

اثرات داروی توپیرامات بر اووژنز و هورمونهای استرادیول و پروژسترون موش کوچک نژاد NMRI

لیلا آریانا^۱ ID، مینا رضانی^۲ ID*، مینو محمودی^۳ ID^۱ کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران^۲ دانشیار گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران^۳ استادیار گروه زیست شناسی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: مینا رضانی، دانشیار گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ایمیل: M.ramezani@iauctb.ac.ir

DOI: 10.29252/nkjmd-0100210

چکیده

مقدمه: تقریباً ۱٪ جمعیت جهان مبتلا به صرع هستند. توپیرامات یک داروی ضد صرع از نسل جدید است که موارد استفاده وسیعی در درمان اختلالات تشنجی و جلوگیری از میگرن دارد. اما هنوز اثر آن بر روی اووژنز و هورمونهای جنسی مطالعه نشده است، لذا در مطالعه حاضر اثر توپیرامات بر فرآیند اووژنز و هورمونهای جنسی در موش های ماده بالغ نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه ی تجربی پنجاه سر موش ماده بالغ نژاد NMRI به پنج گروه ده تایی تقسیم شدند. گروه کنترل (بدون تزریق)، گروه شم (نرمال سالیین) و گروههای تجربی شامل توپیرامات (bw 25mg/kg (گروه اول)، bw 50mg/kg (گروه دوم) و bw 100 mg/kg (گروه سوم) است. پس از سی روز تزریق به صورت درون صفاقی، حیوانات تشریح شدند. نمونه های خون از قلب گرفته شد و سطح هورمون های استرادیول و پروژسترون سرم با روش الیزا اندازه گیری شد. پس از مطالعات مورفومتری، برش های هفت میکرونی از تخمدان، به وسیله ی میکروتوم تهیه شد و لام ها جهت بررسی بافتی توسط روش هماتوکسیلین-انوزین رنگ آمیزی شدند. داده ها با آنالیز آنوای یک طرفه و آزمون متعاقب توکی مورد سنجش قرار گرفت. سطح معناداری ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته ها: افزایش معنا داری در تعداد فولیکول های اولیه، کاهش معناداری در شاخص هایی مانند: تعداد فولیکول های ثانویه، فولیکول های گراف و جسم زرد نشان داده شد ($p < 0/05$). همچنین میزان هورمون های استرادیول و پروژسترون ($p < 0/05$) در تمامی گروه های تجربی در مقایسه با گروه کنترل و شم ($p < 0/05$) کاهش یافت. ولی تغییر در قطر تخمدان معنادار نبود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که داروی توپیرامات بر روی سیستم تولید مثلی جنس ماده اثرات مخربی داشته است و باعث کاهش فرآیند اووژنز می شود.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۸

واژگان کلیدی:

توپیرامات
تخمدان
استرادیول
پروژسترون
موش

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی محفوظ است.

مقدمه

بر تر شح گنادو ترو پین های هیپوفیز و در نتیجه بر عملکرد و ساختار تخمدان اثر بگذارند [۴].

با تاثیر تجویز پیش زایشی دزهای درمانی توپیرامات بر روی استخوانی شدن دنده ها و مهره ها در جنین موش صحرایی در یافتند که تاخیر عمده در استخوانی شدن دنده ها و مهره ها در جنین های استفاده کننده از توپیرامات وجود دارد و به نوعی یک رابطه مستقیم بین وزن جنین و تعداد مراکز با مهره استخوانی شده کامل دیده شد [۵].

