

## ERKEK EPİLEPTİK HASTALARDA EPİLEPSİNİN VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN (FENİTOİN VE KARBAMAZEPİN) SPERM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

### THE EFFECTS OF EPILEPSIA AND ANTIEPILEPTIC DRUGS (PHENYTOIN AND CARBAMAZEPINE) ON SEMEN ANALYSIS IN MALE PATIENTS

İSLİM, F., ŞAHİN, H., APAK, İ. BİRCAN, M.K, AKAY F.

#### ÖZET

Bu çalışmada; yetişkin erkeklerin sperm parametreleri üzerinde, epilepsinin ve antiepileptik ilaçların (Fenitoin ve Karbamazepin) etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma; 4 farklı grup ile yapılmıştır. Bu gruplar; epilepsili ancak antiepileptik ilaç kullanmayan 10 hasta (Grup 1), fenitoin kullanan 20 hasta (Grup 2), karbamazepin kullanan 21 hasta (Grup 3) ve kontrol grubu olarak 20 normal yetişkin erkekten oluşur (Grup 4). Hastaların tümü bir nöroloji uzmanı ve bir üroloji uzmanı tarafından muayene edildikten sonra semen ve hormon analizleri yapılmıştır.

Tedavi edilmeyen epileptik grup ile, kontrol grubu arasında semen ve hormon analiz sonuçları bakımından (prolaktin hariç) istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Ancak, antiepileptik ilaç kullanan grupların (Grup 2 ve 3) sonuçları diğer gruplarınkilerle (Grup 1 ve 4) karşılaştırıldığı zaman; 2. ve 3. grupta, seks hormon bağlayıcı globulin ve östradiol değerleri daha yüksek, sperm sayıları daha düşük olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; biz epilepsi tedavisinde kullanılan fenitoin ve karbamazepin'in, yetişkin erkeklerin sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu tesbit ettik.

#### ABSTRACT

In this study: it has been aimed to research the effects of epilepsy and antiepileptic drugs (phenytoin and carbamazepine) on the semen analysis of adult males.

The study has been done with 4 different groups. The groups included 10 patients with epilepsy whose don't use antiepileptic drug (Group 1), 20 patients using phenytoin (Group 2), 21 patients using carbamazepine (Group 3), and 20 normal adult males as control group (Group 4). All patients have been examined by a neurologist and urologist. Then, semen and hormonal analysis have been done.

There were no statistically significant difference in the results of semen and hormonal analysis (except prolactin) between untreated epileptic group and control group. But, when the results of groups who have been using an antiepileptic drug (Group 2 and 3) were compared with other groups (Group 1 and 4); it has been established that sex hormone binding globulin and estradiol values were higher, sperm counts were lower in the second and third groups.

As a results; we established that phenytoin and carbamazepine used in treatment of epilepsy have a negative effect on the semen analysis of adult males.

**ANAHTAR KELİMELE:** Epilepsi, fenitoin, karbamazepin, sperm

**KEY WORDS:** Epilepsia, phenytoin, carbamazepine, semen

Dergiye geliş tarihi: 13.03.1998

Yayına kabul tarihi: 09.06.1998

## GİRİŞ

Amerikan fertilite derneği infertiliteyi; eşlerin herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmamasına karşın bir yıl içinde çocuk sahibi olamaması olarak tanımlamaktadır.<sup>1</sup> Genel olarak evli çiftlerin %15'inde infertilite sorunu olduğu bildirilmektedir.<sup>2,3</sup> İnfertil çiftlerin eşzamanlı değerlendirmelerinde; sorunun 1/3'ünün erkeğe, 1/3'ünün kadına ve 1/3'ünün ise her iki çifti birden ilgilendiren sorunlardan kaynaklandığı tesbit edilmiştir.<sup>2</sup> Erkeğe bağlı infertilite birçok nedene bağlı gelişebilir. Bu nedenlerden bazılarıda kişinin üreme sistemini etkileyebilecek kronik hastalıklar ve uzun süre kullanılan bazı ilaçlardır. Epilepsi, toplumda yaklaşık 1/200-400 oranında görülen, nöbetler şeklinde kendini gösteren ve uzun süre ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalıktır.<sup>4,5</sup> Bu çalışmada; epilepsinin ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardan fenitoin (FNT) ve karbamazepin'in (KBZ) sperm parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma; Ekim 1994 ile Ağustos 1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konan yetişkin erkek hastalar ile epileptik olmayan gönüllü yetişkin erkekler üzerinde yapılmıştır. Hastalar 4 çalışma grubuna ayrılmıştır.

