

# Valproatla İlişkili Üreme Hormon Bozuklukları: Bipolar Erkekler Epilepsili Erkekler Kadar Risk Altında mı?



Dr. Ebru ALDEMİR<sup>1</sup>, Dr. Fisun AKDENİZ, Dr. Ahmet Barış ALTAY<sup>3</sup>, Dr. Şehnaz ARICI<sup>4</sup>,  
Dr. Mehmet UMUL<sup>5</sup>, Dr. Hikmet Hakan AYDIN<sup>6</sup>, Dr. Mehmet ÇELEBİSOY<sup>7</sup>,  
Dr. Simavi VAHİP<sup>2,8</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

**Amaç:** Valproatın erkek üreme hormonları üzerine etkisi epilepsi hastalarında ve hayvanlarda çalışılmıştır. Sonuçlar çelişkilidir, çünkü üreme hormonlarındaki değişiklikler valproat kullanımından bağımsız olarak epilepsi hastalığıyla ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı, valproat sağaltımıyla ilişkilendirilen üreme hormonlarındaki değişikliklerin bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda görülüp görülmediğini araştırmaktır.

**Yöntem:** 18-50 yaş arası, DSM-IV'e göre bipolar bozukluk tanılı 39 erkek hasta (21'i sadece lityum, 18'i valproat ile birlikte lityum veya sadece valproat kullanan) ve sadece valproat kullanan idiyopatik jeneralize epilepsi tanılı 15 erkek hastanın üreme hormon değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalık süreleri, ortalama lityum ve valproat kullanım süreleri, ortalama lityum ve valproat günlük doz ve serum düzeyleri, evlilik süresi ortalamaları, eşlerinin gebelik sayıları, serum östradiol, lüteinize edici hormon, seks hormon bağlayıcı globulin, serbest testosteron düzeyleri ve serbest testosteron/lüteinize edici hormon oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Serum prolaktin ve folikül stimüle edici hormon düzeyleri epilepsi tanılı hasta grubunda lityum kullanan bipolar bozukluk tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

**Sonuç:** Bulgular, valproatın erkek üreme hormonları üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermektedir. Epilepsi grubunda görülen prolaktin ve folikül stimüle edici hormon düzeylerindeki yükseklik epilepsi hastalığına atfedilebilir. Bu çalışma, literatürde valproat sağaltımının bipolar bozukluk ve epilepsi tanılı erkek hastalarda üreme hormonlarına etkisini karşılaştıran ilk çalışmadır.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, epilepsi, erkek üreme hormonları, valproat

## Valproate-Associated Reproductive Hormone Abnormalities: Do Bipolar Men have the Same Risk as Epileptic Men?

**Objective:** The effects of valproate on male reproductive hormones have been studied in epileptic patients and animals, but the results are inconsistent because reproductive hormone abnormalities may be independent of the use of valproate and may be due to epilepsy itself. The aim of this study was to determine if there is an association between valproate and reproductive abnormalities in men with bipolar disorder or if the association is unique to men with epilepsy.

**Materials and Method:** The study included 39 male patients aged 18-50 years with a DSM-IV diagnosis of bipolar disorder (21 on lithium monotherapy and 18 on valproate monotherapy or valproate in combination with lithium therapy) and 15 male epilepsy patients on valproate monotherapy that were evaluated in terms of reproductive hormones.

**Results:** Duration of illness, duration of lithium and valproate therapy, daily dose and serum concentrations of lithium and valproate, duration of marriage, spouse's gravidity, the serum estradiol, luteinizing hormone, sex hormone-binding globulin, and free testosterone levels, and the free testosterone:luteinizing hormone ratio were not significantly different between the groups. Serum prolactin and follicle-stimulating hormone levels were significantly higher in the epilepsy patients than in the bipolar disorder patients on lithium monotherapy.

**Conclusion:** The findings show that valproate did not have a negative effect on male reproductive hormones in the bipolar patients. The elevated prolactin and follicle-stimulating hormone levels observed in the epilepsy group should be attributed to epilepsy. To the best of our knowledge this is the first study to compare reproductive hormones in bipolar disorder and epilepsy patients on valproate therapy.

