



بررسی تأثیر داروهای ضدصرع بر ناباروری و تکوین تخمدان و ژن‌های

مرتبط با آن

* رامین شگری پور^۱، علی محمد احدی^۲، رامش رنجبر^۱

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران.

۲. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

*پست الکترونیک مسئول مکاتبات: shokripour.ramin@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: بیماری صرع یک اختلال سیستم عصبی مرکزی (اختلال نورولوژیکی) است که در آن فعالیت سلول‌های عصبی در مغز مختل شده و منجر به تشنج می‌گردد که طی آن رفتار، علائم و احساسات غیرطبیعی از جمله از دست رفتن هوشیاری رخ می‌دهد. طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی بیش از ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به صرع هستند. داروهای زیادی هستند که در درمان این بیماری مؤثرند. در حال حاضر، بیش از ۲۵ دارو مجاز به عنوان نسل اول، دوم یا سوم جهت کنترل این بیماری وجود دارد. این داروهای قوی ممکن است با تأثیر بر روی جنین منجر به عوارضی از جمله عدم رشد تخمدان و ناباروری شود و در خانم‌هایی که در هنگام بارداری این داروها را مصرف می‌کنند، ممکن است فرزند نابارور داشته باشند. ناباروری حدود ۱۵٪ از بیماران جامعه را در بر می‌گیرد، لذا مطالعات مربوط به آن حائز اهمیت است. بدین جهت در این مقاله به بررسی تأثیر داروهای ضدصرع بر تکوین تخمدان و ژن‌های کلیدی اثرگذار در تکوین تخمدان پرداخته شده است.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه مروری است و در این پژوهش از بانک‌های اطلاعاتی ایرانی و خارجی همچون NCBI، PUBMED و... برای جمع‌آوری اطلاعات استفاده شده است.

یافته‌ها: براساس یافته‌های به دست آمده تکوین تخمدان شامل تعامل مداوم محیط و فاکتورهای ژنتیکی است و ژن‌های بسیاری در تکوین تخمدان مؤثرند. تحقیقات نشان داده داروهای ضدصرع بر بیان ژن‌های مؤثر در تکوین تخمدان تأثیرگذار است و منجر به تکوین نامناسب تخمدان جنین و اختلال ژنتیکی تخمدان مانند تخمدان پلی کیستیک و... می‌شوند.

نتیجه گیری: طبق مقالات بررسی شده و مستندات به دست آمده تکوین تخمدان مستلزم مکانیسم‌ها و ژن‌های مختلفی است و باتوجه به اثر داروهای ضدصرع بر بیان ژن‌های دخیل در تکوین تخمدان مصرف داروهای ضدصرع جهت جلوگیری از به وجود آمدن اختلالات تخمدان و ناباروری در جنین در مادران باردار و شیرده باید طبق مطالعات و با ارزیابی‌های بیشتری مصرف شود.

کلمات کلیدی: داروهای ضد صرع، تکوین تخمدان، بیان ژن، ناباروری



Study of Antiepileptic Drugs Effect on Infertility, Ovarian Development and Related Genes

* Ramin Shokripour ¹, Ali Mohammad Ahadi ², Ramesh Ranjbar ¹

1. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi University of Isfahan, Isfahan, Iran.

2. Department of Genetics, Faculty of Life Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

* Correspondence E-mail: shokripour.ramin@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Epilepsy is a disorder of the central nervous system (neurological disorder) in which the activity of nerve cells in the brain is disrupted and leads to seizures during which abnormal behavior, symptoms and feelings occur, including loss of consciousness. According to the World Health Organization, more than 50 million people worldwide have epilepsy. There are many drugs that are effective in treating this disease. There are currently more than 25 first- generation, second- generation or third-generation drugs available to control the disease. These potent drugs may affect the fetus of women undergoing treatment, leading to complications such as ovarian failure and infertility. Sterility covers 15% of patients in the community, so studies related to it are important. Therefore, in this article, the effects of antiepileptic drugs on ovarian development and key genes affecting ovarian development have been investigated.

Methods: This research is a review study. In this regard, Iranian and foreign databases such as PUBMED, NCBI, etc. have been used to collect information.

