna dönüşür.<sup>[14]</sup> Periferik hücrelerde hücre içindeki hedeflerine bağlanan

Geliş (Submitted): 13.12.2017

Kabul (Accepted) : 05.02.2018

İletişim (Correspondence) : Dr. Sibel GÜLDİKEN

e-posta (e-mail) : gguldiken@gmail.com



T3 hormonu, bazı genom dışı etkilere yol açar. Bu etkiler kısa süreli olup, sinyal yollarını (protein kinaz, cAMP) düzenler.<sup>[15]</sup> Esas etkisi ise genomik olup, hücrenin biyolojik fonksiyonlarını doğrudan etkiler. Nukleusta yer alan reseptörlerine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) bağlanan tiroid hormonu çeşitli transkripsiyon olaylarını başlatır.<sup>[16]</sup>

## Tiroid Hormonları ve Santral Sinir Sistemi

SSS, tiroid hormonlarının hedef organlarından birisidir. Bu hormonlar prenatal ve postnatal beyin gelişimini sağlarken, aynı zamanda fonksiyonlarını da doğrudan etkiler. Genel olarak, tiroid hormonlarının SSS'deki düzeyi seruma göre oldukça düşüktür. Bu denge kan-beyin bariyeri tarafından sağlanmaktadır. Kan-beyin bariyerinde bulunan OAT1P1C isimli taşıyıcılar aracılığı ile tiroid hormonu astrositler tarafından alınır ve hücre içerisinde T4, deiyodinaz 2 enzimi aracılığı ile T3'e çevrilir. Ayrıca MCT8 taşıyıcıları da tiroid hormonlarının SSS'ye girişine yardımcı olur. Tiroid hormonlarının kan-beyin bariyerindeki astrositler tarafından kapatılmayan açıklıklardan beyne geçebildiği gösterilmiştir. Tiroid hormonları beyin hücrelerine alındıktan sonra diğer perifer hücrelerde olduğu gibi genomik ve genom dışı etkilerini gerçekleştirmek üzere ilgili reseptörlerine bağlanır.<sup>[17]</sup> Tiroid hormonlarının SSS'deki bilinen en önemli rolü SSS gelişimine olan katkısıdır. Gestasyonel dönemde veya neonatal hayatta hipotiroidik olanlarda, hücre migrasyonunda, hücre sayısında, sinaptogenez ve dendritik arborizasyonda azalma olduğu, aksonal myelinizasyonun gerçekleşmediği saptanmıştır. Tiroid hormon eksikliğine bağlı gelişen bu hasarlar özellikle serebellum, neokorteks, hipokampusta meydana gelmekte, ağırlıklı korpus kallasum gibi myelinize beyaz cevheri etkilemektedir.<sup>[18]</sup> Bu hasarların bir kısmı zamanında yapılacak tiroid hormon replasman tedavisi ile önlenebilmektedir.<sup>[19]</sup> Dolayısıyla yaşamın erken döneminde uygun tiroid hormon uyarısı erişkin beyin gelişiminde oldukça önemli bir role sahiptir. Erişkin dönemde tiroid hormon eksikliği olan yetişkinlerde ise, hipokampal nörogenez olumsuz etkilenmekte, hipokampus volümü azalmakta ve kognitif problemler oluşmaktadır.<sup>[20]</sup>

## Epilepsi Patolojisi

Epilepsi bir grup nöronun senkron ve devamlı uyarı oluşturması sonucunda oluşur. Epileptik hastaların yaklaşık yarısında altta yatan nedenler (oksijen azlığı, travma, tümör, enfeksiyon, metabolik dengesizlik) saptanabilmektedir. Ancak diğer yarısında anormal hücre deşarjlarının oluşumunun nedenleri bilinmemektedir.<sup>[21]</sup> Serebral korteksin hatalı fonksiyonları epilepsinin oluşumunda etkilidir.<sup>[22]</sup> Özellikle gebeliğin birinci veya ikinci trimestrinde gelişen mikroskopik veya makroskopik kortikal anomaliler epileptik nöbetlerin oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.<sup>[23]</sup> Erken fetal dönemde tiroid hormon düzeyindeki sorunların

nöral yapılanma, nörotransmitterler ve pro/antioksidan sistemdeki etkileri nedeniyle epilepsi patojenezinde rol alabileceği ileri sürülmektedir.<sup>[24]</sup>

