

Hormonlar ve Antiepileptik İlaçlar Arasındaki İlişki

The Connection Between Hormones and Antiepileptic Drugs



Dr. İbrahim BORA

İbrahim BORA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Epilepsi ve antiepileptik ilaçlar (AEİ), hormonal ve nöroendokrin sistemi etkilemektedir ve üreme sistemi ile kompleks bir ilişki içersindedirler. Hormonal ve nöroendokrin değişiklikler nöbet eşliğinde değişikliğe (katamenial epilepsi) yol açabilmekte, seksüel ve üreme fonksiyonlarında, kemik sağlığında, tiroid fonksiyonlarında bozulmaya ve obezite gibi komorbid durumlara yol açabilmektedir. Seksüel fonksiyonlarda bozulma yaşam kalitesi üzerine çok ciddi bir yan etkidir ve epilepsili erkeklerde önemli bir sağlık endikatörüdür. Cinsel fonksiyon değişiklikleri genel popülasyon ile karşılaştırıldığında epilepsili erkeklerde çok daha sıklıkla görülmektedir. AEİ'lar seks steroid hormonlarının sentezini, metabolizmasını ve biyoyararlılığını değiştirerek endokrin fonksiyon bozukluklarına neden olurlar. Epilepsili kadınların ortalama %30 kadarı üreme ile ilişkili fonksiyon bozukluklarına sahiptir. Hem epileptik deşarjlar hem de AEİ'lar hipotalamik-pituiter-gonadal aksın santral ve periferik kontrolünün bozulmasına yol açmakta ve bunun sonucu olarak epilepsili hastalarda antiepileptik tedavi başlanması ve takip edilmesi esnasında bu açıdan önem kazanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaç; hormon; nöroendokrin sistem.

Summary

Epilepsy and antiepileptic medicine (EAM) has an effect on hormonal and neuroendocrine system and also it there is complex connection between these and reproduction system. Hormonal and neuro endocrine changes may cause a shift in seizure threshold and may result in comorbid diseases like, sexual and reproductive problems, deterioration in thyroid functions and obesity. Sexual dysfunctioning is a critical side effect on quality of life and it is a crucial health indicator for males with epileptic history. Endocrine dysfunctioning related to reproductively are observed more in women with epilepsy compared to healthy population. 30% of women with epilepsy have reproduction related functional deterioration. Both epileptic discharges and EAM usage result in deterioration in central and peripheral control of hypothalamic pituitary gonadal axis and as a result start of a treatment and follow up process gains importance for epileptic patients.

Key words: Antiepileptic drug; hormone; neuroendocrine system.

Giriş

Epilepsi ve antiepileptik ilaçlar (AEİ), hormonal ve nöroendokrin sistemi etkilemektedir ve üreme sistemi ile kompleks bir ilişki içersindedirler. Hormonal ve nöroendokrin değişiklikler nöbet eşliğinde değişikliğe (katamenial epilepsi) yol açabilmekte, seksüel ve üreme fonksiyonlarında, kemik sağlığında, tiroid fonksiyonlarında bozulmaya ve obezite gibi komorbid durumlara yol açabilmektedir.^[1-3]

Hormonal sekresyonu beyin regüle eder ve beyin hormonal döngüye duyarlıdır. Nöroendokrin feedback sistemi;

hipotalamus, pituiter gland, periferik endokrin bezleri içerebilir ancak amigdala da hipotalamik pituiter aksis ile bağlantılıdır.^[4] Mediyal temporal lob yapıları özellikle amigdala, hipotalamusun ventromediyal nükleusu ile karşılıklı olarak yoğun bağlantılara sahiptir ve böylece pituiter hormon sekresyonunun düzenlenmesinde önemlidir.^[5] Hipotalamus ve limbik yapılar arasındaki kompleks bağlantılardan dolayı epilepsili hastalarda üreme ile ilişkili hormonal değişiklikler beklenir. Hipotalamik-pituiter aks içersinde Luteinizan hormon(LH), follikül stimulan hormon (FSH), gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) ve prolaktin

Geliş (Submitted): 15.12.2017

Kabul (Accepted): 05.02.2018

İletişim (Correspondence): Dr. İbrahim BORA

e-posta (e-mail): bora@uludag.edu.tr



üretimi ve bu hormonların estrogen, testesteron ve dihidroepiandrosteron gibi son ürünlerinin metabolizması ve konsantrasyonlarının düzenlenmesini sağlamaktadır.^[6] Pituitier bezden gonadotropinlerin serbestlemesi hipotalamusdan GnRH'un pulsatil olarak serbestlemesini gerektirmektedir. Bu serbestleme işlemindeki bir bozukluk anormal gonadotropin serbestlemesi ve androjen düzeylerinde azalma ve üreme fonksiyonlarında değişikliklerle birlikte. Amigdalanın bazolateral bölgesinin lezyonları GnRH sekresyonunda artma ile birlikte iken mediyal amigdalanın lezyonları tam tersi etki göstermektedir. Bu iki yönlü değişim limbik sistemin endokrin sistem üzerine bir düzenleyici olarak hareket ettiğini göstermektedir.

Hem epileptik deşarjlar hem de AEİ'lar hipotalamik-pituitier-gonadal aksın santral ve periferik kontrolunun bozulmasına yol açmaktadır. GABA, glutamat ve serotonin gibi santral nörotransmitter değişiklikleri olmakta, doğrudan AEİ'lar gonadal toksisiteye yol açabilmekte ve psikiyatrik/psikososyal faktörler epilepsi ile birlikte seksüel, reproduktif ve gonadal bozukluklara yol açmaktadır.^[2,7] Nöbet lokalizasyonu ortaya çıkabilecek klinik tabloyu etkilemektedir. Örn. TLE temporal lobun hipotalamus ile yoğun bağlantılarından dolayı ortaya çıkacak komorbid durumlarla sıklıkla birlikte.^[1] Sağ temporal lob epilepsisi daha sıklıkla seksüel fonksiyon bozukluğu ile birlikte.^[8] Seksüel fonksiyon bozukluğu primer jeneralize epilepsi ile karşılaştırıldığında temporal lob epilepsili hastalarda daha yüksek oranlarda görülür.^[9]

AEİ'ların büyük çoğunluğu, voltaj bağımlı Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanal blokajı, GABA erjik geçişi artırma ya da glutamat reseptörlerini antagonize etme yolları ile etki gösterirler, benzer nörokimyasal yollarla, benzer mekanizmalarla bu AEİ'ların, gonadotropin releasing hormon (GnRH), tiotropin releasing hormon (TRH), kortikotropin releasing hormon (CRH) ve growth hormon releasing hormon (GHRH) gibi hipotalamik nörohormonların sentezi ile etkileşime girmesi beklenebilir. Ayrıca, bazı AEİ'lar sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe ya da stimüle ederek hormon metabolizmasını etkileyebilir.^[3]

