

A

NTİEPİLEPTİK İLÂÇLARIN SEKS VE HİPOFİZ HORMON DÜZEYLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

GİRİŞ

Hormonlar, hayat boyunca beyin işlevlerini etkilediği gibi nöronal eksitabilite değişiklikleri yaratarak epilepsi nöbetlerinin eşiğini etkiler. Bu durum deneysel çalışmalarla ispatlanmıştır (Murialdo ve ark. 1994). Epileptik nöbetler beynin kortikal nöronlarından kaynaklanan, kendi kendini sınırlayan, geçici anormâl hipersenkronize elektriksel deşarjlar (Rowland 2000, Herzog 2000).

Epilepsi veya epileptik nöbetler sinir yolları üzerinden hipotalamo-hipofizer eksen etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilir ve bu yolla endokrin sistemi etkileyebilirler. Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra başta prolaktin olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış veya azalma şeklinde değişiklikler çeşitli çalışmalarda sıkça bildirilmiştir (Dana-Haeri ve ark. 1984, Fichsel ve Knopfle 1978). Ancak, epilepsiye bağlı olarak ortaya çıkan endokrin değişikliklerin tam olarak sebebini ortaya koymak güçtür. Çünkü bu hastalığın tedavisinde kullanılan valproat, difenilhidantoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların hormonal işlevler üzerindeki farmakolojik etkileri ortaya konmuş bir gerçektir (Herzog ve ark. 1991, Herzog 1991,

Herzog ve ark. 2004). Antiepileptik ilaçlar, hormonların metabolizmaları ve işlevlerini değiştirerek kan düzeylerini etkileyebilirler. Ayrıca, bu

Nebahat Taşdemir*, Yusuf Tamam*, Ezel Taşdemir, M. Nabi Ekinci***

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada antiepileptik ilaç (valproat, karbamazepin ve fenitoin) kullanan epileptik hastalarda ilaçların hipotalamo-hipofizer eksen üzerinde yer alan hormonlarla, tiroid işlevleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 1999-2001 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine epilepsi tanısı ile başvuran ve monoterapi olarak antiepileptik ilaç kullanan 25 kadın ve 25 erkek hasta olmak üzere 50 hasta alınmıştır. Bunlar dışında 25 (12 kadın, 13 erkek) sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu da çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınan bütün bireylerden alınan açlık serum kan örneklerinden tiroid işlevlerine (T3, T4, TSH, sT3, sT4), estradiol, progesteron, testesteron, prolaktin, LH ve FSH hormon düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmanın sonucunda antiepileptik ilaç kullananlarla sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid işlevleri ve diğer hormonların serum düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra antiepileptik ilaç kullanan grupta kullanılan ilaç türünün, klinik alt tipinin, cinsiyetin, yaştan ve tedavi sürelerinin hastalarda hormon değerleri açısından bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir.

Tartışma: Literatürde bu yöndeki çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçları göz önünde tutulduğunda; hastaların seks hormonları, prolaktin, LH, FSH ve tiroid hormonları gibi hormonal düzeylerinin bu tür tedavilere başlanmadan önce değerlendirilmesi ve kaydedilmesi, ardından tedavi süreci boyunca izlenmesinin ortaya çıkabilecek olası sorunları çözümlemede yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Sonuç: Bu konuyu temel alan daha geniş çalışma gruplarını içeren, uzun süreli prospektif çalışmalar konunun açığa kavuşmasına ve bazı noktalardaki çelişkilerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, hormonlar, seks, endokrin, hipofiz hormonları, antiepileptik ilaçlar

EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON SEX AND PITUITARY HORMONES

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of major antiepileptic drugs (diphenylhydantoin, valproate and carbamazepine) on hormones of hypothalamic-pituitary axis hormones and thyroid functions in patients with a diagnosis of epilepsy.

Method: Fifty patients (25 male, 25 female) who were diagnosed as epilepsy and referred to outpatient clinics of Dicle University Medical Faculty Neurology Department between 1999 and 2001 were included in this study. Along with these groups, another group containing 25 healthy non-epileptic controls (12 female and 13 male) were also formed as a control group. Blood samples were obtained from all subjects included in the study in order to measure the serum blood levels of thyroid hormones (T3, FT3, T4, FT4, TSH), estradiol, progesterone, testosterone, prolactin, LH and FSH.

Findings: The results of present study indicated that there were no differences between patients using antiepileptic drugs and healthy controls in terms of all hormone levels checked. All hormone level comparisons also did not reveal any differences regarding the com-

*: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

** : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, Diyarbakır

Dr. Yusuf Tamam Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Diyarbakır Tlf: +905325460004 E-mail: yusuta@yahoo.com

parisons of subgroups created according to sex, age, clinical subtype, the type of drug used, duration of treatment.

Discussion: Taking into account the contradictory results present in literature, the evaluation and recording of hormone levels (thyroid hormones, LH, FSH, estradiol, testosterone, progesterone, prolactin) of patients planned to initiate antiepileptic drugs will help physicians to quickly solve the problems that could occur during the further course of the antiepileptic drug treatment.

