

بررسی اثر والپرات سدیم بر هورمون‌های جنسی موش‌های صحرائی نر

مهديه شجاعی^۱، صمد ناظمی^۲، مجید خزاعی^۳، بشیر سبحانی^۴، داوود مهدیان^۵، محمد رضایی^۶،

حسن اژدری زرمهری^۷، محمد محمد زاده^{۸،۹*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، ایران
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، ایران
۳. استاد گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی بافت شناسی مقایسه‌ای، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۵. استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، ایران
۶. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۷. دانشیار گروه علوم پایه پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
۸. استاد مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۹. استاد گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سدیم والپرات یکی از داروهای ضد صرع شایع است که در خط اول درمان انواع صرع، اختلالات دوقطبی و خلقی و اخیراً بعنوان داروی ضد سرطان استفاده می‌گردد. وقوع حملات تشنجی و استفاده از داروی سدیم‌والپرات هر دو دارای عوارض جانبی جنسی و هورمونی و در نهایت سبب بروز نازایی در جنس نر می‌شود. در مطالعات گذشته تأثیرات قطعی ناشی از روند تشنج و والپرات به روشی بررسی نشده است. هدف ما از این مطالعه بررسی نحوه‌ی تغییر سطح هورمون‌های جنسی در رت‌های صحرائی نر ناشی از مصرف والپرات سدیم در مدل کیندلینگ پتیلین ترازول می‌باشد.

روش‌ها: ۲۴ سر رت نر در ۳ گروه تقسیم گردید (n=۸). تزریقات بصورت داخل صفاقی هر ۴۸ ساعت یکبار و گروه‌ها شامل: کنترل (سالین)، PTZ+ Saline، PTZ+ VPA بود. اولویت تزریق داروها در گروه‌ها بصورت ابتدا سالین، VPA (۳۰۰ mg/kg) و در نهایت PTZ (۳۷ mg/kg) بود. سنجش هورمون‌ها در پایان کیندلینگ و در تزریق پانزدهم صورت گرفت.

نتایج: به دنبال کیندلینگ رت‌های نر کاهش معنی‌دار تستوسترون و افزایش معنی‌دار پروژسترون همچنین افزایش استرادیول مشاهده شد. تزریق VPA در رت‌های کیندل نر، سبب کاهش معنادار تستوسترون به ترتیب $p < 0.001$ و $p < 0.05$ نسبت به گروه سالین و PTZ+Saline شد. سطح استرادیول در گروه کیندل دریافت کننده VPA، نسبت به گروه سالین افزایش معناداری یافت ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: روند تشنج سبب اختلال در هورمون‌های جنسی می‌گردد، همچنین استفاده از داروی والپرات سبب تشدید این اختلالات هورمونی و جنسی می‌شود.

کلید واژه‌ها:

کیندلینگ، تشنج، صرع،
مراحل تشنج

تمامی حقوق نشر برای
دانشگاه علوم پزشکی
تربت حیدریه محفوظ
است.

مقدمه

والپرات سدیم (Sodium valproate; VPA) در بین انواع داروهای ضد صرع بعنوان یکی از کارآمدترین داروها می باشد که در برابر انواع سندروم های تشنجی و درمان انواع صرع های عمومی (تونیک-کلونیک، غایب، میوکلونیک) و کانونی و در طیف سنی اطفال تا بزرگسالان تجویز می گردد (۳،۱).

VPA همچنین دارویی چند منظوره برای اثرات ضد دردی، ضد التهابی (در دوزهای پایین)، درمان میگرن، اختلالات خلقی و دو قطبی و اخیراً ثابت شده این دارو جهت تقویت عملکرد داروهای شیمی درمانی نیز میتواند مفید باشد اما این دارو اثرات متناقضی بر سیستم غدد درون ریز و هورمون های جنسی دارد (۴،۱).

