

EPİLEPSİ NÖBETLERİNDE PLAZMA PROLAKTİN SEVİYELERİNİN İNÇLENENMESİ

Yahya Karaman*, Hatice Paşaoğlu**, Ali Ö.Ersoy*, Ali Soyuer*, Fatih Bozbey***

Özet: Bu çalışmada 50 epileptik hasta ve 50 kontrol grubunda serum prolaktin seviyelerini inceledik. Epileptik hastalarda plazma prolaktin konsantrasyonlarının nöbetten sonraki ilk 30-60 dakikada normal şahıslarla karşılaştırıldığı zaman önemli ölçüde arttığı görüldü. Serum prolaktin seviyeleri ataktan sonraki ilk 20 dakikada normal sınırlarda idi. Prolaktin düzeyleri generalize nöbetleri takiben arttı, diğer nöbetlerden sonra değişmedi.

Plazma prolaktin seviyeleri generalize ve diğer nöbetleri ayırmada yardımcı olabilir. Nöbetlerden sonra sıklıkla artması epilepsi tanısında da yardımcıdır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, prolaktin

Prolaktin anterior pituiterden salınan bir polipeptid hormondur ve memelilerde birçok endokrin fonksiyonla birlikte laktogenezisde regülatör fonksiyonu olduğu bilinmektedir (12,20). Salınımı hipotalamik-hipofizer aks tarafından regüle edilir (20).

Investigation of plasma prolactin concentratoın epileptic seizures

Summary: In this study we determined serum prolactin levels in 50 patients with epilepsy and 50 normal subjects. Plasma prolactin concentrations within the first 30-60 minutes postictally were elevated in epileptic patients when compared with control group. Plasma prolactin levels were normal within 20 minutes after the attack. Prolactin levels elevated following generalized seizures but were normal following the other seizure types.

Prolactin levels may, therefore be helpful in differentiating between generalized and other seizures. Measurement of serum prolactin levels can be useful in the diagnosis of epilepsy since prolactin levels often rise after seizures

Key words: Epilepsy, prolactin

Prolaktin salınımı hipotalamusun inhibitör kontrolü altındadır. Dopamin major inhibitör transmitter olarak bilinmektedir. Epileptiklerde prolaktin serum seviyelerinin artması hipotalamik bölgeyi etki altında bulunduran elektriksel deşarjın etkisinden dolayı salınım mekanizmasındaki inhibisyonun bozulması

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Üyesi

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

ve buna bağlı olarak sekresyonunun artması şeklinde izah edilmektedir (2,4,15,16,18,26). Limbik sistem özellikle de amygdaloid korteks endokrin regülasyonun mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Temporal lobla hipotalamus arasında, medial ön beyin kısmında fornikal sistem, stria terminalis ve ventral amygdalofugal yollar hipotalamik-pitüiter aksta etkili olarak prolaktin regülasyonunda çok önemlidir. Epileptik nöbetlerde bu sistem kontrol fonksiyonunu kaybederek yani inhibisyon ortadan kalkarak serum prolaktin seviyeleri önemli derecede artmaktadır (1,5,7,13,22,27).

1978 'de Trimble 'nin (22) epileptiklerde prolaktin değişikliklerini belirtmesinden sonra epileptik ve epileptik olmayan nöbetlerde serum prolaktin düzeyleri incelenmiştir, araştırmaların pek çoğunda arttığı tesbit edilmiştir (3,5,10,11,13,17,19,21,25,27). Hatta klinik olarak tam gözlenemeyen ve ayırt edilemeyen epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısında elektroensefalografi ve komputere beyin tomografisi yanında serum prolaktin seviyelerinin de kullanılabilceği ifade edilmektedir (6,13).

Biz epilepsi nöbetlerinde serum prolaktin seviyelerinin artıp artmadığını, artmanın önemli olup olmadığını belirlemek için kontrol grubu ile karşılaştırarak nöbetlerden 15,30 ve 60 dakika sonra aldığımız serum örneklerinde prolaktin seviyelerine baktık. Epilepsi nöbetlerinin tanısı veya ayırıcı tanısında etkili olup olmadığını tartıştık.

