

Karbamazepin ve Difenilhidantoin Kullanan Erkek Epileptik Hastalarda Serum Seks Hormon Düzeyleri

The serum level of sex hormones in epileptic men who were treated with carbamazepine or diphenylhydantoin

Betül ORBAY*, Ayhan ÖZTÜRK**, Beyhan GÖNÜLAL*, Yalçın ARAL***

* S.B. Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği

** AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

*** S.B. Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Antiepileptik kullanımının seks hormon düzeylerini değiştirip değiştirmediğini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmaya S.B. Ankara Hastanesi Epilepsi polikliniğine başvuran hastalar arasında "International League Against Epilepsy Classification"ın nöbet türüne dayanarak yaptığı sınıflamaya göre 20 yetişkin erkek hasta kabul edildi. Hastalardan 10 tanesi karbamazepin (CBZ), 10 tanesi difenilhidantoin (DPH) alıyordu. Hastalara ait venöz kan örnekleri en az bir haftalık nöbetsiz dönemden sonra alınıp, östradiol (E2), dihidroepiandrostenedion sulfat (DHESO4), testosteron, serbest testosteron progesteron, prolaktin ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Hastalarda antiepileptik ilaç kullanımının seks hormon düzeylerini etkilediği gözlenmiş olup, bu etkilene DPH açısından kullanım süresi ile yakın ilişkili iken, CBZ açısından kullanım süresinden bağımsız olduğu bulundu. Her iki ilacın erkek seksüel disfonksiyonu yönünden birbirlerinden anlamlı farklılıkları yoktu.

SONUÇ: Çalışmada adı geçen antiepileptik ilaçların etkilerinin, hipotalamopitüiter aks (HPA) düzeyinden ziyade periferik etkileşim sonucu ortaya çıktığı sonucuna varıldı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Erkek epileptik, serum seks hormonları, karbamazepin, difenilhidantoin.

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate the effects of antiepileptic drugs on the serum levels of sex hormones.

STUDY DESIGN: In this study, twenty grown up male patients are accepted, according to International League Against Epilepsy Classification among the patients, who admitted to Ankara State Hospital Epilepsy Polyclinics.

Ten of the patients were treated with carbamazepin (CBZ) and the rest were treated with diphenylhydantoin (DPH).

The venous blood samples of the patients got after at least one week period of unseizure and estradiol (E2), dihydroepiandrostenedion sulfat (DHESO4), testosterone, free testosterone, progesteron, prolactin and sex hormone binding globulin (SHBG) levels are measured.

We observed that how was antiepileptic drugs affect the sex hormone levels.

RESULTS: This effect is dependent on drug treatment period for DPH but independent from period of CBZ treatment.

The difference of the influence of these drugs to male sexual dysfunction were not significant.

CONCLUSIONS: In this study, we conclude that the effect of the antiepileptic drugs to male sexual dysfunction were based on periferic influence rather than hypotalamopitüiter axis.

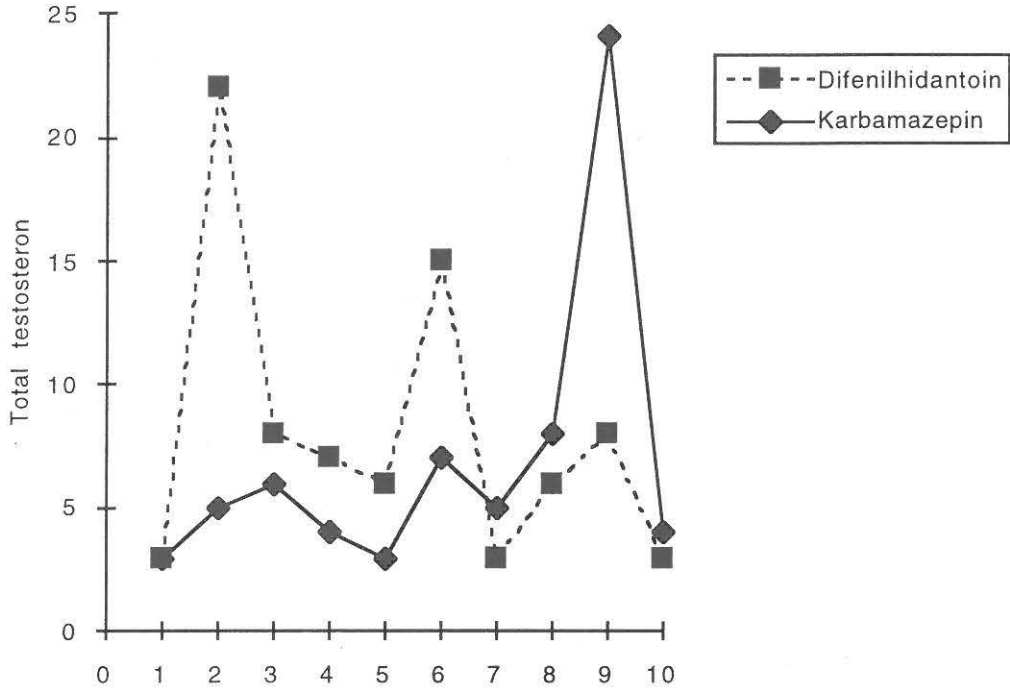
KEY WORDS: Male antiepileptic , serum sex hormones, CBZ, DPH.

