



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VALPROİK ASİT VE KARBAMAZEPİN KULLANAN
EPİLEPTİK KADIN HASTALARDA POLİKİSTİK OVER
SENDROMU SIKLIĞI, İNSÜLİN DİRENCİ VE
OVARYAN FONKSİYONLAR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVGİ ARIK YÜKSEL

KAYSERİ – 2007



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VALPROİK ASİT VE KARBAMAZEPİN KULLANAN
EPİLEPTİK KADIN HASTALARDA POLİKİSTİK OVER
SENDROMU SIKLIĞI, İNSÜLİN DİRENCİ VE
OVARYAN FONKSİYONLAR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVGİ ARIK YÜKSEL

**Danışman
Prof. Dr. ALİ ÖZDEMİR ERSOY**

KAYSERİ – 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR	I
TABLO LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİLEPSİNİN TANIM VE TARİHÇE	3
EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİ	4
PATOLOJİ	4
EPİLEPSİ NÖBETLERİNİN VE EPİLEPSİ SENDROMLARININ SINIFLANDIRILMASI	6
İDİOPATİK EPİLEPSİLER	9
EPİLEPSİDE TEDAVİ	12
ANTI EPİLEPTİK İLAÇLAR	13
POLİKİSTİK OVER SENDROMU	14
POLİKİSTİK OVER SENDROMU ETYOPATOGENEZ	17
POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METABOLİK, KARDİYOVASKÜLER VE DİĞER KLİNİK BULGULAR	19
ANDROJENLER, BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI	21
EPİLEPSİNİN HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ	22
ANTI EPİLEPTİK İLAÇLARIN HORMONAL ETKİLERİ	23
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	31
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	53
TEZ ONAY SAYFASI	63

KISALTMALAR

17-OHP	: 17(OH) Progesteron
AEİ	: Antiepileptik ilaç
AUC	: Area under the curve
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
E2	: Östradiol
EAA	: Eğrinin altında kalan alan
EEG	: Elektroensefalografi
FSH	: Follikül stimulan hormon
GABA	: Gamaaminobütirik asit
GnRH	: Gonodotropin releasing hormon
IGF-1 ve 2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
İLAE	: International League Against Epilepsy
KBZ	: Karbamazepin
LH	: Luteinizan hormon
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks hormon bağlayan globülin
ST4	: Serbest tiroksin
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VPA	: Valproik asit

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo-1 : ILAE tarafından bildirilen epilepsiler ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (1989).....	7
Tablo-2 : Polikistik over sendromu tanı kriterleri	15
Tablo-3 : Polikistik over sendromunda klinik bulgular ve sıklığı	16
Tablo-4 : Olguların çalışmaya alınma kriterleri.....	25
Tablo-5 : Olgu ve kontrol gruplarının klinik ve bazal hormonal değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo-6 : Olgu gruplarında polikistik over, hirsutizm ve hiperandrojenemi sıklığı	33
Tablo-7 : Olgu ve kontrol gruplarının insülin direnci parametreleri	34
Tablo-8 : Olgu ve kontrol gruplarının buserelin testine cevapları.....	35
Tablo-9 : Valproik asit, karbamazepin ve kontrol gruplarının klinik ve bazal hormonal değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo-10 : Valproik asit, karbamazepin ve kontrol gruplarının insülin direnci parametreleri	37
Tablo-11 : Valproik asit ve karbamazepin ve kontrol gruplarının buserelin testine cevapları	38
Tablo-12 : Polikistik over sendromu olmayıp, valproik asit ve karbamazepin kullanan olguların kontrol grubu ile insülin direnci parametreleri açısından karşılaştırılması	39

ÖZET

Amaç: Reprodüktif endokrin bozukluklar epileptik kadınlarda normal popülasyona göre daha sıktır. Bu bozukluklar epilepsinin kendisine veya kullanılan antiepileptik ilaçlara (AEİ) bağlı olabilir. Polikistik over sendromu (PKOS) premenepozal kadınların %6-8'ini etkiler, bu oran epileptik kadın olgularda yüksek oranlarda bulunmuştur. PKOS bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus prevalansında artışla birlikte birçok endokrin-metabolik sonuçları olan bir bozukluktur. Bu çalışmada, valproik asit (VPA) ve karbamazepin (KBZ) kullanan reprodüktif yaştaki epileptik kadın olgularda ovaryan fonksiyonlar, hipofiz hormonları, metabolik parametreler araştırıldı. Ayrıca olgu grubunda bu ilaçların ovaryan morfolojisi üzerine etkileri ve PKOS sıklığı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya idiopatik ve kriptojenik epilepsi tanısı ile izlenen VPA (n=34, ort.yaş 24) ve KBZ (n=14, ort. yaş 24.6) kullanan 48 reprodüktif yaştaki epileptik kadın olgu alındı ve veriler 20 sağlıklı kontrol grubundaki ile karşılaştırıldı. Olgu ve kontrol grubunun klinik muayeneleri yapıldı, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Menstrüel siklus paterni, epilepsi süresi, AEİ tedavi süresi, nöbet sıklığı, AEİ kullanımı sonrası kilo artışı, saç dökülmesi, akne kaydedildi ve hirsutizm skorları hesaplandı. Olgu ve kontrol grubuna transabdominal ultrasonografi incelemesi yapıldı. Bütün değerlendirmeler menstrüel siklusun foliküler fazında yapıldı. Bazal kan örnekleri TSH, sT4, DHEAS, PRL, kortizol, FSH, LH, SHBG, östradiol, 17-OHP androstenedion, serbest testosteron, total testosteron, insülin ve açlık kan şekeri ölçümü için alındı. Bütün katılımcılara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Ayrıca ovaryan steroidogenezisi araştırmak amacıyla buserelin testi yapıldı.

Bulgular: VKİ ve ortalama yaş olgu ve kontrol grubunda benzerdi. Gruplar arasında kan lipid profili, epilepsi süresi, nöbet sıklığı, AEİ tedavi süresi açısından fark yoktu. VPA ve KBZ kullanan olgularda SHBG, VPA kullanan olgularda serbest testosteron seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Olgu grubunda 17 (%35.4) olguda PKOS tespit edildi. Bu olguların 14 (%41.2)'ü VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. Olgu grubunda polikistik over (PKO) 17 (%35.4) olguda bulundu, bu olguların 14'ü (%41.2) VPA ve 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. Olguların 11'inde (%22.9) menstrüel bozukluk mevcuttu. Bu olguların 8'i (%23.3)

VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. VPA kullanan ve menstrüel bozukluğu olan bir olgu dışında, menstrüel bozukluğu olan tüm olgularda PKOS mevcuttu. VPA kullanan olguların 13'ünde (%38), KBZ grubunda 2'sinde (%14) hirsutizm saptandı. VPA kullanan olguların 14'ünde (%41.2), KBZ kullanan olguların 5'inde (%35.7) hiperandrojenemi tespit edildi. Bir olgu diabetes mellitus tanısı aldığı için verileri istatistiğe alınmadı. Olgu grubunda OGTT sonuçlarına göre iki olguda (%4.2) bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi.

Olgu grubu kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış açlık kan şekeri ve bazal insülin seviyelerine sahipti, ayrıca OGTT'ye pik insülin, $EAA_{insülin}$ EAA_{glukoz} cevapları kontrol grubuna göre belirgin yüksekti. PKOS olan epileptik olgular çıkarıldıktan sonra yapılan analizde epileptik olgulardaki insülin direncinde bir azalma görüldü. Olgu grubunda buserelin testine pik 17-OHP ve EAA_{17-OHP} cevabı kontrol grubuna göre yüksekti.

Sonuç: Bulgularımız VPA ve KBZ kullanan reproduktif yaştaki epileptik kadın olgularda PKOS, PKO, hiperandrojenemi, hirsutizm, menstrüel bozukluk sıklığında artış olduğunu, bu olgu grubunda insülin direncinin yüksek olduğunu ve bu olguların ileri yaşlarda diabetes mellitus açısından artmış riske sahip olduğunu gösterdi. Olgu grubunda PKOS prevalansının yüksekliği insülin direncinin ortaya çıkmasına katkı sağlıyor olabilir. Buserelin testi sonucu yine bu olgu grubunda ovaryan steroidogeneziste bozukluk olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, reproduktif yaşta epileptik kadın olgu, Valproik asit, karbamazepin, insülin direnci.

ABSTRACT

Objectives: Reproductive endocrine disorders are more common in women with epilepsy. These disorders have been attributed to epilepsy itself or could be related to antiepileptic drug therapy (AED). Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects % 6-8 of premenopausal women and even more in epileptic women. PCOS is a disorder which causes glucose tolerance deficiency and type II diabetes mellitus with multiple endocrine-metabolic responses. The aim of this study is to determine the ovarian function, the pituitary hormones and some metabolic parameters in epileptic women whom under valproic acid (VPA) and carbamazepine (CBZ) treatment. Moreover the ovarian morphological effects of these drugs and the incidence of PCOS were searched in the patient group.

Patients and Methods: Forty eight female patients in reproductive age under VPA (n=34, mean age 24) and CBZ (n=14, mean age 24.6) treatment who had either idiopathic or cryptogenic epilepsy were included in the study and the control group was composed of 20 healthy persons. The clinical assessments of the patient and the control groups were completed and also BMIs were calculated. The menstrual cycles regularity, epilepsy onset, AED therapy time intervals, frequency of seizures and weight gain, alopecia, acne formation after AED therapy were recorded and hirsutizm scoring was calculated. Transabdominal USG examining was performed to all cases in patient and control groups. All evaluations were done in the follicular phase of the menstrual cycles. The basal blood samples were obtained for the determination of TSH, sT4, DHEAS, PRL, cortisol, FSH, LH, SHBG, estradiol, 17-OHP, androstenedion, free testosterone, total testosterone, insulin and blood glucose values. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to each individual in both groups. Also busserelin tests were performed to investigate ovarian steroidogenesis.

Results: BMI and mean age were similar in the control and patients groups. There were no significant difference in terms of blood lipid profile, epilepsy onset time, seizure frequency and treatment period between the groups. SHBG levels in patients under VPA and CBZ treatment and testosterone in VPA group were found higher than controls. PCOS were diagnosed in 17 (%35.4) of the patients whom 14 (%41.2) of them were using VPA and 3 (%21.4) of them were under CBZ. Polycystic ovary were diagnosed in 17 (%35.4) patients and 14 (%41.2) of them

were under VPA and 3 (%21.4) were taking CBZ. Menstrual disorders were present in 11 of the patients (%22.9) and 8 of them (%23.3) were using VPA and 3 of them (%21.4) CBZ. PCOS were present in all patients with menstrual disorder except one. That particular patient was using VPA. Hirsutizm were detected in 13 (%38) of VPA taking patients and in 2 (%14) of CBZ taking patients. Also hyperandrogenemia were detected in 14 (%41.2) of VPA taking patients and in 5 (%35.7) of CBZ taking patients. One patient was not included in the statistical analysis because of the new onset DM diagnoses. According to OGTT results two patients revealed (%4.2) glucose intolerance in the patients group. The patient group revealed higher blood glucose and basal insulin levels according to the control group. Also the peak area under the curve insulin (AUC_{insulin}), AUC_{glucose} responses to OGTT were significantly higher than the control group. In the analysis after excluding the epileptic patients with PCOS from the study, a deceleration in insulin resistance was detected in epileptic patients. The peak 17-OHP and $AUC_{17\text{-OHP}}$ response to buserelin test in patient group was higher than the control group.

Conclusion: Our findings revealed that the epileptic women in reproductive age using VPA and CBZ are more likely to have PCOS, PCO, hyperandrogenemia, hirsutizm, menstrual disorders than the normal population and a higher insulin resistance and tends to have a greater risk of DM in elderly ages. The higher prevalence of PCOS should have an affect on the onset of insulin resistance. Also buserelin test revealed on ovarian steroidogenetic disorder in the patients.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, reproductive-aged epileptic women, Valproic acid, carbamazepin, insulin resistance

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; beyindeki nöronların paroksizmal, aşırı ve anormal deşarjları sonucu ortaya çıkan, şuur değişiklikleri ile birlikte olan ya da olmayan, motor, duyuşal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize semptomlar kompleksidir (1, 2).

Epilepsili kadın hastalarda reproduktif endokrin bozukluklar normal populasyona göre daha sıktır. Epilepsi hem nöbetle, hem de kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) yoluyla nöroendokrin mekanizmaları etkilemektedir (3). İktal ve interiktal elektriksel deşarjlar hipotalamik hormonların kortikal regülasyonunu bozarak hipotalamo-pitüiter-gonadal aksın çalışmasını etkileyebilir. Özellikle limbik yapılardan kaynaklanan deşarjlar, hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında değişimlere neden olabilir (3, 4).

Kullanılan AEİ'lar hipotalamus-hipofiz ekseninin fonksiyonunu, doğrudan veya gonadal steroid hormonların geri bildirim regülasyonunu etkileyerek değiştirebilir. Epileptik kadınlarda AEİ'lar, karaciğerde sitokrom p-450 enzim indüksiyonu yaparak steroid metabolizmasını artırabilir, karaciğerde seks hormon sentezini artırarak serbest seks hormon seviyesini azaltabilirler, gonodotropin salınımını direkt etkileyerek veya hiperprolaktinemiye neden olarak seks hormon salınımını bozabilirler veya gonadal steroid sentezini içeren enzimatik mekanizmaları etkileyebilirler (5). AEİ tedavisi uzun sürelidir; bu nedenle tedaviye başlarken, ortaya çıkabilecek yan etkiler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (KBZ) erişkin ve çocukluk çağı epilepsilerinde etkili olan iki ilaçtır.

VPA geniş antiepileptik spektrumu ile özellikle idiopatik jeneralize epilepsilerde ilk tercihtir ve genç epileptik kadınlarda faydası ağır basmaktadır.

Reproduktif endokrin bozuklukların VPA kullanan epileptik kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu, VPA'ya bağılı kilo artışına bağlanmıştır (6- 8). VPA epileptik kadınlarda testosteronun östradiole (E₂) dönüşümünü inhibe etmekte ve overlerde teka hücrelerinde androjen sentezine neden olarak reproduktif endokrin bozukluğa neden olabilmektedir (9,10).

Karaciğer enzim indüksiyonu yapan KBZ seks hormon bağlayan globülin (SHBG) sentezini artırır (11). Böylece biyoaktif E₂, testosteron ve diğere seks steroidlerinin azalmasına neden olur (7,12). Biyoaktif seks steroidlerin azalması reproduktif fonksiyonları modüle edebilir ve epileptik kadınlarda reproduktif endokrin bozukluklarda azalma sağlar (13). KBZ monoterapisinde ki kadınlarda polikistik over (PKO), polikistik over sendromu (PKOS) ve anovulatuvar sikluslar kontroller ile benzer bulan çalışmalar vardır (6, 7, 14). Bazı araştırmacılar KBZ'nin seks steroid seviyelerini minimum düzeye düşürerek ovulasyon bloğuna neden olduğunu bildirmişlerdir (15). KBZ'nin santral aks üzerinde direkt etkisi ve gonadlar üzerinde direkt androjen sentezini uyaran etkisi de bilinmektedir (6, 12).

PKO asemptomatik bir durumdur ve genel toplumda % 20–30 sıklıkta görülebilir (16). PKOS reproduktif yaştaki kadınlarda % 6–8 görülürken bu oran epilepsili kadınlarda % 10–26 gibi yüksek oranlarda görülür (17, 18). Günümüzde PKOS'u menstrüel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryan değişikliklerle karakterize; insülin direncinin de rol oynadığı, metabolik yönden olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. (19).

VPA ve KBZ kullanan epileptik kadın hastalarda hiperandrojenizm, PKOS ve insülin direnci açısından son zamanlarda artış bildirilmiştir. Çalışmaların heterojen olması, yeterli sayıda hasta alınmaması ve hormonal tetkiklerin ayrıntılı incelenmemesi nedeniyle bu bozuklukların epilepsi ve kullanılan VPA ve KBZ ile ilişkisi açık değildir.