**Key Words:** Bipolar disorder, epilepsy, male reproductive hormones, valproate

**Geliş Tarihi:** 13.07.2011 - **Kabul Tarihi:** 22.12.2011

*Teşekkür:* Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından desteklenmiştir. Oya Özkan ve Özlem Bulut'a kan örneklerinin alınmadaki, Dr. Zeynep Kurt'a veri toplamadaki yardımlarından dolayı teşekkür ediyoruz.

<sup>1</sup>Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kl., Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon. <sup>2,8</sup>Prof., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ege Üniv. Tıp Fak., Affektif Hastalıklar Birimi, <sup>3</sup>Prof., Üroloji AD., Ege Üniv. Tıp Fak., <sup>4</sup>Uzm., <sup>7</sup>Doç., II. Nöroloji Kl., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir. <sup>5</sup>Uzm., Üroloji Kl. Kütahya Gediz Devlet Hastanesi, <sup>6</sup>Prof., Biyokimya AD. Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.

Dr. Ebru Aldemir, e-posta: [ozturk\\_ebru2000@hotmail.com](mailto:ozturk_ebru2000@hotmail.com)

doi:10.5080/u6732

## GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BPB), önemli derecede yetiyetimine neden olan yineleyici doğada bir duygudurum bozukluğudur. Yineleyici doğası gereği uzun süreli koruyucu sağaltım gerektirmektedir. Duygudurum dengeleyici ilaçların uzun süreli kullanımını ise ciddi yan etkilere yol açabilmektedir.

Valproat (VPA), BPB mani dönemlerinin sağaltımında ve koruyucu sağaltımda yaygın olarak kullanılmaktadır (Spina ve Perugi 2004). VPA sağaltımı sırasında ortaya çıkabilecek ancak üzerinde yeterince durulmayan yan etkilerinden birisi erkek üreme işlevleri üzerine olan olumsuz etkileridir.

BPB tanılı erkek hastalarda VPA kullanımının üreme işlevlerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Konu ile ilgili veriler epilepsi tanılı hasta ve hayvan çalışmalarına dayanmaktadır (Aldemir ve Akdeniz 2009).

Yapılan çalışmalarda erkek üreme işlevlerinin iki açıdan değerlendirildiği görülmektedir: Üreme hormonları ve sperm parametreleri. Epilepsi tanılı erkek hastalarda VPA sağaltımıyla androjen ve gonodotropin (folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon) serum düzeylerinde değişiklikler saptanırken (Rattya ve ark. 2001a, Rattya ve ark. 2001b, Mikkonen ve ark. 2004, Roste ve ark. 2005); ilaç aynı zamanda sperm morfolojisinde ve motilitesinde anormallikler, sperm sayısında azalma ile ilişkili bulunmuştur (Roste ve ark. 2003, Isojarvi ve ark. 2004, Hayashi ve ark. 2005). Çalışmaların büyük bir kısmı kesitsel desende olmakla birlikte, bir çalışmada VPA'nın erkek üreme hormonlarına etkilerinin tedavinin birinci ayından itibaren ortaya çıktığı ve bu etkilerin ilaç kullanıldığı sürece kalıcı olduğu gösterilmiştir (Rattya ve ark. 2001b).

Ancak epilepsi tanılı erkek hastalardaki çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı araştırmacılar, üreme işlev bozukluklarının VPA kullanımından bağımsız olarak epilepsi hastalığının bir sonucu olduğunu iddia etmiştir (Herzog 2008). Epilepsi, erkeklerde cinsel işlev bozukluklarına, testiküler atrofiye, spermatogenez basamaklarında bozulmaya (sperm motilite ve morfolojisinde değişiklikler, sperm sayı ve akışkanlığında azalma) neden olabilir (Herzog 2002, Isojarvi ve ark. 2004).

Epilepsi hastalığına bağlı bu değişiklikler göz önünde bulundurulduğunda, epilepsi dışı bir hasta grubunda, örneğin BPB tanılı erkek hastalarda VPA sağaltımının erkek üreme hormonlarına etkisinin değerlendirilmesi, bu hormon bozukluklarının ilaçla doğrudan ilişkili olup olmadığı karmaşasına ışık tutabilir.

