

## Valproatin Erkek Üreme İşlevleri Üzerine Etkisi

Dr. Ebru ALDEMİR<sup>1</sup>, Dr. Fisun AKDENİZ<sup>2</sup>

### Özet / Abstract

Valproat, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda yaygın kullanılan bir antiepileptiktir. İlaça bağlı yan etkiler arasında gastrointestinal, nörolojik ve hematolojik sistem yan etkileri yer alır. Üreme işlevlerine olumsuz etkilerinin üzerinde henüz yeterince durulmamaktadır. Valproatin bipolar bozukluk ve epilepsi tanılı kadın hastalarda kullanımı; adet düzensizlikleri, polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm ile sonuçlanabilmektedir. Erkek üreme işlevlerine etkileri ise henüz sadece epilepsi tanılı hastalarda ve hayvanlarda çalışılmıştır. Bu alana ait bulgular birbirleriyle çelişkilidir. Çünkü üreme işlev bozuklukları valproat kullanımından bağımsız olarak epilepsi hastalığının kendisinden de kaynaklanabilmektedir.

Bu derlemenin ilk bölümünde; valproat veya herhangi bir antiepileptik kullanımından bağımsız olarak sadece epilepsi hastalığına atfedilen üreme işlev bozuklukları tartışılacaktır. Sonrasında valproatin erkek üreme işlevlerine (hormonal değerler ve semen parametreleri) etkilerini araştıran çalışma sonuçları verilecek, etkilerin altında yatan olası mekanizmalara, ilacın kullanım süresi ile ilişkisine ve geri dönüşümlü olup olmadığına değinilecektir. İkinci bölümde ise hastalığın ve ilacın etkilerini bağımsız araştırmakta faydalı olan hayvan çalışmaları gözden geçirilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Valproat, erkek üreme hormonları, sperm parametreleri

### **SUMMARY: Effects of Valproate on Male Reproductive Functions**

*Valproate is an antiepileptic commonly used in the treatment of psychiatric and neurologic diseases. Some of the most frequently seen side effects affect the gastrointestinal, neurological, and hematological systems. Its side effects on reproductive functions have not been sufficiently studied. The use of valproate by females with bipolar disorder and epilepsy may cause menstrual cycle abnormalities, polycystic ovary syndrome, and hyperandrogenism. The effects on male reproductive functions have been researched only in epileptic patients and animals, and the results have been conflicting, because reproductive function abnormalities may be independent of the use of valproate and may be due to epilepsy itself.*

*In the first part of this review reproductive function abnormalities due to epilepsy will be discussed, independent of the use of valproate or any other antiepileptic. Then, the results of research on valproate's effects on male reproductive functions (hormonal levels and sperm parameters) will be presented, including the possible underlying mechanisms of these effects, the effect of the duration of valproate use, and whether or not the effects are reversible. In the second section we review the results of animal research, which could be beneficial in assessing the effects of valproate and epilepsy.*

**Key Words:** Valproate, male reproductive hormones, sperm parameters

Geliş Tarihi: 09.09.2008 – Kabul Tarihi: 12.01.2009

<sup>1</sup>Asis., Ege Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., <sup>2</sup>Doç., Ege Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Affektif Hastalıklar Birimi, İzmir.  
Ebru Aldemir, e-posta: [ebru.aldemir@ege.edu.tr](mailto:ebru.aldemir@ege.edu.tr)

## GİRİŞ

Valproat (VPA); nörolojide jeneralize veya parsiyel epilepsinin tedavisinde, özellikle absans, miyoklonik, tonik-klonik, atonik ve mikst nöbetin görüldüğü durumlarda, çocuklarda febril konvülsiyonların profilaktik tedavisinde kullanımı olan bir antiepileptiktir (Johannessen ve Johannessen 2003, Wheless ve ark. 2007). Epileptik nöbet tipinin belirlenemediği durumlarda ve migren profilaksisinde de tercih edilmektedir (Johannessen ve Johannessen 2003, Spina ve Perugi 2004).

Psikiyatride ise bipolar bozuklukta manik dönemlerin tedavisi ve koruyucu tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. (Spina ve Perugi 2004). Dürtü denetim bozukluklarında ve şizofrenik bozuklukta güçlendirici tedavi olarak uzun süreli kullanılabilir (Sadock ve Sadock 2004, Pırıldar 2005).

Valproat tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilişkili olanlardır, bunlar arasında bulantı, kusma ve ishal yer alır. Diğer sık rastlanan yan etkiler sedasyon, ataksi, dizartri ve tremordur. Ayrıca saç dökülmesi, kilo alımı, karaciğer işlev testleri değişiklikleri, hiperammonemi ve iyi huylu trombositopeni de bildirilmiştir. Kullanım sırasında ortaya çıkabilecek ancak üzerinde yeterince durulmayan yan etkilerinden birisi üreme işlevleri üzerine olan olumsuz etkileridir (Bialer ve Yagen 2007).

