مقاله پژوهشی

اثر حفاظتی روغن‌جوانه‌گندم بر اختلالات هورمون‌های جنسی و مورفولوژی بافت رحم به دنبال درمان با کاربامازپین در موش‌های ماده صرعی شده با پنتیلن تترازول

الهام احمدی[1*]، وحید نجاتی[1]، غلامرضا نجفی[2]، شیوا خضری[1]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
۲- گروه آناتومی و جنین شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۸/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۰۷

چکیده

زمینه و هدف: صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیکی است و کاربامازپین یک داروی ضدصرع می‌باشد که در درازمدت باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و اختلال در سیستم اندوکرینی و تولیدمثلی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر روغن جوانه گندم به عنوان منبع غنی از آنتی‌اکسیدآن‌ها بر هورمون‌های جنسی و بافت رحم موش‌های صرعی تحت درمان با کاربامازپین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۸ موش ماده بالغ به طور تصادفی به ۶ گروه ۸تایی تقسیم شدند. ۱- کنترل سالم. ۲- دریافت‌کننده پنتیلن‌تترازول با دوز ۴۰ (کنترل صرعی). ۳- پنتیلن‌تترازول + کاربامازپین با دوز ۳۰. ۴- پنتیلن‌تترازول + کاربامازپین با دوز ۱۸۰. ۵- پنتیلن‌تترازول + کاربامازپین با دوز ۳۰ + روغن جوانه گندم با دوز ۵۰۰. ۶- پنتیلن‌تترازول + کاربامازپین با دوز ۱۸۰ + روغن جوانه گندم با دوز ۵۰۰. (واحد دوزها به‌صورت گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد). در پایان دوره تیمار میزان استروژن، پروژسترون و تستوسترون سرم با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. همچنین مطالعات بافتی بر روی رحم نیز انجام شد. داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی در نرم افزار SPSS20 تحلیل شدند.

نتایج: کاربامازپین سطوح استروژن، پروژسترون، تستوسترون، میانگین غدد رحمی و ضخامت لایه‌های رحمی به جز میومتر را به طور معنی‌دار کاهش داد. در گروه‌های روغن جوانه گندم + کاربامازپین (۳۰ و ۱۸۰)، سطوح فاکتورهای مذکور به صورت معنی دار نزدیک به نرمال تغییر یافتند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که روغن جوانه گندم باعث بهبود عملکرد سیستم تولیدمثلی شده و باعث کاهش عوارض کاربامازپین می‌شود.

کلمات کلیدی: رحم، هورمون‌های جنسی، روغن جوانه گندم، کاربامازپین، صرع

مقدمه

صرع بیماری مزمن، ناتوان کننده و دومین اختلال عصبی پس از سکته مغزی است. این بیماری گریبانگیر حدود یک درصد از مردم جهان می‌باشد و حدود ۲۵ میلیون زن در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. بنابراین در ارتباط با این بیماری نگرانی‌های ویژه‌ای برای بسیاری از این زنان وجود دارد (۱). زنان مبتلا به صرع دچار نوعی از تغییرات هورمونی می‌شوند که مرتبط با تشنج آن‌ها است و در مجموع باعث ایجاد بی‌نظمی‌های قاعدگی و ناباروری می‌گردد (۲). در زنان مصروع احتمال سندرم پلی کیستیک تخمدان افزایش می‌یابد ودر چرخه قاعدگی بی‌نظمی به وجود می‌آید. مطالعات همچنین کاهش میزان باروری را در میان مردان و زنان مصروع نشان می‌دهد. زنان مصروع در معرض تخریب سیستم تولید مثلی هستند، آن‌ها همچنین میزان زاد و ولد کمتری دارند (۳). در بیماران صرعی هم خود تشنج و هم داروهای ضدتشنج می‌توانند سیستم تولیدمثلی فرد را تخریب کنند. برای مثال تشنج می‌تواند آزاد شدن هورمون‌هارا از هیپوتالاموس و هیپوفیز تغییر دهند همین‌طور بعضی داروهای

* نویسنده مسئول: الهام احمدی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران تلفن: ۰۴۱۳۷۲۳۰۸۵۸
Email: e.ahmadi9921@yahoo.com

ضدتشنج غلظت هورمون‌های استروئیدی تولید شده به وسیله تخمدان‌ها و غدد آدرنال را تغییر می‌دهند. در حقیقت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد مشتق شده از کورتکس مغز و آمیگدال‌ها و هیپوکامپ در طول تشنج تغییر پیدا می‌کند (۳). داروهای ضد تشنج نیز این پتانسیل را دارند که تعادل هورمون-های تولید مثل را در بدن بر هم بزنند (۲). داروهای ضدصرع مختلفی برای درمان بیماران مبتلا به این بیماری استفاده می‌شود. کاربامازپین (CBZ) یکی از گسترده‌ترین داروهای ضدصرع مورد استفاده در کلینیک‌ها است که در درمان تشنج پارشیال، صرع تونیک-کلونیک ژنرالیزه، نورالژی عصب سه قلو و همچنین بیماری‌های روحی کاربرد دارد (۴، ۵). از لحاظ شیمیایی CBZ خنثی و محلول در چربی است و دارای ترکیبی است که می‌تواند به راحتی از سد خونی مغزی و دیگر غشاهای سلول‌های بدن عبور کند. این دارو دارای اثربخشی زیادی در مقایسه با دیگر داروهای ضدتشنج می‌باشد و به عنوان داروی نسبتاً امن در طول حاملگی استفاده می‌شود (۸-۶). افزایش دوز کاربامازپین باعث استرس-اکسیداتیو می‌شود که از فعالیت همه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی جلوگیری می‌کند. در دراز مدت کاربامازپین موجب عدم تعادل بین اکسیدآن‌ها و آنتی‌اکسیدآن‌های بدن می‌شود که منجر به یک افزایش معنادار استرس‌اکسیداتیو می‌شود. این زمانی به وجود می‌آید که سطح گونه‌های اکسیژن فعال فراتر از ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی سلولی می‌شود (۹). سلول‌ها راه‌های مختلفی برای کاهش اثرات زیان‌بار استرس‌اکسیداتیو دارند، سلول‌ها یا آسیب را تعمیر می‌کنند یا به طور مستقیم وضعیت پرو اکسیداتیو را از طریق آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی (پرواکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز) و غیر آنزیمی (ویتامین E,C، فلاونوئیدها و غیره) کاهش می‌دهند. آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را پاک‌سازی می‌کنند (۱۰).