به نظر می رسد اختلالات عملکرد جنسی در مردان و زنان مبتلا به صرع بیشتر از بقیه بیماری های مزمن نورولوژیک است. این اختلال بطور عمده بعنوان کاهش شدید در میل و قدرت جنسی بروز میکند. این اختلالات جنسی در ۳۰ تا ۶۶ درصد از مردان و زنان مبتلا به صرع دیده می شود (۵). این عوارض میتواند ناشی از خود صرع و یا استفاده از داروهای ضد صرع باشد (۶). این عوارض جانبی جنسی بصورت اختصاصی در جنس نر بصورت تغییر در سطح تستوسترون، تغییرات و ناهنجاری در بافت تستیس و هیپوگنادیسم، کاهش تحرک اسپرم و اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد که باعث تغییرات در سطح هورمون های جنسی می شود اما تاکنون پاسخ قاطع و واحد در رابطه با روند کلی تغییرات هورمون های جنسی در اثر استفاده از داروهای ضد صرع وجود ندارد (۷، ۸).

نتایج متفاوتی در مورد نحوه اثر VPA بر سیستم غدد درون ریز گزارش شده است (۹، ۱۱). این تفاوت ها همچنین وابسته به جنس نیز میباشد. تغییرات هورمون های جنسی مردانه و زنانه در بیماران صرعی دریافت کننده VPA مشاهده شده است (۵). همچنین تغییرات هورمون های جنسی وابسته به دوز مصرفی VPA می تواند سبب تغییر در سطح FSH و LH و در نهایت در میزان تستوسترون شود (۱۲). در همین راستا افزایش LH،

تستوسترون و کاهش FSH و استرادیول نیر به دنبال مصرف VPA گزارش شده است (۴). در گزارش دیگری مشاهده شده است که سطح تستوسترون کاهش و استروژن افزایش یافته بود (۵).

همانطور که ذکر شد تغییرات هورمونی در بیماران صرعی دریافت کننده داروهای ضد تشنجی ممکن است در نتیجه اثر داروها یا اثر تشنج و اختلالات عصبی و صرعی باشد (۶). لذا با توجه به مطالب بیان شده در رابطه با اثر صرع بر اختلالات جنسی و همچنین اثر داروهای ضد صرعی بر هورمون های جنسی یا اختلالات جنسی، هدف از این مطالعه آن است که اثر VPA بر تغییرات هورمون های جنسی (تستوسترون، استرادیول، پروژسترون) در موش صحرایی در مدل کیندلینگ پنتیلین تترانول مورد بررسی قرار گیرد.

روش ها

این پژوهش به روش تجربی -آزمایشگاهی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی از نژاد ویستار جنس نر با وزن تقریبی ۳۰±۲۲۰ گرم (محل انجام پژوهش و محل تهیه رت ها از حیوانخانه ی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد- زمان انجام پژوهش در شهریور ماه ۹۹) انجام گرفت. حیوانات در شرایط دمایی ۲۱-۲۲ درجه ی سانتیگراد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه داری شدند. دو روز قبل از تزریق برای هر گروه آشنا سازی حیوانات انجام گرفت و تزریق ها هر ۴۸ ساعت و در تایم مشخصی صورت گرفت (بین ساعت ۱۰ تا ۱۴). تمام آزمایشات با توجه به قوانین کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار صورت گرفت. (کد اخلاق IR.MEDSAB.REC.1399.66)

گروه های آزمایش در این مطالعه ۳ گروه نر بود که بصورت زیر گروه بندی شد.

گروه اول: دریافت کننده سالیین هر ۴۸ ساعت بصورت داخل صفاقی.

صورت گرفت. سطح برش تا ناحیه مדיاستن فوقانی بود تا قلب در دیدرس قرار گیرد. در ادامه، در جهت خلاف حرکت خون از بالا به پایین، خونگیری بوسیله سرنگ از قلب به عمل آمد (۴/۵ تا ۵ سی سی). خون حیوانات در لوله های آزمایش به طور آهسته ریخته و تا هنگام تشکیل لخته در دمای آزمایشگاه نگهداری شد و آنگاه به وسیله ی لوله ی مویینه لخته ی خون از جدار لوله آزمایش جدا گردید و به وسیله سانتریفیوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سرم آنها جداسازی شد. سرم های خونی تهیه شده در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان اندازه گیری های هورمون ها نگهداری شدند.