1. Grup: Epilepsi tanısı konan ancak herhangi bir antiepileptik ilaç (AEI) kullanmayan hastalar.

2. Grup: Epilepsi tanısı konan ve en az 3 aydan beri FNT kullanan hastalar

3. Grup: Epilepsi tanısı konan ve en az 3 aydan beri KBZ kullanan hastalar

4. Grup: Herhangi bir nedenle nöroloji polikliniğine başvuran, ancak muayenesinde epilepsi tesbit edilmeyen ve fertilite üzerine etkili olduğu, bilinen bir hastalık yada ilaç kullanma öyküsü olmayan gönüllü hastalar.

Hastaların tümü uzman bir nörolog tarafından muayene edilmiş ve epilepsi tanısı; anamnez, fizik muayene ve elektroensefalografi (EEG) tetkiki sonuçlarına göre konulmuştur. Ayrıca, çalışmaya dahil edilmesi düşünülen hastaların tümü bir ürolog tarafından da değerlendirilmiştir. Ürolojik değerlendirmede, ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra epilepsi ve AEI kullanımı dışında infertilite nedeni olabilecek bir

hastalığı olduğu belirlenen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların tümünden 3 günlük cinsel perhiz sonrası semen analizleri yapılmıştır. Semen analizi için örnek hastanede, geniş ağızlı cam bir kab içine, masturbasyon yöntemiyle alınmıştır. Alınan örnekler bekletilmeksizin hep aynı teknisyen tarafından incelenmiştir. Semen analizinde öncelikle semen volümü ölçülmüştür. Semen likefaksiyonundan sonra ışık mikroskobu altında; total sperm sayısı hesaplanmış ve spermelerin morfolojik yapısı değerlendirilmiştir. Daha sonra 15. dakikadaki normal hareketli sperm oranları hesaplanmıştır. Ayrıca tüm hastalardan sabah saat 9'da alınan kan örneklerinde folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), total testosteron (T), prolaktin (PRL), östradiol (ÖST), serbest testosteron (FT), ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri radioimmünoassay yöntemi ile tesbit edilmiştir. Teknik olanaksızlıklar nedeniyle, ilaçların kan ve semen düzeyleri tesbit edilememiştir.

Her grupta elde edilen sonuçlar ANOVA testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

## SONUÇLAR

Ekim 1994 ile Ağustos 1995 tarihleri arasında Dicle Üniversite hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran 71 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

1. Grup: Bu gruptaki 10 hastanın yaşları 19-45 (ortalama 27) arasında olup, ortalama epilepsi süresi 1 yıl (3 ay-2 yıl), ortalama nöbet sayıları 2 kez/yıl (1-4) olarak belirlendi. Hastaların ortalama semen volümleri  $2.55 \pm 0.60$  ml, ortalama sperm sayıları  $81.1 \pm 34.63$  milyon/ml, ortalama normal sperm oranı  $\%64 \pm 23.19$  ve 15 dakikadaki ortalama normal hareketli sperm oranı  $\%66.5 \pm 27.39$  olarak saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede 2 hastada LH, 2 hastada T ve 2 hastada PRL düzeyleri yüksek saptanmıştır.

2. Grup: Bu gruptaki 20 hastanın yaşları 18-50 (ortalama 27.3) arasında olup, ortalama epilepsi süresi 4.7 yıl (2-13 yıl), ortalama nöbet sayıları 2.4 kez/yıl (2-5) olarak belirlendi. Hastaların ortalama semen volümleri  $2.25 \pm 0.82$  ml, ortalama sperm sayıları  $50.7 \pm 13.65$  milyon/ml, ortalama normal sperm oranı  $\%65 \pm 15.89$  ve 15 dakikadaki ortalama normal hareketli sperm oranı  $\%74.25 \pm 13.61$  olarak saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede; 1 hastada FSH, 6 hastada LH, 2

hastada T, 2 hastada ÖST, 4 hastada PRL, 9 hastada ise SHBG düzeyleri normalden yüksek bulunurken, 1 hastada T ve 10 hastada FT düşük bulunmuştur.

3.Grup: Bu gruptaki 21 hastanın yaşları 18-46 (ortalama 27) arasında olup, ortalama epilepsi süresi 5.2 yıl (2-17 yıl), ortalama nöbet sayıları 2.6 kez/yıl 2-5 yıl olarak belirlendi. Hastaların ortalama semen volümleri  $2.5 \pm 0.92$  ml, ortalama sperm sayıları  $54.9 \pm 29.87$  milyon/ml, ortalama normal sperm oranı  $57.6 \pm 26.06$  ve 15 dakikadaki ortalama normal hareketli sperm oranı  $65.7 \pm 22.32$  olarak saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede; 4 hastada FSH, 2 hastada LH, 3 hastada T, 4 hastada ÖST, 4 hastada PRL, 5 hastada ise SHBG düzeyleri normalden yüksek bulunurken, 1 hastada T ve 7 hastada FT düşük bulunmuştur.

