

بررسی تأثیر گاباپنتین بر روی اووژنز و هورمون‌های جنسی زنانه و گنادوتروپیک در موش‌های سوری بالغ ماده

اکبر کریمی^۱، الهام اعتمادی^۲، ستایش کشاورزی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گاباپنتین، علاوه بر این که یک داروی ضد صرع می‌باشد، بر دردهای نوروپاتیکی نیز مؤثر است. با توجه به اثرات درمانی مختلف گاباپنتین، در مورد اثرات آن بر روی فرایند اووژنز و هورمون‌های جنسی زنانه مطالعه‌ای انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تأثیر گاباپنتین بر روی اووژنز و هورمون‌های جنسی زنانه و گنادوتروپیک در موش‌های سوری بالغ ماده انجام شد.

روش‌ها: ۳۰ سر موش سوری بالغ ماده (با میانگین سن ۸-۷ هفته و وزن ۳۰-۲۵ گرم) به صورت تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی (یک گروه کنترل، یک گروه شاهد و سه گروه تیمار) تقسیم شدند. گروه کنترل، هیچ دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد، نرمال‌سالین و گروه‌های تیمار میزان ۱/۸، ۳/۶ و ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی گاباپنتین را روزانه به مدت ۲۰ روز به شیوه‌ی درون صفاقی دریافت کردند. میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، محرک فولیکولی و لوتئینی به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. تغییرات بافت تخمدان، تعداد فولیکول‌های تخمدانی و اجسام زرد آن‌ها مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه و هورمون لوتئینی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$). میانگین تعداد فولیکول‌های ثانویه و گراف و همچنین، هورمون استروژن در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت ($P < 0/001$). میانگین وزن تخمدان و هورمون‌های پروژسترون و محرک فولیکولی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت ($P < 0/050$). میانگین تعداد اجسام زرد در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: داروی گاباپنتین در دز بالا، بر عملکرد سیستم تولید مثلی موش‌های سوری بالغ ماده مؤثر است و موجب بروز اختلال در روند فولیکولوژنز و استروئیدسازی در بافت تخمدان می‌شود و این امر، می‌تواند نتیجه‌ی منفی در باروری جنس ماده داشته باشد.

واژگان کلیدی: گاباپنتین، اووژنز، هورمون‌های جنسی زنانه، موش سوری

ارجاع: کریمی اکبر، اعتمادی الهام، کشاورزی ستایش. بررسی تأثیر گاباپنتین بر روی اووژنز و هورمون‌های جنسی زنانه و گنادوتروپیک در موش‌های سوری بالغ ماده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۰): ۹۹۴-۱۰۰۰

مقدمه

صرع، بر دردهای حاد و مزمن نوروپاتیکی و اضطراب مؤثر می‌باشد (۳). داروی گاباپنتین، به زیرواحدهایی شامل زیرواحد آلفا-۲-دلتا-۱ و زیرواحد آلفا-۲-دلتا-۲ و کانال‌های کلسیمی متصل می‌گردد (۴) و از طریق زیرواحد آلفا-۲-دلتا-۱، کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (Voltage-gated calcium channel یا VDCC) را مهار می‌کند و از همین روش، مسؤول اثرات ضد صرع، ضد درد و ضد اضطراب است (۵). همچنین، کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را بلاک می‌کند (۳). از نظر ساختاری با انتقال دهنده‌ی عصبی گابا مرتبط است. با این حال، مطالعات اولیه نشان می‌دهد که گاباپنتین به

صرع، یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی است و حدود ۸۰ درصد از ۵۰ میلیون نفر جمعیت مبتلا به صرع در دنیا در کشورهای در حال توسعه قرار دارند (۱). در بیماران مبتلا به صرع، بروز تشنج و نیز برخی از داروهای ضد تشنج، می‌توانند سیستم تولید مثلی فرد را تخریب کنند. برای مثال، تشنج می‌تواند آزاد شدن هورمون‌ها از هیپوتالاموس و هیپوفیز را تغییر دهد (۲). گاباپنتین، آنالوگ ساختاری گابا (Gamma-Aminobutyric acid یا GABA) است و برای درمان بیماران دچار صرع تجویز شده است. این دارو، علاوه بر درمان

