

بررسی تاثیر مصرف داروی ضد صرع لاموتریزین، بر میزان عملکرد هورمون‌های تولیدمثلی در رت‌های نر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۱۲، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۱

چکیده

مقدمه و هدف: لاموتریزین از جمله داروهای مورد استفاده در درمان صرع است. در پژوهش حاضر اثرات داروی لاموتریزین بر میزان عملکرد هورمون‌های محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی، گنادی در رت‌های نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: چهل سر رت نر و بیستار به ۵ گروه (n=۸) کنترل، شاهد که حلال دارو بمیزان ۰/۲ میلی لیتر و سه گروه تجربی لاموتریزین با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی طی مدت ۱۴ روز تقسیم شدند. نمونه‌های خونی از قلب تهیه و غلظت سرمی هورمون‌های FSH, LH، تستوسترون و نیز وزن بدن و بیضه‌های جدا شده در همه گروه‌ها اندازه گیری شد.

یافته‌ها: مقادیر سرمی LH تغییر معنی‌داری در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان ندادند، اما در گروه تجربی دریافت کننده دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن میزان هورمون تستوسترون و FSH کاهش معنی‌داری ($P < 0/05$) نشان دادند. وزن بیضه‌ها نیز کاهش معنی‌داری در گروه‌های ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان دادند. مصرف دارو در پایان روز ۱۴ باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن در گروه تجربی دریافت کننده مقدار متوسط و حداکثر دارو نسبت به گروه کنترل ($P < 0/05$) شد.

نتیجه گیری: مصرف داروی ضد صرع لاموتریزین فعالیت‌های تولیدمثلی را با مهار محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی، در رت‌های نر بالغ کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: لاموتریزین، FSH، LH، تستوسترون، رت

رحیمه خضری مطلق^{۱*}، مختار مختاری^۲، مهرداد شریعتی^۳، سعید چنگیزی آشتیانی^۴، داوود مقدم نیا^۵

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

^۲ دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

^۳ Ph.D فیزیولوژی، استاد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

^۴ Ph.D تکوینی، دانشیار زیست‌شناسی تکوینی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

^۵ Ph.D فیزیولوژی پزشکی، دانشیار فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول:

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه زیست‌شناسی، کازرون، ایران

۰۷۱-۴۲۲۳۳۱۳۰

E-mail: R.Kh1353@yahoo.com

مقدمه

فرآیند تولیدمثل، تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار دارد که در این روند محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - گنادی با کنترل ژنتیکی و هورمونی در تنظیم فعالیت‌های تولیدمثلی نقش مهمتری دارد. از آن جایی که سنتز و ترشح آندروژن‌ها در نتیجه فعالیت این محور می‌باشد، لذا در ایجاد بروز تمایز و صفات ثانویه جنسی نیز موثر هستند. جهش در بیان ژن‌های موجود در محور هیپوتالاموسی هیپوفیزی - گنادی و یا اختلال در کنترل سنتز هورمون‌های جنسی موجب بروز اختلالاتی در سیستم تولیدمثلی و نابآوری می‌شود. با توجه به حساسیت زیاد فرآیند تولیدمثل، شناخت عواملی که بر عملکرد فعالیت محور فوق الذکر اثر می‌گذارند مهم و ضروری بنظر می‌رسد.^۱

لاموتریژین (Lamotrigine) با نام تجاری Lamictal, Lamictal orange, Lamictal CD Blue, Lamictal Green یک داروی ضدصرع یا ضدتشنج است. این دارو به تنهایی و گاهی همراه با داروهای دیگر برای درمان حملات صرع در افراد بالغ و کودکان بیش از ۲ سال استفاده می‌شود. این دارو در غلظت‌های درمانی کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را در غشاهای نورونی مسدود می‌کند. این اثر موجب طولانی شدن حالت غیرفعال کانال‌های سدیم و دوره تحریک ناپذیری نورونی می‌شود. این دارو احتمالاً از طریق تاثیر بر کانال‌های سدیمی موجب مهار آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی گلوتامات و آسپاراتات می‌گردد. همچنین به نظر می‌رسد لاموتریژین احتمالاً مکانیسم عمل دیگری نیز دارد که مسئول تاثیر آن در تشنج ژنرالیزه اولیه است. اثر این دارو بر کانال‌های کلسمی وابسته به ولتاژ ممکن است در این مکانیسم دخیل باشند.^۲