Conclusion: Long term prospective studies with larger samples are needed to reach a definite conclusion regarding the effects of antiepileptic drugs on serum hormone levels.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, sex, hormones, endocrine, pituitary hormones

ilâçların hipotalamo-hipofizer eksenini etkileyen epileptik nöbetleri önlediği veya nöbetlerin sıklığını azalttığı dikkate alınır, dolaylı olarak hormonların kandaki miktarlarını değiştirebileceği akla gelmektedir. Bu düşünceden hareket edilerek başlatılmış olan araştırmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında tam bir uyum sağlanamamıştır. Antiepileptik ilâçların büyük bir kısmının seks hormonlarının katabolizma ve sentezini etkilediği kabul edilen bir noktadır. Ayrıca antiepileptik ilâçlar pitüiter işlevlerin nörotransmitterler aracılığıyla da bu hormonları etkilemektedirler (Isojarvi ve ark 1989). Literatürden edindiğimiz mevcut bilgilere göre bu konunun nedenini tek bir açıdan kesin, net bir biçimde tanımlamak şu aşamada zordur.

Hipofiz hormonları ve gonadotropinler dışında antiepileptik ilâçların tiroid işlevleri üzerinde de belirgin bâzi etkilere sahiptir (Kırımı ve ark. 1999). Bu etkinin büyük bir kısmının hepatik enzimlerin endüklenmesine bağlı olarak metabolizmanın artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma dışında hipotalamik etkileşiminde tiroid hormonlarının etkilenmesinde rol oynadığı sanılmaktadır.

Antiepileptik - hormon dengesi arasındaki ilişkinin açıklanmasına katkıda bulunabilmek için, bu çalışmada kliniğimizde epilepsi tanısıyla tedavi gören ve antiepileptik ilâç (valproat, karbamazepin, difenilhidantoin) kullanan hastalarda ilâçların seks hormonları (Folikül Stimulan Hormon: [FSH], Lüteinizan Hormon [LH], Östrojen, Östradiol, Testosteron) ve adenohipofiz hormonları (Tiroid Stimulan hormon [TSH] ve Prolaktin) ve tiroid hormonları düzeylerine etkilerini araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya 1999-2001 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı polikliniğine epilepsi tanısıyla başvuran ve düzenli tedaviye alınmış, yaşları 19-38 arasında değişen 25 kadın ve 25 erkek olmak üzere toplam 50 hasta dâhil edilmiştir. Tüm hastalar en az 6 aydır

monoterapi olarak tek antiepileptik ilâcı tedavisini düzenli olarak alıyorlardı ve çalışmaya dâhil edildikleri sırada antiepileptik ilâçların kan düzeyleri terapötik aralıktaydı. Çalışma öncesi son 1 ayda olguların hiçbir epileptik atak geçirmemişti. Hiçbir hasta antiepileptik dışında düzenli olarak başka bir ilâç kullanmıyordu. Kombi-

ne antiepileptik ilâç kullanan, düzenli ilâç kullanmayan, çalışmadan önceki 3 ayda hormon, benzodiyazepin veya antidepresan kullanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma sırasında kadın hastalarda gebelik, emzirme ve oral kontraseptif kullanımı anamnezi yoktu. Hastalarda belirgin, ilâç bırakmasına neden olacak herhangi bir ilâç yan etkisi yoktu. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra sistemik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların tüm kayıtları ve tıbbî dosyaları gözden geçirilerek mevcut tüm tetkikleri (elektensefalografi (EEG), beyin tomografisi (BBT), kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MR) kayda geçirilmiştir. Ayrıca hastaların tam kan sayımları, biyokimya ve kullandıkları kan ilâç düzeyleri kaydedilmiştir. Hasta grubunda, 8 olgunun soygeçmişinde epilepsi anamnezi mevcut iken, 2 hastanın özgeçmişinde kafa travması anamnezi saptandı. Bir hastada serebral enfarkt, 4 hastada mental retardasyon ve 5 hastanın ileri görüntüleme tetkikinde (BBT, kraniyal MR) lezyon mevcut idi.

Hastaların nöbet tipi Uluslararası Epilepsi ile Savaş Örgütü (ILAE) sınıflandırmasına göre belirlenmiştir. Nöbet tiplerine göre incelendiğinde, ILAE sınıflandırmasına göre olgularda 6 nöbet tipi mevcut idi. Otuz sekiz hastada (%96) primer jeneralize tonik klonik (JTK), 5 hastada kompleks parsiyel nöbet, 3 hastada miyoklonik epilepsi, 2 hastada posttravmatik epilepsi, 1 hastada sekonder JTK ve 1 hastada da atonik nöbet mevcut idi. Olguların tedavisinde antiepileptik ilâçlardan valproat, difenilhidantoin ve karbamazepin kullanılmaktaydı. Monoterapi olarak 15 hasta (%30) difenilhidantoin, 17 hasta (%34) karbamazepin ve 18 hasta (%36) valproat kullanılmaktaydı.

