تأثیر اکسکاربازپین بر میزان FSH، LH و تستوسترون

مهرداد مدرسی[1]، زینب امیری[2]

[1] دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان، اصفهان

[2] کارشناس ارشد علوم جانوری، دانشگاه پیام نور اصفهان

نشانی نویسنده مسؤول: اصفهان، خوراسگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان، گروه زیست شناسی، دکتر مهرداد مدرسی
E-mail: mehrdad_modaresi@hotmail.com

وصول:۸۹/۹/۲۳، اصلاح:۸۹/۱۱/۲، پذیرش:۸۹/۱۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: اکسکاربازپین به‌عنوان یک داروی جدید ضد صرع کاربرد فراوانی دارد. مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان می‌دهد که این دارو باعث انسداد کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، افزایش کارآیی غشاهای عصبی و مهار انتشار ایمپالس‌های سیناپسی می‌شود. با توجه به اثرات اکسکاربازپین در سیستم عصبی و ارتباط نزدیک نوروهورمونی این سیستم با تولید مثل بررسی اثر این دارو بر هورمون‌های جنسی ضروری است. در این تحقیق اثر اکسکاربازپین بر میزان هورمون‌های LH ، FSH و تستوسترون و فیزیولوژی تولید مثل در افراد مذکر بررسی شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی می‌باشد که در آن ٤٠ داوطلب با دامنه سنی ۲۵ تا٤٥ سال شرکت داشتند. تعداد ٤٠ نفر مرد مبتلا به صرع از بین مراجعین به کلینیک‌های نورولوژی در شیراز در ٤ گروه ۱۰ تایی به شرح زیر انتخاب شدند. این طرح پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه انجام شد. گروه کنترل هیچ ماده‌ای را دریافت نکردند و گروه‌های تجربی به‌ترتیب ۱۵۰، ۳۰۰ و ٦٠٠ mg/day داروی اکسکاربازپین را به‌مدت یک ماه و به‌صورت قرص خوراکی دریافت نمودند. پس از پایان دوره، به‌منظور سنجش میزان هورمون‌های LH و FSH و تستوسترون خونگیری انجام شد و نتایج به‌دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری توکی، دانکن و آنالیز واریانس در نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس نتایج به‌دست آمده در غلظت پلاسمایی LH ، افزایش معناداری را ($P < ۰/۰۵$) نشان داد اما در غلظت پلاسمایی FSH هیچ‌گونه تغییر معناداری مشاهده نشد. این دارو باعث کاهش معناداری در غلظت تستوسترون ($P<۰/۰۵$) نیز گردید.

نتیجه‌گیری: مصرف داروی اکسکاربازپین می‌تواند با تأثیر بر محور هیپوفیز – گناد بر سلول‌های لایدیگ در بیضه تأثیر گذاشته و تولید تستوسترون را کاهش دهد. ***(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۸/شماره ۱/ صص۲۰-۱۳).***

واژه‌های کلیدی: *اکسکاربازپین؛ صرع؛ LH؛ FSH؛ تستوسترون؛ افراد مذکر بالغ.*

مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های مزمن عصبی است که گریبان‌گیر حدود یک درصد از مردم جهان می‌باشد و تقریباً ۲۰ الی ٤٠ میلیون نفر در کل جهان به این بیماری

مبتلا هستند. داروهای مورد استفاده در بیماری صرع برای دوره‌های زمانی طولانی استفاده می‌شود. این داروها به‌خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند. آن‌ها توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه شده و متابولیت‌های فعال به‌وجود می‌آورند. اثر عمومی این داروها شامل سرکوب کردن پتانسیل‌های مکرر در کانون مغزی صرع می‌باشد (۱,۲).

اکسکاربازپین می‌تواند CYP2V19 را مهار و CYP3A4/5 را تحریک نماید که این عمل را توسط اثرات مهمی انجام می‌دهد که بر غلظت پلاسمایی داروهای دیگر می‌گذارد. به‌علاوه، داروهای ضد صرع مختلفی که محرک سیتوکروم P450 هستند، می‌توانند غلظت پلاسمایی اکسکاربازپین و MHD را کاهش می‌دهند. البته اکثر آنزیم‌های سیتوکروم P450 انسانی به استثناء CYP2C19 و CYP3A4/5 ارزیابی شده‌اند، البته MHD و اکسکاربازپین که خود شامل یک زیر گروه از خانواده سیتوکروم‌های P4503A (CYP3A5, CYP3A4) می‌باشند، مسؤول متابولسیم آنتاگونیست‌های دی‌هیدروپیریدین کلسیم و وسایل ضدبارداری خوراکی می‌باشند، در نتیجه غلظت پلاسمایی داروها کاهش می‌یابد (۳).