با بررسی اثر سمی توپیرامات (توپامکس) با دوز یکسان در دو بازه زمانی بر روی اندام تناسلی موش های ماده و جنین های حاصل از آنها، مشاهده شد که در معرض قرار گرفتن به مدت چهار هفته، اثرات زیادی بر باروری نداشت. ولی قرار گرفتن در معرض توپیرامات برای دوازده

صرع یکی از شایع ترین اختلالات نورولوژیکی است و تقریباً ۸۰ درصد از ۵۰ میلیون نفر جمعیت مبتلا به صرع در دنیا در کشور های در حال توسعه قرار دارند [۱]. یکی از داروهای جدیدی که در سال های اخیر در درمان موارد متعددی از انواع صرع مقاوم، حملات میگرن و درمان اختلالات عصبی و افسردگی به کار گرفته شده است، توپیرامات است. جذب توپیرامات به خوبی و با سرعت انجام می شود و حداکثر غلظت سرمی آن تقریباً ۲ تا ۴ ساعت پس از استفاده ایجاد می گردد. نیمه عمر دارو طولانی و حدود ۱۹ تا ۲۵ ساعت است و در تمامی بافت ها از جمله مغز توزیع می گردد [۲].

تخمدان عضوی است که در طی چرخه تولیدمثل دچار تغییرات ساختاری و عملکرد های زیادی می شود [۳]. برخی از مواد می توانند

تزریق، موش ها وزن شدند. سپس با کلروفورم بیهوش شده و با وارد کردن سرنگ انسولین به قفسه سینه و قلب عمل خونگیری انجام شد. سرم خون جدا شده و سطح هورمون های استرادیول و پروژسترون سرم با روش الایزا اندازه گیری شد. پس از تشریح، تخمدان حیوانات به دقت از بدن خارج شده، شستشو با سرم فیزیولوژی انجام شد و نمونه ها پس از اندازه گیری در فرمالین ۱۰٪ برای ثبوت قرار گرفت. مراحل آبیگری، قالب گیری و برش گیری (۷ میکرونی) انجام شد. نمونه ها توسط رنگ ائوزین و همتوکسیلین رنگ آمیزی شده و لام ها با میکروسکوپ نوری بررسی شدند و هر نمونه تجربی با نمونه کنترل مقایسه گردید. در بررسی های میکروسکوپی، تغییرات بافتی تخمدان بررسی شد و تعداد فولیکول ها و اجسام زرد مطالعه شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز آماری آنووا یک طرفه و دوطرفه و پس آزمون Dunken با استفاده از نرم افزار SPSS جهت تعیین اختلاف بین گروه های مورد بررسی استفاده شد. سطح $P < 0/05$ سطح معنی دار بودن اختلافات در بین گروه های مورد بررسی در نظر گرفته شد.

یافته ها

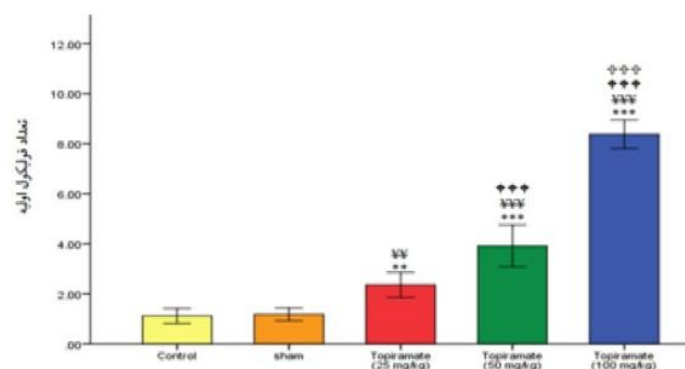
وزن موش های سوری قبل از تزریقات و نیز بعد از تزریقات به وسیله ی ترازوی دیجیتالی اندازه گیری شد که اختلاف معناداری بین گروه ها مشاهده نشد.

بررسی داده های حاصل از شمارش تعداد فولیکول اولیه در گروه های کنترل، شم و گروه های دریافت کننده داروی توپیرامات در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg نشان از افزایش تعداد فولیکول های اولیه در گروه های تجربی نسبت به کنترل داشت.