Seksüel Fonksiyonlarda Bozulma

Epilepsili kadın ve erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluğu prevalansı yüksektir. Seksüel fonksiyon bozukluğu AEİ'lar ile yakın ilişkilidir. Seksüel fonksiyonlarda bozulma yaşam kalitesi üzerine çok ciddi bir yan etkidir ve epilepsili erkeklerde önemli bir sağlık endikatörüdür. Cinsel fonksiyon değişiklikleri genel popülasyon ile karşılaştırıldığında epilepsili erkeklerde çok daha sıklıkla görülmektedir. Sağlıklı erkeklerin %10 kadarı cinsel fonksiyon bozukluğuna sahip iken epilepsili erkek hastaların %40-70 de seksüel problemler görülmektedir. Epilepsili erkeklerde erektil fonksiyon bozuklukları %65 gibi oranlarda bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışma sonuçları farklılıklar göstermektedir, gerçek

insidansı bilinmemektedir.^[10] Epilepsi tedavisinde AEİ seçimi özellikle erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek ilaçların seçilmemesi temeli üzerine kurgulanmalıdır. Tedavi başlangıcında cinsel fonksiyonların korunmasının dikkate alınması hekimler için önemli bir görevdir. Epilepsili erkeklerde seksüel değişikliklerle ilişki mekanizmalar halen tam olarak anlaşılmış değildir KBZ, PHT, VPA ve OXZ değişik çalışmalarda seksüel fonksiyon bozuklukları ile birlikte.^[11-13] Hiposeksüalite esas olarak: seksüel istek ve arzuda azalma ya da kaybolma, seksüel aktivitede azalma, seksüel arousalda azalma ile karakterizedir.^[14]

Epilepsili erkeklerde hipoandrojenemi, hipogonadizm ve sperm bozuklukları sıktır. Testiküler atrofi keza sık olarak rapor edilmektedir. Epilepsili kadınlarda ise hiperandrojenizm, polikistik over ve polikistik over sendromu sıktır. Öte yandan, epilepsili hastalarda organik seksüel problemler de sık görülür. Eski epileptiklerde bu problemler daha sıktır. Özellikle limbik bölge; amigdala ve kortikomedial çekirdek gibi cinsel davranışlara aracılık eden kortikal bölgelerin serum seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) artışına ve cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabileceği hipotezi üzerinde durulmaktadır.^[15]

Cinsel fonksiyonlarda bozulma birçok medikal ve psikiyatrik hastalık sırasında görülmektedir. Depresif hastaların birçoğu seksüel istekte azalma ön planda olmak üzere cinsel fonksiyon bozuklukları göstermektedirler.

Epilepside üreme ve seksüel fonksiyon bozukluğunun nedenleri sıklıkla multifaktöryeldir fakat medikal faktörlerin rolü çok önemlidir. Esas olarak; epileptik nöbetler, AEİ'lar ve psikiyatrik/psikiş problemler(komorbid depresyon), psikososyal faktörler rol oynamaktadır.

Epileptik hastalarda uzun süreli kronik tedavi seksüel bozukluklara yol açabilir. KBZ, PHT, PB ya da primidon ile monoterapi başlanması sonrasında hastaların %11-22'sinde impotens ya da libidoda azalma geliştiği gösterilmiştir.^[16]

AEİ'lar seks steroid hormonlarının sentezini, metabolizmasını ve biyoyararlılığını değiştirerek endokrin fonksiyon bozukluklarına neden olurlar. Epilepside görülen endokrinolojik bozukluklar esas olarak AEİ'lar arasındaki etkileşim nedeniyledir. Enzim indüksiyonu yapan AEİ'ların seksüel hormon metabolizmasını artıran mikrozomal sistem üzerine etkisinin seksüel bozukluklara yol açabileceği speküle edilmektedir. Bazı AEİ'lar CYP P450 izoenzimlerini stimüle ya da inhibe ederek hormon metabolizmasını etkileyebilirler.

Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar aromataz ve sitokrom P450 enzim stimülasyonu ile serum seks hormon bağlayıcı globülin konsantrasyonunu artırır bu da biyolojik olarak

aktif testesteron düzeyinin azalmasına yol açar. Bu seksüel fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanır. Androjen sentezinde ve gonadotropin düzeylerinde değişiklikler hormonal değişikliklerle sonuçlanır. Androjenler seksüel fonksiyonlarda önemli rol oynarlar. Androjenler keza nöronal eksitabilite ve nöbetleri etkileyen prekürsör ve metabolitlere sahiptirler. Dihidroepiandrosteron, zayıf bir androjendir, DHEAS'a metabolize olduğu zaman oldukça neuroeksitatör özellik kazanır. Testesteron (T) aromatisasyonu oldukça neuroeksitatör steroid olan estradiol üretir. Testesteronun azalması, potent bir inhibitör GABAerjik steroid olan androstaneidol (AL) üretir. Bazı AEİ'lar androjenlerin sentezini, bağlanmasını ve metabolizmasını değiştirirler. Bu, inhibitör ve eksitatör nöroaktif steroidlerin farklı düzey ve oranları ile sonuçlanır. Hipotalamik-pitüter-gonadal aks üzerine AEİ'ların etkisi cinsiyete bağlı olarak görülmektedir.

Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar, aromataz ve hepatik sitokrom P450 enzimlerini stimüle ederek biyolojik olarak aktif testesteron düzeyini azaltabilirler böylece seksüel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar, serbest testesteron, dihidro testesteron, folikül stimulan hormon (FSH), luteizan hormon (LH) düzeyini azaltırlar ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve estradiol düzeylerini artırırılar^[7] (Tablo 1).