جهت درمان بیماری صرع از داروهای ضد تشنج استفاده می‌شود و چون این داروها به‌صورت طولانی مصرف می‌شوند، لذا یکی از معیارهایی که بایستی در انتخاب یک دارو در کودکان و افراد جوان در نظر گرفت. اثرات احتمالی آن دارو بر فعالیت‌های مختلف از جمله فعالیت دستگاه تولید مثل است.

تولید مثل فرآیندی است که تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد با کنترل هورمونی در فرایند تنظیم فعالیت‌های تولید مثلی نقش مهمی عهده‌دار می‌باشد. از آن‌جا که سنتز و ترشح آندروژن‌ها در نتیجه فعالیت این محور می‌باشد در ایجاد بروز تمایز و صفات ثانویه جنسی مؤثر است. جهش در بیان ژن‌های موجود در محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد و یا اختلال در کنترل سنتز هورمون‌های جنسی موجب بروز اختلالاتی در سیستم تولید مثلی و ناباروری می‌شود. با توجه به حساسیت زیاد فرایند تولید مثل، شناخت عواملی که بر عملکرد فعالیت محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد اثر می‌گذارد مهم و ضروری است و از آن‌جا که تولید مثل یک فرایند مهم و حساس در جوامع انسانی به‌شمار می‌رود، شناخت عواملی که به نحوی بر محور هیپوفیز گناد تأثیر گذارند همواره مدنظر محققین بوده است.

با توجه به محدودیت انجام کارهای آزمایشگاهی در انسان، تا کنون بر روی اثرات داروی اکسکاربازپین بر فعالیت‌های تولیدمثلی افراد سالم مطالعه‌ای صورت نگرفته است، لذا پژوهش حاضر سعی بر بررسی اثر داروی اکسکاربازپین بر غلظت های پلاسمایی FSH،LH، تستوسترون و فیزیولوژی تولید مثل در افراد مذکر مبتلا به صرع دارد.

اکسکاربازپین یک داروی ضد صرع می‌باشد که به‌صورت قرص‌های روکش‌دار 150 mg، 300 mg و 600 mg در دسترس است و معمولاً مصرف خوراکی دارند (۱). داروی اکسکارپازپین پودری به رنگ سفید یا نارنجی می‌باشد که درکلرفورم (Chloroform)، دی‌کلرومتان (Dichloromethane)، استون (Acetone) و متانل (Methanol) و سرم فیزیولوژیک قابل حل می‌باشد ولی دراتانول (Ethanol) حل نمی‌شود (۱). اکسکاربازپین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{12}N_2O$ دارای وزن مولکولی ۲۵۲/۲۷ می‌باشد (۱,۲). این دارو دارای یک متابولیت فعال به نام MHD می‌باشد که اثر ضد حمله (ضد تشنج) آن به‌طور دقیق شناخته نشده است. اما مطالعات الکتروفیزیولوژی invitro نشان می‌دهد که این دارو باعث انسداد کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، افزایش کارآیی غشاهای عصبی، مهار تکرار و برانگیختگی نورونی و کاهش انتشار تحریکات سمپاتیکی می‌شوند. این فعالیت‌ها

همگی در جلوگیری از گسترش یافتن حمله در مغز سالم مهم هستند. به‌علاوه، افزایش ضریب هدایت و تنظیم کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ بالا ممکن است در اثرات ضد تشنج دارو دخالت کند. واکنش‌های این دارو با نوروترنسمیترهای مغز و جایگاه‌های تنظیمی گیرنده‌های آن هنوز بررسی و تثبیت نشده است (۱).