نمونه های سرم بوسیله های کیت های هورمونی (مونوکیت) تحت سنجش هورمونی قرار گرفتند. واحد سنجش دستگاه برای سنجش استرادیول Pg/ml و برای تستوسترون ng/dl و پروژسترون ng/ml بود.

روش تجزیه و تحلیل آماری:

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری Prism آنالیز شدند. برای مقایسه ی سطح هورمون ها در ۳ گروه از آزمون one-way ANOVA استفاده شد. برای مقایسه بین گروه ها نیز از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. $p < 0.05$ سطح اختلاف معنی داری در نظر گرفته شد. داده ها بصورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شد.

نتایج

در پژوهش حاضر اثرات تزریق VPA با دوز ۳۰۰ mg/kg در رت های کیندل شده با PTZ (۳۷ mg/kg) مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت سطح سرمی تستوسترون، استرادیول و پروژسترون در گروه های نر و ماده مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ی رفتاری:

برای اطمینان از فول کیندل شدن حیوانات و تفاوت در مرحله تشنجی در هر گروه بعد از انجام تزریق ها، موش ها به مدت ۲۰ دقیقه بررسی و رفتارهای تشنجی آنها ثبت گردید.

در گروهی که VPA دریافت کرده بودند، فقط مرحله ۱ و ۲ دیده شد؛ اما در گروه کیندل تقریباً از تزریق ۱۳ به بعد مرحله ۵ تشنجی مشاهده گردید.

گروه دوم (کنترل): دریافت کننده نرمال سالیین و PTZ (۳۷ mg/kg) (۱۳، ۱۴) بصورت داخل صفاقی.

گروه سوم VPA با دوز (۳۰۰ mg/kg) (۱۵، ۱۶) بصورت داخل صفاقی با فاصله نیم ساعت بعد PTZ با دوز (۳۷ mg/kg).

موش ها به منظور کیندل شدن هر ۴۸ ساعت یکبار تزریقات PTZ داخل صفاقی (۳۷ mg/kg) دریافت کردند. در پایان کیندلینگ (زمانی که حیوانات سه بار متوالی یا پنج بار غیر متوالی مرحله پنج را نشان دهند)، غلظت هورمون ها سنجیده شد. گروه های درمان VPA با دوز ۳۰۰ mg/kg را دریافت کردند (نیم ساعت قبل از تزریق PTZ). سنجش هورمون ها در پایان کیندلینگ و یا بعد از تزریق پانزدهم PTZ صورت می گیرد.

مراحل تشنج در روند کیندلینگ PTZ به صورت زیر تقسیم بندی می شوند: ۱. مرحله صفر، بدون هیچ پاسخ؛ ۲. مرحله یک، انقباضات عضلانی صورت و گوشها ۳. مرحله دوم، گسترش موج تشنج در سرتاسر بدن، بدون سرپا ایستادن ۴. مرحله سوم، انقباضها و پرشهای عضلانی و موقعیت ایستادن ۵. مرحله چهارم، تشنجات تونیک و کلونیک و چرخش به یک سمت ۶. مرحله پنجم، تشنجات تونیک و کلونیک سر تا سر بدن و از دست رفتن تعادل و زمین افتاد.

