

EPİLEPSİ, VALPROAT TEDAVİSİ VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Nilgün CENGİZ*, Filiz F. YANIK**, Taner ÖZBENLİ*, Ahmet YILMAZ*, Devrim ALTINTAŞ***,
Musa K. ONAR*

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Objektif: Valproat (VPA) tedavisi alan epileptik olgularda polikistik over sendromuna (PKOS) ilişkin bulguları araştırmak.

Planlama: Kesitsel klinik çalışma.

Ortam: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi.

Hastalar: Epilepsi tedavisine yönelik olarak VPA kullanan 16 kadın hasta.

Girişim: Reprodüktif öykü, boy ve ağırlık ölçümü, hormon analizi, pelvik ultrasonografi.

Değerlendirme parametreleri: Menstrual düzen, vücut kütle indeksi (VKİ), erken folliküler faz serum total testosteron düzeyi ve LH/FSH oranı, açlık insülin düzeyi, ultrasonografide polikistik over (PKO) görünümü.

Sonuç: Onüç hasta jeneralize tonik-klonik nöbet (% 81,2), 3 hasta ise fokal nöbet (% 18,8) nedeniyle VPA kullanıyordu. İlaç kullanım süreleri ortalama 4,9±2,9 (2-13) yıl idi. Hastaların %37,5'inde oligomenore tarzında adet düzensizliği mevcuttu. Grubun ortalama VKİ 22,4±3,0 (17,4-27,3) kg/m² idi. LH/FSH oranları ≥ 2 olan iki hastamız vardı (%12,5); hiperandrojenemi ise %37,5 oranında tespit edildi. İnsülin düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlardaydı. Ultrasonografik olarak PKO görüntüsü %62,5 oranında saptandı. Toplam 16 hastamızın 7'si PKOS olarak teşhis edildi (%43,8). Korelasyon analizinde hastaların VKİ'leri, LH/FSH oranları, total testosteron ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Yorum: Epilepsi – VPA tedavisi – ve PKOS ilişkisi halen tartışmalı bir konudur. Büyük çoğunluğu jeneralize tonik-klonik nöbet nedeniyle takipte olan bizim hasta grubumuzda PKOS tanısı alan olgu oranımız oldukça yüksektir. Bu oranın yüksekliği, epilepsinin yanı sıra VPA kullanımıyla da ilişkili gibi gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: epilepsi, insülin, polikistik over sendromu, testosteron, valproat

SUMMARY

The Parameters Related to Polycystic Ovarian Syndrome in Epileptic Patients Under Valproate Treatment

Objective: To investigate the parameters related to polycystic ovarian syndrome (PCOS) in epileptic patients under valproate (VPA) treatment.

Design: Cross-sectional clinical study.

Setting: Ondokuz Mayıs University Teaching Hospital.

Yazışma adresi: Filiz F. YANIK. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

Tel: (0312) 232 44 00

e-mail: bilginyanik@yahoo.com

Alındığı tarih: 24. 05. 2005, kabul tarihi: 10. 06. 2005

Patients: 16 patients using VPA for epileptic disorders.

Interventions: Reproductive history, measurement of height and weight, hormone analyses, pelvic ultrasonography.

Main outcome measures: Menstrual regularity, body mass index (BMI), early follicular phase serum total testosterone level and LH/FSH ratio, fasting insulin level, polycystic ovaries (PCO's) at ultrasonography.

Results: Thirteen patients used VPA for generalized tonic-clonic seizures (81.2%) and 3 patients for focal seizures (18.8%). Mean duration of treatment was 4.9 ± 2.9 (2-13) years. 37.5% of the patients had irregular menses in the pattern of oligomenorrhea. Mean BMI was 22.4 ± 3.0 (17.4-27.3) kg/m² in the group. Only 2 patients had an LH/FSH ratio of ≥ 2 (12.5%), and hyperandrogenemia was detected at a ratio of 37.5%. Insulin levels of all the patients were within the normal range. PCO's were observed at ultrasonography at a ratio of 62.5%. Seven out of our 16 patients were diagnosed as PCOS (43.8%). Correlation analyses didn't reveal any significant relation between the BMI, LH/FSH ratios, total testosterone and insulin levels of the patients ($p > 0,05$).