Yazışma Adresi:

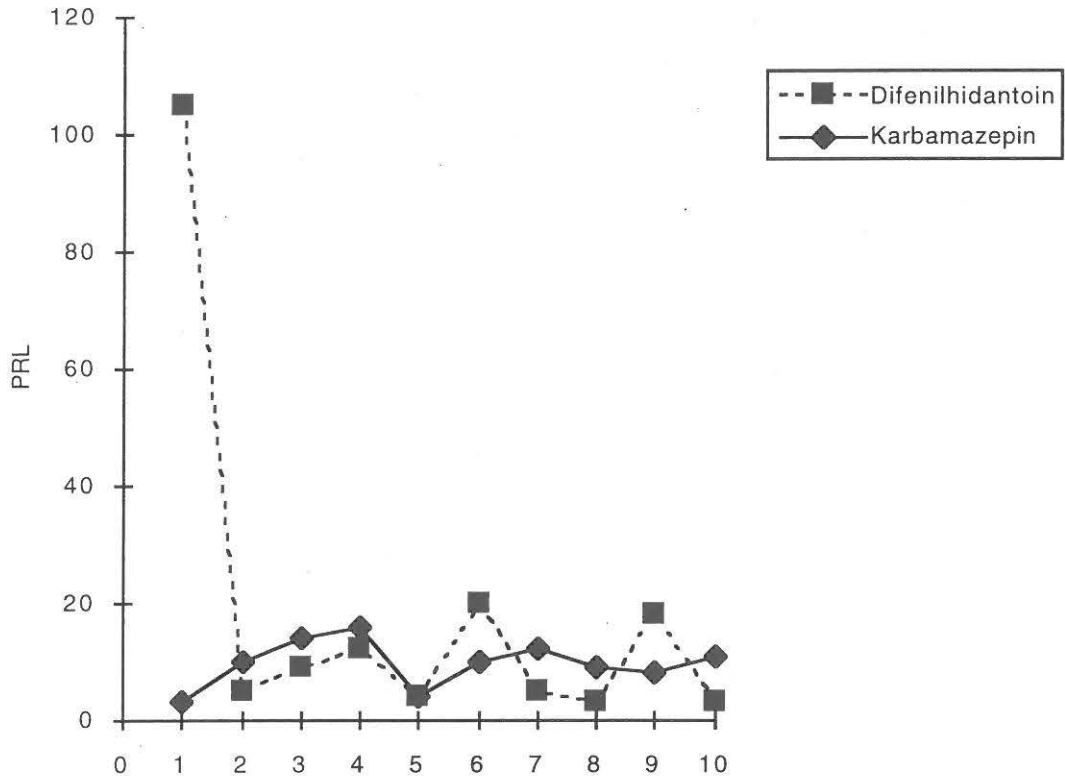
Ayhan Öztürk
Kültür Mah. M. Akif Cd.
32/A Ahmet Bey Apt. Daire 9 Düzce
Tel: (0374) 541 41 07
Fax: (0374) 541 41 05
e-mail: ayhano@ato.org.tr