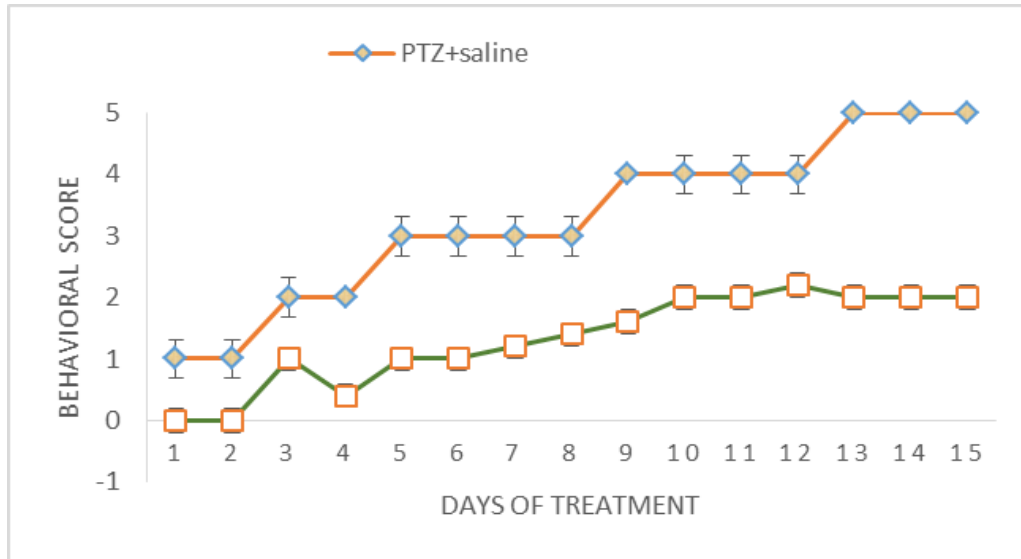
متغیرهای اندازه گیری شده:

کمیت تشنجی: (مطالعات رفتاری)

جهت تایید ایجاد مدل کیندلینگ بلافاصله پس از هر بار تزریق PTZ موش در یک قفسه پلکسی گلس تمیز به ابعاد ۳۰×۴۰×۵۰ قرار داده شد. رفتار حیوان به مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شد و مراحل تشنجی هر حیوان پس از هر تزریق ثبت گردید. ملاک تشخیص فول کیندل شدن موش ها، نشان دادن مرحله ۵ تشنج، بصورت ۳ بار متوالی یا ۵ بار متناوب و یا انجام ۱۵ تزریق در نظر گرفته شد.

کمیت های هورمونی (مطالعات هورمونی):

در پایان دوره ی آزمایش، حیوانات به کمک کتامین (۱۰۰ mg/kg) بیهوش شدند و سپس با تیغ، در ناحیه میانی شکم موش شکافی زده شد و با قیچی و پنس، جراحی شکم



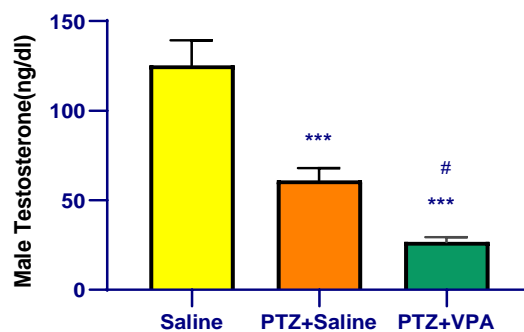
نمودار ۱: مراحل تشنج در گروه های آزمایش. والپرات در گروه PTZ+VPA توانست مراحل تشنج را به تعویق بیندازد.

یافته های هورمونی:

نشان داد، در گروه درمان که رت های کیندل شده و تحت درمان با VPA بودند سطح این هورمون به $26/68 \pm 2/703$ رسید که این میزان کاهش نیز، هم نسبت به گروه سالیین ($p < 0/001$) و هم نسبت به گروه کیندل شده ($p < 0/05$) معنادار می باشد (نمودار ۲).

سطح تستوسترون در گروه نر:

میانگین سطح تستوسترون در رت های نر سالم $0.1/14 \pm$ ng/dl بود، در گروه رت ها کیندل شده بدون اعمال تزریق داروی VPA، سطح تستوسترون به $6/832 \pm 61/40$ رسید که کاهش معناداری ($p < 0/001$) نسبت به گروه سالیین



نمودار ۲: تغییرات سطح تستوسترون در گروه نر تحت تاثیر VPA، PTZ. *** نشان دهنده $p < 0/001$ نسبت به گروه Saline است. # نشان دهنده $p < 0/05$ نسبت به گروه PTZ+Saline می باشد. داده های بر اساس Mean \pm SEM نمایش داده شده است. (n=6-8).