4. Grup: Kontrol grubunda 20 yetişkin erkek mevcuttu ve yaşları 18-45 (ortalama 26.7) arasında değişmekteydi. Hastaların ortalama semen volümleri  $2.25 \pm 0.85$  ml, ortalama sperm sayıları  $79.75 \pm 17.62$  milyon/ml, ortalama normal sperm oranı  $67.75 \pm 11.86$  ve 15 dakikadaki ortalama normal hareketli sperm oranı  $75.25 \pm 12.40$  olarak saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede; 1 hastada FSH, 1 hastada LH ve 3 hastada ÖST düzeyleri normalden yüksek bulunurken, 3 hastada T düzeyi yüksek saptanmıştır.

Hastalardan elde edilen ortalama semen analizi sonuçları Tablo 1'de, ortalama hormon analiz sonuçları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Yetmişdört günlük uzun bir süreç olan spermatogenezis bir çok faktör yanında, çeşitli hastalıklardan ve ilaçlardan da etkilenmektedir. Bu etkilenme; ya hormonlar üzerine yada doğrudan tes-

Tablo I. Grublardan elde edilen ortalama semen analiz sonuçları.

|        | Ortalama semen volümü (ml) | Ortalama sperm sayısı (milyon/ml) | Morfoloji (%)  | 15.dakikadaki motilite (%) |
|--------|----------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------|
| Grup 1 | $2.55 \pm 0.60$            | $81.1 \pm 34.63$                  | $64 \pm 23.19$ | $66.5 \pm 27.39$           |
| Grup 2 | $2.25(0.82)$               | $50.7(13.65)$                     | $65(15.89)$    | $74.25(13.61)$             |
| Grup 3 | $2.5(0.92)$                | $54.9(29.87)$                     | $57.6(26.06)$  | $65.7(22.32)$              |
| Grup 4 | $2.25(0.85)$               | $79.75(17.62)$                    | $67.75(11.86)$ | $75.25(12.40)$             |

tiküler fonksiyon üzerine etki ile oluşabilir.<sup>6,7,8</sup> Epilepsinin spermatogenezis üzerine çeşitli etkileri olduğu bildirilmektedir. Epilepsi nöbetlerinin hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınımı artırdığı ve sık tekrarlayan nöbetlerin bir süre sonra hipotalamus-hipofiz aksının desensitizasyonuna neden olduğu ve bunun sonucunda LH, FSH supresyonuna bağlı FT düzeyinin düştüğü, sonuçta spermatogeneziste bozulma meydana geldiği bildirilmektedir.<sup>9,10,11</sup>

Taneja ve arkadaşları; 42 fenitoin kullanan, 13 ilaç kullanmayan 55 epileptik hastayı, 28 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Buna göre, epilepsili hastaların (ilaç kullanan veya kullanmayan) semen parametrelerinde (semen volümünde azalma, sperm konsantrasyonunda azalma) kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğunu belirtmektedirler. Ancak, ilaç kullanan ve kullanmayan epileptik hastaların semen parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızdaki grubların semen analiz sonuçları karşılaştırıldığında ise; FNT ve KBZ kullanan grubların sperm sayılarının hem kontrol grubunun hem de ilaç kullanmayan grubun sperm sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Ancak bu fark ilaç kullanan gruplar arasında anlamlı olmadığı gibi, kontrol grubu ile ilaç kullanmayan grub arasında da anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ). Diğer sperm parametreleri yönünden ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ( $p < 0.05$ ).

Tablo II. Hastalardan elde edilen hormon analiz sonuçları.

|        | FSH (ng/ml)     | LH (ng/ml)       | T (ng/ml)       | PRL (ng/ml)     | ÖST (ng/ml)      | FT (ng/ml)      | SHBG (ng/ml)    |
|--------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Grup 1 | $6.35 \pm 4.55$ | $13.48 \pm 5.73$ | $5.55 \pm 3.28$ | $8.23 \pm 3.04$ | $20.09 \pm 17.9$ | $16.0 \pm 1.0$  | $2.27 \pm 0.81$ |
| Grup 2 | $5.09 \pm 2.77$ | $12.3 \pm 6.7$   | $5.38 \pm 2.37$ | $8.44 \pm 4.13$ | $32.2 \pm 24.5$  | $9.62 \pm 2.66$ | $6.56 \pm 2.03$ |
| Grup 3 | $7.55 \pm 5.14$ | $11.29(6.07)$    | $5.59 \pm 3.15$ | $7.80 \pm 4.23$ | $37.0 \pm 30.1$  | $10.58(3.7)$    | $6.23 \pm 2.56$ |
| Grup 4 | $5.43 \pm 2.84$ | $9.43 \pm 4.68$  | $4.78 \pm 2.15$ | $7.58 \pm 3.98$ | $30.0 \pm 22.1$  | $16.42(2.64)$   | $2.59 \pm 1.36$ |