Kesitsel desendeki bu çalışmanın amacı, epilepsi tanılı erkek hastalarda görülen ve sıklıkla VPA sağaltımıyla ilişkilendirilen üreme hormon bozukluklarının bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda görülüp görülmediğini araştırmaktır. Bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda yapılacak kesitsel desende ki böyle bir çalışmada ana kısıtlayıcı faktör üreme hormon

anormalliklerine neden olabilecek diğer psikotropların kullanımınıdır. Bu nedenle, sadece lityum sağaltımı görmekte olan BPB tanılı erkek hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş, ek psikotrop kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu bağlamda, mevcut veriler ışığında, VPA kullanılan bipolar bozukluk ve epilepsi tanılı erkek hastalarda lityum kullanan bipolar hastalara göre daha fazla üreme hormon bozukluğu saptanacağı varsayılmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmaya Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Ayaktan Tedavi Birimi tarafından izlenmekte olan, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ölçütlerine göre BPB tanılı, lityum ve/veya VPA kullanmakta olan erkek hastalar ile İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği tarafından izlenmekte olan idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) ("International League Against Epilepsi" Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu 1989) tanılı sadece VPA kullanmakta olan erkek hastalar alındı. Hastalar 18-50 yaş aralığında ve en az üç aydır lityum ve/veya VPA kullanmakta idi. Alkol veya madde kullanım öyküsü, testis ameliyatı veya varikosel öyküsü, endokrin veya genitoüriner hastalık öyküsü, lityum veya VPA tedavisi öncesi testiküler anormallik ve infertilite öyküsü, son bir ay içinde epileptik nöbet öyküsü olan hastalar ile herhangi bir hormon ilacı veya psikotrop (lityum ve VPA dışı) kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayaktan tedavi birimleri izlem dosyalarından yukarıdaki ölçütleri karşılayan lityum ve/veya VPA kullanmakta olan BPB tanılı 50 hasta ile sadece VPA kullanmakta olan İJE tanılı 21 hasta telefonla çalışmaya davet edildi. Telefon görüşmeleri sırasında çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi. Bunlardan, BPB tanılı 11 (%22) hasta (yedi hasta sadece lityum, ikisi sadece VPA, ikisi lityum ve VPA kullanmakta idi) ve İJE tanılı 6 (%28,5) hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Sonuçta 54 erkek hasta (sadece lityum kullanan 21 bipolar hasta, sadece VPA veya lityum ve VPA kullanan 18 bipolar hasta ile sadece VPA kullanan 15 epileptik hasta) çalışmada yer aldı. Hastalar çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladı.

### Veri toplama

Tıbbi, psikiyatrik, üreme ve psikofarmakolojik/antiepileptik sağaltım öyküsü hastalarla yapılan görüşmelerden ve hasta izlem dosyalarından elde edildi. Tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü (BPB/epilepsi başlangıç yaşı, mevcut psikotrop/antiepileptik sağaltım ve ilaç dozları, mevcut sağaltımın süresi), üreme öyküsü (pubaş yaşı-geriye dönük olarak sorgulandı-

evlilik süresi, eşlerinin gebelik sayıları), alkol ve sigara tüketimi ile kimyasal maruziyeti olgu rapor formuna kayıt edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 ile 10:00 saatleri arasında alındı ve analiz edilene kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalar tamamlandıktan sonra toplam 54 kan örneği aynı kit ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Örneklerde serum östradiol (E2), lüteinize edici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), prolaktin (PRL), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), serbest testosteron (serbest T) düzeyleri ile serbest T/LH oranı (duyarlı bir testiküler fonksiyon bozukluğu göstergesi) ve lityum ve VPA düzeylerine bakıldı.