تیمار با لاموتریژین باعث کاهش حاملگی در موش‌های ماده می‌شود.^۳ همچنین لاموتریژین به طور اختصاصی باعث مهار فشار خون دیاستولیک، هورمون رشد و افزایش کورتیزول در طول استرس مزمن می‌شود. همچنین اثر بر رنین پلاسما و آزادسازی آلدوسترون از جمله دیگر فعالیت‌های لاموتریژین محسوب می‌گردد.^۳ براساس مطالعه انجام شده، تیمار با دوز بالای لاموتریژین هدایت درون بطنی قلبی را به تاخیر می‌اندازد.^۴

علائم هایپرآندروژنیسم، اختلالات چرخه قاعدگی، نقص در تخمدان‌ها و سندرم تخمدان پلی‌سیستیک در خانم‌های مبتلا به صرع که از داروی مذکور استفاده می‌کنند، بکرات دیده شده است.^۵ مصرف دراز مدت لاموتریژین سطوح کلسترول، LDL، نسبت کلسترول LDL به کلسترول HDL و لیپوپروتئین را افزایش و سطوح کلسترول HDL را کاهش می‌دهد.^۶ داروهای ضد صرع کمپلکس آروماتاز انسانی رامهاری می‌کنند.^۷ همچنین درمان دراز مدت با لاموتریژین موجب گسترش بیماری کبد چرب می‌گردد.^۸ لاموتریژین باعث توقف انتقالات سیناپسی در ارتباط با گیرنده‌های GABA-A می‌شود.^۹

بر اساس نتایج حاصل از مطالعات، مردانی که در درمان صرع بیشتر از داروی لاموتریژین نسبت به کاربامازپین استفاده کرده‌اند به همین نسبت با عوارض بیشتری مانند نقص در گناد، عملکرد جنسی و میزان تستوسترون مواجه شده‌اند.^{۱۰}

مهمترین اهداف پژوهش حاضر عبارتند از بررسی اثرات مصرف داروی لاموتریژین در مقادیر مختلف بر عملکرد محور هیپوفیزی گنادی و روند اسپرماتوزن، مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون‌های LH, FSH و تستوسترون در گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی لاموتریژین با گروه کنترل، و همچنین بررسی این موضوع که آیا تاثیر لاموتریژین بر محور هیپوفیزی - گنادی وابسته به مقدار دارو است یا خیر؟

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه از نوع تجربی است و حیوانات مورد استفاده در این پژوهش ۴۰ سر رت نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی 10 ± 190 گرم و محدوده سنی ۳-۲ ماه بودند که از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه شدند. در این تحقیق از قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی لاموتریژین (روز دارو - ایران) استفاده گردید.

درجه حرارت در طول مدت آزمایش در محدوده $21 \pm 3^{\circ}C$ ، دوره‌های ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد بوده و رعایت کامل کدهای مصوب اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی در تمامی طول مدت کار مد

تست‌های هورمونی به روش RIA (Radio Immunoassay) با استفاده از دستگاه تمام اتوماتیک گاماکانتر مدل (کانتر مدل Kentron ، سوئیس) صورت گرفت.

میانگین \pm خطای استاندارد به دست آمده از اندازه گیری داده ها، بر اساس برنامه آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ و با استفاده از تست‌های T.test و Tukey ، post hoc test مورد بررسی آماری قرار گرفت و با سطح اختلاف ($P < 0/05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر اثرات تیمار خوراکی داروی لاموتریژین به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در گروه تجربی حداقل، ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در گروه تجربی متوسط و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در گروه تجربی حداکثر جهت مقایسه با فاکتورهای چون تغییرات وزن بدن در طول آزمایش، تغییرات وزن بیضه و غلظت هورمون های LH ، FSH و تستوسترون مورد بررسی قرار گرفت.