Kadınlarda VPA kullanımı sonucunda adet düzensizlikleri, polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle de 20 yaşından önce valproat sağaltımı başlananlarda polikistik over ya da hiperandojenizm görülme sıklığı %80'lere varmaktadır. Önceleri epilepsisi olan ve valproat kullanan kadınlarda üreme işlevi bozuklukları bildirilirken son 5 yıl içinde bipolar bozukluğu olup valproat kullanan kadınlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Isojärvi ve ark. 1993, Isojärvi ve ark. 1996, Isojärvi ve ark. 1997, Murialdo ve ark. 1997, Murialdo ve ark. 1998, Taubøll ve ark. 1998, Akdeniz ve ark. 2003, Raşon ve ark. 2005).

VPA'nın erkek üreme işlevlerine etkisine dair veriler epilepsi tanılı hasta ve hayvan çalışmalarından gelmektedir. Yapılan MEDLINE taraması sonucunda psikiyatrik bozukluklarda bu konunun araştırılmadığı görülmüştür. Epilepsi çalışma verileri ise birbiri ile çelişmektedir. Kadınlarda da olduğu gibi üreme işlevi bozuklukları epilepsiden de kaynaklanabildiği gibi epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardan da kaynaklanabilmektedir (Herzog 2008).

## YÖNTEM

PubMed, Medline, ProQuest, EBSCOHost ve PsycINFO veri tabanlarında 1965–2008 yılları arasında yer alan İngilizce makaleler, “bipolar disorder”, “epilepsy”, “psychiatry”, “valproate”, “male sexual dysfunction”, “male fertility”, “gonadal hormones”, “sperm parameters”, “animal studies” anahtar sözcüklerinin farklı bileşimleri ile taranmıştır. Bunlar arasından, Ege Üniversitesi Kütüphanesi E-dergileri ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi'nde tam metnine ulaşılan makaleler değerlendirmeye dahil edilmiştir.

## BULGULAR

### 1. Epilepsi tanılı erkek hastalarda görülen üreme bozuklukları

Bu bölümde hastalığa ve ilaca bağlı üreme bozukluklarına odaklanılacak, bu bozuklukların ilaç kullanımının süresi ile ilişkisine ve geri dönüşümlü olup olmadığına değinilecek, bozuklukların altında yatan olası mekanizma tartışılacaktır.

#### 1.1. Epilepsi hastalığına bağlı üreme bozuklukları

Epilepsi, hastanın kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlardan bağımsız olarak kadınlarda anovulasyona, hiperandrojenizme, oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalmaya; erkeklerde ise cinsel işlev bozukluğuna, androjen yetmezliği belirtilerine, testiküler atrofiye, spermatogenez basamaklarında bozulmaya (sperm motilite ve morfolojisinde değişiklikler, sayı ve sıvıda azalma) ve her iki cinsiyette fertilitede azalmaya neden olmaktadır (Herzog 2002a, Yerby 2000, Bauer ve ark. 2002, Isojärvi ve ark. 2004). Eski çalışmalarda epilepsi tanılı erkeklerin %38-71'inde cinsel ilgide ve potensde azalma bildirilmiştir (Herzog 1997). Epilepsisi olan erkeklerin %90'ına yakınında ise sperm sayısında azalma, anormal morfoloji ya da hareketlilikte bozulma görülmüştür (Herzog 2008).

Epileptik nöbetlerin hipotalamik ve hipofizer hormonlarda normalden farklılaşmaya neden olduğu bilinmektedir. Temporolimbik sistem yetişkin epilepsisinde önemli yerlerden biridir. Nöbetler sırasında serebral korteks, amigdala ve hippokampustan hipotalamo-hipofizer-gonadal eksene girdiler değişmektedir. Epileptik deşarjlar etkilenen amigdala bölgesine bağlı olarak hipotalamusta uyarılıma veya inhibisyona neden olabilmektedir. Bu durum gonadotropin-saliverici hormon (GnRH) düzeylerinde artma veya azalma ile sonuçlanır. Ayrıca nöbetler sırasındaki  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) ve glutamat

**TABLO 1.** Epilepsi Tanılı Erkek Hastalarda Valproatın Üreme Hormonları ve Sperm Parametrelerine Etkisini Araştıran Çalışmalar.

	Çalışmanın deseni	Çalışmanın süresi	Epilepsi türü	Hasta örneklem sayısı	Sağlıklı kontrol grubu	Karşılaştırma ilacı	Hormon parametrelerine etkileri	Sperm parametrelerine etkileri
Isojarvi 1990	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	63	Var	KBZ, FNT	LH↓, FSH↓, E2↑	---
Rattya 2001a	İzlem	3 ay	Parsiyel ve Jeneralize	22	Yok	KBZ	FSH↓, DHEA↑, P↑ LH↓*	---
Rattya 2001b	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	90	Var	KBZ, OKBZ	FSH ↓, T ↓, LH ↓*	---
Mikkonen 2004	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	70	Var	KBZ, OKBZ, LTG	A ↑	---
Roste 2005	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	35	Var	KBZ	DHEA-S, ↑, FSH ↓, LH ↓, sK/tK ↓	---
Duncan 1999	Kesitsel	---	Belirtilmemiş	118	Var	KBZ, FNT	Etkisi yok	---
Verrotti 2000	Kesitsel	---	Belirtilmemiş	48	Var	KBZ	Etkisi yok	---
Stephen 2001	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	32	Yok	LTG	Etkisi yok	---
Stephen 2007	İzlem	12 ay	Parsiyel, Jeneralize ve Juvenil Miyoklonik	116	Yok	LTG	Etkisi yok	---
Chen 1992	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	10	Var	KBZ, FNT, FNB	---	Sperm motilitesinde inhibisyon
Røste 2003	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	36	Var	KBZ	---	Sperm kuyruk anormallığı ↑
Isojarvi 2004	Kesitsel	---	Parsiyel ve Jeneralize	60	Var	KBZ, OKBZ	A ↑	Sperm hareketleri bozuk, sperm anormallığı görülme olasılığı ↑, testis hacmi ↓

