

# Epilepsi Hastalarında Menstrüel Siklus Bozuklukları ve Polikistik Over Sendromu

## Menstrual Cycle Disorders and Polycystic Ovary Syndrome in Patients With Epilepsy



Dr. Arzu KOÇ BEBEK

Arzu KOÇ BEBEK

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

### Özet

Epilepsili kadınlarda genel popülasyona göre reproduktif endokrin hastalıklar daha sık görülmektedir. Bu bozukluklar içinde polikistik over sendromu ya da sendromun komponentlerinden oligo-amenore, hiperandrojenemi ve overlerde polikistik değişiklikler, hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi en sık görülen bozukluklardır. Polikistik over sendromunun etiolojisi kompleks olup, epilepsi hastalığı ve valproat başta olmak üzere uygulanan antiepileptik ilaçlarla ilişkilidir. Özellikle temporolimbik bölgedeki epileptik elektriksel deşarjların hipofizer ve gonadal hormon sekresyonunda değişikliklere yol açtığı ve reproduktif disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçların seks steroidlerinin ve bağlandıkları proteinlerin metabolizmalarını değiştirerek farklı etkileri olabilmekte ve sekonder komplikasyonlara yol açabilmektedir. Özellikle enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçlarla (EİYAEI) seks steroid hormonlarının metabolizmasındaki değişim, enzim indüksiyonu yapmayan ilaçlara göre daha belirgindir. Enzim indüksiyonu yapmayan ilaçlar arasında valproatin direkt olarak ovaryen androjen üretimine veya seks hormonlarının disfonksiyonuna etkisi gösterilmiştir. Yeni antiepileptik ilaçlardan okskarbazepin, lamotrijin ve levetirasetamin reproduktif sistem üzerine belirgin yan etkileri bildirilmemiştir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; polikistik over sendromu; reproduktif endokrin hastalık.

### Summary

Reproductive endocrine disorders are more frequent in woman with epilepsy than in the general population. These disorders include polycystic ovary syndrome (PCOS) and its components, oligo-amenorrhoea, hyperandrogenism, polycystic changes in the ovaries, hypothalamic amenorrhoea, and hyperprolactinemia. The etiology of PCOS is complex and includes epilepsy itself, as well as the administration of antiepileptic drugs (AEDs), especially valproate. It has been proposed that epileptic electrical discharges, particularly in the temporolimbic area, alter the secretion of pituitary and gonadal hormones, thus resulting in reproductive dysfunction. AEDs may have a variety of influences on the metabolism of some sex hormones and their binding proteins that may result in secondary complications. In particular, enzyme-inducing antiepileptic drugs, rather than non-EIAEDs (NEIAEDs), seem to be most clearly linked to an altered metabolism of sex steroid hormones. Among NEIAEDs, the effect of valproate can be seen directly in the ovarian androgen product or an inhibition of sex hormone metabolism. Newer antiepileptic drugs, such as oxcarbazepine, lamotrigine, and levetiracetam, do not have prominent side effects on the reproductive system.

Key words: Epilepsy; polycystic ovary syndrome; reproductive endocrine disorder.

### Giriş

Reproduktif endokrin hastalıklar epilepsili kadınlarda daha fazla görülmektedir.<sup>[1,2]</sup> Polikistik over sendromu (PKOS), sendromun izole komponentleri olan polikistik overler ve hiperandrojenemi, hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi en sık görülen reproduktif hastalıklardır. Hormonal disfonksiyon, epilepsinin kendisine bağlı olabileceği gibi antiepileptik ilaçların yan etkisi olarak da gelişebilir.

Menstrüel siklusun fizyolojisini ve PKOS'nun etiopatogenezi ile kliniğini öğrenmek, epilepsi hastalığının ve antiepileptik ilaçların yol açtığı reproduktif endokrin hastalıkların fizyopatolojisi ve kliniğe yansımalarını anlamayı kolaylaştıracaktır.

### Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Menstrüel siklus, puberteden erişkinliğe geçiş sırasında hipotalamusta; gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls

Geliş (Submitted): 25.12.2017

Kabul (Accepted): 06.02.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Arzu KOÇ BEBEK

e-posta (e-mail): kocarzu@yahoo.com



frekans ve amplitüdünde artma ile tetiklenen ve buna cevap olarak ön hipofizden follikül stimulan hormon (FSH) ile luteinizan hormonun (LH) puls salgılanmasının artması ile devam eden ve artan gonadotropinlerin gonadları uyarması ile oluşan fizyolojik reproduktif bir olaydır. Overlerden salgılanan aktif östrojen formu olan östradiol (E2) ve progesteron (Prg) ise ovulasyon ve fertilizasyonun sağlanmasında en önemli hormonlardır.

Tekrarlayan menstrüel siklusları, Hipotalamo-Pituiter Aks (HPA) ile over arasındaki mesajları taşıyan klasik hormonlar (FSH, LH, E2) ile otokrin parakrin faktörler (inhibin, aktivin, folistatin) idare etmektedir.<sup>[3]</sup>

Normal bir menstrüel siklus için; hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanmalıdır.<sup>[3]</sup> GnRH'ın saatte; 2–5 kez salınımı halinde FSH ve LH normal salgılanır. Salınım düzeyinin artması halinde FSH ve LH artar. Siklusun sonlarına doğru ve menstrüasyon sırasında GnRH salınım düzeyi azalır. Bir önceki siklustan kalan korpus luteumun gerilemesi (korpus albicans) ile östrojen, progesteron ve inhibinin negatif (-) feedback etkisinden kurtulan ön hipofizde bir sonraki siklus için gerekli olan FSH yükselmesi tetiklenir, LH ise düşer.<sup>[4]</sup> Menstrüel siklus gonadlarda oluşan değişiklikler yönünden 3 evreye ayrılır:

**Foliküler evre:** Over follikülleri içindeki oositlerin follikül dışına atılması yani ovulasyona kadar geçen süre, menstrüel siklus içinde 10–14 gün süren bir süreçtir ve folliküler evre olarak adlandırılır.<sup>[5]</sup> Follikül, oositi çevreleyen granüloza ve teka tabakalarından oluşan bir komplekstir. Bu tabakalar üreme fonksiyonu için önemli olan progesterinleri, androjenleri ve östrojenleri üretebilme yeteneğine sahiptir.<sup>[6]</sup>

FSH reseptörleri en fazla granüloza hücre yüzeyinde bulunur. Granüloza hücre tabakası daha çok östrojen sentez edebilme yeteneğindedir. FSH, aromataz enzim sistemi (p450arom) ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünü indükler. Böylece follikül içinde östrojen sentezi artar. preantral follikül oluşur.<sup>[5]</sup>

Burada androjen konsantrasyonu çok önemlidir. Düşük konsantrasyonlarda aromatazasyonu ve dolayısı ile östrojen konsantrasyonunu artırır ancak yüksek miktarda androjen ise aromatazasyonunun sınırlı kapasitesini aşarak follikülü atretik hale getirir.<sup>[7]</sup> Bu hassas denge hiperandrojenemi ve anovulasyonun temel patogenezini oluşturmaktadır.

FSH ve östrojenin sinerjistik etkisi ile follikül içinde kavite oluşarak follikül antral safhaya geçer. Antral follikül, en yüksek granüloza hücre proliferasyonunun olduğu, en yüksek östrojen konsantrasyonunun ve en düşük androjen/östrojen oranının olduğu sağlıklı follikül demektir.

Folikül geliştikçe granüloza hücrelerinin çevresinde teka tabakası oluşmaya başlar. Normalde midsiklusa kadar follikül sıvısında LH bulunmamaktadır ve LH reseptörleri sadece teka hücrelerindedir. LH'a yanıt olarak teka hücrelerine androjen üretilmekte ve bu androjenler granüloza hücrelerinde FSH uyarımlı aromatazasyon ile östrojenlere dönüşebilmektedir.

LH, teka hücresi içine sterediogenin ana substratı olan kolesterol girişini ve kolasterolden sonraki 21 karbonlu pregnenolonun androjene dönüşümündeki hız kısıtlayıcı faktör olan p450c17 aktivitesini kontrol eder. Granüloza hücrelerinde bu enzim bulunmadığından, granüloza hücreleri östrojen üretiminde gerekli olan androjenleri sağlamak için teka hücrelerine bağımlıdır.

**Ovuluar evre:** Follikülün maturasyonunun son evreleri LH tarafından düzenlenir, dominant follikül seçilir. En yüksek miktarda östrojenin hakim olduğu follikül, en başarılı folliküldür ve ovulasyonu hak etmiştir.<sup>[8]</sup> Diğer folliküller artan östrojenin FSH'a (-) feed back etkisi ile atreziye uğrar. LH östrojenin belirli bir seviyeye(en az 200 pg/ml) ulaşması şartı ile baskılanma fazından uyarılmaya geçer. Artan östrojen ovulasyondan 24–36 saat önce en üst düzeye ulaşır ve LH pikinden 10–12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir.

**Luteal evre:** Ovulasyon oluştuktan sonra LH kendi reseptörleri üzerinden granüloza hücrelerinde luteinizasyon ile birlikte progesteron üretimini de başlatmaktadır. Oluşan korpus luteumun yaşam süresi 14 gündür ve bu sürede düşük LH düzeylerine bağlı olarak E2 ve prg üretir. Eğer gebelik oluşmaz ise yani LH benzeri insan koryonik gonadotropini (hCG) oluşmaması durumunda korpus luteum hızla yaşlanır ve korpus albikansa dönüşür.

Korpus luteumun gerilemesi ile dolaşımdaki östrojen, progesteron düşer. GnRH pulse frekans ve amplitüdü artmaya başlar. Endometriumda oluşan proliferatif ve sekretuar aktivite de son bulur, menstrüasyon kanaması gerçekleşir.<sup>[5]</sup>

Normal intermenstrüel ara 28 gündür. Ancak kadınların sadece %25'i bu uzunlukta menstrüel siklusa sahiptir. Yirmi bir–35 gün arası ortalama 40 ml kan kaybının olduğu ve yaklaşık 5 gün süren kanamalar normal sayılmaktadır.

## Menstrüel Siklus Bozuklukları

Menstrüel siklus bozuklukları, organik(ovaryen tümör, endometrial karsinom, polip vs.) veya hipotalamo-pituiter aksın çalışmasını bozan herhangi bir hormonal etki ile intermenstrüel sürenin ve kanama miktarının değişmesi anlamını taşır. Terminolojik olarak şöyle açıklanabilir:<sup>[5]</sup>

- Polimenore: 21 günden daha kısa aralıklarla oluşan kanamalar

- Menoraji: Miktarı fazla (80 ml) ve süresi uzun (7 gün) kanamalar
- Metroraji: Düzensiz kanamalar
- Amenore: Arka arkaya 3 ay ve daha fazla adet görememe
- Primer amenore: 16 yaşına kadar menstrüasyon kanamasının olmaması,
- Sekonder amenore: 3 ay arka arkaya menstrüasyon yokluğu
- Oligomenore: 35 günden uzun aralıklarla oluşan düzensiz kanama

## Amenore ve Oligomenore

Hipotalamo-pitüiter akstaki bozukluğun klinik anlatımıdır ve anovülasyon ile ilişkilidir. Menstrüel siklus fizyolojisinde anlatılan fizyolojik döngünün hipotalamus, hipofiz veya ovaryen basamaklarından birinde ekzojen (ilaç kullanımı, kitle basısı, kanama) ya da endojen (genetik, beslenme, enzim defisiti) sebeplerle fonksiyon bozukluğu gelişmesi anovülasyona sebep olur.