Bu çalışma, VPA ve KBZ kullanan epileptik kadın hastalarda ovaryan fonksiyonlar, hipofiz hormonları, metabolik parametreler, ovaryan morfolojisi üzerine etkileri ve PKOS sıklığını belirlemek için yapıldı. Bu araştırma için epileptik popülasyondaki veriler normal popülasyonla karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİNİN TANIM VE TARİHÇESİ

Epilepsi, beyindeki nöronların anormal ve yoğun deşarjları sonucu ortaya çıkan, değişik etyolojik nedenlere bağlı olabilen, sıklıkla spontan olarak izlenen nöbetler ile karakterize bir durumdur. Nöbetler anormal deşarjlar sonucu şuur değişiklikleri ile birlikte olan ya da olmayan, motor, duyuşal semptomlara, otonomik ya da psişik belirtilere yol açar. Epilepsi herhangi bir provokatif faktörün eşlik etmediği iki ya da daha fazla sayıda tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir (1, 2).

Epilepsi kelime olarak Yunanca “kavramak, yakalamak, ele geçirmek” anlamına gelen “Epi”, tutmak, tutup sarsmak anlamına gelen “lipsis” kelimelerinden türemiştir. Buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki İngilizce “to seize” fiilinden gelmiştir (20, 21). Yunan literatüründe milattan önce 5. yüzyıla ait kaynaklarda epilepsiden bahsedilmekle birlikte Babil ve Mısır’a ait kaynaklarda da tanımlanmış olması olguluğın en az 2400 yıldan beri tanınmakta olduğunu göstermektedir (22). Milattan önce 460 yılında Hipokrat, ilk kez epilepsiyi bir beyin olguluğı olarak tanımlamıştır ve epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “Kutsal Olguluk Hakkında” adlı kitabında olguluğın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiştir (20).

Kadınlarda histeri nöbetleri için kullanılan potasyum bromürün katamenal epilepsi nöbetlerinde etkili olduğunu ilk gösteren Charles Locock’tur (20). Epilepsiyi nöronların kaslar üzerine oluşturduğu düzensiz, şiddetli ve paroksizmal deşarjlar olarak tanımlamış; epilepsinin beyin kökenli olduğunu belirterek, mekanizmanın gri cevherin ani, aşırı, süratli ve lokal deşarjı ile olduğunu açıklamıştır. Epilepside farmakoterapi 1912’de Alfred Hauptman’ın halen günümüzde de kullanılan fenobarbitali epilepsi tedavisinde kullanmasıyla anlam kazanmıştır. Merrit ve

Putnam 1937’de difenilhidantoini antikonvülzan olarak kullanmışlardır. 1929’da Hans Berger EEG’nin temel felsefesini geliştirerek beyin araştırmalarında bir ıgır açılmasını sağlamıştır (20). VPA sodyumun antikonvulzan etkisi 1963’de Pierre Eymard tarafından tesadüfen bulunmuştur. KBZ ise 1953 yılında antipsikotik olan Klorpromazine rakip olarak üretilmiş ve 1963’den itibaren epilepsi tedavisinde kullanıma girmiştir (20).

EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Epilepsi baş ağrısından sonra nöroloji hekimleri tarafından ikinci sıklıkta görülen kronik nörolojik bir durumdur. Tüm dünyada her yaşta, değişik coğrafik bölgelerde ve sosyoekonomik şartlardaki bireyleri etkiler. Epilepsinin prevalansı 4–8/1000 arasında değişmektedir. Çoğu gelişmiş ölkede insidans oranı 40–70/100.000 olup gelişmekte olan ölkelerde oranlar 100–190/100.000 kadar yüksek olabilmektedir (2, 21). Bursa’da yapılan bir çalışmada, epilepsi prevalansı 8,5/1000 bulunmuştur (23).

Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda insidans en yüksektir. Erişkin yaşamda insidans daha düşük olarak stabil bir seyir izler, yaşlanma ile birlikte insidans yeniden artar. Epilepsilerin % 50–60’ı 16 yaşından önce başlar (2). Parsiyel epilepsi (sekonder jeneralize olan veya olmayan) en sık görülen nöbet tipidir, bunu jeneralize tonik klonik nöbetler izler (21). Fokal epilepsiler ölkemizde gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda da yüksek oranda bulunmuştur (24, 25). Bursa’da yapılan çalışmada olguların % 30,7’sinde parsiyel epilepsi, % 65,3’ünde jeneralize epilepsi tespit edilmiştir (23). Kırk yaşın altında epilepsili yeni olguların ortalama %50’si parsiyel orijinli ve % 50’si jeneralize kaynaklıdır. Kırk yaş sonrasında parsiyel epilepsilerin dağılımı % 75’lere ulaşır (2).

Irklar arasında epilepsi insidansı açısından bir farklılık izlenmemiştir. Erkeklerde kadınlardan 1-2,4 kat daha fazla görölmektedir (21).

PATOLOJİ

Epilepside gerek hayvan deneyleri gerekse insanda yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşleme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar saptanmıştır. Paroksizmal depolarizasyon kayması olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal

şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur. Bunun sonucu olarak nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etrafındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşırlar. Paroksizmal depolarizasyon kaymasının eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter gamaaminobütirik asit (GABA) sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlardaki iyon kanallarındaki bozukluklarında paroksizmal depolarizasyon kaymasının ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (26).

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgede pacemaker hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşleme özelliği gösterirler, etraflarındaki hücreleri de bu ateşlemeye ortak edebilecek güçleri vardır. Bu sonradan katılan nöronların miktarı; tablonun elektroensefalografi (EEG)'de bir interiktal dikenle sınırlı kalmasını yada yeterli miktara ulaşabildiğinde EEG'de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Bazı nöbet tipleri için talamusta yer alan T-tipi Ca kanallarının rolü kanıtlanmış olsa da bütün epilepsi nöbetlerinin kortikal mekanizmalarla tetiklendiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. EEG'de görülen diken dalga artmış eksitasyonu, izleyen yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir (26). Jeneralize epilepsilerde beyin sapı retiküler formasyonunda, orta hat talamus nukleusları üzerinden taşınan diffüz bir inputun hiperekstabl durumdaki kortekse etkisi üzerinde durulmakta ve bazı asendan biyojenik aminlerin rolleri vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise tetikleyici bölgenin büyük olasılıkla kortikal olduğunu ve anterograd veya retrograd yolla senkron aktivitenin talamusa yayıldığını savunmaktadır (26).

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi konusunda bilginiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünülen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt, veya adozintrifosfataza bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. GABAerjik inhibitör sistemlerin olası primer defekti veya eksitator nörotransmisyonunda rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır (26).

EPİLEPSİ NÖBETLERİNİN VE EPİLEPSİ SENDROMLARININ SINIFLANDIRILMASI

International League Against Epilepsy (İLAE) tarafından 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik olarak sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde klasifiye edilmiştir (21, 22).

Epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında yalnızca nöbet semiyolojisi ve EEG ile yapılan nöbet sınıflaması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda çabalar epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmıştır. 1985'deki ilk sınıflamayı 1989'da yapılan yeni sınıflama izlemiştir. Tablo 1'de Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması verilmiştir (21, 27). Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerden başka birçok unsurları da içermektedir. Bu unsurlar nöbetlerin tipi, etyolojisi, anatomisi, ortaya çıkarıcı etmenler, başlangıç yaşı, şiddeti, süregenliği, günlük ritmi, bazen prognozudur (21,27). Bu sınıflamada fokal kortikal bir lokalizasyondan kaynaklanan parsiyel epilepsiler ile jeneralize olanların ayırımı, idiopatik ya da primer olanlarla semptomatik ya da sekonder olan epilepsilerin ayırımı vurgulanmaktadır. Bu sendromların belirlenmesi; prognozun belirlenmesi, etkin tedavi seçimi ve etyolojik kökenin belirlenmesi açısından önem taşır (26).

İdyopatik Epilepsi: Genelde başka bir nörolojik disfonksiyon eşlik etmez, gelişme basamakları normal ilerler, altta gösterilebilen herhangi bir patolojik süreç yoktur. Ailesel özellik genellikle dikkat çeker, nöbetler daha seyrek ve tedaviye yanıt daha iyidir. EEG interiktal dönemde normal temel aktivite gösterir (2, 21, 27).

Semptomatik Epilepsi: Altta yatan bir beyin olguluğu ve buna bağlı nörolojik bozukluklar vardır. EEG'de temel aktivitede yavaşlama saptanır. Tedaviye cevap değişkendir ve spontan remisyon olasılığı düşüktür (2, 21, 27).

Kriptojenik Epilepsi: Sebebi gizli kalan ancak edinsel bir nedeni olması gerektiği düşünülen epilepsiler için kullanılan bir terimdir (2, 21, 27).

Tablo–1: Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (1989)

I-Lokalizasyon ile ilgili epilepsi ve sendromlar (fokal, lokal, parsiyel)

A. İdiopatik Epilepsiler (primer olarak)

- 1.Sentrottemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsileri
- 2.Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- 3.Primer okuma epilepsisi

B. Semptomatik Epilepsiler (sekonder olarak)

- 1.Temporal lob epilepsisi
- 2.Frontal lob epilepsisi
- 3.Parietal lob epilepsisi
- 4.Oksipital lob epilepsisi
- 5.Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontünyası (Kojewnikow Sendromu)
- 6.Spesifik proolgusyon yöntemleri ile oluşan nöbetlerle karakterize sendromlar

C. Kriptojenik Epilepsiler

II.Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar

A. İdiopatik Generalize Epilepsiler(primer olarak)

- 1.Bening neonatal familyal konvülziyonlar
- 2.Bening neonatal konvülziyonlar
- 3.Familyal infantil epilepsi
- 4.Bebeğin benign myoklonik epilepsisi
- 5.Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- 6.Juvenil absans epilepsi
- 7.Juvenil myoklonik epilepsi (impulsive petit mal)
- 8.Uyanma sırasında jeneralize tonik klonik konvülziyonla olan epilepsi

- 9.Daha fazla tanımlanamamış diğer idiopatik jeneralize epilepsiler
- 10.Spesifik aktivasyon yöntemlerinin provoke ettiği epilepsiler

B. Kriptojenik yada Semptomatik Epilepsiler

- 1.West Sendromu (infantil spazm)
- 2.Lennox-Gestaut Sendromu
- 3.Myoklonik absans epilepsi
- 4.Myoklonik astatik epilepsi

C) Semptomatik Epilepsiler(sekonder olarak)

- 1.Spesifik olmayan nedenler:
 - Erken myoklonik epilepsi
 - Supresyon burst ile birlikte erken infantil epileptik ensefalopati
 - Diğer semptomatik generalize epilepsiler
- 2.Spesifik durumlar: Bir çok olguluk durumları ile birlikte epileptik nöbetler

III. Karar Verilemeyen Epilepsiler

- 1.Hem generalize hem de fokal nöbetler
- 2.Neonatal nöbetler
- 3.İnfant döneminin ciddi myoklonik epilepsisi
- 4.Yavaş dalga uyku sırasında sürekli diken dalgalarla birlikte görülen epilepsi
- 5.Kazanılmış epileptik afazi(Landau-Kleffner Sendromu)

IV. Özel Sendromlar:

Durumla ilişkili nöbetler;

- 1.Febril konvülsiyonlar
- 2.İzole nöbetler yada izole status epileptikus
- 3.Alkol, eklampsi, ilaçlar gibi faktörlerden dolayı
- 4.Sadece akut yada toksik olaylardan dolayı görülen nöbetler

İDİOPATİK EPİLEPSİLER

I-Lokalizasyon ile ilgili idiyopatik epilepsi ve sendromlar (fokal, lokal, parsiyel)

1. Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsileri: Genellikle 4–10 yaşlarında başlar, spontan remisyonla sonlanır. Tipik nöbet özellikleri yüzün bir yarısında özellikle dil, dudak ve boğazda uyuşma ve/veya aynı tarafta motor bulgularla seyreder. Farinks, larink ve dil kaslarının tutulması nedeniyle konuşma durur veya disartrikleşir, tükürük artışı eşlik edebilir. Nöbet sırasında bilinç korunmuştur. Bazen jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşebilir. Nöbetler genelde seyrek olduğu ve pubertada remisyonla sonlandığı için bazı olgularda tedavi verilmeyebilir. Tedavi gereken durumlarda valproik asit veya karbamazepin kullanılabilir (2,21,28).

2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi: Nöbetler 1-12 yaş arasında başlar. Tipik nöbetler körlük, illüzyon veya halüsünasyon gibi çeşitli migren tipleriyle karıştırılmasına yol açan görsel semptomlarla başlar. Hemiklonik kasılmalar, baş ağrısı, bulantı ve konfüzyon mental tabloya eşlik edebilir. Bazı nöbetler oldukça uzun sürebilir. Nöbetler tedavi edilsin veya edilmesin, nöbetin başlangıcından sonraki bir veya iki yılda sonlanır. Tedavide genel olarak kabul edilen; ilaçsız izleme prensibi bu olgularda uygulanmalıdır (2,21,28).

3. Primer okuma epilepsisi: Olguların % 41'inde ailesinde epilepsi öyküsü vardır. Nöbetler özellikle okuma sırasında, bazen de konuşurken ya da yazarken ortaya çıkarlar. Yüzde, larenks ve farinks kaslarında sensitif ve motor semptomlarla başlar ve kısa sayılabilecek bir sürede sekonder jeneralize olurlar. Bu tip epilepsisi olanlar okumayı bırakarak jeneralize nöbetlerin ortaya çıkmasını önlemeyi bilirler Bu bakımdan kuramsal olarak tedavi verilmeyebilir. Valproik asit ve klonazepam etkilidir (2).

II-İdiyopatik Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar

1. Bening neonatal familyal konvülziyonlar:

Otozomal dominant geçiş gösterir. Olgular miadında doğan, normal doğum ağırlığı olan bebeklerdir. Hayatın 2. veya 3. gününde nöbetler başlar. Nöbetler 1-3 dakika sürer. 7 günlük periyotta tekrarlar. Nöbetler sıklıkla tonik kasılma ile

başlar. Bunu otonomik (kan basıncı ve nabız değişiklikleri vb.) ve motor değişiklikler izler. Tablo bilateral veya unilateral olabilir. Nöbetler, birkaç gün süreyle tekrarlayan, sıklıkla seriler halinde (3–6 kez/gün) gelen kısa süreli nöbetlerdir. Tedavide sodyum valproat ve fenobarbüturat kullanılır (21, 28).

2. Bening neonatal konvülsiyonlar:

Miadında doğmuş bebeklerde görülür. Bütün nöbetler 1–7 günler arasında başlar. 5. gün konvülsiyonları olarak da bilinir. Nöbetler daima parsiyel klonik tiptedir. Apne eşlik edebilir. Nöbetler 1–3 dakika sürer. Sıklıkla tekrarlar ve status epileptikusa yol açabilir. Nöbet kontrolü, fenitoin ve diazepam ile yapılabilir. Kesin tanı varsa ilaç kullanılması önerilmemektedir. Prognoz iyidir (2, 28).

3. Familyal infantil epilepsi

Otozomal dominant geçişli olan bu sendromda, nöbetlerin başlangıç yaşı 4–7 ay arasındadır. Bu sendromda nöbetler genellikle kümeler halindedir. 1–3 gün sürebilir. Günde 5–10 kez olabilen ataklar vardır. Nöbetlerin süresi 2–5 dakikadır. Klinik olarak nöbetler, psikomotor aktivitede duraklama baş ve gözlerin hafif deviasyonu, diffüz hipertoni, siyanoz ve unilateral klonik jerklerle karakterizedir. Daha sonra senkron yada asenkron bilateral klonik jerklerle seyredir. Prognoz iyidir, nöbetler tedavi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir (21, 28).

4. Bebeğin benign myoklonik epilepsisi:

Başlangıç yaş 4 ay – 3 yaş arasındadır. Nöbetler, üst ekstremitelerde fleksiyon şeklinde masif myoklonik jerklerle karakterizedir. Bazen alt ekstremitelerde tutulabilir. Myoklonik jerkler tek veya 3–4 kez tekrarlayan kısa süreli jerkler şeklinde olabilir. Uykuya dalarken veya uyanırken olma eğilimindedir. Bazı çocuklarda jeneralize klonik nöbet olabilir. Sodyum valproat ile iyi yanıt alınır. Dirençli olgularda benzodiazepin eklenir (21, 28).

5. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi):

Başlangıç yaşı 3–9 arasındadır. Nöbetler her çeşit mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklinde olur. Bu sırada olgunun cevapsız ve hareketsiz olduğu, boş bir şekilde baktığı gözlenir. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetlere basit absans; bilinç kaybı ile birlikte hafif klonik, atonik, tonik, ve otonom komponentlerin ve otomatizmlerin olduğu nöbetlere kompleks

absans nöbetleri denir. Tipik absans nöbetlerinin EEG bulgusu bilateral, genellikle düzenli ve simetrik 3 (2.5–4) Hz diken-dalga kompleksleri; bazen multipl diken-yavaş dalgalar şeklindedir. Tedaviye iyi cevap (%80 olguda tam kontrol) alınan bu tabloda uygun ilaçlar sadece absans nöbeti olanlarda etosüksimid veya valproik asit, diğer nöbet tipleri eşlik ettiğinde ise valproik asiddir. Dirençli absans nöbetlerde lamotigin kullanılabilir (2, 21, 28).

6. Juvenil absans epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsisine oldukça benzer. Absans nöbetleri çocukluk çağı absans epilepsiden uzun ve göreceli olarak daha hafiftir. 8–16 yaş arası çocuk ve ergenlerde görülen bu tabloda nöbetler yıllar içinde hafifler ama remisyon çocukluk çağı absans epilepsisindeki gibi beklenmez. Jeneralize tonik klonik ve seyrek miyoklonik nöbetler olabilir ama geri plandadır. Juvenil absans epilepside 3 tip jeneralize nöbet görülse de absans daima dominant nöbet tipidir. Tedavide ilk seçenek VPA'dır. Tedaviye dirençli olgularda lamotrijine, özellikle absanslar sıklaşmış ise etosüksimit ilave edilir. Tedavi ömür boyu olmalıdır (2, 21, 28).

7. Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsive petit mal):

Genellikle 8–26 yaş arasında başlar. Olguda tipik olarak sabah uandıktan sonra gelen, şuuru yerindeyken olan yaygın tekrarlayıcı, genellikle kollarda belirgin olan miyoklonilerle başlar. Aniden uyandırılma ve uykusuzluk ile tetiklenir. Miyokloniler bazı olgularda tek nöbet tipi olarak kalabildiği gibi çoğu olguda 1 yıl içinde yine benzer tetikleyici etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler şeklinde de olabilir. Bu sendromda olguların yaklaşık 1/3'ünde absans nöbetler görülür. İlk seçenek ilaç tedavisi VPA'dır. Yaklaşık %80 olguda bu ilaç ile nöbetler tam kontrol altına alınır. Ancak ömür boyu sürdüğü bilinen bu olgulukta ilaç kesme ve tetikleyici faktörlere bağlı olarak nöksler görülmektedir. EEG de tipik bulgu 3–6 Hz jeneralize çok dikenli-dalga deşarjları görülmesidir. Genetik olarak yeri ilk çalışmalarda 6. kromozomun kısa kolunda bulunmuştur ancak çalışmalar kesin bir sonuca henüz ulaşmış değildir (2, 21, 28).

8. Uyanma sırasında jeneralize tonik klonik konvülsiyonla olan epilepsi:

Genellikle 10–20 yaş arasında başlar. Nöbetlerin % 90'ı uyanma dönemleri ve uykusuz kalma ile ilişkilidir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler bu sendromun esas

nöbet tipidir. Nöbetler absans ve myoklonik nöbetlerle birlikte. VPA ilk seçilecek ajan olmakla birlikte barbitüratların (primidon, fenobarbital) ve hidantoinlerin (fenitoin) daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Prognoz tedavi ile son derece iyi olmakla birlikte tedavinin ömür boyu olması esastır (2, 21, 28).

EPİLEPSİDE TEDAVİ

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Epilepside tedavinin amacı nöbetlerin tam kontrolü, AEİ'dan dolayı minimal yan etki ve optimal düzeyde yaşam kalitesi olmalıdır. Nöbet tipi ya da epileptik sendromun belirlenmesi, AEİ tedavisinin belirlenmesi, tedavinin başarı olasılığı, tedavi süresinin belirlenmesi açısından önemlidir (2). AEİ'ya başlama kararı tedavinin olguya getireceği risk-fayda oranına göre planlanmalı ve olgunun yaşı, nöbet karakteristikleri ve psikososyal durumu dikkate alınmalıdır. AEİ tedavisi yıllarca hatta bazı olgularda ömür boyu süreceği için hekim olgu ve olgu yakınları ile iyi bir iletişim kurması gerekmektedir (2, 21).

İlaç tedavi prensibi olarak, mümkün olduğu kadar tek ilaçla tedaviye başlanmalıdır. Yeni teşhis edilmiş epilepsili olguların % 60-70'inde nöbet türüne uygun ve uygun dozda verilen monoterapinin nöbetler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (2). İlaç düşük dozda başlanmalı, doz nöbet kontrolü sağlanana ya da yan etkiler görülene kadar artırılmalıdır. İlk ilaçla toksisite olmaksızın nöbet kontrolü sağlanamazsa ikinci uygun seçimle monoterapi denenmeli buna da yanıt alınmazsa uygun ilaç kombinasyonuna gidilmelidir (2, 21). İlaç seçiminde etkili en önemli faktörler etkinlik, en az yan etki ve fiyat olarak sıralanabilir. KBZ, fenitoin ve VPA parsiyel epilepsi ve sekonder jeneralize epilepside ilk seçilecek ajanlardır. Yeni antikonvülzanlar parsiyel epilepsilerde kullanılmakla birlikte bu ilaçlarda deneyimler sınırlıdır. VPA tüm primer jeneralize epilepsilerde etkili bir ajandır (21).

Uzun süre AEİ'ların kullanımı birçok morbititide ile birlikte. Bu nedenle tedavinin sonlandırılması muhtemel risklere ve rekürrens riskine göre yapılmalıdır. 2 yıl ve daha uzun süre nöbeti olmayan olgularda ilaç kesimi düşünülebilir. Yaklaşık olarak AEİ kesiminden sonra olguların üçte ikisinde nöbetler tekrarlamamaktadır. Rekürrens için bilinen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi anormal nörolojik ve gelişimsel durumdur. Semptomatik epilepsilerin tekrarlama riski yüksektir. Çocuklarda tekrarlama riski % 8-40 iken bu oran yetişkinlerde

% 28–66'dır. Jeneralize epilepsilerden absans epilepsi iyi prognoza sahip iken JME'de prognoz kötüdür (2,21).

ANTI-EPILEPTİK İLAÇLAR

Karbamazepin: Karbamazepin nöronal membranlardaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ardı sıra aksiyon potansiyeli oluşumunu engelleyerek etki gösterir. KBZ parsiyel ve generalize tonik-klonik epilepside etkilidir. Absans ve myoklonik nöbetleri artırabilir (21). KBZ kendi metabolizmasını indükler, bu nedenle tedavinin ilk birkaç haftasında yavaş yavaş doz artırılmalıdır. Yavaş artırım, hem KBZ'nin MSS yan etkilerine tolerans gelişimini sağlayacak, hem de hepatik otoindüksiyonu yoluyla hepatik metabolizmasını başlatacaktır (21,29). KBZ gastrointestinal sistemden yavaş olarak emilir, % 70–80 plazma proteinlerine bağlanır. KBZ tamamen karaciğerde epoksid yolu, aromatik hidroksilasyon ve konjugasyon yoluyla yıkılır. KBZ sitokrom p-450 ile 10–11 epoksida okside edilir (29). KBZ kendi metabolizmasını indüklediği gibi birçok ilacın hepatik yıkımını artırarak etkileşime girer. Bu nedenle KBZ ve beraberinde kullanılan ilaçlara dikkat edilmelidir (21, 29).

Diplopi, baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi en sık karşılaşılan yan etkilerdir. KBZ birçok idiosenkratik reaksiyona neden olur. Morbiliform deri döküntüleri, eritema multiform ve Stevens Jonhson sendromu görülebilir. Tedavinin ilk birkaç ayında geri dönüşümlü lökopeni gelişebilir. Ölümcül kan diskrazileri ve toksik hepatit nadir yan etkilerdir. Yüksek dozda antidiüretik hormon benzeri etki ile sıvı retansiyonu ve hiponatremiye neden olabilir (21). KBZ kullanımında tiroid fonksiyon testleri anormal olabilsede olgular klinik olarak ötiroiddir. KBZ'nin testosteron metabolizması, GnRH'ya hipofiz cevapsızlığı, prolaktin (PRL), follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) üzerine etkisi araştırılmış fakat bulgular tam olarak aydınlatılamamıştır. Kilo alınımı VPA kadar olmasa da KBZ kullanımında da görülür (29).

Sodyum Valproat: VPA antiepileptik özelliğini, voltaja bağımlı Na kanallarını bloke ederek gösterir. Ayrıca inhibitör nörotransmitter GABA'nın beyindeki düzeyini artırarak GABA bağımlı postsinaptik inhibisyonu güçlendirir (21). Günümüzde tüm nöbet tipleri için özellikle idiopatik generalize epilepsiler için etkin bir ajan olarak kabul edilmektedir. VPA %100 gastrointestinal sistemden emilir. % 88–90 plazma proteinlerine bağlanır. Yarı ömrü 7–17 saattir. VPA karaciğerde

metabolize edilir ve enzim indüksiyonuna neden olmaz. VPA oksidasyon, konjugasyon, epoksidasyon reaksiyonları gibi karaciğerin birçok metabolik reaksiyonunu inhibe edebilir. Bu özelliklerinden dolayı diğer antikonvülzanlar ile kompleks interaksiyona neden olur. Birlikte kullanıldıklarında fenitoin, KBZ, fenobarbital, lamotrijin metabolizmasını etkilerler (21, 29).

VPA'nın doza bağlı yan etkileri tremor, kilo artışı (iştah artışına bağlı), saçların azalması ve incilmesi (genellikle temporal bölge)'dir. Sedasyon tedavinin başlangıcında ve yüksek dozda ortaya çıkabilir. Nadiren stupor ve ensefalopati görülebilir. Kemik iliği süpresyonu, pankreatit ve hepatotoksisite ciddi yan etkilerdir. Hepatotoksisite yetişkinlerde nadir olmakla beraber çocuklarda 1/700 oranlarında görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme sıklıkla, fakat ciddi toksisite belirtisi değildir. Üre siklusunu etkileyerek kan amonyak düzeyini artırabilir. Kemik iliği süpresyonu ve platelet fonksiyon bozukluğu yapabilir (21). Menstrüel düzensizlik, hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi gibi hormonal değişiklikler ve PKOS görülebilir (29).

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (17). Epilepsili kadınlarda bu oran %10.5-%26 olarak bildirilmektedir (30). İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi olgudan oluşan bir seride PKO ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (30).

PKOS menstrüel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryan değişikliklerle karakterize yaygın bir hastalıktır (31). PKOS tanısında tartışmalar vardır. En son 2003 yılında kabul edilen, revize edilmiş tanı kriterleri tablo 2'de sunulmuştur (32).

Tablo-2: Polikistik over sendromu tanı kriterleri

<p>1990 NIH tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovulasyon ve2. Hiperandrojenizm bulguları (klinik ve/veya biyokimyasal) <p>(Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir)</p>
<p>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovulasyon2. Hiperandrojenizm bulguları (klinik ve/veya biyokimyasal)3. Polikistik over morfolojisi <p>(Cushing sendromu, hiperprolaktinemi non-klasik adrenal hiperplazi, over/adrenal tümörler, tiroid olgularları gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukarda ki üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir)</p>

Yakın zamanda kabul edilen PKOS tanı kriterleri 1990 yılından itibaren kullanılmakta olan Amerikan Sağlık Enstitüsü kriterlerine çok benzemektedir (33). İki kriter arasında en önemli fark PKO değişikliklerinin de tanı kriterleri arasına alınmasıdır.

Klinik ve Laboratuvar:

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. PKOS’da görülen klinik bulgular ve sıklığı tablo 3’de verilmiştir (34). Obezite kliniğe eşlik edebilir. PKOS’li olgularda %20’lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (34).

PKOS’de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm Modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (35). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların

üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru >8 hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir (36,37). PKOS’de obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (17,34).

Olguların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, Luteinizan hormon (LH) düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir.(38,39).

PKOS’li olguların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) PKO olarak tanımlanır (40). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Ultrasonografik PKO görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20-30’a varan oranlarda bulunabilir (16).

Tablo-3: Polikistik over sendromunda klinik bulgular ve sıklığı

BULGULAR	SIKLIK (%)
Hirsutizm	60-90
Akne	24-27
Obezite	40-60
İnfertilite	55-75
Amenore	26-51
Oligomenore	50-90
Regüler menstrüel siklus	22
Disfonksiyonel uterin kanama	29
Virilizasyon	0-28

34 no’lu kaynaktan yararlanılmıştır

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA ETYOPATOGENEZ

Yoğun araştırmalara rağmen PKOS patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir ve PKOS'ndaki anormallikleri tam anlamıyla değerlendirmek için tek bir etyolojik faktör yoktur (41). PKOS patogenezi için birkaç teori öne sürülmüştür:

a. Gonadotropin sekresyon defektleri: PKOS'de hipotalamus–hipofiz–over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (42). PKOS'li olgularda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (43). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif “feedback” etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması olarak düşünülebilir (44).

b. Steroidogenez değişiklikleri: PKOS'de over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Bunlar LH artışı, LH/FSH oranında artış ve yükselmiş androjen seviyesidir. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler, ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır (45). Tamamlanamayan follikül matürasyonu overde folliküler kist formasyonu ile sonuçlanır. İmmatür follikül aromataz enzimi sentezleyemediği için androjen östrojene çevrilemez ve böylece overde LH'ya cevap olarak androjen üretilir (45).

Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'li olgularda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)Progesteron (17–OHP) saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (45). Androjen biyosentezi sitokrom p450c17–alfa tarafından kontrol edilen 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile düzenlenir. Bu enzimin anormal hiperreaktivitesi hem overlerde hem de adrenalde steroidogenezini değiştirir (46, 47). Androjenik steroidler daha sonra 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosteron ve aromataz enzimi ile aromatize

edilerek östrona dönüşürler. İn vivo ve in vitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda; ovaryan teka hücrelerinde androjen prekürsörlerinin testosterona dönüşümünün normal teka hücrelerinden daha fazla etkin olduğunu göstermiştir (48). Teke hücrelerinde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkili olduğu saptanmıştır (49).

Adrenal androjen sentezinde artma ayrıca PCOS'daki hiperandrojenizme katkıda bulunur. Androjenin periferik aromatzasyonu sirkülasyonda östrojenin artmasına neden olur ve bu LH salınımını ve reprodüktif siklusu bozar (17, 50).

c. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenemi: İnsülin direnci; glukozun hedef hücreleri olan kas ve yağ dokuları tarafından alımında azalma olarak tanımlanır. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan birçok çalışmada aynı yaş ve ağırlıktaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu ve insülin direncinin sendromun yaygın bir özelliği olduğu gösterilmiştir (51). İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere insülinin periferik dokularda azalmış duyarlılığı ile karakterizedir (52, 53). Paradoks olarak teka hücreleri insüline karşı hassasiyetini korumakta ve hiperinsülinemi ovaryan fonksiyonları etkilemektedir (54). İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (55).

Hiperinsülinemi ile ilişkili olarak ovaryan androjen sekresyonu uyarılmakta ve anormal follikül gelişmekte; bu da disfonksiyonel ovaryan menstrüel aktiviteye yol açmaktadır (56-58). Hiperinsülinemi karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve SHBG'dir (46, 51, 52, 59, 60, 61). IGFBP-1 IGF-1 ve IGF-2'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerindeki azalma biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına açar. Hem IGF-1 hem de IGF-2, IGF reseptör yolu ile LH'nın stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır (46). İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir (41, 62).

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı ve OGTT ile HOMA'dır (63, 64, 65).

a. Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir (64, 65).

b. Açlık glukoz/insülin oranı: Pratikte sıkça kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır (64, 65).

c. Oral glukoz tolerans Testi: Diabetes mellitus tanısında kullanılan bir yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmasından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmede sıklıkla kullanılır (64, 65).

d. HOMA; insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir (64, 65).

d. Genetik: PKOS olgularında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (66). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li olguların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (67). Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski sağlıklı kontrollere göre artmıştır (67). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (68).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METABOLİK, KARDİYOVASKÜLER VE DİĞER KLİNİK BULGULAR

PKOS endokrinolojik, metabolik ve kardiyovasküler sonuçları olan bir olgudur (69). PKOS'lu olgularda görülen hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun bir sonucu olarak uzun dönemde;

hipertansiyon, lipid anormallikleri, azalmış fibrinolizis ve vazodilatasyon, miyokard infarktüsü, Tip 2 DM ve endometrial kanser gibi riskler artmıştır (46, 62, 70).

