

# TEDAVİDEKİ EPİLEPTİK HASTALARDA OTONOM NÖROPATİ\*

İ. Topalkara\*\*, S. Topaktaş\*\*\*, T. Erselcan\*\*\*\*, K. Topalkara\*\*\*\*\*, A. Akyüz\*\*\*\*\*

*Antiepileptik ilaçlar (AE), epileptik hastalarda seksüel disfonksiyondan sorumlu tutulmuşlardır. Bu ilaçlar periferik ve otonom nöropati de yaparak seksüel disfonksiyona yol açabilirler. Çalışmamızda AE ilaç kullanan hastalarda otonom nöropati ile seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca seksüel bozukluktan sorumlu nedenlerden biri olarak serum seks hormon düzeylerine bakıldı. Çalışmaya en az iki aydır, üç çeşit AE ilaçtan (fenitoin, karbamazepin, valproat) birini alan 35 hasta (24 E, 11 K) ve 22 kontrol (16 E, 6 K) olgu dahil edildi. Her iki grupta periferik sinir iletim hızları, otonom testler (SDY, RRIV) ve serum seks hormon (SHBG, PRL, LH, FSH, E2, progesteron, total ve serbest testosteron) düzeylerine bakıldı. Periferik sinir iletim çalışmasında hasta grubumuzda motor ve duyuşal iletimlerde kontrollere göre anlamlı şekilde yavaşlama tespit ettik. Otonom test çalışmasındaki bulgularımız, sempatik liflerin tutulumunun olmadığı, parasempatik liflerin ise hasta grubunda (seksüel disfonksiyonlu hastalarda daha da belirgin) kontrollere göre tutulumunun bulunduğunu ortaya koydu. Hormon çalışmasında ise erkek hastalarda serbest testosteron düşük, total testosteron ve SHBG düzeyi kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Sonuç olarak AE ilaç kullanan epileptik hastalarda seksüel disfonksiyon gelişiminde diğer faktörler yanında parasempatik liflerin tutulumun da rolü olabileceğini gösterdik.*

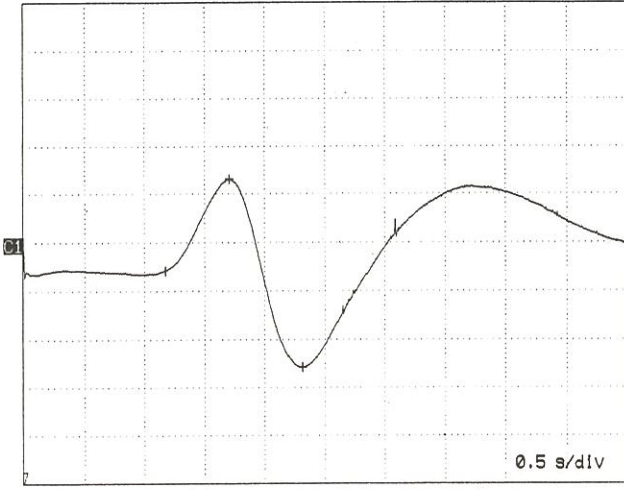
**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik ilaçlar, seksüel disfonksiyon, empotans, otonom nöropati

## **Autonomic neuropathy in patients taking antiepileptic drug**

*Antiepileptic drugs (AE) have been held to be responsible for sexual dysfunction in epileptic patients. They might also be responsible in that aspect by leading autonomic neuropathy. In the present study, relationship between autonomic neuropathy, sex hormone levels and sexual dysfunctions were investigated in patients treated by AE drugs. Included into the study were 35 patients (24 men, 11 women) who have been receiving one of three AE drugs (phenytoin, carbamazepine or valproate) at least for two months, and 22 control cases (16 men, 6 women). In both groups SSR, RRIV were measured and serum levels of sex hormone binding globulin (SHBG), prolactine, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, progesterone, total and free testosterone were determined. In patients receiving AE drugs motor and sensory nerve conduction velocities were significantly slower than controls. Sympathical nerve fibers were not affected in regard to autonomic study findings. However, it was compatible with parasympathetic affection in patient group (more prominent in patients with sexual dysfunction). On the other hand, serum level of free testosterone was lower, total testosterone and SHBG were significantly higher in patients as compared to the control cases. It was concluded that parasympathetic affection might play a role, along with the other factors, in sexual dysfunction of patients, treated with AE drugs.*