MATERYAL METOD

Bu çalışma Ocak 1991-Aralık 1991 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji kliniğine müracaat eden ve epilepsi tanısı alan 50 hasta ile 50 kontrol grubunda yapılmıştır. Epileptik hastalardan kanlar nöbeti izleyen ilk 15,30,60 'ıncı dakikalarda alınmıştır. Serum prolaktin se-

viyeleri Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji laboratuvarında COAT-ACOUNT (DCP marka) RIA Kiti kullanılarak incelenmiştir.

Hastaların nöbetleri bir nöroloji uzmanı veya araştırama görevlisi tarafından gözlenmiştir. Bütün hastalara elektroensefalografi ve Bilgisayarlı Beyin Tomografisi çekilmiş, nöbet tipleri sınıflandırılmıştır. Serum prolaktin seviyelerini değiştirebilecek faktörler izole edilerek bu bulguları olan hastalar araştırma kapsamını dahil edilmemiştir. Bu hastalar: nöroleptik, antidepressif, reserpin, alfa metil dopa gibi antihipertansif ilaçlar dahil ilaç kullananlar, hipofiz adenomu, kraniyofaringioma gibi hipofiz ve hipotalamusa etkili tümörleri olanlar, gebelik, postpartum ostrojen ve oral kontraseptif alan hastalar, adrenal yetmezlik ve hipotiroidi olan hastalar, kısa süre önce cerrahi girişim hikayesi olanlar, menengoensefalite bağlı epileptiklerdir. Kontrol grubuna da epileptiklerle aynı yaşlarda olanlar ve epilepsi hikayesi bulunmayan, serum prolaktin seviyelerini etkileyebilecek faktörleri bulunmayan kişiler alınmıştır.

BULGULAR

Epileptik hastalar yaşları 15-54 yaşlar arası (yaş ortalaması 31) 29 'u erkek (%58) 21'i kadın (%42) 50 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu da aynı yaşlara tekabül eden 25 erkek, 25 kadın 50 normal kişiden seçilmiştir.

Epileptik hasta grubunda serum prolaktin değerleri ortalamaları kontrol grubun serum prolaktin değerleri ortalamalarıyla karşılaştırıldığında hasta grubundaki artış farkı önemli bulundu ($p<0.01$) Tablo.1. Epilepsi nöbetlerini takiben ilk 15 dakikada, 30'ncu dakikada, 60 dakikada alınan serum prolaktin değerleri ortalamaları kontrol grubun serum prolaktin değerleri ortalamalarıyla karşılaştırıldığında (Tablo. II) ; Nöbetten

sonra ilk 15 dakika içinde serum prolaktin değerinde kontrol grubuna göre önemli farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Nöbeti takiben 30 dakika ve 60 dakikalarda alınan kan örneklerinde serum prolaktin değerleri ortalamaları kontrol grubuna göre önemli artma gösterdi ($p<0.05$).

Tablo I: Epileptik hasta ve kontrol gruplarında serum prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Serum prolaktin değerleri	
	$X \pm Sx$	SD
Hasta	27.20 ± 4.75	33.58
Kontrol	11.72 ± 0.90	6.38
	$t= 3.20$	$p<0.01$

Tablo II: Epileptik hastalarda nöbetten sonraki 15,30,60 dakika sonra serum prolaktin düzeyleri ortalaması ve standart hataları.

Nöbetten sonraki süre	Serum prolaktin düzeyleri ortalaması ve standart hata				
	n	$X \pm Sx$	SD	t	P
15 dakika	5	9.58 ± 0.30	2.14	2.02	$p>0.05$
30 dakika	20	37.19 ± 4.75	43.82	2.59	$p<0.05$
60 dakika	15	35.35 ± 3.58	32.08	2.84	$p<0.05$

Nöbet tiplerine göre epileptik hastaların 41'i (%82) generalize tonik-klonik epilepsi, 3'ü (%6) generalize grand mal status epileptikus, 2 hasta (%4) generalize miyoklonik epilepsi, birer hasta (%2) basit parsiyel motor ve temporal lob epilepsi olarak değerlendirildi (Tablo III). Normal serum prolaktin değeri 0-15 nonogram/ml değerine göre ve kontrol grubundaki hastaların serum prolaktin değerleri ortalaması

ile karşılaştırıldığında generalize tonik-klonik epilepsili hastaların serum prolaktin değerleri ortalamasındaki artış önemli bulunurken ($p<0.01$), generalize grand mal status epileptikuslu 3 hastanın serum prolaktin düzeyleri ortalaması 10.74 ± 1.70 olarak bulundu ve kontrol grubuna göre önemli bir değişiklik göstermedi ($p>0.05$). Basit parsiyel motor epilepsi ve temporal lob epilepsili birer hastada serum prolaktin seviyeleri normal sınırlarda idi (Tablo III).