KBZ, PHT, PB gibi AEİ'lar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapıcı özelliğe sahiptirler ve birlikte alındıkları diğer ilaçların metabolizmalarını hızlandırırılar ve SHBG üzerine etkiler. SHBG konsantrasyonunu artırırılar ve sirküle eden androjen ve estrojenin serbest konsantrasyonunu azaltırlar bu da biyolojik olarak aktif seks hormonlarının düzeyinde azalma ile sonuçlanır. KBZ kullanımı, SHBG'in sirküle eden düzeylerinde progressif artma ile birlikte ve sonuç olarak, biyoaktif testesteronun serbest kısmı azalmakta ve uzun süreli olarak KBZ kullanan erkek hastalarda seksüel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. KBZ ile ilgili endokrin değişiklikler, bu ilacın P-450 enzim sistemi ile etkileşimine atfedilir. Kontrol gruplarına göre KBZ alan hastalarda DHEAS konsantrasyonu düşük olarak bulunmaktadır. DHEAS seksüel fonksiyonlar için önemli role sahiptir.^[17] KBZ ile oluşan bu etkiler sıklıkla reversibldir. KBZ, testesteron /

SHBG oranını azaltır, halbuki KBZ'in aktif metaboliti, oks-karbazepin, androjenler üzerine etki etmez. PHT ile tedavi edilen erkeklerde SHBG ve total testesteron anlamlı olarak yüksek DHEAS ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PHT alan epilepsili erkeklerde bazal ya da stimule edilen serum PRL ya da gonadotropin düzeylerinde tutarlı bir anormallik bulunmamıştır.^[18] KBZ ve PHT ile tedavi edilen epilepsili erkeklerde seksüel fonksiyon skorları, biyoaktif testesteron ve biyoaktif testesteron/LH oranı azalır.^[19,20] PHT ve KBZ alan epilepsili kadın ve erkeklerde düşük serum dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonları rapor edilmektedir. Benzer olarak, diğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'ları alan epileptik hastalarda steroid düzeylerinde bozulma gösterilmiştir.^[21] DHEAS adrenal korteksten salınan zayıf bir androjendir, fakat düşük DHEAS'ın klinik anlamlılığı bilinmemektedir. KBZ haricinde değişik AEİ'larla tedavi sırasında nöbet sıklığı ve seksüel fonksiyon bozukluğu arasında bir birliktelik yoktur. Seksüel fonksiyon bozukluğu ile birlikte depresyon siktir. AEİ'larla tedavi sırasında erkeklerde seksüel fonk. bozukluğu görülse de orgazmik fonksiyon bozukluğu görülmez.^[22]

Epileptik erkekler semen kalitesini ve cinsel fonksiyonları değiştirebilecek hormonal değişiklikler yaşayabilmektedir. hem KBZ hem de PHT semen kalitesinde değişikliklerle birlikte. KBZ, sperm motilitesini azaltır ve bu KBZ'in sperm hücreleri üzerine doğrudan etkisi ile ilgilidir. KBZ anormal sperm morfolojisi ile de birliktelik göstermektedir.^[13,23] KBZ alan epileptik erkeklerde koitus sıklığında azalma, semen kalitesinde değişiklikler, erektil fonksiyon bozukluğu gibi hormonal değişiklikler görülmektedir.^[24] Bununla birlikte, bu bulgulara rağmen, EİAEİ alan hastalarda da anlamlı olarak fertilitede azalma görülmemektedir.^[25]

Galimberti ve ark., KBZ, PHT ve PB monoterapi ya da politerapi alan kadın hastalarda DHEA düzeylerinde azalma ve kortizol düzeyinde artmayı rapor etmiştir. Bu değişiklikler enzim indüksiyonu yapmayan AEİ alan hastalarda ise kayıt edilmemiştir. Dahası, enzim indüksiyonu yapan AEİ'ları politerapi şeklinde alan epilepsili kadınlarda, tek bir enzim indüksiyonu yapan AEİ alan kadın hastalara göre estradiol (E2) ve serbest estrojen indeksi düzeyleri daha düşük bulunmaktadır. Daha yaşlı hastalar ve hastalık süresi uzun olan hastaların SHBG düzeyleri daha yüksek olarak görülmekte idi. Bu da, enzim indüksiyonu yapan AEİ kullanan ve yaşlı hastalarda proteine bağlanma düzeylerinde fizyolojik olarak artmaya atfedilmektedir. SHBG serum düzeyinde değişiklikler, ve total estradiol düzeyinde düşüklük biyolojik olarak aktif serbest estradiolde global olarak bir azalmayı düşündürür. Şu ana kadar ki çalışma sonuçları, enzim indüksiyonu yapan AEİ'ların SHBG serum düzeyini artırdığını ve DHEAS serum konsantrasyonunu, testesteron, serbest androjen indeksini (FAI) ve estradiol düzeyini azalttığını gösterdi. Özellikle de,

Tablo 1. Enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların seks hormonlarına etkisi

Serum serbest testesteron	↓
Dihidroepiandrosteron düzeyinde	↓
Serbest androjen indeksi	↓
Serbest testesteron/LH oranında	↓
SHBG	↑
Estradiol	↑
Prolaktin	↑

KBZ kullanımının ilk 5 yılında SHBG serum konsantrasyonunda artma, düşük estradiol düzeyi ve düşük estradiol/SHBG oranı ile birlikte idi.

Enzim İndüksiyonu Yapmayan AEİ'lar

Adolesan ve erişkin erkek epilepsili hastalarda VPA'nın olası endokronolojik yan etkileri çok az olarak analiz edilmiştir. (androjenler: testesteron, dihidrotestesteron). VPA'nın üreme ile ilişkin endokrin etkilerinin seksüel fonksiyonları değiştirdiğine ilişkin bilgiler yoktur. Bununla birlikte VPA alan erkek hastalarda infertilite raporlanmaktadır. VPA ile tedavi edilen epileptiklerde seksüel fonksiyon değişiklikleri gonadotropin düzeyi ve androjen sentezindeki hormonal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. VPA bir enzim inhibitörüdür, yüksek oranlarda proteine bağlanır ve serum serbest androjen düzeyini yükseltme yeteneğine sahiptir.^[26] VPA ile tedavi edilen epileptik erkeklerde DHEAS ve androstenedione konsantrasyonu yüksektir. Serum gonadotropin düzeyi ise azalmaktadır. DHEAS, erkeklerde androjenin bir prekürsörüdür. VPA 'in DHEAS konsantrasyonunu artırması, enzim indüksiyonu yapan ilaçlar gibi GABA erjik transmisyonu değiştirerek gonadotropinlerin salgılanmasını değiştirmesi yolu iledir. VPA'nın testiküler androjen sentezi üzerine doğrudan etkisi de söz konusu olabilir.^[27] VPA SHBG üzerine etki göstermez. VPA ile tedavi edilen hastalarda DHEAS düzeyinde yükseklik, FSH ve LH konsantrasyonunda düşüklük saptanmaktadır. Buna karşın testesteron, testesteron/SHBG oranı ve androstenedione düzeylerinde bir değişiklik olmamaktadır.^[28] VPA semen morfolojisi ve motilitesini de etkiler. İnsanlarda, sperm motilitesinde azalma saptanmıştır ve morfolojik olarak anormal sperm sıklığında artma ile birlikte.^[13,28] VPA ile spermin kuyruk patolojilerinde artma gösterilmiştir. VPA tedavisi sonrası özellikle testislerde deney hayvanlarındaki çalışmalarda testis boyutlarında azalma, testiküler morfolojide değişiklikler demonstre edilmiştir.^[27-29]