Kontrol grubu yaşları 20 ilâ 41 yaş arasına değişen (ortalama 32.2±7.3 yıl) sağlıklı 13 erkek ve 12 kadından oluşan 25 kişilik bir grup oluşturulmuştur. Bu bireylerin herhangi bir kronik hastalığı yoktu ve çalışma öncesi son 1 aydır hormon, benzodiyazepin, antidepresanlar dâhil olmak

Tablo 1. Değerlendirilen hormonların normâl kan düzeyleri

Tiroid işlevtestleri
T3: 0.8-2.0 ng/ml T4: 5.1-14.1 uq/dl TSH: 0.27-4.2 uIU/ml sT3: 1.9-5.1 pq/dl sT4: 0.9-1.7 ng/dl
Estradiol (E2)
Erkek: 11-44 pq/ml Kadın: ilk trimestr: 785-4580 pq/ml folliküler faz: 25-195 pq/ml ovülatuar faz: 66-410 pq/ml luteal faz: 40-260 pq/ml
Progesteron
Erkek: 0.15-1.1 ng/ml Kadın: ilk trimestr: 16.4-49 nq/ml folliküler faz: 0.15-1.1 nq/ml luteal faz: 1.5-22.6 nq/ml
Testesteron
Kadın: 0.06-0.82 ng/ml Erkek: 2.84-8.0 ng/ml
Prolaktin
Kadın : <30 ng/ml Erkek: <17 ng/ml
LH
Erkek: 1.7-8.6 mIU/ml Kadın: folliküler faz: 2.7-12.6 mIU/ml ovülatuar faz: 14-96 mIU/ml luteal faz: 1.0-11.4 mIU/ml
FSH
Erkek: 1.5-12.4 mIU/ml Kadın: folliküler faz: 3.5-12.5 mIU/ml ovülatuar faz: 4.7-21.5 mIU/ml luteal faz: 1.7-7.7 mIU/ml

üzere düzenli bir ilaç kullanım öyküleri yoktu.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan bildirilmiş onayları alındıktan sonra, tiroid işlevlerini (T3, T4, serbest T3, serbest T4, TSH), seks hormonları (estradiol, progesteron, testesteron) ve hipofiz hormonları (prolaktin, FSH ve LH) kan düzeylerini saptayabilmek için sabah erken saatlerde açlık kan örnekleri alınmıştır. Biyokimya laboratuvarında kan örnekleri alındıktan hemen

sonra santrifüj edilerek bütün parametreler 1 ml serumda immünokemilümisans metoduna göre (Elecys 2010 cihazında Japonya), Roche Diagnostics GmbH (D-68298 Mannheim-Almanya) firmasının kitleri ile çalışıldı. Hormon kan düzeylerinin normâl değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir (Heil ve ark. 2000).

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 kullanılarak yapıldı. Hastalar kullandıkları ilaç türüne göre, cinsiyetlere göre gruplandırılarak karşılaştırmalar yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında student t testi veya non-parametrik karşıtı Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmamızda, antiepileptik ilaç kullanan yaşları 19 ilâ 38 arasında değişen (ortalama 31.8±5.01 yıl) 25'i kadın ve 25'i erkek olmak üzere toplam 50 epilepsili hastanın hipotalamo-hipofizer eksen ve tiroid hormon değerleri analiz edildi. Hastaların nöbet tipleri ve tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar ile ilgili karşılaştırmaları yapabilmek amacıyla 13'ü erkek ve 12'si de kadın olmak üzere 25 kişilik bir kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Ayrıca karşılaştırmalarda cinsiyeti de dikkate alarak gerekli değerlendirmeler yapılmıştır.

Cinsiyet Farklılığının Hormon Düzeyleri Üzerine Etkisinin karşılaştırılması

Hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alan kadın ve erkek hastaların hipotalamo-hipofiz eksen hormonları (seks ve hipofiz hormonları) ve tiroid işlevtestlerinin ortalama değerleri Tablo.2'de verilmiştir. Saptanan bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Uyguladığımız istatistiksel testte erkek kontrol grubu ile erkek hastaların tiroid değerleri arasında T3 değerleri dışında anlamlı fark saptanmamıştır (T3 için $z=3.8$, T4 için $z=1.49$, TSH için $z=0.46$, sT3 için $z=1.5$ ve sT4 için $z=1.0$, $p>0.05$).

Erkek ve kadın hastaların hormon değerleri arasında yaptığımız karşılaştırmada LH değerleri ile testesteron değerleri yönünden anlamlı fark bulduk ($z=2.17$, $p<0.05$ ve $z=2.55$, $p<0.05$). Cinsiyet hormonları dışında, erkek ve kadın hastaların diğer hormon değerleri arasında ise anlamlı bir fark görülmedi ($z=1.6$, $p<0.05$). Erkek kontrol grubu ile erkek hastaların hormon değerleri arasında uyguladığımız istatistik testlerde kontrol grubu ile hastaların hormon değerleri arasında önemli bir fark bulunmadığını tespit ettik ($z=1.44$, $p>0.05$).

Kadın kontrol grubu ile kadın hastaların hormon değerleri arasında T3 dışında yine anlamlı

Tablo 2. Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubunun tiroid, seks ve gonadotropin hormon düzeylerinin

	Erkek Hasta grubu (n=25)	Erkek Kontrol grubu (n=13)	Kadın Hasta grubu (n=25)	Kadın Kontrol grubu (n=12)
LH (mIU/ml)	4.16±3.26	5.02±1.61	7.44±6.79	6.98±4.89
FSH (mIU/ml)	4.21±3.43	4.52±2.74	5.74±2.44	7.02±2.29
Prolaktin (ng/ml)	12.5±6.7	12.02±2.92	17.23±11.02	12.02±4.02
Progesteron (ng/ml)	0.24±0.14	0.477±0.25	1.93±3.25	0.658±0.21
Testesteron (ng/ml)	3.73±6.21	2.67±2.08	0.53±0.64	0.28±0.08
Estradiol (pg/ml)	2.13±13.3	33.05±10.14	76.92±48.00	81.79±55.5
T3 (ng/ml)	1.60±0.29	1.22±0.22	1.55±0.31	1.13±0.17
T4 (ug/dl)	8.19±1.38	9.16±1.79	6.82±1.75	9.21±2.35
TSH (uIU/ml)	1.76±0.79	1.60±0.87	1.72±1.00	1.37±0.82
sT3 (ng/ml)	0.39±0.08	0.34±0.04	0.40±0.12	0.33±0.03
sT4 (ng/ml)	1.07±0.28	1.16±0.19	1.19±0.83	1.22±0.16

