مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۸، شماره۱۰، بهمن۱۳۹۲(شماره پی در پی۸۲)

تأثیر داروی زونیسامید بر میزان هورمون‌های جنسی و تغییرات بافتی بیضه در موش صحرایی نر بالغ

مدینه ملاکی*، مهرداد شریعتی، لیلی سپهر آرا
گروه بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی،واحد کازرون، کازرون، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۲/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۵/۵

چکیده

زمینه و هدف: زونیسامید یک مهارکنندهٔ نوروترانسمیتر گلوتامات و میانجی گرهای گابا بوده و باعث افزایش سطح کلی سروتونین می‌شود. با توجه به اهمیت این دارو در بیماری‌های عصبی، اثرات جانبی آن بر محورهای آندوکرینی اهمیت فراوانی دارد. هدف این مطالعه تعیین تأثیر داروی زونیسامید بر محور هیپوفیز-گنادو روندااسپرماتوژنز بود.

روش بررسی: این مطالعه تجربی بر روی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در پنج گروه ۱۰ تایی انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی دریافت نکردند. گروه شاهد روزانه ۱ سی‌سی آب مقطر به عنوان حلال دارو و گروه‌های تجربی ۵۰، ۱۰۰ و۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از داروی زونیسا مید را به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی دریافت کردند. از تمام گروه‌ها، در روز بیست و نهم خون‌گیری به عمل آمد و مقاطع بافتی تهیه شد. غلظت سرمی‌هورمون‌ها با روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شدند. آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از زونیسامید باعث کاهش میزان تستوسترون، دی هیدروتستوسترون و افزایش غلظت LH و در ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث افزایش غلظت FSH شد($p<۰/۰۵$).

نتیجه گیری: دوزهای بالای زونیسامید باعث کاهش غلظت سرمی‌تستوسترون و دی هیدروتستوسترون، تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک و افزایش سطوح سرمیLH و FSH می‌شود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد که احتمالاً باعث کاهش عملکرد فعالیت تولید مثلی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: زونیسامید، تولید مثل، موش صحرایی

***نویسنده مسئول**: **مدینه ملاکی**، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی،واحد کازرون، گروه بیولوژی

E-mail: m.sc_p@ymail.com

مقدمه

صرع یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که در نتیجه جریانات عصبی خود به خودی و به واسطه حملات ثانویه برگشت‌پذیر در جهت تخلیه الکتریکی بیش از حد و غیر نرمال در بافت مغز به وجود می‌آید(۱). مشخص شده بین صرع و اختلالات جنسی(نبود ارگاسم، اختلال در نعوظ و انزال) ارتباط وجود دارد. این اختلالات مرتبط با بیماری صرع می‌توانند مستقیماً با حمله‌های ناگهانی صرع در ارتباط باشند یا به صورت غیرمستقیم باعث بروز حمله‌های صرعی گردند. بسیاری از مردان مبتلابه صرع باپایین آمدن میل جنسی آنها، به کاهش فعالیت جنسی ومهار تحریک جنسی دچار می‌شوند(۲و۳). به علاوه متابولیسم تستوسترون و اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها در بیماران صرعی با توجه به فیزیولوژی صرع در مغز ممکن است به دلیل استفاده از داروهای ضد صرع باشد(۴). زونیسامید به عنوان یک داروی ضد صرعی کمکی و پشتیبان باعث مهار ترشح نوروترانسمیتر گلوتامات و میانجی گرهای گابا و همچنین تحریک گیرنده‌های سروتونرژیک شده که مکانیسم عمل آن از طریق بلوکه کردن کانال‌های سدیمی و کلسیمی(نوع تی) وابسته به ولتاژ و همچنین هدف‌های مربوط به گابا از طریق میانجی گرهای گابا می‌باشد(۶ و۵). زونیسامید در درمان تشنج‌های پارشیال و ژنرالیزه تونیک - کلونیک مؤثر بوده(۷) و از عوارض جانبی دارو می‌توان به خواب آلودگی، کاهش اشتها، سرگیجه، تهوع و پریشانی اشاره کرد(۴).