1. Obezite: PKOS'lu kadınlarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir (71). Artmış yağ dokusu; özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (48). Obez ve zayıf PKOS'lu kadınlarda benzer olarak artmış LH puls frekansı tespit edilmiş, fakat obez olanlarda artmış LH amplitüdü gösterilmiştir (72). PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin kilo verme veya ilaçlarla azaltılması metabolik anormalliklerin düzeltilmesini sağlamaktadır (48,72).

2. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus: PKOS artmış diabet ve bozulmuş glukoz tolerans riski ile ilişkilidir ve insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkar (51, 56, 73, 74). PKOS'lu kadınlar glukoz intoleransı yönünden araştırılmalıdır ve açlık glukoz seviyeleri tipik olarak normal sınırlardadır (56). PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir (75).

3. HT ve vasküler disfonksiyon: Yapılan çalışmalarda PKOS' lu kadınların hepsinde olmamakla birlikte azalmış vasküler kompliyans ve endotelial disfonksiyon bulunmuştur (56, 48, 76). İnsülin azaltıcı tedaviler PKOS'lu kadınlarda vasküler endotelial disfonksiyonu düzeltiyor gibi görünmektedir (48).

4. Koroner ve diğer vasküler olgular: Birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda artmış plazma trigliserid konsantrasyonu, artmış düşük dansiteli lipoprotein ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein ile karakterize anormal lipoprotein profili gösterilmiştir (51, 69). PKOS'lu kadınlarda plazma aktivatör inhibitör-1 ve endotelin-1 seviyeleri artmıştır (51, 71). Ek olarak androjenlerin kardiyovasküler risk profili üzerinde negatif etkileri vardır (71, 74). Bütün bu anormallikler sonunda PKOS'lu kadınlarda koroner arter olguluğu ve diğer vasküler olguluklarda artmış mortalite ve morbidite söz konusudur. Metabolik bozukluklar dolaşan androjen seviyelerinden daha çok, yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir (51).

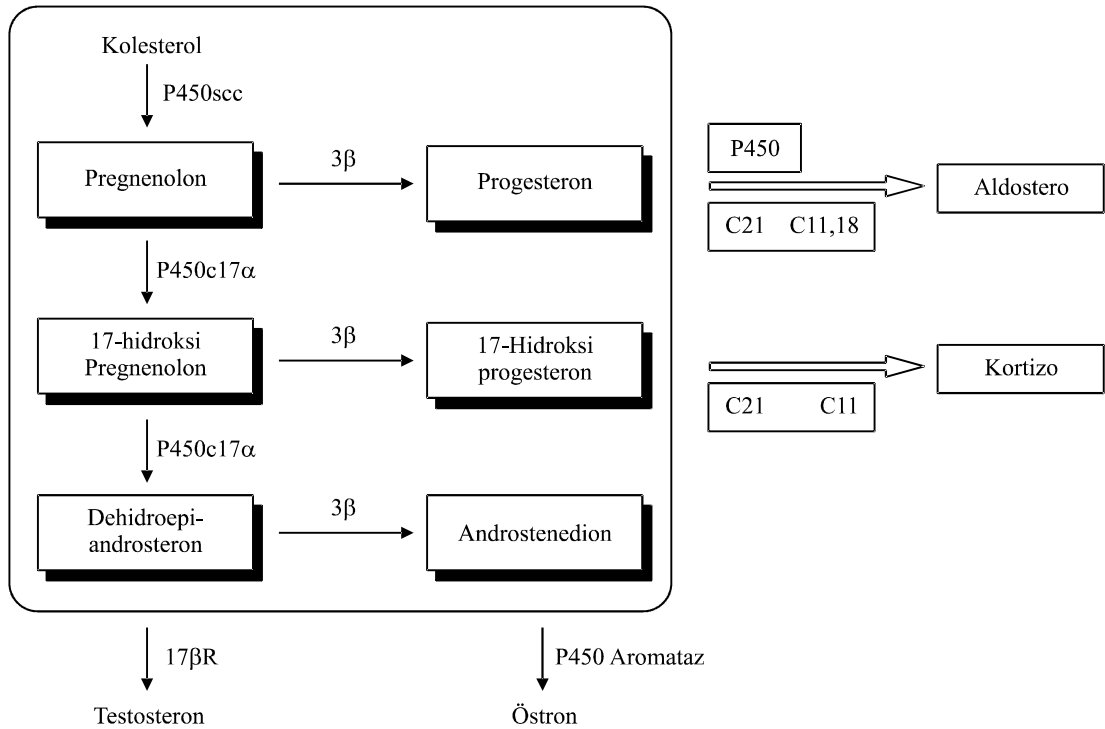
5. Obstrüktif uyku apne sendromu: Yapılan son çalışmalar PKOS'da obstrüktif uyku apne sendromu prevalansının tahmin edilenden daha yüksek

olduğunu göstermiştir ve bu tek başına obezite ile açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda uyku apne sendromunun derecesinin VKİ ile korele olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci; uyku apne sendromunda yaş, VKİ veya dolaşan testosteron konsantrasyonundan daha güçlü bir prediktör olarak görülmektedir (48).

6. Kanserle ilişkisi: PKOS'lu kadınlarda endometriyal hiperplazi ve karsinom sıklığı artmıştır. Bu büyük oranda ovulasyon sonrası sekretuar endometriumda progesteronun indüklediği proliferasyon ve diferansiasyonun yokluğunda; endometriyal dokunun östrojen (özellikle östron) tarafından persistan stimülasyonu ile ilişkilidir (48).

ANDROJENLER, BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI

Kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık yarısı over ve adrenal bezden doğrudan salgı ile geri kalan yarısı ise salgılanan proandrojenlerin karaciğer, deri, yağ dokusu gibi periferik dokularda potent androjenlere çevrilmesi sonucu sağlanır. Yağ dokusu periferik dönüşümde önemli yere sahiptir (77). Overden androjen salgısı LH, adrenalde ise adrenokortikotropik hormon uyarısı ile olur. (77).



Kare içindeki alan over, adrenal ve testis için ortak yoldur. P450scc; P450 side chain cleavage enzyme, P450c17α; 17α hidroksilaz, 3β; 3β hidroksi steroid dehidrogenaz, C21; 21 α hidroksilaz, C11; 11 β hidroksilaz, C18; 18 oksidaz, 17 βR; 17β redüktaz

Şekil 1: Steroid hormon biyosentezi (47 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Androjenler erkekte primer ve sekonder seks karakterlerinin, kadınlarda ise bazı sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur. Kadınlarda adrenal androjenler kolesterolden kortizol sentezi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkar. Overdeki androjenler ise östrojenin prekürsörleridir (78-80). Kolesterol, steroid biyosentezinde prekürsör bir üründür. Kolesterolün çoğu dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinden sağlanır (80,81). Biyolojik olarak en önemli androjen testosteron ve metaboliti olan dihidrotestosterondur (82,83). Testosteron dolaşımında bağlı ve serbest olmak üzere iki formda bulunur. Testosteronun serbest formu biyolojik olarak aktiftir. Yaklaşık olarak % 98-99'u SHBG, kortizol bağlayan globulin veya non spesifik albumin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur ve biyolojik olarak inaktiftir (84). SHBG üretimi insülin ve VKİ artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Östrojen zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini arttırır, serbest testosteron düzeylerini azaltır (83).

Testosteronun ovaryan sekresyonu LH etkisi ile teka hücrelerinden olmaktadır, adrenal androjen sekresyonu ise adrenokortikotropik hormon tarafından uyarılır (83). Androstenedion; overler ve adrenal bez tarafından sekrete edilen androjendir (85).

EPILEPSİNİN HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Epilepsili hastalarda AEİ tedavisi ve nöbetlere bağlı olarak LH, PRL ve gonadal testosteronda artışı içeren hormonal değişiklikler tarif edilmiştir. Nöbetler hipotalamo-ptitüiter-gonadal aksı bozabilir. Bu aks korteks ve limbik korteks tarafından modüle edilir. Limbik korteks özellikle amigdala hipotalamusla karşılıklı ilişki içinde bulunmaktadır. Amigdalanın kortikomedial nükleusları hipotalamik GnRH salınımını uyarır, bazolateral nükleuslar ise salınımı inhibe eder. Bu nükleusların etkilenmesi amigdalanın eksitasyonuna yolaçar. Nöbetler nöroendokrin fonksiyonları regüle eden eksitatör ve inhibitör nörokimyasalların salınımına neden olur (29).

Epilepsi hastalarında bazal LH konsantrasyonu ve LH pik sıklığı anormaldir. Bu, muhtemelen hipotalamik GnRH pulse uyarımındaki bozukluğa bağlıdır. Yüksek LH salınımına yol açan olay, iktal yada interiktal epileptik deşarjların GnRH salınımını stimüle etmesi ve yüksek GnRH pulse sıklığının LH salınımını FSH salınımına göre daha fazla uyarmasıdır. Reprodüktif yaştaki kadın hastalardaki

reproduktif anormallikler hipotalamoptiüter gonadal aksı etkileyen nöbetler veya interiktal dönemdeki deşarjların bir sonucu olabilir (86).

AEİ'lar ile tedavi edilmeyen kadın hastalarda gonodotropin bazal sekresyonunda özellikle artış vardır. LH salınımı epileptik sendrom ve AEİ'lara maruziyete göre değişmektedir. Büyüme hormonu ve prolaktin interiktal dönemde yükselmektedir. Ayrıca kortikotropin ve kortizol de nöbetler sonrası artmaktadır (29).

Anovulatuvar sikluslar limbik nöbet deşarjlarını tetikleyebilir. Anovulatuvar kadınlarda nöbet eşiğini yükselten bir hormon olan progesteron seviyesi düşük, nöbet eşiğini düşüren östrojen seviyesi yüksektir. Limbik nöbet deşarjları serum dopamin seviyesinde azalmaya neden olur bu da hipofizden prolaktin ve LH salınımını artırır (87, 88).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN HORMONAL ETKİLERİ

Kullanılan AEİ'lar hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin fonksiyonunu, doğrudan veya gonadal steroid hormonların geri bildirim regülasyonunu etkileyerek değiştirebilir. Ayrıca AEİ'lar epileptik kadınlarda serum reproduktif hormonların konsantrasyonunu değiştirebilir. Bunu üç şekilde yapabilir. Birincisi, karaciğerde sitokrom p-450 enzim indüksiyonu yaparak steroid metabolizmasını artırır ve karaciğerde SHBG sentezini artırarak serbest seks hormon seviyesini azaltır. İkincisi, gonodotropin salınımını etkileyerek veya hiperprolaktinemiye neden olarak seks hormon salınımını bozarlar. Üçüncüsü, gonodal steroid sentezini içeren enzimatik mekanizmaları etkileyebilirler (5).

Seks steroid hormon seviyeleri özellikle AEİ'ların steroid metabolizmasını etkilediği durumlarda değişmektedir. Karaciğerde sitokrom P-450'yi indükleyen AEİ'lar gonadal ve adrenal steroid hormonların metabolizmasını artırır. Mikrozomal enzim indüksiyonu yapan AEİ kullanan kadınlarda androjen ve östrojen seviyeleri düşük, SHBG seviyeleri yüksektir. VPA karaciğerde enzim indüksiyonu yapmaz ve bu ilacı kullanan kadınlarda gonadal ve adrenal androjen seviyeleri artar (29).

KBZ'nin santral aks üzerinde direkt etkisi olduğu görüşü vardır. KBZ'nin merkezi sinir sisteminde GABA, serotonin, endojen opioidler üzerinden hormonal aksın regülasyonunda değişikliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Hipotalamustaki GABA'erjik nöronların GnRH salınımı üzerine modölatör etkisi bulunur. Böylece KBZ'nın GnRH üzerinden LH salınımı regölyasyonunu bozabildiği savunulmaktadır (6,12).

AEİ'lar ayrıca SHBG ve seks hormonlarını bağlayan proteinlerin sentezinde artışa sebep olmaktadır. Bağlayıcı proteinlerin artması hormonların biyolojik aktif kısmının azalmasına neden olmaktadır (29).

VPA birçok mekanizma ile overde androjen sentezini artırır. Teka hücre költürleri ile yapılan bir çalışmada, VPA'nın steroidogenez ile ilişkili gen transkripsiyonunu artırarak ovaryan androjen sentezini artırdığı gösterilmiştir (10). Ovaryan folliköl költürleri ile yapılan başka bir çalışmada, VPA'nın foliköllerden testosteron salınımını artırdığı ve aromatazı inhibe ederek testosteronun östradiöle dönüşümünü azaltarak androjen yüksekliğine neden olduğu bulunmuştur (9).

VPA kısa zincirli bir yağ asididir. VPA mitokondrial memrandan yağ asidi taşınmasında bir kofaktör olan karnitini azaltır. Karnitin yetersizliği yağ asitlerinin beta oksidasyonunu bozarak pek çok bozukluğa yol açabilir. İlaça bağlı yağ hücre metabolizması bozulduğunda leptin salınımı azalır ve bunun sonucu iştah ve kilo artar. Kilo alımı hiperinsülinemi ve dolayısıyla PKOS yapıyor olabilir. VPA beyinde GABA düzeyini artırır, GABA'nın eksitatör GABA-A resptörleri yoluyla direkt olarak GnRH nöronlarını uyardığı gösterilmiştir. LH ani salınımının GnRH nöronlarının senkronize olarak ateşlenmesi sonucu olduğu bilinmektedir (89).

Epilepsi toplumda her yaştaki bireyleri etkileyebilmektedir. Reprodüktif yaştaki epileptik kadın hastalarda, gerek epilepsinin kendisi gerekse kullanılan AEİ'lara bağlı olarak reproduktif endokrin bozuklukların sıklığı artmaktadır. Epilepside kullanılan AEİ tedavisi uzun sürelidir. Kullanılan AEİ'ların yan etkilerinin iyi bilinip olguların yan etkiler açısından yakından takip edilmesi gerekmektedir. PKOS başta Tip 2 diabetes mellitus olmak üzere pek çok metabolik ve kardiyovasköler olguluk için risk taşımaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde 1989 Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflamasına göre idiopatik ve kriptojenik epilepsi tanısı ile izlenen 49 olgu dahil edildi. Çalışma E.Ü.T.F. Etik kurulu tarafından onaylandı. Olgulara çalışma hakkında ayrıntılı şekilde bilgi verildi ve onayları alındı. Epilepsi nedeniyle VPA ve KBZ monoterapisi dışında tedavi alanlar ile ilave başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. VPA kullanan bir olguda diabetes mellitus tespit edildiği için çalışmaya alınmadı. Değerlendirmeler 48 olgu üzerinden yapıldı. Herhangi bir bilinen nörolojik veya dahili hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak seçildi.