Findings: Based on the findings, ovarian development involves the constant interaction of environment and genetic factors and many genes are effective in ovarian development. Research has shown that antiepileptic drugs affect the expression of genes effective in ovarian development and lead to fetal ovarian development and genetic ovarian disorders such as poly ovaries.

Conclusion: According to the reviewed articles and documents obtained, ovarian development requires different mechanisms and genes and due to the effect of antiepileptic drugs on the expression of genes involved in ovarian development, this drug should be used according to studies and with more evaluations to prevent ovarian disorders and infertility in the fetus in pregnant and lactating mothers.

Keywords: Antiepileptic drugs, ovarian development, gene expression, infertility

مقدمه

اسم دارو	مخفف بین المللی	تاریخ معرفی و عرضه در بازار
Bromide	-	1857
Phenobarbital	PB	1912
Phenytoin	PHT	1960
Primidone	PRM	1960
Sulthiame	STM	1960
Carbamazepine	CBZ	1965
Valproate	VPA	1970
Clobazam	CLB	1979
Vigabatrin	VGB	1989
Oxcarbazepine	OXC	1990
Lamotrigine	LTG	1991
Gabapentin	GBP	1994
Felbamate	FBM	1994
Topiramate	TPM	1995
Tiagabine	TGB	1996
Levetiracetam	LEV	2000
Pregabalin	PGB	2005
Zonisamide	ZNS	2007
Stiripentol	STP	2007
Rufinamide	RUF	2007
Eslicarbazepine	ESL	2010
Lacosamide	LCM	2010
Perampanel	PER	2012
Everolimus	EVR	2017
Brivaracetam	BRV	2018
Cannabidiol	CBD	2019

جدول ۱-۱. داروهای مؤثر در درمان صرع (۴ و ۵ و ۶).

داروهای ضد صرع، مولکول‌هایی هستند که با هدف اصلاح واکنش‌های تحریکی یا مهار از طریق مکانیسم‌های مختلف در سطوح مختلف سیناپس عمل می‌کنند. مکانیسم‌های عملکرد آنها متنوع است، هر کدام از داروها در محل سیناپس از کانال‌های متعددی وارد سلول می‌شوند، برای مثال: داروهای فینیتوئین، لاموتریجین، لاکسامید و... از طریق کانال سدیم وارد سلول می‌شوند، داروی پرامپانل از طریق نوروپس سیناپسی عمل می‌کند (۷ و ۸). بیماری‌هایی که در اثر آسیب به تخمدان ایجاد می‌شود،

صرع نوعی اختلال سیستم عصبی مرکزی است که در آن فعالیت مغز غیرطبیعی می‌شود و باعث تشنج یا دوره‌هایی از رفتار غیرمعمول، احساسات و گاهی از دست دادن آگاهی می‌شود. طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی بیش از ۶۵-۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به صرع هستند و ۸۰٪ از این افراد در مناطق در حال توسعه زندگی می‌کنند. در حالی که علائم صرع ممکن است متفاوت باشد، این اختلال همیشه باعث تشنج می‌شود تشنج انواع مختلفی دارد که با توجه به نحوه شروع فعالیت‌شان، به کانونی (تشنج‌هایی که ناشی از فعالیت غیرطبیعی تنها در یک ناحیه‌ی مغز باشد) و منتشر (تشنج‌هایی که تمام نقاط مغز را درگیر می‌کنند) تقسیم می‌شوند (۱ و ۲).

در حالی که علامت مهم صرع تشنج است، اما داشتن تشنج همیشه به معنای ابتلا به صرع نیست. علائمی مانند سردرگمی، لرزهای عضلانی، طلسم خیره کننده، از دست دادن آگاهی و اختلال در خلق و عملکردهای ذهنی می‌تواند در هنگام تشنج رخ دهد (۲ و ۳).

یکی از راه‌های درمانی این بیماری جراحی است، به این صورت که بخشی از مغز که درگیر بیماری است را خارج می‌کنند، این در صورتی اتفاق می‌افتد که جراحی کردن آن قسمت آسیبی به تکلم، حرکت و ... وارد نکند و اما داروهای زیادی هستند که در درمان این بیماری مؤثرند. در حال حاضر، بیش از ۲۵ دارو مجاز به عنوان نسل اول، دوم یا سوم وجود دارند که در جدول ۱-۱ به آن اشاره شده است (۴ و ۵ و ۶).