**Key words:** Antiepileptic drugs, sexual dysfunction, impotence, autonomic neuropathy

\* XXIII. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.  
\*\* Uzm. Dr. Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD, Sivas  
\*\*\* Prof. Dr. Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD, Sivas  
\*\*\*\* Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD, Sivas  
\*\*\*\*\* Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD, Sivas



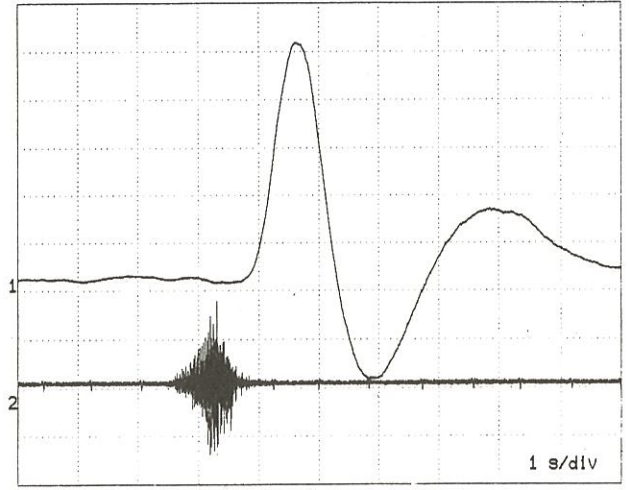
Şekil 1 : Sempatik deri Yanıtı (median sinir uyarımı ile)

Antiepileptik (AE) ilaçlar epileptik hastalarda seksüel disfonksiyondan sorumlu tutulmuşlardır (10, 11, 15). AE ilaçların santral veya periferik sinir sistemi ya da seks hormonları üzerindeki etkileri bu bozukluğa yol açabilir (10, 11, 15, 16). Başta difenilhidantoin olmak üzere birçok AE ilaç periferik sensori-motor nöropati yapar (1, 4, 14, 20, 23). Dolayısıyla bu ilaçların otonom nöropatiye de yol açarak seksüel disfonksiyona yolaçabileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu çalışmada değişik AE ilaç kullanan hastalarda periferik ve otonom nöropati varlığı ile seksüel disfonksiyon ve serum seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

#### Gereç ve yöntem :

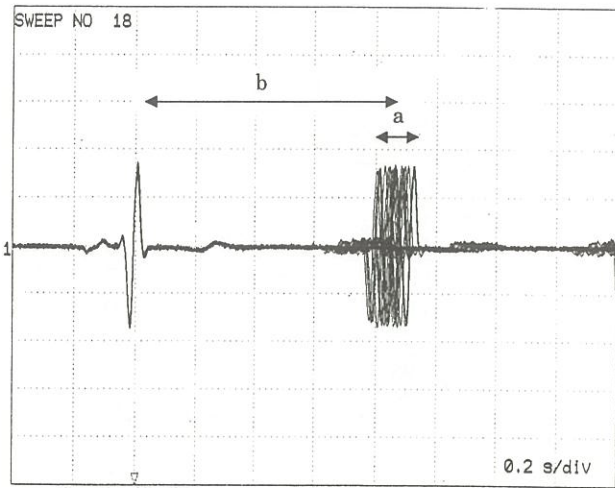
Çalışma Kasım 1996 ile Mayıs 1997 yılları arasında CÜTF Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji Kliniği'nde yapıldı. Hasta grubuna ortalama 7.3 (3ay-22yıl) yıldan beri AE ilaç kullanan, epileptik nöbet geçirme dışında başka bir hastalığı olmayan 18 yaşından büyük olgular dahil edildi. Seksüel disfonksiyon DSM-IV' te tanımlanan hipoaktif seksüel istek bozukluğu (302.71), erkek erektil bozukluğu (302.72), kadın seksüel uyanma bozukluğu (302.72) yönünden hazırlanan bir ölçekle değerlendirildi (13). Seksüel disfonksiyona neden olabilecek ürolojik ve psikiyatrik bozukluğu bulunanlar çalışmaya alınmadı. Hastalarda depresyon olasılığına karşı Hamilton depresyon skalası (Ham-D Skoru) uygulandı. Ham-D Skoru 14 ya da daha üzeri olanlar çalışma dışı bırakıldı (2 hasta).