### Ölçümler

Serum LH, FSH ve PRL düzeyleri bir Elecsys 1010 analizör (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) kullanılarak "automated chemiluminescence system" ile ölçüldü. Intraassay CV (coefficients of variation) sırasıyla %4,2, %5,1, %3,2; interassay CV sırasıyla %3,1, %5,7, %4,2 idi. Serum serbest T, E2 ve SHBG düzeyleri DSL reagents (Diagnostic System Laboratories, TX, USA) kullanılarak radioimmünassay yöntemiyle ölçüldü. Intraassay CV sırasıyla %5,1, %4,5, %3,0; interassay CV sırasıyla %4,9, %4,1, %4,1 idi. Serum VPA düzeyleri "AxSYM immunoassay analizör" (Abbott Diagnostics, IL, USA) ile, serum lityum düzeyleri flamephotometric yöntemle ölçüldü.

### İstatistiksel değerlendirme

Niceliksel veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel veriler tek yönlü ANOVA ile, parametrik veriler student-t testi ve post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağıntılar Pearson bağıntı analizi ile hesaplandı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık derecesi olarak  $p < 0,05$  seçildi.

## BULGULAR

### Klinik özellikler

Çalışmaya katılan hastaların klinik ve üreme özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. BPB-lityum grubunda kesintisiz lityum kullanım süresi ortalaması  $533,6 \pm 448,7$  (12-1404) haftaydı. BPB-valproat grubunda yedi hasta sadece VPA, 11 hasta lityumla birlikte VPA kullanmaktaydı. BPB grubunda kesintisiz VPA kullanım süresi ortalaması sadece VPA kullanan grupta  $141,7 \pm 134,7$  (20-416) hafta, lityum ve VPA kullanan grupta  $227,1 \pm 165,7$  (100-536) haftaydı. VPA kullanmakta olan İJE tanılı hastalarda sağaltım süresi ortalaması  $212,1 \pm 220,0$  (24-780) haftaydı. BPB-valproat grubu ile epilepsi-valproat grubu

arasında VPA sağaltımı süresi, VPA günlük dozu ve VPA serum düzeyi ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu.

### Üreme özellikleri

Pubarş yaşı BPB-lityum grubunda İJE tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (BPB-lityum vs. epilepsi-VPA grubu:  $F=3,551$ ,  $p=0,036$ ; BPB-lityum vs. BPB-VPA grubu:  $p=AD$ ; BPB-VPA vs. epilepsi-VPA grubu:  $p=AD$ ). Ancak evlilik süresi ortalamaları ve eşlerinin gebelik sayıları açısından karşılaştırıldıklarında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Alkol ve sigara tüketimi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Her üç hasta grubunda da kimyasal madde maruziyeti bildirilmedi.

### Üreme hormonları

Hasta gruplarının üreme hormon düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. Serum PRL düzeyleri, İJE tanılı hastalarda BPB-lityum grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (post-hoc Tukey karşılaştırma,  $p=0,008$ ). İJE tanılı hastaların 3'ünde (%20) FSH düzeyleri üst sınırın ( $12,4$  mIU/ml) üstündeydi. BPB hasta gruplarında hastaların hiçbirinde FSH düzeyinde yükselme yoktu. Karşılaştırma yapıldığında bu fark BPB-lityum grubu ile İJE tanılı hasta grubu arasında istatistiksel anlamlılığa ulaştı (BPB-lityum vs. epilepsi-VPA grubu:  $\chi^2=6,300$ ,  $p=0,043$ ; BPB-lityum vs. BPB-VPA grubu:  $p=AD$ ; BPB-VPA vs. epilepsi-VPA grubu:  $p=AD$ ).

E2, LH, SHBG ve serbest T'yi içeren diğer hormon parametreleri ve serbest T/LH oranı açısından İJE tanılı ve BPB tanılı hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız, epilepsi tanılı erkek hastalarda görülen ve VPA sağaltımıyla ilişkilendirilen üreme hormon bozukluklarının bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda görülüp görülmediğini araştırmaktı. Sonuçlar, erkek hastalarda VPA sağaltımının üreme hormonlarını etkilemediğini göstermektedir.