میانگین وزن بدن در گروه های قبل از مداخله اختلاف معنی داری با هم نداشتند. میانگین وزن حیوانات در گروه های تجربی ۲ و ۳ دریافت کننده داروی لاموتریژین، کاهش معنی داری ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل و شاهد نشان دادند (جدول ۱).

میانگین وزن بیضه‌های چپ و راست در گروه تجربی دریافت کننده دوز حداکثری داروی لاموتریژین (۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری ($P < 0/05$) نشان دادند (جدول ۲).

نظر بودند. به منظورسازش حیوانات با محیط آزمایش، تمام آزمایش‌ها پس از یک هفته استقرارحیوانات در محیط آزمایش، انجام شد.

حیوانات براساس محدوده وزنی در ۵ گروه جداگانه ($n=8$) به صورت تصادفی و به شکل زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل: حیوانات این گروه هیچگونه حلال یا دارویی دریافت نکردند.

۲- گروه شاهد: حیوانات این گروه روزانه ۰/۲ میلی لیتر آب مقطر به عنوان حلال به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

۳- گروه تجربی حداقل (۱): حیوانات این گروه روزانه میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن لاموتریژین را به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

۴- گروه تجربی متوسط (۲): حیوانات این گروه روزانه میزان ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن لاموتریژین را به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

۵- گروه تجربی حداکثر (۳): حیوانات این گروه روزانه میزان ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن لاموتریژین را به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.^{۱۱}

قبل و نیز در پایان روز پانزدهم تمامی حیوانات مورد آزمایش توزین، و سپس خونگیری از قلب تحت بیهوشی با اتر انجام شد. سپس خون خارج شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم ها، در فریزر با دمای حدود 20°C - جهت اندازه گیری هورمون‌های LH ، FSH و تستوسترون ذخیره شدند. پس از خونگیری به سرعت اندام تولیدمثلی بیضه از بدن حیوان خارج و وزن بیضه‌های چپ و راست اندازه گیری شد.

جدول ۱: مقایسه میانگین وزن بدن در گروه های مختلف تجربی در مقایسه با گروه کنترل مقادیر بر اساس \pm SE میانگین برآورد شده است و سطح اختلاف معنی دار نیز ($P < 0/05$) است..

میانگین وزن بدن (گرم)	گروه‌های مختلف
۲۱۷/۸ \pm ۷/۵	کنترل
۲۱۶/۳ \pm ۸/۱	شاهد
۲۰۹ \pm ۵/۷	تجربی ۱ (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)
*۲۰۱/۱۴ \pm ۱/۱۴	تجربی ۲ (۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)
*۲۰۰ \pm ۲/۷۴	تجربی ۳ (۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)

علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) با گروه شاهد است.

جدول ۲: مقایسه میانگین وزن بیضه راست و چپ در گروه های مختلف دریافت کننده لاموتریژین

گروه های مختلف	وزن بیضه راست (گرم)	وزن بیضه چپ (گرم)
کنترل	۱/۴۲±۰/۰۳	۱/۴۲±۰/۰۴
شاهد	۱/۴۲±۰/۰۲	۱/۳۹±۰/۰۲
تجربی ۱ (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	۱/۳۹±۰/۰۲	۱/۳۹±۰/۰۲
تجربی ۲ (۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	۱/۳۷±۰/۰۳	۱/۳۵±۰/۰۴
تجربی ۳ (۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	*۱/۳۳±۰/۰۲	*۱/۳۱±۰/۰۲

علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) با گروه شاهد است.