هفته منجر به کاهش درصد بارداری ها و لانه گزینی شد. موش هایی که تحت تیمار ۱۲ هفته ای قرار گرفته بودند افزایش وزن تخمدان ها و کاهش شمار جنین های زنده مانده را نشان دادند. این نتایج نشان می دهند که قرار گرفتن در معرض توپامکس در مدت زمان طولانی تاثیرات منفی بر سیستم های تناسلی و باروری می گذارد [۶]. با توجه به پیشینه اخیر، هدف از این مطالعه بررسی اثر توپیرامات بر روی دستگاه تناسلی جنس ماده می باشد.

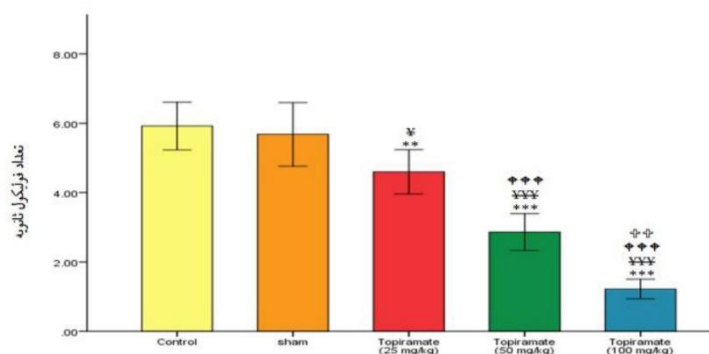
روش کار

در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش سوری ماده بالغ نژاد NMRI، با میانگین وزنی ۲۵ گرم که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند، استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی کنترل شده و در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد واحد همدان با تناوب روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵۰ تا ۵۵ درصد با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس های مخصوص نگه داری شدند. غذا (خوراک آماده موش، تهیه شده از کارخانه ی دام پارس) به صورت نامحدود در دسترس حیوانات قرار می گرفت. موش های ماده ی بالغ نژاد NMRI به طور تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند شامل: گروه کنترل که طی دوره آزمایش هیچ ماده ی تزریقی دریافت نمی کردند. گروه شم: دریافت کننده نرمال سالین. گروه دُز پایین: دریافت کننده داروی توپیرامات با غلظت 25 mg/kg به مدت ۳۰ روز. گروه دُز متوسط: دریافت کننده داروی توپیرامات با غلظت 50 mg/kg به مدت ۳۰ روز. گروه دُز بالا: دریافت کننده داروی توپیرامات با غلظت 100 mg/kg به مدت ۳۰ روز. تزریقات به صورت درون صفاقی و توسط سرنگ انسولین هر روز در ساعت ۱۰ صبح و به صورت یک بار در طرف چپ و یک بار در طرف راست بدن انجام شد. قبل و پس از آخرین روز

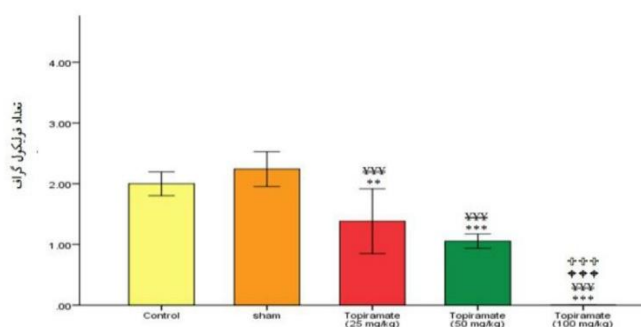


تصویر ۱: تعداد فولیکول اولیه در گروه های مورد بررسی. * بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیانگر معناداری نسبت به گروه شم ‡ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg § بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg ¶ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده داروی توپیرامات ۱۰۰ mg/kg. (****: $P < 0.001$) (**: $P < 0.01$) (†††: $P < 0.001$) (††: $P < 0.01$) (†: $P < 0.001$) (‡: $P < 0.001$) (¶: $P < 0.001$)