Hasta grubunu 35 olgu (24 erkek, 11 kadın) oluşturuyordu. Yaş ortalaması 32.29 (19-57) olup 21 olgu karbamazepin, 8 olgu Na valproat, 6 olgu difenilhidantoin monoterapisindeydiler. Kontrol grubunu 18 yaşından büyük sağlıklı, 22 olgu (16 erkek 6 kadın) oluşturup yaş ortalaması 32.05 (22-66) idi.



Şekil 2 : Derinin inspriumla uyarılan sempatik deri yanıtı

Otonom ve periferik nöropati çalışmaları hasta hastaneye yattığının ertesi günü saat 15-17 arasında, 22-24 °C oda ısısında, sessiz bir ortamda yapıldı. Çalışma esnasında olguların boyları ölçüldü. Otonomik tutulumun tespiti için her iki grupta otonom fonksiyon testlerinden kantitatif, kolay uygulanabilir ve non-invaziv bir yöntem olan sempatik deri yanıtları (SDY=refleks sempatik aktiviteyi gösterir) ve RR interval varyasyonuna (RRIV=vagal parasempatik aktiviteyi gösterir) bakıldı (6, 12, 17, 19). Sempatik deri yanıtlarına median sinir elektrik uyarımı (SDY 1) ve derin inspriumla tetiklenen (SDY 2) olmak üzere iki ayrı şekilde bakıldı (17). SDY 1 çalışması için EMG cihazında (Nihon Kohden, Neuropack 8) sensitivite 0.1-2 mV/div, analiz zamanı 0.5 sn./div, uyarım süresi 0.2 msn, filtreler 0.5-3000 Hz olarak ayarlandı. Kayıtlar için elektrodlardan aktif olanı, alkolle silinerek temizlenmiş olan sağ avuç içine, referans elektrod ise sağ el sırtına yerleştirildi. Sol el bilek hizasında 15 mA elektrik uyarısı verilerek sağ elden kayıt yapıldı (17). Elde edilen sempatik deri yanıtının latansı, uyarı artefaktı ile dalganın ilk defleksiyonuna kadar olan süre, amplitüdü de aynı yanıtın en alt ve en üst noktaları arasındaki mesafe ölçülerek bulundu. Elde edilen ilk 5 yanıtın latans ve amplitüd ortalamaları alındı (Şekil 1). SDY 2 çalışmasında derin inspriumun tetiklediği sempatik deri yanıtlarına bakıldı. Sağ ön aksiller çizgi hizasında 8. interkostal aralığa aktif ve 4 cm önüne referans elektrot yerleştirilerek derin insprium esnasında diafragmatik EMG kaydı ile birlikte yukarıda olduğu gibi sağ elden SDY kaydedildi (17). Latans olarak diafragmatik kas artefaktı başlangıcından sempatik deri yanıtının başlangıcına (ilk defleksiyon) kadar olan süre, amplitüd ise aynı yanıtın en alt ve en üst noktaları arasındaki mesafe ölçüldü. Elde edilen ilk 5 yanıtın latans ve amplitüd ortalamaları alındı (Şekil 2). RRIV' nun kaydedilmesi basit ve güvenilir bir yöntem olup parasempatik