جدول ۳: مقایسه میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون، FSH و LH در گروه های مختلف دریافت کننده لاموتریژین

گروه های مختلف	تستوسترون	FSH	LH
کنترل	۵/۱۷±۱/۴۶	۰/۴۴±۰/۰۳	۰/۲۵±۰/۰۶
شاهد	۴/۸۱±۱/۱۲	۰/۴۱±۰/۰۳	۰/۲۱±۰/۰۵
تجربی ۱ (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	۳/۱۲±۰/۵۵	۰/۳۵±۰/۰۱	۰/۲۵±۰/۰۶
تجربی ۲ (۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	*۱/۵۵±۰/۵۵	*۰/۳۴±۰/۰۳	۰/۳۰±۰/۰۶
تجربی ۳ (۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	*۱/۴۰±۰/۵۲	*۰/۳۳±۰/۰۳	۰/۲۸±۰/۰۵

علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) با گروه شاهد است.

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف خوراکی داروی لاموتریژین باعث کاهش وزن بدن در موش های صحرایی نر می گردد. این نتایج با آزمایشات محققین مختلف در مورد داروهای ضد صرع مثل لاموتریژین مطابقت دارد.^{۱۲} تیمار لاموتریژین باعث مهار فشار خون دیاستولیک، هورمون رشد و افزایش کورتیزول در طول استرس مزمن می شود.^۳ این عامل می تواند کاهش وزن را به دنبال داشته باشد. مصرف لاموتریژین سبب بروز اثرات سمی در اندام های جنسی، کبد، فرآیندهای متابولیسم لیپیدها و اشتها می گردد.^{۱۲} بر این اساس احتمالاً در این پژوهش لاموتریژین با تاثیر

میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه های مختلف دریافت کننده داروی لاموتریژین اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان نداد (جدول ۳). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه های تجربی ۳ و ۲ دریافت کننده داروی لاموتریژین نسبت به گروه های کنترل و شاهد کاهش معنی داری را ($P < 0/05$) نشان دادند (جدول ۳). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه های تجربی ۲ و ۳ (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کننده داروی لاموتریژین نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری را ($P < 0/05$) نشان دادند (جدول ۳).

بر کاهش میزان چربی‌ها موجب کاهش وزن بدن می‌شود.

همچنین تیمار رت‌ها با لاموتریزین موجب افزایش میزان هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. افزایش هورمون‌های تیروئیدی (T_4, T_3) سرعت متابولیسم را بالا می‌برد و با افزایش سرعت متابولیسم ذخایر پروتئین و چربی نیز کاتابولیزه و وزن بدن کاهش می‌یابد.^{۱۳}

مطالعات نشان می‌دهد که لاموتریزین باعث کاهش حساسیت گیرنده‌های سروتونین می‌شود.^{۱۴} همچنین تحقیقات نشان می‌دهد که گیرنده‌های سروتونین باعث افزایش جذب غذا و کاهش دمای بدن می‌شوند.^{۱۵} احتمالاً لاموتریزین با افزایش سطح سروتونین باعث کاهش اشتها و در نتیجه کاهش وزن بدن می‌شود. همچنین از آن جایی که تستوسترون اثرات مستقیم آنابولیکی بر روی سنتز پروتئین در همه اندام‌ها و بافت‌ها دارد و منجر به افزایش توده ماهیچه‌ای در جنس نر می‌شود. احتمالاً در این تحقیق کاهش وزن بدن می‌تواند ناشی از کاهش اثرات تستوسترون هم باشد.

مصرف خوراکی داروی لاموتریزین باعث کاهش وزن بیضه‌های چپ و راست در رت نر گردید. این نتایج با مطالعات قبلی مطابقت دارد.^{۱۶} داروهای ضد صرع بر توانایی و حرکت اسپرم تاثیر گذاشته و منجر به تولید بیضه‌های کوچک می‌شوند.^۵ لاموتریزین بر عدم پایداری کلسیم درون سلولی موثر می‌باشد در نتیجه عدم پایداری کلسیم در بافت بیضه منجر به تخریب سلول‌ها شده و در نهایت منجر به کاهش وزن بیضه می‌شود.^{۱۷}

هورمون FSH جهت القای اسپرماتوزن لازم است. مطالعات نشان می‌دهد کاهش FSH باعث کاهش اندازه و وزن بیضه می‌شود و با افزایش FSH این دو فاکتور افزایش می‌یابند. پس احتمالاً کاهش FSH باعث کاهش وزن بیضه می‌شود. همچنین از آن جایی که ارتباط مستقیمی بین ترشح FSH تعداد و ساختار سلولهای اسپرماتوگونی و تکثیر آنها وجود دارد پس کاهش در میزان FSH باعث کاهش تعداد سلولهای جنسی و در نهایت باعث کاهش وزن بیضه می‌شود.