Tablo III: Epileptik hastaların nöbet tiplerine göre serum prolaktin düzeyleri

Epilepsi Tipi	Serum prolaktin düzeyleri		ortalamaları	
	n	%	X ± Sx	P
Generalize tonik-klonik	41	82	28.33 ± 3.42	p<0.01
Generalize miyoklonik	2	4	13.20 ± 0.08	p>0.01
Basit parsiyal motor	1	2	12.65	
Temporal lob	1	2	9.07	
Generalize status epileptikus	3	6	10.74 ± 1.70	p>0.05
Petit mal absans	2	4	11.42 ± 2.44	p>0.05
Toplam	50	100		

Normal Serum prolaktin seviyesi: 0-15 nonogram/ml

TARTIŞMA

Serum prolaktin seviyelerinin epileptik hastalarda arttığını ilk gösteren Triemble'dir (23). Triemble generalize tonik-klonik grand mal epileptiklerde serum prolaktin seviyelerinde önemli derecede artma olduğunu belirtmesinden sonra yapılan araştırmalarda epileptik hastaların % 70-90 arasında değişen oranlarda serum prolaktin seviyelerinde artmalar olduğu belirtilmiştir (1,4,5,7,8,10,12,16,27). Araştırmaların bir kısmında generalize tonik-klonik nöbetlerde serum prolaktin seviyelerinin artması yanında parsiyal nöbetlerde önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (13,25). Status epileptikusda serum prolaktin seviyelerinin incelenmesi sonucu genel görüş önemli değişiklikler göstermediği konusundadır (4,9,14,23,24). Jackel ve arkadaşları kompleks parsiyal nöbeti olan status epileptikuslarda prolaktin seviyelerinin azaldığını belirtmiştir (10). Bir kısım araştırmalarda da her türlü epileptik nöbette prolaktin seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (1,4,7,13,19,25). O'dea (17) ve Ohman (18) elektrokonvulsif tedavi sonucu serum prolaktin seviyelerinde artma

olduğunu belirtmişlerdir. Trimble (23) epilepsilerle beraber histeri nöbetlerinde de prolaktinin arttığını belirtmektedir.

Bizim 50 hastamızın % 82' i generalize tonik-klonik epilepsi tanısı ile takip edildi, serum prolaktin seviyeleri ortalaması 28.33 ± 3.42 olarak bulundu ve normal şahıslarla karşılaştırıldığında bu artma önemli bulundu (p<0.01) Tablo III. Diğer epilepsi tiplerinde ve status epileptikus tanısı alan hastalarımızda önemli değişiklikler bulunamadı (Tablo III).

Collins (5) bütün epileptiklerde incelendiği serum prolaktin seviyelerinin sadece generalize nöbetlerde arttığını beyan ederek, Fisher ve arkadaşları (7) 20 hastada yaptıkları incelemede generalize tonik-klonik nöbetlerde önemli derecede prolaktin seviyelerinde artma yanında kompleks parsiyal nöbetlerde hafif artmalar olduğunu belirtmiştir. Bunun yanında Molaie (15) parsiyel epilepsili 10 hastada yaptığı çalışmada hastaların % 60 'ında prolaktinde artma bulunurken 3 hastada prolaktin serum seviyesinin 10 kat arttığını ifade etmiştir. Biz petit mal

absans bulunan 2 hastada serum prolaktin seviyelerinde önemli bir değişiklik görmedik ($p>0.05$), basit parsiyal motor ve temporal epilepsi bulunan birer hastamızda da prolaktin seviyelerini normal sınırlarda bulduk (Tablo III).