Conclusions: The relationship of epilepsy – VPA treatment – and PCOS is a controversial issue. PCOS is diagnosed at quite a high ratio in our patient group, which mostly consisted of the ones with generalized tonic-clonic seizures. Besides the epileptic disorder itself, this high ratio appears to be related to the VPA treatment as well.

Key words: epilepsy, insulin, polycystic ovarian syndrome, testosterone, valproate

GİRİŞ

Genellikle kronik gidişli bir sinir sistemi hastalığı olan epilepsinin kadındaki sorunları erkek hastalardan daha karışıktır. Kadındaki cinsel gelişme ve özellikleri epilepsiyi etkilediği gibi, epilepsi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar da kadının bu özelliklerine yansımaktadır. Epileptik kadın hastalarda hipotalamik, hipofizer ve gonadal hormonlarında anormallik görülme olasılığı daha yüksektir. Hipotalamus-hipofiz ekseninden gelen uyarılardaki değişiklik ve antiepileptik ilaçlar (AEİ) overlerdeki steroid sentezini etkileyebilmektedir⁽¹⁾. Özellikle valproat (valproik asit - VPA) kullanan epilepsili kadın hastalarda kilo artışı, hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi gibi bulgularla seyreden polikistik over sendromu (PKOS) benzeri bir tablo ortaya çıkabildiği bildirilmiştir^(2,3).

PKOS, bilindiği gibi, anovuluar infertilite ve hirsutismusun en sık nedenidir. Genetik, metabolik ve nöroendokrin birçok faktörün etkileşimi sonucu gelişebilen bu durum, *oligo/anovulasyon, *hiperandrojeneminin klinik/biyokimyasal bulguları veya *ultrasonografide tek / her iki overin polikistik olarak görülmesi kriterlerinden herhangi ikisinin mevcut olması halinde teşhis edilmektedir^(4,5).

Bu çalışmayı planlarken bizim amacımız da antiepileptik ajan olarak VPA kullanan üreme çağındaki kadın hastalarımızı polikistik over sendromunun bazı laboratuvar ve ultrasonografik bulguları açısından değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında takip edilmekte olan, antiepileptik ajan olarak yalnızca VPA tedavisi alan ve çalışma için rıza gösteren 16 hasta dahil edildi. Ocak 2000 – Mart 2005 tarihleri arasında poliklinik kontrolleri için başvuran bu olguların nörolojik hastalıklarına yönelik öyküleri alınarak aynı zamanda adet düzenleri sorgulandı. 21- 35 günde bir adet gören ve kanaması 2-7 gün süren olgularda sikluslar düzenli kabul edildi; bunun haricindeki kanama paternleri düzensiz olarak değerlendirildi. Siklus süresinin 21 günden az olması polimenore, 35 günden fazla olması ise oligomenore olarak tanımlandı. Hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı; buna göre zayıf ($VKİ < 18,5$ kg/m²), normal kilolu ($VKİ = 18,5-24,9$ kg/m²), kilolu ($VKİ = 25-29,9$ kg/m²) ve obes ($VKİ \geq 30$ kg/m²) olarak gruplandırma yapıldı. Hastalardan adetlerinin 2-4. günlerinde hastaneye tekrar başvurmaları istendi ve erken foliküler fazda serum luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), total testosteron ve açlık insülin düzeylerine bakıldı. Siklusun bu fazında serum LH ve FSH düzeyleri için belirlenen normal değerler sırasıyla 2,4–12,6 IU/L ve 3,5–12,5 IU/L idi. LH/FSH oranının ≥ 2 olması normalden yüksek olarak kabul edildi. Total testosteron ve açlık insülin düzeyleri için belirlenen normal değerler ise sırasıyla 6-82 ng/dL ve 6-27 μ IU/mL idi. Tüm olgularda, yine erken foliküler fazda,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında transabdominal veya transvajinal pelvik ultrasonografi yapılarak overler değerlendirildi. Over içerisinde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla folikül izlenmesi polikistik görünüm olarak kabul edildi (polikistik over - PKO). Oligo veya anovulasyona işaret edecek şekilde oligomenore ya da amenore; yüksek serum testosteron düzeyleri; bir veya her iki overde birden polikistik görünüm kriterlerinden ikisinin bulunması durumunda olgular PKOS olarak tanımlandı. Korelasyon analizi yapılarak hastalarda VPA tedavi süresi, VKİ, LH/FSH oranları, total testosteron ve insülin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen 16 hastanın yaş ortalamaları $22,4 \pm 4,0$ olup, 18 ile 33 arasında değişmekteydi. Bunlardan 5'i evliydi ve evli olanlardan da 3'ü gebe kalıp doğum yapmıştı; diğer ikisi ise henüz gebelik düşünmüyordu. Onüç hasta subkortikal alanlardan kaynaklanan jeneralize tonik-klonik nöbet (% 81,2), 3 hasta ise fokal nöbet (% 18,8) nedeniyle takipteydi. Fokal nöbet geçiren az sayıdaki hastamızda interiktal EEG'de deşarjların kaynaklandığı sabit bir odak saptanmamıştı. VPA yalnızca bir olguda 600 mg/gün dozunda verilmekte olup, diğer bütün olgularda 1000 mg/gün şeklinde kullanılmaktaydı. Hastaların VPA kullanım süreleri ise ortalama $4,9 \pm 2,9$ yıldır ve 2 ile 13 yıl arasında değişmekteydi.