ممکن است سبب ناباروری شود. ناباروری بیماری است که با عدم برقراری یک حاملگی بالینی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده مشخص می‌شود. ناباروری، یکی از مشکلات شایع در دنیای امروز است که ۱۵-۱۰ درصد زوجین از این مشکل رنج می‌برند (۹).

از عوامل ناباروری در زنان می‌توان به آسیب‌های لوله‌های فالوپ، تنبلی تخمدان، آندومتریوز، اختلال در گردن رحم و فعل و انفعالات سیستم ایمنی غدد درون ریز اشاره کرد (۹ و ۱۰) که هر کدام از این موارد می‌تواند عامل محیطی داشته باشد مانند چاقی، کمبود وزن و داشتن مقادیر بسیار کمی چربی بدن، استرس اکسیداتیو، تأثیر آلاینده‌های هوا و همچنین مصرف داروها توسط مادر (۱۱ و ۱۲). تمامی این عوامل هر کدام به نحوی مانع باروری خواهند شد، اندام اصلی مورد توجه در ناباروری تخمدان است، که آسیب وارده به این قسمت می‌تواند به طور جدی باعث ناباروری شود تخمدان‌ها دو غده حدود چهار سانتیمتر طول و دو سانتیمتر پهنا دارند. این غدد توسط دو رباط یکی به رحم و دیگری به لوله‌های فالوپ متصل شده است (۱۳).

شکل‌گیری تخمدان تحت مکانیسم‌های ژنتیکی کنترل شده‌ای صورت می‌گیرد و در ابتدا به این صورت است که تخمک بالغ با سلول‌های گرانولوزا و سلول‌های استروئیدی احاطه شده است. اندام ماده تا نزدیکی تولد دچار تحولات ساختاری چشمگیر نمی‌شود اما به این معنی نیست که تخمدان جنین خفته باقی مانده است. سلول‌های جوانه زای تخمدان (اوئوگونیا) در E12.5 شروع به انجام میوز می‌کنند. این سلول‌ها به صورت کیست به هم پیوسته ایجاد می‌شوند

و ارتباط آنها از طریق پل‌های سیتوپلاسمی است (۱۴). ناهنجاری‌های ژنتیکی که در تخمدان فرد ایجاد می‌شود می‌تواند باعث ناباروری شود که یکی از بیماری‌های شایع امروزی است. ژن‌های بسیاری در ایجاد این بیماری نقش دارند، که افزایش یا کاهش بیان هر کدام می‌تواند نقش بسزایی در ابتلای فرد به این بیماری را دارند. این ژن‌ها شامل: *ZFX*، *BMP15*، *FMRI*، *POF1B*، *GATA4*، *GATA6*، *Dmrt1*، *Dkk1*، *XPNPEP2* هستند که در جدول ۱-۲ مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۴). ژن‌هایی که در تشکیل و شکل‌گیری تخمدان نقش دارند هر کدام بازدارنده‌ی شکل‌گیری بیضه می‌باشد بنابراین تغییر در بیان هر کدام از این ژن‌ها غیر از ناباروری باعث اختلالات دیگری نیز ممکن است بشود.

ژن	عملکرد	رفرنس
<i>GATA4</i>	بطور اختصاصی در سلول‌های سوماتیک هم در مراحل جنینی و هم در مرحله بعد از تولد بیان می‌شود.	(۱۶ و ۱۵)
<i>GATA6</i>	بیان <i>Gata6</i> در برخی از سلول‌های سوماتیک تخمدان بعد از تولد قابل مشاهده است.	(۱۶ و ۱۵)
<i>AMH</i>	بعد از تولد در تخمدان، توسط سلول‌های گرانولوزا بیان شده و تشکیل	(۱۶ و ۱۵)