احتمالاً در این تحقیق لاموتریزین همانند فنی توئین عمل کرده و با افزایش در میزان پرولاکتین منجر به آتروفیه شدن بیضه‌ها می‌شود.^{۱۸} غلظت‌های بالای تستوسترون در تقسیم اسپرماتوسیت و

اسپرماتوگونی نقش دارند. بنابراین با کاهش تستوسترون تعداد سلول‌های جنسی سرتولی و لیدینگ کم شده و کم شدن این سلول‌ها باعث کاهش وزن بیضه می‌شود.^{۱۹}

لاموتریزین باعث توقف انتقالات سیناپسی در ارتباط با گیرنده‌های GABA می‌شود^۹ و از آن جایی که GABA باعث افزایش وزن بیضه در موش‌های صحرایی نر می‌شود.^{۱۸} بنابراین احتمالاً کاهش نوروترانسمیتر GABA باعث کاهش وزن بیضه می‌شود.

بر اساس مطالعات انجام شده تیمار لاموتریزین باعث هیپوگنادیسم در افراد مصرف کننده دارو می‌شود و دلیل کوچک شدن گندها در این افراد به کاهش تستوسترون نسبت داده شده است. احتمالاً بر این اساس وزن بیضه‌ها در تیمار با لاموتریزین کاهش یافته است.^{۱۲}

در مطالعه حاضر، مقایسه میانگین غلظت سرمی LH بین گروه کنترل و گروه تجربی نیز اختلاف معنی‌داری نشان نداد. یافته‌های حاصل از یک مطالعه نشان می‌دهد مهار کننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین تاثیری بر شدت ترشح G_{nRH} از هسته‌های قوسی هیپوتالاموسی ندارد و تاکنون شواهدی دال بر تاثیر این داروها بر حساسیت گیرنده‌های G_{nRH} در هیپوفیز قدامی مشاهده نشده^{۲۰} و احتمالاً این داروها، تاثیری بر ترشح LH ندارند.

همچنین نتایج مطالعه Dutta A نشان داد که تاثیر سروتونین بر ترشح گنادوتروپ‌ها وابسته به جنس است و این نوروترانسمیترها در جنس نر در میزان LH تغییری ایجاد نمی‌کنند، لذا احتمالاً لاموتریزین با افزایش سروتونین تاثیری بر غلظت LH ندارد.

از آن جایی که که احتمال داده می‌شود تیمار لاموتریزین موجب افزایش پرولاکتین شود^{۲۲} در نتیجه باعث کاهش ترشح LHRH و به دنبال آن کاهش گنادوتروپین‌ها می‌گردد اما در طول مدت ۱۴ روز مطالعه حاضر تیمار داروی لاموتریزین، این اثرات مشاهده نشد.

در مطالعه حاضر، میانگین غلظت FSH در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ دریافت کننده لاموتریزین کاهش معنی‌داری را نشان داد. استروئیدهای گنادی یعنی تستوسترون و استرادیول به طور مستقیم بر ترشح FSH اثر گذار هستند. از آن جایی که در این پروژه روند کاهشی در میزان هورمون تستوسترون و تأیید این مطلب بر اساس مطالعات گذشته^{۲۳} صورت گرفته است بنابراین کاهش در میزان

ترشح FSH انتظار می‌رود.

بر اساس مطالعات گذشته افزایش پرولاکتین کاهش گنادوتروپین‌ها (FSH) را بدنبال خواهد داشت و از آن جایی که عنوان شده است ۲۰ دقیقه بعد از تشنج میزان پرولاکتین افزایش می‌یابد^{۲۲} بنابراین روند کاهش در میزان FSH انتظار می‌رود.