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، تهران، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام اعتمادی

Email: elham.etmadi@gmail.com

سپس، از کاغذ صافی Watman شماره ۴ عبور داده شد تا محلول صاف شده‌ای به دست آید. در این مرحله، محلول گاباپنتین در غلظت‌های ۱/۸، ۳/۶ و ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن برای تزریق آماده گردید. برای جلوگیری از فاسد شدن دارو، هر روز قبل از تزریق، داروی تازه تهیه شد.

گروه کنترل، هیچ‌گونه حلال یا دارویی دریافت نکردند. گروه شاهد، روزانه ۱ سی‌سی نرمال سالین به صورت درون صفاقی دریافت کردند و گروه‌های تیمار ۱، ۲ و ۳ داروی گاباپنتین را در غلظت‌های ۱/۸، ۳/۶ و ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن در ساعات مشخص روزانه به میزان ۱ سی‌سی به مدت ۲۰ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند (۱۱). پس از ۱۰ روز استراحت به حیوانات، در پایان موش‌هایی که در مرحله‌ی باروری چرخه‌ی جنسی بودند، با استفاده از کلروفورم، بیهوش شدند و با وارد کردن سرنگ انسولین به قفسه‌ی سینه و قلب آن‌ها، خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۱ سی‌سی خون تهیه گردید. نمونه‌های خون به آرامی درون لوله‌ها منتقل و توسط دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با شتاب ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. در نهایت، نمونه‌ها توسط سمپلر از لخته جدا شد و به اپندرف منتقل و تا زمان انجام سنجش هورمون‌های استروژن، پرژسترون، محرک فولیکولی و لوتئینی در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شدند. برای هورمون‌های استروژن و پرژسترون، از کیت‌های IBL و GmbH شرکت کاوشیار ساخت کشور آلمان و هورمون‌های محرک فولیکولی و لوتئینی با استفاده از کیت تجاری Monobind شرکت Inc ساخت کشور آمریکا و به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شدند (۱۲).

پس از تشریح حیوان، تخمدان سمت چپ آن‌ها به دقت خارج شد و با سرم فیزیولوژی شستشو گردید. تخمدان‌ها با ترازوی دیجیتالی ساخت ژاپن با دقت ۰/۰۰۱/وزن و سپس، نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۴۸ ساعت تثبیت شدند. پس از گذراندن مراحل استاندارد تهیه‌ی مقاطع بافتی، آب‌گیری، شفاف‌سازی، جایگزینی و قالب‌گیری، برش‌هایی به ضخامت ۶ میکرون از بافت تخمدان تهیه شد و از هر تخمدان، ۹ اسلاید با استفاده از روش همتاکسیلین- اتوزین رنگ‌آمیزی شد.

همچنین، برای شمارش تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های ثانویه، فولیکول‌های گراف و اجسام زرد در هر اسلاید، به طور تصادفی برای جلوگیری از خطا در شمارش، ابتدا یک فولیکول انتخاب و سایر فولیکول‌ها در جهت عقربه‌های ساعت با استفاده از میکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال (Sony) ساخت کشور ژاپن به شماره‌ی سریال ۰۹-۸۸۰۸۰۶ با بزرگ‌نمایی ۱۰۰× شناسایی و در

گیرنده‌های GABA-A و GABA-B متصل نمی‌شود و از نظر متابولیکی آگونیست گابا می‌باشد، اما مهار کننده‌ی جذب یا تخریب آن نیست (۶) و با پروتئین‌های پلاسمایی اتصال ندارد (۷).