مطالعات قبلی نشان داده که درمان مادران باردار و مبتلا به صرع با داروی زونیسامید با توجه به کم بودن اثر سوء این دارو نسبت به داروهای ضد صرعی دیگر در سه ماهه اول و آخر موجب تراتوژنی (مانند نبودن سر و ایجاد سوراخ دهلیزی) می‌شود(۸). این دارو با دارابودن مکانیسم عملی مشابه سدیم والپروات باعث جلوگیری از فعالیت‌های صرع‌زایی و پاسخ‌های نورونی به افسردگی می‌شود و در جهت جلوگیری از تشنجات اَبسنس و میوکلونیک و هم‌چنین برای درمان دیسکنزیای وابسته به درمان آنتی‌سایکوتیک مؤثر می‌باشد(۱۰ و ۹). از طریق مکانیسم غیر دوپامینرژیکی دارای اثر ضد ترموری می‌باشد و در طی مطالعاتی نشان داده‌اند که داروی زونیسامید توانایی آنتی‌اکسیدانی را در هیپوکامپوس موش‌های تشنجی افزایش می‌دهد و به عنوان محافظ نورونی بر علیه رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند(۱۲و۱۱). مصرف روزانه ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم زونیسامید سبب درمان نوزادان موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوکسی اسکمیای مغزی می‌شود و نکروز نورونی را در ۵ ناحیه هیپوکامپ کاهش می‌دهد(۱۳).

طبق یافته‌های جدید، زونیسامید در طی ۱۹ روز باعث توقف و کنترل کامل اسپاسم نوزادی و هم چنین ناپدیدشدن هیپساریتمیا و در نهایت درمان این بیماری می‌شود(۱۴). تأثیر مثبت این دارو در بیماران پارکینسونی از طریق سنتز دوپامین در دوز کمتر از

۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مهار مونوآمین اکسیداز باعث اصلاح حملات صرعی و نشانه‌های پارکینسونی می‌شود(۱۵). از طرفی در بیماران صرعی با درمان مزمن زونیسامید، بدون ایجاد سمزایی در کبد آنزیم‌های کبدی به میزان ۴-۲ درصد افزایش یافته است(۱۶). بررسی انجام شده بر بیماران صرعی که با زونیسامید درمان شده نشان می‌دهد که این دارو باعث ایجاد اختلالات آندوکرینی مانند ژینکوماستیا (اختلال در تستوسترون) می‌شود(۱۷).با توجه به اینکه یکی از شرایط بهبود بیماران صرعی استفاده از داروی زونیسامید می‌باشد و بخش زیادی از بیماران مرد در سنین باروری مبتلا به بیماری صرع از این دارو استفاده می‌کنند و از طرف دیگر گزارش‌های جامعی در خصوص تأثیر مصرف این دارو بر فرآیند تولید مثلی جنس نر و بافت بیضه انجام نشده است، به همین دلیل در این پژوهش تأثیر داروی زونیسامید بر هورمون‌های جنسی و تغییرات بافت بیضه بررسی شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۱ در محیط آزمایشگاه انجام شد و از ۵۰ سرموش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰ تا ۲۴۰ گرم استفاده گردید. در تمامی مراحل این پژوهش اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس قانون مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی از کمیته اخلاق کار پژوهش در دانشگاه آزاد اسلامی کازرون اخذ و رعایت گردید. کلیه حیوانات در شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در محیطی با دمای ۲±۲۰ درجه سلیسیوس قرار گرفتند و به آب و غذا به مقدار کافی دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی در قفس‌های پلی کربناتی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. بر روی حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیر دارویی صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حلال دارو یعنی ۱ سی‌سی آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کردند. به گروه‌های تجربی روزانه یک وعده داروی زونیسامید با مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر گیلو گرم وزن بدن(۱۸) به مدت ۲۸ روز به وسیله سرنگ خوراک دهنده فیدر خورانده شد. بعد از گذشت بیست و هشت روز، حیوانات را پس از توزین، با اتر بی‌هوش کرده و از قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضد انعقاد بود، جمع آوری شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید تا سرم از لخته جدا شود. سپس نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سلسیوس برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون و دی هیدروتستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی با استفاده از روش رادیو ایمونواسی (RIA) و با استفاده از دستگاه کنترون انجام گرفت. کیت‌های هورمون‌های مورد استفاده شامل محلول‌های