VPA tedavisi anlamlı olarak düşük serbest karnitin/total karnitin oranları ile birlikte. Sperm motilitesi için karnitin önemlidir.^[30] Üreme ile ilgili endokrin fonksiyon bozuklukları sağlıklı popülasyona göre epileptik kadınlarda sık olarak görülmektedir. Epilepsili kadınların ortalama %30 kadarı üreme ile ilişkili fonksiyon bozukluklarına sahiptir. VPA alan kadın epilepsili hastalarda, menstruel bozukluklar(amenore, oligomenore, polimenore, menometroraji) sıklıkla görülmektedir. Obezite, hirsutizm, overlerde polikistik değişiklikler (PCOS ya da PCO gibi izole sendromlar), hiperandrojenizm, hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi yine VPA kullanan epilepsili kadınlarda normal bireylere göre daha sıklıkla görülmektedir. Bununla birlikte hormonal bozuklukların epileptik nöbetlerin mi yoksa AEİ'ların hipotalamik-pituiter aks üzerine etkisinden dolayı mı olup olmadığı çok net değildir. VPA, overlerde polikistik değişiklikler, testesteron (T) ve androstenedion(A) konsantrasyonunda artma, LH

ve LH/FSH oranında artma ve amenore gibi reproduktif üreme bozuklukları ile birlikte. Bu anormallikler özellikle VPA tedavisi sırasında kilo alan kadın hastalarda sıklıkla.^[31] VPA monoterapisi alan epilepsili kadınlarda menstruel hastalıklar sık olarak görülmektedir, PCO ve hiperandrojenizm sık olarak görülmektedir.^[32] Eğer VPA tedavisine 20 yaş öncesinde başlanırsa PCO ve hiperandrojenizm daha sık olarak görülür. 20 yaş öncesinde tedavi başlanan kadınlarda testesteron serum konsantrasyonunda anlamlı artış görülmektedir, bu da epilepsili kadınların VPA etkilerine özellikle hassas olduklarını düşündürmektedir. VPA ile tedavi edilen kadınlarda ovaryan fonksiyon bozukluğunu önceden tahmin etmek halen mümkün değildir. Sekiz-on sekiz yaşlarında, VPA alan genç kızlarda pubertal gelişim sırasında ve hemen öncesinde serum testesteron düzeyleri ve serbest androjen indeksi tüm pubertal fazlarda yüksek olarak bulunmuştur. VPA, sensitif periot sırasında, puberte başlangıcında steroid metabolizmasını etkiler. Buna göre, VPA tedavisi altındaki erişkin kadınların çoğunda gözlemlenen hiperandrojenizm pubertede klinik belirtilerden öncesinde ortaya çıkmış olabilir.

Son zamanlarda, VPA tedavisi sadece menarş sonrası yüksek T düzeyleri ile birlikte idi, bu da VPA ile oluşan hiperandrojenizm sensitivitesi seksüel matürasyonun bir fonksiyonudur düşüncesine yol açmıştır.^[33] VPA ile birlikte olan üreme ile ilgili endokrin bozukluklar VPA kesilmesi sonrası geriye dönebilmektedir. VPA'nın neden olduğu hiperandrojenizm ve ilişkili üreme hastalıklarının mekanizması hala anlaşılması değildir. VPA, doğrudan ovaryan androjen üretimine etki eder ya da seks hormonlarının metabolizmasını inhibe edebilir ve böylece serum androjen düzeyinde artmaya yol açar. Öte yandan, VPA uygun olmayan LH sekresyonuna neden olur böylece gonadotropinin pulsatilitesi üzerine olan etkisi ile FSH ve estradiol sentezinde simultane olarak azalma ile birlikte testesteron düzeyinde artmaya yol açar. Bununla birlikte, VPA kilo alımı ile birlikte olan hiperinsülinemi overlerden T sekresyonunu stimule eder ve obez VPA ile tedavi edilen kadınlarda, yüksek serum insülin düzeyleri serum SHBG düzeylerini azaltır ve T biyoaktivitesinde artma olur. Diğer bir hipotez ise, VPA overler üzerine doğrudan etki ile hiperandrojenizme yol açar. VPA, in vitro olarak insanlarda theca hücrelerinde androjen biyosentezini stimule eder. İlave olarak, karaciğerde hepatik P-450 enzim sistemi üzerine inhibitör etkilidir ve böylece, testesteron gibi seks steroidlerinin metabolizmasını inhibe eder, bundan dolayı da androjen düzeyinin artmasını provoke eder. Son olarak, VPA AR(androjen reseptörleri) ve progesteron reseptörlerini bloke eder fakat ER (estrogen reseptörlerini)bloke etmez. VPA, bir enzim inhibitörüdür, testesteron düzeyi, serbest androjen indeksi ve androstenedione ve dihidroepiandrosteron sülfatın yüksek düzeyleri yanı sıra ovaryan polikistik değişiklikler ve adet düzensizlikleri ile ilişkilendirilmiştir.^[32] Zıt olarak da bir başka çalışma grubu adolesan çağıdaki kızlarda uzun süreli VPA

tedavisi ile (30 mg/kg/gün) klinik olarak hiperandrojenizm, polikistik over ya da vücut kitle indeksinde değişiklik olmaksızın sadece testesteron düzeyinde artma saptamışlardır.^[33]

AEİ'lar ve PCOS

PCO ve PCOS insidansı epilepsisi olmayan kadınlara göre epilepsili kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Özellikle de, PCOS epilepsili kadınların, hatta AEİ'larla tedavi edilmese bile %10–25'de görülür. Genel popülasyondaki kadınlarda ise görülme insidansı %5–6 gibidir. PCOS, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıktır. PCOS'dan PCO'ı ayırt etmek gerekir. PCO herhangi bir klinik ya da hormonal değişikliklerle birlikte olmayabilir, en yaygın özellik adet düzensizliğine yol açan düzensiz ve sık olmayan ovulasyondur. PCOS ise (NIH consensus) 1-ovulatuvar fonksiyon bozukluğu (polimenore, oligomenore ya da amenore), 2-hiperandrojenizm ya da hiperandrojeneminin klinik bulguları, 3-diğer endokrinopatilerin dışlanması (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, adrenal hiperplazi ya da Cushing sendromu) dır. Bazı AEİ'lar, özellikle VPA, PCOS insidansını artırmaktadır.^[34,35] Nöbet tipinden bağımsız olarak VPA alana kadınlarda PCOS insidansı artmaktadır. LTG ve KBZ alan kadınlar arasında PCOS oranı %6 olarak bulunmuştur.