Generalize ve parsiyal nöbetlerde prolaktin ile beraber gonadotropin hormon seviyelerini serumda inceleyen Haeri (9) diğer hormonlarda bir değişiklik bulamazken sadece prolaktin değerinde artma olduğunu belirtmiştir. Prolaktin, growth hormon ve kortizol serum seviyelerini grand mal epilepsilerde inceleyen Pitkanen (19) ile Culebras (6) yine sadece prolaktin seviyelerinde artma olduğunu buldular.

Kalfakis (11) serum ve beyin omurilik sıvısında prolaktin seviyelerini inceledi prolaktinin serumda önemli ölçüde arttığını, beyin omurilik sıvısında ise hafif bir azalma gösterdiğini belirtti. Pitkanen (19) ve Molaie (16) postiktal ve interiktal dönemlerde serum ve beyin omurilik sıvısında prolaktin seviyelerini incelediği epileptik hastalarda daha belirgin olarak postiktal dönemin ilk yarım saatinde prolaktinin arttığını belirtmiştir. Laxer (13) ise generalize tonik klonik nöbetlerde ve parsiyal nöbetlerde serum ve beyin omurilik sıvısında prolaktin seviyelerinin değişmediğini belirtir. Yerby (27) tonik-klonik nöbetlerde serum prolaktin seviyelerinin % 89, parsiyal nöbetlerde %69 oranında arttığını, psikojenik nöbetlerde değişmediğini belirtmiştir. Bizim hastalarımızda sadece prolaktin seviyeleri incelendi ve hastaların %82 gibi büyük bir oranını da generalize nöbetler oluşturmaktaydı. Prolaktin dışında diğer hormonlar çalışılmadı.

Bye (4), Jackel (9), Tomson (22) serum prolaktin seviyelerini status epileptikuslu hastalarda incelemişler hepsi de herhangi bir değişiklik bulamamışlardır. Status epileptikus generalize tonik-klonik ve fokal nöbetlerinde

serum prolaktin seviyelerinin normal bulunması sık sık tekrarlaması sonucu prolaktin depolarındaki boşalmadan dolayı ve hipofizden prolaktin sekresyonunu inhibe eden dopaminerjik sistemin tekrarlayan nöbetlerden dolayı iyice aktive edilmesi ile izah edilmektedir (23). Bizim status epileptikus bulunan 3 hastamızın serum prolaktin seviyelerini normal sınırlarda bulduk ve kontrol grubuna göre önemli bir değişiklik olmadı (Tablo III).

Serum prolaktin seviyelerindeki artmanın epilepsi nöbetini tekiben ilk 30 dakika içinde olduğu bir saat sonra da normal değerlere düştüğü belirtilmektedir (1,3,5,8,10,16,22,23,26,27). Fisher (8) serum prolaktininin nöbetten 10 dakika sonra artmaya başladığını, 30 dakikada pik yaptığını; Laxer (13) nöbetin başlamasından 15-20 dakika sonra en yüksek seviyelere ulaştığını belirtirken, Molaie (16) ve Tomson (22) postiktal bir saate kadar yüksek seviyelerde seyredebileceğini belirtmişlerdir. Haeri (9) nöbetten sonra 20-60 dakikalar arasında yüksek değerler bulunduğunu söylemiştir. Biz 15 hastamızda nöbetten sonraki ilk 15 dakikada serum prolaktin seviyelerindeki değişikliğin önemli olmadığını ($p>0.05$) bulurken, nöbetten sonraki 30 ve 60'ncı dakikalarda önemli artmalar olduğunu bulduk (Tablo II). En fazla artma nöbeti takiben 30'uncu dakikada serum prolaktin seviyelerini incelediğimiz hastalarda oldu (Serum prolaktin seviyeleri ortalaması: 37.19 ± 4.75 ve $p<0.05$ olarak bulundu).

Serum prolaktin seviyelerinin bilhassa generalize tonik-klonik nöbetlerde nöbetten sonraki 30-60 dakikalar içinde incelenmesinin epilepsi tanısında yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Abbott RJ, Browning MCK, Davidson DL: Serum prolactin and cortisol concentration

after grand mal seizures. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 43: 163-167, 1980.