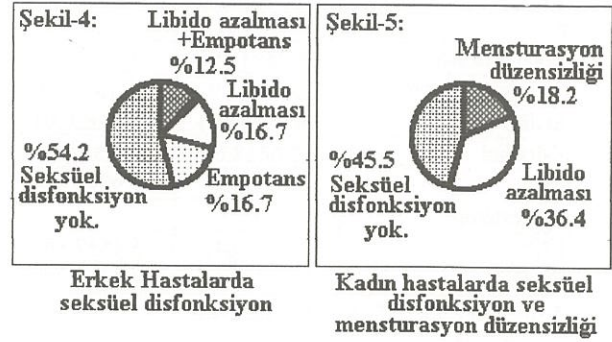


Şekil 3 : RR Interval değişimi

sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. RR interval değişiminde azalma (dolayısıyla RRIV derin soluma/RRIV istirahat=D/R oranında küçülme) parasempatik sistemde bir bozukluğu gösterir (6, 17, 19). RRIV için EMG cihazında filtre 20-50 Hz, sensitivite 0.2 mV/div, analiz zamanı 0.2 sn/div olacak şekilde ayarlanarak sağ ve sol el sırtına (biri aktif diğeri referans) zemin alkolle silindikten sonra elektrodlar yerleştirildi. QRS dalgalarının tetikleyici dalgaya göre zamansal değişimleri üstüste kaydedildi. Dinlenme esnasında her bir seferde 20 dalga toplanarak bu işlem toplam 5 kez tekrar edildi. Daha sonra dakikada 6 kez derin solunum yapılması istenerek 3 kez 20' şer dalga toplandı. RR interval değişimi % oranı her bir seferde toplanan dalgalardan elde edilen ölçümlerle "RRIV (%)=a/bx100" formülü kullanılarak hesaplandı. Formüldeki "a" tetikleyici dalgaya en yakın ve en uzak R dalgaları arasındaki mesafeyi, "b" ise tetikleyici dalgaya en yakın ve en uzak R dalgaları arasındaki mesafenin ortası ile tetikleyici dalga arasındaki mesafeyi göstermektedir (Şekil 3). Derin solunum sırasında elde edilen ortalama % RRIV, aynı olgunun dinlenme sırasında elde edilen ortalama % RRIV' na oranlandı (D/R).

Periferik nöropati çalışması için tüm olgularda sağ üst ekstremitede median, ulnar sinir motor ve duyuşal iletim hızları, sağ alt ekstremitede peroneal ve posterior tibial sinir motor iletimleri ile sural sinir duyuşal iletimlerine bakıldı. Motor iletimlere ortodromik, duyuşal iletimlere antidromik olarak bakıldı.

Hormon çalışması için hasta ve kontrol grubunda sabah 08-09 arası 8 cc açlık venöz kanı alınarak plazmasından SHBG ("sex hormone binding globulin"), FSH ("follicle-stimulating hormone"), E2 (estrodol), LH ("luteinizing hormone"), serbest testosteron, total testosteron, PRL ("prolactin") ve progesteron düzeylerine



RIA ("radioimmunoassay") yöntemi ile bakıldı. Bir hastada teknik nedenden dolayı LH düzeyine bakılmadı.

İstatistiksel değerlendirme için bağımsız iki grup arasındaki farkın önemlilik testi (Mann-Whitney U, Wilcoxon Rank Sum W test) kullanıldı. Sonuçlar  $\alpha=0.05$  yanılma düzeyinde değerlendirildi.