## Tiroid Hormonları ve Epilepsi

Kafa travmasına bağlı olarak epilepsisi gelişen hastalarda tiroid hormonlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda tiroid hormonlarının metabolizması etkilenmekte, T4'ün T3'e dönüşümü azalmaktadır. Crupi ve ark.nın<sup>[25]</sup> çalışmasında, kafa travması olan ratlara T3 verilmesiye motor ve kognitif yetilerde düzelme olduğu gösterilmiştir. Kafa travması sonrası tiroid hormonlarının nöbetlere karşı koruyucu etkileri net bilinmemektedir. Gebeliğin erken döneminde ve laktasyonda tiroid hormon eksikliğine mağruz kalanlarda işitsel uyarıya bağlı konvulsiyonların tetiklendiği gösterilmiştir.<sup>[26]</sup> Ayrıca tiroid hormon reseptör mutasyonuna bağlı olarak da benzer nöbetlerin gelişebildiği tespit edilmiştir.<sup>[27]</sup>

**Tiroid hormonları ve nörotrofik faktörler:** Tiroid hormonlarının genomik etkilerle nörotrofik faktörlerde yarattığı değişikliklerin de nöbet patofizyolojisinde rol alabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[28]</sup> Nörotrofik faktörler nöral farklılaşma, devamlılığı ve büyümeyi etkilemekte, dolayısıyla nörotransmitter sentezi, sinaptik plastisite ve nöral uyarıya katkı sağlamaktadır.<sup>[29]</sup> Epileptik durumu ve nöbetleri etkileyen nörotrofik faktörler; fibroblast büyüme faktörleri, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin-3, sinir büyüme faktörü, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörüdür.<sup>[30]</sup> Travma veya nöbet sonrası artan nörotrofik faktörlerden bir kısmı beynin dokusunu korumaya çalışırken,<sup>[31]</sup> bir kısmı da (beyin kaynaklı nörotrofik faktörler, sinir büyüme faktörü) epileptik değişikliklere yol açmaktadır.<sup>[32]</sup>

**Tiroid hormonları ve mitokondri:** Oksidatif stres, serbest radikallerin artışı ve mitokondriyal fonksiyon kayıplarının epilepsi patojenezinde rol aldığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>[12,33,34]</sup> Diğer yandan tiroid hormonları genomik ve genom-dışı yollarla mitokondriyal biyogenezini doğrudan etkiler.<sup>[4]</sup> T3 doğrudan mitokondride ve nükleer bölgedeki reseptörleri aracılığı<sup>[35]</sup> ve çeşitli transkripsiyon faktörlerinin sentezini uyararak<sup>[36]</sup> mitokondrial mekanizmaya katkıda bulunur. Özellikle T3 varlığında oksijen tüketimi ve ATP hidroliz hızı artmaktadır.<sup>[37]</sup> Mitokondri iç membranında proton kaçağı olduğu takdirde tiroid hormonlarına bağlı oksijen tüketimi artmaktadır. Tiroid hormonları düzeylerindeki sorunlar da, membran fosfolipid kompozisyonunda değişimlere yol açmaktadır.<sup>[38]</sup> Tiroid hormonları azaldığında mitokondriyal fonksiyon ve biyogenez olumsuz etkilenir. Mitokondriyal DNA eksikliğinde tiroid hormonları mitokondriyal fonksiyonları düzeltir.<sup>[39]</sup> Tiroid hormonları, ilgili serebral korteks, straitumdaki alanlardaki mitokondriyal gen ekspresyonunu kontrol eder, oksidatif fosforilasyon kapasitesini ve mitokondriyal biyogenezini düzenler.<sup>[40]</sup> Hipotiroidide, azalmış

mitokondriyal gen ekspresyonlarının beyin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>[41]</sup>