Altı hastamızda oligomenore tarzında menstruel siklus düzensizliği vardı (% 37,5). Diğer olgularda sikluslar düzenli idi (% 62,5). VKİ'leri hesaplanarak not edilmiş olan 15 hastadan 2'si zayıf (% 13,3), 9'u normal kilolu (% 60), 4'ü ise kilolu (% 26,7) olarak gruplandırıldı. Bu olguların ortalama VKİ'leri $22,4 \pm 3,0$ kg/m² olup, 17,4 ile 27,3 kg/m² arasında değişiyordu. Foliküler faz LH değerleri yüksek olan 2 hastamız mevcuttu ve bunların aynı zamanda LH/FSH oranları da yüksekti (her iki olguda da LH/FSH=3,3). Onbeş hastamızda ortalama total testosteron düzeyleri $65,3 \pm 46,9$ ng/dL olup, 20 ile 171 ng/dL arasında değişmekteydi. Bunlardan 5'inde total testosteron düzeyleri normalin üzerindeydi. Bir hastamızda ise total yerine serbest testosteron düzeyine bakılmıştı ve bu da normalin üzerindeydi ($3,51$ pg/mL; normali, $0,29-3,18$ pg/mL). Dolayısıyla serum androjen düzeyleri yüksek olan toplam 6 olgu mevcuttu (%37,5). Açlık serum insülin düzeyleri tüm olgularda bakılmıştı. Ortalama insülin düzeyi $10,0 \pm 5,7$ μ IU/mL idi ve 2,0 ile 19,3 μ IU/mL arasında değişmekteydi. On hastada pelvik ultrasonografide PKO saptandı (%62,5). Bu görüntü 4 hastada bilateral, 6 hastada ise unilateraldi. Bilateral veya unilateral PKO görüntüsü olan olgulardan dördünde adet düzensizliği vardı (2, 3, 14 ve 16 no'lu olgular). Bilateral PKO görüntüsü olan 4 hastada (3, 4, 7 ve 14 no'lu olgular) ve unilateral PKO görüntüsü olan 2 hastada (2 ve 5 no'lu olgular) testosteron düzeyleri yüksekti. Dolayısıyla, hiperandrojenemi ve bir ya da iki overin polikistik görünümü kriterlerini karşıladığı için PKOS olarak

Tablo 1: Valproat tedavisi alan epileptik hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri

HASTA	Yaş	Evli/ Bekar	P	Nörolojik Hastalık	Tx Süresi (yıl)	İlaç Dozu (mg/gün)	w/h (kg/cm)	MD	LH/FSH (IU/L)	Total Tt (ng/dL)	PKO RO/LO	İnsülin (μ IU/mL)
(1) SÇ	20	B	-	JTKN	2	1000	50/156	R	6,1/5,2	20,0	-/-	16,9
(2) KK	33	E	2	FN	2	1000	70/160	İR	7,5/4,6	108,0	+/-	18,9
(3) DY	21	B	-	JTKN	7	1000	52/160	İR	3,5/6,1	125,0	+/+	8,9
(4) AC	21	B	-	JTKN	4	1000	72/172	R	3,6/2,4	171,0	+/+	14,9
(5) NÖ	22	B	-	JTKN	4	1000	60/158	R	5,8/4,5	101,0	+/-	6,9
(6) HY	24	E	0	JTKN	5	600	57/160	R	4,0/5,7	20,0	-/+	7,3
(7) TA	18	B	-	JTKN	3	1000	47/164	R	6,0/5,6	89,0	+/+	14,0
(8) NT	30	E	0	FN	3	1000	56/162	İR	9,6/8,8	21,0	-/-	4,2
(9) FA	20	B	-	JTKN	13	1000	45/?	R	5,0/5,9	62,4	+/-	3,7
(10) SA	23	B	-	JTKN	5	1000	60/165	R	?	48,0	+/-	8,4
(11) BG	18	B	-	JTKN	3	1000	65/160	R	4,9/8,9	41,0	-/-	3,3
(12) HO	23	E	2	FN	9	1000	49/168	R	5,4/7,0	20,0	-/-	8,3
(13) NO	23	E	2	JTKN	5	1000	70/165	R	13,3/4,0	?	-/-	8,6
(14) TÇ	21	B	-	JTKN	3	1000	60/165	İR	3,0/2,1	3,5 (S)	+/+	14,7
(15) EA	22	B	-	JTKN	7	1000	50/160	İR	11,0/8,7	58,0	-/-	2,0
(16) SK	19	B	-	JTKN	4	1000	75/170	İR	15,3/4,6	30,0	-/+	19,3

P, parite; Tx Süresi, tedavi süresi; w/h, ağırlık/boy; MD, menstrual düzen; Total Tt, total testosteron; PKO, polikistik over; RO, sağ over; LO, sol over; E, evli; B, bekar; JTKN, jeneralize tonik-klonik nöbet; FN, fokal nöbet; R, regüler; İR, irregüler

kabul edilebilecek 6 olgumuz mevcuttu. Bir olgumuzda da serum testosteron düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen, hem oligo-ovulasyonun klinik bulgusu olarak oligomenore hem de ultrasonografide polikistik over görünümü bulunmasından dolayı PKOS olarak kabul edildi (16 no'lu olgu). Böylece toplam 16 hastamızın 7'sinde (%43,8) PKOS saptanmış oldu. (Tablo I) Korelasyon analizinde olguların VKİ, LH/FSH oranları, total testosteron ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$). VPA kullanım süresi ile insülin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($r=0,514$, $p<0,05$). Ancak, VPA kullanım süresi ile diğer üç parametre arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Epileptik kadın hastalarda üreme fonksiyonu bozukluğu ve endokrin fonksiyonlarda aksama önemli ve tartışmalı bir konudur. İnfertilite ve PKOS'nun epileptik kadın hastalarda sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır⁽⁶⁾. Bu hastaların üçte biri ya da daha fazlasında anovulatuvar menstrüel siklusları ve polikistik overleri içeren anormal over fonksiyonunun varlığı gösterilmiştir^(7,8). Epilepsinin üreme fonksiyonları ve PKOS oluşumu üzerine etkisinin nöbetler ve/veya AEİ kullanımı ile olabileceği öne sürülmüştür⁽⁹⁾. Bu faktörler hipotalamus-hipofiz ekseninden gelen uyarılardaki bozukluk nedeniyle indirek ya da direk olarak overlerdeki steroidogenezi etkileyebilmektedir^(10,11). Nöbetler sırasında LH ve FSH düzeylerinde akut artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁽¹²⁾.