\*: İstatistiksel olarak anlamlı değil. SK: Serbest Karnitin. TK: Total Karnitin. T: Testosteron. A: Androstenodion. FNT: Fenitoin. FNB: Fenobarbital. LTG: Lamotrijin. KBZ: Karbamazepin. OKBZ: Okskarbazepin. DHEA (S): Dihidroepiandrostenodion (sülfat).

salınımı da hipotalamik ve hipofizer hormon salınımını etkilemektedir (Montouris ve Morris 2005).

Epilepsi tanılı hastalarda hipofizer hormonların normalden farklılaştığı gösterilmiştir. Erkek ve kadın hastaların bir kısmında; jeneralize nöbetlerde luteinize edici hormon (LH) düzeyi ve pulsatil salınımında artış, temporal bölge kökenli parsiyel nöbetlerde ise azalma sap-

tanmıştır. Ayrıca epilepsi tanılı erkeklerde epileptiform deşarjların da prolaktin (PRL) düzeylerinde ani artışı (Montouris ve Morris 2005) ve LH salınımında ani değişikliklere (Herzog 2002b) neden olduğu belirtilmiştir. Quigg ve ark. (2002) interiktal olarak LH salınım sıklığı ve ortalama düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük, salınım amplitüdünün ise yüksek olduğunu saptamıştır.

**TABLO 2.** Hayvanlarda Valproatin Üreme Hormonları ve Sperm Parametrelerine Etkisini Araştıran Çalışmalar.

	Hayvan türü	Çalışmanın süresi	Kontrol grubu	Etkileri
Cohn (1982)	Sıçan	3 ay	Yok	Sperm miktarında ↓, Fertilitede ↓
Walker (1990)	Sıçan, köpek	13 hafta	Yok	Spermatogenez ↓, Testiküler atrofi
Synder (1995)	sıçan	8 hafta	Var	Spermatogenez ↓, Testiküler gelişim ↓
Roste (2001)	Sıçan	3 ay	Var	Testiküler atrofi

Bauer ve ark. (2004) bir çalışmada antiepileptik ilaç kullanmayan jeneralize epilepsi tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre serbest testosteron düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu durumun cinsel işlevleri olumsuz etkilediği öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmada nöbetleri kontrol altında olan grup ile olmayan grup arasında LH, folikül uyarıcı hormon (FSH), total ve serbest testosteron ile inhibin B açısından fark olmaması epilepsinin; testiküler testosteron üretimini, iktal veya interiktal LH salınımındaki düşüşten farklı bir yol ile bozabileceğini göstermiştir. Aynı çalışmada, hormonal değişikliklerin epileptik odağın yerleşiminden etkilenmediği gösterilmiş olsa da aslında epilepsi türünün erkek üreme işlevlerindeki anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle temporal lob epilepsisi olan hastalarda limbik sistemin hipotalamusla olan bağlantıları nedeniyle GnRH üzerinden LH düzeylerinde değişikliklerin ortaya çıktığı öne sürülmektedir (Quigg ve ark. 2002). Bu grupta testosteron düzeyleri temporal lob dışı epilepsi tanılı hastalara göre düşük olma eğilimindedir. Temporal lobektomi sonrası testosteron düzeylerinin normale döndüğü (Bauer ve ark. 2000), cinsel istek ve işlevlerde düzelme olduğu görülmüştür (Blumer ve Walker 1967). Genel olarak temporolimbik epilepsi tanılı hastaların üçte birinde hipogonadizm (gonadal işlevlerde azalma: serum testosteron düzeyi düşüklüğü ve/veya sperm üretiminde azalma ya da anormallik) görülebilir ve hipogonadizm sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. (Herzog ve ark. 2004, Herzog ve ark. 2005). Nöbet odağı dışında epilepsi başlama yaşının da cinsel işlevleri etkilediği ileri sürülmektedir (Herzog 2008).

Ayrıca epileptik deşarjların lateralizasyonu da önemlidir. Sağ temporolimbik bölge kaynaklı nöbet yaşayan erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğu, sol temporolimbik bölge kaynaklı nöbet yaşayan erkeklere göre daha siktir (Herzog 2008).