داروی گاباپنتین، بر متابولیسم هورمون‌ها از طریق مهار یا تحریک ایزوآنزیم سیتوکروم P450 تأثیرگذار نمی‌باشد (۸). مطالعات نشان داده‌اند حداقل مصرف روزانه‌ی گاباپنتین در دز ۹۰۰ میلی‌گرم، باعث اختلال عملکرد رابطه‌ی جنسی از جمله بی‌میلی جنسی و ناتوانی جنسی می‌گردد. در یک گزارش اخیر، مصرف روزانه‌ی گاباپنتین در دز ۳۰۰ میلی‌گرم نیز سبب اختلال در عملکرد جنسی شده است (۹). در زنان مصرف کننده‌ی گاباپنتین، آنورگاسمی وجود دارد (۱۰). داروهای ضد صرع، به طور معمول به مدت طولانی مصرف می‌شوند؛ از این رو، لازم است تأثیرات احتمالی داروی ضد صرع بر فعالیت سیستم تولید مثل در نظر گرفته شود. با توجه به بررسی‌های انجام شده در خصوص اثرات گاباپنتین و از آن جایی که بر اساس جستجوهای انجام شده، گزارش‌های جامعی در خصوص تأثیرات داروی گاباپنتین بر روی تخمدان و اووژنز صورت نگرفته بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر گاباپنتین بر روی اووژنز و هورمون‌های جنسی زنانه و گنادوتروپیک در موش‌های سوری بالغ ماده انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۳۰ سر موش بالغ ماده‌ی آزمایشگاهی (با میانگین سن ۷-۸ هفته و وزن ۲۵-۳۰ گرم) خریداری شده از مرکز انستیتو پاستور ایران انجام شد. این پژوهش، مصوب شورای پژوهشی دانشگاه پیام نور مرکز تهران با کد ۱۳۸۶۷ از کمیته‌ی اخلاق است. موش‌ها در لانه‌ی حیوانات دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان نگهداری و طی دوره‌ی تیمار مطابق شرایط استاندارد (تحت دمای ۲۲-۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ۵۵-۵۰٪ و تناوب روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت) قرار داشتند. همچنین، دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی برای آن‌ها تأمین گردید. موش‌ها طبق اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی، پس از یک هفته سازگاری با شرایط محیط و تعیین وزن هر حیوان در گروه‌های مختلف به طور تصادفی در ۵ گروه ۶ تایی (گروه کنترل، گروه شاهد و سه گروه تیمار) تقسیم شدند. پودر خالص گاباپنتین از شرکت داروسازی امین و با تأیید کارشناسان حوزه‌ی آنالیز شیمیایی داروسازی و کنترل کیفیت تهیه شد. برای تهیه‌ی محلول گاباپنتین جهت تزریق، بر اساس وزن موش‌ها پودر گاباپنتین به مقادیر ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم توسط ترازوی دیجیتالی وزن شد و با استفاده از سرم فیزیولوژی حل و رقیق گردید و در دستگاه Shaker قرار داده شد تا بهتر حل شود.

معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$) (جدول ۱). میانگین تعداد فولیکول‌های ثانویه در بین هر سه گروه تیمار نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش وابسته به دز بود ($P < 0/001$) (جدول ۱، شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین فولیکول ثانویه بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

***: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/010$); **: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/001$)

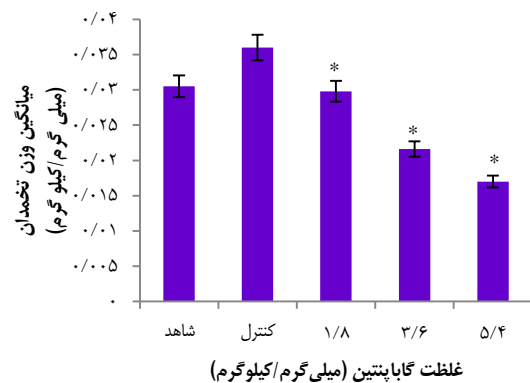
همچنین، بررسی مقایسه‌ی میانگین تعداد فولیکول‌های گراف در گروه‌های تیمار ۲ و ۳ نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/001$) (جدول ۱، شکل ۳).