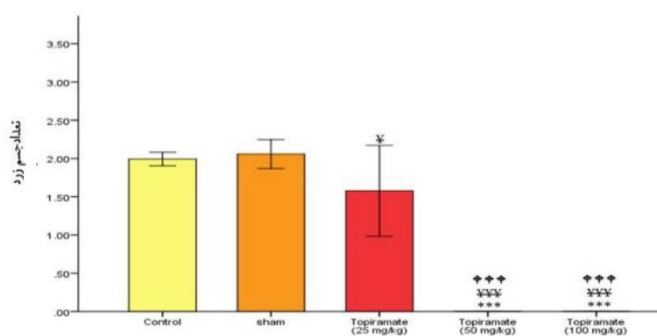
بررسی داده های حاصل از شمارش تعداد فولیکول ثانویه در گروه های کنترل، شم و گروه های دریافت کننده داروی توپیرامات در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg، نشان از کاهش تعداد فولیکول های ثانویه در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل داشت.



تصویر ۲: تعداد فولیکول ثانویه در گروه‌های مورد بررسی. * بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان‌گر معناداری نسبت به گروه شام ‡ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg § بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg ¶ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۱۰۰ mg/kg. نشان از کاهش تعداد فولیکول گراف در گروه‌های تجربی نسبت به کنترل بود.

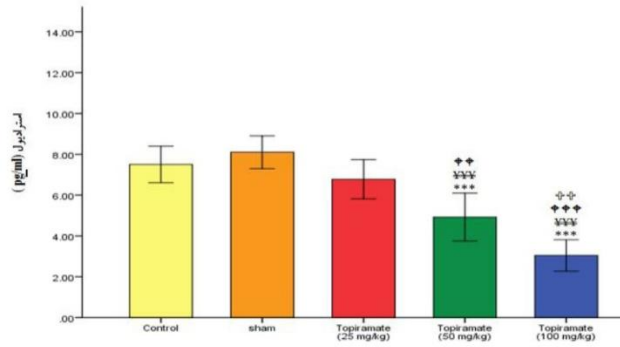


تصویر ۳: تعداد فولیکول گراف در گروه‌های مورد بررسی. * بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان‌گر معناداری نسبت به گروه شام ‡ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg § بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg ¶ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۱۰۰ mg/kg. نشان از کاهش جسم زرد در گروه‌های تجربی نسبت به کنترل داشت.

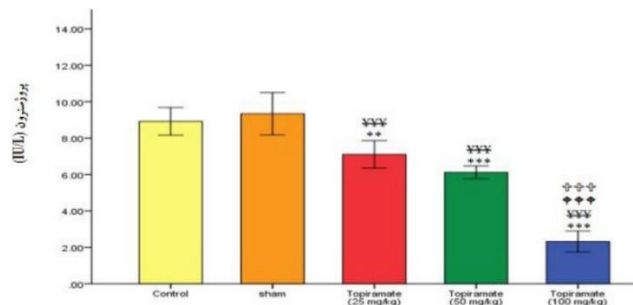


تصویر ۴: تعداد اجسام زرد در گروه‌های مورد بررسی. * بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان‌گر معناداری نسبت به گروه شام ‡ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg § بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg ¶ بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۱۰۰ mg/kg. نشان از کاهش این هورمون در گروه‌های فوق نسبت به کنترل داشت.

بررسی داده‌های حاصل از سنجش میزان هورمون استرادیول خون در گروه‌های کنترل، شام و گروه‌های دریافت‌کننده داروی توپیرامات در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg. نشان از کاهش این هورمون در گروه‌های فوق نسبت به کنترل داشت.