GİRİŞ

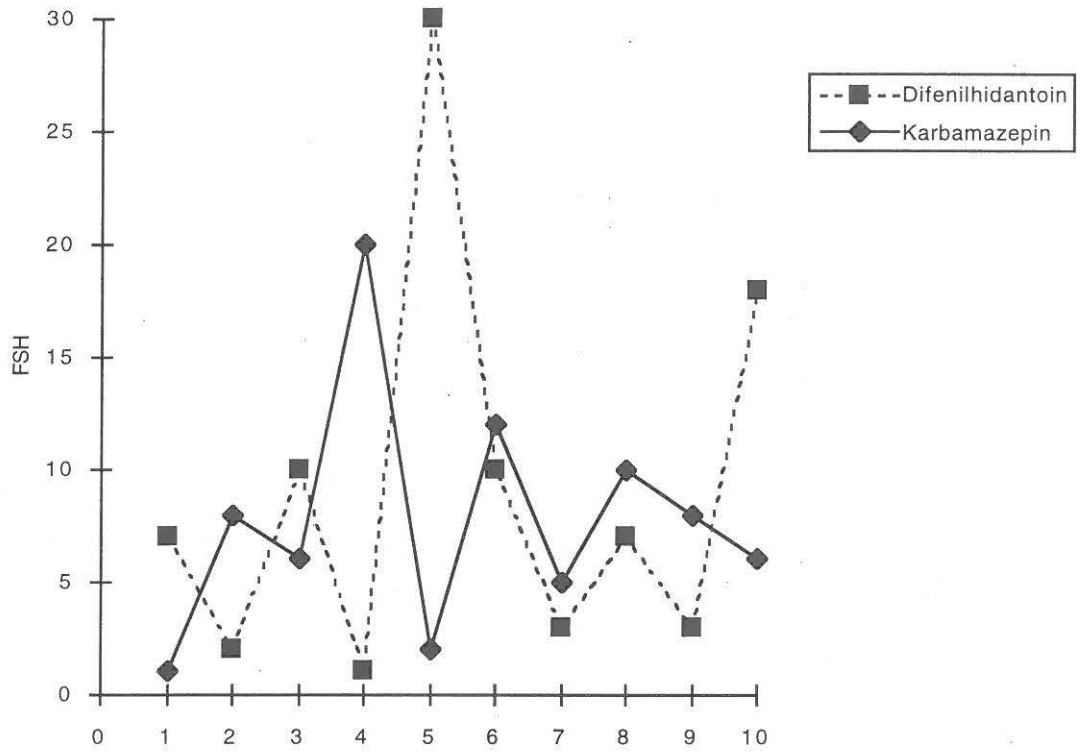
Epilepsili hastalarda çeşitli serum hormon düzeylerinin benzer yaş grubundaki popülasyondan farklılık gösterebileceği iyi bilinmektedir (1). Epileptik hastalar hormon dengesindeki değişikliklerden oluşabilecek semptomlardan yakınabilirler (2, 3). Fakat epilepside, antiepileptik ilaçlar mı (AEI), yoksa hastalı-



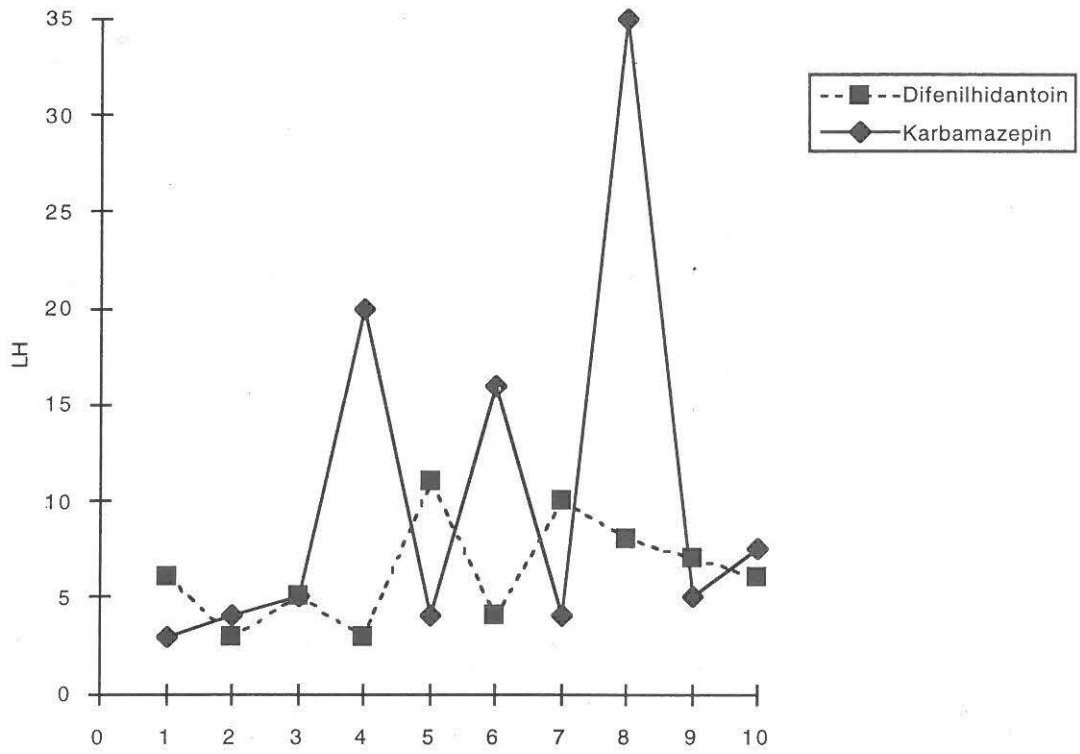
Grafik 1: DPH ve CBZ alan hastalarda serum total testosteron düzeyleri