Yeni AEİ'ların üreme ile ilgili endokrin fonksiyonlar üzerine etkisi geniş olarak çalışılmamıştır. Yeni AEİ'lar ile randomize çalışmalar yoktur muhtemel endokrin yan etkileri ile ilgili çok az bilgi birikimi vardır. Çoğunlukla olgu sunumları şeklindedir. Son zamanlarda yeni AEİ'lar ile ilgili olarak ta seksüel fonksiyon değişiklikleri rapor edilmektedir. GBP, PGB ve TPM seksüel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir, halbuki OXZ, LTG ve LEV seksüel fonksiyonlarda düzelleme ile birlikte, böyle durumlarda AEİ değişikliklerine gidilmesi önem kazanmaktadır. AEİ'larla ilişkili seksüel bozuklukları anlamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.^[36] Üreme ile ilgili hormonal fonksiyonlar üzerine OXZ etkisi tartışmalıdır. Testesteron düzeyinde değişikliklerle birlikte değildir. KBZ'in neden olduğu endokrin ve metabolik değişiklikler KBZ'in OXZ ile değiştirilmesi ile kaybolmuştur. OXZ'in endokrin etkileri doza bağlı olarak görülebilir. 900 mg ya da daha üzeri OXZ verilen hastalarda testesteron, gonadotropin serum konsantrasyonları ve SHBG yüksek olarak bulunmaktadır. Epilepsili erkeklerde OXZ ile tedavi ile anormal sperm morfolojisi sıklığında artma bulunmuştur.^[13] OXZ yüksek dozlarda kullanıldığında serum testesteron ve serum SHBG düzeylerini etkiler ve sperm morfolojisinde değişikliklere neden olur ancak bu çalışmalar diğer başka çalışmalarla konfirme edilmelidir.^[12] Bir çalışmada düşük serum testosteronu konsantrasyonu, düşük FAI (serbest androjen indeksi), DHEAS ve A (androstenedione) düzeyinde yükselme ve OXZ tedavisi sırasında PCO prevalansında artma saptanmıştır.^[37] LTG ve LEV gibi yeni AEİ'ların üreme fonksiyonları üzerine olan etkileri eski AEİ'lar gibi yoğun ve detaylı olarak araştırılmamıştır. LTG tedavi ile

de üreme bozuklukları ile ilgili düşük prevalans bildirilmektedir. LTG tedavisi kilo alımı ya da endokrin fonksiyon bozuklukları ile birlikte değildir. LEV'in reproduktif endokrin etkisi tanımlanmamıştır. LEV tedavisi sırasında kadınlarda seks hormon anormalitesi gözlemlenmemiştir.^[38] Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada puberte öncesi çocuklarda LEV tedavisi ile reproduktif endokrin hormonlarda bir değişiklik bulunmamıştır.^[39] Epilepsili hastalarda LEV kullanılması seks hormon düzeylerinde değişikliğe neden olmaz. Reproduktif hormon ve seksüel fonksiyonlarda bir farklılık bulunmasa da daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de LEV tedavisi ile sperm anormaliteleri bildirilmektedir. LEV, sperm sayısını, sperm morfolojisini ve sperm fonksiyonlarını azaltır. LEV periferik organ tutulumunu etkiler.^[40] TPM kullanımı ve erektil fonksiyon bozukluğu arasında giderek artan bir bilgi birikimi söz konusudur ve doza bağlı reversibl anorgazmi (hem erkek hem de kadın) bildirilmektedir.^[41–43] Metabolik süreçlerin hormonal regülasyonu ile ilgili olarak, Valproatın leptin ve insülin kan düzeylerini artırdığı ve kilo alımına yol açtığı, buna karşın TPM 'in tersine bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Epilepsili kadınlarda gabapentin kullanımı ile anorgazmi görüldüğü şeklinde olgu sunumları vardır.^[44]

AEİ'ların ACTH/kortizol sirkadyen ritmi üzerine hiçbir etkisi bulunamamıştır. VPA, sıçanlarda CRH salınımını düşürürken, LTG, ACTH/kortizol salgısını stabilize etmektedir. Dahası, FBM'in farelerde stres kaynaklı kortikosteron salınımını inhibe ettiği bulunmuştur. İlginçtir ki, son veriler FBM ve bazı yeni AEİ'ların glukokortikoid reseptörlerinin transkripsiyonel aktivitesini inhibe edebileceğini göstermektedir. Özetlemek gerekirse, geleneksel AEİ'ların özellikle gonadal hormonlarda endokrin bozukluklara neden olabileceğini düşündürmektedir.

Öneriler

Eğer seksüel fonksiyon bozukluğu AEİ'a bağlı ise ilaç değişikliğine gitmek gerekir. Çalışmalara göre OXZ ve LTG hormonal değişikliklerle birlikte değil gibi görülmektedir, bu nedenle de cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmadıkları düşünülmür. Seksüel fonk. bozukluğu VPA ve LTG'e göre KBZ ve PHT ile daha fazla görülür. Seksüel fonksiyon bozuklukları durumunda KBZ'den OXZ'e, LEV ya da GBP'e geçilir.^[10] Genetik jeneralize epilepsili hastalarda ise VPA'den LTG ya da LEV geçiş önerilmektedir. Var olan bilgiler ışığında LTG ve VPA iyi seçim gibi görülmektedir. Bu AEİ'lar SHBG üzerine etkisiz ya da çok az etkilidir ve erkeklerde seksüel steroid hormonları üzerine negatif etki göstermezler.^[45]

AEİ'lar ve Hormonal Kontrasepsiyon

Doğurganlık çağındaki milyonlarca epilepsili kadın oral kontraseptif kullanmaktadır. AEİ'lar ve hormonal kontrasepsiyon arasındaki etkileşim nedeni ile OK ilaç seçimi de zor ol-

maktadır. AEİ'lar ile birlikte kontraseptif yetersizliği hepatik mikrozomal P450 enzim indüksiyonu nedeni ile görülmektedir. Hormonal kontraseptifler ve AEİ'lar birbirlerini 2 yönlü olarak etkilerler. İlaç etkileşimi ilaçlardan birinin terapötik yetersizliği ile sonuçlanır. İstenilmeyen gebelikler ve/ya da nöbet agrevasyonu ilaç etkileşiminin bir sonucu olabilir. Doğurganlık çağındaki epileptik kadınlar doğum kontrolunda daha dikkatli olmaları gerekir.^[46] Aslında kontraseptif yetersizlik tüm kadınlar için bir sorun olsa da özellikle epileptik kadınlarda AEİ'ların teratojenite potansiyelleri ve fetüs üzerine olumsuz etkileri nedeni ile özellikle önemlidir.