## 1.2. Valproata bağlı üreme bozuklukları

VPA'nın üreme işlevlerine etkilerine geçmeden önce diğer antiepileptiklerin etkileri özetlenecektir. Karbamazepin (KBZ), fenitoin ve fenobarbital gibi enzim indükleyici ajanlar aromataz ve hepatik sitokrom P450 enzimlerini uyararak seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini artırır ve biyolojik olarak aktif testosteron seviyesini düşürür. KBZ kullanımı sonucunda FSH ve LH düzeyleri düşerken östradiol (E2) düzeyleri yükselmektedir. E2 düzeylerindeki hafif yükselme beklenmedik şekilde gonadotropin üretimi üzerinde negatif geri-bildirim etkilemektedir (Herzog 2008). Sperm parametreleri açısından bakıldığında ise KBZ'nin sperm hareketlerini azalttığı ve yapısal açıdan anormal sperm görülme olasılığını arttırdığı bildirilmektedir (Isojarvi ve ark. 2004, Roste ve ark. 2003).

Okskarbazepin (OKBZ) yapısal olarak KBZ'ye benzeyen bir antiepileptiktir, ancak karaciğerdeki metabolik yolağı farklıdır ve oksidatif P450 enzim sistemini uyarıcı etkisi yoktur. Erken dönemlerdeki çalışmalar KBZ kullanımına bağlı ortaya çıkan endokrin değişikliklerin OKBZ kullanımına geçildikten sonra gerilediğini gösterse de, yeni çalışmalar yüksek dozlarda verildiğinde OKBZ'nin de karaciğer enzimlerini uyararak SHBG ve serum testosteron düzeylerini arttırabildiğini göstermiştir (Rättyä ve ark. 2001a). Ayrıca bir çalışmada OKBZ'nin morfolojik açıdan anormal sperm sıklığında artışla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Isojarvi ve ark. 2004).

Epilepside yaygın olarak kullanılan ve konu ile ilgili çalışmalarda VPA'nın sıklıkla karşılaştırıldığı bir diğer antiepileptik ilaç lamotrijinin ise herhangi bir hormonal değişikliğe neden olmadığı birçok araştırmada gösterilmiştir (Carwile ve ark. 1997, Mikkonen ve ark. 2004, Herzog ve ark. 2004, Herzog ve ark. 2005).

Yeni antiepileptiklerin (felbamat, gabapentin, levitasetam, pregabalın, tiagabin, topiramet, vigabatrin) epilepsi tanılı erkek hastaların üreme işlevlerine etkileri henüz araştırılmamıştır.

Valproat enzim indükleyici antiepileptiklerden değildir ama ilacın erkek üreme işlevlerini olumsuz etkilediği görülmektedir. Etkileri, hormonlara ve semen parametrelerine etkileri şeklinde sınıflandırılarak incelenebilir.

### 1.2.a. Valproata bağlı hormonal değişiklikler

VPA alan epileptik erkek hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, LH ve FSH düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, E2 düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Isojarvi ve ark. 1990).

Antiepileptik tedaviye VPA veya KBZ ile ilk kez başlanan bir erkek hasta grubunda, hastaların tedavi öncesi, tedaviden bir ay ve üç ay sonraki üreme hormon düzeyleri değerlendirilmiştir. VPA alan grupta tedavinin birinci ayında ortalama serum FSH düzeyinde düşüklük, progesteron (testosteron öncülü) düzeyinde artış tespit edilmiş; tedavinin üçüncü ayında bu bulgulara serum dihidroepiandrostenodion (DHEA) (testosteron öncülü) düzeyinde artış ile LH düzeyinde anlamlı olmayan düşüklük eşlik etmiştir. Böylece VPA'nın erkek üreme hormonlarına etkisi birinci aydan itibaren saptanmış ve bu etkilerin istikrarlı veya ilerleyici olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler hiçbir hastada yakınmaya yol açmamıştır. Serum testosteron düzeylerine değişiklik olarak yansımaya da serum testosteron öncüllerindeki artışın serum androjen düzeylerini bir miktar değiştirdiği, bu değişikliğin de negatif geribildirim mekanizmasını aktive ederek FSH ve LH düzeylerinde düşüklüğe neden olduğu yorumu yapılmıştır (Rättyä ve ark. 2001b).

Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında VPA, KBZ ve OKBZ alan epilepsi tanılı hastalarla sağlıklı kontroller üreme hormonları açısından karşılaştırılmıştır. VPA alan grupta serum testosteron düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kontrol grubuna göre ortalama FSH düzeyi anlamlı olarak düşük, LH düzeyi ise düşük olmaya eğilimlidir. Ancak bu çalışmada serum FSH ve LH'ı açısından serum testosteronu yüksek olan ve normal olan grup arasında fark saptanmaması, FSH ve LH düşüklüğünün negatif geri bildirim mekanizması sonucu ortaya çıkmadığını düşündürmüştür. FSH ve LH açısından diğer iki ilaç grubunda anlamlı değişiklik yokken, sadece KBZ alan grupta ortalama serum SHBG

konsantrasyonunda anlamlı derecede artış saptanmıştır (Rättyä ve ark. 2001a). Bu artış KBZ'nin, SHBG'nin üretiminden sorumlu karaciğer enzimlerini indükleyici etkisine bağlanmaktadır.