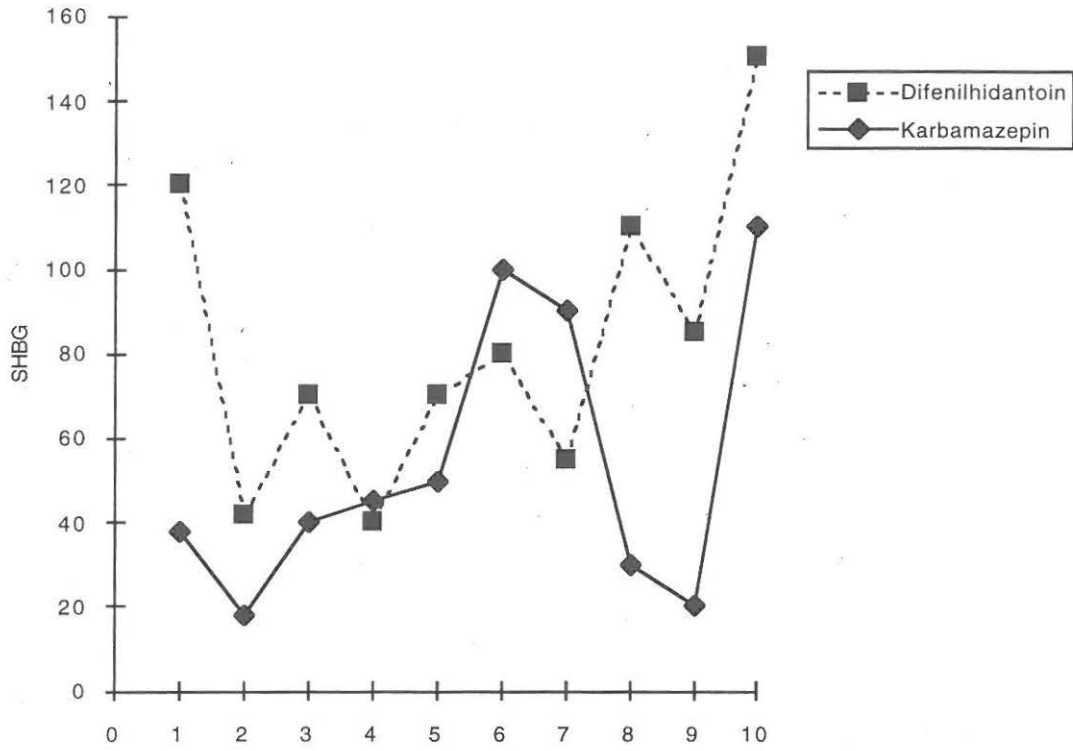
Grafik 2: DPH ve CBZ alan hastalarda serum PRL düzeyleri



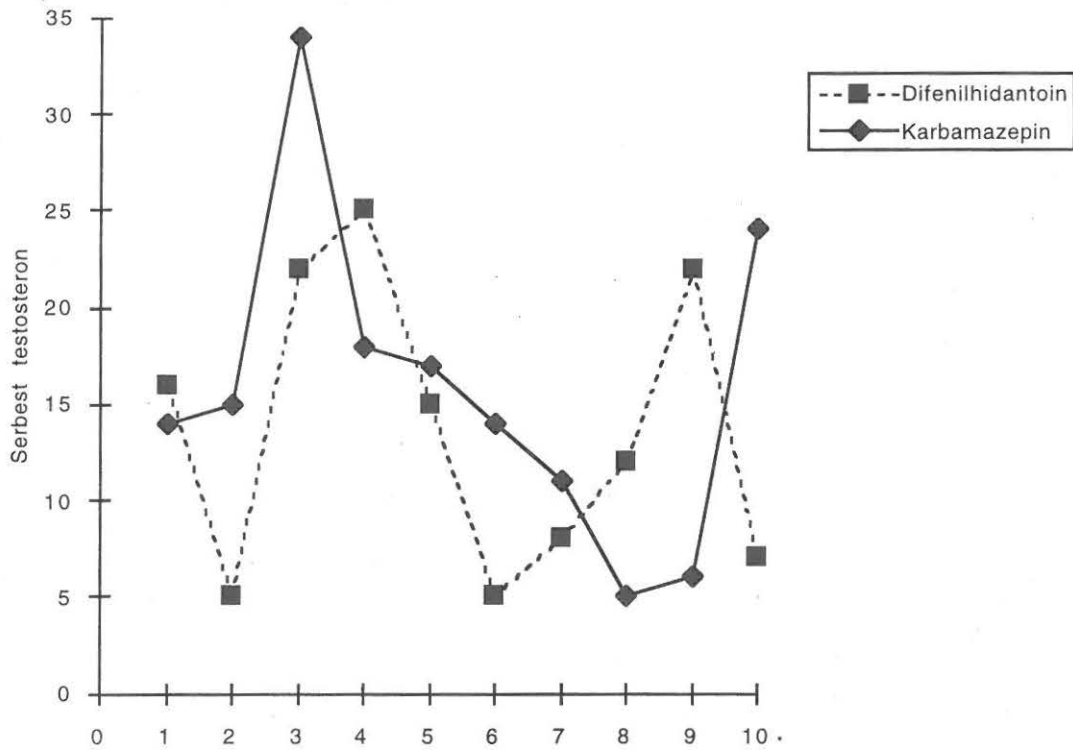
Grafik 3: DPH ve CBZ alan hastalarda serum FSH düzeyleri