fark saptanmadı ($z=1.7$, $p>0.05$). Kadın kontrol grubu ile kadın hastaların sadece T3 değerleri arasında anlamlı fark vardı ($z=4.7$, $p<0.01$). T4, TSH, FT3 ve FT4 değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu ($z=1$, $p>0.10$). Erkek ve kadın hastaların tiroid değerlerinin karşılaştırılmasında olgular arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($z=1$, $p>0.05$).

Nöbet Tiplerinin Hormon Düzeylerine Etkisi:

Araştırmamızın kapsamına alınan olgular primer JTK, kompleks parsiyel nöbet, miyoklonik epilepsi, posttravmatik epilepsi, sekonder JTK ve atonik nöbet şeklinde sınıflandırıldı. Olguların %76'sında primer JTK, %6'sında kompleks parsiyel nöbet, %6 hastada miyoklonik epilepsi, %4'ünde posttravmatik epilepsi, %2'sinde sekonder JTK ve atonik nöbet vardı.

Nöbet tipine göre gruplandırılan hastaların hipotalamo-hipofizer hormonları ve tiroid işlev testlerinin ortalama değerleri erkekler için Tablo 3'de, kadınlar için Tablo 4'de verilmiştir. Saptanan bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Uyguladığımız istatistiksel testlerde primer JTK nöbet tipi olan erkek ve kadın hastaların sadece testosteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($z=2.38$, $p<0.05$). Diğer hormon değerleri yönünden ise erkek ve kadın olgular arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Primer JTK nöbet tipi olan erkek hastaları erkek kontrol grubu ile hormon değerleri yönünden istatistiksel olarak karşılaştırdık. Kontrol grubu ile erkek hastaların hormon değerleri arasında anlamlı fark görmedik ($z=1.18$, $p>0.05$). Kadın

Tablo 3. Erkek Epileptik Hastalarda Nöbet Tiplerine Göre Hormon Düzeyleri

	Kontrol (n=13)	Primer JTK (n=23)	K. Parsiyel (n=1)	Atonik (n=1)
LH (mIU/ml)	5.02±1.61	4.08±3.37	4.89	2.49
FSH (mIU/ml)	4.52±2.74	4.19±3.64	4.40	4.14
Prog (ng/ml)	0.477±0.25	0.21±0.09	0.828	0.182
Test (ng/ml)	2.67±2.08	4.07±6.70	3.10	1.65
Estr (ng/ml)	33.05±10.14	22.69±14.37	23.55	14.19
PRL (ng/ml)	12.02±2.92	11.60±6.45	13.29	27.60
T3 (ng/ml)	1.22±0.22	1.62±0.31 a	1.42	1.41
T4 (ug/dl)	9.16±1.79	8.33±1.40	5.76	8.19
TSH (uIU/ml)	1.60±0.87	1.67±0.74	3.57	1.54
sT3 (ng/ml)	0.34±0.04	0.39±0.08	0.525	0.317
sT4 (ng/ml)	1.16±0.19	1.07±0.30	1.26	0.987

a: Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada $p<0.05$

Tablo 4. Kadın Epileptik Hastalarda Nöbet Tiplerine Göre Hormon Düzeyleri

Hormonlar	Kontrol	Primer JTK	Sekonder JTK	K. Parsiyel	Miyoklonik	Postravmatik
LH (mIU/ml)	7.44±6.79	6.74±5.82	27.20	7.25±6.24	5.0±1.00	5.38±3.12
FSH (mIU/ml)	5.74±2.44	5.87±2.56	7.51	4.72±2.13	5.76±1.90	4.44±2.83
Progesteron (ng/ml)	1.93±3.25	2.18±3.60	0.367	2.26±2.93	0.59±0.22	0.283±0.001
Testesgteron (ng/ml)	0.53±0.64	0.57± 0.77	0.372	0.36±0.20	0.565±0.21	1.56±0.87
Estradiol (ng/ml)	76.92±48.00	76.92±48.00	429.2	95.00±47.53	61.3±29.0	19.50±3.15
Prolaktin (ng/ml)	17.23±11.02	18.60±12.79	19.02	12.47±4.98	15.22±2.74	14.58±3.58
T3 (ng/ml)	1.55±0.31*	1.54±0.30*	1.64*	1.38±0.27*	1.82±0.21*	1.51±0.03*
T4 (ug/dl)	6.82±1.75	6.67±1.64	7.45	6.38±2.20	8.08±1.34	7.90±0.35
TSH (uIU/ml)	1.72±1.00	1.80±0.95	1.21	1.70±1.44	1.47±0.48	2.0±0.5
sT3 (ng/ml)	0.40±0.12	0.42±0.13	0.330	0.34±0.06	0.43±0.10	0.37±0.05
sT4(ng/ml)	1.19±0.83	1.27±0.99	0.968	0.95±0.10	1.1±0.07	0.98±0.001

": Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada p<0.05

Tablo 5: Kadın Epileptik Hastalarda Kullanılan İlaçların Hormon Düzeylerine Etkileri