Oligo-amenoreye yol açan en sık sebepler; hipotalamik amenore, hiperprolaktinemi ve polikistik over sendromudur.

## Hipotalamik Amenore

Hipotalamik amenore (hipogonadotropik hipogonadizm) olgularında GnRH'nin pulsatil salınımında bir bozukluk vardır. Tanısı overden ve hipofizden kaynaklanan nedenler dışlandıktan sonra konulabilir.

Genellikle psikolojik baskı altında olan, iş ve okulda stres yaşayan ya da düşük kilolu kadınlar çoğunluğu oluşturur.<sup>[9]</sup>

Hastalar yılda bir kez sella tursikanın görüntülenmesi ve prolaktin ölçümü ile takip edilirler. %83'ü ise psikolojik etken ortadan kaldırılınca ya da uygun kiloya ulaşıncaya kadar adet görebilirler.<sup>[10]</sup> Diğerleri ise GnRH tedavisine yanıt verir. Altı aydan uzun süren amenorede osteoporoz gelişme sıklığı %61 olduğundan; bu hastalara siklik östrojen-progesteron tedavisi ya da düşük doz oral doğum kontrol ilacı, osteoporozu önlemek amacıyla verilmelidir.<sup>[11]</sup> Kemik kaybı riski çok yüksek olan anoreksiya nervosa hastalarda ya da hipopitüitarizm durumlarında testosteron replasman tedavisi kemik yoğunluğunu arttırmak için verilmelidir.

## Hiperprolaktinemi

Amenorenin hipofiz kaynaklı en sık görülen hastalığıdır ve hipotalamo-pitüiter aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur. Normal erişkin popülasyondaki prevalansı %0.4 iken reproduktif fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda %9–17 gibidir. Etiyolojide boş sella sendromu, cinsel ilişki, meme

başı uyarısı, uyku, stres gibi fizyolojik nedenler olabileceği gibi hipotalamus ve hipofizde yer kaplayan tümörler ya da opioid veya dopamin antagonisti gibi ilaçlar yer almaktadır. En sık görülen semptomlar amenore ve galaktoredir. Amenorenin sebebi artan prolaktinin hipotalamusta opioid aktivitesini arttırması ve GnRH atım frekansını azaltarak anovülasyona sebep olmasıdır. Uzun süre tedavi edilmemiş ya da dirençli hastalarda hipogonadizme bağlı olarak kemik kaybı da olabilir.<sup>[12]</sup>

## Polikistik Over Sendromu

İlk olarak 1935'de Stein ve Leventhal anovülasyonla birlikte hirsutizm ve polikistik overlerin görüldüğü bir semptom kompleksi tanımlamışlardır.<sup>[13]</sup> Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda anovülasyon ve androjen fazlalığının en önemli sebebidir.<sup>[14]</sup> Prevalansı %5–12 arasındadır.<sup>[15]</sup>

### Klinik bulgular

**Menstrüel disfonksiyon:** Oligomenore ya da amenore şeklindedir. Çoğunda menarş gecikmiştir.

**Hiperandrojenizm:** %50–90 olguda akne, hirsutizm ve erkek tipi saç dökülmesi gibi klinik bulgular ve/veya serum androjen konsantrasyonlarında artış vardır.

**Polikistik overler:** Tipik polikistik over görüntüsü transvajinal ultrasonografi ile görülür. Ancak bu görüntü birçok normal kadında da görülebildiği için nonspesifiktir.

PKOS, hastalığın patogenezi ve maruz kalınan hormonal disfonksiyonun süresi ile ilişkili olarak infertilite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinoma uzun dönem komplikasyonlar ile birlikte görülür. Bunlar;

**1. Artmış kardiyovasküler hastalık riski:** PKOS'lu hastaların %40–85'i obez ya da fazla kilolu dur. Hem zayıf (%30) hem de obez (%70) PKOS'lu hastada insülin rezistansı vardır. Subklinik aterosklerozis, vasküler disfonksiyon, dislipidemi ve sonuç olarak artan kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski ile birlikte görülür.<sup>[16,17]</sup>

**2. Artmış Tip 2 diabetes mellitus riski:** Özellikle birinci derece akrabalarında DM olan PKOS'lu hastalarda tip 2 DM gelişme riski oldukça yüksektir.<sup>[18]</sup>

**3. Metabolik sendrom:** PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom (santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) prevalansı 2 kat daha yüksektir.<sup>[19,20]</sup>

**4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı:** Nonalkolik steatohepatiti de içeren nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı PKOS'ta artmıştır.<sup>[21]</sup> Hastalık DM ve obezite ile ilişkilidir.

**5. Obstrüktif uyku apne sendromu:** PKOS'ta 'Obstrüktif Uyku Apne Sendromu' oldukça yaygındır. Bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda, tip 2 DM eşlik eden PKOS'lu hastalarda daha sık görülmektedir. Hastalarda gün boyu uyku hali, konsantrasyon bozukluğu olup olmadığı sorgulanmalıdır.<sup>[22]</sup>

**6. Venöz tromboembolizm:** Tedavide oral kontraseptif kullanılan tüm hastalarda özellikle 40 yaş üzerinde venöz tromboemboli gelişme riski oldukça artmıştır.<sup>[23]</sup>

**7. Endometrial kanser riskinde artış:** Epidemiyolojik veriler sınırlı olsa da; PKOS'ta kronik karşılanmayan östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinoma riskinde artış ile beraberdir.<sup>[24]</sup>

**8. Anovulatuvar infertilite:** Oligoanovulasyonlu PKOS'lu hastalarda gebe kalmak zordur ve ovulasyon indüksiyonu gerekebilir.<sup>[25]</sup>

**9. Gebelik komplikasyonlarında artma:** Spontan abortus oranları genel popülasyona göre %20–40 artmıştır.<sup>[26]</sup> 27 çalışmayı içeren 4982 gebeyi kapsayan bir metaanalizde gestasyonel DM, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, pre-eklampsi gelişme riskleri sırasıyla Odds Ratio (OR) 3.4,3.4,2.2 ve 1.9 olarak bulunmuştur.<sup>[27]</sup>