روغن جوانه گندم (WGO) منبع غنی از توکوفرول استخراج شده از جوانه گندم است. این روغن محتوی همه سه توکوفرول آلفا، بتا و گاما است. روغن جوانه گندم همچنین محتوی آلفا و گاما توکوترینول‌ها است (۱۱). روغن جوانه گندم محتوی کارتنوئیدهای محلول در چربی نیز هست که اثرات آنتی‌اکسیدانی دارند (لوتئین، زگسانتین و بتا کاروتن) (۱۲). ترکیب اسید چرب روغن جوانه گندم از ۵۹-۴۲٪ لینولئیک اسید، ۲۸-۱۲٪ اولئیک اسید، ۱۹-۱۱٪ پالمیتیک اسید، ۱۱-۲٪ α-لینولنیک اسید و ۱٪ استیریک است. این اسیدهای چرب نقش اصلی در متابولیسم ارگانیسم‌ها دارند و نمی‌توانند در بدن ساخته شوند (۱۳). از این اسیدهای چرب، α-لینولنیک اسید موجب اثرات غیر التهابی و کاهش در تولید O_2^- و فعالیت NADPH اکسیداز می‌شود بنابراین یک فعالیت آنتی اکسیدانی دارد (۱۴). روغن جوانه گندم همچنین دارای فلاونوئیدها نیز می‌باشد که ثابت شده فلاونوئیدها اثر حفاظتی در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد دارند. ترکیبات فنلی از جمله فلاونوئیدها از طریق مهار سیستم سیتوکروم P450 باعث کاهش رادیکال‌های آزاد می‌شود (۱۵). Santhrani و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که ویتامین C استرس اکسیداتیو ایجاد شده به وسیله CBZ را کاهش می‌دهد (۹). همچنین در مطالعات قبلی گزارش شده بود که ویتامین C استرس اکسیداتیو ایجاد شده به وسیله دیگر داروهای ضدصرع از جمله فنی‌توئین را نیز از بین می‌برد (۱۶). در مطالعه Afshar و همکاران نیز نقش حفاظتی ویتامین B6 بر پیشرفت سم CBZ در طی ارگانوژنز موش سوری به اثبات رسیده است (۱۷). از آنجایی که این آنتی‌اکسیدان‌ها استرس‌اکسیداتیو ایجاد شده به‌وسیله کاربامازپین را از بین می‌برند، این مطالعه باهدف اثر مهاری روغن جوانه گندم به‌عنوان منبع غنی از ویتامین E بر هورمون‌های جنسی و بافت رحم تحت درمان با کاربامازپین انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایش: ۴۸ رأس موش سوری ماده بالغ نژاد NMRI با وزن ۳۲-۲۵ g از مرکز پرورش و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تهیه شد. رژیم استاندارد آزمایشگاهی و آب بدون محدودیت در نظر گرفته شد. شرایط اتاق ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۳۰-۲۵٪ بود. نگهداری و رفتار با حیوانات آزمایشگاهی در تمامی مراحل آزمایش مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شده است.

گروه‌های مورد مطالعه: حیوانات به طور تصادفی در ۶ گروه ۸تایی قرار گرفتند (جدول ۱). جهت ایجاد کیندلینگ شیمیایی، PTZ (سیگمای انگلستان) به مقدار ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن

جدول ۱: گروه‌ها و تیمارهای استفاده شده در مطالعه

گروه	تیمار
۱	کنترل دریافت کننده سالین، (PO)
۲	صرعی دریافت کننده پنتیلن تترازول(PTZ) با دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، (IP)
۳	صرعی شده با PTZ + کاربامازپین با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، (PO)
۴	صرعی شده با PTZ + کاربامازپین با دوز ۱۸۰ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن، (PO)
۵	صرعی شده با PTZ + کاربامازپین (PO) با دوز ۳۰میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به همراه روغن جوانه گندم (PO) با دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن
۶	صرعی شده باPTZ + کاربامازپین (PO) با دوز ۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به همراه روغن جوانه گندم (PO) با دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن

بدن در نرمال سالین حل شده و به روش تزریق داخل صفاقی (IP)، هر ۴۸ ساعت یکبار و در ۱۳ نوبت به موش‌ها تزریق شد و پاسخ تشنجی حیوان به مدت ۲۰ دقیقه مشاهده و رفتار تشنجی حاصل از تزریق بر اساس معیارهای ذیل طبقه‌بندی شد.