در مطالعه حاضر، مصرف خوراکی داروی لاموتریژین، سبب کاهش معنی‌داری در سطح هورمون تستوسترون شد، که این نتایج با مطالعات مختلف در مورد داروهای ضد صرع مثل لاموتریژین مطابقت دارد.^{۲۴}

نتایج حاصل از مطالعه Melo M نشان می‌دهد که تیمار لاموتریژین منجر به کاهش غلظت ACTH می‌شود.^{۱۸} شواهدی حاکی از آن است که انتقال کلاسترول به درون سلول‌های فوق کلیه تحت تنظیم مکانیسم فیدبکی است که می‌تواند مقدار کلاسترول موجود برای ساخت استروئیدها را به شدت تغییر دهد.^{۲۵} احتمالاً در این پژوهش نیز کاهش ACTH منجر به سیر کاهش فرآیندهای فوق شده در نتیجه تولید و میزان تستوسترون کاهش یافته است. ۲۰ دقیقه بعد از تشنج میزان پرولاکتین افزایش می‌یابد و عمدتاً در همین افراد میل جنسی کاهش می‌یابد.^{۲۳} احتمالاً لاموتریژین همانند فنی توئین با افزایش پرولاکتین موجب کاهش ترشح LHRH و در نتیجه LH و FSH شده و در نهایت میزان هورمون تستوسترون کاهش پیدا کرده است.

بر اساس مطالعات انجام شده لاموتریژین باعث مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر گلوتامات می‌شود. احتمالاً در این تحقیق کاهش نوروترانسمیتر گلوتامات باعث تغییر هورمون‌های جنسی شده^{۲۱} و در نتیجه میزان تستوسترون کاهش یافته است.

مطالعات نشان می‌دهد مصرف لاموتریژین میزان دوپامین را کاهش می‌دهد^{۱۵} بنابراین احتمالاً لاموتریژین از طریق کاهش ترشح دوپامین باعث افزایش ترشح پرولاکتین شده و پرولاکتین با تأثیر بر گیرنده‌های موجود در سلول لیدیگ و مسیرهای سنتز استروئیدها در لیدیگ باعث کاهش تولید تستوسترون می‌شود.^{۲۲} یافته‌ها نشان می‌دهد پرولاکتین در غلظت فیزیولوژیک از طریق ثابت نگه داشتن تعداد گیرنده‌های LH در سلول‌های لیدیگ باعث تحریک ترشح تستوسترون می‌شود، اما افزایش ترشح این هورمون باعث کاهش حساسیت این گیرنده‌ها نسبت به ترشح LH می‌شود و یک تنظیم

کاهشی در گیرنده‌های LH مشاهده می‌شود. همچنین پرولاکتین از طریق ایجاد اثر مهاری بر پیام‌آوران ثانویه (CAMP) باعث کاهش روند استروئیدوژنز و تولید تستوسترون در بیضه می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد افزایش پرولاکتین باعث تحریک تولید نیتریک اکسید می‌شود.^{۲۶} ماکروفاژهای بیضه‌ای و سلول‌های اندوتلیال که در ارتباط مستقیم با سلول‌های لیدیگ هستند منبع قوی ترشح نیتریک اکسید در بیضه به حساب می‌آیند. نیتریک اکسید باعث مهار استروئیدوژنز در سلول‌های لیدیگ می‌شود. نیتریک اکسید این اثر مهاری را از طریق مهار CAMP یا CGAM اعمال نمی‌کند زیرا تأثیری بر آنها ندارد بلکه از طریق مهار فعالیت آنزیم کلیواژکننده زنجیره جانبی کلاسترول باعث مهار مسیر کلاسترول به پرگنولون می‌شود.^{۲۷} پس احتمالاً پرولاکتین از این طریق هم باعث مهار مسیر استروئیدوژنز می‌شود بنابراین احتمال داده می‌شود لاموتریژین از طریق افزایش پرولاکتین باعث کاهش حساسیت گیرنده LH در لیدیگ و کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در روند استروئیدوژنز باعث کاهش تولید تستوسترون شود.