**10. Psikososyal bozukluklar:** Depresyon ve anksiyete daha fazla görülmektedir.<sup>[28]</sup>

## Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanı Kriterleri

Tanı kriteri olarak birçok konsensus oluşturmuş olsa da 2012 National Institute of Health (NIH) çalıştayında Rotterdam<sup>[29]</sup> 2003 kriterlerinin kullanılmasına devam edilmesi kararı verilmiştir.<sup>[30]</sup>

**Rotterdam kriterleri:** Aşağıdaki kriterlerin en az ikisinin varlığı PKOS tanısı için yeterlidir.

- Oligo- ve/veya anovulasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojeneminin belirtileri
- Ultrason ile polikistik overlerin görülmesi

### Rotterdam ultrasonografi kriterleri:

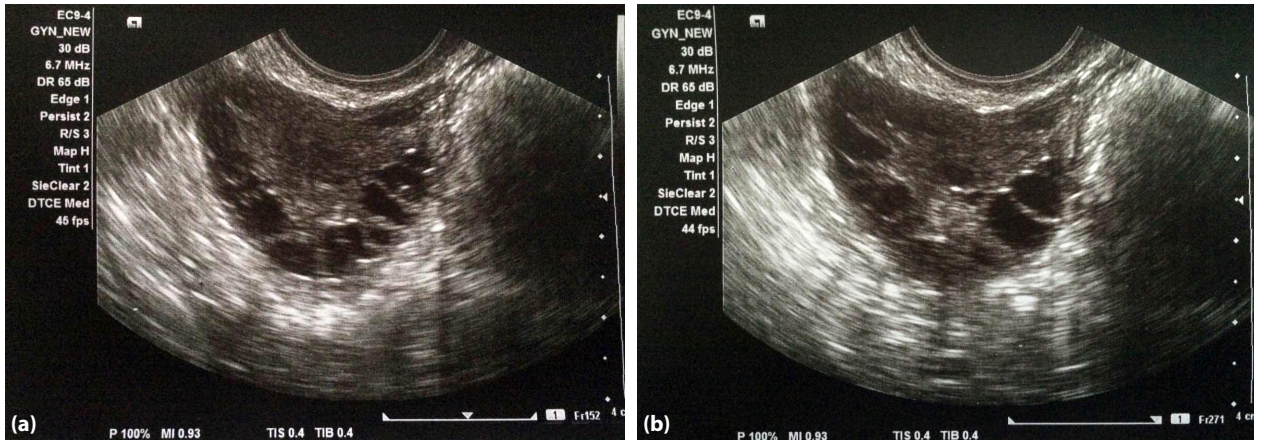
- I- Artmış ovaryen volum (10 ml>)
- II- Her bir over içerisinde çapları 2–9 mm arasında ve 12'den fazla follikül olması (Şekil 1a, b).

### Etiyoloji ve patofizyoloji

Hayatın pubertal evrelerinde yani matür gonadotropin seviyelerinin oluşmaya başladığı sırada ortaya çıkan PKOS; genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen kompleks bir sendromdur. Genetik hastalıklar ya da intrapartum fetal beslenme bozukluğu (konjenital predizpozan faktörler) ile insulin dirençli hiperinsülinizmin ve obezitenin (postnatal provakatif faktörler) birarada olduğu ikili hipotez ve presipitan faktörler öne sürülmektedir.

### I- Konjenital predispozan faktörler

**a) Hereditör (genetik):** PKOS'un intrensek sebebi olan spesifik genleri bulmaya yönelik bir çok çalışma (GWAS: Genom-wide association studies) yapılmaktadır. DENND1A PKOS ile belirgin bağlantılı intronik lokustur.<sup>[31]</sup> Yani PKOS patogenezinde epigenetik gen modifikasyonlarının olduğunu destekleyen bir çok bulgu vardır.<sup>[14]</sup> PKOS'lu annelerin kız çocuklarında yaklaşık %25 sıklıkta PKOS varlığı tek yumurta ikiz eşlerinde %70 oranında görüldüğü otozomal dominant geçiş gösterdiği bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Ayrıca PKOS'lu hastaların kız kardeşlerinin yarısında biyokimyasal olarak hiperandrojenemi bulguları ve birinci derece akrabalarında metabolik sendromun komponentlerinin görüldüğüne dikkat çekilmiştir.<sup>[33]</sup> Adolesan dönemde kızlarında PKOS olan 35 aile ile yapılan bir çalışmada ebeveynlerin %70'inde metabolik sendrom varlığı belirlenmiştir.<sup>[32]</sup> Bu



**Şekil 1.** (a) Sağ overde artmış over volumü ile beraber periferik yerleşimli çok sayıda (15–16 adet) 4–6 mm çapında follikül görülmekte. (b) Sol overde artmış over volumü ile beraber periferik yerleşimli çok sayıda (14–16 adet) 5–6 mm çapında follikül görülmekte.

sebeple ailelere genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir.

**b) Edinilmiş (akkiz):** Maternal ilaç kullanımında ve fetusu etkileyen beslenme bozukluğunda; özellikle intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda ileride PKOS gelişimi sıkır.<sup>[31]</sup>

### II- Postnatal faktörler

**a) İnsüline dirençli hiperinsülinizm:** İnsülin reseptör bozuklukları, jeneralize lipodistrofi gibi hiperinsülinizm yaratan durumlar PKOS ile ilişkilidir.<sup>[34]</sup>

**b) Konjenital ya da edinsel obezite:** Obezite insülin direncinin major sebebidir. İnsülin direnci kompensatuar hiperinsülinemi ve anovulasyona yol açar. Kilo vermek ovulatur sikluslara dönmeyi sağlar.