Hormonlar	Kontrol	Karbamazepin	Valproat	Difenilhidantoin
LH (mIU/ml)	7.44±6.79	6.478±4.78	8.94±8.48	5.39±3.14
FSH (mIU/ml)	5.74±2.44	4.31±1.76	6.28±2.31	6.74±2.63
Progesteron (ng/ml)	1.93±3.25	2.32±2.87	2.03±3.86	1.17±1.82
Testesteron (ng/ml)	0.53±0.64	0.375±0.22	0.44±0.23	1.03±1.25
Estradiol (ng/ml)	76.92±48.00	89.67±51.95	74.12±17.7	72.46±20.09
Prolaktin (ng/ml)	17.23±11.02	19.23±13.97	17.63±10.58	13.07±1.62
T3 (ng/ml)	1.55±0.31"	1.29±0.26*	1.71±0.28*	1.59±0.09*
T4 (ug/dl)	6.82±1.75	6.58±2.10	7.24±1.55	6.22±1.29
TSH (uIU/ml)	1.72±1.00	1.25±1.12	1.85±0.87	2.17±0.75
sT3 (ng/ml)	0.40±0.12	0.32±0.06	0.42±0.14	0.42±0.05
sT4 (ng/ml)	1.19±0.83	1.00±0.13	1.38±1.15	1.02±0.19

*: Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada p<0.05

kontrol grubu ile primer JTK nöbet tipi olan kadın hastaların hormon değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($z=1.7$, $p>0.05$).

Erkek kontrol grubu ile erkek hastaların T3 değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark saptandı ($z=4.0$, $p<0.01$). T4, TSH, sT3 ve sT4 değerleri arasında ise anlamlı fark görülmedi

($z=1.20$, $p>0.05$). Kadın kontrol grubu ile kadın hastaların T3 değerleri ortalamaları arasında yine anlamlı fark bulundu ($z=6.83$, $p<0.01$). Diğer tiroid değerleri arasında ise istatistiksel olarak önemli fark görülmedi ($z=1.6$, $p>0.05$).

Primer JTK nöbeti olan erkek ve kadın olguların tiroid hormon değerleri arasında ise istatistik-

Tablo 6. Erkek Epileptik Hastalarda Kullanılan İlaçların Hormon Düzeylerine Etkileri

Hormonlar	Kontrol	Karbamazepin	Valproat	Difenilhidantoin
LH (mIU/ml)	5.02±1.61	5.08±3.73	1.01±0.94	5.206±2.37
FSH (mIU/ml)	4.52±2.74	5.60±4.40	2.57±3.22	3.951±1.56
Progesteron (ng/ml)	0.477±0.25	0.324±0.186	0.16±0.09	0.221±0.08
Testesteron (ng/ml)	2.67±2.08	2.406±1.20	5.47±12.15	3.87±1.73
Estradiol (ng/ml)	33.05±10.14	22.18±8.65	21.40±21.00	22.53±11.67
Prolaktin (ng/ml)	12.02±2.92	14.50±6.23	9.35±5.05	12.69±7.45
T3 (ng/ml)	1.22±0.22*	1.39±0.12*	1.80±0.27*	1.66±0.30*
T4 (ug/dl)	9.16±1.79	8.03±1.84	8.31±1.13	8.27±0.98
TSH (uIU/ml)	1.60±0.87	1.87±0.78	1.69±0.72	1.72±0.84
sT3 (ng/ml)	0.34±0.04	0.39±0.06	0.43±0.10	0.36±0.07
sT4 (ng/ml)	1.16±0.19	1.2±0.18	1.11±0.26	1.00±0.34

“: Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada p<0.05

sel olarak önemli fark görülmedi ($z=1.5$, $p>0.05$).

Kadın kontrol grubu ile KPN tipi olan 4 kadın olgunun hormon değerlerinin karşılaştırılmasında ise kontrol grubu ile kadın hastaların hormon değerleri arasında önemli fark olmadığı saptandı ($z=1.68$ ve $p>0.05$).

Antiepileptik İlaçların Hormon Düzeylerine Etkileri:

Antiepileptik ilaçların hormon düzeylerine olan etkileri erkekler için Tablo 5’de, kadınlar için Tablo 6’da gösterilmiştir.

Valproat:

Erkek kontrol grubu ile valproat kullanan erkek hastaların T3 değerleri arasında önemli fark saptandı ($z=5.8$, $p<0.01$). Valproat tedavisi gören erkek kontrol grubu ile erkek hastaların T4, TSH, sT3 ve sT4 değerleri arasında ise önemli fark yoktu.

Valproat tedavisi gören erkek ve kadın hastaların hormon değerleri arasında uyguladığımız istatistik teste anlamlı bir fark göremedik ($z=1.68$, $p>0.05$).

Erkek kontrol grubu ile valproat tedavisi gören erkek hastaların hormon değerleri arasında istatistiksel olarak sadece LH değerleri arasında fark bulunduğunu saptadık ($z=5.81$, $p<0.01$). Diğer hormon değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu ($z=1.37$, $p>0.05$). Kadın kontrol grubu ile valproat tedavisi gören kadın hastaların hormon değerleri arasında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı ($z=1.70$, $p>0.05$).