Tablo-4: Olguların çalışmaya alınma kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- 15-45 yaş arasında premenepozal kadın hasta olması,- 1989 Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflamasına göre idiopatik veya kriptojenik epilepsi tanısı ile izleniyor olması,- Valproik asit veya karbamazepin monoterapisi alıyor olması,- Olgularda SVH, intrakranial kitle, kafa travması gibi intrakranial bir patoloji olmaması,- Diabetes mellitus, tiroid bozukluğu ve hiperprolaktinemi gibi diğer endokrinolojik bir hastalığın olmaması,- Hormonal antagonist veya oral kontraseptif kullanmıyor olması,- Kranial görüntülemenin normal olması,- Herhangi bir enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığının olmaması,- Hipofiz fonksiyonlarında patoloji olmaması,- Antiepileptik ilacı en az 3 ay süreyle kullanıyor olması,- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi. |
|--|

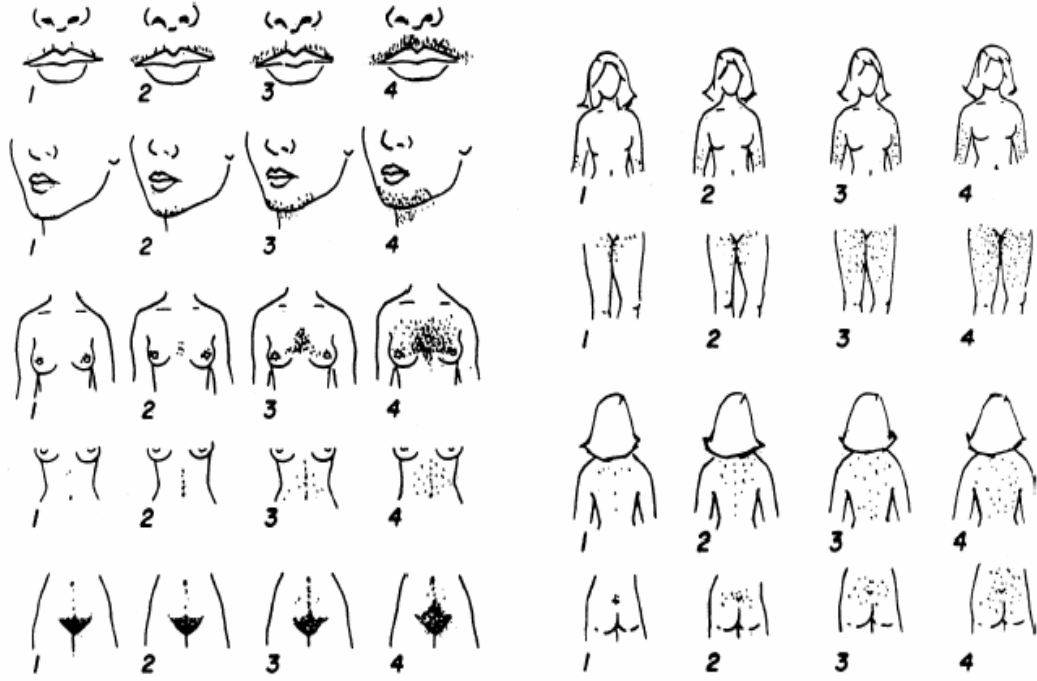
Olguların anamnezleri alındı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı ve epilepsinin sendromik sınıflaması yapıldı. İdiopatik ve kriptojenik epilepsi tanısı ile izlenen, VPA (34) veya KBZ (14) monoterapisi alan toplam 48 olgu çalışmaya dahil edildi. Hemogram, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kan lipid profili tetkikleri yapıldı. Olguneye yatışında daha önce kranial görüntülemesi olmayanların kranial magnetik rezonans veya kranial tomografi tetkiki gerçekleştirildi ve görüntülemesi normal olan olgular çalışmaya alındı.

Olgu ve kontrol grubunun fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, kan basıncı, nabız ve bel çevresi kaydedildi. Bireylerin boy ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülü kullanılarak VKİ hesaplandı. VKİ 25 kg/m^2 altında olanlar normal, 25-30 kg/m^2 arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m^2 'den daha fazla olanlar obez olarak değerlendirildi (90).

Epilepsinin süresi, tedaviye başlama zamanı, daha önce kullandığı antiepileptik ilaçlar belirlendi. Nöbet sıklığı beş gruba ayrılarak değerlendirildi. Birinci grup haftada birden fazla nöbeti olan, ikinci grup iki ayda birden fazla nöbeti olan, üçüncü grup üç ayda birden fazla nöbeti olan, dördüncü grup altı ayda birden fazla nöbeti olan, beşinci grup yılda bir ve daha az nöbeti olan olarak ayrıldı. Olgularda hirsutizm, medeni hal, menstrüel siklus düzeni, doğurganlık, ilaç kullanımı, antiepileptik ilaç kullanımı sonrası kilo artışı, akne kaydedildi. Ayrıca saç dökülmesi, akne gibi hiperandrojenemi bulguları kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm kadınların menstrüel siklus paterni belirlendi. Olgular menstrüel siklus düzenli ve düzensiz olarak iki gruba ayrıldı. Siklusları 35 günden uzun olarak seyreden olgular (oligomenore) düzensiz, siklusu 21–35 gün arası seyreden kadınların menstrüel siklusu düzenli olarak kabul edildi (91).

Hirsutizm skorlaması yapıldı. Hirsutizm skorlaması yapılırken 9 vücut bölgesinde (çene, üst dudak, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı (35). Bu skorlamaya göre skoru sekiz ve üzeri olan kişiler hirsut kabul edildi (Şekil 2)



Şekil-2: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (35 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır)

Olgu ve kontrol grubunda, menstrüel siklusun foliküler fazında (1-7. günler) bir gecelik açlığı takiben hormonal testleri yapıldı. Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), PRL, LH, FSH, E₂, 17-OHP, androstenedion, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyeleri ölçüldü. Olgu ve kontrol grubunda 75 gramlık oral glukoz tolerans testine kan şekeri ve insülin cevabı bakıldı. Hipotalamik-hipofiz-gonadal aksı değerlendirmek amacıyla buserelin testi yapıldı, FSH, LH, 17-OHP, E₂ cevaplarına bakıldı.

Olgu ve kontrol grubunda, over ve adrenal morfolojisini değerlendirmek amacıyla abdominopelvik ultrasonografi yapıldı. PKO ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlandı (40).

2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanılarak PKOS tanısı alan olgular belirlendi. Oligo-anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile PKOS tanısı alan olgular belirlendi (40).

Oral Glukoz Tolerans Testi:

Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saatlik gece açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gram glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içildikten sonraki 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kan şekeri ve insülin ölçümleri için venöz kan örnekleri toplandı. Test süresince olgu ve kontrol grubundaki kişilerin aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. Olgulara diabetes mellitus, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diabet Cemiyeti (ADA) 1997 kriterlerine göre konuldu (92).

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu ≥ 110 mg/dl < 126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı: OGTT'nde 2. saat kan şekeri (KŞ) 140–199

Dibetes Mellitus : Açlık glukozu ≥ 126 mg/dl veya

OGGT'nde 2. saat KŞ ≥ 200 mg/dl kabul edildi.

Ayrıca glukoz ve insülin değerleri OGTT sırasında elde edilen eğrinin altında kalan alan (EAA) olarak hesaplandı ve hesaplamada ‘‘yamuk formülü’’ kullanıldı. (kısa kenar+uzun kenar) /2 x yükseklik

EAA Glukoz:

$(\text{Glu } 0 + \text{Glu } 30) \times 30 / 2 + (\text{Glu } 30 + \text{Glu } 60) \times 30 / 2 + (\text{Glu } 60 + \text{Glu } 90) \times 30 / 2 + (\text{Glu } 90 + \text{Glu } 120) \times 30 / 2$ formülü ile hesaplandı.

OGTT' de 0, 30, 60, 90, 120. dakika glukoz değerleri mg/dl olarak belirlendi.

EAA insülin:

$(\text{İns } 0 + \text{İns } 30) \times 15 + (\text{İns } 30 + \text{İns } 60) \times 15 + (\text{İns } 60 + \text{İns } 90) \times 15 + (\text{İns } 90 + \text{İns } 120) \times 15$ formülü ile hesaplandı.

OGTT' de 0, 30, 60, 90, 120. dakika insülin değerleri μ ü/ml olarak belirlendi.

Buserelin Testi:

Menstrüel siklusun foliküler fazında (adetin 3–7. günleri arasında) intravenöz katater yerleştirildi ve bazal kan örneği alındı. Bazal kan örneği alınımının hemen ardından 1 mg buserelin (Suprefact flakon, Aventis, Almanya) subkutan olarak

yapıldı ve kan örnekleri altı saat aralıklar ile yani 6., 12., 18., 24. saatlerde alındı. Alınan kan örneklerinden FSH, LH, 17-OHP ve E2 değerleri çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubu pik FSH, LH, 17-OHP ve E₂ değerleri belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu EAA_{FSH}, EAA_{LH}, EAA_{E2}, EAA_{17-OHP} değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı.

EAA_{FSH}:

$(FSH_0 + FSH_6) \times 6/2 + (FSH_6 + FSH_{12}) \times 6/2 + (FSH_{12} + FSH_{18}) \times 6/2 + (FSH_{18} + FSH_{24}) \times 6/2$ formülü ile hesaplandı.

Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat FSH değerleri mIU/ml olarak belirlendi.

EAA_{LH}:

$(LH_0 + LH_6) \times 6/2 + (LH_6 + LH_{12}) \times 6/2 + (LH_{12} + LH_{18}) \times 6/2 + (LH_{18} + LH_{24}) \times 6/2$ formülü ile hesaplandı.

Buserelin testinde 0, 6, 12, 18, 24. saat LH değerleri mIU/ml olarak belirlendi.

EAA_{E2}:

$(E_2_0 + E_2_6) \times 6/2 + (E_2_6 + E_2_{12}) \times 6/2 + (E_2_{12} + E_2_{18}) \times 6/2 + (E_2_{18} + E_2_{24}) \times 6/2$ formülü ile hesaplandı.

Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat E₂ değerleri pg/ml olarak belirlendi.

EAA_{17-OHP}:

$(17-OHP_0 + 17-OHP_6) \times 6/2 + (17-OHP_6 + 17-OHP_{12}) \times 6/2 + (17-OHP_{12} + 17-OHP_{18}) \times 6/2 + (17-OHP_{18} + 17-OHP_{24}) \times 6/2$ formülü ile hesaplandı.

Buserelin testinde 0, 6, 12, 18, 24. saat 17-OHP değerleri ng/ml olarak belirlendi.

Serumların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda glukoz ölçümleri, EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında Konelab-60İ otoanalizarı kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Serum kortizol (DSL-2100, Texas USA), testosteron (Biosource, Nivelles, Belgium), 17-OHP (DSL-3500, Texas, USA), DHEAS (İmmunotech, Marseile, France), androstenedion (DSL-3800, Texas, USA) RİA yöntemi ile, serum SHBG (Zentech, Angleur, Belgium), insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), İRMA yöntemi ile ölçüldü. LH, FSH ve E₂ (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. İnterassay ve intraassay değişkenlik oranları

sırasıyla; androstenedion için %2.8 ve %7, testosteron için %4.4 ve %4.8, kortizol için %11.1 ve %11.5, serbest testosteron için %4.3 ve %7.8, 17-OHP için %9.5 ve %10.8, DHEAS için %6.3 ve %9.9, SHBG için %5.2 ve %5.8, insülin için %1.6 ve %6.1, FSH için %2.8 ve %4.6, LH için %5 ve %6.2, E₂ için %9.9 ve %11.8 idi. Tüm hormon tetkikleri ise EÜTF Olgunesi Nükleer Tıp Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Hiperandrojenemi, serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması olarak kabul edildi. (DHEAS> 5070 ng/ml, Androstenedion>2.99ng/ml, serbest testosteron>3.99 pg/ml)

İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler, SPSS 13 programı ile yapıldı. Çalışma gruplarımızı istatistiksel olarak karşılaştırmadan önce normal dağılıma uygun olup olmadıkları analiz edildi. Analiz sonrası normal dağılıma uygun olmayanlara nonparametrik testler, normal dağılanlara parametrik testler yapılmasına karar verildi. Çalışma grubundaki olgular VPA ve KBZ tedavisi alan epileptik olgu grubu ve kontrol grubuna ayrılarak her iki grupta ölçülen değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U/ t testi kullanıldı. Daha sonra olgu grubu VPA ve KBZ tedavisi alanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Varyans analizi/Tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn's/Tukey testi kullanıldı. Her bir gruptaki kategorik değerlerin karşılaştırılmasında Ki kare Analizi kullanıldı. Ölçülen verilerde dağılım ortalama değer \pm standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) olarak tanımlandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Temmuz 2004 ve Temmuz 2006 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde idiopatik ve kriptojenik epilepsi tanısı ile izlenen ve çalışmaya alınma kriterlerini tamamen dolduran 48 epilepsi olgusu dahil edildi. Bulgular yaş ve VKİ ortalamaları açısından benzer olan 20 kişilik kontrol grubununki ile karşılaştırıldı.

Olgu grubu VPA kullanan 34 olgu (%70,8) ve KBZ kullanan 14 olgudan (%29,2) oluşmaktaydı.

VPA kullanan olguların 33'ü (%97.1) idiopatik, 1'i (2.9) kriptojenik epilepsi, KBZ kullanan olguların 6'sı (% 42.9) idiopatik, 8'i (%57.1) kriptojenik epilepsi tanısı ile takip ediliyordu.

Olguların tam kan sayımı, kan lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Olguların hiçbirinde kranial görüntüleme bir patoloji tespit edilmedi.

Epilepsi süresi karşılaştırıldığında, VPA kullanan olgu grubunda 6.9 ± 4.6 yıl, KBZ kullanan grupta 7.4 ± 5.3 yıldır ve istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi süresi, VPA kullanan grupta 45.5 ± 28 ay, KBZ kullanan grupta 52.5 ± 33.2 ay bulundu ve istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Olgu grupları arasında nöbet sıklığı, kilo artışı, saç dökülmesi, galaktore ve akne açısından bir fark bulunamadı.

Olgu ve kontrol grubu arasında yaş ve VKİ ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu. Bazal hormonlar açısından karşılaştırıldığında serbest testosteron ve SHBG düzeyleri olgu grubunda anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek, serbest T4 ve E₂ bazal düzeyi ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak düşüktü. (Tablo 5)

Tablo-5: Olgu ve kontrol gruplarının klinik ve bazal hormonal değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Olgu grubu(n=48)	Kontrol grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	24.2±5.5	26.5±2.6	AD
VKİ (kg/m ²)	23.5±4.3	24.4±1.8	AD
sT4(pg/mL)	10.4±2.4	12.6±1.7	<0.05
TSH (mikroIU/mL)	2.2±1.4	1.8±0.8	AD
DHEAS(ng/mL)	1981.8±1478.7	1880±800.2	AD
PRL (ng/mL)	18.1±13.1	11.3±4.9	AD
Kortizol (µg/dL)	14.8±6.0	12.1±2.6	AD
Total Testosteron(ng/dL)	37.3±25.5	37.8±19.2	AD
Serbest.Testosteron(pg/mL)	1.9±0.7	1.6±0.4	<0.05
SHBG(nmol/L)	99.5±61.2	40.7±12.9	<0.05
FSH(mIU/mL)	5.8±1.5	5.5±1.6	AD
LH (mIU/mL)	5.3±2.9	5.5±3.3	AD
E ₂ (pg/mL)	69.3±37.9	90.4±29.7	<0.05
17-OHP (ng/mL)	1.5±0.6	1.5±0.4	AD
Androstenedion (ng/mL)	2.7±1.5	2.1±0.8	AD

AD: Anlamli değil

VPA kullanan olguların, 14'ünde (%41.2) PKO, 13'de (%38) hirsutizm ve 14'ünde (%41.2) hiperandrojenemi saptandı. KBZ kullanan olguların 3'ünde (%21.4) PKO, 2'sinde (%14) hirsutizm, 5'inde (%35.7) hiperandrojenemi tespit edildi, gruplar arasında fark yoktu. (Tablo 6)

Tablo-6: Olgu gruplarında polikistik over, hirsutizm ve hiperandrojenemi sıklığı

Değişkenler	VPA kullanan (n=34)	KBZ kullanan (n=14)	p
USG'de PKO	14 (%41.2)	3 (%21.4)	AD
Hirsutizm	13 (%38)	2 (%14)	AD
Hiperandrojenemi	14 (%41.2)	5 (%35.7)	AD

AD: Anlamli değil

Olguların 17'sinde (%35.4) PKOS'u tespit edildi. VPA kullanan 34 olgunun 14'ünde (%41.2) , KBZ kullanan 14 olgunun 3'ü (%21.4) PKOS'u tanı kriterlerini tamamlıyordu.

VPA ve KBZ kullanan olgular, PKOS saptanıp saptanmamasına göre VKİ açısından karşılaştırıldığında, VPA kullanan ve PKOS tespit edilen 14 olgunun VKİ $23.8 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$, PKOS olmayan 20 olgunun VKİ $23.4 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$, KBZ kullanan ve PKOS bulunan 3 olgunun VKİ $24.4 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$, PKOS olmayan 11 olgunun VKİ $24.1 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ bulundu ve aralarında istatistiksel fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Olguların adet düzeni sorgulandığında, olgu grubunda 11'inde (%22.9) adet düzensizliği mevcuttu. Bu olguların 8'i (%23.3) VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu.