Yapılan çalışmalar mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun ve oksidatif stresin kronik epilepsiye neden olduğunu göstermiştir.<sup>[42]</sup> Temporal lob epilepsisinde, epileptik odakta mitokondriyal kompleks-1 düzeyinin azaldığını saptanmıştır.<sup>[43]</sup> Deneysel status epilepsisi olan ratlarda hipokampal kompleks-1 aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir.<sup>[44]</sup> Hipokampus sahasında epileptojenik nöron ve astrositlerde glutamat-glutamin-GABA siklusundaki düzensizliğin mitokondriyal metabolizmayı bozduğu gözlemlenmiştir.<sup>[45]</sup> Sonuçta, tiroid hormonlarının özellikle T3'ün, normal mitokondriyal fonksiyon için önemli olduğu ve epilepside mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının olması nedeniyle tiroid hormonlarının epilepsi gelişiminde bu mekanizmalar üzerinden rol alabileceğini düşündürmektedir.

**Tiroid hormonları ve oksidatif stres:** Oksidatif stres, oksidatif ürünler ve antioksidan aktivite arasındaki dengeyi bozar.<sup>[46]</sup> Erişkin beyin dokusu, vücut kütlelerinin sadece %2'i olmasına rağmen tüm oksijenin %20-35'ini ve glukoz düzeyinin %25'ini tüketir.<sup>[47]</sup> Mitokondriler çekirdekli hücreler olup enerji üretimi için oksijeni kullanır.<sup>[48]</sup> Ancak mitokondri tarafından kullanılan oksijenin %1-2'i süperoksit radikallerine çevrilir. Serbest demir varlığında, süperoksit radikalleri hidrojen peroksit ile reaksiyona girer ve hidroksil radikalleri oluşur. Bu radikaller "reaktif oksijen ürünleri" olarak adlandırılır ve proteinler, DNA, lipid gibi çeşitli biyomoleküllerin yapısını değiştirir. Bu duruma "oksidatif stres" adı verilmektedir.<sup>[49]</sup> Çalışmalarda epilepsi gelişiminde reaktif oksijen ürünlerinin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.<sup>[50]</sup> Mitokondriyal DNA da oksidatif stresin hedeflerinden birisidir.<sup>[51]</sup> Hem hipertiroidinin hem de hipotiroidinin oksidan/antioksidan dengeyi etkilediği, reaktif oksijen ürünleri oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>[52]</sup> Hipotiroidi durumunda beyin hücrelerinin mitokondrilerinde protein karbonil ve lipid peroksidasyonu artmakta, T3 replasmanı ile bu parametreler düzelmektedir.<sup>[49]</sup> Hipertiroidi de, oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları zayıflar. Beyin dokusu yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerir. Bu nedenle akciğer ve karaciğere göre daha yoğun oksidatif hasara uğrar.<sup>[6]</sup> Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, epilepside miokondriyal DNA'da oksidatif hasar meydana geldiğini göstermiştir.<sup>[12,53]</sup>

**Tiroid hormonları ve GABAerjik nöronlar:** Tiroid hormonlarının GABAerjik nöronların fonksiyonlarını ve gelişimini düzenlediği bilinmektedir.<sup>[7,8]</sup> T3 beyinde glutamik asid dekarboksilaz (GAD) aktivitesini arttırarak ortamda GABA artışına yol açar.<sup>[54]</sup> Hipotiroidide bu nedenle bu enzimin aktivitesi azalmaktadır.<sup>[55]</sup> GABA metabolizmasına katkıda bulunan diğer enzimler de (GABA transaminaz, süksinat semialdehid dehidrojenaz) tiroid hormonlarından etkilenir.