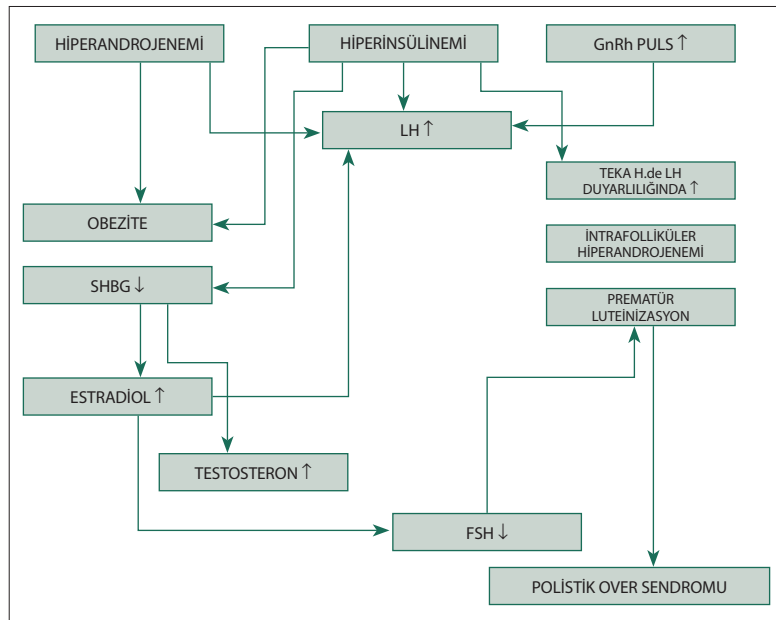
### III- Diğer presipitan faktörler

Konjenital virilizasyon ve bisfenol A gibi endokrinopati yapan kimyasalların PKOS'unu ağırlaştırdığı ya da gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir.<sup>[34]</sup> Özellikle sol unilateral temporal lobdan kaynaklanan epileptik deşarjlar, GnRH regülasyonuna etki ederek LH puls ve frekansını arttırarak ya da anti-epileptik ilaçlardan valproate, gonadal hormon sentezini bozarak PKOS'a yol açmaktadır.<sup>[35,36]</sup>

Patofizyolojiyi özelleştirecek olursak, hastaların %90'ında androjenik fonksiyon bozulmuştur. Olguların yarısında insülin direnci, obezite ve LH yüksekliği görülür. İnsülin direnci

ve hiperinsülinizm ile birlikte ovaryen hiperandrojenizm PKOS patofizyolojisinde ortak paydayı oluştururlar. LH yüksekliği ve obezite ise hiperinsülinizm ve hiperandrojenemiye sekonder olarak ortaya çıkar. LH yüksekliğinin diğer sebebi ise LH puls frekans ve amplitüdünün artmış olmasıdır.<sup>[37]</sup> Hiperinsülinemi serum LH seviyelerini ve teka hücrelerinde LH'ya karşı sensitizasyonu arttırır. Diğer taraftan PKOS'un özgün biyokimyasal defekti olan teka hücresi içinde kolesterolden androstenodion sentezlenme basamağında önemli bir enzim olan Sitokrom P450 (CYP17) aktivitesinin anormal regülasyonu sayesinde overde steroidogenez bozulur. LH'nın uyardığı teka hücreleri sayesinde follikül içinde androjen seviyeleri artar.<sup>[38]</sup> Fazla androjen birçok küçük follikülü stimule eder, folliküllerde prematür lüteinizasyon gerçekleşir. Follikül matürasyonunda arrest ve oligoanovülasyon ortaya çıkar.

Hiperinsülinemi ayrıca karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini de inhibe ederek dolaşımda serbest östradiol ve testosteron seviyesinde artışa yol açmaktadır. Artan androstenodion aynı zamanda periferde östrona dönüşmektedir. Artan östron ve östradiol endometrial ve belki de meme kanseri riskinde artışa yol açmakla birlikte LH artışının da bir diğer sebebidir.<sup>[5]</sup> Dolaşımda artan östron, östradiol ve inhibin FSH düzeylerini de (-) feedback ile azaltır. FSH düzeyleri tam bir süpresyona uğramadığından sürekli olarak yeni follikül büyümesi uyarılmakta fakat folliküller yukarıda anlatılan mekanizma ile arrest olmaktadır. Oligoanovülasyona ve polikistik over oluşumuna hipofizer katkı bu şekilde açıklanmaktadır (Şekil 2).<sup>[5]</sup>



**Şekil 2.** Polikistik over sendromu gelişiminde yer alan hormonal ve metabolik parametrelerin şematik görünümü (FSH: Folikül stimulan hormon; GnRH: Gonodotropin releasing hormon; H: Hücre; LH: Luteinizan hormon; SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin; ↑: Artma; ↓: Azalma).

Antiepileptik ajan olan valproat, moleküler düzeyde, androjen sentezinde anahtar rol oynayan Cyt P450 c17enzimini kodlayan ve steroid sentez geni olan CYP17'nin transkripsiyonunu doğrudan artırır.<sup>[14]</sup> Sonuç olarak hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overler gelişir.<sup>[39,40]</sup>

**Ayırıcı tanı:** Klinik olarak hirsutizm ve oigoanovülasyon ile seyredilen hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Bunlar arasında konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinoma, hipertroidi, overin androjen salgılayan tümörleri, adrenal tümörler özellikle düşünülmalıdır.<sup>[5]</sup>

**Tedavi:** Hastalığın kişiselleştirilmesi, yaşam tarzı düzenlenmesi, düzenli egzersiz, kilo verilmesi, oral kontraseptifler, metformin, flutamid tedavileri tek tek ya da kombine şekilde önerilmektedir.<sup>[41,42]</sup>

## Epilepsi ve Menstrüel Siklus

Reprodüktif endokrin hastalıklar; epilepsili kadınlarda genel popülasyona oranla daha sık görülen komorbid patolojilerdir. Fizyopatolojinin temelinde hipotalamo-pitüiter aks ile amigdalaı da içine alan limbik korteks arasındaki kompleks bağlantıların, epileptik (interiktal) nöbetler sebebi ile etkilenmesi yatmaktadır.<sup>[43]</sup> Etkilenme GnRH pulse frekansın ve amplitüdünün artması, azalması, LH salınımının artması, LH/FSH oranının artması şeklindedir. Hormonal yolağın bozulması nöbet tipine, lokalizasyonuna, sıklığına göre değişik klinik bulgular verebilir.