Eski jenerasyon AEİ'ların çoğu enzim indüksiyonu yaparlar (KBZ, PHT, PB), halbuki LTG; LEV, GBP, PGB, VGB, TGB, ZNS ve LCM gibi yeni AEİ'lar kadınlarda testosteron ve östrojen düzeylerini değiştirmezler ve etkileşime girmezler. OXZ ve ESL ise yeni AEİ olmalarına rağmen ilaç etkileşim potansiyelleri vardır. TPM ve PER daha az etkin enzim indüksiyonu ile birlikte dirler.

Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar yetersiz hormonal kontrasepsiyona ve teratojenite riskinde artmaya neden olurlar. Öte yandan yüksek doz OK kullanımı da farmakolojik başarısızlığı önleyebilir ancak ilave riskler ile birlikte dir. KBZ, PHT, PB etkin enzim indüksiyonu yaparlar ve hormonal kontraseptiflerin metabolizmalarını hızlandırır ve planlanmamış hamilelik riskini artırır. Bu AEİ'lar keza kanda SHBG miktarını artırır, SHBG artması ile endojen ve eksojen seks steroid hormonlarının biyolojik olarak aktif kısmında azalma olur. FBM ve TPM, daha az etkin enzim indüksiyonu yaparlar ve hormonal kontraseptiflerin plazma konsantrasyonunu daha az olarak değiştirirler. OXZ keza daha düşük profilli enzim indüktördür ancak KBZ kadar hormonal kontraseptifler üzerine etki gösterir.^[47] Eslicarbazepin, keza ethinil estradiol ve progestin plazma konsantrasyonunu azaltır.^[48] Etkileşimi OXZ'den daha düşük olabilir. Bazı AEİ'larda enzim indüksiyonu doza bağlıdır. Bireyler arasındaki değişkenliklerden dolayı ölçümü zor olabilir. Örn. TPM <200 mg kullanıldığında kombine kontraseptiflerin farmakokinetiklerini anlamlı olarak etkilememektedir. Düşük doz TPM alan epilepsili kadınlarda 35 µg ethinil estradiol içeren kombine oral kontraseptifler yeterli olabilir.^[49] Perampnel ile, doza bağlı olarak 12 mg'lık dozlarda kullanıldığında selektif olarak progesteron metabolizmasının indüksiyonu görülmektedir. Tüm enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar kullanıldığında, genel olarak yüksek doz kombine oral kontraseptifler önerilmelidir. Diğer korunma yöntemleri de önerilebilir.

Mevcut veriler, VPA, GBP, LEV; ZNS ve LCM 'in kombine oral kontraseptif metabolizmasını etkilemediğini düşündürmektedir. Bu AEİ'lar muhtemel kontraseptif yetersizliği durumlarında daha güvenli olarak kullanılırlar. LTG, levonorgestrel'in plazma düzeyini çok hafif düzeyde azaltabilir, buna karşın, ethinil estradiol bileşiği etkilenmez.

Bazı AEİ'lar, ethinil estradiol ve progestin metabolizmasını indüksiyona uğrattırken, ethinil estradiolun kendisi UGT enzim indüksiyonu ve CYP enzim inhibisyonu yolu ile AEİ metabolizmasını etkileyebilir. Dolayısıyla hormonal kontraseptifler AEİ metabolizmasını etkiler. Hem Lamotrigin, hem de valproat serum konsantrasyonları ethinil estradiol ile birlikte alındıklarında azalır. Bu durum muhtemelen glukuronidasyonun hızlanmasından dolayıdır. VPA üzerine hafif düzeydeki klinik etkinliği açık değildir. Buna karşın LTG konsantrasyonu %50'den daha fazla azalabilir ve terapötik etkinlik azalır.^[50]

Tiroid

AEİ kullanan epilepsili hastaların 1/3'de tiroid anormaliteleri rapor edilmektedir. Subklinik hipotiroidizm, tiroksin, triiyodotironin, serbest tiroksin, serbest triiyodotironin ve tiroid bağlayıcı globülin konsantrasyonunda azalma PB, PHT, KBZ, VPA ve OXZ ile rapor edildi, fakat LTG, LEV, TGB ve VGB ile bildirilmedi. Rapor edilen tüm hastalar klinik olarak eutiroid idi ve hormonal değişiklikler AEİ kesimi sonrası geriye döndü.^[7] AEİ'lar ile tiroid hormonları arasındaki pozitif ilişkinin mekanizması halen belirsizdir. Dolaşımdaki tiroit hormonlarının (T3 ve T4) %99'undan fazlasının plazma proteinlerine bağlandığı ve fT3 ve fT4'ün klinik uygulamada daha yüksek doğruluk ve duyarlılıkla tiroksin bağlayıcı globülini etkilemediği bilinmektedir.

AEİ'lar, biyosentezlerini, salınmalarını, taşınmasını, metabolizmasını ve /veya atılımlarını değiştirerek tiroit hormon homeostazında değişik düzeylerde bozulmaya neden olabilir.^[51]

Halen mevcut olan literatürlere göre, büyük bir olasılıkla AEİ'lar hepatik mikrozomal enzim sistemini etkiler ve tiroid hormon metabolizmasını hızlandırır. Özellikle karaciğerde enzim indüksiyonu yapan KBZ, PHT gibi AEİ'lar T4 ve serbest T4 düzeylerinde azalma ile birliktelik gösterirler.^[52] AEİ alan epileptik hastalar arasında anlamlı olarak T4 ve fT4 de azalma vardı. KBZ, PHT ve VPA tiroid hormon düzeyinde değişiklikler ile birlikte idi. AEİ'lar ile kronik tedavinin tiroid hormon homeostasisinde değişikliklerle birlikte olduğu giderek artan bir şekilde desteklenmektedir. Değişik çalışmalarda, AEİ'ların tiroid fonksiyon testleri üzerine farklı sonuçlar bildirilmektedir. Konvansiyonel AEİ'lar yeni AEİ'lara göre tiroid hormon düzeylerinde anlamlı değişikliklerle birlikte dirler. Ancak bu ilaçlar klinik olarak hipotiroidizm bulguları ile birlikte değildirlir.

KBZ, OXZ veya KBZ ve VPA'ın birlikte uygulanmasının tirotopin (TSH) üzerinde herhangi bir etkisi yokken tiroksin (T4) düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir. VPA'ın kendisinin T4 üzerinde hiçbir etkisi olmazken, PHT, FB ve PRM bir metabolik enzim indüktörü olarak serbest ve bağlı tiroksin düze-

yini düşürebilir. Öte yandan, LEV, TGB, VGB ve LTG gibi yeni AEİ'lar tiroid hormonları üzerine herhangi bir etkiye sahip değildirler. Metabolik süreçlerin hormonal düzenlenmesi ile ilgili olarak, VPA, leptin ve insülin kan düzeyini artırır, kilo almına yol açar, halbuki TPM zıt etki gösterir. Bu hastalar multidisipliner yaklaşımlardan faydalanırlar(sıkı nöbet kontrolü, AEİ değişiklikleri, androjen tedavisi, genital vazodilatatörler, L carnitin desteği ve psikoterapi).

