

Antiepileptik Tedavi Gören Erkek Hastalarda Serbest Testosteron ve Seks Hormonu Bağlayan Globulin Düzeyleri

Free Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Male Patients Receiving Antiepileptic Drugs

Hüseyin SARI, Dilek A TAKLI, Teoman ÇOLAK, Turan A TAY, Baki ARPACI

Epilepsi 2002;8(2):99-105

Amaç: Epilepsili erkek hastalarda karaciğer enzimlerini indükleyici antiepileptik ilaçların plazma seks hormon düzeyleri üzerindeki etkileri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Karbamazepin monoterapisi (n=28), fenitoin monoterapisi (n=12) ve politerapi (n=11) gören 51 erkek hastada (ort. yaş 32.5; dağılım 17-55) serbest testosteron ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri ölçülerek bulgular, kontrol grubundaki 34 sağlıklı kişinin (ort. yaş 32.4; dağılım 19-51) sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama serbest testosteron düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, ilaç kullanan bütün hasta gruplarında SHBG düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.001). Hasta grupları arasında ortalama SHBG düzeyleri ile hastalık süresi, ilaç kullanma süresi, nöbet sıklığı ve nöbet tipleri açısından anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Sonuç: Bulgularımız, karbamazepin ve fenitoinin enzim indüksiyonu yoluyla SHBG sentezini doğrudan artırdığı yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Adölesan; erişkin; antikonvulsan/farmakoloji/kan; karbamazepin/terapötik kullanım/yan etki; ilaç tedavisi, kombinasyon; epilepsi/kan/ilâç tedavisi; libido/ilâç etkisi; fenitoin/terapötik kullanım/yan etki; seks davranışı/ilâç etkisi; seks hormonu bağlayan globulin/metabolizma/analiz; testosteron/kan.

Objectives: We investigated the effects of hepatic enzyme-inducing antiepileptic drugs on serum sex hormone levels in male epileptic patients.

Patients and Methods: The levels of free testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) were measured in 51 epileptic male patients (mean age 32.5 years; range 17-55 years) receiving carbamazepine monotherapy (n=28), phenytoin monotherapy (n=12), and polytherapy (n=11). The results were compared with those of 34 healthy age-matched controls (mean age 32.4 years; range 19-51 years).

Results: No significant differences were found in the mean free testosterone levels between the four groups. However, all antiepileptic drug-treated patient groups had significantly higher SHBG levels than the control group (p=0.001). The mean SHBG levels in the patient groups did not show any significant relationship with the duration of epilepsy, duration of drug treatment, and the frequency and type of seizures.

Conclusion: Our findings corroborate the concept that carbamazepine and phenytoin directly promote SHBG synthesis by enzyme induction.

Key Words: Adolescence; adult; anticonvulsants/pharmacology/blood; carbamazepine/therapeutic use/adverse effects; drug therapy, combination; epilepsy/blood/drug therapy; libido/drug effects; phenytoin/therapeutic use/adverse effects; sex behavior/drug effects; sex hormone-binding globulin/metabolism/analysis; testosterone/blood.

Dergiye geliş tarihi: 15 Ağustos 2002 Yayın için kabul tarihi: 14 Eylül 2002

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Hüseyin Sarı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, 34747 Bakırköy - İstanbul.
Tel: 0212 - 543 65 65 / 520 Faks: 0212 - 572 95 95 e-posta: zeycem@mail.koc.net

Epilepsi, seks hormonlar ve antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki uzun yıllardan beri çetli araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Özellikle fertilitte ve üreme hormon fonksiyonlarında ortaya çıkan değışiklikler, epilepsili hastalarda seksüel fonksiyonun ve fertilitenin azalmasıyla, seks hormonlarının nöbetler üzerindeki etkisi, antiepileptik ilaçların hormon salınması veya fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar öncelikle hipotalamo-hipofizer-gonad eksenini incelemişlerdir.^[1]