Özellikle medial temporal lob epilepsilerinde limbik korteksten çıkan uyarılar HPA'ı etkilemekte ve reprodüktif endokrin disfonksiyona neden olmaktadır.<sup>[35]</sup>

Endokrin disfonksiyon; polikistik over sendromu,<sup>[35]</sup> izole polikistik overler,<sup>[36]</sup> hipotalamik amenore<sup>[44]</sup> ya da hiperprolaktinemi<sup>[45]</sup> şeklinde prezente olabilir.

## Frontal Lob Epilepsileri

Frontal lobtan başlayan nöbetlerin temporal loba doğru yayılım gösterdiği durumlarda PRL düzeyinin de arttığı gösterilmiştir.<sup>[46]</sup> Epilepsi nöbetlerinin interiktal fazında bile limbik eferentler HPA'ı etkilemektedir. Hiperprolaktinemi ise klinik olarak amenoreye yol açmaktadır.

Sol temporal lob kaynaklı epileptik deşarjlar hipotalamusun GnRh salgılayan hücrelerin bulunduğu arkuat nükleusu etkileyerek GnRH'nin pulsatil salınımının sıklığında ve amplitüdünde artışa yol açabilirler. Artan atım ve frekans, hipofizde LH salınımında artmaya, artan LH overde androjen seviyesinin artmasına ve hirsutizme yol açar. Andojenler periferde östron ve östradiol dönüşür. Artan östron ve östradiol hipofizde FSH'ı baskılayarak yetersiz follikül gelişimi ile anovu-

lasyona, oligo-amenoreye, infertiliteye yol açar. Sonuç olarak PKOS tablosu gelişir.<sup>[36]</sup>

Sağ temporal bölgeden kaynaklanan nöbetler ise GnRH puls atım ve frekansını azaltarak LH ve FSH düzeylerinin düşmesine ve hipotalamik amenoreye yol açar.<sup>[44,47]</sup>

Yapılan diğer çalışmalar laterizasyonunun önemini vurgulasa da bazı hayvan deneylerinde fark gösterilememiştir.<sup>[48]</sup>

Sonuç olarak nöbet lateralizasyonu ve klinik bulgular arasında kesin bir ilişki ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Nöbet Sıklığı ve Menstrüel Siklus

Artmış nöbet sıklığı ile menstrüel düzensizlik arasında pozitif korelasyon vardır. Murialdo ve ark.nın<sup>[49]</sup> 2009'da yaptığı bir çalışmada antiepileptik tedavi alan parsiyel epilepsili kadınlarda östradiol, serbest östradiol ve progesteron seviyelerinin ve SHBG'nin arttığını saptamışlardır.

## Nöbet Tipi ve Menstrüel Siklus

Yapılan deneysel ve hayvan çalışmalarında epilepsili hastalarda, özellikle temporolimbik orjinli olanlarda jeneralize epilepsili hastalardan daha sık endokrin bozukluk varlığı bildirilmiştir.<sup>[43,50]</sup>

Herzog ve arkadaşlarının 1986'da yaptıkları çalışmada; 50 temporolimbik epilepsili hastanın 28'inde düzensiz menstrüel sikluslar, 28 hastanın 10'unda PKOS, 6'sında HA, 2'sinde prematür menopoz, birinde hiperprolaktinemi saptamışlar ve bu hastaların hepsinde gelişen endokrin bozukluğun AEI'lar nedeni ile değil epilepsinin kendisine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>[44]</sup> Bu görüş daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>[51]</sup>

Aksi olarak, idiyopatik/genetik jeneralize epilepsili hastalarda hiperandrojenemi, PKOS gibi disfonksiyonel tablonun parsiyel epilepsilerden daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar da vardır.<sup>[52,53]</sup> Sonuçta fokal ve jeneralize nöbetler ile reprodüktif bozukluk arasında henüz kesin bir ilişki yoktur.

## Antiepileptik İlaçlar ve Menstrüel Siklus

Epilepsi hastalarında reprodüktif endokrin hastalıkların prevalansının yüksek olmasına rağmen ek olarak antiepileptik ilaç (AEI) tedavisine bağlı hormon bozukluğu ve siklus düzensizlikleri görülebilir.<sup>[54,55]</sup>

Antiepileptik ilaçlar seks hormonlarının ya da kanda bağlı oldukları proteinlerin metabolizmasını değiştirerek sekonder komplikasyonlara neden olurlar.<sup>[1]</sup> Bu etki özellikle fen-

barbital (FB), fenitoin (FT) ve karbamazepin (KBZ) gibi enzim induksiyonu yapan AEİ'lerle enzim induksiyonu yapmayan ilaçlardan (NEİAEİ) daha fazladır.<sup>[56-58]</sup>

### Enzim İndüksiyonu Yapan Antiepileptik İlaçlar (EİAEİ)

Sitokrom P450 enzim induksiyonu yaparak ve SHBG düzeyini artırarak östradiol ve testosteron (T) gibi biyolojik aktif seks hormonlarının etkisini azaltırlar.<sup>[1,57,58]</sup>

Serum östradiol düzeyleri ve serbest östrojen indeksi, ileri yaşlarda ve uzun süre kombine EİAEİ ile tedavi edilen hastalarda, NEİAEİ kullanan ya da EİAEİ monoterapisi uygulanan hastalardan daha düşük bulunmuştur.<sup>[59]</sup> En fazla çalışılan ilaç karbamazepin başta olmak üzere EİAEİ'lar arasında yapılan çalışmalarda 5 yıllık CBZ kullanımı sonunda özellikle E2 azalması, SHBG artması görülürken T ve dehidroepiandrostenon (DHEA) seviyelerinde de anlamlı derecede azalma saptanmıştır.<sup>[60]</sup> Artan SHBG ve azalan serbest östradiol hipofizde feed-back regülasyonunu bozarak oligo-anovulasyon ve düzensiz kanamaya yol açar.