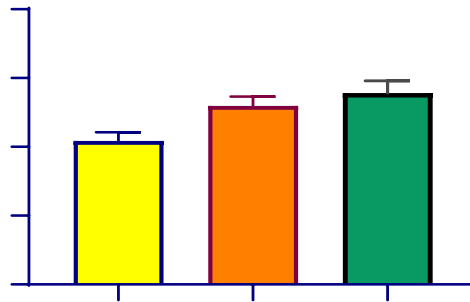
سطح استرادیول در رت های نر:

داروی VPA، سطح استرادیول به $0/681 \pm 12/97$ رسید که این مقدار روند افزایشی را نسبت به گروه سالیین نشان داد، در گروه

میانگین سطح استرادیول در رت های نر سالم $0/633 \pm$ Pg/ml بود، در گروه رت ها کیندل شده بدون اعمال تزریق

افزایش نیز، نسبت به گروه سالین معنادار ($p < 0.05$) می باشد (نمودار ۳).

درمان که رت های کیندل شده و تحت درمان با VPA بودند سطح این هورمون به $0.899 \pm 13/90$ رسید که این میزان

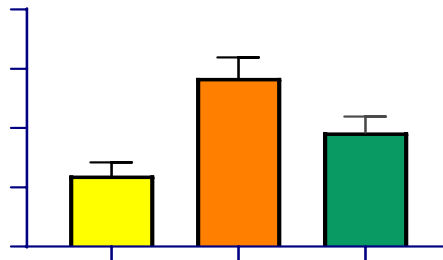


نمودار ۳: نمودار تغییرات سطح استرادیول در گروه نر تحت تاثیر VPA، PTZ. * نشان دهنده $p < 0.05$ نسبت به گروه Saline است. داده های بر اساس Mean \pm SEM نمایش داده شده است. (n=6-8).

سطح پروژسترون در رت های نر:

نشان داد، در گروه درمان که رت های کیندل شده و تحت درمان با VPA بودند سطح این هورمون به $3/85 \pm 0/540$ ng/dl رسید که این میزان افزایش را نسبت به گروه سالین و کاهش را نسبت به گروه کیندل شده نشان داد (نمودار ۴).

میانگین سطح پروژسترون در رت های نر سالم $0/440$ ng/dl بود، در گروه رت ها کیندل شده بدون اعمال تزریق داروی VPA، سطح پروژسترون به $5/680 \pm 0/696$ ng/dl رسید که افزایش معناداری $p < 0.01$ نسبت به گروه سالین



نمودار ۴: نمودار تغییرات سطح پروژسترون در گروه نر تحت تاثیر VPA، PTZ. ** نشان دهنده $P < 0.01$ نسبت به گروه Saline است. داده های بر اساس Mean \pm SEM نمایش داده شده است. (n=6-8).

جنسی و هورمونی می شود. این نتایج با آزمایشات قبلی در مورد نحوه تاثیر صرع بر روند تغییرات جنسی مطابقت دارد (۱۷، ۶-۸) و نیز تاثیر دقیق تر داروی والپرات سدیم بر تغییرات هورمونی در این پژوهش بررسی گردید. نقش صرع در این

بحث

نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که روند صرع و نیز داروی ضد تشنج خصوصا داروی والپرات سدیم هر دو باعث اختلالات

مهاری بر پیام آوران ثانویه (CAMP) دارد و سبب کاهش روند استروئیدوژنز و تولید تستوسترون می‌شود. و این هایپرپرولاکتیمیا سبب کاهش LHRH، LH و FSH و در نهایت کاهش تستوسترون می‌شود (۵).

۳- غلظت بالای تستوسترون در تقسیم اسپرماتوسیت ها و اسپرماتوگونی نقش دارد بنابراین کم شدن تستوسترون در اثر صرع و VPA نتیجه ی کاهش سلول های لیدیک و سرتولی و در نتیجه باعث کاهش بیشتر تستوسترون و در نهایت کاهش این هورمون میتواند باعث کاهش بیشتری در وزن تستیس ها و هیپوگنادیسم می‌شود (۱۶، ۱۸، ۲۲).