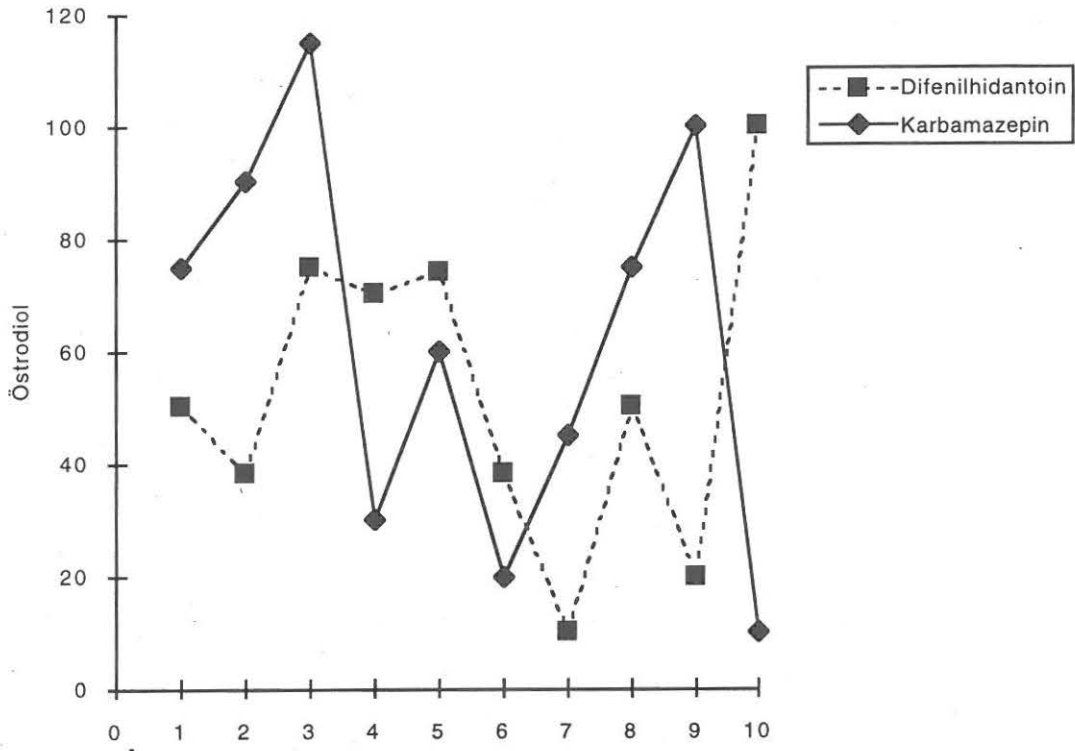
Grafik 4: DPH ve CBZ alan hastalarda serum LH düzeyleri