Testosteron, serumda serbest (2-3%),^[1] albumine (53-55%)^[2] ve seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlı (43-45%)^[3] olmak üzere üç şekilde bulunur. Dokular, serbest testosteronu ve albumine gevşek bir şekilde bağlı büyük testosteron havuzunu kullanabilir; bu nedenle bu iki fraksiyon aktif testosterondur. Seks hormonu bağlayan globuline bağlı fraksiyon biyolojik bakımdan aktif değildir. Nöbet tedavisinde kullanılan birçok ilaç karaciğerde enzim induksiyonu yaparak SHBG'nin artan miktarlarda sentezine yol açar. Bunun sonucunda, total testosteron düzeyinin normal, hatta yükselmiş olmasına karşın biyolojik bakımdan aktif testosteron konsantrasyonu azalır. Bu azalma SHBG'ye bağlı olmayan testosteron düzeyleri ölçülerek gösterilebilir ya da serbest testosteron veya serbest androjen indeksiyle hesaplanabilir.^[1-3]

Seks hormonu bağlayan globulin, karaciğerde sentez edildikten sonra östrojenler tarafından uyarılmı testosterone tarafından inhibe edilir. Karbamazepin ve fenitoin karaciğerdeki mikrozom enzimlerinin güçlü bir şekilde induksiyonuna yol açar. Bu ilaçlar, dolaşımdaki SHBG düzeyini, olasılıkla karaciğerdeki sentezini artırarak yükseltmektedir. Çünkü, karbamazepin tedavisi sırasında hastaların serum testosteron düzeyi azalmamakta, östradiol düzeyleri yükselmemektedir. Karaciğerde enzim induksiyonuna yol açma özelliği bulunmayan valproatın, serumdaki SHBG düzeyine etkisi yoktur.^[1,3]

Son bulgular, SHBG'nin yalnızca dolaşımdaki serbest testosteronu bağlayarak dokulara ulaşan serbest testosteron oranını kontrol etmekle kalmayıp, steroid hormonların hedef hücre membranında kendi reseptörlerini etkileyerek değışiklik yapabildiğini de göstermektedir. Bu globulinin, insanlarda testosteronun ve östradiolün biyolojik etkilerini düzenleyen en

önemli faktör olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle, karaciğerde enzim induksiyonuna yol açan antiepileptik ilaçların uzun süre kullanılması sırasında, yavaş yavaş seksüel fonksiyon bozukluğu gelişmesinin başlıca nedeni, serumdaki SHBG düzeyinin yükselmesi olabilir.^[3]

Seksüel fonksiyon bozuklukları, epilepsili erkeklerde normale göre çok daha sık görülür. Üreme endokrininde fonksiyon bozukluğu ve seksüel etkinlikte düflüfl çoğu zaman temporal lob epilepsisiyle açıklanmıştır. Öte yandan, antiepileptik ilaçlar da hipotalamus hipofiz-gonad eksenini etkileyerek aynı rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Karaciğerde enzim induksiyonuna neden olan karbamazepin ve fenitoin gibi antiepileptiklerin kullanımına, serumdaki SHBG yükselmesi ve dokulara ulaşan serbest androjen oranının azalması eşlik eder. Ancak, epilepsili erkeklerde ilaçlara bağlı olarak gelişen ve seksüel fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanan bu hormonal değışikliklerin zamanla olan bağlantısının ve klinikteki önemini ortaya koymak zor olmuştur. Antiepileptik ilaçların, serum seks hormonları ve seksüel fonksiyon üzerindeki uzun süreli etkilerini (bir yıldan daha uzun) konu alan az sayıda monoterapi çalışması yapılmıştır.^[3,4]

Bu çalışmadaki amaçımız antiepileptik ilaç kullanan epilepsili erkek hastaların serum serbest testosteron ve SHBG düzeylerini incelemek ve elde edilecek hormonal değışikliklerin enzim indükleyici antiepileptik ilaçlar, hastalık süresi, nöbet sıklığı, nöbet tipi ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'ne kayıtlı primer jeneralize, kompleks parsiyel, basit parsiyel sekonder jeneralize ve kompleks parsiyel sekonder jeneralize nöbetleri olan epilepsili 51 hasta (ort. yaş 32.5±14.7) ve yaş açısından eşleştirilmiş, 34 kişiden (ort. yaş 32.4±7.3) oluşan normal kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Laboratuvar incelemeleri Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Toksikoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Seçim ölçütleri

Hastalar afağdaki ölçütlere göre çalışmaya alındı: Klinik ve EEG bulgular ile kesin olarak epilepsi tanısı konmuş olması; hastaların 17-55

yafflar› aras›nda olmalar›; enzim indükleyen anti-epileptik ilaçlar›n (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) düzenli olarak, monoterapi veya politerapi fleklinde kullan›lmas›; serum ilaç düzeylerinin terapötik s›n›rlar içinde olmas›; en az bir y›ld›r doz deęifliklięi olmamas› ve kan vermeden önceki 72 saat içinde nöbet öyküsünün olmamas›.