۴- داروهای ضد صرع القا کننده آنزیم های کبدی هستند و به طور مستقیم غلظت هورمون های جنسی را کاهش می‌دهند و نیز در مردان صرعی و نیز مصرف کننده VPA، غلظت و سطح گلوبولین‌های متصل به هورمون‌های جنسی (SHBG) در مردان افزایش یافته و این خود سبب کاهش سطح تستوسترون آزاد می‌شود (۵، ۲۰، ۲۳).

میانگین سطح استرادیول در رت های نرکیندل شده نسبت به گروه سالیین افزایشی و از آنجایی که استرادیول ترکیبی تشنج‌زا است افزایش سطح این هورمون در زمان وقوع تشنج امری بدیهی است، وقوع تشنج سبب اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز شده میتواند در این تغییرات نقش داشته باشد (۲۴).

اثرات آنزیمی القا شده توسط داروهای ضد صرع (EIAEDs) باعث تغییر در متابولیسم آندروژن ها می‌گردد باعث کاهش تستوسترون و افزایش استرادیول می‌گردد (۸).

در مطالعات دیگری نیز افزایش استرادیول در اثر هم صرع و هم AED ها گزارش شده است که علت این نیز تغییرات در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز بوده است (۵).

افزایش معنادار پروژسترون نسبت به گروه سالیین در گروه‌های کیندل شده بعلاوه اثر ضد تشنجی و مکانیسم مقابله بدن در برابر تشنج می‌باشد (۲۵). اولین گزارش بر اثر ضد تشنجی پروژسترون در تست PTZ به وسیله Selye Hans در سال ۱۹۸۲ منتشر شد. بیشتر گزارشات به تدریج بر اثر ضد تشنجی

اختلالات برای جنس نر بصورت هیپوآندروژنیسم، تاثیرات بر وزن و بافت تستیس، هیپوگنادیسم، هایپرپرولاکتیمیا، ناهنجاری در اسپرم و اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و افزایش سطح پرولاکتین گزارش شده است. (۸-۱۸، ۵-۸).

تاثیر داروهای ضد تشنجی والپرات سدیم در این مطالعه به این صورت بود که در جنس نر کاهش تستوسترون، افزایش استرادیول و تعدیل پروژسترون به سطحی بالاتر از فرد عادی و کمتر از فرد صرعی می‌باشد.

تستوسترون دارای اثرات ضد تشنجی می باشد با توجه به نتایج هورمونی این پژوهش و مطالعات قبلی کاهش سطح تستوسترون در جنس نر در اثر صرع و والپرات سدیم مشهود است (۷، ۱۵، ۱۷، ۱۹). علت کاهش این هورمون در اثر صرع، اختلالات در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و اثرگذاری صرع و PTZ بر سلول های لوتوتروپ در بخش قدامی هیپوفیز می‌باشد، که این سلول ها مسئول تولید LH می‌باشند و کاهش LH باعث تحریک کمتر سلول های لیدیک و در نتیجه کاهش تستوسترون میشود (۱۷) که این کاهش می‌تواند علتی جهت تشدید حملات تشنجی در جنس نر باشد (۲۰).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر سطح تستوسترون در جنس نر در اثر تزریق VPA دچار افت بسیار شدیدی شده است و حتی سطح این هورمون به ۱/۵ رت سالم و ۱/۲ رت کیندل شده رسیده است. علت این کاهش می‌تواند به شرح زیر باشد:

۱- VPA باعث دفع بیشتر کلاسیم و هیپوکلاسمی میشود که این عدم پایداری کلاسیم در بافت تستیس منجر به تخریب سلولی و کاهش وزن تستیس ها می‌شود (۲۱).