مقایسه‌ی میانگین تعداد جسم زرد بین گروه‌های تیمار نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل، افزایش معنی‌داری داشت که این افزایش، وابسته به دز بود ($P < 0/001$) (جدول ۱، شکل ۴). ضمن مطالعه‌ی لام‌های بافت تخمدان که به روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین صورت گرفته بود، مشاهده شد که در گروه‌های تیمار، تخریب بافتی بیشتر شده و تعداد فولیکول‌های ثانویه و گراف در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته است.

تمام گروه‌ها شمارش شدند. پس از تعیین میانگین تعداد سلول‌های پیش‌گفته، این مقادیر در گروه‌های تیمار با گروه‌های کنترل و شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند. در این مطالعه، نتایج به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و روش آماری One-way ANOVA تجزیه و تحلیل شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری برای همه‌ی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج و بررسی‌هایی که بر روی نمونه‌های بافت تخمدان صورت گرفت، نشان داد که مقایسه‌ی میانگین وزن تخمدان در گروه‌های تیمار ۲ و ۳ نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/050$) (جدول ۱، شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین وزن بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

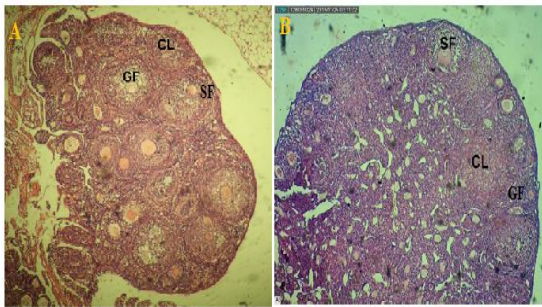
°: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/050$)

مقایسه‌ی میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه بین گروه‌های تیمار ۲ و ۳ نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل کاهش نشان داد، اما اختلاف

جدول ۱. بررسی و مقایسه‌ی میانگین وزن تخمدان و تعداد انواع فولیکول‌ها در گروه‌های تیمار، شاهد و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه شاهد	گروه تیمار ۱ (غلظت ۱/۸ میلی گرم/کیلوگرم)	گروه تیمار ۲ (غلظت ۳/۶ میلی گرم/کیلوگرم)	گروه تیمار ۳ (غلظت ۵/۴ میلی گرم/کیلوگرم)	مقدار P
وزن تخمدان (میلی گرم/کیلوگرم)	$0/036 \pm 0/006$	$0/035 \pm 0/002$	$0/029 \pm 0/007$	$0/021 \pm 0/005$	$0/017 \pm 0/002$	$< 0/050$
فولیکول اولیه	$16/33 \pm 5/88$	$16/66 \pm 3/44$	$16/33 \pm 5/88$	$10/50 \pm 2/81$	$9/66 \pm 4/08$	$> 0/050$
فولیکول ثانویه	$4/50 \pm 1/04$	$4/50 \pm 0/836$	$2/50 \pm 1/04$	$1/50 \pm 0/836$	$1/50 \pm 0/985$	$< 0/001$
فولیکول گراف	$1/50 \pm 0/447$	$1/25 \pm 0/488$	$1/00 \pm 0/63$	$0/331 \pm 0/233$	$0/165 \pm 0/276$	$< 0/001$
جسم زرد	$5/00 \pm 1/92$	$4/25 \pm 1/17$	$11/00 \pm 2/30$	$12/00 \pm 4/60$	$13/75 \pm 3/79$	$< 0/001$

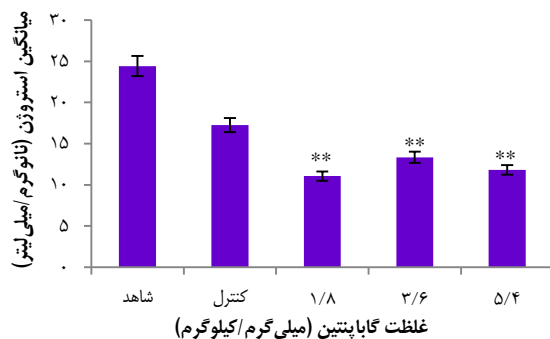
§: تغییرات وابسته به دز؛ °: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/050$); **: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/010$); ***: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0/001$)



شکل ۵. مقایسه‌ی مقاطع بافتی تخمدان موش سوری. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین (بزرگ‌نمایی $\times 100$)

A: گروه کنترل تعداد فولیکول‌های ثانویه (SF)، گراف (GF) و جسم زرد (CL) به حالت طبیعی دیده می‌شود؛ B: گروه گاباپنتین با غلظت ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم، تعداد فولیکول‌های ثانویه (SF) و گراف (GF) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. فولیکول‌های جسم زرد (CL) در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است.