AEİ'ların Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

AEİ'larla medikal tedavi epilepsi tedavisinin temel taşıdır. Son dönemlerde yeni AEİ'lar yaygın olarak kullanılsa da konvansiyonel ilaçlar da kullanılmaya devam etmektedir. AEİ'ların yan etkileri yaşam kalitesini anlamlı olarak etkilemektedir. AEİ kullanımı ile ilgili majör konulardan birisi yaşam boyunca kullanılan AEİ'ların kemikler üzerine olan anlamlı metabolik etkileridir. Bu etki yıllarca subklinik kalabilir ya da yıllar sonrasında klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Çocukluk ve adolesan dönemi iskelet kemik mineralizasyonu için önemli bir dönemdir. Adolesan dönemin sonuna kadar kemik mineral dansitesi pik seviyeye ulaşmaktadır. Epilepsinin kendisi de nöbetler nedeni ile fiziksel aktivitenin kısıtlanması, birlikte var olan nörolojik hastalıklar, nöbetlerle ilişkili düşmeler ile kırıklara yol açmaktadır. Genel popülasyona göre epileptiklerde fraktür riski 2–6 kat daha yüksektir. AEİ kullanımı ile birlikte kemik anormallikleri kemik mineral metabolizması hastalıklarından kemik mineral dansitesinde azalmaya ve fraktür riskinde artmaya kadar bozukluklar ile birlikte. AEİ'lar ile birlikte kemik kaybı genellikle yavaş ve sinsi uzun süre tanınmaz ve sıklıkla da tedavi edilmez. AEİ kullanımı ile birlikte hipokalsemi, hipofosfatemi, vit D serum düzeyinde azalma(biyolojik olarak aktif metabolitlerinde) ve parathormon düzeyinde artma gösterilmiştir. KBZ ve VPA ile tedavi edilen ve güneş ışığından da faydalanan çocuklarda serum total ve kemik alkali fosfataz değerleri anlamlı olarak artmaktadır.^[53] Uzun süreli AEİ kullanımı ile kalça, omur ve Colles fraktürlerinde artma rapor edilmektedir.^[54,55]

Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar sıklıkla kemik hastalıkları ile birlikte. Kemik metabolizması ve dansitesi üzerine VPA'ın etkileri ile ilişkili sınırlı bilgiler vardır.

Yeni AEİ'lar ile ilgili olarak, LTG; TPM, LEV, GBP, VGB gibi AEİ'ların kemiklerde yan etki yapmadığı ya da çok az yan etki yaptığı konusunda bilgiler azdır. Yeni AEİ'ların kemik üzerine spesifik etkileri ile ilişkin çalışmalar çatışmalı sonuçları ile çok sınırlıdır. OXZ, GBP, LEV prelinik çalışmalarda kemik metabolizmasında değişikliklerle birlikte.^[56] LTG, TPM ve CLN düşük kemik mineral dansitesi ile birlikte.^[57] LTG ile tek başına ya da VPA ile birlikte kullanıldığında 3–17 yaş arası çocuklarda düşük kemik mass ve kemik formasyonunda azalma rapor edilmiştir. TPM ile tedavi ile hafif ya da orta düzeylerde böbrek taşı gelişimi ile sonuçlanan asidoz, oste-

omalazi ve/ya da osteoporozis rapor edilmektedir.^[58] AEİ'lar ile birlikte kemik anormallitelerinin patogenezi multifaktördür. Çok sayıda mekanizma postüle edilmektedir. Kemik büyümesi için gerekli olan D vitamini eksikliği epileptik hastalarda kemik kaybının bir nedeni olarak tanımlanır. Hepatik P450 enzim indüksiyonu D vitamini katabolizmasını hızlandırır. D vitamininin biyolojik olarak aktif formu azalır. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda serum 25 (OH) D konsantrasyonunda azalma olur. VPA, bir enzim inhibitörüdür keza kemik mineral dansitesinde azalma ve fraktür riskinde artma ile birlikte. Bu nedenle AEİ'lar sadece enzim indüksiyonu yolu ile kemik metabolizmasını etkilemezler. D vitamininin biyolojik olarak aktif formunda azalmaya bağlı olarak kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde bir azalma vardır, bu hipokalsemi ile sonuçlanır ve sirküle eden parathormonda feedback mekanizma ile hipersekresyona neden olur. Hiperparatiroidizm kemik rezorpsiyonunda artmaya yol açar ve sonunda kemik mineral dansitesi azalır ve fraktür riski artar. Parathormona hücrel cevabın inhibisyonu önemli rol oynar. AEİ'lara atfedilen diğer mekanizmalar; AEİ'ların kemik hücreleri üzerine doğrudan etkisi, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin doğrudan inhibisyonu, osteoblastik hücre büyümesinin inhibisyonu ve kalsitonin sekresyonunun inhibisyonudur. Yaş, epilepsinin süresi ve AEİ tedavisi, AEİ dozu ve polifarmasi kemik mineral dansitesinin anlamlı belirleyicileridir.

Epilepsili ambulatuar hastalarda kemik mineral dansitesi çocuklarla karşılaştırıldığında belirgin azalma ile birlikte. Epilepsinin süresi kemik mineral dansitesinde progresif azalma ile birlikte. Tedavinin süresi erişkinlerde bağımsız bir faktördür. Tedavinin ilk 1–5 yılında KMD'de azalma görülür. Uzun süreli AEİ kullanan hastalarda hastaların %20–65 inde kemik mineral içeriğinde azalma görülür. Ca⁺⁺ ve D vitamini desteği, bifosfonat, selektif östrojen reseptör modülatörleri, hormon replasman tedavisi, PTH recombinant formu ve kalsitonin KMD azalmayı tedavi açısından önemlidir.

Yine de uzun süreli AEİ alan hastalarda kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çok az çalışma vardır. Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lar ve VPA alan hastalarda profilaktik olarak D vitamini desteği önerilir. Profilaktik D vitamini desteği 2000 IU/gün doza kadar verilebilir. Ca⁺⁺ alımı 600–1000 mg/gün doza kadar verilir. Osteopeni ya da osteoporoz olgularında ise 2000–4000 IU/gün vit. D uygundur. Osteomalazi olgularında D vitamini dozu artırılabilir.