۲- در مطالعات قبلی اثبات شده است که سطح پرولاکتین در اثر صرع و داروهای ضد صرع افزایش می یابد. پرولاکتین در غلظت های فیزیولوژیک از طریق ثابت نگه داشتن تعداد گیرنده‌های LH در سلول های لیدیک، باعث تحریک ترشح LH می‌شود اما افزایش این هورمون سبب کاهش حساسیت این گیرنده ها نسبت به ترشح LH می‌شود و نیز پرولاکتین اثر

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع آوری داده ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده ها: مهدیه شجاعی، صمد ناظمی، مجید خزاعی، بشیر سبحانی، داوود مهدیان، محمد رضایی، حسن اژدری زرمهری، محمد محمد زاده

(۲) تهیه پیش نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین

محتوای اندیشمندانه: مهدیه شجاعی، صمد ناظمی، مجید

خزاعی، بشیر سبحانی، داوود مهدیان، محمد رضایی، حسن

اژدری زرمهری، محمد محمد زاده

(۳) تایید نهایی دستنویس پیش از ارسال به مجله: مهدیه

شجاعی، صمد ناظمی، مجید خزاعی، بشیر سبحانی، داوود

مهدیان، محمد رضایی، حسن اژدری زرمهری، محمد

محمدزاده

پروژسترون هم در انسان و هم در حیوان منتشر شد. پروژسترون پاسخدهی گلوتامات را کاهش می دهند و در درمان صرع بسیار مفید می باشد (۲۶).

از آنجایی که سطح تولید تستوسترون در مردان مبتلا به صرع مصرف کننده VPA کاهش می باید افزایش سطح پروژسترون و دی هیدرو اپی اندرستینون بعنوان پیش سازهای ساخت تستوسترون و آندروژن ها بدیهی تلقی می شود (۲۷).

نتیجه گیری

روند تشنج سبب اختلال در هورمون های جنسی می گردد. اما استفاده از داروی والپرات سبب تشدید این اختلالات هورمونی و جنسی می شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسندگان از کلیه افرادی که در مراحل نگارش این مقاله همکاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

- Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current neuropharmacology*. 2019;17(10):926-46.
- Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *Journal of human genetics*. 2017;62(12):1009-14.
- Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical biochemistry*. 2013;46(15):1323-38.
- Tauboll E, Gregoraszcuk EL, Tworzydo A, Wojtowicz AK, Ropstad E. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia*. 2006;47(9):1580-3.
- Manchukonda S, Jabeen SA, Mohammed N, Cherian A, Chandran PA. Sex Hormonal Profile in Men and Women with Epilepsy on Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs: A Case-Control Study. *International Journal of Epilepsy*. 2018;05(01):038-43.
- Yogarajah M, Mula M. Sexual Dysfunction in Epilepsy and the Role of Anti-Epileptic Drugs. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(37):5649-61.
- Hamed SA. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(6):807-19.
- Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol*. 2012;11(2):37-41.
- Kose-Ozlece H, Ilık F, Cecen K, Huseynoglu N, Serim A. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iran J Neurol*. 2015;14(3):164-7.
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12-7.
- Alberto V, Elisabetta M, Marta C, Miriam C, Antonio L, Emilio R, et al. Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. *Current Drug Metabolism*. 2016;17(6):573-81.
- Wasilewska-Dziubinska E, Gajewska A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L, Elbanowski J, et al. Valproate inhibits GnRH-induced gonadotropin release from anterior pituitary cells of male rat in vitro. *Neuroendocrinology letters*. 2011;32(2):206-11.
- Hao F, Jia L-H, Li X-W, Zhang Y-R, Liu X-W. Garcinol Upregulates GABAA and GAD65 Expression, Modulates BDNF-TrkB Pathway to Reduce Seizures in Pentylentetrazole (PTZ)-Induced Epilepsy. *Med Sci Monit*. 2016;22:4415-25.
- Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Current protocols in neuroscience*. 2012;58(1):9.37.1-9.12.
- Sefil F, Arık AE, Acar MD, Bostancı MÖ, Bagirici F, Kozan R. Interaction between carbenoxolone and valproic acid on pentylentetrazole kindling model of epilepsy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):10508-14.
- Cansu A, Ekinici O, Serdaroglu A, Gürgen SG, Ekinici O, Erdogan D, et al. Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. *Seizure*. 2011;20(3):203-7.
- Mehrabi nasab E, Khazaei M, Khazaei S. The effect of pentylentetrazol kindling induced epilepsy on hypogonad hormones and sperm parameters of rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2010;12(4):105-12.
- Melo MC, van Dijk P, Andersson E, Nilsen TO, Fjellidal PG, Male R, et al. Androgens directly stimulate spermatogonial differentiation in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*). *General and Comparative Endocrinology*. 2015;211:52-61.
- Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian journal of andrology*. 2016;18(3):435-40.
- Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and

women with epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2013;12(1):72-83.