میانگین غلظت Follicle-stimulating hormone (FSH) در گروه تیمار با گاباپنتین با غلظت ۱/۸ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.050$) (جدول ۲، شکل ۸). همچنین، میانگین غلظت Luteinizing hormone (LH) در هر سه گروه تیمار کاهش یافت، اما اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد وجود نداشت ($P > 0.050$) (جدول ۲).



شکل ۶. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین استروژن بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

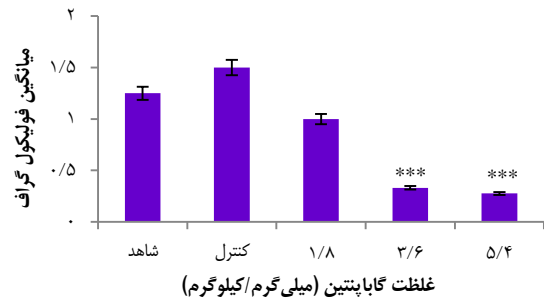
اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.010$)

جدول ۲. بررسی و مقایسه‌ی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، محرک فولیکولی (FSH) و لوتینی (LH) در گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P	تیمار ۳ (غلظت ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم)	تیمار ۲ (غلظت ۳/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم)	تیمار ۱ (غلظت ۱/۸ میلی‌گرم/کیلوگرم)	شاهد	کنترل	گروه	متغیر
< 0.010	$11/81 \pm 4/14^{**}$	$13/35 \pm 5/51^{**}$	$11/06 \pm 4/48^{**}$	$24/42 \pm 9/42$	$17/25 \pm 0/96$	استروژن (نانوگرم/میلی‌لیتر)	
< 0.050	$0/47 \pm 0/20^{\circ}$	$0/59 \pm 0/22$	$0/83 \pm 0/30$	$1/02 \pm 0/44$	$0/95 \pm 0/35$	پروژسترون (نانوگرم/میلی‌لیتر)	
< 0.050	$2/68 \pm 1/02$	$0/977 \pm 0/83$	$0/43 \pm 0/58^{\circ}$	$1/90 \pm 1/43$	$1/86 \pm 0/32$	FSH (نانوگرم/میلی‌لیتر)	
> 0.050	$0/67 \pm 0/24$	$0/74 \pm 0/60$	$0/94 \pm 0/91$	$1/45 \pm 0/82$	$1/37 \pm 0/26$	LH (نانوگرم/میلی‌لیتر)	

اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.050$)؛ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.010$)

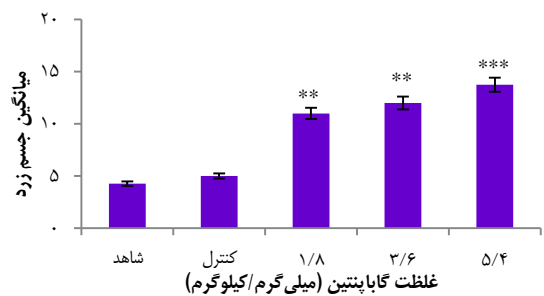
FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone



شکل ۳. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین فولیکول گراف بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.001$)

این اختلال در گروه دریافت‌کننده با دز ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم مشهودتر می‌باشد. همچنین، تعداد جسم زرد در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل افزایش داشت. در شکل ۵، این موارد مشاهده می‌شود.