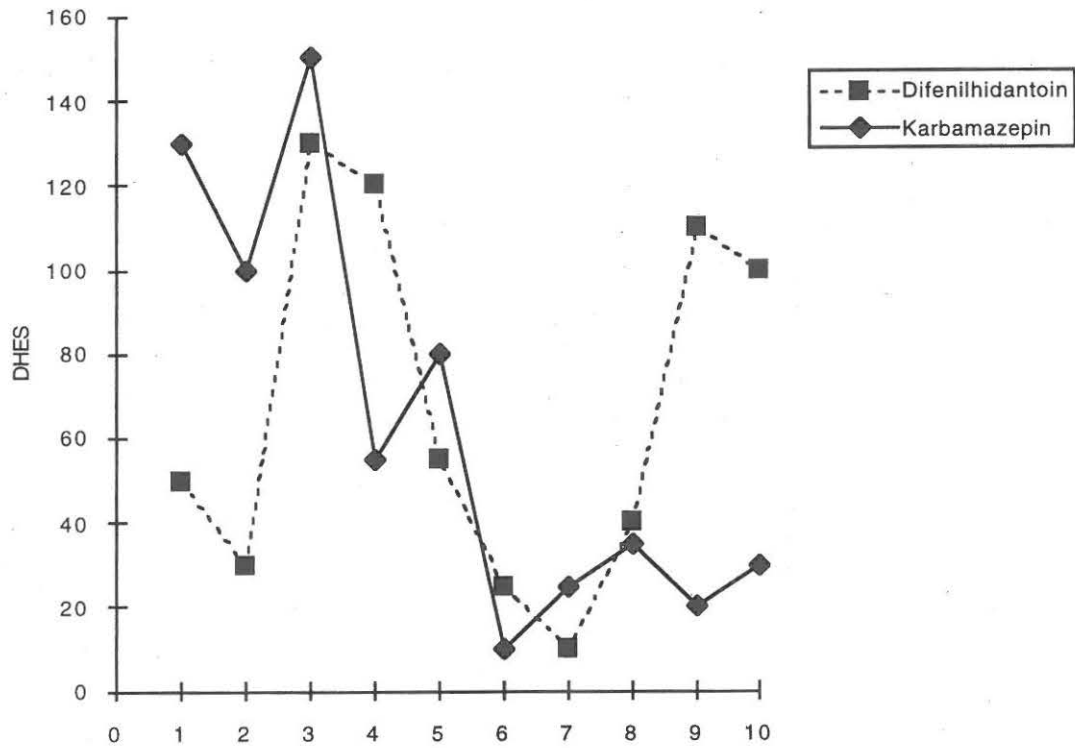
Grafik 5: DPH ve CBZ alan hastalarda serum SHBG düzeyleri



Grafik 6: DPH ve CBZ alan hastalarda serum serbest testosteron düzeyleri



Grafik 7: DPH ve CBZ alan hastalarda serum östrodiol düzeyleri



Grafik 8: DPH ve CBZ alan hastalarda serum DHES düzeyleri

ğin kendisi mi ya da her iki faktör de mi, serum hormon düzeylerinde ve hipotalamopituitar aksın (HPA) fonksiyonunda değişikliğe neden oluyor, bu kesin olarak belli değildir (4, 5, 6).

Antiepileptik ilaçların endokrin sistemi hangi seviyede etkilediği bilinmemektedir. Çoğu antiepileptik ilaçların karaciğer enzimlerini indükleyici özelliklerinin, steroid ve tiroid hormonları metabolizmasını hızlandırarak serum hormon düzeyinde değişiklik yaptığı öne sürülmüştür (1). Bununla birlikte HPA'nın santral regülasyonunda bir bozukluk ve antiepileptik ilaçların, örneğin tiroid hormonları üzerine direkt etkileri ekarte edilmemiştir (7, 8).

Antiepileptiklerin serum seks hormonu düzeyleri üzerine olan etkileri hakkında bilgilerimiz başlıca antiepileptik polifarmasisi uygulanan hastalar üzerindeki çalışmalara dayanmaktadır. Bununla birlikte monoterapi alan hasta çalışmaları da mevcuttur (9, 10). Kullanılan ilaçlar HPA'nın fonksiyonu üzerine olan etkileri hakkında bilgiler az ve tartışmalıdır. Aslında çeşitli antiepileptiklerin veya kombinasyonlarının endokrin sisteme etkileri yönünden aralarındaki olası farklılıklar hakkında çok az şey bilinmektedir (11).

Bu çalışmada karbamazepin (CBZ) veya fenitoin (DPH) monoterapisi alan erkek hastaların seks hormonlarının etkilenip etkilenmediği, ne derece etkilendiği ve bu etkinin kullanılan ilaca göre farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, 1995 ve 1996'da S.B. Ankara Hastanesi Epilepsi Polikliniğine başvuranlar arasında, 20 yetişkin erkek hasta alındı. Epilepsi sınıflandırması "International League Against Epilepsy Classification" a göre yapıldı (10). Çalışmaya alınan hastaların, tedavi rejimleri en az bir yıllık ve hiç değiştirilmemişti. Hastalar antiepileptik ilaç dışında hiçbir ilaç almıyordu ve başka herhangi bir endokrin hastalıkları yoktu. Nöbetler kontrol altındaydı.

Hastalardan 10 tanesi CBZ alıyordu. Ortalama günlük doz 590 ± 276 mg, ortalama serum CBZ düzeyi 15.36 ± 5.6 mg/ml, ilaç kullanma süresi ortalama 2.85 ± 1.3 yıldır.

DPH kullanan 10 hastanın ortalama günlük dozu 285 ± 66.87 mg, ortalama serum düzeyi 15.36 ± 5.6 mg/ml idi. İlaç kullanma süresi 11.9 ± 10.5 yıldır.

Tedavideki hastaların yaş ortalaması 34.6 ± 17 , gruplara göre yaş ortalaması DPH için 42.1 ± 17.19 , CBZ için 27.2 ± 14.2 idi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda EEG ve BBT tetkikleri yapıldı.