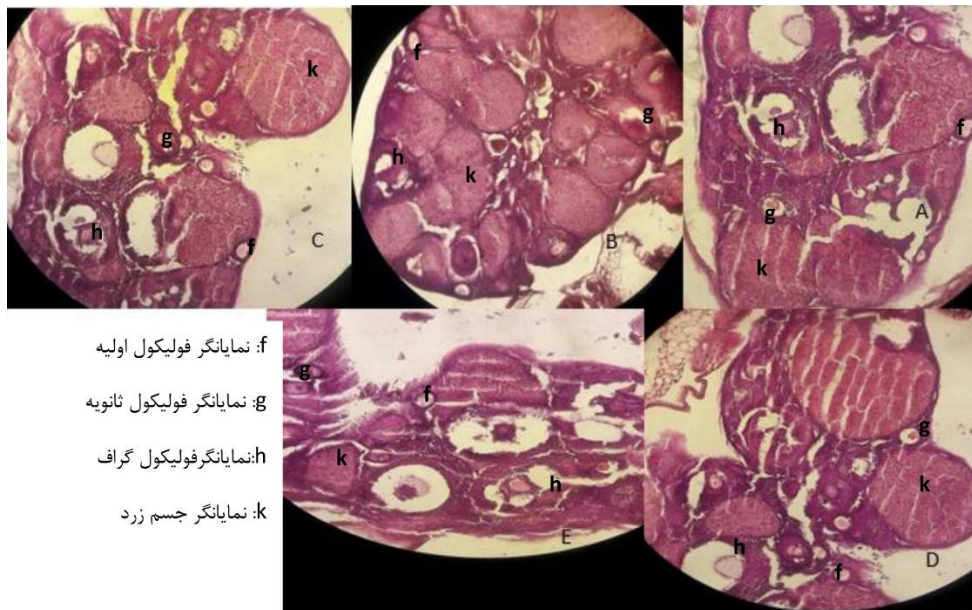


تصویر ۵: میزان هورمون استرادیول خون در گروه‌های مورد بررسی. * بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان‌گر معناداری نسبت به گروه شم †† بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg ††† بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg (***:P<0.001)، (††††:P<0.001)، (†††††:P<0.001) و ۱۰۰ mg/kg. نشان از کاهش میزان این هورمون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل داشت.



تصویر ۶: میزان هورمون پروژسترون خون در گروه‌های مورد بررسی. * بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل، † بیان‌گر معناداری نسبت به گروه شم †† بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۲۵ mg/kg ††† بیان‌گر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده داروی توپیرامات ۵۰ mg/kg (***:P<0.001)، (**:P<0.01)، (†††††:P<0.001) و ۱۰۰ mg/kg.

مشاهدات میکروسکوپی تخمدان



تصویر ۷: تصویر میکروسکوپی از مقطع بافت تخمدان موش، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئئوزین، بزرگنمایی ۴۰X. A نمایانگر گروه کنترل، B نمایانگر گروه شم، C نمایانگر گروه دز پایین دارو و D نمایانگر دز متوسط دارو و E نماینده دز بالای دارو می باشد.

بحث

توپیرامات یک داروی ضد صرع نسل جدید با مکانیسم عملکردی پیچیده است که کارایی آن گسترده است [۷].

در مطالعه رفیق دوست و همکاران بر روی جنین های رت نشان داده شد که مصرف ۱۲ هفته ای توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیوگرم در روز در مادران باعث کاهش وزن جنین و کاهش نسبی وزن تخمدان می شود [۸]. از طرفی اثر توپیرامات بر کاهش اشتها و وزن وابسته به دوز است [۹].

داروهای ضد صرع بر روی کلیه، کبد و جنین و ساختار تولید مثلی موش آثار سوء مخرب داشته است [۱۰] و همچنین در تحقیق حاضر این آثار مخرب بر روی اووژنز موش مشاهده شده است.

برخی از گزارش های بالینی وجود دارد که داروهای ضد صرع، سطوح هورمون های جنسی سرم را تغییر می دهد [۱۱]. برخی از مواد می توانند بر ترشح گنادوتروپین های هیپوفیز اثر گذار بوده و در نتیجه بر عملکرد و ساختار تخمدان اثر گذارند [۴]. به نظر می رسد که سطح سرمی هورمون های جنسی، توسط درمان با داروهای ضد تشنج تحت تاثیر قرار می گیرند [۱۲].