Kadın olguların kadın kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise sadece T3 değerleri arasında önemli fark görüldü ($z=5.80$ ve $p<0.01$). Diğer ti-

roid değerleri arasında ise önemli fark yoktu ($z=1.25$, $p>0.05$). Valproat tedavisi gören erkek ve kadın hastaların tiroid değerleri arasında önemli fark yoktu ($z=1.67$, $p>0.05$).

Karbamazepin:

Erkek kontrol grubu ile erkek hastaların tiroid değerleri arasında önemli fark olmadığı saptandı ($z=1.69$, $p>0.05$). Karbamazepin kullanan erkek ve kadın hastaların hormon değerleri arasında sadece testesteron değerleri arasında önemli bir fark gördük ($z=4.95$, $p<0.01$). Diğer hormon değerleri arasında ise önemli bir fark yoktu.

Erkek kontrol grubu ile karbamazepin kullanan erkek hastaların hormon değerleri arasında önemli fark yoktu ($z=1.45$, $p>0.05$).

Kadın kontrol grubu ile karbamazepin kullanan kadın hastaların hormon değerleri arasında da yine önemli fark saptanmadı ($z=1.63$, $p>0.05$). Kadın kontrol grubu ile karbamazepin kullanan kadın hastaların tiroid değerleri arasında anlamlı fark görülmedi ($z=1.65$, $p>0.05$).

Karbamazepin tedavisi gören erkek ve kadın hastaların tiroid değerleri arasında yine önemli fark yoktu ($z=1.5$, $p>0.05$).

Difenilhidantoin:

Erkek kontrol grubu ile difenilhidantoin tedavisi gören erkek hastaların T3 değerleri arasında önemli fark saptandı ($z=3.67$, $p<0.05$). T4, TSH, sT3 ve sT4 değerleri arasında ise önemli fark görülmedi ($z=1.27$, $p>0.05$). Difenilhidantoin tedavisi gören erkek ve kadın olguların hormon değerleri arasında sadece testesteron değerleri arasında fark saptandı ($z=3.64$, $p<0.01$). Diğer hor-

mon değerleri arasında ise önemli fark yoktu ($z=1.67$, $p>0.05$).

Erkek kontrol grubu ile difenilhidantoin tedavisi gören erkek hastaların hormon değerleri arasında önemli fark görülmediği gibi ($z=1.69$, $p>0.05$), kadın kontrol grubu ile kadın hastaların hormon değerleri arasında da anlamlı fark yoktu ($z=1.76$, $p>0.20$). Kadın kontrol grubu ile Difenilhidantoin tedavisi gören kadın hastaların da yine T3 değerleri arasında önemli fark saptandı ($z=5.75$, $p<0.01$). Diğer tiroid değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu ($z=1.7$, $p>0.05$).

Difenilhidantoin tedavisi gören erkek ve kadın hastaların tiroid değerleri arasında ise önemli fark yoktu ($z=1.15$, $p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullanılan antiepileptik ilaçların erkek ve kadınların seks hormon ve gonadotropin düzeylerinde (estradiol, testosteron, progesteron, LH, FSH düzeylerinde) normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığını saptadık. Hem kadınlarda hem de erkeklerde, hormon kan düzeyleri ölçüldüğü laboratuvar tarafından bildirilen normal kan düzeyleri içerisindeydi. Bu bulgu literatürde bildirilen bazı çalışmalarla uyum gösterirken (Isojarvi 1990, Mattson ve Cramer 1985), bazı çalışmalarla ile uyum göstermemektedir (Murialdo ve ark. 1994, Wheeler ve ark. 1991). Ramsay ve Slater (1991) kronik olarak antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında serbest testosteron ve progesteron düzeylerinin normalden düşük olduğunu, LH ve FSH düzeylerinde artış gözlediklerini bildirmişlerdir. Bunların sebepleri arasında seks hormonlarının %98 oranında bağlandıkları seks hormonları bağlama globülin (SHBG) ve albumin düzeylerindeki değişiklikleri, seks hormonlarının katabolizmasındaki artışı ve hipotalamusa olan baskılayıcı geri-bildiriminde azalmayı göstermiştir. Bu nedenler genel olarak karışık oksidatif enzimleri uyaran antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, primidon ve fenobarbital gibi) aracılığıyla oluşmaktadır (Tauboll 2000). Bu durumda bu enzimleri uyarma özelliği bulunmayan valproat gibi antiepileptik ilaçların seks hormonlarına daha az etkili olduğunu düşünebiliriz. Ancak çalışmamızda biz valproat ile bu enzimleri uyaran diğer iki ilaç arasında hormon düzeylerini etkileme açısından anlamlı bir farklılık saptadık.

Antiepileptik tedavi gören erkek epileptik hastalardaki serbest testosteron düzeylerinin yaşça uyumlu normal sağlıklı erkek grubuna göre