Venöz kan örnekleri, en az bir haftalık nöbetsiz dönemden sonra alındı ve LH ve FSH Diagnostic Systems Laboratories Inc IRMA yöntemi ile: E2, DHEASO₄, testosteron, serbest testosteron, progesteron Diagnostic System Laboratories RIA ve prolaktin Diagnostic Products Coot-A Count IRMA; SHBG Spektra-IRMA Cooted yöntemleri ile tespit edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda serum total testosteron, prolaktin, FSH ve LH değerleri her iki grup içinde referans değerlerinde farklılık göstermedi (herbiri için $p > 0.05$) (Grafik 1, 2, 3, 4).

Serum seks hormon bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri DPH alan hastalarda yüksek olmasına karşın ($p < 0.01$), CBZ alan hastalarda referans değerlere oranla fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Grafik 5).

Buna benzer şekilde serbest testosteron düzeyinin DPH tedavisi uygulanacak hastalarda düşük değerler elde edilirken ($p < 0.05$), CBZ tedavisi alan hastalarda etkilenmediği görüldü ($p > 0.05$) (Grafik 6).

E2 düzeyleri her iki ilaç grubunda da yüksek saptandı (DPH grubu için $p < 0.05$, CBZ grubu için $p < 0.01$) (Grafik 7).

DHEASO₄ kan düzeyleri hem DPH ve hem de CBZ alan hastalarda düşük bulundu ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$) (Grafik 8).

SGOT ve SGPT düzeyleri her iki çalışma grubu için referans değerlerden farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Çalışmada; DPH ve CBZ kullanan hasta gruplarının seks hormon düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında, serbest testosteron, total testosteron, DHEASO₄, E2, FSH, LH, PRL değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (her biri için $p > 0.05$). Ancak SHBG kan düzeyleri karşılaştırıldığında DPH grubunda anlamlı bir yükseklik tespit edildi ($p < 0.05$).

Kan transaminaz düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı sonuç vermedi ($p > 0.05$).

DPH alan hasta grubunda total testosteron ve SHBG arasında pozitif ($p<0.02$) ve serbest testosteron ile SHBG arasında negatif ($p>0.02$) bir korelasyon olduğu saptandı. Total testosteron SHBG arasında; CBZ grubunda aynı şekilde pozitif bir korelasyon saptanırken ($p>0.02$), serbest testosteron ile SHBG arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

SHBG düzeyinin ilaç kullanım süresi ile ilgisi olup olmadığına bakıldığında DPH grubunda anlamlı sonuç alınırken ($p<0.001$), CBZ grubunda bu iki parametrenin birbirinden bağımsız olduğu saptandı ($p>0.05$).

CBZ alan hasta grubunda, serbest ve total testosteron düzeylerinin de, ilaç kullanım süresinden bağımsız oluşu dikkat çekiciydi ($p>0.05$).

DPH grubunda, serbest ve total testosteron düzeyleri, SHBG'de olduğu gibi ilaç kullanım süresi ile ilişki gösterdi ($p<0.01$).

TARTIŞMA

SHBG, karaciğerde sentez edilir, bu sentez olayı östrojenler tarafından uyarılır, testosteron tarafından inhibe edilir. Karaciğerde enzim indüksiyonuna yol açan antiepileptik ilaçlar, dolaşımdaki SHBG düzeyini, muhtemelen karaciğerdeki sentezini artırarak yapmaktadır. Ayrıca, bu ilaçların kullanımı ile artan östrodiol kan düzeyi de SHBG sentezini arttırabilmektedir (3).

Bizim çalışmamızda da; DPH alan grupta SHBG anlamlı bir yükselme gösterdi. Daha önceki çalışmalarla (8, 9, 10, 11, 12) uyumlu idi. Biz CBZ'in SHBG'yi arttırıcı yönde etkisi olmadığını gördük. Bu sonuç; Isojörvi ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu idi, aynı zamanda SHBG düzeyi ile CBZ kullanım süresi arasında ilgi bulunmaması da daha önceki çalışmalarla uyum gösterdi (5, 7, 8, 9, 13). CBZ ve DPH'in SHBG üzerindeki bu farklı etkileri SHBG'in, karaciğerde sentezi sırasında rol alan enzim veya enzimlerin DPH tarafından daha fazla indüklendiğini düşündürmektedir.

Serum östrodiol düzeyleri bizim çalışmamızda her iki grupta da yüksek bulundu. Daha önceki çalışmalar da bunu göstermektedir (9, 10, 11, 12, 14, 15). Östrodiol düzeyinin her iki grupta da artışı, bu iki ilacın periferik aromataz enzim indüksiyonu etkisi yapabileceğini düşündürmektedir.