استاندارد ید رادیواکتیو، آنتی بادی و بافرشستشو بود که از شرکت کاوشیار وابسته به سازمان انرژی اتمی‌خریداری شد. پس از بازکردن شکم حیوانات، هر دو بیضه از تمام گروه‌ها خارج و توزین شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی با رنگ‌های هماتوکسیلین ـ ائوزین، به کمک لام مدرج مخصوص اندازه‌گیری (گراتیکول)، تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز بین گروه‌های تجربی و کنترل در مطالعات بافتی به وسیله میکروسکوپ نوری تعیین گردید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیزواریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده نشان داد، غلظت‌های سرمی هورمون تستوسترون و دی هیدروتستوسترون در روز ۲۹ دارای کاهش معنی‌داری در گروه‌های دریافت کننده دارو به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل شد($p<۰/۰۰۱$). غلظت سرمی هورمون LH و FSH در روز بیست و نهم، افزایش معنی‌داری در گروه‌های دریافت کننده دارو برای LH به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و برای FSH به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل را نشان داد($p<۰/۰۵$)(جدول ۱).

بررسی بافت‌شناسی بیضه نشان داد که در گروه‌های دریافت کننده دارو به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش نسبی تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید و لایدیگ نسبت به گروه کنترل و شاهد مشاهده گردید($p<۰/۰۵$).

تعداد سلول‌های سرتولی در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از دوره زمانی ۲۸ روزه، تفاوت معنی‌داری نشان نداد($p<۰/۰۵$). هم‌چنین بین گروه شاهد و کنترل نیز هیچ تغییر معنی‌داری در پارامترهای مذکور وجود نداشت($p<۰/۰۵$)(جدول ۲ و تصاویر ۳ـ۱).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون‌های تستوسترون، دی هیدروتستوسترون، FSH و LH بعد از تجویزخوراکی داروی زونیسامید در گروه‌های مورد مطالعه

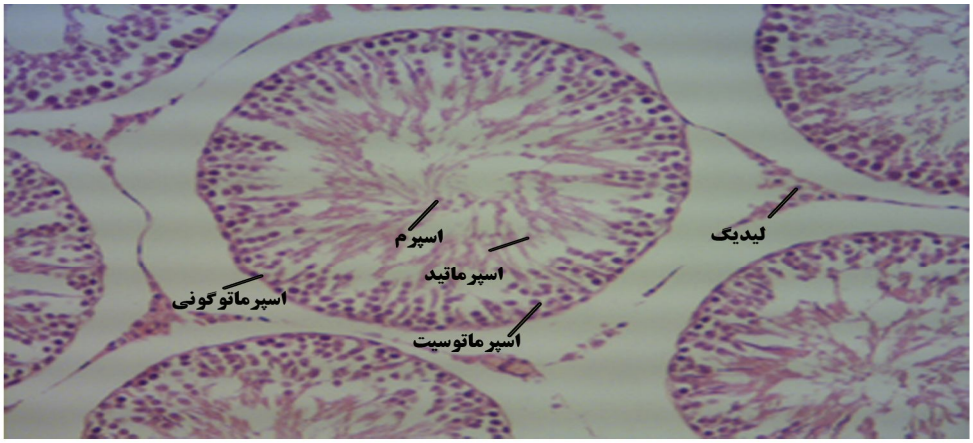
متغیر / گروه	تستوسترون (نانو مول بر لیتر)	دی هیدروتستوسترون (نانوگرم بر دسی لیتر)	FSH (واحد بین المللی بر لیتر)	LH (واحد بین المللی بر لیتر)
کنترل	۵/۰ ± ۰/۰۵	۴۶/۸ ± ۰/۵۸	۰/۶۴ ± ۰/۱۵	۰/۳۷ ± ۰/۰۸
شاهد (میزان حلال)	۴/۹ ± ۰/۱۱	۴۵/۷ ± ۰/۹	۰/۶۴ ± ۰/۱۴	۰/۴۰ ± ۰/۰۹
تجربی ۱	۴/۸ ± ۰/۱۱	۴۴/۴ ± ۰/۹۲	۰/۶۶ ± ۰/۰۱۸	۰/۳۹ ± ۰/۰۷
تجربی ۲	۴/۵ ± ۰/۱۳*	۴۱/۵ ± ۰/۷*	۰/۶۴ ± ۰/۱۷	۰/۴۳ ± ۰/۰۸*
تجربی ۳	۳/۶ ± ۰/۱۶*	۳۲/۶۲ ± ۱/۲*	۰/۷۰ ± ۰/۰۹*	۰/۵۴ ± ۰/۱*

* اختلاف معنی‌داربا گروه‌های کنترل و شاهد($p<۰/۰۵$)