مرحله صفر: بدون پاسخ، مرحله یک: انقباض عضلات صورت و گوش‌ها، مرحله دو: انتشار موج انقباضی به سر تا سر بدن، مرحله سه: پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دوپا، مرحله چهار: حملات تونیک –کلونیک و افتادن به پهلو و مرحله پنج: افتادن به پشت و حملات تونیک-کلونیک عمومی (۱۸). در این مطالعه فقط از حیوانات کیندلینگ کامل (Full kindle) که در سه تزریق متوالی مراحل چهار و پنج رانشان دادند، استفاده شد (۱۹). جهت کنترل و درمان صرع از CBZ استفاده شد. قبلا ۳ دوز از CBZ (نوارتیس سوئیس) در موش مطالعه شده بود (۳، ۹ و ۱۸ برابر دوز انسانی (۱۰میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)) (۲۰). بدین صورت حداقل (۳۰میلی گرم بر کیلوگرم) و حداکثر دوز (۱۸۰میلی گرم بر کیلوگرم) برای CBZ در موش‌ها انتخاب شد و سپس مقدار دوز برآورد شده در نرمال سالین حل شده و به صورت گاواژ معدی (PO) به موش‌ها داده شد. برای جبران عوارض CBZ از روغن جوانه گندم (گیاه اسانس ایران) استفاده شد که به همراه کاربامازپین به صورت گاواژ معدی به موش‌ها داده شد.

نمونه برداری و مطالعات بافت شناسی: پس از گذشت ۹ هفته برای هر موش مراحل دوره استروس با بررسی اسمیر واژینال تعیین شد. مراحل دوره استروس با توجه به نسبت‌ها و مرفولوژی سلول‌های اپی‌تلیال تعیین شدند، بدین ترتیب که در مرحله استروس، غالبیت با سلول‌های شاخی بدون هسته می‌باشد (۲۱). موش‌هایی که در فاز استروس سیکل جنسی بودند با استفاده از دی‌اتیل اتر بی‌هوش شدند. جهت تعیین سطوح سرمی هورمون-های جنسی (استروژن، پروژسترون و تستوسترون) خون‌گیری از قلب موش‌ها صورت گرفت. پس از لخته شدن خون در دمای آزمایشگاه نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵دقیقه سانتریفوژ و از آن‌ها سرم تهیه شد. از نمونه‌های سرم هورمون‌های استروژن، پروژسترون و تستوسترون به روش الایزا با استفاده از کیت Monobind مورد سنجش قرار گرفتند. سپس حیوانات تشریح و رحم آن‌ها خارج شد و در محلول فرمالین ۱۰٪ نگه داری شد و سپس به دنبال آن مراحل آب‌گیری، شفاف‌سازی، آغشتگی و قالب‌گیری با پارافین انجام شد. سپس مقاطع عرضی به ضخامت ۷ میکرون تهیه شد و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند سپس از هرگروه ۵ لام و از هر لام ۴ میدان دید انتخاب شد و سپس با استفاده از عدسی مدرج ضخامت (اپی تلیوم و هم بند) آندومتر و میومتر رحم اندازه‌گیری شد. همچنین در هر میدان دید تعداد غدد مخاطی با استفاده از عدسی مشبک نیز شمارش شد.

آنالیز آماری داده‌ها: داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه و تست توکی و با کمک نرم‌افزار SPSS20 مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معنی‌داری ($P<0.05$) در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف

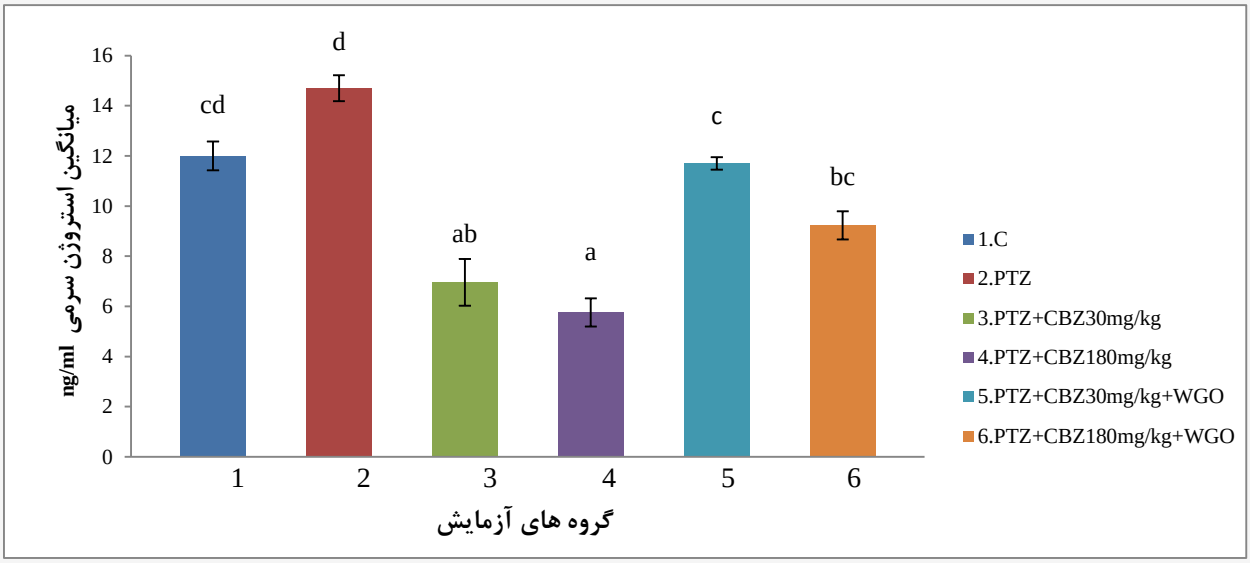
معیار بیان و جداول و نمودارها نیز در نرم افزار Excel 2007 رسم شد.