anlamlı düzeyde daha düşük olduğu sıkça vurgulanmaktadır (Wheeler ve ark. 1991). Çalışmamızda elde ettiğimiz normal kontrol grubuna göre farklılık olmadığı bulgusu literatürde bildirilen bu bulguyla uyusmamaktadır. Bu hastalarda sıkça saptanan LH düzeyindeki artışın primer hipogonadizmin bir belirleyicisi olduğu ve antiepileptik ilaçların bu hastalarda karaciğer üzerindeki etkileri aracılığıyla testosteronun metabolik temizlenme hızını artırarak testosteron düzeyini daha da düşürdükleri ileri sürülmüştür. Mattson ve Cramer (1997) epilepsi hastaları ile yapılan çalışmaların genelde bu hastalarda normal popülasyona oranla daha yüksek oranda hiposeksüalite bulunabileceğini bildirmişlerdir. Bu tartışmanın başında vurguladığımız gibi antiepileptik ilaçlar olmaksızın da bazı epileptik hastaların hormon düzeylerinde sorunlar olabileceği bu tür hastalarla yapılan hormon değerlendirilmelerinde unutulmamalıdır. Normal serbest testosteron konsantrasyonlarının sürdürülmesi ancak normal hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen işlevi ile mümkün olabileceğinden, düşük bazal serbest testosteron düzeyleri HPG eksenindeki bozukluğu göstermektedir. Yani tedavi öncesi varolan sorunlar, antiepileptik ilaçların bu hormon düzeylerini etkileme riskini artırabilir. Çalışmamızda arada bir fark olmaması, tedavi öncesi hastalarımızın büyük bir kısmının hipotalamo-hipofizer ekseninde bir sorunları olmama olasılığıyla açıklanabilir. Çalışmamızla uyumlu olarak Jensen ve arkadaşları (1990) erkek ve kadınlardan oluşan epileptik hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, çeşitli antiepileptik ilaçları kullanan bu hastaların serbest testosteron düzeylerinde klinik olarak anlamlı belirgin bir değişikliğin olmadığını öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak erkek ve kadınların serum estradiol düzeylerinin de normal düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Herzog ve arkadaşları (1991) fenitoin kullanan 20 erkek epileptik hasta ile tedavi görmeyen ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir çalışmada, estradiol düzeylerinin fenitoin kullanan grupta diğer gruplara oranla anlamlı derecede arttığını bildirmiş, ancak bu artmış estradiol düzeyleri ile fenitoin arasında nedensel bir ilişki kurmanın zor olduğunu eklemiştir. Bunun nedeni olarak da serum fenitoin düzeyleri ile estradiol düzeyleri ve estradiol düzeyleri ile tedavi süresi arasında bir ilişki olmamasını göstermiştir.

Bir diğer çalışmada (Dana-Haeri ve ark. 1984) antiepileptik tedavi gören 7 kadın epilepsi hastasında TRH'a olan prolaktin yanıtlarında artış ol-

duğunu ancak serum prolaktin düzeyinde önemli bir değişiklik olmadığını aktarmışlardır. Isojarvi ve arkadaşları da (1989) prolaktinin bazal ve uzun süreli düzeylerinin karbamazepin'le yapılan antiepileptik tedaviden etkilenmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da ilaç alt grupları ve sağlıklı kontroller arasında prolaktin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Isojarvi ve arkadaşlarının (1989), karbamazepin kullanan epileptik kadın hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, ilaç kullanımının serum SHBG ve DHEA-S konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu ve bu değişikliklerin ilk 2 ay sonunda belirginleştiğini ve uzun süreli tedavide değişikliklerin bu biçimde süregittiğini bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum bazal LH düzeylerinde azalma olduğu, ancak bunun özellikle 2 aylık bir tedavi sonrası belirginleştiğini, uzun süreli tedavide ise bu değişikliğin ortadan kalktığını bildirmiştir. Çalışmamızda ise biz bu hormon düzeyleri arasında tedavi yılına göre bir farklılık saptamadık. Hastaların antiepileptik tedavi sürelerinin uzunluğu göz önünde tutulduğunda sonuçların literatürle uyumlu olduğunu belirtebiliriz.

Murialdo ve arkadaşlarının (1994) remisyon-daki erkek epileptik hastalarda gonadotropin, seks hormonları ve prolaktin düzeylerini araştırdığı bir çalışmada, hormonlar ve prolaktin düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin büyük bir kısmının (özellikle serbest testosteron, SHBG düzeylerinde) tüm epilepsi alt gruplarında benzerlik taşıdığını ve bu bulguların klinik tip ile ilaç türünden bağımsız olduğunu ileri sürmüştür. Bu benzerlikler dışında seks steroidlerin metabolik dönüşümlerinde ve hipofiz işlevlerinde bazı değişikliklerin ortaya çıktığı, bu farklılıkların özellikle parsiyel epilepsisi olanlarda belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Karbamazepin tedavi edilmiş klinik olarak remisyon-daki parsiyel epileptik hastaların baskılanmış LH sekresyonu gösterdikleri ve normal deneklerle karşılaştırıldığında azalmış bazal konsantrasyon düzeyleri sergiledikleri saptanmıştır. Bu bulgunun karbamazepin, aktif temporal lob epilepsisinde ortaya çıkan, altta yatan değişmiş beyin substratına olan etkileri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, biz alt gruplar arasında ve grupların sağlıklı kontrol grubuyla yaptığımız karşılaştırmalarda hormon düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu bulgumuz genel olarak literatürle uyumlu bir bulguydu.