یافته‌های حاصل از مطالعه Knocher L نشان می‌دهد ملاتونین دارای اثرات ضد صرع می‌باشد و تیمار لاموتریژین باعث افزایش ترشح ملاتونین می‌شود^{۲۸} ملاتونین بطور مستقیم یا غیر مستقیم می‌تواند باعث مهار سلول‌های لیدیگ جهت ترشح استروئیدها شود. احتمالاً لاموتریژین از طریق افزایش ترشح ملاتونین باعث مهار مسیر استروئیدوژنز و به دنبال آن کاهش ترشح تستوسترون می‌شود.^{۲۹}

نتایج حاصل از مطالعه Fenske M نشان می‌دهد تیمار لاموتریژین منجر به افزایش کورتیزول در طول استرس مزمن می‌شود.^۳ افزایش کورتیزول با تأثیر بر تعداد سلول‌های لیدیگ و روند استروئیدوژنز باعث کاهش ترشح تستوسترون می‌شود.^{۳۰} پس احتمالاً لاموتریژین از طریق افزایش کورتیزول باعث کاهش تعداد گیرنده‌های LH و مهار فعالیت‌های آنزیم‌های دخیل در فرآیند استروئیدوژنز می‌شود و در نتیجه تستوسترون کاهش می‌یابد.^{۳۱}

نتایج حاصل از مطالعه Paragliola RM نشان می‌دهد که مصرف داروهای ضد صرع منجر به تغییر آنزیم‌های سیتوکروم P₄₅₀ می‌شود و از آن جایی که آنزیم‌های P₄₅₀ می‌توانند با اتصال به پروژسترون باعث تولید آندروژن توسط سلول‌های لیدیگ شوند،

نتیجه‌گیری کلی

مصرف داروی ضد صرع لاموتریزین فعالیت‌های تولیدمثلی را با مهار محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی، در رت‌های نر بالغ کاهش می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با کد تصویب ۱۵۲۳۰۵۲۵۸۴۰۰۱ با مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون صورت گرفته که بدینوسیله از ایشان صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

احتمالاً لاموتریزین با مهار عملکرد سیتوکروم P₄₅₀ در سلول‌های لایدیگ و جلوگیری از عملکرد طبیعی هورمون‌های استروئید جنسی موجب توقف واکنش‌های فوق‌شده و میزان تستوسترون کاهش می‌یابد.^{۳۲}

لاموتریزین باعث کاهش آزادسازی CRH از نورون‌های حاوی CRH در هیپوتالاموس رت می‌شود.^{۳۳} از آنجائی که CRH یک فاکتور مهم آزادکننده ترشح ACTH محسوب می‌شود، بنابراین در این تحقیق کاهش CRH منجر به کاهش ACTH و طبق موارد ذکر شده در بالا میزان تستوسترون کاهش یافته شده است.