در این پژوهش بررسی داده های حاصل از شمارش تعداد فولیکول های اولیه در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار در سطح ($p < 0/001$) نشان داد. داروهای ضد صرع باعث ایجاد تخمدان پلی کیستیک می شوند و لذا تعداد فولیکول های اولیه افزایش می یابد. تکوین موفق فولیکول وابسته به حضور استروئیدها و فاکتورهای رشدی است که تکوین فولیکولی را تحریک می کند و همچنین موجب حفاظت سلول ها در مقابل آپوپتوزیسی می شود [۱۳].

مطالعات گذشته نشان دهنده اختلالات هورمونی هیپوفیز در افراد مبتلا به صرع است. غلظت LH و ترشح ضربانی آن در برخی از مردان و زنان مبتلا به صرع غیرطبیعی می باشد که این احتمالاً به علت اختلال در مولد پالس های GnRh هیپوتالاموس است [۱۴]. از طرفی مطالعات دیگر نشان دهنده ی کاهش میزان هورمون LH در این افراد می باشد. به نظر می رسد که توپیرامات بر میزان هورمون FSH نیز تاثیر گذار بوده و نهایتاً کاهش توام FSH و LH موجب می شود تا فولیکول ها در مرحله اولیه باقی بمانند و با کاهش رشد مواجه شوند و در نتیجه روند تکاملی خود را به خوبی طی نکنند که نتایج این مطالعه نیز آن را تایید می کند. می توان حدس زد که توپیرامات با کاهش LH در روند تبدیل فولیکول اولیه به فولیکول ثانویه اختلال ایجاد کرده است. با توجه به تاثیر هورمون های هیپوفیزی FSH و LH بر روی میزان ترشح استرادیول و پروژسترون با کاهش هورمون های FSH و LH، کاهش میزان هورمون های استرادیول و پروژسترون در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل قابل توجهی است. بنابراین با مصرف توپیرامات، شاهد کاهش تکامل فولیکول ها بودیم به طوری که فولیکول ها با کاهش رشد مواجه می شوند زیرا با کاهش احتمالی FSH، لایه گرانولوزا نیز به این هورمون حساس نمی شوند و در تکامل آن اختلال ایجاد می گردد.

بررسی داده های حاصل از شمارش تعداد فولیکول های گراف نشان داد که تعداد فولیکول های گراف در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل

کاهش معناداری در سطح ($p < 0/001$) داشته است. تخمک گذاری بستگی به افزایش ناگهانی هورمون LH پیش از تخمک گذاری دارد که توسط یک مکانیزم بازخورد مثبت از طریق افزایش سطح استروژن باعث تکامل فولیکول های تخمدانی می گردد. در غیاب LH حتی اگر مقدار زیادی FSH موجود باشد فولیکول وارد مرحله ی تخمک گذاری نخواهد شد. داروهای ضد تشنج ممکن است عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را از طریق یک مکانیزم بازخورد که با متابولیسم جانبی هورمون های جنسی تداخل ایجاد می کند و یا با اعمال اثرات مستقیم، بر تنظیم مرکزی اندوهیپوفیز تغییر دهند بنابراین اگر ترشح LH از هیپوفیز قدامی به اندازه کافی از LH-RH القا نشود ممکن است در زنان سبب بروز چرخه های بدون تخمک گذاری و ناباروری گردد.

گزارش ها نشان دهنده ی افزایش قابل توجه تعداد زنان مبتلا به صرع است که سیکل های بدون تخمک گذاری دارند [۱۵]. همانطور که قبلاً نیز ذکر شد با کاهش LH توسط داروی توپیرامات و از آن جا که جهش LH برای تخمک گذاری لازم است رشد نهایی فولیکول و تخمک گذاری صورت نمی گیرد [۱۶].