PKOS'nun üreme çağındaki genel kadın popülasyondaki prevalansı %4-7 olarak bildirilse de %11'e kadar çıkabilmektedir^(13,14). Epileptik kadınlarda prevalansın daha yüksek olduğu ve %10,5 ile %26 arasında değişebildiği dikkati çekmektedir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Temporal lob epilepsisi olanlarda %20, primer jeneralize nöbet geçirenlerde ise %15 oranında PKOS bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Temporal lob epilepsili hastalarda nöbet arası dönemlerdeki interiktal deşarjlar hipokampus ve amigdalanın hipofizle olan sıkı bağlantısı nedeniyle hormonal değişikliklere yol açmaktadır^(6,7). Amigdaladan hipokampusa yayılan epileptik deşarjların gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını etkilediği gösterilmiştir. Limbik sistemden kaynaklı bu interiktal deşarjlar GnRH pals-frekansında artışa,

dolayısıyla LH sekresyonunda FSH'dan daha fazla artışa yol açar ve LH/FSH oranını yükseltir. Bunun sonucunda folikülde matürasyon olmadan steroid sentezi indüklenir ve hiperandrojenizm ortaya çıkar. Matür olmayan folikülde aromataz aktivitesi yetersiz olduğundan androjenlerin estrogenlere dönüşümü yetersiz kalır⁽¹⁸⁾. Sol temporal lobdan kaynaklanan deşarjların sağdan kaynaklanana oranla LH pals-frekansında daha fazla artışa yol açtığı, dolayısıyla sol temporal lob epilepsili hastalarda PKOS sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. LH pals-frekansında artış, jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda da gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Herzog ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antiepileptik tedavi alan ve almayan temporal lob epilepsili olguları karşılaştırmışlar; tedavi alanların %13'ünde, almayanların ise %30'unda PKO ve/veya hiperandrojenizm saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak temporal lob kaynaklı deşarjları olan hastalarda antiepileptik tedaviden ziyade epilepsinin PKOS gelişmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir⁽⁶⁾. Yine aynı şekilde Bilo ve arkadaşları da primer jeneralize epilepsisi olan olgularında tespit ettikleri PKOS'nun epilepsinin kendisine bağlı olarak geliştiğini bildirmişlerdir⁽⁸⁾.

Büyük çoğunluğu jeneralize tonik-klonik nöbet (%81,2), diğerleri ise- interiktal EEG'de deşarjların kaynaklandığı sabit bir odak saptanamamakla birlikte - fokal nöbet nedeniyle takipte olan bizim hasta grubumuzda PKOS tanısı alan 7 olgumuz mevcuttur, ki bu oran oldukça yüksektir (%43,8) ve kanımızca literatür bilgileri ışığı altında yalnızca epilepsiye bağlı olarak açıklanamaz. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ajanlar karaciğerde sitokrom p450 bağımlı steroid hormon yıkımını indüklerler ve seks hormon bağlayıcı globulini (SHBG) arttırırlar. Böylece biyoaktif seks hormon konsantrasyonlarını azaltmış olurlar⁽¹⁾. Öte yandan, VPA tedavisi alan epileptik kadın hastalarda yüksek serum testosteron konsantrasyonları, overlerde polikistik değişiklikler, ve adet düzensizlikleri ile karakterize üremeye ilişkin endokrin bozuklukların görüldüğü bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Özellikle tedavi sırasında kilo alımı olan hastalarda bu bulgularla daha sık karşılaşılacağı ileri sürülmüştür⁽¹¹⁾. İlginç olarak antiepileptik ilaçlara maruz kalma süresi ile üremeye ilişkin endokrin bozuklukların gelişmesi arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır⁽¹⁴⁾.

Isojärvi ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınladıkları

çalışmaları 238 epileptik kadın hasta ve 51 kontrol olguyu içermektedir⁽²⁾. Bu çalışma kapsamında, VPA monoterapisi alan 29 hastada oligomenore ve amenore başta olmak üzere menstrual düzensizliklere %45 oranında rastlamışlardır. Yine bu hastalarda %43 oranında polikistik over tespit edildiğini bildirmişlerdir. VPA kullananlarda menstruel düzensizlik ve polikistik over görünümü diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışma grubumuzda menstrual siklus düzensizliği %37,5, PKO görünümü %62,5 oranında mevcuttu. PKO görünümü olmaksızın hiperandrojenemi saptanan olgumuz yoktu. Her ne kadar bu olgu serimizde PKO oranı oldukça yüksek gözükse de, Kuzey Avrupa ülkelerinde (Finlandiya, Norveç ve Hollanda) yapılan çok merkezli bir çalışmada da VPA tedavisi alan epileptik kadın hastalarda PKO ve/veya hiperandrojenizmin %70 gibi yüksek bir oranda izlendiği görülmektedir⁽¹⁹⁾.