Hipotiroidi durumunda GABA aktivitesi azaldığı için beyin dokusu gelişimi olumsuz etkilenir. Ortamda tiroid hormonlarının azalması nöronlar arasındaki GABAerjik iletimin bozulmasına, sonuçta da lokomotor fonksiyon bozukluklarına ve anksiyeteye neden olur.<sup>[56]</sup> I-131 enjeksiyonu ile elde edilen deneysel hipotiroidi çalışmalarında, hem neonatal hem de yetişkin dönemde beyin gelişiminin karmaşık mekanizmalarla etkilendiği gösterilmiştir.<sup>[57]</sup> Erişkin dönemde oluşan hipotiroidi de, glutamat, glutamin ve GABA'nın nöronlar ve glial hücreler arasındaki değişimleri bozulmakta, ortamda GABA düzeyi artmaktadır.<sup>[58]</sup> İntraperitoneal T4 uygulaması yoluyla elde edilen hipertiroidide ise, hipotalamus ve talamusta GABA aktivitesi azalırken, glutamat düzeyi artmaktadır.<sup>[59]</sup> Çeşitli çalışmalarda, düşük T3 düzeyinin GABA'nın indüklediği depolarizasyonu non-genomik yollarla arttırdığı tespit edilmiştir.<sup>[60]</sup> Bu bilgiler tiroid hormonlarının GABAerjik sistem üzerinden epilepsi patojenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle beyin dokusunun gelişimi sırasında tiroid hormonlarının GABAerjik sistemi uyararak nöbet oluşumunu baskıladığı ileri sürülmektedir.

**Tiroid hormonları ve ilişkili genler:** Tiroid hormonlarından etkilenen nörotropin ve sinir büyüme benzeri faktörleri epilepsi gelişiminde etkili olabilir. Amigdala sahasındaki hasarlara bağlı gelişen epilepsilerde yapılan bir çalışmada, nörotropin yapımının dentat girusun granüllü hücrelerinde azaldığı ve bu durumun tiroid hormon replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir.<sup>[61]</sup> Ayrıca TRH'nın da epilepsi patojenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[62]</sup> Tiroid hormonları ile yakın ilişkili olan bir diğer hormon nöropeptid Y'dir. Nöropeptid Y, TSH/T4 konsantrasyonu ile ters ilişkili bir hormondur.<sup>[63]</sup> Bir çalışmada, nöbetlerin NPY sentezini değiştirdiği saptanmıştır.<sup>[64]</sup> BOS proteomik çalışmaları, temporal lob epilepsi durumunda vitamin D-bağlayıcı protein düzeyinin arttığını tespit etmiştir.<sup>[65]</sup> Vitamin D, otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid tümörlerinin gelişiminde de etkili bir hormondur.<sup>[66]</sup> Ayrıca tiroid hormonları tarafından etkilenen ve epileptogenezde yer alan erken genler (homer 1, erken büyüme yanıtı 1, aktivite düzenleyici sito-iskelet ilişkili protein) de bulunmaktadır. Bu genlerin prenatal dönemde hipotiroidi durumunda hipokampal ve kortikal alanlarda yapımlarının azaldığı ve sonuçta beyin gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.<sup>[67]</sup>

## Tiroid Hormonları, Cinsiyet, Seks Steroidleri ve Epilepsi

Seks hormonlarının beyin ve sinir sistemi gelişimi üzerine etkili olduğu bilinmektedir.<sup>[68]</sup> Epidemiyolojik çalışmalar erkek cinsiyette epilepsi sıklığının biraz daha fazla olduğunu göstermektedir. İdiyopatik genelize epilepsi prevelansı ise kadınlarda daha siktir.<sup>[69]</sup> Seks hormonlarının beyin gelişimi dışında nöral eksitabilite ve survi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Seks hormonları düzeylerindeki değişikliklerin epilepsi patojenezinde etkili olabileceği ileri sürülmek-