Bu çalışmada değerlendirilen bir diğer hormon grubu tiroid hormonlarıydı. Literatürde epi-

lepsinin mi yoksa epileptik ilaçların mı seks hormonları veya gonadotropin düzeylerini hipotalamo-hipofizer eksenini etkilediği tam olarak saptanamamasına karşın, tiroid hormon düzeylerini etkileyenlerin antiepileptik ilaçlar olduğu öncelikle düşünülmektedir. Fischel ve Knöpfle (1978) antiepileptik ilaç kullanan kişilerde gözlenebilecek motivasyonda azalma, güçsüzlük, yorgunluk, kabızlık gibi bulguların hipotiroidinin ilk bulguları şeklinde yorumlanması gerektiğini ileri sürmüştür. Literatürde valproat, fenitoin ve karbamazepin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların tiroid işlevleri üzerindeki etkisi üstüne birbirleriyle çelişen çeşitli bulgular elde edilmiş, çeşitli şekillerde bu ilaçların tiroid işlevlerini etkilediği bulunmuştur (Herzog ve ark. 1991, Herzog 1991, Isojarvi ve ark. 1989, Mattson ve Cramer 1985). Bu ilaçların tiroid işlevlerini etkilediği biçimindeki çalışmaların yanı sıra, tiroid işlevleri üzerine etkisi bulunmadığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Kırımı ve ark 1999, Sevim 1998). Ülkemizde Sevim'in (1998) yaptığı bir çalışmada karbamazepin, valproat, ve difenilhidantoin kullanan 40 epileptik hastanın T3, sT3 ve TSH düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bir farklılık bulunmadığı ve serum düzeylerinin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada total T4 düzeyinde her üç ilaç grubunda birden kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma görüldüğü, serbest T4 düzeyinde ise difenilhidantoin ve karbamazepin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptanmışken valproat alan grupta anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sevim (1998) T4 düzeyindeki bu azalmanın daha çok ekstrasitroidal mekanizmayla ilişkili olduğunu, T4 düzeyindeki azalmanın karaciğerde mikrozomal enzim endüksiyonuna sekonder oluştuğunu düşündüğünü aktarmıştır. Çalışmamızda tiroid işlevlerinde ilaçlar arasında veya klinik alt türlerine bağlı herhangi bir farklılık tesbit edilmemiştir. Bu nedenle bu çalışma sonuçları, hipotiroidi belirtileri ya da klinik bulguları gösteren hastalarda difenilhidantoin veya karbamazepin dışında bir antiepileptik kullanılmasını öneren çalışmaları desteklememektedir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin ve valproat) çeşitli seks hormonlarını, prolaktin, LH, FSH ve tiroid hormonlarının serum düzeyleri üzerine çok belirgin etkileri yoktur. Bu durum epileptik hastaların cinsiyetine, epilepsinin alt türüne, kullanılan

ilâca, tedavi süresine ve yaşa göre belirgin bir farklılık göstermemekteydi. Ancak bu yöndeki çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçları göz önünde tutulduğunda hastaların seks hormonları, prolaktin, LH, FSH ve tiroid hormonları gibi hormonal düzeylerinin bu tür tedavilere başlamadan önce değerlendirilmesi ve kaydedilmesi, ardından tedavi süreci boyunca izlenmesinin ortaya çıkabilecek muhtemel sorunları çözümlemeye yardımcı olabileceği düşünülebilir. Bunu temel alan daha geniş çalışma gruplarını içeren, uzun süreli prospektif çalışmalar konunun açığa kavuşmasına ve bazı noktalardaki çelişkilerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A (1984) Pituitary responsiveness to gonadotropin releasing and thyrotropin releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clin Endocrinol*; 20: 163-168.
- Fichsel H, Knopfle G (1978) Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia*; 19: 323-335.
- Heil W, Koberstein R, Zawta B (2000) Reference Ranges for Adults and Children, Baltimore, USA.
- Herzog AG (1991) Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for men with epilepsy. *Epilepsia*; 31: 6-37.
- Herzog AG (2000) Hormones and epilepsy. *Acta Neurol Scand*; 102: 29-31.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Kelly KM 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: 764-768.
- Herzog AG, Levesque L, Drislane FW (1991) Phenytoin induced elevation of serum estradiol and reproductive dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsia*; 32: 550-553.
- Isojarvi JIT, Myllylä W, Pakarinen AJ (1989) Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone, thyrotropin releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia*; 30: 50-56.
- Jensen P, Jensen SB, Sorensen PS, Bjerre BD, Rizzi DA Sorensen AS ve ark. (1990) Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: A Study of 86 out patients. *Arch Sex Beh*; 19: 1-14.
- Kırımı E, Karasalihoğlu S, Boz A (1999) Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs. *Eastern Journal of Medicine*; 4: 23-26.
- Isojarvi JIT (1990) Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia*; 31: 438-445.
- Mattson R, Cramer J (1997) The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy*, 2nd edition. Baltimore: Wilkins and Wilkins, 774.
- Mattson R, Cramer J, Collins JB (1992) The department of veteran affairs epilepsy cooperative study no: 264 group A. *NEJM*; 327: 765-771.
- Mattson RH, Cramer JA (1985) Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs. *Epilepsia*; 26 (suppl 1): 540-551.
- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S (1994) Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: Role of the epileptic syndrome and of the antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*; 30: 29-36.
- Ramsay RE, Slater JD (1991) Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia*; 32: 560-567.
- Rowland PL (2000) *Merritt's Neurology*. 10th Edition. Lippincott: Williams and Wilkins, 813.
- Sevim M (1998) Epileptik hastalarda kullanılan antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeylerine etkisi. *Uzmanlık Tezi*, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi.
- Tauboll E (2000) Hormones and antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*; 102: 31-34.
- Wheeler MJ, Toone BK, Dannatt A, Fenwick PBC, Brown S. (1991) Metabolic clearance rate of testosterone in male epileptic patients on anticonvulsant therapy. *J Endocrinol*; 129: 465-468.