نتایج

میـزان هورمون استروژن در گروه‌های ۳ و ۴ صرعی دریافت کننده کاربامازپین به ترتیب (۰/۹۳ ± ۶/۹۶) و (۰/۵۶ ± ۵/۷۶) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم (۰/۵۷ ± ۱۲) و گروه کنترل صرعی (۰/۵۲ ± ۱۴/۷) داشته است ولی این میزان در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش داشت که این افزایش معنی‌دار نبود. همچنین میزان هورمون استروژن در گروه‌های ۵ و ۶ صرعی دریافت کننده کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم به ترتیب (۰/۲۵ ± ۱۱/۷) و (۰/۵۶ ± ۹/۲۳) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه‌های دریافت کننده کاربامازپین دارد به طوری که نزدیک به گروه کنترل سالم می‌باشد (P<0.05)، (نمودار ۱).

۱۹/۹۰) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم (۱/۷۷ ± ۴۰/۸۳) داشت اما فقط در دوز بالای کاربامازپین (۰/۹۰ ± ۱۹/۹۰) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل صرعی (۲/۲۱ ± ۳۱/۷۰) مشاهده شد. همچنین این کاهش معنی‌دار در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم نیز مشاهده شد. به علاوه میزان این هورمون در گروه صرعی دریافت کننده دوز ۳۰mg/kg کاربامازپین به همراه روغن جوانـــه گندم (۱/۰۱ ± ۳۵/۴۲) به گروه کنترل سالم نزدیک بود و نسبت به گروه‌های صرعی دریافت کننده کاربامازپین افزایـــش معنی‌داری داشت (P<0.05)،(نمودار ۲).

میزان هورمون تستوسترون همانند هورمون‌های استروژن و پروژسترون در گروه‌های ۳ و ۴ صرعی دریافت کننده کاربامازپین به ترتیب (۰/۲۰ ± ۱/۸۳) و (۰/۲۸ ± ۱/۶) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم (۰/۲۱ ± ۲/۹۳) و گروه کنترل صرعی (۰/۱۷ ± ۴/۱) داشت ولی این میزان در گروه کنترل صرعی نسبت

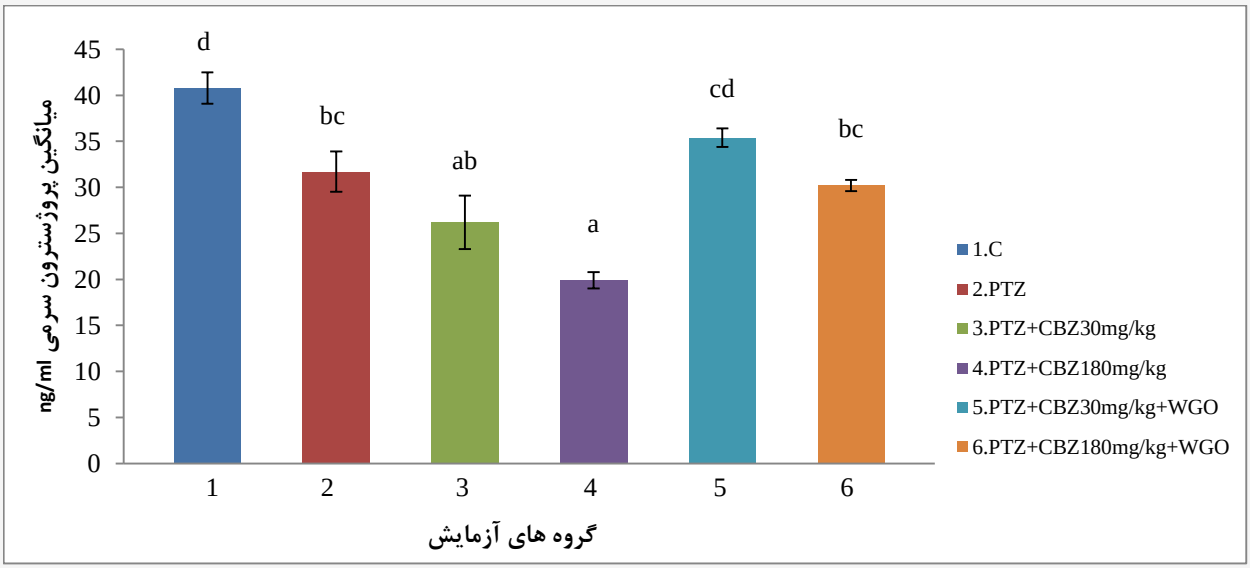


نمودار ۱: میانگین تغییرات سرمی هورمون استروژن در گروه‌های مختلف آزمایشی و گروه کنترل (حروف غیر یکسان در هر ردیف دارای اختلاف آماری معنی‌دار در سطح P<0.05 می‌باشند). داده‌ها بر حسب Mean ± SD نشان داده شده‌اند. C: کنترل سالم. PTZ: پنتیلن تترازول (کنترل صرعی). CBZ: کاربامازپین. WGO: روغن جوانه گندم.