Olgu ve kontrol grubu insülin direnci parametreleri açısından değerlendirildiğinde olgu grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin, EAA_{Glukoz} , $EAA_{insülin}$ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Bir olguda (%2) açlık kan şekeri 156 olduğu için (diabetes mellitus tanısı aldığı için) verileri istatistiğe alınmadı. Olgu grubunda OGTT sonuçlarına göre iki olguda (%4.2) bozulmuş glukoz toleransı tesbit edildi. (Tablo 7)

Tablo-7: Olgu ve kontrol gruplarının insülin direnci parametreleri

Değişkenler	Olgu grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=20)	p
Bazal insülin (mIU/mL)	19.1±15.5	6.9±2.3	<0.05
Pik insülin (mIU/mL)	107.82±105.2	44.4±23.7	<0.05
$EAA_{insülin}$ (mU/Lx24 saat)	7486.0±7065.9	3214.2±1701.4	<0.05
Açlık kan şekeri(mg/dl)	80.37±17.3	64.5±10.2	<0.05
EAA_{Glukoz} (mg/dl x 120dk.)	13263.7±3028.6	11821.5±1457.2	<0.05

Her iki grupta ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan buserelin testi sonuçları karşılaştırıldı. Olgu grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pik 17-OHP ve EAA_{17-OHP} anlamlı olarak yüksek, EAA_{FSH} anlamlı olarak düşüktü. (Tablo 8)

Tablo-8: Olgu ve kontrol gruplarının buserelin testine cevapları

Değişkenler	Olgu grubu(n=48)	Kontrol grubu(n=20)	p
Pik FSH (mIU/mL)	26.2±7.9	29.2±6.5	AD
EAA _{FSH} (mIU/mL x24 saat)	433.3±114.8	502.10±108.0	<0.05
Pik LH (mIU/mL)	62.4±27.3	64.2±30.8	AD
EAA _{LH} (mIU/mL x24 saat)	954.3±399.5	955.0±370.7	AD
Pik E ₂ (pg/mL)	354.6±174.4	270.7±75.9	AD
EAA _{E2} (pg/mL x24 saat)	5762.9±2669	4879.1±1197.3	AD
Pik17-OHP (ng/mL)	3.5±1.6	2.5±0.5	<0.01
EAA _{17-OHP} (ng/mL x24 saat)	52.3±16.3	43.9±8.4	<0.05

AD: Anlamli değil

VPA ve KBZ kullanan olgular ve kontrol grubunun klinik ve bazal hormonal değerleri karşılaştırıldığında, sT4 olgu gruplarında kontrole göre daha düşük, PRL VPA kullanan olgularda KBZ ve kontrol grubundan daha yüksek, serbest testosteron VPA kullanan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek, SHBG VPA ve KBZ kullanan olgularda kontrole göre daha yüksek, E₂ KBZ kullanan olgu grubunda kontrole göre daha düşük bulundu (Tablo-9).

Tablo-9: Valproik asit, karbamazepin ve kontrol gruplarının klinik ve bazal hormonal değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	VPA Kullanan Grup (n=34)	KBZ Kullanan Grup(n=14)	Kontrol Grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	24.0±5.2	24.6±6.4	26.5±2.6	AD
VKİ (kg/m ²)	22.9±3.7	25.2±5.1	24.4±1.8	AD
sT4(pg/mL)	10.9±2.6 ^(a,b)	9.1±1.4 ^(a,c)	12.6±1.7 ^(b,c)	<0.01
TSH(mikroIU/mL)	2.2±1.5	2.1±0.9	1.8±0.8	AD
DHEA(ng/mL)	2093.8±1473.2	1709.7±1514	1880.2±800.1	AD
PRL(ng/mL)	20.7±14.5 ^(a,b)	11.5±5.1 ^(a)	11.3±4.9 ^(b)	<0.05
Kortizol(µg/dL)	15.6±6.5	13.1±4.7	12.1±2.6	AD
LH/FSH	0.9±0.4	0.8±0.4	0.98±0.7	AD
Total. Testosteron(ng/dL)	38.9±23.7	33.1±30.4	37.8±19.2	AD
Serbest. Testosteron(pg/mL)	2.0±0.7 ^(b)	1.8±0.7-8	1.6±0.4 ^(b)	<0.05
SHBG(nmol/L)	105.7±60.2 ^(b)	84.5±63.4 ^(c)	40.7±12.9 ^(b,c)	<0.01
FSH(mIU/mL)	5.7±1.5	6.0±1.5	5.5±1.6	AD
LH(mIU/mL)	5.6±303	4.6±2.1	5.2±3.3	AD
E ₂ (pg/mL)	75.9±40.7	53.2±24.4 ^(c)	90.4±29.7 ^(c)	<0.01
17-OHP (ng/mL)	1.5±0.7	1.5±0.6	1.5±0.5	AD
Androstenedion (ng/mL)	2.9±1.6	2.3±1.3	2.1±0.8	AD

AD: Anlamlı değil

a: VPA kullanan grup ve KBZ kullanan grup < 0.05

b: VPA kullanan grup ve kontrol grup <0.05

c: KBZ kullanan grup ve kontrol grup <0.05

VPA, KBZ ve kontrol gruplarının insülin direnci parametreleri açısından karşılaştırıldığında VPA ve KBZ kullanan olgu gruplarında açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin, EAA_{Glukoz}, EAA_{insülin} ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo–10).

Tablo–10: Valproik asit, karbamazepin ve kontrol gruplarının insülin direnci parametreleri

Değişkenler	VPA kullanan (n=34)	KBZ kullanan (n=14)	Kontrol (N=20)	p
Bazal insülin (mIU/mL)	18.1±13.5 ^(b)	21.5±19.9 ^(c)	6.9±2.3 ^(b,c)	<0.01
Pik insülin (mIU/mL)	101.2±95.4 ^(b)	125.1±130.0 ^(c)	44.3±23.7 ^(b,c)	<0.05
EAA _{insülin} (mU/Lx24 saat)	7056.7±6403.9 ^(b)	8608.9±8758.9 ^(c)	3214.2±1701.4 ^(b,c)	<0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	78.2±13.8 ^(b)	85.6±23.5 ^(c)	64.5±10.2 ^(b,c)	<0.05
EAA _{Glukoz} (mg/dl x 120dk.)	13033.7±2966.5	13822.5±3216.7 ^(c)	11821.5±1457.2 ^(c)	<0.05

AD: Anlamlı değil

a: VPA kullanan grup ve KBZ kullanan grup < 0.05

b: VPA kullanan grup ve kontrol grup < 0.05

c: KBZ kullanan grup ve kontrol grup < 0.05

VPA, KBZ kullanan olgu gruplarının kontrol grubu ile busserelin testine cevapları karşılaştırıldığında, pik 17–OHP ve EAA_{17-OHP} değerleri VPA, KBZ kullanan olgu gruplarında kontrole göre anlamlı yüksek bulundu. EAA_{FSH} ise KBZ alan olgu grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo–11).

Tablo–11: Valproik asit, karbamazepin ve kontrol gruplarının busserelin testine cevapları

Değişkenler	VPA kullanan (n=34)	KBZ kullanan (n=14)	Kontrol (N=20)	p
Pik FSH (mIU/mL)	26.5±8.4	25.4±7.1	29.2±6.5	AD
EAA _{FSH} (mIU/mL x24 saat)	446.6±118.1	400.9±103.4 ^(c)	502.1±108.0 ^(c)	<0.05
Pik LH(mIU/mL)	64.4±26.9	57.6±28.6	64.2±30.8	AD
EAA _{LH} (mIU/mL x24 saat)	944.3±282.8	955.6±324.9	953.1±197.3	AD
Pik E ₂ (pg/mL)	384.4±181.1	282.2±136.5	270.7±75.9	AD
EAA _{E2} (pg/mL x24 saat)	6231.3±2821.8	4625.6±1894.9	4879.1±1197.3	AD
Pik 17-OHP (ng/mL)	3.6±1.8 ^(b)	3.2±0.9 ^(c)	2.5±0.6 ^(b,c)	<0.05
EAA _{17-OHP} (ng/mL x24 saat)	52.2±16.7 ^(b)	52.5±15.7 ^(c)	43.9±8.4 ^(b,c)	<0.05

AD: Anlamli değil

a: VPA kullanan grup ve KBZ kullanan grup < 0.05

b: VPA kullanan grup ve kontrol grup <0.05

c: KBZ kullanan grup ve kontrol grup <0.05

Olgu grubunda PKOS olan olgular çıkarıldıktan sonra insülin direnci parametreleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VPA ve KBZ kullanan olgularda bazal insülin ve açlık kan şekerinin kontrole göre yüksek olduğu fakat diğer parametreler açısından bir fark kalmadığı gözlemlendi (Tablo–12).

Tablo-12: Polikistik over sendromu olmayıp, valproik asit ve karbamazepin kullanan olguların kontrol grubu ile insülin direnci parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	VPA kullanan (n=20)	KBZ kullanan (n=11)	Kontrol (N=20)	p
Bazal insülin (mIU/mL)	18.5±14.4 ^(b)	19.1±15.8 ^(c)	6.9±2.3 ^(b,c)	<0.01
Pik insülin (mIU/mL)	80.1±60.6	68.2±56.7	44.3±23.7	AD
EAA insülin (mU/Lx24 saat)	5628.3±4591.2	7888.8±5328.9	3214.2±1701.4	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	78.5±15.1 ^(b)	88.4±25.9 ^(c)	64.5±10.2 ^(b,c)	<0.05
EAA Glukoz (mg/dl x 120dk.)	13076.3±3725.8	13823.2±3216.7	11821.5±1457.2	AD

AD: Anlamli değil

a: VPA kullanan grup ve KBZ kullanan grup < 0.05

b: VPA kullanan grup ve kontrol grup <0.05

c: KBZ kullanan grup ve kontrol grup <0.05

TARTIŞMA

Bu çalışma kullanan reproduktif yaştaki epileptik kadın olgularda AEİ'lerin ovaryan fonksiyonlar, hipofizer hormonlar, metabolik parametreler ve ovaryan morfoloji üzerine etkilerini ve PKOS sıklığını belirlemek için yapıldı.

Epilepsili kadın olgularda reproduktif endokrin bozukluklar normal populusyona göre daha sıktır. Epilepsi hem nöbetle, hem de kullanılan antiepileptik ilaçlar yoluyla nöroendokrin mekanizmaları etkilemektedir (3). PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler olgular ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır. Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, sık görülen ve kompleks bir olgular olarak değerlendirilebilir (93). PKOS'un genel populusyondaki sıklığı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir. Epilepsili kadınlarda bu oran %10.5-%26 bildirilmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda olgu grubunda 17 (%35.4) olguda PKOS tespit edildi. PKOS'lu olguların 14'ü (%41.2) VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. VPA kullanan olgularda PKOS sıklığının daha fazla görülmesi, PKOS gelişiminde epilepsinin rolü olabileceği gibi kullanılan ilacında önemli olacağını göstermektedir.

PKO ve PKOS arasında tanı, klinik, biyokimyasal ve prognoz yönünden birçok fark vardır. Clayton'un tanımına göre izole PKO normalin varyasyonudur ve klinik bulgu vermeden saptanabilir. PKO morfolojisinin saptanmasının önemi PKOS kliniğine progresyon riski taşıyabilmesidir (52,90). Ultrasonografik PKO görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20-30'a varan oranlarda bulunabilir (16). Çalışmamızda PKO sıklığı %35.4 olarak bulundu ve bu olguların 14'ü (%41.2) VPA ve 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. Çalışmamızda artmış PKOS prevalansı yanında

PKO'nun da artmış olması, epilepsi ve/veya AEİ tedavisinin over morfolojisi üzerindeki etkisinin de göstergesidir.

Luef ve ark.'larının (94) yaptığı bir çalışmada, 52'si VPA (olguların hepsi idiopatik jeneralize epilepsi) ve 53'ü KBZ (40 parsiyel epilepsi, 13'ü idiopatik jeneralize epilepsi) kullanan 105 epileptik kadın olgu incelendi. Olguların %27'sinde PKO tespit edildi. Bu olguların %12'si VPA ve %14'ü KBZ kullanan olgulardı. PKO açısından VPA ve KBZ kullanımını açısından fark yoktu.

Polat ve ark.'larının (95) yaptığı çalışmada 28 VPA, 30 KBZ monoterapisi kullanan ve 21 ilaçsız izlenen, toplam 79 reproduktif epileptik kadın olgu incelendi ve sonuçlar 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. VPA kullanan grupta %32.1, KBZ kullanan grupta %23.3, ilaç kullanmayan grupta %14.3 PKO saptandı. Epileptik olguların %22.7'sinde PKOS saptandı, bu oran kontrol grubunda %6.7 idi. KBZ kullanan epileptik grupta PKOS sıklığı %26.7 bulundu ve bu, kontrole göre anlamlı yüksekti. VPA kullanan grup ve ilaç almayan grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu. KBZ kullanan olgularda PKOS sıklığı daha yüksekti. Bu çalışmada ilaç almayan epileptik olgularda normal toplumda görülen PKOS prevalansına (%6-8) göre belirgin yüksek PKOS prevalansı (%14.3) olması epilepsinin tek başına PKOS için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan bu çalışmada kontrol grubu olarak alınan olgularda da PKOS bulunması gerçekçi bir karşılaştırma yapılmasına imkan tanımamaktadır. Çünkü kontrol grubu olarak alınan olgularda da PKOS'ndan dolayı birtakım bozukluklar olması muhtemeldir.

Löfgren ve ark.'larının (96) yaptığı çalışmada, PKO sıklığı tüm olgu grubunda %34, kontrol grubunda %21'di. İGE'li olgularda PKO ve PKOS sıklığı, kontrol ve lokalizasyonla ilişkili epilepsili olgulara göre daha sıktı. Ayrıca İGE olgularda PKO sıklığı, VPA ve VPA+KBZ kullanan olgularda diğer AEİ'leri kullanan olgular ve kontrol grubuna göre daha fazlaydı. PKO sıklığı bakımından diğer AEİ'leri kullanan olgular ile kontrol arasında fark yoktu. Tüm olgu grubunda PKOS'u %28 olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. İdiopatik generalize epilepsi olan ve VPA kullanan olgularda hiperandrojenemi, PKO ve PKOS diğer tedavileri alan olgular ve kontrole göre daha sıktı. Bizim olgularımızın büyük çoğunluğu İGE'den oluşmaktaydı (%97.1) ve olguların %70,8'i VPA kullanıyordu.

Çalışmamızda benzer olarak PKOS ve PKO, VPA kullanan olgularda kontrole göre ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KBZ kullanan olgulara göre daha sıkı.

Bizim çalışmamızda PKO ve PKOS sıklığı yüksekti, ancak çalışmamızda AEİ kullanmayan kontrol grubu olmadığı için bu sonucun AEİ kullanımına mı bağlı, yoksa epilepsinin kendisine mi bağlı olduğunu söyleyemedik. Bu konunun tam anlamıyla açıklığa kavuşması, epilepsi tanısı alan olguların tedavi başlangıcında ve daha sonra ki yıllar içerisinde prospektif değerlendirilmesi ile mümkündür.

Reproduktif yaştaki kadın olgulardaki reproduktif anormallikler, hipotalomopitüiter-gonadal aksı etkileyen nöbetler veya interiktal dönemdeki deşarjların bir sonucu olabilir (86). Deşarjlar hipotalomopitüiter-gonadal aksı bozabilir. Bu aks korteks ve limbik korteks tarafından modüle edilir. Limbik korteks özellikle amigdala hipotalamusla karşılıklı ilişki içinde bulunmaktadır. Epilepsi olgularında bazal LH konsantrasyonu ve LH pik sıklığı anormaldir. Bu muhtemelen hipotalamik GnRH pulse uyarımındaki bozukluğa bağlıdır (29). AEİ'lar ile tedavi edilmeyen kadın olgularda gonodotropin bazal sekresyonunda özellikle artış vardır. Limbik nöbet deşarjları serum dopamin seviyesinde azalmaya neden olur, bu da hipofizden prolaktin ve LH salınımını artırır (87–88).

Bilo ve ark.'larının (97) yaptığı bir çalışmada, primer jeneralize epilepsi olgularında %15 oranında PKOS saptanmıştır. Daha sonra Murialdo ve ark.'ları da (14) primer jeneralize epilepsi olgularında PKO prevalansında artışla birlikte, %15 oranında ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemi ile seyreden PKOS saptamıştır. Bu iki çalışmanın sonuçları PKO ve PKOS'un epilepsinin kendisi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda olguların çoğu primer jeneralize epilepsi hastalarından oluşmaktaydı. Olguların %35.4'ünde PKOS tespit edildi. Çalışmamız daha önce birçok çalışmada olduğu gibi epilepsi ve PKOS birlikteliğini desteklemektedir.