Bir ayda üçten fazla nöbet geçiren olgular; 17 yafl›ndan küçük, 55 yafl›ndan büyük olgular; epilepsi d›fl›nda, endokrin sistemi etkiledięi bilinen herhangi bir hastal›ę›n belirti ve bulgular› saptanan olgular; baflka bir ilaç› düzenli kullan›đ› bilinen olgular ve alkol ve uyuffturucu madde kullanan olgular çal›flmaya alınmad›.

Kontrol grubundaki kiffilerde ise 19-51 yaflar› aras›nda ve sağlıklı olmalar›; gönüllü olarak çal›flmaya kat›lmak istemeleri; endokrin sistemi etkilediği bilinen herhangi bir hastal›ę›n belirti ve bulgular›n›n olmamas›; baflka bir ilaç›n düzenli kullan›m öyküsünün bulunmamas› ve alkol ve uyuffturucu madde kullan›m›n›n olmamas› kofullar› arandı.

Yöntem

Hastalarda görülen nöbet tipleri ILAE ölçütlerine göre s›nflandır›ld›.^[1] Kan örnekleri gece boyu süren açlık sonrası ve sabah ilk ilaç dozu alın›ndan önce toplandı ve serbest testosteron ile SHBG ölçümü saat 08:00 ile 10:00 aras›nda yapıld›. Seks hormonu bağlayan globulin immünoradyometrik olarak, IRMA-Count SHBG ile ölçüldü. Çal›flmada kullanılan kitler Diagnostic Products Corporation (DPC) (Los Angeles, CA, ABD) kökenlidir. Seks hormonu bağlayan globulinin normal değerleri 10-73 nmol/L'dir.

Serbest testosteron düzeyi, radioimmünoasay yöntemi kullan›larak Coat-A-Count Serbest Testosteron ile ölçüldü. Çal›flmada kullanılan kitler Diagnostic Products Corporation (DPC) (Los Angeles, CA, ABD) kökenlidir. Serbest testosteronun normal değerleri 13-40 pg/ml'dir.

Efl zamanlı ilaçlar›n serum düzeylerine Abbott TDX cihaz› ile FPI (fluorescence polarisasyon immunoassay) yöntemi ile bak›ld›.

Sonuçlar›n deęerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve t-testleri kullan›ld›.

BULGULAR

Gruplar aras›nda yafl aç›s›ndan istatistiksel olarak anlaml› bir fark saptanmad› (p=0.94).

Serbest testosteron hasta ve kontrol gruplarında s›ras›yla ortalama 24.2±7.7 pg/ml ve 24.8±8.2 pg/ml düzeylerinde bulundu. ‹ki grubun değerleri aras›nda istatistiksel yönden anlaml› bir farklılık saptanmad› (p=0.74). Ancak, SHBG düzeyleri hasta grubunda ortalama 51.8±25.0 nmol/L, kontrol grubunda 27.7±11.4 nmol/L bulundu; bu farklılık istatistiksel açıdan anlaml› idi (p=0.001).

Hastalar›n nöbet tiplerine göre dağılım› Tablo 1'de gösterildi. Bütün nöbet tiplerinde, kontrol grubuna kıyasla SHBG düzeylerinde anlaml› bir yükselme saptandı (jeneralize tonik klonik-JTK- için p=0.001, kompleks parsiyel -KP- için p=0.001, basit parsiyel sekonder jeneralize -BPSJ- için p=0.001, kompleks parsiyel sekonder jeneralize-KPSJ- için p=0.001). Ancak, nöbet tipleriyle serbest testosteron düzeyleri aras›nda anlaml› bir ilifki saptanmad› (JTK için p=0.87, KP için p=0.73, BPSJ için p=0.47, KPSJ için p=0.39). Kompleks parsiyel nöbeti olan hastalar (n=18), diğer hastalarla karşılafltırl›đ›nda, serbest testosteron ve SBHG düzeyleri aç›s›ndan anlaml› bir fark saptanmad› (p=0.83 ve p=0.11).