2. Aminof MJ, Simon RP, Weideman E: The hormonal responses to generalized tonic-clonic seizures. **Brain** 107: 569-578, 1984.

3. Bilo L, Meo R, Striano S: Serum prolactin elevation after minor generalized seizures monitored by EEG. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 51: 308-309, 1988.

4. Bye AM, Nunn KP, Wilson J: Prolactin and seizures activity. **Arch Dis Child** 60: 848-851, 1985.

5. Collins W, Lanigon O, Callaghan N: Plasma prolactin concentrations following epileptic and pseudoseizures. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 46: 505-508, 1983.

6. Culebras A, Miller M, Bertran L et al: Differential response of growth hormone, cortisol and to stress. **Epilepsia** 28(5): 564-570, 1987.

7. Fisher RS, Chan DW, Bare M et al: Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. **Ann Neurol** 29: 187-190, 1991.

8. Fisher RS, Gaillard W, Bare M et al: Finger stick blood for prolactin assay use in seizure diagnosis. **Neurology** 40 (Suppl) 1: 442-443, 1990.

9. Haeri JD, Trimble MR, Oxley J: Prolactin and gonadotrophin changes following generalized and partial seizures. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 46: 331-335, 1983.

10. Jackel RA, Malkowicz D, Trivedi R et al: Reduction of prolactin response with retetitive seizures. **Epilepsia** 28: 588-590, 1987.

11. Kalfakis N, Markinos M: Homovanillic acid and prolactin in plasma and CSF of epileptic patients. **Epilepsia** 28 (2): 134-141, 1987.

12. Kirby WR, Theodore A, Kotchen A: Hyperprolactinemia, a review of recent clinical advances. **Arch Intern Med** 139: 1415-1420, 1989.

13. Laxer K, Molloly D, Howel B : Prolactin changes after seizures by EEG monitoring. **Neurology** 35: 31-35, 1985.

14. Mayeux R, Lueders H: Complex partial status epilepticus, case report and proposal for diagnostic criteria. **Neurology** 28: 957-961, 1978.

15. Molaie N, Culebras A, Miller M: Nocturnal plasma prolactin rise in patients with complex partial seizures. **Ann Neurol** 18: 719-722, 1985.

16. Molaie N, Celubras A, Miller M: Nocturnal plasma prolactin and cortisol levels in epileptics with complex partial seizures and generalized seizures: **Arch Neurol** 44: 699-702, 1987.

17. O'dea JP, Gould D, Hallberg M et al: Prolactin changes during electroconvulsive therapy. **Am J Psychiatry** 135: 609-612, 1978.

18. Ohman R, Walinder J, Balldin J et al: Prolactin response to electroconvulsive therapy. **Lancet** ii: 936-937, 1976.

19. Pitkanen A, Jolkonen J, Riekkinen D: Somatostatin and prolactin levels in cerebrospinal fluid of epileptic patients after generalized seizure. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 50: 1294-1297, 1987.

20. Reichlin S: Neuroendocrinology, In Wilson JD, Foster DW(eds). **Textbook of Endocrinology**. WB Saunders Co. Philadelphia. 1985, pp: 492-567.
21. Sperling ML, Melmed S, Allister T: Lack of effect of naloxone on prolactin and seizures in electroconvulsive therapy. **Epilepsia** 30: 41-44, 1989.
22. Tomson T, Limbdon H, Nilsson B et al: Serum prolactin during status epilepticus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 52: 1435-1437, 1989.
23. Trimble MR : Serum prolactin in epilepsy and hysteria. **Br Med J** 2: 1682-1683, 1978.
24. Wroe SJ, Henly R, John R: The clinical value of serum prolactin measurement in the differential diagnosis of complex partial seizures. **Epilepsia** 3: 248-252, 1989.
25. Wroe SJ, Henly R : Serum prolactin levels in generalized seizures. **Epilepsia** 3: 252-254, 1989.
26. Wyllie E, Lüders H, Mac Millan JP: Serum prolactin levels after epileptic seizures. **Neurology** 34: 1601-1604, 1984.
27. Yerby MS, Van Bella G : Serum prolactins in the diagnosis of epilepsy. **Neurology** 37: 1224-1226, 1987.