Epilepsi tedavisinde kullanılan fenitoinin testosteronun östradiole dönüşmesini sağlayan aromataz enziminin indükliyerek ve SHBG düzeyini arttırarak; karbamazepinin ise, ya serum PRL düzeyini arttırarak (sonuçta da LH sekresyonunu inhibe edip, FT düzeyinde düşmeye neden olarak), ya da direkt olarak leydig hücrelerine etki ederek spermatogenezde bozulmaya yol açtığı belirtilmektedir.<sup>9,11,12,13</sup> Çalışmamızda; SHBG'nin hem FNT hem de KBZ kullanan grublarda kontrol ve antiepileptik ilaç kullanmayan gruplara göre yüksek olduğu saptanmasına karşın, bu fark yalnızca FNT kullanan grup ile antiepileptik ilaç kullanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Yine hem FNT hem de KBZ kullanan grublarda östradiol değerleri yüksek bulunurken bu fark her iki grup içinde yalnızca antiepileptik ilaç kullanmayan grubun sonuçlarına göre anlamlıdır ( $p<0.001$ ). Prolaktin düzeyleri ise tüm epileptik gruplarda (Grup 1,2,3) kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.01$ ). Ancak epileptik gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p<0.05$ ). Diğer hormon düzeyleri (FSH, LH, T, FT) açısından ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p<0.05$ ).

## SONUÇ

Bu bulgular ile tek başına epilepsinin; kişinin seks hormonları ve sperm parametreleri üzerinde etkisinin olmadığı ve dolayısıyla fertilité üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmayacağı söylenebilir. Ancak, epilepsi nedeniyle en az üç ay FNT veya KBZ kullanan hastalarda SHBG, PRL ve ÖST'de artma, sperm sayısında düşme gözlenmiştir. Bu

nedenle bu ilaçların kullanılacağı epilepsili hastalarda infertilite riski artmaktadır. Bu ilaçların kullanılması planlanan epileptik hastaların, ilaç başlamadan önce bu risk yönünden bilgilendirilmesini ve ileride çocuk sahibi olmak isteyen hastalara bu ilaçlar başlanacaksa, ilacı başlamadan önce olanak varsa kişinin spermlerinin sperm bankasında saklanması uygun olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Seibel M.M.:Evaluation of infertility. Work up of infertility couple; in Seibel M.M. (ed): Infertility A Comprehensive Text, 1-21, 1990.
2. Sigman M., Howards S.S.: Male Infertility; in Walsh P.C., Retik M.D., Stamey T.A., Vaughan E.D.(eds): Campbells's Urology, vol. 1, 661-705, 1992.
3. McClure R.D.: Male Infertility; in Tanagho E.A., McAnich J.W. (eds):Smith's General Urology, 669-695-1992.
4. Weiner L.H., Levitt P.L., (Türkçe çevirisi Prof. Dr. Turgut Zileli.): Epilepsi Nöroloji Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, Sayfa:56-64, 1986.
5. Kayaalp O: Antiepileptik ilaçlar: Tıbbi Farmakoloji. Toraman matbaası, Ankara. Cilt 2, sayfa: 1875-1900, 1984.
6. Lipshultz L.L.: Infertility diagnosis. J Urol. 143:1355-1356, 1993.
7. Overstreet J.W., Katz D.F.:Semen analysis. Urol Clin North Am. 14:441-450, 1987.
8. Murphy J.B.: Abnormalities of ejaculation. Urol Clin North Am. 14:583-596 1987.
9. Taneja N., Kucheria K., Jain S., et al: Effect of phenytoin on semen. Epilepsia 35 (1): 136-140, 1994.
10. Toone B.K., Wheeler M., Nanjee M., et al: Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 46:824-826, 1983.
11. Cramer A.J., Jones E.E.:Reproductive function in epilepsy. Epilepsia. 32 (supp): 19-26, 1991.
12. Kuhn-Velten W.N., Herzog A.G. Muller M.R.: Acute effect of anticonvulsant drugs on gonadotropin-stimulated and precursor supported androgen production in the rat testis. Eur J pharmacol. 181:151-155,1990.
13. Herzog A.G., Levesque L.A., Drislane F.W. et al: Phenytoin induced elevation of serum estradiol and reproductive dysfunction in men with epilepsy. Epilepsia. 32(4):550-553,1991