tedir.<sup>[9]</sup> Tiroid hormonları ile seks hormonlarının arasındaki ilişki de beyin gelişimi üzerinde etkili olabilir. Hipotiroidi vakalarında feminizasyon olumsuz etkilenirken, hipertiroide testosteron duyarlılığı azalmaktadır.<sup>[70]</sup> Tiroid hormonları ve steroid hormonlarının karşılıklı etkileşimleri genomik aktivitelerinde de değişimlere yol açabilir ve protein sentezini etkileyebilir.<sup>[71]</sup> Tiroid hormonları ve seks steroidleri arasındaki bir diğer ilişki de tiroid hormon reseptör-ilişkili protein (TRAP220) ile ilgilidir. TRAP220 tiroid hormonlarının, steroid hormon ve vitamin D reseptörlerinin fonksiyonlarına katkıda bulunur.<sup>[72]</sup> Epileptik dokularda azalmış TRAP220 mRNA düzeylerinin tespiti bu proteinin epilepsi gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür.<sup>[73]</sup>

## Antiepileptik İlaçlar ve Tiroid Hormonları

Çeşitli antiepileptik ajanlar, tiroid hormonlarının biyosentezini, salınımlarını, transportlarını ve metabolizması etkiler.<sup>[74]</sup> Bir çalışmada, levetirasetam tedavisi dışında diğer antiepileptik ilaçların TSH düzeyini arttırdığı, serbest T4 düzeyini azalttığı tespit edilmiştir.<sup>[75]</sup> Bir başka çalışmada ise, karbamazepin monoterapisinin tiroid hormon düzeylerini etkilediği gösterilmiştir.<sup>[76]</sup> Diazepamın tek doz enjeksiyonunun dahi, T3'ün nüklear reseptörlere bağlanmasının ve tiroid hormon reseptör ekspresyonunun etkilediği saptanmıştır.<sup>[77]</sup> Tiroid hormonlarının da benzodiazepinlerin spesifik membran reseptörlerine bağlanmasını etkilediği tespit edilmiştir.<sup>[78]</sup> Bu sonuçlar, tiroid hastalığı olanlarda antiepileptik tedavi kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Antiepileptik ilaçlar ve tiroid hormonları arasındaki etkileşim kalıcı değildir. Karbamazepin tedavisinin kesilmesinden 4 ay sonra serum serbest T4 düzeyi artmaktadır.<sup>[79]</sup>

Sonuç olarak, epilepsi patojenezinde mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, oksidatif stres ve GABAerjik sistem düzensizlikleri suçlanmaktadır. Tiroid hormonları, SSS gelişimi ve normal beyin fonksiyonu açısından oldukça önemli hormonlardır. Yapılan çalışmalar epilepsi patojenezinde rol alan faktörler üzerine tiroid hormonlarının katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

- Chi HC, Chen SL, Liao CJ, Liao CH, Tsai MM, Lin YH, et al. Thyroid hormone receptors promote metastasis of human hepatoma cells via regulation of TRAIL. *Cell Death Differ* 2012;19(11):1802–14. [CrossRef]
- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):225–48. [CrossRef]
- Calzà L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol* 2010;44(1):13–23. [CrossRef]
- Yuen AW, Sander JW. Impaired mitochondrial energy production: the basis of pharmacoresistance in epilepsy. *Med Hypotheses* 2011;77(4):536–40. [CrossRef]
- Wilms L, Larsen J, Pedersen PL, Kvetny J. Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. *Acta Paediatr* 2010;99(6):906–11. [CrossRef]
- Das K, Chainy GB. Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain. *Neurochem Res* 2004;29(9):1755–66. [CrossRef]
- Gilbert ME, Sui L, Walker MJ, Anderson W, Thomas S, Smoller SN, et al. Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus. *Endocrinology* 2007;148(1):92–102. [CrossRef]
- Westerholz S, de Lima AD, Voigt T. Regulation of early spontaneous network activity and GABAergic neurons development by thyroid hormone. *Neuroscience* 2010;168(2):573–89.
- Velišková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013;63(2):267–77.
- Chang SJ, Yu BC. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. *J Bioenerg Biomembr* 2010;42(6):457–9. [CrossRef]
- Krook-Magnuson E, Armstrong C, Ojala M, Soltesz I. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun* 2013;4:1376. [CrossRef]
- Jarrett SG, Liang LP, Hellier JL, Staley KJ, Patel M. Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. *Neurobiol Dis* 2008;30(1):130–8. [CrossRef]
- Tsai HL, Chang CN, Chang SJ. The effects of pilocarpine-induced status epilepticus on oxidative stress/damage in developing animals. *Brain Dev* 2010;32(1):25–31. [CrossRef]
- Gilbert ME, Lasley SM. Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain-derived neurotrophic factor (BDNF)? *Neuroscience* 2013;239:253–70.
- Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 2008;29(2):211–8. [CrossRef]
- Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246(1–2):121–7. [CrossRef]
- Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 2002;12(6):441–6. [CrossRef]
- Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012;33(4):842–52. [CrossRef]
- Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development. *Cereb Cortex* 2000;10(10):939–45. [CrossRef]
- Cooke GE, Mullally S, Correia N, O'Mara SM, Gibney J. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(3):433–40. [CrossRef]
- Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of

- epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000;100(4):201–13.
22. Borges K, Gearing M, McDermott DL, Smith AB, Almonte AG, Wainer BH, et al. Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. *Exp Neurol* 2003;182(1):21–34. [\[CrossRef\]](#)
  23. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(1):47–62.
  24. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci* 2008;26(2):147–209. [\[CrossRef\]](#)
  25. Crupi R, Paterniti I, Campolo M, Di Paola R, Cuzzocrea S, Esposito E. Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury. *Pharmacol Res* 2013;70(1):80–9. [\[CrossRef\]](#)
  26. Van Middlesworth L. Audiogenic seizures in rats after severe prenatal and perinatal iodine depletion. *Endocrinology* 1977;100(1):242–5. [\[CrossRef\]](#)
  27. Ng L, Pedraza PE, Faris JS, Vennström B, Curran T, Morreale de Escobar G, et al. Audiogenic seizure susceptibility in thyroid hormone receptor beta-deficient mice. *Neuroreport* 2001;12(11):2359–62. [\[CrossRef\]](#)
  28. Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Prog Neurobiol* 2001;63(2):125–49. [\[CrossRef\]](#)
  29. Weisenhorn DM, Roback J, Young AN, Wainer BH. Cellular aspects of trophic actions in the nervous system. *Int Rev Cytol* 1999;189:177–265. [\[CrossRef\]](#)
  30. Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol* 2008;84(4):363–404. [\[CrossRef\]](#)
  31. Danzer SC, Crooks KR, Lo DC, McNamara JO. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor induces formation of basal dendrites and axonal branching in dentate granule cells in hippocampal explant cultures. *J Neurosci* 2002;22(22):9754–63. [\[CrossRef\]](#)
  32. Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy—a missing link? *Epilepsy Curr* 2005;5(3):83–8. [\[CrossRef\]](#)
  33. Kudin AP, Zsurka G, Elger CE, Kunz WS. Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2009;218(2):326–32. [\[CrossRef\]](#)
  34. Folbergrová J, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Mitochondrion* 2012;12(1):35–40. [\[CrossRef\]](#)
  35. Weitzel JM, Iwen KA, Seitz HJ. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Exp Physiol* 2003;88(1):121–8.
  36. Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues. *Mol Cell Endocrinol* 2013;379(1-2):51–61. [\[CrossRef\]](#)
  37. BARKER SB, SCHWARTZ HS. Further studies on metabolism of tissues from thyroxine-injected rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;83(3):500–2. [\[CrossRef\]](#)
  38. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013:585897. [\[CrossRef\]](#)
  39. Menzies KJ, Robinson BH, Hood DA. Effect of thyroid hormone on mitochondrial properties and oxidative stress in cells from patients with mtDNA defects. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296(2):C355–62. [\[CrossRef\]](#)