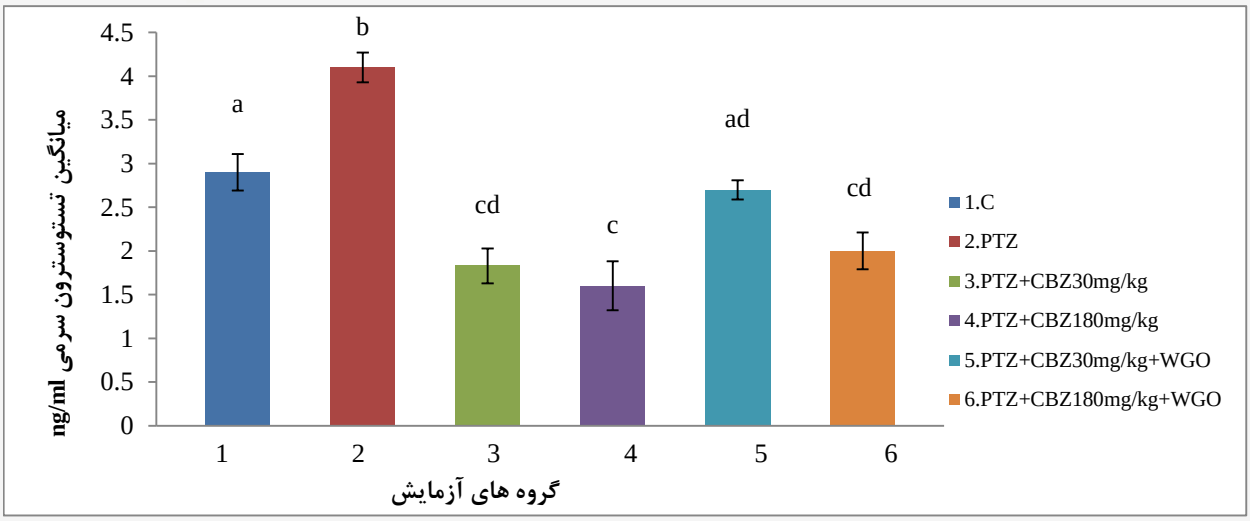
میزان هورمون پروژسترون در گروه‌های ۳ و ۴ صرعی دریافت کننده کاربامازپین به ترتیب (۲/۹۰ ± ۲۶/۲۰) و (۰/۹۰ ± به گروه کنترل سالم افزایش یافته بود به علاوه میزان هورمون تستوسترون در گروه صرعی دریافت کننده دوز ۳۰mg/kg

کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم (۰/۱۱ ± ۲/۷) نسبت به گروه صرعی دریافت کننده دوز بالای کاربامازپین افزایش معنی‌داری داشت (P<0.05)، (نمودار ۳).

به‌طور کلی کاربامازپین به‌ویژه در دوز بالا باعث کاهش میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون و تستوسترون شده است که



نمودار ۲: میانگین تغییرات سرمی هورمون پروژسترون در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل (حروف غیر یکسان در هر ردیف دارای اختلاف آماری معنی-دار در سطح P<0.05 می‌باشند). داده‌ها بر حسب Mean ± SD نشان داده شده‌اند. C: کنترل سالم. PTZ: پنتیلن تترازول (کنترل صرعی). CBZ: کاربامازپین. WGO: روغن جوانه گندم.



نمودار ۳: میانگین تغییرات سرمی تستوسترون در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل (حروف غیر یکسان در هر ردیف دارای اختلاف آماری معنی دار در سطح P<0.05 می‌باشند). داده‌ها بر حسب Mean ± SD نشان داده شده‌اند. C: کنترل سالم. PTZ: پنتیلن تترازول (کنترل صرعی). CBZ: کاربامازپین. WGO: روغن جوانه گندم.

روغن جوانه گندم باعث بهبود و افزایش این مقادیر شده که تقریبا نزدیک به مقادیر گروه کنترل سالم می‌باشد.

بررسی تغییرات مورفومتریک لایه‌های مختلف رحم:

نتایج حاصل از تغییرات ضخامت بافت پوششی آندومتر رحم در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل: در مطالعه شاخ رحمی مربوط به بافت پوششی آندومتر، آنالیز آماری نشان داد که میانگین ارتفاع سلول‌های پوششی آندومتر در گروه‌های صرعی دریافت کننده کاربامازپین در مقایسه با گروه کنترل سالم و گروه کنترل صرعی کاهش معنی‌داری داشت. ولی این میزان در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش داشت ولی این افزایش معنی‌دار نبود. یافته‌های این بررسی نشان داد که استفاده از روغن جوانه گندم باعث افزایش در میانگین ضخامت بافت پوششی آندومتر رحم در مقایسه با گروه صرعی دریافت کننده دوز بالای کاربامازپین شده است که این افزایش معنی‌دار بود ($P<0.05$)، جدول ۲.

نتایج حاصل از تغییرات ضخامت بافت هم بند آندومتر رحم در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل: در مطالعه شاخ رحمی مربوط به بافت هم بند آندومتر، آنالیز آماری نشان داد که میانگین ضخامت بافت هم بند آندومتر در گروه صرعی دریافت کننده دوز بالای کاربامازپین نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل صرعی کاهش معنی‌داری داشت. همچنین این میزان در گروه کنترل صرعی نسبت به گروه کنترل سالم هم کاهش یافت ولی این کاهش معنی‌دار نبود. به علاوه میانگین ضخامت بافت هم بند درگروه صرعی دریافت کننده دوز پایین کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم نسبت به هم گروه کنترل سالم و هم گروه‌های دریافت کننده کاربامازپین افزایش معنی‌داری داشته است ($P<0.05$)، جدول ۲.

بررسی ضخامت میومتر در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل: در مطالعه شاخ رحمی مربوط به بافت میومتر، آنالیز آماری نشان داد که میانگین ضخامت بافت میومتر در گروه‌های

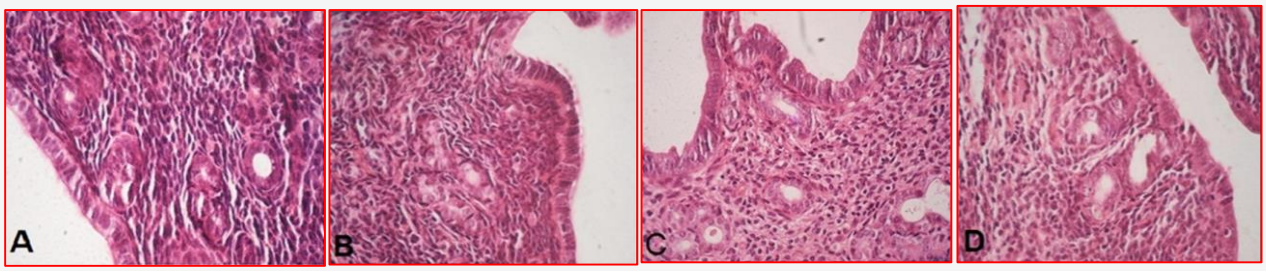
جدول ۲: بررسی تغییرات مورفومتریک لایه‌های مختلف رحم در گروه‌های مختلف آزمایشی و کنترل