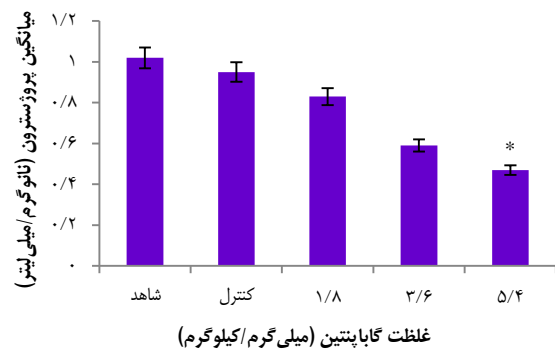
شکل ۴. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین جسم زرد بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.010$)؛ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.001$)

میانگین غلظت استروژن در هر سه گروه تیمار با غلظت‌های مختلف نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.010$) (جدول ۲، شکل ۶). اما میانگین غلظت پروژسترون تنها در گروه تیمار با غلظت ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به دو گروه شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.050$) (جدول ۲، شکل ۷).

میانگین تعداد اجسام زرد در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت که این افزایش، وابسته به دز بود. اصلی‌ترین منبع ترشح پروژسترون، سلول‌های تکای جسم زرد می‌باشد. بنابراین، انتظار می‌رود که میزان پروژسترون با تعداد جسم زرد رابطه‌ی مستقیمی داشته باشد. از آن جایی که در این مطالعه جسم زرد افزایش یافته و در روند پروژسترون کاهش ایجاد کرده است، با نتایج مطالعات پیشین مطابقت ندارد (۱۳). با توجه به جدول ۲، نتایج این مطالعه نشان داد که تحت تأثیر داروی گاباپنتین، میانگین غلظت هورمون‌های استروژن، پروژسترون و FSH در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. گاباپنتین، داروی ضد صرعی است که غلظت هورمون‌های استروئیدی را به میزان قابل توجهی کاهش نمی‌دهد (۱۶).

نتایج مطالعات متعددی نشان داد در زنان و مردان مصرف‌کننده‌ی داروی گاباپنتین، تغییرات معنی‌داری در سطح سرمی هورمون‌های جنسی مشاهده نشد (۱۷)، که با یافته‌های پژوهش حاضر مطابقت ندارد. کانال‌های کلسیمی به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی قرار دارد. از این رو، مهار این کانال‌ها، به احتمال زیاد، در بسیاری از افراد تأثیر دارد و رفتار و فعالیت جنسی را که یکی از عملکردهای عصبی است، تغییر می‌دهد. یک فرضیه وجود دارد که گاباپنتین، با مهار کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ، منجر به تغییر در سطح انتقال دهنده‌های عصبی به ویژه دوپامین و سروتونین می‌شود که تحریک پس‌سیناپسی مورد نیاز برای حفظ عملکرد میل جنسی را تقویت می‌کند (۱۸). به نظر می‌رسد که داروی گاباپنتین، سبب کاهش در میزان تولید هورمون‌های استروژن، پروژسترون و FSH می‌باشد و در نهایت، کاهش هم‌زمان هورمون‌های استروژن، پروژسترون و FSH می‌تواند موجب توقف فولیکول‌وژنز در مراحل اولیه‌ی رشد فولیکول‌ها نظیر فولیکول ثانویه و گراف شود. می‌توان این گونه بیان نمود که گاباپنتین، سبب اختلال در مسیر سنتز هورمون‌های استروئیدوژنز شده است و به کاهش پروژسترون و افزایش جسم زرد منجر می‌شود. در این مطالعه، تجویز گاباپنتین در دزهای بالا (۳/۶ و ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب بروز تغییراتی در الگوی رشد و تعداد فولیکول‌های تخمدانی موش‌های سوری بالغ ماده گردید؛ به این صورت که تعداد فولیکول‌های ثانویه و فولیکول‌های گراف به طور قابل توجهی کاهش یافت. در مقابل کاهش تعداد فولیکول‌های ثانویه و فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های جسم زرد به طور قابل توجهی افزایش یافت. مطالعه‌ی حاضر اولین بار به بررسی اثرات داروی گاباپنتین بر روی روند فولیکول‌وژنز و استروئیدوژنز پرداخت. با توجه به بررسی‌های به عمل آمده، مطالعات قابل توجهی برای تبیین اثرات گاباپنتین بر فرایند