منابع

1. Ratner LD, Rulli SB, Huhtaniemi IT. Genetically modified mouse models addressing gonadotropin function. *Reprod Biol.* 2014;14(1):9-15.
2. Kornhall D, Nielsen EW. Failure of ketamine anesthesia in a patient with lamotrigine overdose. *J Cas Rep Crit Care.* 2014;916360.
3. Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L. Pregnancy and neuro developmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure a pilot study. *Euro J Paediatr Neurol.* 2015;19(1):37-40.
4. Makatsori A, Duncko R, Moncek F. Modulation of neuroendocrine response and non-verbal behavior during psychosocial stress in healthy volunteers by the glutamate release-inhibiting drug lamotrigine. *Neuroendocrinology.* 2004;79(1):34-43.
5. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol.* 2008;64(2):200-11.
6. El-Farahaty RM, EL-Mitwalli A, Azzam H. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy; A cross-sectional comparative study. *J Child Neurol.* 2014;422-455.
7. Jacobsen NW, Halling-Sorensen B, Birkved FK. Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *J Toxicol In Vitro.* 2008;22(1):146-53.
8. Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *J Epilepsy Res.* 2009;86(1):42-7.
9. Sathya S, Ganesh M, Kalaivani P, Ranju V. Prenatal exposure to lamotrigine; effects on postnatal development and behavior in rat offspring. *J ISRN Neurosci.* 2014;163459.
10. Svalhem S, Tauboll E, Luef G, Lossius A. Differential effects of levotiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *2009;16(2):281-7.*
11. Kicka M, Klopotoski T, Picheta S, Bazylewicz A. Massive lamotrigine poisoning-case report. *J Przegł Lek.* 2011;68(8):543-5.
12. Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients Iran *J Neurol.* 2012;11(2):37-41.
13. Benedetti MS, Whomslev R, Baltes E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drug in human; involvement of glucuronosyl transferase induction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(12):863-72.
14. Dsouza UM, Powell-Smith G, Haddley K. Allel-specific expression of the serotonin transporter and its transcription factors following lamotrigine treatment in vitro. *Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(5):474-83.
15. Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK. A case series of patients with lamotrigine toxicity at center from 2003 to 2012. *Clin Toxicol (phila).* 2013;51(7):545-9.
16. Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Isojarvi JI, Vainiopa LK. Serum levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *J Epilepsia.* 2004;45(7):769-76.
17. Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levotiracetam and lamotrigine. *Epilepsia.* 2004;45(7):719-28.

18. Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. *J Przegł Lek.* 2008;65(11);795-8.
19. Melo MC, van Dijk P, Andersson E, Nilsen TO. Androgens directly stimulate spermatogonial differentiation in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Gen Comp Endocrinol.* 2015; 15;211:52-61.
20. Singh E, Pillai KK, Mehndiratta M. Characterization of a lamotrigine-resistant kindled model of epilepsy in mice: evaluation of drug resistance mechanisms. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(5):373-8.
21. Dutta A, McKie S, Deakin JF. Ketamine and other potential glutamate antidepressants. *Psychiatry Res.* 2015;30;225(1-2):1-13.
22. Huangw J, YehjY, KanSF, ChangLS. Effect of hyperprolactinemia on testosterone production in rat Leydig cell. *J Cell Biochem* 2001;80(3);313-20.
23. Bauer J, Klingmuller D. Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review. *J Nervenarzt.* 2008;79(12);1407-12.
24. Szupera Z. The role of the antiepileptic drugs at the development of the sexual dysfunctions in male epileptic patients. 2007;20;60(1-2);4-13.
25. Spiga F, Liu Y, Aguilera G, Lightman SL. Temporal effects of adrenocorticotropic hormone on adrenal glucocorticoid steroidogenesis; involvement of the transducer of regulated cyclic AMP-response element-binding protein activity *J Neuroendocrinol.* 2011; 23 (2) ; 136-42.
26. Basini G, Baioni L, Bussolati S, Grolii S, Grasselli F. Prolactin is a potential physiological modulator of swine ovarian follicle function. *J Regul Pept.* 2014;189;22-30.
27. Ying HQ, Pu XY, Liu SR. Genetic variants of eNOS gene may modify the susceptibility to idiopathic male infertility *J Biomarkers.* 2013;18(5);412-7.
28. Ray M, Mediratta PK, Reeta KH, Mahajan P. Receptor mechanisms seizures. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(3);177-81.
29. Knochel L, Lornage J, Claustrat B. Persistence of fertility despite semen alterations in a pinealectomised patient treatment with melatonin. *J Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(8);763-6.
30. Fenske M. Role of cortisol in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. *Journal of Endocrinology;* 1997(3);407-414.
31. Hill M, Vrbikova J, Zarubova J, Kancheva R, Velikova M. The steroid metabolism lamotrigine-treated women with epilepsy *J Steroid.* 2011;76(12)1351-7.
32. Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW, Corsello SM. Treatment of hypopituitarism in patients receiving antiepileptic drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):132-140.
33. Tringali G, Aubry JM, Navarra P, Pozzoli G. Lamotrigine inhibits basal and Na-stimulated, but not Ca-stimulated, release of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;249 (10);1417-22.