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ovaryan fonksiyonları değerlendirmek için sadece bazal hormonlar incelenmemiş, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı değerlendirmek amacıyla buserelin testi yapılmıştır. Buserelin bir GnRH analogudur ve HPA aksın güçlü ve spesifik uyarıcısıdır. PKOS'lu kadınların çoğunda overlerde 17 hidroksilaz aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilen; akut GnRH stimülasyonu sonrasında artmış 17-OHP sekresyonu olur (31). 17

hidroksilaz ve 17–20 liyaz aktivitesi sitokrom p450c17-alfa enzimi tarafından düzenlenir ki bu enzim ovaryan ve adrenal steroid sentezi için gereklidir. Bu enzim aktivitesindeki artışların PKOS’lu kadınların çoğunda hiperandrojenemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. GnRH analogu olan buserelin normal ve PKOS’lu kadınlarda ovaryan 17–OHP sekresyonunu stimüle eder. Buserelin testi ovaryan steroidogenezis hakkında bilgi vermekteydi (31, 63). Artmış 17–OHP ovaryan disfonksiyonu gösterir ve ovaryan stromanın arttığını gösteren bir değerdir.

Çalışmamızda olgu grubu; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pik17–OHP ve EAA 17-OHP anlamlı olarak yüksekti ve bu parametreler açısından VPA kullanan grup ile KBZ kullanan grup arasında fark yoktu. Epileptik olmayan PKOS’lu olgularda da ovaryan busereline 17–OHP cevabı yüksek ve ovaryan stroma ile korele bulunmuştur (31, 63). Bu sonuçlar ve bizim çalışmanın verileri, reproduktif epileptik kadın olgularda 17 hidroksilaz/17–20 liyaz enzim disfonksiyonu varlığını göstermektedir.

Menstrüel düzensizlikler (oligo-anovülasyon) PKOS’nun tanı kriterleri içinde bulunmaktadır. PKOS’li olgularda %20’lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (34). 265 epileptik kadın olgu ve 142 kontrol grubu ile yapılan çalışmada, menstrüel bozukluk epileptik olgularda daha sık bulundu. Menstrüel bozukluk sıklığı, nöbet sayısında artma ve politerapi kullanımı ile artıyordu ve ayrıca menstrüel bozukluk VPA kullanan olgularda daha yüksekti. Bu çalışma epilepsinin kendisi ve kullanılan ilaçla ilişkili olarak reproduktif endokrin bozukluklarda artış olduğunu gösteriyordu (98). Luef ve ark.larının (94) 52’si VPA ve 53’ü KBZ kullanan 105 epileptik kadın olgu ile yaptığı çalışmada, VPA grubunda 12 (%11), KBZ grubunda 17 (%16) olmak üzere olguların 29 (%28)’unda menstrüel bozukluk tespit edildi.

Löfgren ve ark.’larının (96) yaptığı çalışmada, menstrüel bozukluk tüm olguların %35’inde, kontrol grubunda ise %29’unda tespit edildi. İGE olgularının %44’ünde, lokalizasyonla ilişkili epilepsili olgularının ise %29’unda menstrüel bozukluk vardı. Ayrıca VPA ile tedavi edilen ve İGE’li olgularda menstrüel bozukluk kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Isojarvi ve ark.’ları (6) ilk kez VPA kullanan epileptik kadınlarda PKO, hiperandrojenemi ve obesite ile ilişkili menstrüel düzensizlik sıklığının arttığını rapor

etmişlerdir. Bu çalışmadaki en önemli bulgu, VPA monoterapisi kullanan epileptik kadın olgularda menstrüel bozukluk daha sıklıkla (%45) ve bu durum sıklıkla PKO ve/veya HA ile ilişkilidir. VPA monoterapisi kullanan, menstrüel bozukluğu olan kadın olguların %90'ında PKO ve/veya hiperandrojenemi tespit edildi. Isojarvi ve ark.'larının (99) yaptığı diğer bir çalışmada, menstrüel bozukluk VPA alan olgularda %59, KBZ kullanan olgularda %12, kontrol grubunda ise %15 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, olgu grubunun 11'inde (%22.9) menstrüel bozukluk mevcuttu. Bu olguların 8'i (%23.3) VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu. VPA kullanan ve menstrüel bozukluğu olan bir olgu dışında, menstrüel bozukluğu olan tüm olgularda PKOS mevcuttu. KBZ kullanan ve menstrüel bozukluğu olan olguların hepsinde PKOS vardı. Bu sonuçlar menstrüel disfonksiyonun ayrı bir antite olmasından ziyade reproduktif sistemi hipotalamik-hipofiz-gonadal aks boyunca etkilediği, PKOS ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir (35). Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir (36–37). Luef ve ark.'larının (94) yaptığı çalışmada, hirsütizm 4 (%3.8) olguda vardı ve bu olguların 3 (%2.8)'i VPA ve 1 (%0.9)'u KBZ kullanıyordu. Isojarvi ve ark.'larının (6) yaptığı çalışmada VPA kullanan olguların 1 (%3), KBZ kullanan olguların 1(%17)'inde hirsütizm saptandı Diğer tedavileri kullanan olgu grubunda ve AEİ kullanmayan olgularda hirsütizm saptanmadı. Çalışmamızda, VPA grubunda 13 (%38), KBZ grubunda 2(%14) olguda hirsütizm saptandı. Çalışmamızda hirsütizmin yüksek olması olgularımızda PKOS'un sık olmasına bağlı olabilir. Hiperandrojeneminin diğer bulguları açısından olgu grupları ve kontrol arasında fark yoktu.

Daha önce yapılan çalışmalarda nöbet sıklığının PKOS sıklığında artışa neden olmadığını belirten bilgiler vardır (6, 100). Ayrıca Cummings ve ark.'larının (101) yaptığı çalışmada, sık nöbet geçiren epilepsili kadınlarda ovulatuvar fonksiyonlar araştırılmış, nöbet sıklığıyla ilgili olumsuz bir ovulatuvar etkilenme saptanmamıştır. Çalışmamızda PKOS gelişimi açısından, nöbet sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Epilepsi tedavisinde kullanılan AEİ'ler, hipotalamus-hipofiz ekseninin fonksiyonunu, doğrudan veya gonadal steroid hormonların geri bildirim

regülasyonunu etkileyerek değiştirebilir. AEİ'lar epileptik kadınlarda serum reproduktif hormonların konsantrasyonunu değiştirebilir. Bunu üç şekilde yapabilir. Birincisi, karaciğerde sitokrom p-450 enzim indüksiyonu yaparak steroid metabolizmasını artırarak veya karaciğerde seks hormon bağlayan protein sentezini artırarak serbest seks hormon seviyesini azaltabilirler. İkincisi, gonodotropin salınımını etkileyerek veya hiperprolaktinemiye neden olarak seks hormon salınımını bozabilirler. Üçüncüsü, gonadal steroid sentezini içeren enzimatik mekanizmaları etkileyebilirler (5).

VPA kullanımı LH artışı ile ilişkili değildir ve LH artışı overlerde androjen sentezini uyarmaz (6, 7, 15, 99). VPA direkt olarak overde androjen sentezini uyurabilir veya enzim inhibisyonu yapabilir. Seks hormonlarının metabolizmasını inhibe ederek serum androjen seviyesini artırabilir. Bu hipotez birçok hayvan deneyleri ile desteklenmiştir. Over folikül hücre kültürleri ile yapılan çalışmada, VPA'nın epilepsiden bağımsız olarak overde direkt etkisi olduğu gösterilmiştir. VPA testosteronu östrojene dönüştüren enzimi inhibe ederek testosteron seviyesini artırır (9, 102, 103). Başka bir hayvan deneyinde, epileptik olmayan sıçanlarda uzun dönem VPA tedavisi sonrası testosteron/ östrojen seviyesinde artış ve östrojen seviyesinde azalma gösterilmiştir ayrıca gonodotropin düzeyinde değişim veya azalma bulunmuştur. Bu çalışmalar, ilacın primer olarak gonadal seviyede etkili olduğunu, testosteronun östrojene dönüşümü engelleyerek, androjen seviyesinin artmasına neden olduğunu göstermektedir. Bu durum overde androjen baskın bir ortam oluşmasına ve böylece PKO gelişimine neden olmaktadır. Yüksek serum testosteronu foliküllerin maturasyonunu engelleyip PKO oluşumuna neden olan faktör olabilir (104).

Kilo artışı VPA kullanan olgularda görülen bir yan etkidir. VPA'nın yağ asitlerinin B-oksidasyonunda bozukluğa yol açarak buna neden olduğu düşünülmektedir. VPA'ya bağlı reproduktif hormonal bozukluklar obesite ile ilişkili olabilir. Obesite hiperinsülinemi ve düşük IGFBG-1 bağlayan protein ile ilişkilidir. İnsülin ve IGF-1 ovaryan androjen seviyesini stimüle eder (105).

VPA kullanan kadınlarda hiperandrojenemi, PKO gelişmesinde obesite ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi ve düşük İGFBP-1 ile ilişkilendirildi. Fakat PKO ve hiperandrojenemi ayrıca hiperinsülinemi ve düşük İGFBP-1 olmaksızın düşük

doz VPA kullanan kadınlarda da görülmektedir. Obesite ve artmış insülin seviyesi VPA ile tedavi edilen kadınlarda PKO gelişimi ve hiperandrojenemi için esas faktör gibi gözükmemekle birlikte, bu faktörler VPA ile ilişkili reproduktif endokrin bozuklukların artmasına neden olabilir (99).

Murialdo ve ark'larının (14) yaptığı çalışmada, epileptik kadın olgularda AEİ'lerin reproduktif endokrin fonksiyonları bozduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, olguların yarısı politerapi kullanıyordu. Menstrüel bozukluk VPA tek veya kombine kullanan olgularda daha yüksek bulundu (%30). İlginç olarak PKO, VPA'yı içeren kombine AEİ kullanan olgularda, VPA monoterapisi kullanan olgulara göre daha sıklıkla VPA kullanan olgularda hiperandrojenemi ve anovulasyon %44 olup bu oran diğer AEİ'leri kullananlarda %4'dü. Çalışmadaki 101 kadın olgunun 15'inde hiperandrojenemi olup bu olguların 12 (%80)'si VPA kullanıyordu.

AEİ kullanan epileptik olgularda endokrin ve ovaryan bozukluklar kullanılan AEİ'ye bağlı olabileceği gibi epilepsinin kendisi ve diğer ilave faktörlerle de ilgili olabilir. Epileptik olmayan ve bipolar affektif bozukluk nedeniyle VPA kullanan olgularda menstrüel bozukluk %47 gibi yüksek iken, VPA almayan olgularda bu oran %13 bulunmuştur. VPA kullanan bipolar affektif bozukluğu olan olguların %41'inde PKOS tespit edilmiştir (106). Epileptik olmayan bireylerde ve hayvan deneylerinde, reproduktif endokrin bozukluğun gelişiminde epilepsinin kendisinden ziyade kullanılan VPA'nın önemli olabileceği gösterilmiştir.

Franks (52) 1992 yılında yaptığı çalışmada, serumda ortaya çıkan hiperinsülinemi sonucunda ovaryan androjen üretiminde artış olduğunu göstermiştir. Böylece serumda artan androjen düzeylerine bağlı hirsutizm meydana gelirken, overlerde PKO morfolojisi yanında anovulatuvar sikluslar meydana gelir (107). Fakat AEİ'lara bağlı gelişen hiperinsülinemiye ilişkin diğer araştırmalar tutarlı sonuçlar vermemiştir. Diğer yandan açlık insülin, açlık proinsülin, açlık glukoz seviyelerini normal bulan çalışmalar bulunmaktadır (108). Betts (94), Luef (109) gibi bazı araştırmacılar da AEİ'lerle oluşan PKOS patogenezinin obesite ile doğrudan ilgisi olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan pekçok çalışmada AEİ kullanımı ile oluşan kilo artışı ve buna bağlı gelişen metabolik değişimlerin, PKOS oluşumuna yol açan başlıca neden olduğu savunulmuştur. VPA kullanan epilepsili kadın olgularda kilo alımı sonucu insülin

direnci ve hiperinsülinemi meydana geldiği bildirilmiştir. Obesite, insülin direnci gelişmesinde önemli bir faktördür (6, 110). Obesiteye bağlı kas ve adipoz dokuda gelişen insülin direnci, serum insülin düzeylerinin artmasına yol açar (90).

Isojarvi ve ark.'ları (6) epilepsili 238 kadın olguda yaptıkları çalışmada, PKO ve testosteron yüksekliğinin VPA kullananlarda daha sık olduğunu saptamışlardır. VPA kullanımına bağlı kilo artışının PKO ve androjen yüksekliğine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. VPA kullanan olgular KBZ ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VPA kullanan olgularda obesitenin daha fazla olduğu görülmüş ve insülin direnci ve VPA'nın neden olduğu obesite arasında nedensel ilişki kurulmuştur.

Morrell ve ark.'ları (111), 94 epileptik kadın olguda ovulatuvar bozukluğu araştırmıştır. Son 3 yıl içinde veya şu anda VPA kullanan epileptik kadınlarda %38 , son 3 yıl içinde VPA kullanmayan olgularda %10 anovulatuvar siklus tespit edilmiştir. Ayrıca idiopatik jeneralize epilepsisi olup VPA kullanan olgular PKO, hiperandrojenemi, VKİ'inde artma ve anovulatuvar siklus açısından yüksek riske sahip oldukları bulunmuştur.

Isojarvi ve ark. (112) yaptığı diğer bir çalışmada, androjen yüksekliği ve PKO belirlenen 12 kadın olguda VPA yerine lamotrijin kullanıldığında VKİ insülin ve testosteron düzeylerinde azalma, PKO ve menstrüel bozukluklarda düzelme olduğu görülmüştür.

Üç aylık kısa süreli prospektif bir çalışmada, yeni tanı almış ve VPA ile tedaviye başlanmış epileptik kadın hastalar izlenmiş ve üç ay sonunda hastaların yarısında serum testosteron ve androstenedion seviyelerinin arttığı bulunmuştur. Bu endokrin değişikliklerin ağırlık artışı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (15).

Morrell ve ark.'larının (8) daha sonra yaptıkları çalışmada ise, VPA kullanan olgularda serum testosteron seviyesi, lamotrijin kullanan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Betts ve ark.'ları (113) VPA kullanan olgularda PKOS sıklığını KBZ ve lamotrijin kullanan olgulara göre daha yüksek bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda VPA, KBZ ve kontrol grupları arasında VKİ açısından bir fark yoktu, ayrıca PKOS olan ve olmayan olgular arasında VKİ açısından fark yoktu. Bazal hormonlar karşılaştırıldığında, VPA kullanan olgu grubunda serbest

testosteron yüksekti. Olgu grubunda PKO ve PKOS'un sık olması bunun obesite ile doğrudan ilişkili olmadığını, AEİ kullanımına bağlı testosteron artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Birçok çalışma epileptik olgularda KBZ'nin reproduktif endokrin etkilerini açıkladı. KBZ hepatik mikrozomal P450 enzim induksiyonuna neden olur, böylece hepatik P450 ile metabolize olan seks hormonlarının serum serbest fraksiyonları azalır. Bazı araştırmacılar KBZ'nin seks steroid seviyelerini minimum düzeye düşürerek ovulasyon bloğuna neden olduğunu bildirmişlerdir (15). Diğer yandan KBZ'nin serum testosteron düzeyini etkilemediği, ovulatuvar fonksiyon bozukluğuna neden olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (12). KBZ'nin santral aks üzerinde direkt etkisi olduğu görüşü de vardır (6). KBZ'nin merkezi sinir sisteminde GABA, serotonin, endojen opioidler üzerinden hormonal aksın regülasyonunda değişikliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür. Hipotalamustaki GABA'erjik nöronların GnRH salınımı üzerine modülatör etkisi bulunur. Böylece KBZ'nin GnRH üzerinden LH salınımı regülasyonunu bozabileceği savunulmaktadır (6). Çalışmamızda LH salınımı açısından bir artış saptanmadığı için sonuçlarımız bu mekanizma ile ilgili görüşleri desteklememiştir. Çalışmamızda KBZ kullanan epilepsi olgusu kadınlarda serum androjen düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubuna göre daha yüksekti. KBZ'nin gonadlar üzerinde direkt andojen sentezini uyaran etkisi de bilinmektedir (12). Epilepsili kadınlarda KBZ kullanımı bu mekanizma ile PKO ve PKOS'a neden oluyor olabilir.