هدف مطالعه حاضر بررسی اثر داروی اکسکاربازپین بر تولید مثل افراد استفاده‌کننده از آن می‌باشد. در این پژوهش سعی بر آن بوده که اثرات احتمالی داروی اکسکاربازپین که با تأثیر بر کانال‌های سدیمی در طول درمان، آن‌ها را مسدود می‌کند و پتانسیل عمل پر فرکانس را در نورون‌های محیط کشت مهار می‌نماید و با تأثیر بر ناحیه پیش سیناپسی، انتقال سیناپس را کاهش می‌دهد و به‌عنوان یک داروی جدید در درمان صرع به‌کار می‌رود، بر روی محور هیپوفیز – گناد مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع نیمه‌تجربی بود که در آن ۴۰ داوطلب با دامنه سنی ۲۵ تا ۴۵ سال شرکت داشتند. در این مطالعه تعداد ۳۰ نفر بیمار مذکر مبتلا به صرع و ۱۰ نفر مرد سالم با اظهار رضایت از انجام آزمایش از بین مراجعین به کلینیک‌های نورولوژی شهر شیراز مورد بررسی قرار گرفتند. این تعداد در قالب چهار گروه وارد مطالعه شدند:

۱- گروه کنترل که دارو مصرف نمی‌کردند (تحت درمان نبودند).

۲- گروه تیماری ۱، داروی اکسکاربازپین را به‌مدت یک ماه به میزان ۱۵۰ mg/day به‌صورت خوراکی مصرف کردند.

۳- گروه تیماری ۲، داروی اکسکاربازپین را به‌مدت یک ماه به میزان ۳۰۰ mg/day به‌صورت خوراکی مصرف کردند.

۴- گروه تیماری ۳، داروی اکسکاربازپین را به‌مدت یک ماه به میزان ۶۰۰ mg/day به‌صورت خوراکی مصرف کردند.

گروه‌های مورد آزمایش شامل گروه کنترل و گروه‌های تیماری بودند که گروه کنترل دارویی مصرف نکرده و گروه تیماری اول دریافت‌کننده مقدار حداقل داروی اکسکاربازپین (۱۵۰ mg/day) و گروه تیماری دوم دریافت‌کننده مقدار متوسط داروی اکسکاربازپین (۳۰۰ mg/day) و گروه سوم دریافت‌کننده مقدار حداکثر داروی اکسکاربازپین (۶۰۰ mg/day) به‌صورت قرص خوراکی و به‌مدت یک ماه تحت درمان بودند. پس از تمام شدن مدت درمان خونگیری از بیماران جهت اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی FSH،LH و تستوسترون انجام شد سپس سرم خون جدا شده و جهت تست بیوشیمیایی به آزمایشگاه منتقل شد.

پس از خوانده شدن پلیت در طول موج ۴۵۰ nm توسط دستگاه الیزا و به‌دست آمدن مقادیر هورمونی، نتایج به‌دست آمده بر اساس نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 و آزمون‌های توکی، دانکن و آنالیز واریانس مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف $P \leq ۰/۰۵$ معنادار تلقی شد. برای مقایسه گروه‌ها با هم از آزمون‌های تی و آنالیز واریانس استفاده شد. بر اساس داده‌های به‌دست آمده از این نتایج، هیستوگرام داده‌ها رسم گردید و تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام گرفت. این طرح پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه مطالعه انجام شده است.

یافته‌ها

تأثیر داروی اکسکاربازپین بر غلظت پلاسمایی هورمون LH: تغییرات پلاسمایی هورمون LH در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی اکسکاربازپین (oxc) بود که اختلاف معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد (جدول ۱). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه دریافت‌کننده مقدار حداکثر دارو (۶۰۰ mg/kg/day)

جدول ۱: مقایسه میانگین غلظت هورمون‌های FSH و LH و تستوسترون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل

میانگین / گروه‌های آزمایش	FSH انحراف معیار± میانگین	LH انحراف معیار± میانگین	تستوسترون انحراف معیار± میانگین
کنترل	۷/۶۲± ۱/۱۶	٤/۷۳ ± ۰/٤۰	۷/٤۲ ±۰/۵۲
مقدار حداقل ۱۵۰mg/kg/day	۷/۹٤ ± ۰/۶۷	٤/٤۶ ± ۰/۵۵	۷/۱۷ ±۰/۶۱
مقدار متوسط ۳۰۰mg/kg/day	۷/۲۲ ± ۰/۶۳	٤/۰۱ ± ۰/٤۰	۷/۰۲ ±۰/۳۰
مقدار حداکثر ۶۰۰mg/kg/day	۸/۰۹ ± ۰/٤۳	*۶/۸٤ ± ۰/۲۵	*۵/۶۹ ±۰/۳۶

علامت * نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های تجربی و کنترل است.