Hastalar›n nöbet s›kl›ę›na göre dağılım› Tablo 2'de gösterildi. Antiepileptik tedavi altında nöbet geçirmediğini belirten hastalar (n=8) ile çeffitli s›kl›kta nöbet öyküsü olan diğer hastalar›n (n=43) serbest testosteron ve SHBG dü-

TABLO 1

Hastalar›n nöbet tiplerine göre dağılım›

Nöbet tipi	Say›
Jeneralize tonik klonik (JTK)	27
Kompleks parsiyel (KP)	5
Basit parsiyel sekonder jeneralize (BPSJ)	6
Kompleks parsiyel sekonder jeneralize (KPSJ)	13

TABLO 2

Olgular›n nöbet s›kl›ę›na göre dağılım›

Nöbet s›kl›ę›	Say›
Ayda 1-3	15
Üç ayda 1-2	11
Y›lda 1-3	12
‹ki y›lda 1	5
Nöbetsiz	8

zeylerinin karflafltrlmasnda, anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.51$ ve $p=0.60$).

Antiepileptik tedavi altında yılda birden az nöbeti olan hastalar ($n=13$) ile daha sık nöbet öyküsü olan diğer hastaların ($n=38$) serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda da anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.75$ ve $p=0.76$).

Olguların hastalık sürelerine göre dağılımı Tablo 3'te gösterildi. Hastalık öyküsü beş yıldan daha uzun olanlar ($n=20$) ile beş yıldan daha kısa olanların ($n=31$) serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda da anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.47$ ve $p=0.35$).

Hastaların uygulanan tedaviye göre dağılımı Tablo 4'te gösterildi. Hastalar, kullanılan ilaçlara (karbamazepin, fenitoin ve politerapi) göre sınıflandırılıp kontrol grubu ile karflafltrıldığında; bütün ilaçlarla SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$) serbest testosteron düzeyleri ile anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla $p=0.67$, $p=0.42$ ve $p=0.54$).

Karbamazepin kullanan hastalar ($n=28$) ile fenitoin kullanan hastaların ($n=12$) serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.22$ ve $p=0.11$).

TABLO 3

Olguların hastalık sürelerine göre dağılımı

Hastalık süresi	Sayı
> 10 yıl	24
5-9 yıl	10
4 yıl	2
3 yıl	4
2 yıl	8
1 yıl	3

TABLO 4

Olguların uygulanan tedaviye göre dağılımı

Tedavi flekli	Sayı
Karbamazepin	28
Fenitoin	12
Politerapi	11

Monoterapi kullanan hastalar ($n=40$) ve politerapi ($n=11$) kullanan hastalar karflafltrıldığında, serbest testosteron ve SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.39$ ve $p=0.23$).

Fenitoin kullanan hastalar ($n=12$) serum fenitoin düzeyleri açısından iki ayrı gruba ayrılıp (0-15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ile 15-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) serbest testosteron ve SHBG düzeyleri incelendiğinde, iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.19$ ve $p=0.19$).

Karbamazepin kullanan hastalar ($n=28$) serum karbamazepin düzeyleri açısından iki ayrı gruba ayrılıp (0-7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ile 7-15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) serbest testosteron ve SHBG düzeyleri incelendiğinde, iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.46$ ve $p=0.90$).

Hastaların ilaç kullanma sürelerine göre dağılımı Tablo 5'te gösterildi. On yıldan daha uzun süre ilaç kullanan hastalar ($n=11$) ile kontrol grubundaki kişilerin ($n=34$) serbest testosteron düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı farklılık bulunmamasına ($p=0.54$) karflın, SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.001$).

On yıldan daha kısa süredir ilaç kullanan hastalar ($n=40$) ile kontrol grubundaki kişilerin ($n=34$) serbest testosteron düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı farklılık bulunmamasına ($p=0.99$) karflın, SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.001$).

İlaç kullanma süreleri beş yıldan uzun olan hastalar ($n=20$) ile, daha kısa olanların ($n=31$) serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin karflafltrlmasnda anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.05$ ve $p=0.08$).