	بیش از حد آندروژن و عدم وجود رحم می‌شود	
(۱۴)	ارتباط بین <i>RSPO1</i> و رشد تخمدان برای اولین بار از طریق مطالعات مربوط به وارونگی کامل جنسی در بیماران <i>XX</i> انسانی پدید آمده است. این بیماران بیضه ایجاد کرده‌اند که علت آن حذف و یا درج یک نوکلئوتید در ژن <i>RSPO1</i> می‌باشد.	<i>RSPO1</i>

جدول ۱-۲: بررسی ژن‌های مؤثر در تکوین تخمدان

براساس تحقیقات راسگون و همکارانش در سال ۲۰۰۴ مشاهده شد ابتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک در زنان مبتلا به صرع و یا اختلال دوقطبی که داروی ضدصرع والپروات مصرف می‌کنند بیشتر است این اختلال نوعی اختلال غدد درون ریز است که با اختلال عملکرد تخمک گذاری همراه است (۲۴). همچنین در تحقیقی دیگر که در سال ۲۰۰۱ توسط تامورا و همکاران صورت گرفت مشاهده شد درمان با داروی ضد صرع کاربامازپین موجب کاهش تخمک گذاری شده است (۲۵). باتوجه به مطالعات انجام شده مصرف داروهای ضدصرع در زنان موجب کاهش میل جنسی شده و احتمال ابتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک را افزایش می‌دهد و همچنین در روند تخمک گذاری اختلال ایجاد می‌کند از اینرو مصرف این داروها در

	فولیکول‌های اولیه را کنترل می‌کند.	
(۱۷ و ۱۸ و ۱۹ و ۲۰)	در تعیین جنسیت نقشی بسیار مهمی را ایفا می‌کند.	<i>SOX9</i>
(۲۱)	این ژن ارتباط بین تخمدان، رحم و جنین و مادر هست که تعیین کننده‌ی رشد تخمدان و پایداری سطح هورمون‌های تخمدانی می‌باشد به احتمال زیاد کاهش در بیان این ژن می‌تواند به تحلیل تخمدان در جنس ماده منجر شود	<i>LIF</i>
(۲۲)	حذف القایی <i>FOXL2</i> در فولیکول‌های تخمدان در بزرگسالان منجر به تنظیم بیان <i>SOX9</i> ، تمایز سلول‌های گرانولوزا به سلول‌های سرتولی و ظهور ساختارهای بیضه می‌شود.	<i>FOXL2</i>
(۲۳)	در زنان، <i>WNT4</i> از تشکیل رگ خونی کلونومیک مخصوص مردان و تولید استروئیدها جلوگیری می‌کند. یک جهش در <i>WNT4</i> منجر به تولید	<i>WNT4</i>

a022426.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>

- 3- Shneker, B. F., & Fountain, N. B. (2003). Epilepsy. *Disease-a-month: DM*, 49(7), 426–478. [https://doi.org/10.1016/s0011-5029\(03\)00065-8](https://doi.org/10.1016/s0011-5029(03)00065-8)

- 4- Gaston, T. E., & Szaflarski, J. P. (2018). Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(11), 73. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>

- 5- Shih, J. J., Whitlock, J. B., Chimento, N., Vargas, E., Karceski, S. C., & Frank, R. D. (2017). Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy & behavior: E&B*, 69, 186–222. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.018>

- 6- Goldenberg M. M. (2010). Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 35(7), 392–415.

- 7- R. Moavero, L. Rosa Pisani, F. Pisani, P. Curatolo. (2018). Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*, 17, pp.

دوران بارداری به غیر از شرایط حاد مادر توصیه نمی‌شود زیرا باتوجه به مکانیسم اثر این داروها و تأثیر منفی بر مادر این دارو بر تکوین تخمدان جنین نیز ممکن است تأثیرگذار باشد و موجب تغییر در بیان ژن‌ها شود.

پیشنهادها

توصیه می‌شود در ارتباط با داروهای ضدصرع و مصرف آن‌ها در دوران بارداری و شیردهی مطالعات دقیق‌تری صورت گیرد.

سپاسگذاری

سپاس از استاد بزرگوارم که من را در این راه یاری نمودند.

تعارض منافع

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه با عنوان بررسی تأثیر داروی فنی توئین بر تمایز تخمدان و بیان برخی از ژن‌های مربوط به آن در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۹ است که با حمایت دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی اجرا شده است.