گروه	کنترل سالم	کنترل صرعی(PTZ)	صرعی درمان با دوز ۳۰ CBZ	صرعی درمان با دوز۱۸۰ CBZ	صرعی درمان با دوز۳۰ CBZ+ WGO	صرعی درمان با دوز ۱۸۰ CBZ+ WGO
ضخامت اپی تلیوم (µm)	^{b}۲۲,۳۹ ± ۳,۴۲	^{b}۲۱,۴ ± ۲,۲۹	^{ab}۱۹,۵ ± ۳,۲۳	^{a} ۸,۰۴±۰,۱۴	^{b} ۲۳,۷۸ ± ۳,۶۶	^{ab}۱۶,۰۶ ± ۰,۹۰
ضخامت بافت همبند (µm)	^{b}۲۳۵,۱۰ ±۲۱,۸	^{b} ۱۹۴,۷۱±۶,۹	^{ab} ۱۸۲,۱۶±۶,۱	^{a} ۱۰۷,۰۱±۸,۹	^{c} ۳۴۰±۲۰,۸	^{b} ۲۳۶,۵±۲۳,۶۸
ضخامت میومتر (µm)	^{a}۲۱۶,۶۶±۱۸,۵۵	^{ab} ۲۶۶±۲۵,۲۶	^{a} ۱۹۷,۶±۲۱,۳۴	۲۰۲,۱±۱۱,۶۱ ^{a}	^{c} ۳۵۴,۵±۱۳,۷۴	^{bc} ۳۲۶,۷±۹,۳۶
تعداد غدد	^{b} ۲۷±۱	^{b} ۲۸,۳۳±۲,۷۲	^{b} ۲۵,۳۳±۳,۷۱	^{a} ۵,۳۳±۰,۸۸	^{c}۴۸,۶۶±۴,۳۷	^{bc} ۳۸,۳۳±۶

اعداد با حروف غیر یکسان در هر ردیف دارای اختلاف آماری معنی‌دار در سطح $P<0.05$ می‌باشند. داده‌ها بر حسب Mean ± SD نشان داده شده‌اند. PTZ: پنتیلن تترازول. CBZ: کاربامازپین. WGO: روغن جوانه گندم. واحد دوز کاربامازپین به صورت میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

صرعی دریافت کننده کاربامازپین هیچ تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل صرعی نداشت ولی گروه‌های صرعی دریافت کننده کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($P<0.05$)، (جدول ۲).

رحم گروه کنترل صرعی می‌باشد که نسبت به تصویر B، هم پراکندگی غدد بیشتری دارد و هم ضخامت آندومتر بیشتر است ولی در مقایسه با تصویر C، پراکندگی غدد و ضخامت بافت هم بند کمتر می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱- نمای ریزبینی از رحم موش‌های سوری مورد آزمایش (هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی ۴۰x). A: گروه کنترل سالم (ضخامت لایه‌ها و پراکندگی غدد در حد نرمال). B: گروه دریافت کننده CBZ بادوز ۱۸۰ (کاهش پراکندگی غدد و ضخامت اپی تلیوم نسبت به گروه کنترل). C: گروه دریافت کننده دوز ۳۰ WGO+CBZ (پراکندگی غدد زیاد و افزایش آندومتر نسبت به تصاویرA و B). D: گروه کنترل صرعی (افزایش پراکندگی غدد و ضخامت آندومتر نسبت به تصویر B). واحد دوز CBZ به صورت میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

نتایج حاصل از میانگین غدد: آنالیز آماری نشان داد که میانگین تعداد غدد در گروه صرعی دریافت کننده دوز بالای کاربامازپین در مقایسه با همه گروه‌ها کاهش معنی‌داری داشت. استفاده از روغن جوانه گندم باعث افزایش در میانگین تعداد غدد به ویژه در گروه صرعی دریافت کننده دوز پایین کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل صرعی شد ($P<0.05$)، (جدول ۲).

بررسی تغییرات هیستولوژیکی رحم: در تصویر A، رحم گروه کنترل سالم نشان داده شده است که ضخامت لایه‌ها و پراکندگی غدد در حد نرمال می‌باشد. تصویر B، رحم گروه دریافت کننده دوز بالای کاربامازپین نشان داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می‌شود در این گروه میزان پراکندگی غدد کم می‌باشد و ضخامت اپی‌تلیوم هم نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافته است. تصویر C، رحم گروه صرعی دریافت کننده دوزپایین کاربامازپین به همراه روغن جوانه گندم نشان داده شده است که در این گروه افزایش غدد رحمی و همین‌طور افزایش آندومتر رحم نسبت به گروه کنترل سالم و گروه‌های صرعی دریافت کننده کاربامازپین مشاهده می‌شود. تصویر D، نشانگر