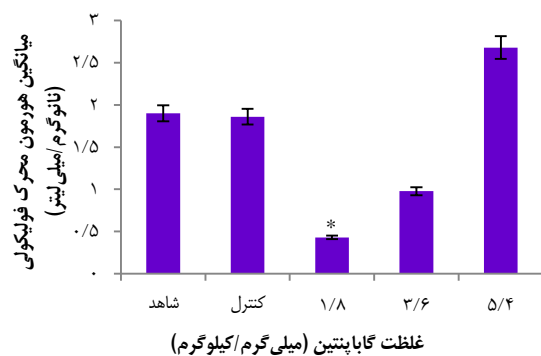


شکل ۷. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین پروژسترون بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

*: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.050$)

بحث

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، بررسی‌های هیستولوژیک و شمارش تعداد انواع فولیکول نشان می‌دهد که داروی گاباپنتین با غلظت‌های ۱/۸، ۳/۶ و ۵/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم، اثرات منفی بر روند فولیکول‌وژنز دارد؛ به نحوی که میانگین تعداد فولیکول‌های ثانویه و گراف در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت.



شکل ۸. مقایسه‌ی میزان تغییرات میانگین هورمون محرک فولیکولی بین گروه‌های مختلف به تفکیک غلظت

*: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.050$)

وزن تخمدان در موش‌های ماده‌ی تحت درمان با گاباپنتین، تحت تأثیر FSH کاهش یافت. این نتایج، با یافته‌های مطالعه‌ی توفیق و همکاران مطابقت دارد (۱۳). بنابراین، کاهش در بیان FSH، موجب توقف فولیکول‌وژنز در مراحل اولیه‌ی رشد فولیکول‌ها نظیر فولیکول ثانویه و گراف می‌شود و ثابت می‌کند که این دارو، به طور مستقیم بر روی تخمدان اثر گذاشته و فولیکول‌وژنز را درگیر کرده است؛ چرا که هورمون‌های گنادوتروپیک به ویژه FSH مراحل رشد و بلوغ فولیکول‌های تخمدانی را حمایت می‌کند (۱۴-۱۵).

تولید مثلی ماده مؤثر است و موجب بروز اختلال در روند فولیکولوژنز و استروئیدسازی در بافت تخمدان می‌شود و این امر، می‌تواند نتیجه‌ی منفی در باروری جنس ماده داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۱۰/۱۳۸۶۷ می‌باشد. بدین وسیله، از همکاری و پشتیبانی دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان و عزیزانی که ما را در انجام این طرح یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

سیستم تولید مثلی ماده وجود نداشت. از این رو، برای بیان نتایج کامل‌تر در مورد اثرات داروی گاباپنتین نیاز به ادامه‌ی مطالعات بیشتر می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعه، نشان می‌دهد که مصرف بالای گاباپنتین با توجه به نقش سیستم گابانریک در سیستم عصبی مرکزی و ارتباط آن با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، به احتمال زیاد با مهار کانال‌های کلسیمی منجر به کاهش فولیکول‌های اولیه، ثانویه و فولیکول‌گراف و هورمون‌های استروژن، پروژسترون و FSH همراه می‌شود و به طور کلی، با توجه به یافته‌های حاصل، می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از داروی گاباپنتین در دوز بالا، بر عملکرد سیستم