  40. Martinez B, Rodrigues TB, Gine E, Kaninda JP, Perez-Castillo A, Santos A. Hypothyroidism decreases the biogenesis in free mitochondria and neuronal oxygen consumption in the cerebral cortex of developing rats. *Endocrinology* 2009;150(8):3953–9.
  41. Sinha RA, Pathak A, Mohan V, Babu S, Pal A, Khare D, et al. Evidence of a bigenomic regulation of mitochondrial gene expression by thyroid hormone during rat brain development. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;397(3):548–52. [\[CrossRef\]](#)
  42. Folbergrová J, Jesina P, Haugvicová R, Lisý V, Houstek J. Sustained deficiency of mitochondrial complex I activity during long periods of survival after seizures induced in immature rats by homocysteic acid. *Neurochem Int* 2010;56(3):394–403.
  43. Liang LP, Waldbaum S, Rowley S, Huang TT, Day BJ, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and epilepsy in SOD2 deficient mice: attenuation by a lipophilic metalloporphyrin. *Neurobiol Dis* 2012;45(3):1068–76. [\[CrossRef\]](#)
  44. Chuang YC, Lin JW, Chen SD, Lin TK, Liou CW, Lu CH, et al. Preservation of mitochondrial integrity and energy metabolism during experimental status epilepticus leads to neuronal apoptotic cell death in the hippocampus of the rat. *Seizure* 2009;18(6):420–8. [\[CrossRef\]](#)
  45. Alvestad S, Hammer J, Eyjolfsson E, Qu H, Ottersen OP, Sonnewald U. Limbic structures show altered glial-neuronal metabolism in the chronic phase of kainate induced epilepsy. *Neurochem Res* 2008;33(2):257–66. [\[CrossRef\]](#)
  46. Amini E, Rezaei M, Mohamed Ibrahim N, Golpich M, Ghasemi R, Mohamed Z, et al. A Molecular Approach to Epilepsy Management: from Current Therapeutic Methods to Preconditioning Efforts. *Mol Neurobiol* 2015;52(1):492–513. [\[CrossRef\]](#)
  47. Moutsatsou P, Psarra AM, Tsiapara A, Paraskevskou H, Davaris P, Sekeris CE. Localization of the glucocorticoid receptor in rat brain mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 2001;386(1):69–78.
  48. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry*, New York: Worth; p. 631–2.
  49. Halliwell B, Gutteridge JMC (2006) *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. Oxford: Clarendon Press;2006.
  50. Pernel S, Pilipović K, Zupan G. Seizure susceptibility and the brain regional sensitivity to oxidative stress in male and female rats in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(3):456–62. [\[CrossRef\]](#)
  51. Spitz DR, Azzam EI, Li JJ, Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(3-4):311–22. [\[CrossRef\]](#)
  52. Nazeri, S. Rostamian, M., Hedayati, M. Impact of thyroid dysfunction on antioxidant capacity: superoxide dismutase and catalase activity. *Zahedan J Res Med Sci* 2014;16:51–4.
  53. Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blümcke I, Zuschratter W,