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد سلول‌های دودمان اسپرم، سرتولی و لیدیگ در یک لوله سمی نیفر بعد از تجویز خوراکی داروی زونیسامید در گروه‌های مورد مطالعه

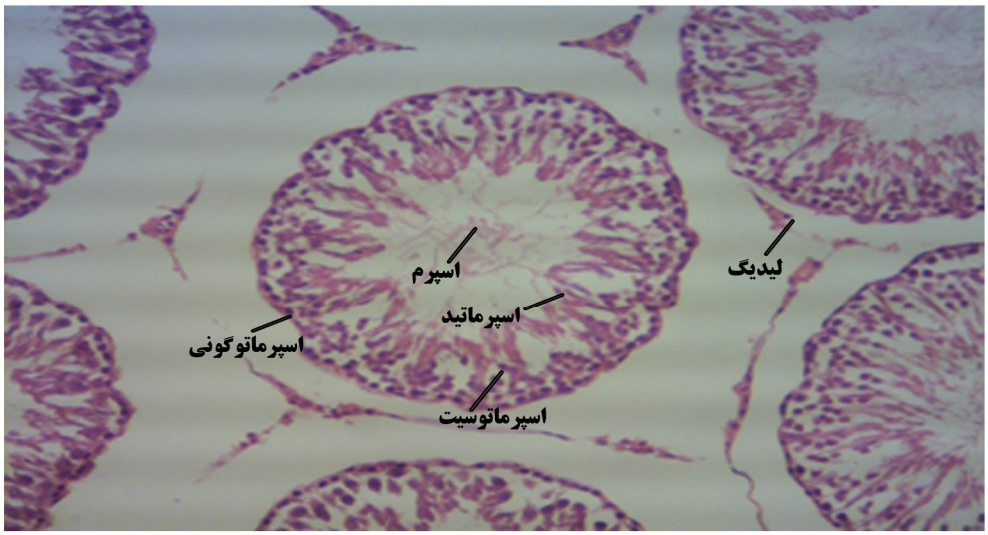
متغیر / گروه	تعداد سلولهای اسپرماتوگونی	تعداد سلولهای اسپرماتویست	تعداد سلولهای اسپرماتید	تعداد سلولهای سرتولی	تعداد سلولهای لیدیگ
کنترل	۸۸/۸ ±۳/۳۶	۱۰۲/۴ ±۴/۵۰	۲۰۴/۴±۴/۵۱	۲۷/۲ ±۲/۹۶	۱۳/۹± /۹۵
شاهد	۸۶/۴± ۳/۳۳	۱۰۰/۸± ۳/۹۴	۲۰۰± ۳/۷۷	۲۶/۸ ±۲/۳۸	۱۲/۳ ±۰/۴۷
تجربی ۱	۸۰± ۳/۲۶	۹۷ ± ۳/۹۸	۱۹۰± ۴/۵۹	۲۴±۲/۶۱	۱۱/۳±۰/۵۹
تجربی ۲	۷۸ ± ۳/۴۶	۹۱/۵ ± ۳/۶۵	۱۸۱/۵ ± ۴/۷۷*	۲۳/۵ ± ۲/۸۷	۱۰/۶±۰/۷۳*
تجربی ۳	۶۶/۸±۲/۲۳*	۸۲/۸± ۳/۴۷*	۱۷۸/۸±۵/۲۳*	۲۱/۲±۲/۳۸	۱۰/۳±۰/۶۶*

* اختلاف معنی‌دار با گروه‌های کنترل و شاهد($p<۰/۰۵$)



تصویر ۱: فتو میکروگراف بافت بیضه در گروه کنترل(رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، میکروسکوپ نوری، بزرگنمایی X ۴۰)

تصویر ۲: **فتو میکروگراف بافت بیضه در گروه تجربی ۲ با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو(رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، میکروسکوپ نوری، بزرگنمایی X ۴۰)**



تصویر ۳: فتو میکروگراف بافت بیضه در گروه تجربی ۳ با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم(رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، میکروسکوپ نوری، بزرگنمایی x ۴۰)

بحث

حمله‌های تشنجی، محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ گناد، قشر مغز، آمیگدال و هیپوکامپ را دچار تغییر می‌کند، به طوری که در بیماران صرعی ناحیه مغزی تخلیه شده در هیپوتالاموس ممکن است تحریک یا مهار شود. آزادسازی محرک‌ها و مهارکننده‌های نوروترانسمیترهایی مانند گاما ـ آمینو بوتیریک اسید (گابا) و گلوتامات در طول حمله های تشنجی یا بعد از این حمله ها ممکن است بر آزادسازی هورمون‌های هیپوفیزی و هیپوتالاموسی تأثیرگذار باشند(۱۹).