Kaynaklar

1. Pack AM. Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: a clinical perspective. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 3:150–3. [CrossRef]
2. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–7.

3. Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lasoń W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. *Przegl Lek* 2008;65(11):795–8.
4. Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(4):606–20. [[CrossRef](#)]
5. Luef G. Hormonal alterations following seizures. *Epilepsy Behav* 2010;19(2):131–3. [[CrossRef](#)]
6. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 4:11–20. [[CrossRef](#)]
7. Hamed SA. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(6):807–19. [[CrossRef](#)]
8. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women. *Epilepsy Behav* 2003;4:407–13. [[CrossRef](#)]
9. Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS Spectr* 2006;11(8 Suppl 9):13–8. [[CrossRef](#)]
10. Szupera Z. The role of the antiepileptic drugs at the development of the sexual dysfunctions in male epileptic patients. *Ideggyogy Sz* 2007;60(1-2):4–13.
11. Isojärvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllylä VV. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(4):366–70. [[CrossRef](#)]
12. Rättäjä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001;56(1):31–6.
13. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päiväsalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004;62(2):247–53.
14. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14(4):226–44. [[CrossRef](#)]
15. Montouris G, Morris GL 3rd. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 2:S7–14. [[CrossRef](#)]
16. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005;19(3):207–23. [[CrossRef](#)]
17. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3). *J Biol Chem* 2002;277(24):21379–88. [[CrossRef](#)]
18. Chen SS, Shen MR, Chen TJ, Lai SL. Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia* 1992;33(1):149–53. [[CrossRef](#)]
19. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neuroactive steroids in men with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(11):1945–8. [[CrossRef](#)]
20. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65(7):1016–20. [[CrossRef](#)]
21. Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, et al. Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005;46(4):517–23.
22. Pavone C, Giacalone N, Vella M, Urso L, Zummo L, Fierro B. Relation between sexual dysfunctions and epilepsy, type of epilepsy, type of antiepileptic drugs: a prospective study. *Urologia* 2017;84(2):88–92. [[CrossRef](#)]
23. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. *Epilepsy Res* 1991;9(2):139–44. [[CrossRef](#)]
24. Reis RM, de Angelo AG, Sakamoto AC, Ferriani RA, Lara LA. Altered sexual and reproductive functions in epileptic men taking carbamazepine. *J Sex Med* 2013;10(2):493–9. [[CrossRef](#)]
25. Artama M, Isojärvi JI, Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy- a population-based cohort study in Finland. *Hum Reprod* 2006;21(9):2290–5. [[CrossRef](#)]
26. Bóné B, Janszky J. Epilepsy and male sexual dysfunction: etiology, diagnosis and therapy. *Ideggyogy Sz* 2006;59(5-6):148–52.
27. Krogenaes AK, Taubøll E, Stien A, Oskam IC, Lyche JL, Dahl E, et al. Valproate affects reproductive endocrine function, testis diameter and some semen variables in non-epileptic adolescent goat bucks. *Theriogenology* 2008;70(1):15–26. [[CrossRef](#)]
28. Røste LS, Taubøll E, Mørkrid L, Bjørnenak T, Saetre ER, Mørland T, et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol* 2005;12(2):118–24.
29. Escalier D, David G. Pathology of the cytoskeleton of the human sperm flagellum: axonemal and peri-axonemal anomalies. *Biol Cell* 1984;50(1):37–52. [[CrossRef](#)]
30. Morand R, Todesco L, Donzelli M, Fischer-Barnicol D, Mullen PJ, Krähenbühl S. Effect of short- and long-term treatment with valproate on carnitine homeostasis in humans. *Ther Drug Monit* 2012;34(4):406–14. [[CrossRef](#)]
31. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008;17(2):101–10.
32. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329(19):1383–8.
33. de Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(3):470–7. [[CrossRef](#)]
34. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anti-convulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anti-convulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12(6):323–9. [[CrossRef](#)]
35. Sahota P, Prabhakar S, Kharbanda PS, Bhansali A, Jain V, Das CP, et al. Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsia* 2008;49(12):2069–77. [[CrossRef](#)]
36. Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*

- 2016;15(1):31–42. [\[CrossRef\]](#)
37. Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojärvi JI. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(9):1441–6. [\[CrossRef\]](#)
 38. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav* 2009;16(2):281–7. [\[CrossRef\]](#)
 39. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children- results from a pilot study. *Epilepsy Res* 2010;88(2-3):264–8.
 40. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Karabulut I, Sonkaya AR. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. *Seizure* 2016;41:70–4. [\[CrossRef\]](#)
 41. Holtkamp M, Weissinger F, Meierkord H. Erectile dysfunction with topiramate. *Epilepsia* 2005;46(1):166–7. [\[CrossRef\]](#)
 42. Calabrò RS, Bramanti P, Italiano D, Ferlazzo E. Topiramate-induced erectile dysfunction. *Epilepsy Behav* 2009;14(3):560–1.
 43. Coebergh JA, Waldinger MD. Reversible anorgasmia with topiramate for migraine prophylaxis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(2):E30–1. [\[CrossRef\]](#)
 44. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 2:S2–6. [\[CrossRef\]](#)
 45. Bauer J, Klingmüller D. Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review. *Nervenarzt* 2008;79(12):1407–12. [\[CrossRef\]](#)
 46. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66–70. [\[CrossRef\]](#)
 47. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40(6):783–7. [\[CrossRef\]](#)
 48. Bialer M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia* 2012;53(6):935–46.
 49. Dooze DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44(4):540–9. [\[CrossRef\]](#)
 50. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):151–4. [\[CrossRef\]](#)
 51. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res* 2010;89(1):89–95. [\[CrossRef\]](#)
 52. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, Fang GL, Ming WJ, Lu RY, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure* 2016;35:72–9. [\[CrossRef\]](#)
 53. Krishnamoorthy G, Karande S, Ahire N, Mathew L, Kulkarni M. Bone metabolism alteration on antiepileptic drug therapy. *Indian J Pediatr* 2009;76(4):377–83. [\[CrossRef\]](#)
 54. Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, Lauritsen J, Gaist D, Hallas J. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. *Epilepsia* 2008;49(12):2092–9. [\[CrossRef\]](#)
 55. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure* 2013;22(1):37–42.
 56. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235–43. [\[CrossRef\]](#)
 57. Salimipour H, Kazerooni S, Seyedabadi M, Nabipour I, Nemati R, Iranpour D, et al. Antiepileptic treatment is associated with bone loss: difference in drug type and region of interest. *J Nucl Med Technol* 2013;41(3):208–11. [\[CrossRef\]](#)
 58. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(1):1–10. [\[CrossRef\]](#)