

## Mektup

### VALPROAT TEDAVİSİ GÖREN BİPOLAR ERKEK HASTALARDA SEMEN PARAMETRELERİNDE ANORMALLİKLER

#### Sayın Yayın Yönetmeni,

Valproat (VPA) bipolar bozukluk koruyucu sağaltımında endikasyon almamış olsa da mevcut veriler ışığında hazırlanan tedavi kılavuzlarında yer alan ve bu hastalıkta yaygın kullanımı olan bir anti epileptiktir. VPA'nın epileptik erkek hastalarda sperm parametrelerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Røste ve ark. 2003, Isojärvi ve ark. 2004). Bunun yanında, bazı çalışmalar bu değişikliklerin VPA kullanımından bağımsız olarak epilepsi hastalığıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Herzog 2008).

Bu durumu göz önünde bulundurarak, farklı bir hasta grubunda, örneğin bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda VPA sağaltımının sperm parametrelerine etkisini değerlendirmek, bu bozuklukların ilaçla doğrudan ilişkili olup olmadığı karmaşasına ışık tutabilir diye düşündük. Örnekleme, aynı amaçla yola çıkarak yaptığımız "Valproatla İlişkili Üreme Hormon Bozuklukları: Bipolar Erkekler Epilepsili Erkekler Kadar Risk Altında mı?" başlıklı hormon çalışmamızın örneklemeden (Aldemir ve ark. 2012) oluşturduk.

Semen örnekleri, bahsi geçen çalışmaya katılan ve semen örneği vermeye gönüllü olan hastalardan, üç-beş günlük cinsel yoksunluk sonrası, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı'nda, içeride duş, tuvalet, lavabo ve rahat bir sandalyenin bulunduğu bir odada masturbasyon yöntemi ile alındı. Örnek, semen likefasyonundan sonra aynı birimde incelendi. Sperm değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü

(World Health Organisation 2010) ölçütlerine göre yapıldı. Değerlendirme yapılırken hacim, sayı, hareket ve morfoloji dikkate alındı. Normal değerler; sayı için 15milyon/cc üstü, hareket için %32 üstü ve morfoloji için %4 (Kruger kriterlerine göre) üstüdür.

Sadece lityum kullanan bipolar hasta grubunda (BP-lityum grubu) altı kişi, VPA veya lityum ve VPA kullanan bipolar hasta grubunda (BP-VPA grubu) beş kişi, epileptik hasta grubunda bir kişi, toplamda 12 kişi semen örneği vermeyi kabul etti. Sperm sayısı açısından değerlendirildiğinde BP-lityum grubunda hastaların sperm sayısında azalma (oligozoospermi) saptanmazken, BP-VPA grubunda iki hastada oligozoospermi saptandı. Sperm hareketi açısından değerlendirildiğinde BP-lityum grubunda hastaların sperm hareketinde azalma (asthenozoospermi) saptanmazken, BP-VPA grubunda iki hastada asthenozoospermi saptandı. Sperm morfolojisi açısından değerlendirildiğinde BP-lityum grubunda üç hastanın sperm morfolojisinde bozulma (teratozoospermi), BP-VPA grubunda beş hastada teratozoospermi saptandı. Herhangi bir sperm anormalliği görülme olasılığı açısından BP-lityum grubu ile BP-VPA grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $\chi^2=2,396$ ;  $p=0,122$ ). Epilepsi grubunda semen örneği veren tek hastada ise asthenozoospermi saptandı. BP-lityum grubu ve BP-VPA grubu arasında sperm değerlendirme sonuçları açısından anlamlı fark yoktu. Epilepsi grubunda semen örneği veren sadece bir hasta olduğu için bu karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda, epilepsi grubunda sadece bir hasta semen örneği vermeyi kabul ettiği için bu grupta VPA'nın sperm parametrelerine etkisine dair yorum yapacak düzeyde verimiz bulunmamaktadır. VPA'nın sperm parametrelerine etkisine dair yorum bipolar bozukluk tanılı hastaların sperm değerlendirmeleri üzerinden yapılabilir. Ancak sonuçlar, literatürde bipolar hastalarla yapılmış benzer bir çalışma olmadığından