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر داروی زونیسامید بر میزان هورمون‌های جنسی(هورمون‌های گنادوتروپ، تستوسترون و دی هیدروتستوسترون) و تغییرات بافتی بیضه در موش صحرایی نر بالغ می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی داروی زونیسامید سبب کاهش معنی‌داری در میزان هورمون‌های تستوسترون و دی هیدروتستوسترون و هم‌چنین افزایش معنی داری در میزان LH,FSH می‌شود و بررسی‌های بافتی بیضه‌ها نیز حاکی از کاهش مشخصی در زنجیره سلولی اسپرم ساز می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که زونیسامید با عث افزایش آزادسازی سروتونین و به دنبال آن کورتیزول می‌شود(۲۱و۲۰). افزایش این نوروترانسمیتر همراه با هورمون کورتیزول از طریق افزایش آنزیم ۱۱ـ بتاهیدروکسی استروئید باعث مهار فعالیت آنزیم ۱۷ـ هیدروکسیلاز و ۲۰ـ ۱۷ دسمولاز و با تأثیر بر تعداد سلول‌های لیدیگ باعث اختلال در عملکرد مسیر تولید استروئیدهامی‌شود. مهار فعالیت آنزیم‌های مداخله کننده در مسیر تولید استروئیدهای بافت بیضه باعث کاهش تستوسترون و به دنبال آن دی

هیدروتستوسترون می‌شود(۲۳و۲۲). به دنبال افزایش این نوروترانسمیتر به طور غیر مستقیم باعث کاهشACTH[1] می‌شود(۲۴). بنابراین با کاهش ACTH نیز فعالیت سلول‌های بخش قشری غدد فوق کلیوی برای ساخت استروئیدها کاهش می‌یابد و مهم‌ترین مرحله تحریکACTH برای تنظیم ترشح بخش قشری غدد فوق کلیوی یعنی فعال شدن آنزیم پروتئین کیناز A به منظور تبدیل کلسترول به پرگننولون تضعیف می‌گردد. با توجه به کاهش تستوسترون از طریق روند فیدبک منفی، ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی افزایش می‌یابد(۲۵). نتایج این پژوهش در کاهش سطوح تستوسترون و دی هیدروتستوسترون، مطالعه دیگر محققان را در مورد زونیسامید از طریق اثر غیر القاء کنندگی آنزیم‌های کبدی و تأثیر آن بر کاهش متابولیسم هورمون استروژن و افزایش سطح پلاسمایی آن که به مراتب باعث کاهش در میزان تستوسترون و دی هیدروتستوسترون می‌شود را تأیید می‌کند(۲۸ـ۲۶). مطالعات سایر محققان نشان می‌هد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد که تحریک این مسیر به وسیله فاکتور آزاد کنندهٔ کورتیکوتروپین (CRF)[2] ، عملکرد سلول‌های لیدیگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲۹).

تستوسترون عامل مهارکننده فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز می‌باشد که در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد و کاهش این آنزیم میزان دوپامین را افزایش می‌دهد(۳۰). بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون این اثر مهاری بر روی فعالیت این آنزیم کاهش یافته و از غلظت نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید هورمون‌های گنادوتروپ می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش گنادوتروپین ها می‌گردد(۳۱). افزایش هورمون‌های گنادوترپ(LH,FSH) در این تحقیق، نتایج حاصل از مطالعه دیگر محققان در باره تاثیر داروی زونیسامید در زنان مصرف کننده قرص‌های ضد بارداری در ارتباط با کاهش اثر ضد بارداری همراه با افزایش در سطوح پلاسمایی هورمون‌های گنادوتروپ را تائید می‌کند(۳۲). مطالعات قبلی نشان داده اند که هورمون تستوسترون به طور مستقیم بر سلول‌های سرتولی تأثیر می‌گذارد. سلول سرتولی با ترشح مایع لوله‌ای به تغذیه سلول‌های جنسی در حال تقسیم کمک می‌کند. همچنین پروتئین‌های متعددی مانند فاکتور رشد، ترانسفرین و پپتیدهای فعال زیستی از قبیل پروداینورفین و مواد مغذی را ترشح می‌کند که هر کدام از این‌ها در تقسیم سلول‌های جنسی نقش ویژه ای دارند. هورمون تستوسترون نقش دیگری هم دارد و آن اثر مستقیم بر سلول‌های جنسی در حال تقسیم است (۳۴و۳۳). با توجه به نقش هورمون تستوسترون در روند اسپرماتوژنز و همچنین محل تولید آن در سلول‌های لیدیگ واضح است که با کاهش تعداد سلول‌های لیدیگ بر اثر افزایش استروژن در تیمار با زونیسامید، احتمالاً باعث کاهش هورمون تستوسترون شده و به دنبال آن تعداد سلول‌های جنسی و تراکم اسپرم‌ها نیز کاهش می‌یابد(۳۵ و ۲۸).

1- Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)
2- Corticotropin Releasing Factor(CRF)

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی زونیسامید، کاهش روند استروئیدسازی در بافت بیضه می‌باشد. زونیسامید باعث کاهش غلظت سرمی‌هورمون‌های تستوسترون و دی هیدروتستوسترون و افزایشLH,FSH و اختلال در فعالیت تولید مثلی می‌شود که این امراحتمالاً ناشی از افزایش آزادسازی سروتونین و مهار میانجی گرهای گابا می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود، مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون‌های جنسی با احتیاط صورت گیرد. هم‌چنین مصرف هم‌زمان زونیسامید با داروهای فعال کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن در این بیماران پیشنهاد می‌شود، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مسئولان و کارکنان محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، دانشکده علوم پایه و آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز که به نحوی در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

REFERENCES

1. Arom J. Zonisamide: Clinical efficacy and safety in refractory partial epilepsy. Naresuan University Journal 2006; 14(1):23-33.
2. Calabroo RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. Expert Review of Neurotherapeutics 2011; 11(6): 887-95.
3.Mohammadreza N, Mahmood M, Amirhossin O, Alipasha M, Ala E. Sexual dysfunction in epileptic men. Urology Journal 2007; 4(2): 111-17.
4.Harden CL. Treatment of sexual disorders in people with epilepsy. Epilepsy Behav 2002; 3(5): 38-41.
5. Katzung & Trevor' S. Pharmacology: & board review examination. 8thed. Translators Mohammad Mehdi Ghyretian. Tehran: Mehrnaz Rezvanfard; 1387; 210-11.
6.Angus AW, James W. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. Neuropsychiatr Dis Treat 2006; 2(3): 269-80.
7.Yoshinobu M, Masayuki I, Masanao S. Zonisamide: Pharmacology and clinical efficacy in epilepsy. CNS Drug Reviews 1998; 4(4): 341-60.
8.Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. Epilepsia 1996; 37(12): 1242-4.
9.Iloe L. Zonisamide: Chemistry, mechanism of action and pharmacokinetics. Seizure 2004; 13: 55-9.
on tardive dyskinesia: A preliminary open - label trial. J neurol Sci 2012; 315(1-2):137-40.
11. Hideto M, Kiwa H,Yoshinori K, Tomoyoshi K. Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. January 2008; 14(1):33-6.
12. Yuto U, Taku D, Jun T, Akira N, Keiko N. In vivo evaluation of the effect of zonisamide on the hippocampal redox state during kainic acid-induced seizure status in rats. Neurochemical Research 2005; 30(9):1117-21.
13. Takahiro H, Yoshihisa H, Hiroyuki N, Haruo H. Zonisamide reduces hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats irrespective of its anticonvulsive effect. European Journal of Pharmacology 1994; 257(1-2):131-6.
14. Lotze TE, Wilfong AA. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. Neurology 2004; 62(2):296-8.
15. Murata M. Novel therapeutic effects of the anticonvulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. Current Pharmaceutical Design 2004; 10(6):687-693.
16. Syed NA, Zaeem AS. Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure 2006;15(3):156-164.
17. Akio I. Gynaecomastia in association with phenytoin and zonisamide in a patient having a CYP2C subfamily mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:803-804.
18. Komatsu M, Hiramatsu M, Willmore LG. Zonisamide reduces the increase in 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels formed during iron-induced epileptogenesis in the brains of rats.Epilepsia 2000;41(9):1091-4.
19.Martha JM, Georgia DM. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2004; 71(2): 19-24.
20. Kaneko S, Okada M, Hirano T, Kondo T, Otani K, Fukushima Y.Carbamazepine and zonisamide increase extracellular dopamine and serotonin levels in vivo, and carbamazepine does not antagonize adenosine effect in vitro: mechanisms of blockade of seizure spread.Jpn J Psychiatry Neurol 1993;47(2):371-3.
21. Lefebvre H, Contesse V, Delarue G, Feuilloley M, Hery F, Grise P,etal. Serotonin-induced stimulation of cortisol secretion from human adrenocortical tissue is mediated through activation of a serotonin$_4$ receptor subtype. Neuroscience 1992;47(4):999-1007.
22. Fenske M. Role of cortical in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. Journal of Endocrinology;1997(3): 407-414.