### Bipolar bozukluk tanılı hastaların üreme özellikleri

Literatür gözden geçirildiğinde bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda pubertal özelliklerin daha önce araştırılmadığı görülmektedir. Bu çalışmada lityum kullanan bipolar erkek hastalarda pubarş yaşı epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuş olsa da bunun klinik öneminin olmadığı düşünülmüştür. Çünkü bipolar erkek hastaların (hem lityum hem VPA grubu) pubarş yaşı Türkiye genel popülasyonu ile benzerdir (Darcan ve ark. 1999).

**TABLO 1.** Hastaların Klinik Özellikleri.

	BPB-lityum grubu (s= 21)	BPB-valproat grubu (s=18)	Epilepsi-valproat grubu (s=15)	İstatistiksel analiz
Yaş (ort.±S.S.)*	42,7±8,9	38,2±9,3	31,1±11,1	F=6,320, p=0,004
Hastalık başlangıç yaşı (ort.±S.S.)	22,1±6,1	22,8±9,5	18,4±7,8	AD
VPA kullanım süresi (ay) (ort.±S.S.)	–	193,9±156,2	212,1±220,0	AD
VPA dozu (mg/gün) (ort.±S.S.)	–	1069,4±294,6	1133,3±399,4	AD
VPA düzeyi (mg/l) (ort.±S.S.)	–	74,1±10,7	71,8±20,3	AD
Pubarş yaşı (yıl) (ort.±S.S.)**	13,9 ± 0,9	14,2 ± 0,7	14,6 ± 0,8	F=3,551, p=0,036
Evlilik süresi (yıl) (ort±S.S.)	s=19 19,4±7,1	s=10 14,6±10,2	s=7 14,1±9,0	AD
Eş gebelik sayısı (ort.±S.S.)	s=19 2,3±1,2	s=10 2,3±1,8	s=7 2,2±2,0	AD

\* Post-hoc karşılaştırma: BPB-lityum vs. epilepsi-VPA grubu: p<0,01, BPB-lityum vs. BPB-VPA grubu: p=AD, BPB-VPA grubu vs. epilepsi-VPA grubu: p=AD

\*\* Post-hoc karşılaştırma: BPB-lityum vs. epilepsi-VPA grubu: p<0,05, BPB-lityum vs. BPB-VPA grubu: p=AD, BPB-VPA grubu vs. epilepsi-VPA grubu: p=AD

### VPA kullanımını ile üreme hormonları arasındaki ilişki

Bipolar bozukluk tanılı erkek hastalarda üreme hormonlarıyla ilgili bir çalışma tasarlanırken, duygudurum dengeleyiciler, antidepressanlar ve antipsikotikler gibi psikotropoların üreme hormonlarına etkilerini (hiperprolaktinemi gibi) göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Önceki çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde ve bipolar erkek hastalarda lityumun üreme hormonları açısından güvenli bir duygudurum dengeleyici olduğu gösterilmiştir (Baptista ve ark. 1997, Kusalic ve Engelsmann 1996, Ghadirian ve ark. 1992). Antipsikotiklerin üreme hormon anormalliklerine neden olduğu bilinirken (Knegtering ve ark. 2003), antidepressanlar cinsel işlev bozukluğuna neden olarak (Gregorian ve ark. 2002) fertilité sorunlarına yol açabilmektedir. Bu ilaçların olası etkilerini göz önünde bulundurarak yakın zamanda veya sağaltımlarında bu ilaçları kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmada bipolar hastalar sadece lityum ve/veya VPA kullanmakta idi.

VPA, hepatik enzim inhibisyonu yaparak E2 düzeylerinde artışa neden olabilir (Herzog 2002). Bunun sonucunda ortaya çıkan E2 düzeylerindeki yükselme erkeklerde empotans ile sonuçlanabilir. Bu çalışmada VPA kullanımının her iki grupta da serum E2 düzeylerini etkilemediği görülmüştür. Bu bulgu, Duncan ve arkadaşlarının (1999) çalışma sonuçları ile benzerken, VPA kullanımının E2 düzeylerinde artışla sonuçlandığı Isojarvi ve arkadaşlarının (1990) çalışma sonuçları ile uyumsuzdur.