İlaç kullanma süreleri on yıldan uzun olan hastalar ($n=11$) ile, daha kısa olanların ($n=40$)

TABLO 5

Olguların ilaç kullanma sürelerine göre dağılımı

İlaç kullanma süresi	Sayı
> 10 yıl	11
5-9 yıl	9
4 yıl	2
3 yıl	5
2 yıl	14
1 yıl	10

serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin karflaftırılmasında da anlamlı bir farklılık bulunmadı (srasıyla $p=0.55$ ve $p=0.63$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarının ortalama serbest testosteron düzeyleri arasında, istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, hasta ve kontrol gruplarının ortalama SHBG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Bulgularımız, daha önce yapılan çalışmalarla benzer niteliktedir. Rodin ve ark.^[5] epilepsili 80 erişkin erkekte total testosteron düzeylerini normal sınırlarda bulmuşlar; total ve serbest testosteron düzeyleri arasında dissosiasyon gözlenmedi. Isojarvi ve ark.^[6] çalışmasında, karbamazepin kullanan epilepsili 23 erkek hastada serum seks hormon düzeyleri incelenerek tedavi altında olmayan 18 epilepsili hasta ve kontrol grubundaki 19 sağlıklı kişinin hormon düzeyleriyle karşılaştırılmış; ortalama total ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken; karbamazepin kullanan hastaların SHBG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Toone ve ark.^[7] altı monoterapi, diğerleri politerapi altındaki epilepsili 72 erkek hastada seks hormonlarını, seksüel aktiviteyi ve plazma antiepileptik düzeylerini incelemişler; total testosteron, luteinizan hormon, follikül stimulan hormon, prolaktin ve SHBG düzeylerinin arttığını; serbest testosteron düzeyinin azaldığını saptamışlardır. Stoffel-Wagner ve ark.^[8] sadece karbamazepin veya beraberinde diğer antiepileptik ilaçları kullanan kronik temporal lob epilepsili erkek hastalarda, serbest testosteronun kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu; SHBG düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda serbest testosteron düzeyi normal sınırlarda olmasına karşın, bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur. Bunlardan biri olan Toone ve ark.^[7] çalışmasında, incelenen hasta grubu bir epilepsi merkezinde uzun zamandır tedavi gören hastalardan oluşmaktaydı. Murialdo ve ark.^[9] benzer şekilde, epilepsili erkek hastaların serbest testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise serbest testosteron düzeyi normal sınırlar içinde saptanırken

serbest androjen indeksinde azalma görülmektedir. Doğrudan ölçülebilen bir değer olmayan serbest androjen indeksinin klinik anlamı da henüz ortaya konulamamıştır. Serbest testostereona ek olarak, SHBG'ye bağlı olmayan testosteronun ölçülmesi konusunda da araştırmalar sürmekle birlikte henüz ortaya konmuş, belirli bir yöntem yoktur.

Hastalar, nöbet tiplerine göre serum seks hormon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, bütün nöbet tiplerinde SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, aynı ilişki nöbet tipleriyle serbest testosteron düzeyleri arasında bulunamadı. Kompleks parsiyel tipi nöbeti olan hastalarla diğer nöbet tipleri olan hastalar karşılaştırıldığında, SHBG ve testosteron açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Benzer şekilde, Murialdo ve ark.^[9] idiyopatik jeneralize epilepsili hastalarla, parsiyel epilepsili hastalar arasında veya temporal lob epilepsili hastalarla, beyin diğer alanlarından kaynaklanan fokal defarjlar olan hastalar arasında seksüel bozukluk açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızdaki 51 hastanın dördünde, serbest testosteron düzeyleri normal sınırlarında bulundu. Bunların sadece birinde seksüel etkinlikte düflüfl yakınması vardı. En düflük serbest testosteron düzeyine (10.708 pg/ml) sahip olan bu hasta, otuz yıldır kompleks parsiyel sekonder jeneralize nöbetleri nedeniyle antiepileptik ilaç kullanıyordu.

Nöbet sıklığı ile hormonal değerler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla, öncelikle antiepileptik tedavi altında nöbetsiz olduğunu belirten hastalar ile çeşitli sıklıkta nöbet geçiren hastaların serbest testosteron ve SHBG düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ardından, antiepileptik tedavi altında iki yılda bir ve daha düşük sıklıkta nöbet geçiren hastalar ile daha sık nöbet geçirenlerin serbest testosteron ve SHBG düzeyleri karşılaştırıldı ve yine anlamlı bir farklılık görülmedi. Serum seks hormonları üzerinde, nöbet sıklığının etkisinin olmadığı düflünüldü.