VPA veya KBZ alan epilepsi tanılı erkek hastalarla yapılan bir çalışmada VPA'nın dihidroepiandrostenodion-sülfat (DHEA-S) (testosteron öncülü) düzeylerinde anlamlı artışa neden olurken; FSH ve LH düzeylerinde anlamlı düşüklüğe neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, epididim fonksiyon göstergesi olan karnitin düzeyleri değerlendirildiğinde, VPA alan grupta serbest karnitin/total karnitin oranının düşük olduğu görülmüştür (Røste ve ark. 2005).

Death ve ark. (2005) steroid hormonları için maya bazlı invitro biyoassay yöntemi ile VPA'nın, terapötik kan düzeylerinde, androjen ve progesteron reseptörlerini bloke ettiğini ancak östrojen reseptör aktivitesini engellemediğini göstermişlerdir. Progesteron reseptör blokajının erkeklerde bilinen etkisi yoktur ancak androjen reseptör blokajı pubertede gecikme, üreme işlevleri ve androjenik etkilerde bozulma ile sonuçlanmaktadır.

Üreme hormonlarına antiepileptik ilaçların kalıcı etkisinin araştırıldığı epilepsi tanılı ergen ve genç erişkin erkeklerle yapılan bir çalışmada ise; KBZ alan grupta serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanırken, bu değişiklikler VPA grubunda anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Sadece KBZ alan grupta SGHB düzeyinde anlamlı artış vardır. FSH, LH, PRL ve total testosteron düzeyleri her iki grupta normaldir. Sağlıklı kontrol grubunda hiçbir hormonal değişiklik saptanmamıştır. Hasta grubunda görülen hormonal değişikliklerin ilaçların kesiminden sonra geri dönüşümlü olduğu, antiepileptik ilaçların kalıcı olarak hiçbir hormonal değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (Verrotti ve ark. 2000). Pubertal olgunlaşma döneminde olan başka bir epilepsi tanılı erkek hasta grubunun (KBZ, VPA, OKBZ, lamotrijin (LTG) alan hastalar) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm hasta grubunda serum testosteron düzeyleri normal sınırlarda saptanırken VPA alan grupta serum androstenedion düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. KBZ alan grupta ise SHBG düzeylerinde artma ile DHEAS düzeylerinde azalma saptanmış ve VPA ve KBZ'nin (OKBZ ve LTG'nin etkisi yok) epilepsi tanılı genç erkeklerde serum seks hormonlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Mikkonen ve ark. 2004).

Literatürde VPA'nın erkek üreme işlevlerini olumsuz etkilemediğine dair insan çalışmaları da mevcuttur ancak bu çalışmalar görece azdır. Antiepileptik tedavi alan ve

almayan erkek hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada VPA'nın SHBG, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S ve E2 düzeylerini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (Duncan ve ark. 1999). Bu sonuç, çalışmaya alınan epilepsi hastalarının diğer çalışmalara kıyasla hastalık sürelerinin daha kısa ve hastalık seyirlerinin daha hafif olması ile ilişkili olabilir.

En az iki yıldır VPA ve lamotrijin alan epilepsi tanılı erkek hastalar değerlendirildiğinde SHBG, DHEA, testosteron, androstenodion, LH/FSH oranı ve serbest androjen indeksi açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (Stephen ve ark. 2001). Çalışmadaki örneklem sayısının düşüklüğü dikkat çekicidir. VPA grubunda 17 ve lamotrijin grubunda 15 hasta vardır.

Yeni epilepsi tanısı almış erkek hastalarda VPA ve lamotrijinin üreme hormonlarına etkisini araştıran randomize, açık-uçlu, bir yıllık izlem çalışmasında SHBG, androstenedion, testosteron ve serbest androjen indeksi açısından çalışmanın başlangıcı ve sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Stephen ve ark. 2007). Lamotrijin kullanımının herhangi bir hormonal anormalliğe neden olmadığı farklı çalışmalarda da gösterilmiştir ancak VPA açısından bu sonuç, izlem süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir.

### 1.2.b. Semen parametrelerinde değişiklikler

Uzun süredir antiepileptik (VPA, KBZ, fenitoin, fenobarbital) kullanan hastalarda ve normal kontrollerde bu ilaçların sperm motilitesine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm ilaçların sperm motilitesini in-vivo ve in-vitro düzeyde anlamlı derecede inhibe ettiği saptanmıştır (Chen ve ark. 1992).

VPA veya KBZ kullanan epileptik hastalarla sağlıklı kontroller semen parametreleri açısından karşılaştırıldığında; her iki sağaltım grubu arasında anlamlı fark olmadığı, ancak hasta grubunda kontrollere göre hızlı-ilerleyici sperm sayısında anlamlı derecede azalma ve sperm-baş anormalliğinde anlamlı derecede artma olduğu görülmüştür. VPA alan hasta grubunda ise kontrollere göre sperm kuyruk anormalliğinin anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Tedavi grupları ve kontroller testis boyutları açısından karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (Røste ve ark. 2003).