با مقدار ۰/۲۵±٦/۸٤ نسبت به میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه کنترل افزایش داشت و در سطح P≤۰/۰۵ دارای اختلاف معنادار بود (نمودار ۱).

تأثیر داروی اکسکاربازپین (oxc) بر غلظت پلاسمایی FSH: بررسی میزان هورمون FSH نشان داد که تغییرات پلاسمایی هورمون FSH در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی اکسکاربازپین (oxc) بوده و اختلاف معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد (جدول ۱). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه‌های دریافت‌کننده نسبت به میانگین غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه کنترل تغییری را نشان نداد (P>۰/۰۵) (نمودار ۲).

تاثیر داروی اکسکاربازپین (oxc) بر غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون: نتایج حاکی از آن بود که تغییرات غلظت هورمون تستوسترون در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی اکسکاربازپین (oxc) اختلاف معناداری را نسبت به گروه کنترل داشت (جدول ۱). میانگین غلظت این هورمون در گروه تیماری دریافت‌کننده مقدار حداکثر دارو (۶۰۰ mg/kg/day) با مقدار ۰/۳۶±۵/۶۹ نسبت به میانگین غلظت هورمون تستوسترون در گروه کنترل کاهش داشت و در سطح P≤۰/۰۵ دارای اختلاف معنادار بود (نمودار ۳).

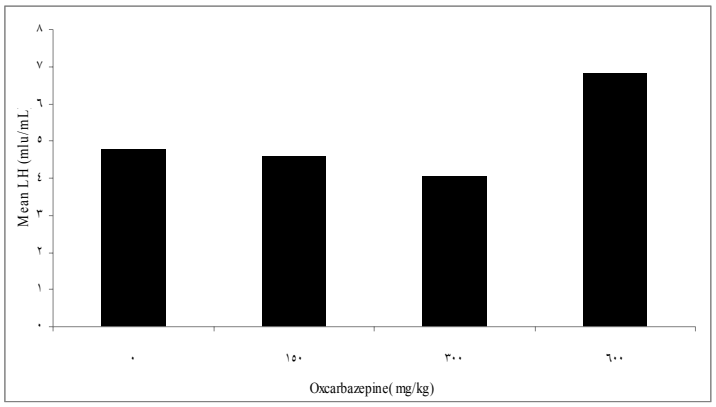
بحث

در تحقیق حاضر، مقادیر مصرفی حداقل و میانگین اکسکاربازپین تأثیری در محور هورمونی هیپوفیز-گناد در افراد مذکر نداشت. میزان LH در گروه‌های حداقل و میانگین کاهش اندکی نشان داد که از نظر آماری معنادار نمی‌باشد. تأثیر مقدار ٦۰۰ mg/day اکسکاربازپین نتایج قابل توجهی را نشان داده و باعث کاهش تستوسترون، افزایش LH گردید ولی تغییری در میزان FSH به‌وجود نیاورد.

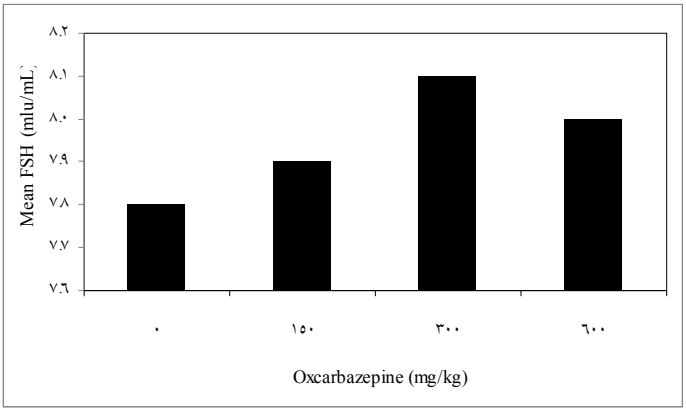
سلواژ در سال ۲۰۰۳، با استفاده از آنتاگونیست‌های LHRH و مهار ترشح LH ثابت کرد که CRF بدون تأثیر بر هیپوفیز عملکرد سلول لایدیگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک مسیر عصبی بین مغز و بیضه‌ها وجود دارد که تحریک این مسیر توسط CRF باعث تداخل در ترشح تستوسترون می‌شود (٤).