Hastalık süresi ile hormonal değerler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla, hastalığı befl yıldan uzun sürenler (n=20) ile daha kısa süre hastalık öyküsü olan olguların (n=31) serbest testosteron ve SHBG düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı. Murial-

do ve ark.nın^[9] çalışmasında da, seksüel fonksiyon bozukluğunun epilepsinin süresi ile bağlantılı olmadığını gösterilmiştir.

Çalışmamızda, hormonal değişikliklerin zaman içindeki seyirini araştırmak amacıyla öncelikle, ilaç kullanma öyküsü beş yıldan uzun olan hastalar ile daha kısa olanların serbest testosteron ve SHBG düzeylerini karşılaştırdık ve anlamlı bir farklılık saptamadık. On yıldan uzun süre ilaç kullanma öyküsü olan hastaların serbest testosteron ve SHBG düzeylerini karşılaştırdığımızda da anlamlı bir farklılık bulamadık. Isojarvi ve ark.^[10] epilepsi tanısının yeni almış ve karbamazepin tedavisi görmekte olan 21 erkek hastanın serum seks ve hipofizer hormon konsantrasyonlarının 12. ayın sonunda incelemişler; SHBG düzeyleri artarken serbest androjen indeksinin, östradiol ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerinin azaldığını; serum total ve serbest testosteron düzeylerinin değişmediğini gözlemişlerdir. Tedavinin ilk aylarında dihidroepiandrosteron sülfat ve serbest androjen indeksi değerleri değişirken, serum SHBG ve östradiol düzeylerindeki değişiklikler sonradan ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadaki hastaların epilepsi tanısının yeni almış olmaları, karbamazepin tedavisi ile nöbetlerin kontrol altında tutulması nedeniyle, hormon değişikliklerinin esas olarak tedaviye bağlı olduğunu düşündürmektedir.^[10] Isojarvi ve ark.nın^[9] bir çalışmasında hormonal değişikliklerin yavaş ilerlediği bildirilmiştir; beş yıl ve daha uzun süredir karbamazepin veya fenitoin ile tedavi gören 36 hastanın serum SHBG düzeylerinde yükselme saptanırken, total testosteron düzeyinde değişiklik bulunmamıştır. Başka yazarlar da benzer sonuçlar elde etmişlerdir.^[11-13] Çalışmamızda, en az bir yıldır epilepsi tanısı almış ve tedavi uygulanan hastaları değerlendirdiğimiz için, zaman içindeki ilerlemeyi gösteremedik. Tedavinin birinci ve ikinci beş yılları arasında bir fark saptanmaması ise, hormon düzeyi değişikliklerinin belli bir süre içinde oluştuğunu ve sonraki yıllarda anlamlı derecede değişmediğini düşündürmektedir. Isojarvi ve ark.^[9] beş yıl ve daha uzun süredir karbamazepin veya fenitoin ile tedavi gören 36 hastanın serum total testosteron düzeylerinde değişiklik görmemişler; tedaviden önce bütün hastalarda referans sırtlarında bulunan SHBG düzeylerinin iki hastada (%18.2) ilk, altı hastada (%54.5) beşinci yılın so-

nunda yüksek bulunduğunu; beş yıldan daha uzun süredir karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalarda da SHBG'nin yükseldiğini bildirmişlerdir. Daha önceki çalışmalarda da 3.1 yıl süreyle karbamazepin kullanan epilepsili erkek hastalarda yüksek SHBG saptanmıştır.^[6,14]

Çalışmamızda, antiepileptik ilaçların serum düzeyleriyle hormonal değerler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla fenitoin ve karbamazepin kullanan hastaları iki ayrı gruba ayırdık ve serbest testosteron ve SHBG düzeylerini karşılaştırdık. Anlamlı bir farklılık saptanmadığı için, ilaç düzeylerinin serum seks hormonlarının etkilemediğini düşündük.