Literatürde, VPA kullanan olgularda obesite ve hiperinsülineminin, PKO ve hiperandrojenemi ile olan ilişkisini araştıran yayınlar dikkati çekmektedir. Isojärvi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, karbamazepin kullanan olgularda PKO görünümü ile birlikte hiperandrojenemiye %10 oranında rastlarken, obes ve VPA kullanan hastalarda bu oranı %40, diğer VPA kullanan hastalarda %20 civarında bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. VPA tedavisi alan, polikistik over görünümü ve hiperandrojenemisi olan olgularında insülin düzeylerini daha yüksek olarak tespit etmişlerdir⁽²⁰⁾. Kilo artışının VPA kullanımının bir yan etkisi olduğu bilinmektedir. Kilo artışına bağlı olarak periferik insülin duyarlılığında azalma, hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak tekal androjen üretiminde artış olmaktadır. Dolayısıyla VPA tedavisi alan epileptik hastalarda obesite ve hiperinsülinemi polikistik over gelişimini ve hiperandrojenemiye indükleyen bir mekanizma olabilir⁽²⁰⁾. Gerçi bizim çalışmamızda, belki de olgu sayısının az olmasına bağlı olarak, VKİ, LH/FSH oranları, total testosteron ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$). Isojärvi ve arkadaşları, bir başka çalışmada, VPA tedavisi kesilip lamotrijine geçilen epileptik hastaların 12 ay içinde kilo verdiklerini, ve aynı zamanda insülin ve testosteron düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir⁽²¹⁾.

Diğer anti-epileptik ilaçlardan farklı olarak VPA'nın in vitro ortamda 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz II enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum overlerde steroidogenezi C-19 steroid üretimi yönüne

kaydırabilir ve PKOS'a yol açabilir⁽²²⁾. Bütün bu çalışmalara rağmen epilepsi – VPA tedavisi – ve PKOS ilişkisi halen tartışmalı bir konudur ve literatürde VPA ile PKOS ilişkisinin gösterilemediği yayınlar da mevcuttur^(15,23,24). Onaltı epileptik hastayı içeren bizim olgu grubumuzda PKOS oranının yüksekliği, sanki VPA kullanımı ile ilişkili gibi gözükmektedir. Bu konudaki çalışmaların, olgu sayısı artırılarak kontrol grupları ile karşılaştırmalı olarak yapılması hiç şüphesiz sonuçları daha anlamlı kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Tauböll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: Recommendations for evaluation and management. *J Neurosurg Psychiatry* 2002;73:121-125.
2. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-1388.
3. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145:799-808.
4. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:35-62.
5. The 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). *Human Reproduction* 2004;19:41-47.
6. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-346.
7. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43:1907-1910.
8. Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, Colao AM, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:612-619.
9. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia* 1996;37:833-840.
10. Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol* 1996;39:559-560.
11. Isojärvi JI, Tauböll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy.

- CNS Drugs 2005;19:207-223.
12. Dana-Haeri J, Trimble MR, Oxley J. Prolactin and gonodotrohpin changes following generalized and partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:331-335.
 13. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
 14. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs. A review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:322-334.
 15. Bauer J, Jarre A, Klingmüller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000;41:163-167.
 16. 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;86:2950-2956.
 17. Isojärvi JI. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61(suppl 2):S27-S34.
 18. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, Herzog AG. Altered pulsative secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994;44:306-310.
 19. Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättyä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111:290-296.
 20. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-584.
 21. Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-451.
 22. Fluck CE, Yaworsky DC, Miller WL. Effects of anticonvulsants on human p450c17 (17alpha-hydroxylase/17,20 lyase) and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Epilepsia* 2005;46:444-448.
 23. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:52-58.
 24. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkka E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002;249:835-841.