Çalışmamızda VPA kullanan her iki grubun serum ortalama FSH ve LH düzeylerinde mevcut araştırmaların aksine (Isojärvi ve ark. 1990, Rättya ve ark. 2001a, Røste ve ark. 2005) anlamlı bir düşüklük olmadığı görülmüştür. Bu durum, serum E2 düzeylerinin normal seyretmesi ile ilişkili olabilir. Çünkü E2'nin erkeklerde hipotalamus üzerine negatif geribildirim etkisi mevcuttur. E2 yüksekliği, bu negatif geribildirim mekanizmasının devreye girmesiyle hipofizer hormonlarda (LH, FSH) düşüklükle sonuçlanabilmektedir.

**TABLO 2.** Bipolar Bozukluk ve Epilepsi Tanılı Erkek Hastalarda Üreme Hormon Düzeyleri.

	BPB-lityum grubu (s=21)	BPB-valproat grubu (s=18)	Epilepsi-valproat grubu (s=15)	İstatistiksel analiz
Östradiol, pg/ml (ort.±S.S.)	27,50±5,51	27,28±11,88	25,50±6,47	AD
LH, mIU/ml (ort.±S.S.)	4,57±1,95	4,47±1,83	6,84±8,73	AD
FSH, mIU/ml (ort±S.S.)	5,40±2,80	4,34±2,46	7,63±9,77	AD
PRL, ng/ml (ort±S.S.)*	5,42±3,57	8,18±5,17	10,42±5,08	F=5,342, p=0,008
SHBG, nmol/l (ort±S.S.)	24,76±12,08	27,64±18,74	27,27±14,49	AD
Serbest T, pg/ml (ort±S.S.)	14,69±4,12	16,63±4,59	14,62±4,24	AD
Serbest T/LH oranı (oranı±S.S.)	3,86±2,32	4,4±2,28	3,25±2,01	AD

\*Post-hoc karşılaştırma: BPB-lityum vs. epilepsi-VPA grubu: p<0,05, BPB-lityum vs. BPB-VPA grubu: p=AD, BPB-VPA grubu vs. epilepsi-VPA grubu: p=AD.

Serum serbest T düzeyi de negatif geribildirim mekanizması ile hipofizer hormon düzeylerini etkileyebilmekte; serum serbest T düzeylerindeki artış, serum LH ve FSH düzeylerinde düşüşle sonuçlanabilmektedir (Rättya ve ark. 2001a). Çalışmamızda her iki VPA kullanan grupta da tıpkı Duncan ve arkadaşlarının (1999) ve Stephen ve arkadaşlarının (2001, 2007) çalışmalarında olduğu gibi serum ortalama serbest T düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Serbest T düzeylerinin normal seyretmesi, LH ve FSH düzeylerinde bir düşüklük saptanmamasının nedeni olabilir. Ayrıca, duyarlı bir testiküler fonksiyon bozukluğu göstergesi olan serbest T/LH oranı ile VPA kullanımı arasında Bauer ve arkadaşlarının (2004) çalışmasına benzer şekilde ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ortalama SHBG düzeylerinin VPA kullanımından etkilenmediği görülmektedir. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışma (Rättya ve ark. 2001a, Verroti ve ark. 2000, Mikkonen ve ark. 2004) sonuçlarıyla uyumludur. VPA, SHBG'nin üretiminden sorumlu karaciğer enzimlerini indüklememektedir ve kullanımı ile SHBG düzeylerinde herhangi bir anormallik görülmesi beklenmemektedir.

Epilepsi tanılı hastalarda hipofizer hormonların normalden farklılaştığı gösterilmiştir (Aldemir ve Akdeniz 2009). Çalışmamızda hormon düzeylerinin kategorizasyonu sonucunda ortaya çıkan FSH açısından epilepsi grubundaki anlamlı yüksekliğin bu veri ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, epilepsi grubunda LH ve FSH serum düzey ortalamalarının standart sapmalarının diğer gruplara göre yüksek değerlerde seyretmiş olması, bu hormonların epilepsi grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da bir anormallik gösterdiğinin işareti olabilir.