Farklı antiepileptik ilaç kullanan hastaların hormonal değerlerini incelemek amacıyla karbamazepin ve fenitoin ile monoterapi ve politerapi uygulamalarında serbest testosteron ve SHBG düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı. Isojarvi ve ark.^[15] karbamazepin, fenitoin, valproat monoterapisi veya karbamazepin ve fenitoin, karbamazepin ve valproat kombinasyonu kullanan epilepsili 63 erkek hastada seks hormonlarının incelemişler; fenitoin monoterapisi ve fenitoin ve karbamazepin kombinasyonu kullanan hastaların total testosteron ve SHBG düzeylerini yüksek bulurken, diğer tedavi seçeneklerini kullanan hastalarda değişiklik görmemişler; serbest testosteron düzeylerini bütün hasta gruplarında normal sırtlarında bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, uzun süreli antiepileptik tedavi gören epilepsili genç erkeklerde dolaylı hormonlar ve hipofizer yapıları incelenmiş; kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada, birden fazla antiepileptik ilaç kullananlarda serbest SHBG düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek; serbest testosteron düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.^[13] Karbamazepin monoterapisi altındaki hastaların serbest testosteron düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken, SHBG düzeylerinde yükselme saptanmamıştır. Fenitoin monoterapisi altındaki hastaların serbest testosteron düzeyleri de düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış; buna karşın SHBG düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Valproatın ise hiç bir hormon düzeyini etkilemediği görülmüştür.^[13] Çalışmamızda ise monoterapi ve politerapi altındaki hastaların SHBG düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, serbest testosteron düzeyleri açısından kontrol grubuna

kıyasla farklılık saptanmadı. Monoterapi ve politerapi altındaki hastaların SHBG düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, antiepileptik monoterapinin genel olarak hormonal dengeyi politerapidaki kadar olumsuz etkilemediği vurgulanmıştır. Duncan ve ark.^[16] karbamazepin ve fenitoin monoterapileri kullanan erkek hastalarda SHBG düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar; politerapi alan grubun SHBG düzeyinin daha da yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Serbest testosteron bakımından anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.^[16] Çalışmamızda politerapi grubundaki hasta sayısının sınırlı olması sonuç üzerinde etkili olmuştur olabilir. Bu nedenle, daha çok sayıda olgu içeren çalışmaları daha iyi değerlendirme olanağı vereceğini düşünmüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları, enzim indükleyici antiepileptik ilaçların SHBG düzeylerinde yükselmeye yol açtığı; ancak serbest testosteron düzeyinde bir değişikliğe neden olmadığı yönündedir. Bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir; sonuçlarımız bunların bir kısmıyla uyumludur. Bu sonuçların seksüel değişikliklerle ilişkisi tam anlamıyla netleşmemiştir. Günümüzde, serbest testosteron düzeyinde serbest androjen indeksi ile, SHBG'ye bağlı olmayan testosteronun ölçümüyle ilgili, sonuçlar henüz tam olarak alınmamış çalışmaları yürütülmektedir. Gelecekte daha kapsamlı çalışmalar gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Dom M, Gram L (editors). Comprehensive epileptology. 1st ed. New York: Raven Press; 1991.
2. Herzog AG, Levesque LA. Testosterone, free testosterone, non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone, and free androgen index: which testosterone measurement is most relevant to reproductive and sexual function in men with epilepsy? Arch Neurol 1992;49:133-5.
3. Isojarvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllyla VV. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. Epilepsia 1995;36:366-70.
4. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol 1986;43:347-50.
5. Rodin E, Subramanian MG, Schmaltz S, Gilroy J. Testosterone levels in adult male epileptic patients. Neurology 1987;37:706-8.
6. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. Epilepsia 1988;29:781-6.
7. Toone BK, Wheeler M, Nanjee M, Fenwick P, Grant R. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46:824-6.
8. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flugel D, Brennemann W, Klingmuller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. Epilepsia 1998;39:1164-73.
9. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. Epilepsia 1995;36:360-5.
10. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. Epilepsy Res 1991;9:139-44.
11. Barragry JM, Makin HL, Trafford DJ, Scott DF. Effect of anticonvulsants on plasma testosterone and sex hormone binding globulin levels. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978;41:913-4.
12. Connell JM, Rapeport WG, Beastall GH, Brodie MJ. Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. Br J Clin Pharmacol 1984; 17:347-51.
13. Macphee GJ, Larkin JG, Butler E, Beastall GH, Brodie MJ. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. Epilepsia 1988;29:468-75.
14. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1989;30:446-52.
15. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 1990;47:670-6.
16. Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. Epilepsia 1999;40:197-204.