2007'de Lossius ve ark.nın<sup>[61]</sup> yaptığı çift-kör, randomize kontrollü bir çalışmada karbamazepin kesildikten sonra SHBG düzeylerinin azaldığı ve serum T ve serbest androjen indeksinin ve E2/SHBG oranının arttığı izlenmiştir.

Tedavi KBZ'ye göre daha az hepatik induksiyon yapan Oks-karbamazepin ile değiştirildiğinde serum T düzeylerinde artma gözlenmiştir.<sup>[60]</sup>

### Enzim İndüksiyonu Yapmayan Antiepileptik İlaçlar (NEİAEİ)

Enzim induksiyonu yapmayan ilaçlar arasında en sık Valproat (VPA), reproduktif endokrin sistemde değişikliğe yol açar. Bu değişiklikler; overlerde polikistik değişiklikler, T ve androstenodion (A)'unun serum konsantrasyonunda artma, LH seviyesinde ve LH/FSH oranında artma ve amenoredir.<sup>[40,62]</sup> Bu anormallikler VPA tedavisi sırasında hızlı kilo artışı olanlarda, monoterapiye 20 yaşından önce başlayanlarda daha yaygındır.

Valproat tedavisi alan hastalarda ovaryen disfonksiyonun gelişip gelişmeyeceğinin önceden tahmin edilmesi imkansızdır.<sup>[63]</sup> Ancak Morrell ve ark.nın<sup>[52]</sup> 2002'de 94 VPA tedavisi alan hastada yaptıkları çalışmada idiopatik jeneralize epilepsisi olan hastalarda PKOS, anovuluar sikluslar BMI'de artma ve hiperandrojenizmin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Neys ki bu endokrin bozukluklar geri dönüşümlüdür. Tedavi kesildikten sonra klinik ve biyokimyasal değişiklikler normale döner.<sup>[64]</sup>

### Etki Mekanizması

VPA kullanımına bağlı hiperandrojenemi ve ilişkili reproduktif bozuklukların oluşum mekanizması açık değildir. Direkt ovaryen androjen üretimine etki edebilir ya da seks hormon metabolizmasını inhibe ederek serum androjen düzeylerini arttırabileceği düşünülmektedir.<sup>[65]</sup>

Ovaryen androjen sentezinde anahtar rol oynayan Cyt P450 c17enzimini kodlayan ve steroid sentez geni olan CYP17'nin transkripsiyonunu direkt olarak arttırır.<sup>[14]</sup> Ek olarak VPA ve lamotrijin (LTG) sadece FSH ile uyarılmış insan folliküllerinde, androjenlerden östrojen sentez basamağında (aromatizasyon) rol oynayan p450 aromataz enzimini kodlayan CYP19'un aktivitesini de azaltarak hiperandrojenemi, anovulasyon, polikistik over gelişimine yol açar.<sup>[66]</sup> VPA ve LTG karşılaştırıldığı 447 hastayı içeren (VPA n=225, LTG n=222) 3 yıl süren prospektif bir çalışmada, PKOS gelişimi VPA'te %9, LTG'de %2 bulunmuş, hiperandrojenemi ise 26 yaş altında tedaviye başlanan grupta daha fazla saptanmıştır.<sup>[67]</sup>

VPA ayrıca hipotalamusa etki ederek iştah artışı ve kilo alımını arttırdığı için insülin direnci hiperinsülinemi, hiperandrojenemi de yapar. Hipotalamusta GnRH pulsatilitesini bozarak uygunsuz LH sekresyonuna sebep olur. FSH salınımı ve östrojen sentezini azaltır, testosteron düzeylerini arttırır.<sup>[68]</sup>

Son mekanizma olarak VPA'nın androjen ve progesteron reseptör blokajı yaptığını ancak östrojen reseptörlerini etkilemediğini, antiprogestin etkisinin de valproat kullanan kadınlarda infertilite ve amenoreye sebep olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[69,70]</sup>

### Aromatizasyonu İnhibe Eden Antiepileptikler

VPA, PB, DHT, OXC ve LTG'nin yukarıda bahsedildiği gibi androjenden östrojen sentezinde görev alan p450 aromataz enzimini kodlayan CYP19'un aktivitesini azaltarak hiperandrojenemiye neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[66,71]</sup> Karbamazepinde böyle bir etki gösterilmemiştir.

### Yeni Anti Epileptik İlaçlar

Yeni antiepileptik ilaçların reproduktif sisteme etkisini gösteren çok fazla sayıda çalışma yoktur.