Antiepileptik ilaç alan epileptik hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, VPA alan grupta sperm hareketlerinin daha bozuk olduğu ve herhangi bir sperm anormalliğinin görülme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Isojärvi ve ark. 2004).

Epilepsi hastalığı nedeni ile on yıldan daha uzun süredir VPA kullanan ve beş yıldan daha uzun süredir infertilite tedavisi gören iki erkek olguda, bu hastaların sperm ve hareketli sperm sayılarının belirgin olarak azaldığı görülmüştür. VPA kesilip farklı bir antiepileptik ilaç başlandığında her iki hastanın bozuk sperm parametrelerinin üç ve altıncı aylarda belirgin düzeldiği ve değişiklikten 15 ay sonra eşlerinin gebe kaldığı izlenmiştir (Hayashi ve ark. 2005). Başka bir olguda ise VPA'nın sperm ve hareketli sperm sayısını azaltmakla birlikte sperm canlılığı ve morfolojisini de olumsuz etkilediği belirtilmiştir; VPA kesildikten sonra tüm parametrelerde olumlu gelişme olduğu gösterilmiştir (Yerby ve McCoy 1999).

Epilepsi tanılı erkek hastalarda valproatın üreme hormonları ve sperm parametrelerine etkisini araştıran çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

### 1.3. Valproat kullanım süresi ile üreme bozuklukları arasındaki ilişki

Konu ile ilgili araştırmaların büyük bir kısmı kesitsel desenedir. Bu nedenle ilacın kullanım süresi ile üreme bozuklukları ilişkisine dair kesin bir yorum yapılamamaktadır. Ancak bir çalışmada VPA'nın erkek üreme işlevlerine etkilerinin tedavinin birinci ayından itibaren ortaya çıktığı ve bu etkilerin ilaç kullanıldığı sürece kalıcı ve istikrarlı olduğu gösterilmiştir (Rättyä ve ark. 2001b).

### 1.4. Valproat tedavisinin sonlandırılmasının üreme bozukluklarına etkisi

Yapılan çalışmalar ve olgu sunumları göstermiştir ki; valproata bağlı hormonal ve semen parametrelerindeki değişiklikler ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür ve valproat, kalıcı hiçbir hormonal değişikliğe yol açmamaktadır (Yerby ve McCoy 1999, Verrotti ve ark. 2000, Hayashi ve ark. 2005).

### 1.5. Epilepsi ve valproatın üreme bozukluklarına etkilerinin olası düzenekleri

Yukarıda da belirtildiği gibi özellikle temporolimbik bölgeden köken alan epileptik nöbetleri olan erkek hastalarda üreme bozuklukları görülmektedir. Medial temporal lob yapılarından gelişen epileptik deşarjlar, bağlantılı olduğu hipotalamus üzerinden hipofizer hormonların salınımını etkilemektedir. Bunun sonucunda da gonadal işlevler ve üreme işlevlerinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Herzog 2008).

Valproatın üreme işlevlerine etkisinin altında yatan düzenekler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Öne sürülen mekanizmalardan biri hepatik enzim inhibisyonu

yoluyla neden olduğu E2 düzeylerindeki artıştır. E2'nin erkeklerde, hipotalamus üzerine negatif geri bildirim etkisi mevcuttur. Hipofizer düzeydeki değişiklikler bu etki üzerinden ortaya çıkıyor olabilir (Herzog 2002a).

İlacın etkisine dair diğer bir olası mekanizma ise, kullanımını sonucunda ortaya çıkan testosteron öncüllerinin düzeylerindeki yükselmedir. Bu yükselme, negatif geri bildirim mekanizması ile bu kez hipofizer hormonların salınımını azaltır. Hipofizer hormon salınımındaki azalma kliniğe üreme bozukluğu olarak yansiyabilir (Rättyä ve ark. 2001b, Røste ve ark. 2005).

GABA-erjik nöro-iletimin gonadotropin salınımını da etkiliyor olabileceği vurgulanmaktadır (İsojarvi 2008).

İlacın pubertal gelişime de etkisi olabilir. VPA alan hastaların tüm pubertal evrelerde serum androstenedion düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Mikkonen ve ark. 2004).

İlacın sperm üzerine etkilerinin mekanizması da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İn vitro çalışmalarda sperm hareketlerini direkt etkilediği görülmüştür (İsojarvi 2008). Direkt spermatogeneze etki ve ilacın neden olduğu endokrin değişikliklerin dolaylı etkisi olası açıklamalardır.

## **2. Valproat verilen hayvanlarda görülen üreme bozuklukları**

İnsan çalışmaları çok etkene bağlıdır; bozukluklar hastalığın kendisine, ilaçların yan etkilerine ya da psiko-sosyal sorunlara (kendine güvende azalma, sosyal çekilme, yaşam olayları) da bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Hayvan çalışmaları hastalığın ve ilacın etkilerini birbirinden bağımsız araştırma konusunda yol gösterebilir.