epilepsi tanılı hastalarla yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılabilir. Her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da, BP-lityum grubunda hiçbir hastada oligozoospermi ve asthenozoospermi saptanmazken; BP-VPA grubunda beş hastanın ikisinde saptanmış olması, ve BP-lityum grubunda altı hastanın üçünde teratozoospermi saptanırken, BP-VPA grubunda beş hastanın tamamında saptanmış olması VPA sağaltımının sperm parametrelerini olumsuz etkileyebileceğinin göstergesidir. Bu bulgu, anti-epileptik ilaç alan epileptik hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı Isojarvi ve arkadaşlarının (2004) çalışma sonucu ile uyumludur. Bahsi geçen çalışmada, VPA alan grupta herhangi bir sperm anormallığının görülme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, epilepsi nedeni ile on yıldan uzun süredir VPA kullanan ve beş yıldan uzun süredir infertilite tedavisi gören iki erkek olguda, hastaların sperm sayılarının belirgin olarak azaldığı saptanarak VPA tedavisi kesilmiş, hastalara farklı bir anti-epileptik ilaç başlanmıştır. Her iki hastanın bozuk sperm parametrelerinin üç ve altıncı aylarda belirgin olarak düzeldiği ve değişiklikten 15 ay sonra eşlerinin gebe kaldığı gözlenmiştir (Hayashi ve ark. 2005). Yine başka bir olguda, VPA'nın sperm sayısını azaltmakla birlikte sperm canlılığı ve morfolojisini de olumsuz etkilediği belirtilmiş, VPA kesildikten sonra tüm parametrelerde olumlu gelişme olduğu gösterilmiştir (Yerby ve McCoy 1999). Hayvan çalışmaları da bu bulguları destekler yöndedir. Sıçanlarda kronik VPA kullanımının, testiküler gelişim ve spermatogenezi baskıladığı (Synder ve Badura 1995), üç ay gibi kısa süreli bir kullanımın ise sperm miktarında azalma nedeniyle fertilitede bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (Cohn ve ark. 1982). Bu bağlamda, hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı düşünülen verilerimizin, VPA'nın epilepsi hastalığından bağımsız olarak sperm parametrelerini olumsuz etkileyebileceğinin göstergesi olduğu düşünülmüş, bu önemli verinin paylaşılması uygun görülmüştür.

Sayılarımızla.

#### Kaynaklar

- Aldemir E, Akdeniz F, Altay AB ve ark. (2012) Valproatla ilişkili üreme hormon bozuklukları: Bipolar erkekler epilepsili erkekler kadar risk altında mı? Turk Psikiyatri Derg, baskıda.
- 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: 844-6.
- Isojarvi JI, Löfgren E, Juntunen KST ve ark. (2004) Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. Neurology, 62:247-53.
- 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: 431-2.
- Herzog AG (2008) Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure, 17:101-10.
- Röste LS, Tauböll E, Haugen TB ve ark. (2003) Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. Eur J Neurol, 10: 501-6.
- 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: 203-11.
- World Health Organization (2010): Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5. Baskı. Geneva, WHO Press.
- Yerby MS, McCoy GB (1999) Male infertility: Possible association with valproate exposure. Epilepsia, 40(4): 520-1.

<sup>1</sup>**Uzm., Dr. Ebru Aldemir**, e-posta: ozturk\_ebru2000@hotmail.com  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kl., Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon.

<sup>2</sup>**Prof. Ahmet Barış Altay**, e-posta: ahmet.baris.altay@ege.edu.tr  
Üroloji AD., Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.

<sup>3</sup>**Prof. Fisun Akdeniz**, e-posta: fisunakdeniz@yahoo.com  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.

<sup>4</sup>**Uzm. Şehnaz Arıcı**, e-posta: sarici35@hotmail.com  
II. Nöroloji Kl. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

<sup>5</sup>**Uzm. Mehmet Umul**, e-posta: umul7@yahoo.com  
Üroloji Kliniği Gediz Devlet Hastanesi, Kütahya.

<sup>6</sup>**Uzm. Uğur Öztürk**, e-posta: dru.ozturk@gmail.com  
Üroloji Kl. Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon.

<sup>7</sup>**Prof. Hikmet Hakan Aydın**, e-posta: hakan.aydin@ege.edu.tr  
Biyokimya AD. Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.

<sup>8</sup>**Doç. Mehmet Çelebisoy**, e-posta: celebisoynm@yahoo.com  
II. Üroloji Kl. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

<sup>9</sup>**Prof. Simavi Vahip**, e-posta: simavi.vahip@ege.edu.tr  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Affektif Hastalıklar Birimi Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.