Levetirasetamin hayvanlarda ve prepubertal çocuklarda yapılan çalışmalarda reproduktif endokrin hormon düzeylerinde değişiklik yapmadığı bulunmuştur.<sup>[62,72]</sup> Oks-karbamazepin ile endokrinopati bildirilmediği ve güvenli olduğu lamotrijin ile endokrinopati insidansının düşük olduğu yönünde çalışmalar bildirilmiştir.<sup>[57,73]</sup>

## Kaynaklar

- Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Taubøll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(2):121–5. [CrossRef]
- Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15(1):73–7. [CrossRef]
- Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent Prog Horm Res* 1991;47:155–87. [CrossRef]
- McCartney CR, Gingrich MB, Hu Y, Evans WS, Marshall JC. Hypothalamic regulation of cyclic ovulation: evidence that the increase in gonadotropin-releasing hormone pulse frequency during the follicular phase reflects the gradual loss of the restraining effects of progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2194–200. [CrossRef]
- Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Van Deerlin PG, Cekleniak N, Coutifaris C, Boyd J, Strauss JF 3rd. Evidence for the oligoclonal origin of the granulosa cell population of the mature human follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):3019–24. [CrossRef]
- Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6(3):371–99. [CrossRef]
- Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1983;39:1–73. [CrossRef]
- Berga SL. Behaviorally induced reproductive compromise in women and men. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15(1):47–53.
- Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2001;16(10):2198–205. [CrossRef]
- Welt CK. Regulation and function of inhibins in the normal menstrual cycle. *Semin Reprod Med* 2004;22(3):187–93. [CrossRef]
- Şatıroğlu H, Berker B. Hiperprolaktinemi ve Galaktore. In: Bektaş MS, editor. *Jinekoloji Üreme Endokrinolojisi İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Ankara: Medical Network; 2006. p. 840–60.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181–191.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016;37(5):467–520. [CrossRef]
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31(12):2841–2855. [CrossRef]
- Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012;33(5):812–41. [CrossRef]
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1357–63. [CrossRef]
- Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):E447–52. [CrossRef]
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). NHANES 1999-2000. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=1999>. Accessed Mar 13, 2018.
- Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(5):1812–6. [CrossRef]
- Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(2):494–7. [CrossRef]
- Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):517–20. [CrossRef]
- Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73(5):469–87. [CrossRef]
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361(9371):1810–2.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17(11):2858–64.
- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001;16(12):2606–9. [CrossRef]
- Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56. [CrossRef]
- Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;22(8):2279–86. [CrossRef]
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41–7. [CrossRef]
- National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3-5, 2012. Available at: <https://prevention.nih.gov/programs-events/pathways-to-prevention/workshops/pcos>. Accessed Mar 13, 2018.



31. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(15):E1519–27. [CrossRef]
32. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1275–83. [CrossRef]
33. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):14956–60.
34. Hewlett M, Chow E, Aschengrau A, Mahalingaiah S. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci* 2016 Jun 23 [Epub ahead of print], pii: 1933719116654992.
35. Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001;57(11):2133–5. [CrossRef]
36. Rauchenzauner M, Roscia S, Prieschl M, Wildt L, Haberlandt E, Baumann M, et al. Reproductive endocrine health in pubertal females with epilepsy on antiepileptic drugs: time to screen? *Neuropediatrics* 2014;45(4):226–33. [CrossRef]
37. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2248–56. [CrossRef]
38. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999;13(6):946–57. [CrossRef]
39. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145(2):799–808. [CrossRef]
40. Isojärvi 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(19):1383–8.
41. Wołczyński S, Zgliczyński W. Abnormalities of the menstrual cycle. In: *Large Interna – Endocrinology*. 2nd. Warsaw Poland: Medical Tribune; 2012. p. 561–67.
42. Vinaixa M, Rodriguez MA, Samino S, Díaz M, Beltran A, Mallol R, et al. Metabolomics reveals reduction of metabolic oxidation in women with polycystic ovary syndrome after pioglitazone-flutamide-metformin polytherapy. *PLoS One* 2011;6(12):e29052.
43. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54(5):625–37. [CrossRef]
44. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43(4):347–50.
45. Bauer J, Cooper-Mahkorn D. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: menstrual cycle abnormalities, fertility, and polycystic ovary syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:135–55.
46. Bauer J, Burr W, Elger CE. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1998;5(1):83–8. [CrossRef]
47. 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]
48. Hum KM, Megna S, Burnham WM. Lack of laterality in the effects of right and left amygdala kindling on weight gain in female rats. *Epilepsy Res* 2009;87(1):40–6. [CrossRef]
49. Murialdo G, Magri F, Tamagno G, Ameri P, Camera A, Colnaghi S, et al. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy. *Epilepsia* 2009;50(8):1920–6.
50. Edwards HE, Burnham WM, Ng MM, Asa S, MacLusky NJ. Limbic seizures alter reproductive function in the female rat. *Epilepsia* 1999;40(10):1370–7. [CrossRef]
51. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2950–6. [CrossRef]
52. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–11. [CrossRef]
53. 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]
54. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008;17(2):111–9. [CrossRef]
55. Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res* 2009;71(3):125–31. [CrossRef]
56. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–11. [CrossRef]
57. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005;19(3):207–23. [CrossRef]
58. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008;17(2):101–10.
59. Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Chytiris S, Casu M, et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 1:28–32. [CrossRef]
60. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia* 1995;36(7):676–81. [CrossRef]
61. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Mørkrød L, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy—a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007;48(10):1875–82. [CrossRef]

62. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children—results from a pilot study. *Epilepsy Res* 2010;88(2-3):264–8.
63. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011;52(2):199–211.
64. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä IY, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004;62(3):445–50. [\[CrossRef\]](#)
65. Verrotti A, Ciampani M, Pomilio M, Latini G, Chiarelli F. Endocrine abnormalities induced by antiepileptic drugs. *Curr Pediatr Rev* 2006;2:85–92. [\[CrossRef\]](#)
66. Taubøll E, Gregoraszcuk EL, Wojtowicz AK, Milewicz T. Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2009;50(8):1868–74. [\[CrossRef\]](#)
67. 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. [\[CrossRef\]](#)
68. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994;44(2):306–10.
69. Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM, O'Malley BW. Reproductive phenotypes of the progesterone receptor null mutant mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;56(1-6 Spec No):67–77.
70. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001;42(8):1002–6.
71. Jacobsen NW, Halling-Sørensen B, Birkved FK. Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro* 2008;22(1):146–53. [\[CrossRef\]](#)
72. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav* 2009;16(2):281–7. [\[CrossRef\]](#)
73. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444–50. [\[CrossRef\]](#)