Amigdala kökenli nöbetler oluşturulan erkek farelerde serum testosteron, E2 ve prolaktin düzeylerinin nöbet oluşturulmayan farelerden daha yüksek olduğu ve testis, epididim ve pitüiter bezin daha ağır ve prostatın ise daha hafif olduğu görülmüştür (Edwards ve ark. 1999).

Pek çok hayvan çalışmasında antiepileptiklerin semen kalitesini azalttığı görülmüştür. Üremeyi araştırmak için

4 hafta ilaca maruz bırakmanın yeterli olduğu bildirilmiştir. VPA ile ilgili hayvan çalışmalarında da genellikle sonuçların olumsuz olduğu görülmektedir.

Sıçan ve köpeklerde, kronik VPA uygulaması sonrasında spermatogeneze azalma ve testiküler atrofi gözlenmiş; ancak bu sonuç, sıçan ve köpeklerde kullanılan dozun insanlarda kullanılan dozdan çok daha yüksek olmasına atfedilmiştir (Walker ve ark. 1990). Yine sıçanlarda kronik VPA kullanımının, testiküler gelişim ve spermatogenezi baskılayarak pubertal olgunlaşmayı geciktirdiği gösterilmiştir (Synder ve ark. 1995). Düşük doz VPA ve yüksek doz VPA alan ile VPA almayan sıçanlar birbirleriyle karşılaştırıldığında, yüksek doz VPA alan grupta diğer gruplara göre testiküler ağırlıkta ve testiküler ağırlık/hayvan ağırlığı oranında anlamlı düşüş olduğu, bu sıçanların %75'inde orta düzeyden ciddi düzeye kadar testiküler atrofi geliştiği görülmüştür. Testiküler atrofünün görüldüğü dozun klinik uygulamada insanlarda istenilen düzey aralığına ve hatta alt sınırına denk geldiği bildirilmiştir (Røste ve ark. 2001).

Başka bir çalışmada ise sıçanlara üç ay boyunca VPA veya KBZ verilmiş; hem VPA hem de KBZ verilen grupta sperm miktarında azalma olduğu gözlenmiş ancak sadece VPA verilen grupta fertilitede azalma olduğu gösterilmiştir (Cohn ve ark. 1982).

Hayvanlarda valproatın üreme hormonları ve sperm parametrelerine etkisini araştıran çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

## **SONUÇ**

Psikiyatride yaygın kullanımı olan VPA'nın epilepsi tanılı hastalarda ve hayvanlarda üreme hormonlarını ve sperm parametrelerini olumsuz etkilediği görülmektedir. Ancak çalışmaların genellikle aynı merkezlerde yapıldığı, bu nedenle yanlı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca hastalarda görülen üreme işlev bozukluklarının tamamen ilaca atfedilmemesi gerektiği, hastalığın da üreme işlev bozukluklarına neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle epilepsi dışı hastalık gruplarında ilacın erkek üreme işlevlerine etkisini incelemek bu işlev bozukluklarının ilaca mı yoksa hastalığa mı bağlı olduğu karmaşasına ışık tutabilir.