Bu çalışmada, serum ortalama PRL düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, valproat kullanan gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte epilepsi grubunun PRL düzeylerinin bipolar bozukluk tanılı lityum kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç, Verroti ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında VPA kullanan epileptik erkek hastalarda saptanan normal PRL düzeyleri ile

çelişmektedir. Montouris ve Morris'e (2005) göre ise epilepsi hastalarında tedaviden bağımsız olarak interiktal dönemlerde PRL yükseklikleri görülebilmektedir. Çalışmamızda VPA kullanan bipolar hastalarda PRL düzeylerinde anlamlı yükselme olmaması bize de bu yüksekliğin epilepsi hastalığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

### Çalışmanın güçlü yanları ve kısıtlılıkları

Bilindiği kadarıyla bu çalışma, erkek popülasyonunda, hastalık tanılarının (bipolar bozukluk vs epilepsi) VPA kullanımı ile üreme hormon anormallikleri arasındaki ilişkiye olası etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda, VPA'nın üreme hormon anormalliklerine neden olmadığı gösterilmiştir.

Örneklem sayısının azlığı bir kısıtlılık gibi görünmekle birlikte literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (Verroti ve ark. 2000, Stephen ve ark. 2001, Rättya ve ark. 2001a, Mikkonen ve ark. 2004, Roste ve ark. 2005) hasta sayılarının benzer olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığı kesitsel desende olmasıdır. Hastalarda VPA'nın üreme hormonlarına etkisi belli bir zaman diliminde değerlendirilmiş olduğu için kesin bir nedenellik ilişkisi kurmak güçtür.

Bu kısıtlılıklar nedeniyle; hastalığın ve hastalıktan bağımsız olarak VPA'nın üreme hormonlarına etkisini netleştirmek için bu alanda yapılacak daha geniş örneklemlili izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışma sonuçlarımız VPA'nın erkek hastalarda üreme hormon anormalliklerine neden olmadığını göstermektedir. Ancak, epilepsi tanılı hastalar, VPA sağaltımından bağımsız olarak bu hormonal değişikliklere daha yatkın görünmektedir. Kısıtlılıklarına rağmen bu çalışma, VPA'nın erkek hastalarda endokrin işlevler açısından güvenli bir duygudurum dengeleyici olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

Aldemir E, Akdeniz F (2009) Valproatın erkek üreme işlevleri üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Derg*, 20: 376-84.

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4. Baskı. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Baptista T, Alastre T, Contreras Q ve ark. (1997) Effects of lithium carbonate on reproductive hormones in healthy men: Relationship with body weight regulation-A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21: 937-50.

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: 243-6.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-99.

Darcan Ş, Çoker M, Mavi E (1999) *Endokrin Hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*, 1. Baskı, A Cura (Ed), E.Ç.V. Yayınları No: 6. Ege Üniversitesi Basımevi, s. 399.

Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH ve ark. (1999) Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia*, 40:197-204.

Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC (1992) Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry*, 149:801-5.

Gregorian RS, Golden KA, Bahce A ve ark. (2002) Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*, 36:1577-89.

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 (2002) Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: Implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol*, 51:539-42.
- Herzog AG (2008) Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*, 17: 101-10.
- Isojärvi JIT, Löfgren E, Juntunen KST ve ark. (2004) Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*, 62:247-53.
- Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ ve ark. (1990) Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol*, 47: 670-6.
- Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S ve ark. (2003) What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, 28 (Suppl 2):109-23.
- Kusalic M, Engelsmann F (1996) Effect of lithium maintenance treatment on hypothalamic pituitary gonadal axis in bipolar men. *J Psychiatry Neurosci*, 21: 181-6.
- 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: 769-76.
- Montouris G, Morris GL (2005) Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7(Suppl.2): 7-14.
- Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ ve ark. (2001a) Reproductive effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*, 56: 31-6.
- Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M ve ark. (2001b) Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment. A 3-month study. *Neurology*, 57: 440-4.
- Røste 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: 501-6.
- Røste LS, Taubøll E, Mørkrid L ve ark. (2005) Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol*, 12: 118-24.
- 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*, 42:1002-6.
- 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: 122-29.
- 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*, 159:871-2.