References

1. Tuan NA, Cuong IQ, 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. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17(2): 101-10.
3. Honarmand A, Safavi M, Zare M. Gabapentin: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in epilepsy. *J Res Med Sci* 2011; 16(8): 1062-9.
4. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res* 2013; 36(3): 237-51.
5. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(11): 1263-77.
6. Kammerer M, Rassner MP, Freiman TM, Feuerstein TJ. Effects of antiepileptic drugs on GABA release from rat and human neocortical synaptosomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011; 384(1): 47-57.
7. Korn-Merker E, Borusiak P, Boenigk HE. Gabapentin in childhood epilepsy: A prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 2000; 38(1): 27-32.
8. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65(7): 1016-20.
9. Kaufman KR, Struck PJ. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy Behav* 2011; 21(3): 324-6.
10. Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008; 17(2): 131-5.
11. Shetty AJ. The effect of gabapentin and phenytoin on sperm-morphology in Wistar rats. *Reprod Biol* 2007; 7(3): 247-51.
12. Hatami L, Estakhr J. The effects of hydroalcoholic extract of *matricaria recutita* on the hormonal pituitary-testis axis and testis tissue changes of mature male rats. *J Fasa Univ Med Sci* 2013; 3(1): 56-62. [In Persian].
13. Tawfeeq E, Fakhridin MB, Yenzeel J. Endocrine reproductive effects of pregabalin drug in female albino rats. *World J Pharm Res* 2016; 5: 309-20.
14. Craig J, Orisaka M, Wang H, Orisaka S, Thompson W, Zhu C, et al. Gonadotropin and intra-ovarian signals regulating follicle development and atresia: The delicate balance between life and death. *Front Biosci* 2007; 12: 3628-39.
15. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod* 2010; 25(12): 2944-54.
16. Daoud AS, Bataineh H, Otoom S, Abdul-Zahra E. The effect of vigabatrin, lamotrigine and gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25(3): 178-83.
17. Morrell MJ, Sarto GE, Shafer PO, Borda EA, Herzog A, Callanan M. Health issues for women with epilepsy: A descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Womens Health Gen Based Med* 2000; 9(9): 959-65.
18. Calabro RS. Gabapentin and sexual dysfunction: An overlooked and underreported problem? *Epilepsy Behav* 2011; 22(4): 818.

The Effect of Gabapentin on Oogenesis and Gonadotropic Female Sex Hormones in Adult Female Mice

Akbar Karimi¹, Elham Etemadi², Setayesh Keshavarzi²

Original Article

Abstract

Background: Gabapentin, in addition to being an antiepileptic drug, also works against neuropathic pain. Despite the different therapeutic effects of gabapentin, no study has been performed on its effects on the process of oogenesis and female sex hormones. This study was performed to assess the effect of gabapentin on oogenesis and gonadotropic female sex hormones in adult female mice.

Methods: 30 adult female mice (average age of 7 to 8 weeks, weighing 25 to 30 g) were randomly divided into 5 equal groups of control, sham, and three experimental groups. The control group did not receive any drug. The sham group received intraperitoneal normal saline and the experimental group received intraperitoneal injection of 1.8, 3.6, and 5.4 mg/kg gabapentin daily for 20 days. The level of estrogen, progesterone, follicle stimulating, and luteinizing hormones was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The changes in ovarian tissue, number of ovarian follicles, and their corpus luteum were studied, too. Data were analyzed by one-way ANOVA test.

Findings: The mean number of primary follicles and luteinizing hormone in the treatment groups were not significantly different from the control group ($P > 0.050$). The mean number of secondary follicles and graph, as well as estrogen hormone, decreased in the treatment groups compared to the control group ($P < 0.001$). Mean ovarian weight, as well as progesterone and follicular stimulation hormones, significantly decreased in the treatment groups compared to the control group ($P < 0.050$). The mean number of yellow bodies in the treated groups was significantly higher than the control group ($P < 0.001$).

Conclusion: Gabapentin, in high doses, affects the reproductive system function of the female mice, and can impair folliculogenesis and steroidization in the ovarian tissue, which can have a negative effect on female fertility.

Keywords: Gabapentin, Oogenesis, Female sex hormones, Mice

Citation: Karimi A, Etemadi E, Keshavarzi S. **The Effect of Gabapentin on Oogenesis and Gonadotropic Female Sex Hormones in Adult Female Mice.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(540): 994-1000.

1- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, Payame Noor University, Tehran, Iran

2- Department of Biology, School of Science, Payame Noor University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Elham Etemadi, Email: elham.etmadi@gmail.com