## KAYNAKLAR

- Akdeniz F, Taneli F, Noyan A ve ark. (2003) Valproate-associated reproductive and metabolic abnormalities: are epileptic women at greater risk than bipolar women? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:115–121.
- Bauer J, Blumenthal S, Reuber M ve ark. (2004) Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology*, 62:243–246.
- Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG ve ark. (2002) Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73:121–5.
- Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flugel D ve ark. (2000) Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology*, 55:820–824.
- Bialer M, Yagen B (2007) Valproic acid: second generation. *Neurotherapeutics*, 4(1): 130-137.
- Blumer D, Walker AE (1967) Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. A study of the effects of temporal lobectomy on sexual behaviour. *Arch Neurol*, 16:37-43.
- Carwile ST, Hussain AM, Miller PM ve ark. (1997) Lamotrigine and sexual dysfunction in male patients with epilepsy. *Epilepsia*, 38:S180.
- Chen SS, Shen MR, Chen TJ ve ark. (1992) Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia*, 33: 149-153.
- Cohn DF, Homonnai ZT, Paz GF ve ark. (1982) The effect of anticonvulsant drugs on the development of male rats and their fertility. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45: 844–846.
- Death AK, McGrath KCY, Handelsman DJ ve ark. (2005) Valproate is an anti-androgen and anti-progestin. *Steroids*, 70: 946–953.
- Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH ve ark. (1999) Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia*, 40:197–204.
- Edwards HE, Burnham WM, MacLusky NJ ve ark. (1999) Partial and generalized seizures affect reproductive physiology differentially in the male rat. *Epilepsia*, 40: 1370-1377.
- Hayashi T, Yoshida S, Yoshinaga A ve ark. (2005) Improvement of oligoasthenozoospermia in epileptic patients on switching anti-epilepsy medication from sodium valproate to phenytoin. *Scand J Urol Nephrol*, 39: 431-/432.
- Herzog AG (2008) Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*, 17:101-110.
- Herzog AG (2002a) Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol*, 51:539-42.
- Herzog AG (1997) Disorders of reproduction and fertility. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2013–2019.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL ve ark. (2004) Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 45(7): 764-768.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL ve ark. (2005) Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy. *Neurology*, 65:1016-1020.
- Herzog AG (2002b) Reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability. *Ann Neurol*, 51:539-542.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M ve ark. (1996) Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, 39: 579–584.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ ve ark. (1993) Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 329: 1383–1388.
- Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KST ve ark. (2004) Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*, 62:247–253.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ ve ark. (1990) Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol*, 47:670–676.
- Isojärvi JI, Taubøll E, Dale PO ve ark. (1997) Polycystic ovaries in women taking valproate monotherapy for epilepsy: a two-center study. *Epilepsia*, 38 (Suppl. 8): 102.
- Isojärvi JI (2008) Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*, 17: 111-119.
- Johannessen CU, Johannessen SI (2003) Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev Summer*, 9(2):199-216.
- Montouris G, Morris GL (2005) Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7: S7-S14.
- Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ ve ark. (2004) Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia*, 45(7): 769-776.
- Murialdo G, Galimberti CA, Giannelli MV ve ark. (1998) Effects of valproate, phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 21: 52– 58.
- Murialdo G, Galimberti CA, Magri F ve ark. (1997) Menstrual cycle and ovary alternations in women with epilepsy on epileptic therapy. *J Endocrinol Investig*, 20: 519–526.
- Quigg M, Kiely JM, Shneker B ve ark. (2002) Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol*, 51:559–56.
- Pırlıdar Ş (2005) Şizofrenide eklemeye tedavileri. Şizofreni Tedavi Klavuzu, 1. Baskı, K Alptekin, EC Atbaşoğlu (Ed), Ankara. Pozitif Matbaacılık Ltd Şti, s. 26.
- Rasgon NI, Altschuler LL, Fairbanks L ve ark. (2005) Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 7(3): 246-259.
- Rättä J, Turkka J, Pakarinen AJ ve ark. (2001a) Reproductive effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*, 56: 31-36.
- Rättä J, Pakarinen AJ, Knip M ve ark. (2001b) Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment. A 3-month study. *Neurology*, 57: 440-444.
- Roste LS, Taubøll E, Berner A ve ark. (2001) Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. *Seizure*, 10: 559-565.
- Roste LS, Taubøll E, Mørkrid L ve ark. (2005) Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol*, 12: 118–124.
- Roste LS, Taubøll E, Haugen TB ve ark. (2003) Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol*, 10: 501–506.
- Sadock BJ, Sadock VA (2004) Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry, 2. baskı. USA Lippincott Williams & Wilkins Press, s. 498.
- Spina E, Perugi G (2004) Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord*, 6: 57-75.
- Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D ve ark. (2001) Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*, 42:1002-1006.
- Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP ve ark. (2007) Sodium valproate versus lamotrigine: A randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*, 75: 122-129.
- Synder PJ, Badura LL (1995) Chronic administration of sodium valproic acid slows pubertal maturation in inbred DBA/2J mice: Skeletal, histological and endocrinological evidence. *Epilepsy Res*, 20: 203–211.



Taubøll E, Harboe HF, Isojärvi JIT ve ark. (1998) Endocrine effects of valproate studied in Norwegian female epilepsy patients and in an experimental animal model. Acta Neurol Scand, 97 (Suppl. 5): 342.

Verrotti A, Basciani F, Morresi S ve ark. (2000) Serum sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. Eur J Pediatr, 159(11):871-872.

Walker RM, Smith GS, Barsoum NJ ve ark. (1990) Preclinical toxicology of the anticonvulsant calcium valproate. Toxicology, 63: 137-155.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglu A ve ark. (2007) Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord Dec; 9(4):353-412.

Yerby MS (2000) Special considerations for women with epilepsy. Pharmacotherapy, 20:159S-70S.

Yerby MS, McCoy GB (1999) Male infertility: Possible association with valproate exposure. Epilepsia, 40(4): 520-521.

## ŞİZOFRENİ DERNEKLERİ RUH HEKİMLERİNİN İLGİ VE DESTEĞİNİ BEKLİYOR

### Şizofreni Dernekleri Federasyonu

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler-Ankara  
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12  
e-posta: sizderfed@yahoo.com.tr

### Ankara Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler -Ankara  
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12  
e-posta: sizofrenihyd@yahoo.com

### Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL  
Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94  
www.sizofrenigonulluleri.org  
e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

### Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL  
Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

### İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ  
Tel. 0262 226 69 54

### Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR  
Tel. 0232 465 05 15

### Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA  
Tel. 0332 350 89 00

### Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, MANİSA  
Tel: 0 236 239 64 71

### Ankara Şizofreni ile Yaşamayı Öğrenme ve Destekleme Derneği (AŞ-DER)

Bayındır 1 Sokak Fazıl Bey İş Merkezi No 15/16 Kızılay, ANKARA  
Tel: 0312 432 57 87 • Faks: 0312 475 62 98