- Schramm J, et al. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48(5):766–73. [CrossRef]
54. Honegger P, Lenoir D. Triiodothyronine enhancement of neuronal differentiation in aggregating fetal rat brain cells cultured in a chemically defined medium. *Brain Res* 1980;199(2):425–34.
  55. Virgili M, Saverino O, Vaccari M, Barnabei O, Contestabile A. Temporal, regional and cellular selectivity of neonatal alteration of the thyroid state on neurochemical maturation in the rat. *Exp Brain Res* 1991;83(3):555–61. [CrossRef]
  56. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13(11):1005–12. [CrossRef]
  57. Ramírez de Guglielmono, Gómez CJ. Influence of neonatal hypothyroidism on amino acids in developing rat brain. *J Neurochem* 1966;13(10):1017–25. [CrossRef]
  58. Chapa F, Künnecke B, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Cerdán S. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-<sup>13</sup>C) acetate as detected by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology* 1995;136(1):296–305. [CrossRef]
  59. Upadhyaya L, Agrawal JK. Effect of L-thyroxine and carbimazole on brain biogenic amines and amino acids in rats. *Endocr Res* 1993;19(2-3):87–99. [CrossRef]
  60. Hashimoto H, Walker CH, Prange AJ Jr, Mason GA. The effects of thyroid hormones on potassium-stimulated release of 3H-GABA by synaptosomes of rat cerebral cortex. *Neuropsychopharmacology* 1991;5(1):49–54.
  61. Kim SY, Smith MA, Post RM, Rosen JB. Attenuation of kindling-induced decreases in NT-3 mRNA by thyroid hormone depletion. *Epilepsy Res* 1998;29(3):211–20. [CrossRef]
  62. Jaworska-Feil L, Turchan J, Przewłocka B, Budziszewska B, Leskiewicz M, Lasoń W. Effects of pilocarpine- and kainate-induced seizures on thyrotropin-releasing hormone biosynthesis and receptors in the rat brain. *J Neural Transm (Vienna)* 1999;106(5-6):395–407. [CrossRef]
  63. Preston E, Cooney GJ, Wilks D, Baran K, Zhang L, Kraegen EW, et al. Central neuropeptide Y infusion and melanocortin 4 receptor antagonism inhibit thyrotropic function by divergent pathways. *Neuropeptides* 2011;45(6):407–15. [CrossRef]
  64. Kofler N, Kirchmair E, Schwarzer C, Sperk G. Altered expression of NPY-Y1 receptors in kainic acid induced epilepsy in rats. *Neurosci Lett* 1997;230(2):129–32. [CrossRef]
  65. Xiao F, Chen D, Lu Y, Xiao Z, Guan LF, Yuan J, et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2009;1255:180–9. [CrossRef]
  66. Pani MA, Regulla K, Segni M, Hofmann S, Hüfner M, Pasquino AM, et al. A polymorphism within the vitamin D-binding protein gene is associated with Graves' disease but not with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2564–7. [CrossRef]
  67. Kobayashi K, Akune H, Sumida K, Saito K, Yoshioka T, Tsuji R. Perinatal exposure to PTU decreases expression of Arc, Homer 1, Egr 1 and Kcna 1 in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Brain Res* 2009;1264:24–32. [CrossRef]
  68. *Neurobiol Aging* 2003;24 Suppl 1:S1-16; discussion S17–9. Swaab DF, Chung WC, Kruijver FP, Hofman MA, Hestiantoro A. Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. *Neurobiol Aging* 2003;24 Suppl 1:S1-16; discussion S17–9.
  69. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:11–26. [CrossRef]
  70. McEwen BS. Endocrine effects on the brain and their relationship to behavior. In: Siegel GJ, Albers RW, Agranoff BW, Katzman R, editors. *Basic Neurochemistry*. 3rd ed. Boston: Little Brown and Co.;1981. p. 775–99.
  71. Dellovade TL, Zhu YS, Krey L, Pfaff DW. Thyroid hormone and estrogen interact to regulate behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(22):12581–6. [CrossRef]
  72. Coulthard VH, Matsuda S, Heery DM. An extended LXXLL motif sequence determines the nuclear receptor binding specificity of TRAP220. *J Biol Chem* 2003;278(13):10942–51. [CrossRef]
  73. Moore JM, Galicia SJ, McReynolds AC, Nguyen NH, Scanlan TS, Guy RK. Quantitative proteomics of the thyroid hormone receptor-coregulator interactions. *J Biol Chem* 2004;279(26):27584–90. [CrossRef]
  74. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–7.
  75. Yılmaz U, Yılmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgöl H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure* 2014;23(1):29–35. [CrossRef]
  76. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(6):358–61. [CrossRef]
  77. Constantinou C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Diazepam affects the nuclear thyroid hormone receptor density and their expression levels in adult rat brain. *Neurosci Res* 2005;52(3):269–75. [CrossRef]
  78. Medina JH, De Robertis E. Benzodiazepine receptor and thyroid hormones: in vivo and in vitro modulation. *Neurochem* 1985;44(5):1340–4. [CrossRef]
  79. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav* 2009;16(1):64–8. [CrossRef]