بررسی داده های حاصل از شمارش تعداد اجسام زرد در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را در سطح ($p < 0/001$) نشان داد. در طی تکوین و بلوغ تخمک در تخمدان، همانطور که به زمان تخمک گذاری نزدیک می شویم، میزان گلوکوتائون نیز افزایش می یابد [۱۷]. گلوکوتائون پراکسیداز یکی از مهم ترین آنزیم ها در مسیر گلوکوتائون است. مطالعه نشان می دهد که میزان فعالیت آنزیم گلوکوتائون پراکسیداز در افراد مبتلا به صرع کاهش می یابد [۱۸]. تحلیل جسم زرد نشان دهنده کاهش عملکرد سلولی است [۱۹]. تحلیل جسم زرد با کاهش گلوکوتائون (GSH) تخمدانی رابطه ی مستقیم دارد [۲۰]. نتایج حاصل از مطالعه بر روی اووژنز گورخر ماهی که تحت تاثیر توپیرامات قرار گرفته بود نیز نشان داد که بلوغ اووسیت ها کاهش یافت که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد [۲۱]. محدودیت خاصی در اجرای این تحقیق وجود نداشت.

نتیجه گیری

با توجه به یافته های حاصل می توان نتیجه گرفت که استفاده از داروی توپیرامات بر عملکرد سیستم تولید مثلی ماده موثر است و موجب بروز چرخه های بدون تخمک گذاری می شود در نتیجه می تواند باروری را مختل کند. بنابراین توصیه می گردد که استفاده از این دارو با توجه به اثرات منفی آن به ویژه در زنان در سن باروری محدود گردد و در کنار نقش آن در کنترل حملات صرعی به اثرات تراژونیک آن نیز توجه گردد.

سپاسگزاری

در پایان لازم است از مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان و آقای دکتر حسین آریانا و آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی همدان به پاس همکاری و مساعدتشان تشکر و سپاسگزاری گردد.

References

1. Tuan NA, Cuong le Q, Allebeck P, Chuc NT, Persson HE, Tomson T. The incidence of epilepsy in a rural district of Vietnam: a community-based epidemiologic study. *Epilepsia*. 2010;51(12):2377-83.
2. Akhondian J, Jafari V. The Effect of Topiramate in Treatment of Children with Intractable Epilepsy. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2007;50(2):143-8.
3. Carson DD, Tang JP, Julian J. Heparan sulfate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during acquisition of attachment competence. *Dev Biol*. 1993;155(1):97-106.
4. Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine-induced inhibition of ovulation in normally cycling rats: neural site of action. *Physiol Behav*. 1989;46(3):467-71. PMID: 2623071
5. Chauvigne F, Tingaud-Sequeira A, Agulleiro MJ, Calusinska M, Gomez A, Finn RN, et al. Functional and evolutionary analysis of flatfish gonadotropin receptors reveals cladal- and lineage-level divergence of the teleost glycoprotein receptor family. *Biol Reprod*. 2010;82(6):1088-102. DOI: 10.1095/biolreprod.109.082289 PMID: 20200210
6. Khouri NA. Reproductive toxic effects of Topamax ingestion in female Sprague-Dawley rats. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):843-7. PMID: 16380695
7. Pietrzak B, Konopka A, Wojcieszak J. Effect of topiramate on hippocampus-dependent spatial memory in rats. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1152-62. PMID: 24399711
8. Rafighdoost L, Khaiatzadeh J, Tabrizian K, mahjoor AA, Abootorabi A. Role of Folic acid on the reduction of topiramate- induced craniofacial deformities in Balb/c mic fetuses. *Journal of zabol university of medical sciences and health services*. 2012;04(02):61-72.
9. Mirsepassi Z, Mazinani R, Fadai F, Ali Beigi N, Nazeri Astaneh A. Effect of Topiramate on Weight Control in Bipolar Type I Patients Receiving Lithium and Antipsychotics during Manic Episode. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2014;19(3):195-201.
10. Matar KM, Tayem YI. Effect of experimentally induced hepatic and renal failure on the pharmacokinetics of topiramate in rats. *BioMed research international*. 2014;2014.
11. Levesque LA, Herzog AG, Seibel MM. The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):243-5. DOI: 10.1210/jcem-63-1-243 PMID: 2940256
12. Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A. Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clin Endocrinol*. 1984;20(2):163-8.
13. Amsterdam A, Keren-Tal I, Aharoni D, Dantes A, Land-Bracha A, Rimón E, et al. Steroidogenesis and apoptosis in the mammalian ovary. *Steroids*. 2003;68(10-13):861-7.
14. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology*. 1994;44(2):306-10. PMID: 8309580
15. Mattson R. Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study. *Epilepsia*. 1981;22:242.
16. Guyton A, Hall J. *Guyton and Hall Medical Physiology*. ed n, editor. Tehran: Chehr Publication.; 2002.
17. Perreault SD, Barbee RR, Slott VL. Importance of glutathione in the acquisition and maintenance of sperm nuclear decondensing activity in maturing hamster oocytes. *Dev Biol*. 1988;125(1):181-6. PMID: 3334716
18. Ashrafi MR, Shams S, Nouri M, Mohseni M, Shabani R, Yekaninejad MS, et al. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia*. 2007; 48(9):1750-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01143.x PMID: 17555528
19. Maybin JA, Duncan WC. The human corpus luteum: which cells have progesterone receptors? *Reproduction*. 2004; 128(4):423-31. DOI: 10.1530/rep.1.00051 PMID: 15454637
20. Motta AB, Franchi AM, Gimeno MF. Role of nitric oxide on uterine and ovarian prostaglandin synthesis during luteolysis in the rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;56(4):265-9. PMID: 9150371
21. Lai Y-H, Ding Y-J, Moses D, Chen Y-H. Teratogenic Effects of Topiramate in a Zebrafish Model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1721. DOI: 10.3390/ijms18081721 PMID: PMC5578111