Serbest testosteron, DPH grubunda düşük bulundu, CBZ alan grupta serbest testosteron miktarı etkilenmemişti. Bu bulgular literatürle aynı yöndeydi (8, 9, 10, 11). Total testosteron düzeyi her iki grupta da değişmedi, bu bulgu CBZ grubu için literatürle tamamen uyumlu iken; DPH grubu için bazı çalışmalarla uyumlu (9, 10), bazıları ile artış yönünde (8) ve bir çalışma ile azalma yönünde (11, 12, 14) farklılık gösteriyordu. DPH alan grupta SHBG düzeyinin serbest ve total testosteron ile korelasyonu, CBZ alan grupta ise SHBG düzeyinin serbest testosterondan bağımsız bulunması, serbest testosteron düzeyinin her iki ilaç grubunda farklı sonuçlarını açıklamaktaydı.

PRL, FSH ve LH için her iki grupta da farklılık gözlemedik. Uyumlu sonuçlara rağmen (8), FSH ve LH için artış yönünde farklı sonuçlar da vardır (11, 12, 14). Burada uzun süreli androjen eksikliğinin LH ve FSH salınımını uyarıcı etkisi olabileceği düşünülebilir. Her üç ön hipofiz hormonunun da etkilenmediği diğer çalışmaları da gözönüne alırsak; aksın hipotalamo-hipofizo-gonadal çizgide bozulmadığını, ancak karaciğerde SHBG düzeyinde etkileşim olduğu ve testis kaynaklı inhibin aracılığı ile normal feed-back ilişkisinin devam ettiği düşünülebilir. Ayrıca hastalığın kendisinin getirdiği bilinen ve bilinmeyen fizyopatolojik duyarlılıktaki farklılığın ve tedavi ajanlarının hipotalamik dokuda yol açabileceği değişikliklerin gözönünde bulundurulması gerekmektedir.

Testosteron, E2 ve inhibin reseptör sayı ve duyarlılığında değişiklikler olması olasılığı ve azalmış testosteron düzeylerinin yeterli feed-back supresyonu sağlayamadığı düşünülebilir.

DHEASO4, bütün çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, her iki grup için de düşük bulunmuştur. Bu; DHEASO4'ın yıkımında rol alan enzim sisteminin artan aktivasyonuna bağlanabilir.

Sonuç olarak antiepileptik ilaç kullanımı erkek hastalarda seks hormon düzeylerini etkilemektedir. Bu etkileşim DPH açısından kullanım süresi ile yakın ilişkili iken, CBZ açısından kullanım süresinden bağımsızdır. Her iki ilacın erkek seksüel disfonksiyonu geliştirme yönünden birbirlerinden anlamlı farklılıkları yoktur.

Bu çalışma bize DPH ve CBZ'in, HPA düzeyinden ziyade periferik etkileşimdeki değişiklikler sonucu, erkek epileptiklerde seksüel disfonksiyon ortaya çıkardığını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1 Esojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Serum hormones in male patients receiving anticonvulsant medication. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 670-676.
- 2 Murialdo G, Galimberti CA, Fanzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Torre F, Salinas GP, Palleri A, Tartara A: Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: role of the epileptic syndrome and antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1994; 30(1): 29-36.
- 3 Esojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29: 468-475.
- 4 Fenwick PBC, Toone BK, Wheeler MJ, Nanjee MN, Grant, Braun D: Sexual behavior in a centre for epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 1985; 71: 428-435.
- 5 Frans B, Scholtes L, Willy O Reiner, Hary Meinardi: Non-convulsive status epilepticus: Causes, treatment, and outcome in 65 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry.* 1996; 61: 93-95.
- 6 Herzog AG: Hormonal changes in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 223-26.
- 7 Herzog AG, Seibel NM, Schome DL; Vaitukatis JL, Geschwind N: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizure of temporal lobe origin. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 347-350.
- 8 Bilo L, Meo R, Nappi C et al: Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. 1988; 29: 612-19.
- 9 Esojarvi JIT, Myllyla VV, Pakarinen AJ: Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone, thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia.* 1989; 30: 50-56.
- 10 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22(): 489-501.
- 11 Macphee GJA, 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: 468-475.
- 12 Esojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29: 468-475.
- 13 Franceschi M, Perego L, Cavagnini F et al: Effects of long term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsy* 1984; 25: 46-52.
- 14 Murialdo G, Galimberti CA, Fanzi S, Manni R: Sex hormones and pituitary in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995; Apr. 36(4): 1360-5.
- 15 Esojarvi JIT, Repo M, Pakarinen A, Lukarinen O, Myllyla VV: Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36(4): 366-70.