KBZ kullanan kadın olgularda yapılan birçok çalışmada serum SHBG seviyeleri tutarlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Serum SHBG seviyesinin yükselmesi bioaktif östradiol ve testosteron seviyesinin azalmasına neden olur bu durum uzun dönem tedavi sonrası menstrüel bozuklukla ilişkili olabilir. Serum testosteron seviyesinin düşmesi teorik olarak kadın olgularda hiperandrojenemi açısından avantaj gibi görülebilir (13, 114). KBZ kullanan kadın olgularda hiperandrojenemi, PKO ve diğer reproduktif endokrin bozuklukları inceleyen geniş çalışmalar bulunmamaktadır (6, 7, 14, 99). Yapılan birçok çalışmada VPA kullanan epileptik kadın olgularda SHBG seviyesini normal veya yüksek bulunmuştur (6, 13, 15, 99). Bizim çalışmamızda da VPA kullanan olgu grubunda SHBG yüksek bulundu ve bu durumun, olgu grubunda PCO ve hiperandrojenemi gelişimini engellemek için

kompanse edilebilir bir mekanizma sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Isojarvi'nin (6) VPA tedavisi ile PKO ve testosteron seviyelerinde artış olduğunu iddia etmesinin ardından, buna karşı çıkan görüşler olmasına rağmen, pek çok çalışma da bu görüşü desteklemiştir (15, 100). Bizim çalışmamızda da VPA kullanan olgularda PKO sıklığının ve testosteron düzeylerinin artması bu konu ile ilgili olarak yapılan pek çok çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

PKOS'de obezite görülme sıklığı %40–60 olarak bildirilmektedir (32). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (115) tarafından obez PKOS'li olgularda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS olgularında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (55). PKOS'da insülin direnci ve hiperinsülinemi karaciğerde SHBG ve IGF-1 sentezini inhibe eder. Böylece IGF-1, IGF-2 ve testosteron seviyesi artar. İnsülin ve IGF teka hücrelerinden androjen sentezini stimüle eder (46, 51, 52, 59, 60, 61). Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının ovaryan androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (41, 46, 62).

Luef ve ark.'nın (94) 2002'de yaptığı çalışmada, 52'si VPA ve 53'ü KBZ kullanan 105 epileptik kadın olgu incelenmiştir. VPA kullanan olgu grubunda VKİ daha yüksekti. Tokluk insülin, C peptid ve proinsülin seviyesi VPA kullanan olgu grubunda daha yüksek bulundu fakat açlık insülin seviyesi açısından fark bulunamadı. VPA'nın metabolik yan etki olarak, glukozun indüklediği pankreatik insülin salınımına neden olduğu ve bu durumun kilo artışına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubu OGTT sonuçları açısından karşılaştırıldığında, olgu grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış açlık kan şekeri ve bazal insülin seviyeleri mevcuttu, ayrıca OGTT'ye pik insülin, EAA_{insülin} EAA_{glukoz} cevapları kontrol grubuna göre belirgin yüksekti. Olgu grubunda PKOS prevalansı yüksekliğinin insülin direncinin ortaya çıkmasında katkısı olabilir. Çünkü PKOS'u bulunan epileptik olguları çıkardıktan sonra yapılan analizde epileptik olgulardaki insülin direnci parametrelerinde bir azalma görülmüştür. Olgu

grubunda 3 olguda (%6) glukoz intoleransı mevcuttu ve genel toplumdaki populyasyondan farklı değildi.

Bulgularımız VPA ve KBZ kullanan reproduktif yaştaki epileptik kadın olgularda PKOS, PKO, hiperandrojenemi, hirsutizm, menstrüel bozukluk sıklığında artış olduğunu gösterdi. Olgu grubunda PKOS prevalansının yüksekliğinin insülin direncinin ortaya çıkmasında katkısı olabilir. Buserelin testi sonucu da yine bu olgu grubunda ovaryan steroidogenezisde bozukluk olduğunu göstermiştir.

AEİ tedavisi uzun süre, bazen ömür boyu devam edeceği için olgular reproduktif endokrin bozukluklar açısından düzenli aralıklarla yakından takip edilmelidir. Çalışmamızda genç epileptik olgularda PKOS prevalansının artmış olması ve PKOS'un da tip 2 diabet için risk faktörü olması nedeniyle epileptik olgular, özellikle VPA kullanan olgular, glukoz intoleransı yönünden düzenli olarak takip edilmelidir. AEİ kullanan epileptik kadın olgularda menstrüel bozukluk tespit edildiği zaman bu durumun PKOS'un bir komponenti olabileceği unutulmamalıdır. AEİ kullanan kadın olgularda reproduktif endokrin bozuklukların epilepsiye yoksa kullanılan AEİ'a mı bağlı olduğunu net olarak belirleyebilmek için prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1. VPA ve KBZ kullanan olgu grupları arasında; yaş, VKİ, nöbet sıklığı, epilepsi süresi, AEİ kullanım süresi, kilo artışı, saç dökülmesi, galaktore ve akne açısından bir fark yoktu.

2. Olgu ve kontrol grupları arasında yaş ve VKİ ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu. Serbest testosteron, VPA kullanan olgu grubunda KBZ kullanan olgu grubu ve kontrole göre yüksek, SHBG düzeyi ise VPA ve KBZ kullanan olgu grubunda kontrole göre yüksekti.

3. VPA kullanan olguların, 14'ünde (%41.2) PKO, 13'ünde (%38) hirsutizm ve 14'ünde (%41.2) hiperandrojenemi saptandı. KBZ kullanan olguların 3'ünde (%21.4) PKO, 2'sinde (%14) hirsutizm, 5'inde (%35.7) hiperandrojenemi tespit edildi gruplar arasında fark yoktu.

4. Olguların adet düzeni sorgulandığında, olgu grubunun 11'inde (%22.9) adet düzensizliği mevcuttu. Bu olguların 8'i (%23.3) VPA, 3'ü (%21.4) KBZ kullanıyordu.

5. Olguların 17 (%35.4)'sinde PKOS tespit edildi. VPA kullanan 34 olgunun 14'ünde (%41.2), KBZ kullanan 14 olgunun 3'ünde (%21.4) PKOS tanı kriterleri tamamlanıyordu.

6. VPA ve KBZ kullanan olgularda sT4 düzeyi kontrole göre daha düşüktü. Prolaktin düzeyi VPA kullanan olgularda KBZ ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. Fakat sT4 ve prolaktin tüm olgularda normal sınırlar içindeydi ve klinik bir anlamı yoktu.

7. VPA ve KBZ kullanan olgu grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin, EAA_{Glukoz} , $EAA_{insülin}$ ortalamaları kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) fakat olgu grupları arasında fark yoktu. Bir olguda (%2) açlık kan

şekeri 156 olduğu için (diabetes mellitus) verileri istatistiğe alınmadı. Olgu grubunda OGTT sonuçlarına göre iki olguda (%4.2) bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi.

8. PKOS bulunan epileptik olgular çıkarıldıktan sonra yapılan analizlerde, insülin direncine ait parametrelerde belirgin azalmalar tespit edildi. Bu durum epilepside insülin direnci varlığının PKOS'a eşlik ettiği, PKOS olmayan olgularda insülin direncinin de daha az görüldüğü şeklinde yorumlandı.

9. Ovaryan fonksiyonları değerlendirmek için yapılan buserelin testi sonuçları karşılaştırıldığında, olgu grubunda pik_{17-OHP} ve EAA_{17-OHP} düzeyi kontrole göre anlamlı olarak yüksekti. KBZ kullanan olgu grubunda EAA_{FSH} ve pik E₂ seviyesi düşük olmakla birlikte bu durumun klinik bir anlamı yoktu.

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Adam's and Victor's Principles Of Neurology (8th ed). McGraw-Hill, New York 2005, pp 270-99.
2. İbrahim Bora, Epilepsi. İçinde:Erhan Oğul (ed). Klinik Nöroloji (Birinci baskı). Nobel&Güneş, İstanbul 2002, ss 131-57.
3. Shih TT, Flyyn KL, Morrell M. Menarche in women with epilepsy. Neurology 1999;53:42-8.
4. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. Neurology 1998;51:946-56.
5. Kühn-Velten WN, Herzog AG, MüllerMR. Acute effect of anti-convulsant drugs on gonodotropin-stimulated and precursor-supported androgen production in rat testis. Eur J Pharmacol 1990;181:151-5.
6. Isojarvi JI, Laatikkainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrojenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 1993;329:1383-8.
7. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. Effects of phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup with epilepsy. Clin Neuropharmacol 1998;21:52-8.
8. Morrel MJ, Isojarvi J, Taylor AE, et al. Higher androjen and weight gain with valproate compared with lamotrijine for epilepsy. Epilepsy Res 2003;54:189-99.
9. Tauboll E, Gregoraszcuk EL, Kolodziej A, Kajta MRopstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. Epilepsia 2003;44:1014-21.

10. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cocrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145:799-808.
11. Perucca E, Hedges A, Maki KA, Ruprah M, Wilson J. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:S854-63.
12. Isojarvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patient during carbamazepine therapy. *1990;31:438-45.*
13. Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals epilepsy. *CNS Drugs* 2005;19:207-23.
14. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997;20:519-26.
15. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001;57:440-4.
16. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988.
17. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
18. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7)2950-2956 .
19. AltuntaşY, Bilir M, Öztürk B et al. Comparison of various simple insulin sensitivity and cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-142.
20. Goldenson ES, Historical perspective. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 15-36.

21. Williams H, Lesser RP, Lesser T. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), *Neurology in clinical practice* (3 rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp 1745-77.
22. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Yennyson, Poe, Eliot and Collins. *J His Neurosci* 2000;9:286-93.
23. Çalışır N, Bora İ, Irgil M, Boz M. Prevalence of Epilepsy in Bursa City Center, an Urban Area of Turkey. *Epilepsia*, 2006;47(10):1691–1699.
24. Özkara C, Ataklı D, Baybas S, et al. Evaluation of patients with epilepsy:an outpatient clinic based study. *Seizure* 1996;5:109-13.
25. Karaağaç N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999;40: 637-42.
26. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi Dergisi Özel sayı. 1996;2:1-91.
27. Aytaç Yiğit, Epilepsi ve epilepsi sendromlarının Sınıflaması. İçinde: Çiğdem Özkara, Dilek Ataklı, Epilepsi. 5US yayınları, İstanbul 2001,ss 39-43.
28. Porter RJ, Meldrum BS. Overview: Antiepileptik drugs. In:Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 2247-398.
29. Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK. *The Treatment of Epilepsy, principles&practice* (4th ed) Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2006 pp 695-745.
30. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.
31. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-155.
32. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
33. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell scientific 1992:377-84.

34. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
35. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
36. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the resenation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:202-6.
37. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
38. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
39. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
40. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
41. Bayram F, Ünlühızcı K, Keleştimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53.
42. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
43. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-9.
44. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.

45. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by solated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
46. Kökçü A, Çetinkaya MB, Polikistik over sendromuna güncel bakış. *Sendrom* 2003;2:4016-5134.
47. Rosenfield RL, Barnes BB, Cara JF et al. Dysregulation of cytochrome p450c17alfa as the case of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-791.
48. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
49. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
50. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
51. Tasaoula T, Caroline O, Gerord SC. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004;60:1-17.
52. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:853-61.
53. Slowey JM. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem *South Med Journal* 2001;94:190-196.
54. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37.
55. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
56. Dunaif A, Kandarakis DE. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:267-271.
57. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: multicenter double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-1632.
58. Harborn L, Fleming R, Lyall H et at. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.

59. Norman RJ, Hickey T, Moran L et al. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-232.
60. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A et al. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:361-366.
61. Hill JVM, Cibula SD, Vondra K et al. The effects of long term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:619-628.
62. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:153-183.
63. Ünlühızarcı K, Keleştimur F, Şahin Y et al. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome p450c17 alfa enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61.
64. Legro RS, Castracone VD, Kaufman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 141-154.
65. Altuntaş Y, Bilir M, Öztürk B et al. Comparison of various simple insulin sensitivity and cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-142.
66. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217-56.
67. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-6.
68. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
69. Legro RS, Kusanman AR, Dodson C et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.

70. Sattar N, Hopkinson ZEC, Greer IG. Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1998;351:305-306.
71. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M et al. Insulin, Leptin, IGF-1, and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome(PCOS). *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-515.
72. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome(PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2003;10:4682-4688.
73. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescent with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-1023.
74. Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ et al. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-1932.
75. Legro RS, Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.*2001;1:99-109.
76. Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-3306.
77. Greenpan FS. *Basic and clinical endocrinology* (3rd Ed) Lange Medical Publications 1991;Pp351-3.
78. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348.
79. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
80. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji el kitabı* (2. basım) 2001 İzmir Güven&Nobel Tıp Kitapevleri ss533-543.

81. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:827-835.
82. Aziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
83. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutizm. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.
84. Priya CH. Hirsutism. *Disease Management Project* 2004;2:1-6.
85. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-220.
86. Cynthia L, Harden MD. Polycytic ovaries and polycytic ovary syndrome in epilepsy: Evidence for neurogonadal disease. *Current review in clinical science. Epilepsy Current*2005;5:142-46.
87. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL. Reproductive endocrine disorders in women with parsiyel seizure of temporal lobe origin. *Arch Neurol.*1986;43(4):341-346.
88. Ernst CL Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics and broad-spectrum psyhotropics. *J Clin Psychiatry.*2002;63(suppl4):42-55.
89. Akdeniz F. Valproatın kadın üreme endokrinolojisi üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;12(4):301-307.
90. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-786.
91. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:213-220.
92. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28;537-542.

93. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu (Derleme). Haccetepe Tıp Dergisi 2005;36:168-174.
94. Luef G, Abraham I, Haslinger M et al. Polycytic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy: A comparative study of carbamazepin and valproic acid in 105 women. J Neurol 2002;249:835-841.
95. Polat N, Ataklı D, Sarı H, Arpacı B. Epilesili kadın olgularda polikistik over sendromunun araştırılması. Epilepsi 2006;12(1):13-20.
96. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, Pakarinen A. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. Epilepsy&Behavior 2007 Feb;10(1):77-83.
97. Bilo L, Meo R, Nappri C, Annunziato L, Striano S, Colao AM et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. Epilepsia 1998;29:612-9.
98. Svalheim S, Tauboll E, Bjornenak T, et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? Seizure 2003;12:529-33.
99. Isojarvi JT, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate treated women. Am j Med 2001;111:290-6.
100. Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Taubolle, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:121-5.
101. Commings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. Epilepsia 1995;36:355-9.
102. Gregoraszcuk E, Wojtowicz AK, Tauboll E et al. Valproate induced alterations in testosterone, estradiol and progesterone secretion from porcine follicular cells isolated small and medium sized ovarian follicles. Sezure 2000;9:480-5.
103. Tauboll E, Wojtowicz AK, Ropstad E et al. Valproate irreversibly alters steroid secretion patterns from porcine follicular cells in vitro. Reprod Toxicol 2002; 16:319-25.

104. Hsueh AJW, Adashi EY, Jones PB, et al. Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells. *Endoc Rev* 1984;5:76-127.
105. Isojarvi JIT, Laatiakainen TJ, KnipM, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-84.
106. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, et al. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:322-30.
107. Eberle AJ. Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1009.
108. Luef G, Abraham I, Trinkka E, Alge A, Windisch J, et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002;48:91-102.
109. Betts T, Dutton N, Yarrow H. Epilepsy and the ovary (cutting out the hysteria). *Seizure* 2001;10:220-8.
110. Grant RHE, Barot M. The use of sodium valproate in severely handicapped patients with epilepsy. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate in treatment of epilepsy. England:Published by MCS Consultants;1975. p.14-22.
111. Morrel MJ, Giudice L, Flynn KL, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:704-11.
112. Isojarvi JIT, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin mediate risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
113. Betts T, Yarrow TH, Dutton N, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9.
114. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepin. *Epilepsia* 1995; 36:676-81.
115. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sevgi ARIK YÜKSEL'in Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Olgunesi Nöroloji Ana Bilim Dalı **“Valproik Asit ve Karbamazepin Kullanan Epileptik Kadın Hastalarda Polikistik Over Sendromu Sıklığı, İnsülin Direnci ve Ovarian Fonksiyonlar”** adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 12/06/2007

imza

Başkan : Prof. Dr. Ali Özdemir Ersoy.....
Üye : Prof. Dr. Meral Mirza.....
Üye : Prof. Dr. Ali Soyuer.....
Üye : Doc. Dr. Kürşad Onkurt.....
Üye : Prof. Dr. Murat Akın.....