Research Article

The Effects of Topiramate on Oogenesis and Estradiol-Progesterone Hormones of NMRI Mice

Leila Aryana¹ , Mina Ramezani^{2,*} , Minoos Mahmoodi³

¹ M.Sc Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Associated Professor, Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biology, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran

* **Corresponding author:** Mina Ramezani, Associated Professor, Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: M.ramezani@iauctb.ac.ir

DOI: [10.29252/nkjmd-0100210](https://doi.org/10.29252/nkjmd-0100210)

How to Cite this Article:

Aryana L, Ramezani M, Mahmoodi M. The Effects of Topiramate on Oogenesis and Estradiol-Progesterone Hormones of NMRI Mice. JNKUMS. 2018; 10 (2): 72-78

URL: <http://journal.nkums.ac.ir/article-1-1523-fa.html>

Received: 17 Nov 2017

Accepted: 08 May 2018

Keywords:

Topiramate

Ovary

Estradiol

Progesterone

Mice

© 2018 North Khorasan
Medical Sciences

Abstract

Introduction: Approximately 1% of the global population is affected by epilepsy. Topiramate is a new generation of antiepileptic drug with broad use in the treatment of seizure disorders and migraine prevention. Nevertheless, its effect on female reproductive system has not yet been studied. Objectives: The aim of our study was to investigate the effect of topiramate on the oogenesis and sexual hormones of adult NMRI mice.

Methods: In this experimental study, 50 female NMRI mice were randomly divided into five groups of 10 including control group (no injection), sham group (normal saline), topiramate 25mg/kg.b.w (Group I), 50mg/kg.b.w (group II), 100mg/kg.b.w (group III). After 30 days of intraperitoneally (IP) injections, animals were weighed and dissected. Blood samples were collected from heart and the level of estradiol and progesterone was measured by Elisa method. After morphometric studies, 7 Micrometer sections of ovary were prepared using microtome and stained by H&E method. Data were analyzed by One-Way ANOVA and Dunken post- hoc test. Significance level was considered ($P < 0.05$).

Results: Our findings indicated a significant decrease in parameters such as number of secondary follicles, graphian follicles and the number of corpus luteum, ($P < 0.001$) as well as the level of estradiol and progesterone hormone ($P < 0.05$). Changes in other factors were not significant.

Conclusions: Totally, it can be concluded that topiramate has destructive effects on the female reproductive system and it reduces the oogenesis process.