21. Pitetzis DA, Spilioti MG, Yovos JG, Yavropoulou MP. The effect of VPA on bone: From clinical studies to cell cultures—The molecular mechanisms revisited. *Seizure*. 2017;48:36-43.

22. Iamsaard S, Sukhorum W, Arun S, Phunchago N, Uabundit N, Boonruangsri P, et al. Valproic acid induces histologic changes and decreases androgen receptor levels of testis and epididymis in rats. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(4):217-24.

23. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12-7.

24. Verrotti A, D'Egidio C, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(12):1803-14.

25. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin*. 2009;27(4):941-65.

26. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*. 1984;34(9):1255-8.

27. Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JIT. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment. *Neurology*. 2001;57(3):440.

The effect of sodium valproate on sex hormones in male rats

Mahdich Shojaei¹, Samad Nazemi²,Majid Khazaei³, Bashir Sobhani⁴,Davood Mahdian⁵, Mohammad Rezaei⁶, Hassan Azhdari-Zarmehri ⁷, Mohammad Mohammad-Zadeh^{8,9*}

1. Master student of Medical Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Iran
2. Associated professor of Cellular and Molecular Research Center, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
3. Professor of Department of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. P.h.D comparative histology.department of basic science,faculty of veterinary medicine,ferdowsi university of mashhad. Mashhad,iran.
5. Assistant professor of Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
6. Student Research Committee, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
7. Associated Professor of Department of Basic Medical Sciences and Neuroscience Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh , Iran.
8. Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
9. Professor of Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Iran

Corresponding author: Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email: mohammadzadehmf@mums.ac.ir

Abstract

Keywords:

Kindling,
seizures,
epilepsy,
seizure
stages

Background & Aim: Sodium valproate is one of the most common antiepileptic drugs used in the first line of treatment for epilepsy, bipolar disorder, mood disorders, and more recently, as an anticancer drug. The occurrence of seizures and the use of Sodium valproate both have sexual and hormonal side effects and ultimately cause infertility in males. In previous studies, the definitive effects of seizures and valproate have not been investigated. This study investigated how sex hormone levels change in male rats due to sodium valproate consumption in the pentylenetetrazole kindling model.

Methods: Twenty-four male rats were divided into three groups ($n = 8$). Intraperitoneal injections were every 48 hours, and the groups included: control (saline), PTZ + Saline, PTZ + VPA. The priority of injecting drugs in the groups was first saline, VPA (300 mg/kg), and finally, PTZ (mg/kg), and injections were performed every 48 hours. Hormone testing was performed at the end of kindling and at the 15th injection.

Results: Following the kindling of male rats, a significant decrease in testosterone and a significant increase in progesterone, as well as an increase in estradiol, were observed. VPA injection in male Kindler rats significantly reduced testosterone ($P < 0.05$) ($P < 0.001$) compared to saline and PTZ + Saline groups, respectively. Estradiol levels in the Kindler group receiving VPA increased significantly compared to the saline group ($P < 0.05$).

Conclusion: The process of seizures disrupts sex hormones. Also the use of valproate aggravates these hormonal and sexual disorders.

How to Cite this Article: Shojaei M, Nazemi S, Khazaei M, Sobhani B, Mahdian D, Rezaei M, Azhdari-Zarmehri H, Mohammad-Zadeh M. The effect of sodium valproate on sex hormones in male rats. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2022;9(4):1 -11.

*آدرس نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری،
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
آدرس پست الکترونیک: mohammadzadehmq@mums.ac.ir