بحث

در مطالعه حاضر نشان داده شده که درمان با کاربامازپین به ویژه در دوز بالا موجب کاهش سطح هورمون‌های استروژن، پروژسترون و تستوسترون می‌شود. نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های Leskiewicz و همکاران در سال ۲۰۰۸ مطابقت دارد به طوری که نشان داد هم تشنج و هم داروهای ضدتشنج ممکن است اختلالاتی را در سیستم هورمونی القا کنند. اکثریت داروهای ضد تشنج کانال‌های کلسیم و سدیم وابسته به ولتاژ را بلاک می‌کنند و رسپتورهای آنتاگونیک گلوتامات و انتقالات گابائرژیک را تقویت می‌کند. یک احتمال ممکن برای این اختلالات این است که مکانیسم‌های نوروشیمیایی مشابهی در برهم کنش‌های این داروها با سنتز نوروهورمون‌های هیپوتالاموس مثل هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، هورمون آزاد کننده تیروتروپین، هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و هورمون آزاد کننده هورمون رشد به کار گرفته می‌شود. با این وجود بعضی از داروهای ضدتشنج ممکن است بر متابولیسم هورمون‌ها از طریق مهار یا تحریک ایزوآنزیم سیتوکروم P450 تاثیر بگذارند (۲۲). همچنین Eeva Lofgren و همکاران در بررسی که بر روی تاثیر کاربامازپین بر عملکرد

تولیدمثلی زنان صرعی انجام دادند گزارش کردند که سطح گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) در زنان دریافت کننده کاربامازپین افزایش می‌یابد. افزایش در غلظت SHBG منجر به کاهش سطح سرمی استرادیول فعال (E2) و تستوسترون و شاخص آندروژن آزاد (FAIs) می‌شود. CBZ درمانی همچنین موجب کاهش سطح سرمی دهیدرواپی-آندروسترون سولفات (DHEAS) می‌شود. این تغییرات در عملکرد اندوکرینی تولیدمثل، احتمالا ناشی از القا سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 کبدی توسط CBZ است که باعث تسریع متابولیسم این داروها می‌شود (۲۳). Martha در سال ۲۰۰۳ گزارش کرد که کاربامازپین، فنی توئین و فنوباربیتال آنزیم‌های سیتوکروم P450 کبدی را القا می‌کنند و باعث کاهش استروژن، آدرنال و آندروژن‌های تخمدان می‌شود که منجر به کاهش در فعالیت بیولوژیکی هورمون‌های جنسی می‌شود. همچنین بعضی داروهای ضدصرع سطح فیزیولوژیکی هورمون‌های جنسی استروئیدی تخمدان را کاهش می‌دهند و باعث کاهش تاثیر استروئیدهای پیش‌گیری از بارداری می‌شود (۲۴). همچنین سطح سرمی تستوسترون، SHBG، FAI (آندروژن‌های آزاد) در زنان دریافت کننده CBZ نسبت به گروه کنترل سالم به ترتیب کاهش، افزایش و کاهش را نشان می‌دهد (۲۳). در مطالعه‌ای که اثرات lamotrigine, levetiracetam and carbamazepine بر عملکرد اندوکرینی تولید مثل بررسی شده، نشان داده شد که سطح گلوبولین متصل به هورمون جنسی افزایش و سطح پروژسترون در زنان دریافت کننده کاربامازپین کاهش یافته بود (۲۵) که پژوهش حاضر هم مطابق با یافته‌های قبلی می‌باشد.

خود صرع می‌تواند بر عملکرد اندوکرینی تولید مثل اثر بگذارد. هم در حیوان و هم در انسان مطالعات نشان داده که سطح هورمون‌ها و عملکرد تولید مثل بعد از تشنج تمپرو لیمبیک تغییر می‌کند (۲۶). صرع ناشی از PTZ با تغییر سطح هورمون‌های جنسی می‌تواند بر فرآیند تولید مثل اثر منفی بگذارد (۲۷). یافته-های مطالعه حاضر نشان داد که صرع (PTZ) باعث افـــزایش استروژن می‌شود. در تایید این یافته‌ها مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که استفاده استروژن به طور مستقیم در قشر مخ موجب اثر سریع و قوی اپیلپتوژنیک می‌شود (۲۸)، استرادیول کیندلینگ را در حیوانات راه اندازی می‌کند (۲۶) و همچنین تشنج القا شده توسط PTZ را تقویت می‌کند (۲۹). در موش‌های ماده تشنج آمیگدال‌ها می‌تواند موجب عدم تخمک‌گذاری و بالا رفتن سطح استرادیول و تجمع فولیکول‌های کیستیک تخمدانی می‌شود و در موش‌های نر تشنج باعث افزایش سطح تستوسترون و استرادیول می‌شود (۲۶). تاثیر تحریکی استروژن‌ها ناشی از تقویت نوروترنسمیتر تحریکی گیرنده گلوتامات (۳۰) و کاهش مهار گاما آمینو بوتریک اسید است (۳۱). همچنین یافته‌های ما حاکی از آن است که در موش‌های صرعی پروژسترون کاهش و تستوسترون افزایش می‌یابد. نتایج یافته‌های ما مطابق با مطالعات قبلی است. اولین گزارش بر اثر ضد تشنجی پروژسترون در تست PTZ به وسیله Hans Selye در سال ۱۹۴۲(۳۲) منتشر شد. بیشتر گزارشات به تدریج بر اثر ضد تشنجی پروژسترون هم در انسان و هم درحیوان منتشر شد (۳۳). پروژسترون پاسخ‌دهی گلوتامات را کاهش می‌دهند و در درمان صرع بسیار مفید می‌باشد (۳۴). اثر آندروژن‌ها بر تشنج بسیار پیچیده است در حالی که تستوسترون آستانه تشنج را کاهش می‌دهد ولی تشنج ناشی از PTZ را افزایش می‌دهد و تشنج ناشی از کیندل آمیگدال‌ها را تقویت می‌کند (۲۶). تستوسترون از طریق چند مکانیسم بر رفتار تشنجی اثر می‌گذارد به عنوان مثال: با واسطه α-۳ آندروسترون و ۱۷بتا استرادیول باعث تعدیل فرآیند صرع می‌شود (۲۷). آندروژن‌ها همچنین یک اثر ضد تشنجی هم دارند (۲۶). اما استفاده از روغن جوانه گندم همراه با کاربامازپین موجب یک افزایش معنی‌دار در سطح سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون و تستوسترون نسبت به گروه-های دریافت کننده کاربامازپین شده که این مقادیر نزدیک به مقادیر گروه کنترل سالم می‌باشد. این می‌تواند به این علت باشد که روغن جوانه گندم علاوه بر ویتامین E محتوی موادی از جمله فیتو استرول‌ها است که فعالیت استروژنیکی داشته و می‌تواند متابولیسم کلسترول را یا تغییر بدهند و یا مهار کنند (۳۵). همچنین ویتامین E موجود در روغن جوانه گندم با اثر بر روی لب قدامی هیپوفیز باعث افزایش تحریک ترشح هورمون‌های تخمدانی می‌شود (۳۶). توکوفرول‌های موجود در روغن جوانه گندم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی در نظر گرفته می‌شوند (۳۷). به میزان کمتری از توکوفرول‌ها، کارتنوئیدها در ترکیب روغن جوانه گندم یافت می‌شوند که در فعالیت آنتی‌اکسیدانی شرکت می‌کند. همچنین ترکیب فنولیک نیز در روغن یا عصاره