با توجه به مطلب بالا احتمالاً اکسکاربازپین با اثر گذاشتن بر روی اعصاب سمپاتیک و در نتیجه تعداد گیرنده‌های سلول‌های لایدیگ باعث کاهش تستوسترون می‌شود که به دنبال آن احتمالاً غلظت هورمون LH افزایش می‌یابد (۵). سلول‌های سرتولی، روند اسپرماتوژنز را کنترل می‌نمایند، از سوی دیگر سرتولی با ترشح پروتئین گیرنده آندروژن، تستوسترون را دریافت نموده و آن را به داخل لوله‌های سمینیفر حمل می‌نماید (٦).

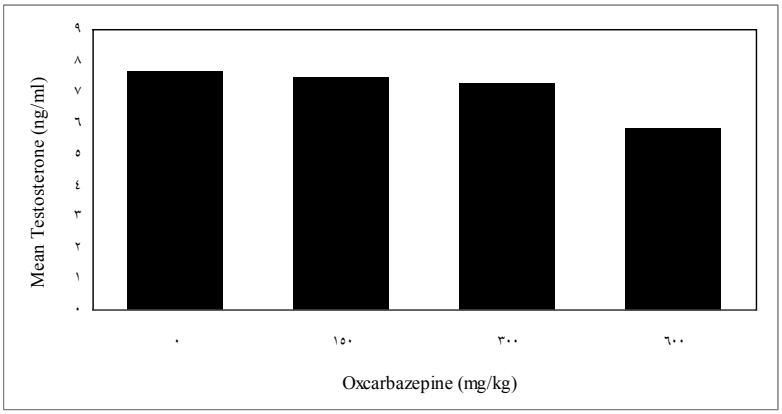
یافته‌ها نشان می‌دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون طبق کنترل فیدبکی منفی به هیپوتالاموس اجازه می‌دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش ترشح LH از غده هیپوفیز قدامی و افزایش ترشح تستوسترون از بیضه شود (۷). کاهش تستوسترون احتمالاً یک اثر فیدبک منفی علاوه بر هیپوتالاموس، به‌طور مستقیم روی غده هیپوفیز قدامی دارد و معتقدند که این فیدبک هیپوفیزی به‌طور اختصاصی



نمودار ۱: مقایسه میانگین غلظت هورمون LH بین گروه‌های تجربی و کنترل



نمودار ۲: مقایسه میانگین غلظت هورمون FSH بین گروه‌های تجربی و کنترل



نمودار ۳: مقایسه میانگین غلظت هورمون تستوسترون بین گروه‌های تجربی و کنترل

ترشح LH را افزایش می‌دهد و با اثر بر سلول‌های لیدیگ می‌تواند باعث افزایش تستوسترون شود (۸,۹).

تستوسترون یک عامل مهاری برای آنزیم مونو آمینو اکسیداز محسوب می‌شود، این آنزیم در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد و میزان دوپامین فضای سیناپسی را کاهش می‌دهد (۱۰,۱۱). بنابراین تستوسترون با کاهش این آنزیم به‌طور مستقیم میزان دوپامین را افزایش می‌دهد. با کاهش تستوسترون این اثر مهاری بر مونو آمینو اکسیداز (MAO) کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید LHRH می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش LHRH و پرولاکتین می‌گردد؛ در نهایت با کاهش دوپامین میزان LH

به‌طور غیر مستقیم افزایش می‌یابد (۱۲).

با توجه به افزایش هورمون LH در پژوهش حاضر می‌توان بیان کرد که اکسکاربازپین احتمالاً با تأثیر مستقیم بر سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز مغز باعث افزایش هورمون LH شده است، لیکن این افزایش در مکانیسم تأثیر بر سلول‌های لایدیگ فاقد نتیجه مثبت بوده است و به‌نظر می‌رسد که فعالیت LH بر سلول‌های بینابینی در غلظت حد اکثر مهار گردیده است.