#### Bulgular :

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve boy açısından anlamlı farklılık bulamadık ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda seksüel disfonksiyon gösteren (libido azalması+empotans) toplam hasta sayısı 15'ti (% 42.85). Hasta grubunda 24 erkek hastanın 11'inde seksüel disfonksiyon (3'ünde hem libido azalması hem empotans, 4'ünde sadece libido azalması, 4'ünde sadece empotans) gelişmişti (Şekil 4). 11 kadın hastanın 4'ünde libido azalması sap-

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun otonom fonksiyon testleri ve periferik sinir iletim değerleri ortalamaları

	Hasta (n=35)	Kontrol (n=22)	p
SSR 1 latans (ms)	1526.43±125	1425.64±89.67	0.001
SSR 2 latans (ms)	1117.26±259	1117.68±96.94	0.90
RRIV oran (D/R)	1.42±0.39	1.76±0.43	0.002
Median motor h.(m/s)	55.37±2.92	58.31±3.83	0.027
Median motor a. (mV)	14.34±4.02	14.50±3.92	0.88
Median duyuşal h. (m/s)	52.72±4.53	55.59±2.66	0.01
Median duyuşal a. (µV)	24.17±7.35	26.04±7.08	0.32
Ulnar motor hız (m/s)	59.07±3.99	60.57±3.21	0.08
Ulnar motor amp. (mV)	17.01±3.75	17.25±3.68	0.72
Ulnar duyuşal hız (m/s)	51.46±4.62	55.38±3.29	0.0006
Ulnar duyuşal a. (µV)	20.37±6.62	22.64±8.94	0.49
Peroneal motor hız (m/s)	47.18±3.39	48.93±4.21	0.07
Peroneal motor a. (mV)	9.47±3.95	8.82±2.19	0.95
Post.tib. motor hız (m/s)	44.05±3.37	47.03±3.58	0.004
Post.tib. motor a. (mV)	12.23±6.33	15.00±6.04	0.06
Sural duyuşal hız (m/s)	44.71±3.36	47.74±3.60	0.02
Sural duyuşal a.(µV)	15.44±5.28	15.11±4.48	0.87

**Tablo-2: Hasta ve kontrol grubunda hormon değerleri ortalamaları**

	Erkek			Kadın		
	Hasta	Kontrol	p	Hasta	Kontrol	p
n	24	16		11	6	
Total testesteron	8.28±1.59	7.15±1.21	0.018**	1.13±0.23	1.39±0.37	0.25
Serbest testesteron	20.95±7.9	27.78±7.72	0.0067**	2.8±2.09	3.37±1.47	0.3
SHBG	86.35±55.91	44.08±20.01	0.003**	131.96±86.4	113.33±28.0	0.66
Estradiol	32.04±8.62	32.75±7.54	0.75	127.06±117.03	104.3±55.17	0.8
PRL	8.09±4.55	7.99±4.54	0.95	11.29±3.95	16.69±7.62	0.18
Progesteron	-	-	-	2.5±4.13	6.57±10.94	0.22
LH*	7.8±4.84	5.15±2.84	0.1	10.26±8.96	7.72±5.86	0.88
FSH	4.89±3.4	4.45±2.32	0.95	5.14±3.07	7.16±7.42	1

\*: n=23 erkek, \*\* Anlamlı fark var.

tandı. Ayrıca 2 hastada menstruasyon düzensizliği (siklus süresinde uzama) tespit edildi. Her iki hasta da Na valproat kullanmakta olup menstruasyon düzensizliği tedavinin ilk yılı sonunda ortaya çıkmıştı (Şekil 5).

Hasta ve kontrol grubunun otonom fonksiyon testleri (SDY ve RRIV) ve periferik sinir iletim değerleri ortalamaları tablo I' de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda hormon değerleri ortalamaları tablo II' de görülmektedir.