23. Hedger MP, Khatab S, Gonzales G, Dekretser DM. Acute and short-term action of serotonin administration on the pituitary-testicular axis in the adult rat. Reprod Fertile Dev 1995; 7:1101-109.
24. Lea RM, Edward MM, Martin G, Danielle M. The serotonin subtype 1Areceptor regulates cortisol secretion in the gulf toadfish,Opsanus beta. General and Comparative Endocrinology 2010;168:377-387.
25. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. 11thed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006;996-1007.
26. Mary LZ. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. Neurology 2006 ;66 (66): 37-45.
27. Barry EG, Pharm D. Assessing and preventing the metabolic side effects of antiepileptic drugs. Adv Stud Nurs 2004; 2(5): 191-198.
28. Abney TO. The potential roles of estrogens in regulating Leydig cell development and function: a review. Physiology and Endocrinology1999;64(9):610-17.
29.Terasawa E. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. Gen Comp Endocrinol 1998;112: 283-95.
30. Remonc DE, Baulu J, Murphy DL, Loriaux DL, Zeigler MG, Laje CR.The effects of testosterone on plasma and platelet monoamine oxidase(MAO)-an plasma dopamine-beta-hydroxylase(DBH) activities in the male rhesus monkey. Psychosom Med 1976;38:315-26.
31. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res 1999;35:67-73.
32. Sue GG, Yuqing D. Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinyi estradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women. Clinical Therapeutics 2004;26(12):2056-2065.
33. Calson BM. Human embryology and developmental biology.3rded. Philadelphia: Elsevier; 2004; 21-22.
34. Michael DG. The central role of sertoli cells in spermatogenesis. Cell & Developmental Biology 1998; 9: 411-416.
35. Barry R, Zirkin and Haolin C. Regulation of leydig cell steroidogenic function during. Biology of Rproduction 2000;63:977-981.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

The Effect of Zonisamide on Sex Hormones Level and Testis Histological Changes in Adult MaleRat

Mallaki M*, Shariati M, Sepehrara L

Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Received: 22 April 2013 Accepted: 27 July 2013

Abstract

Background and aim: Zonisamide is an inhibitor for glutamate neurotransmitter and gamma aminobutiric acid (GABA)-mediators. It also increases the total levels of serotonin. According to the importance of this drug in psychotherapy, its side effects on the endocrine system seem to be very important. This study was aimed to determine the effects of zonisamide on pituitary-gonad axis and spermatogenesis.

Methods: In this experimental study, 50 adult male Wistar rats were divided in five groups of ten. The control group did not receive any medical treatment. The sham group received 1 ml distilled water as a solvent and three experimental groups were treated with 50, 100, 200 mg/ kg of zonisamide orally for 28 days.At the day of 29, blood samples and preparation of tissue section were taken from all groups. Serum concentrations of hormones were measured via Radio Immuno Assay (RIA). Using the SPSS software, the results were analyzed by using one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey tests.

Results: The results showed that 100 and 200(mg/kg.b.w) of zonisamide could reduce the serum level of testosterone and dihydrotestosterone (DHT), while it increased the LH concentration. It should be noted that 200(mg/kg.b.w) of drug also enhanced the FSH level (P<0/001). Also, a considerable decline was observed in spermatogenesis chain at high doses of zonisamide.

Conclusion: This study showed that high doses of zonisamide decrease the serum concentration of testosterone and dihydrotestosterone and the number of spermatogenic cells. It also increased the serum FSH and LH levels. Therefore, it is proposed that zonisamide may decrease the function of reproductive activity.

Key words: Zonisamide, Reproduction, Rat

***Corresponding Author:** Mallaki M, Department of Biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran
Email:m.sc_p@ymail.com