نوروترانسمیتر GABA، به‌عنوان یک نوروتر-انسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی عمل کرده و از طریق تنظیم بیان ژن GnRH، باعث کنترل اعمال آندوکرینی محور GnRH – LH می‌شود (۱۳). اکسکاربازپین باعث افزایش سیناپس‌های مهاری گابا می-شود. این دارو با تأثیر بر سیناپس‌های مهاری گابا موجود در هیپوکامپ، آمیگدال، تالاموس، هسته‌های عمق مغز جلویی و بسیاری از نواحی قشر مخ باعث کاهش مراکز صرعی می‌شود. از طرفی GABA دارای دو گیرنده GABA- A و GABA- B می‌باشد. اکسکاربازپین می‌تواند از طریق فعال کردن کمپلکس GABA- A و جایگاه فعال دیگری که در داخل این کمپلکس واقع شده‌اند بر فعالیت مراکز عصبی مؤثر باشد (۱۴,۱۵).

با توجه به نتایج ذکر شده مصرف خوراکی داروی اکسکاربازپین، هیچ‌گونه تغییر معناداری در سطح $p \leq ۰/۰۵$ در غلظت FSH موجود در سرم خون گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل را نشان نمی‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون بر اساس کنترل فیدبک منفی به هیپوتالاموس اجازه می‌دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش ترشح FSH از غده هیپوفیز قدامی شده و از طرفی احتمالاً کاهش تستوسترون طبق کنترل فیدبک منفی با تأثیر روی غده هیپوفیز قدامی ترشح FSH را افزایش می‌دهد تا با اثر بر سلول‌های سرتولی بتواند روند اسپرماتوژنز را افزایش دهد (۸). در تحقیق حاضر با این‌که تستوسترون کاهش پیدا کرد ولی FSH تغییری نیافت در نتیجه می‌توان گفت که GnRH بر سلول‌های مولد FSH تأثیری نداشته است.

مصرف مقادیر حداقل و میانگین اکسکاربازپین در افراد مذکر مبتلا به صرع تغییر معناداری در میزان تستوسترون مترشحه از سلول‌های لیدیگ به همراه نداشت. نتایج به‌دست آمده دلالت بر آن دارند که مصرف میزان دوزهای ذکر شده دارو می‌تواند در سیستم آندوکرینولوژیک تولید مثل در افراد مذکر بی‌تأثیر باشد و خطرات احتمالی را در این مسیر کاهش دهد. بنابراین با استناد به نتایج حاصله می‌توان بیان داشت که در تحقیق حاضر مقادیر مصرفی حداقل و میانگین اکسکاربازپین تأثیری در میزان هورمون‌های جنسی نر به‌همراه نداشت. تأثیر مقدار ۶۰۰ mg/kg/day اکسکاربازپین نیز نتیجه قابل توجهی را نشان داد. اما کاهش معناداری در میزان هورمون تستوسترون مشاهده شد که احتمالاً ناشی از بروز تغییرات متابولیکی در سلول‌های بینابینی بافت بیضه می‌باشد.

مطالعات جورد در سال ۲۰۰۰ نشان می‌دهد که متعاقب کاهش کلسیم سرم، افزایش هورمون پاراتیروئید، منجر به افزایش فشار خون می‌گردد؛ پس می‌توان گفت که اکسکاربازپین با کاهش دادن کلسیم سلولی موجب افزایش فشار خون می‌گردد؛ لذا باید در بیمارانی که سابقه فشار خون بالا دارند در مصرف این دارو دقت داشت (۱۶). با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان نتیجه گرفت که مصرف داروی اکسکاربازپین از طریق کاهش کلسیم سلولی و همچنین کاهش تستوسترون بر روند اسپرماتوژنز تأثیر منفی دارد و تعداد اسپرم‌ها را کاهش می‌دهد.

کوماندز نیز در سال ۲۰۰۶ در مطالعه و بررسی بیمارانی که در مدت یک سال به‌وسیله کاربامازپین یا اکسکاربازپین معالجه شده بودند، بیان داشت که تراکم استخوان در هر دو گروه نسبت به گروه‌های کنترل کاهش یافت (۱۷). با توجه به مطالب بالا و کاهش تستوسترون در پژوهش حاضر می‌توان بیان داشت که اکسکاربازپین با کاهش تستوسترون موجب کاهش تراکم استخوان و در

نتیجه عارضه پوکی استخوان گردد.