منابع

- 1- Scharfman H. E. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 7(4), 348–354. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0053-z>
- 2- Stafstrom, C. E., & Carmant, L. (2015). Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(6),

- Sharma, A. K. (2020). Insecticides and ovarian functions. *Environmental and molecular mutagenesis*, 61(3), 369–392. <https://doi.org/10.1002/em.22355>
- 14- Tevosian S. G. (2013). Genetic control of ovarian development. *Sexual development: genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*, 7(1-3), 33–45. <https://doi.org/10.1159/000339511>
- 15- Gillio-Meina, C., Hui, Y. Y., & LaVoie, H. A. (2003). GATA-4 and GATA-6 transcription factors: expression, immunohistochemical localization, and possible function in the porcine ovary. *Biology of reproduction*, 68(2), 412–422. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.009092>
- 16- Xuan, S., & Sussel, L. (2016). GATA4 and GATA6 regulate pancreatic endoderm identity through inhibition of hedgehog signaling. *Development (Cambridge, England)*, 143(5), 780–786. <https://doi.org/10.1242/dev.127217>
- 17- Keppel Hesselink, J. M., & Kopsky, D. J. (2017). Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. *Journal of Neurology*, 264(8), 1617–1621. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.151842>
- 8- X. Liu, P.R. Carney, R. Bussing, R. Segal, L.B. Cottler, A.G. Winterstein. (2017).
- 9- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- 10- Briceag, I., Costache, A., Purcarea, V. L., Cergan, R., Dumitru, M., Briceag, I., ... Ispas, A. T. (2015). Fallopian tubes literature review of anatomy and etiology in female infertility. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 129–131.
- 11- Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 11, 66. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
- 12- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 10, 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
- 13- Sharma, R. K., Singh, P., Setia, A., &

- Saigusa, R., ... Asano, Y. (2017). A possible implication of reduced levels of LIF, LIFR, and gp130 in vasculopathy related to systemic sclerosis. *Archives of Dermatological Research*, 309(10), 833–842. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1786-4>
- 22- Martínez-Juárez, A., López-Luna, M. A., Porras-Gómez, T. J., & Moreno-Mendoza, N. (2018). Expression of the SOX9, Foxl2, Vasa, and TRPV4 genes in the ovaries and testes of the Morelet's crocodile, *Crocodylus moreletii*. *Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution*, 330(3), 148–164. <https://doi.org/10.1002/jez.b.22799>
- 23- Pellegrino, M., Maiorino, R., & Schonauer, S. (2010). WNT4 signaling in female gonadal development. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 10(2), 168–174. <https://doi.org/10.2174/187153010791213074>
- 24- Rasgon N. (2004). The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *Journal of clinical psychopharmacology*, 24(3), 322–334. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000125745.60149.c6>
- <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8391-5>
- 18- Lewis, D. Pva, P. J., & Berg, M. J. (1995). Phenytoin-folic acid interaction. *The Annals of Pharmacotherapy*, 29(7–8), 726–735. <https://doi.org/10.1177/106002809502907-816>
- 19- Tan, Z., Niu, B., Tsang, K. Y., Melhado, I. G., Ohba, S., He, X., Huang, Y., Wang, C., McMahon, A. P., Jauch, R., Chan, D., Zhang, M. Q., & Cheah, K. (2018). Synergistic co-regulation and competition by a SOX9-GLI-FOXA phasic transcriptional network coordinate chondrocyte differentiation transitions. *PLoS genetics*, 14(4), e1007346. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007346>
- 20- Rahmoun, M., Lavery, R., Laurent-Chaballier, S., Bellora, N., Philip, G. K., Rossitto, M., Symon, A., Pailhoux, E., Cammas, F., Chung, J., Bagheri-Fam, S., Murphy, M., Bardwell, V., Zarkower, D., Boizet-Bonhoure, B., Clair, P., Harley, V. R., & Poulat, F. (2017). In mammalian foetal testes, SOX9 regulates expression of its target genes by binding to genomic regions with conserved signatures. *Nucleic acids research*, 45(12), 7191–7211.
- 21- Taniguchi, T., Miyagawa, T., Tamaki, Z., Nakamura, K., Yamashita, T.,