#### Tartışma :

Epileptik hastalarda seksüel disfonksiyon sıklığı ile ilgili yayınlanmış çok sayıda makale bulunmaktadır. Taylor 1969' da (21), Blumer ve Walker 1967' de (3), Hierons ve Saunders 1966' da (8), Herzog ve arkadaşları 1986' da (7) erkek epileptik hastalarda seksüel disfonksiyon oranını %30-66 arasında bulmuşlardır. Kadınlarda seksüel disfonksiyon rastlanma sıklığı ise 1991' de Demerdash ve ark. ları Mısır' da %14 (5), Jensen ve ark. ları İskandinav ülkelerinde %29 (15), 1967' de Blumer ve ark. ları Amerika Birleşik Devletleri' nde %50 den fazla rastlamışlardır(3). Bizim hasta grubumuzda seksüel disfonksiyon oranı erkeklerde %46, kadınlarda %36 idi. Ülkemizde daha önceden yapılmış benzer bir çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda seksüel disfonksiyondan sorumlu olası nedenlerden biri olarak otonom nöropatinin rolü üzerinde duruldu. AE ilaçların periferik nöropati yaptığı konusunda çok sayıda yayın bulunmaktadır (1, 4, 14, 20, 23). Dolayısıyla bu ilaçların otonom nöropati yapabileceği düşünülebilir. Sinir iletim çalışmasında hasta grubunda duyuşsal (median, ulnar ve sural) ve motor iletim (median ve posterior tibial) hızlarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yavaşlama saptandı. Median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinir motor (bileşik kas aksiyon potansiyeli) amplitüdüleri ile median, ulnar ve sural sinir duyuşsal amplitüdüleri yönünden hasta ve kontrol

grubunun ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Bu nedenle antiepileptik ilaçlara bağlı periferik sinir tutulumunda demyelinizasyonun ön planda olduğu söylenebilir.

Otonom testlerden SDY' larına iki şekilde bakıldı. Median sinir elektrik uyarımı ile elde edilen SDY 1 latans ortalaması (afferent+santral+efferent iletim zamanını gösterir) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzamıştı. Ancak derin insprumla tetiklenen SDY 2 latans ortalaması (santral+efferent iletim zamanını gösterir) karşılaştırılmasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Bu sonuç bize median sinir stimülasyonu ile elde edilen SDY 1 latans uzamasının periferik nöropatiye bağlı iletim yavaşlamasından kaynaklandığını düşündürdü. Nitekim Uncini ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada demyelinizan nöropatili hastalarda median sinir stimülasyonu ile elde edemedikleri SDY' larını derin insprumla elde etmişlerdir (24). Dolayısıyla çalışmamız seksüel disfonksiyon oluşumunda sempatik sistem tutulumunun rolü olmadığını gösterdi.

Otonom sinir sisteminin diğer parçasını oluşturan parasempatik sistemin değerlendirilmesi için hasta ve kontrol grubunda RRIV oranına bakıldı. RRIV derin soluma/ RRIV istirahat oranları (D/R) hasta grubunda kontrollere göre belirgin azalmıştı. Üstelik 3 hastada bu oran 1' in altına düşmüştü. Oysa kontrol grubunda 1' in altında hiç bir değer yoktu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (Tablo 1). Bu sonuç bize otonom sinir sisteminin özellikle parasempatik bölümünde tutulum olabileceğini düşündürdü. Bilindiği gibi parasempatik sistem erkeklerde penis ereksiyonundan ve ejakulatin atılımında ejakulasyonun son kısmından sorumludur (25). AE ilaç kullanan hastalarımızda parasempatik tutulumunun bulunması seksüel disfonksiyon gelişiminden (özellikle empotans gelişiminden) sorumlu tutulabilir. Üstelik seksüel disfonksiyonlu hastalarda D/R oranı seksüel dis-

fonksiyonu olmayan hastalara göre daha da düşüktü ( $1.40\pm 0.32$ ,  $1.42\pm 0.39$ ). Ancak iki grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hormon çalışmasında hasta grubundaki erkeklerde kontrollere göre serbest testosteron düşük, SHBG ve total testosteron ise anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Diğer hormonlar (FSH, LH, E2, PRL) kontrollere göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu daha önceden yayınlanmış literatür bilgileri ile de uyumlu idi (2,10,16,22). Ancak hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadın olgular arasında SHBG, FSH, LH, E2, progesteron, serbest ve total testosteron hormonları serum düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Oysa önceden yayınlanmış birçok makalede AE ilaç kullanan hastalarda kontrollere göre FSH, PRL, LH düzeyleri yüksek, estradiol düzeyleri ise düşük olarak bulunmuştur (2,9,18). Bu durum kadın hasta (11 olgu) ve kontrol (6 olgu) sayımızın az olması, hormon ölçümü için menstrüel siklusun aynı döneminde venöz kan alınmayışı (hasta ve kontrol grubundaki kadınları istediğimiz zaman tetkik etme şansımız yoktu) gibi nedenlere bağlı olabilir.