با توجه به نتایج به‌دست آمده چنین نتیجه‌گیری می‌شود که مقادیر مصرفی حداقل و میانگین اکسکاربازپین تأثیر سوئی در وقایع هورمونی سیستم تولید مثلی جنس نر به همراه نداشته و با در نظر گرفتن تأثیرات متابولیکی دیگر آن‌ها می‌توان آن‌ها را در مدت زمان کوتاه مورد استفاده قرار داد، ولی کاربرد مقدار ۶۰۰ mg/day اکسکاربازپین حتی در مدت زمان کوتاه بر سیستم هورمونی تولید مثل تأثیر منفی می‌گذارد که در نهایت بر سیستم تولید مثلی مؤثر بوده و احتمال بروز عدم باروری را به دنبال داشته باشد. از سوی دیگر، کاهش شدید در میزان هورمون تستوسترون می‌تواند موجب از دست دادن صفات ثانویه جنسی شده و به این ترتیب از نقطه‌نظر روان‌شناسی فیزیولوژیک نیز مؤثر واقع شود. مصرف طولانی مدت این مقدار اکسکاربازپین می‌تواند خطرناک بوده و احتمالاً به تخریب کامل بافت بیضه منجر شود زیرا در صورت تأثیر بر سلول‌های بینابینی به‌طور کلی دودمان سلول‌های اسپرماتوژنیک تخریب شده و شخص عقیم خواهد شد. بنابراین در مصرف مقدار ۶۰۰ mg/day اکسکاربازپین می‌بایست دقت کافی داشته و در صورت لزوم مدت زمان مصرف را به حداقل کاهش داد. با توجه به محدودیت تحقیق در دامنه انسانی، می‌بایست مطالعه تجربی تأثیر داروی اکسکاربازپین بر محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد در موش نر انجام پذیرد. مطالعه تجربی تأثیر داروی اکسکاربازپین بر روی رفتارهای جنسی در موش نر و مطالعه تجربی تأثیر داروی اکسکاربازپین بر محور هیپوتالاموس– هیپوفیز – گناد در موش ماده توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه همکارانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Jahangiri B, Monajemi A, NaderiFar M, Basic and Clinical Pharmacology . Tehran: Tabib Publishing , 2001 . Persian
2. Connop BP, Boegman RJ, Beninger RJ, Jhamandas K. Malonate-induced degeneration of basal forebrain cholinergic neurons: attenuation by lamotrigine, MK-801, and 7-nitroindazole. J Neurochem. 1997;68(3):1191-9.
3. Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002
4. Selvage DJ, Rivier C. Importance of the paraventricular nucleus of the hypothalamus as a component of a neural pathway between the brain and the testes that modulates testosterone secretion independently of the pituitary. Endocrinology. 2003;144(2):594-8.
5. GradWohl, R. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis. 8th ed. St. Louis: Mosby;1980
6. Guyton A C, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000.
7. Veldhuis J.D. Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis, in fertility in the male 3rd ed. St. Louis : mosby-year book: P. 23-58.
8. Willems E, Knigge U, Jorgensen H, Kjaer A, Warberg J. Effect of selective blockade of catecholaminergic alpha and beta receptors on histamine-induced release of corticotropin and prolactin. Neuroendocrinology. 1999;69(5):309-15.
9. Wilson J, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. 8 th ed. Philadephia: W. B. Saunders; 1992
10. Cheng CY, Mruk DD. Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. Physiol Rev. 2002;82(4):825-74.
11. Ganong WF. Review of medical physiology.21 th ed. New York: McGraw Hill; 2005
12. Boron WF, Boulpaep E L. Mammalian Physiology Organization of the Endocrine Sysyem. Medical Physiology. 2004 .p. 345-400.

13. Leonhardt S, Shahab M, Luft H, Wuttke W, Jarry H. Reduction of luteinzing hormone secretion induced by long-term feed restriction in male rats is associated with increased expression of GABA-synthesizing enzymes without alterations of GnRH gene expression. J Neuroendocrinol. 1999;11(8):613-9.
14. Neligan A, Renganathan R, Sweeney BJ. Management of epilepsy in the community. Ir Med J. 2006;99(2):52-4.
15. Schuchmann M, Schulze-Bergkamen H, Fleischer B, Schattenberg JM, Siebler J, Weinmann A, et al. Histone deacetylase inhibition by valproic acid down-regulates c-FLIP/CASH and sensitizes hepatoma cells towards CD95- and TRAIL receptor-mediated apoptosis and chemotherapy. Oncol Rep. 2006;15(1):227-30.
16. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonaa KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. Hypertension. 2000;35(5):1154-9.
17. Kumandas S, Koklu E, Gümüs H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, et al. Effect of carbamezapine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19(4):529-34.