Sonuç olarak epileptik hastalardaki seksüel disfonksiyon gelişimine psikososyal faktörlerin ötesinde başka faktörler de katkıda bulunabilir. Tedavi süresince serum seks hormonlarının değişimi ya da ilk kez bu çalışmada tespit ettiğimiz gibi AE ilaçların toksik etkisine bağlı parasempatik tutulum diğer faktörlerle birlikte bu bozukluktan sorumlu olabilirler.

### Kaynaklar

- 1- Baldini S, Carenini L, Leone M, et al. Peripheral neuropathy caused by antiepileptic drugs. Neurophysiological study of the A delta and C fibers. Ital J. Neurol Sci. 1992 13 (3): 233-8.
- 2- Barragry JM, Makin HLJ, Trafford DJH, et al. Effect of anticonvulsants on plasma testosterone and sex hormone binding globulin levels. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 1978; 41: 913-914.
- 3- Blumer D, Walker AE. Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol. 1967;16:37-43.
- 4- Bono A, Beghi E, Boglioni G, et al. Antiepileptic drugs and peripheral nerve function. Epilepsia 1993, 34 (2): 323-31.
- 5- Demerdash A, Shaalan M, Midani A, et al. Sexual behavior of a sample of females with epilepsy. Epilepsia 1991; 32 (1): 82-85.
- 6- Ertürk İÖ, Ertem E, Müftüoğlu M. Otonom sinir sistemi (I). Nöroloji Bülteni. 1994; 1 (3): 86-90
- 7- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol. 1986 a; 43:347-50
- 8- Hierons R, Saunders M. Impotence in patients with temporal-lobe lesions. Lancet 1966; 2: 761-4
- 9- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. Epilepsia 1995; 36 (7): 676-681.
- 10- Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, et al. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol. 1990; 47:670-676
- 11- Isojarvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, et al. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. Epilepsia 1995; 36 (4):366-370.
- 12- Korpeläinen JT, Tolonen U, Sotaniemi KA, et al. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. Stroke 1993; 24:1389-1392
- 13- Köroğlu E. DSM-IV Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Çeviri kitap. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 1994: 203-205
- 14- Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK. Antiepileptic Drugs. Third edition. Raven Press, New York 1989; 244: 555-556.
- 15- Morrel MJ. Sexual dysfunction in epilepsy. Epilepsia 1991; 32 (suppl.6): S38-S45.
- 16- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. Epilepsia 1995; 36 (4):360-365.
- 17- Oh SJ. Clinical Electromyography 2th.ed. Williams&Wilkins Maryland, Baltimore. 1993; 267-272
- 18- Ramsay RE, Slater JD. Effects of antiepileptic drugs on hormones. Epilepsia 1991; 32 (Suppl.6): S60-S67
- 19- Shahani BT, Day TS, Cros D et al. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol. 1990; 47: 659-664.
- 20- Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982, 45 (7): 620-6.
- 21- Taylor DC. Sexual behavior and temporal lobe epilepsy. Arch Neurol. 1969; 21:510-6
- 22- Toone BK, Wheeler M, Nanjee M, et al. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46 :824-826
- 23- Tracis S, Monaco F, Sechi GP, et al. Long-term therapy with carbamazepine: effects on nerve conduction velocity. Eur Neurol. 1983.22 (6). 410-6
- 24- Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, et al. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. Neurol Sci. 1988. 87 (2-3). 299-306.
- 25- Zileli T, Baysal A İ. Manter ve Gatz' den Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyolojinin Esasları. Türkçe 5. Baskı. Hacettepe Üniversitesi yayımları BŞ32 Ankara 1989; 195-214.