جوانه گندم وجود دارد که فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد (۳۸). در مطالعات انجام شده بر روی فلاونوئیدها مشخص گردید که فلاونوئیدها با افزایش ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (گلوتاسیون، گلوتاسیون ردوکتاز، گلوتاسیون پراکسیداز و کاتالاز) باعث احیای سلول‌های آسیب دیده و حفاظت از این سلول‌ها می‌شود (۳۹). Soleimani Mehranjani و همکاران نشان دادند که استفاده از روغن‌جوانه گندم به همراه p-Nonylphenol استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط این ماده را کاهش داده و باعث تغییراتی در سیتم اندوکرینی می‌شود (۳۵).

در رابطه با اثر کاربامازپین بر روی بافت رحم یافته‌های ما نشان داد که کاربامازپین بویژه در دوز بالا باعث کاهش معنی‌داری در ضخامت اپیتلیوم، ضخامت بافت هم بند و میانگین غدد رحمی می‌شود اما بر روی بافت میومتر رحم تاثیری نداشت. احتمال اول برای این کاهش ضخامت لایه‌های رحمی می‌تواند ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو ناشی از استفاده از کاربامازپین (۹) به وجود آید. اخیرا مطالعات نشان داده‌اند که داروهای ضدتشنج اثرات مختلفی بر روی سیستم آنتی‌اکسیدانی دارند این داروها مخصوصا کاربامازپین و والپروات ممکن است صدمات بافتی وابسته به اکسیژن را به وسیله چندین مکانیسم راه اندازی کنند (۴۰). تغییرات چرخه‌ای در اندومتریوم همراه با تغییرات در بیان آنتی‌اکسیدآن‌های گوناگون در اندومتریوم هستند. آنزیم‌هایی مثل تیوردوکسین بیان بالایی در ابتدای فاز ترشحی دارند و این برای لانه گزینی مهم می‌باشد (۴۱). جالب توجه است که تخریب ژن تیوردوکسین در موش سوری در ارتباط با تاثیر کشنده بر جنین اولیه می‌باشد (۴۲). احتمال دوم این است که استرادیول باعث تکثیر بافت پوششی آندومتر رحم می‌شوند گیرنده‌های استروژن بر روی اپیتلیوم، استروما و میومتر رحمی وجود دارند در نتیجه استرادیول از طریق تاثیر بر روی این گیرنده-ها که در بافت پوششی و یا گیرنده‌های استروما است باعث تکثیر بافت پوششی می‌گردد (۴۳). در مقایسه با گروه کنترل سالم، ارتفاع سلول‌های پوششی در گروه کنترل صرعی با افزایش میزان استروژن به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. در حالی که در موش‌های صرعی تیمار شده با کاربامازپین با کاهش میزان استروژن سرمی، ارتفاع سلول‌های اپی تلیالی کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل صرعی داشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که استروژن باعث رشد و تکثیر در رحم می‌شود. علی‌رغم این که استروژن موجب تکثیر سلولی مضاعف در آندومتر می‌شود، پروژسترون موجب تورم قابل ملاحظه و بروز فاز ترشحی در آندومتر می‌شود به طوری که ضخامت آندومتر در مرحله ترشحی (زمان افزایش پروژسترون) در انسان تقریبا دو برابر می‌شود که با توجه به کاهش استروژن و پروژسترون در گروه‌های دریافت کننده کاربامازپین کاهش ضخامت لایه‌های رحمی قابل توجیه است. میانگین سطح سرمی پروژسترون نیز در گروه کنترل صرعی کاهش یافته بود و با وجود افزایش سطح سرمی استرادیول به دلیل کاهش پروژسترون نسبت به سایر گروه‌ها، کاهش ضخامت بافت هم بند رحم نیز قابل توجیه می‌باشد. از آنجایی که آنتی اکسیدان‌ها باعث تحریک انتشار گنادوتروپین‌ها از آدنوهیپوفیز می‌شوند و از این طریق بر رشد رحم و انشعابات غدد رحمی تاثیر مثبتی می‌گذارند (۴۴). در بررسی حاضر افزایش غدد رحمی و رشد آندومتر رحم در گروه‌های درمان با روغن جوانه گندم با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی ویتامین E موجود در روغن جوانه گندم قابل توجیه است. همچنین به دلیل اثر ویتامین E بر روی لب قدامی هیپوفیز و ترشح بالای استروژن و پروژسترون (۳۶) ضخامت لایه‌های رحمی نیز افزایش می‌یابد. در بسیاری از مطالعات اثر روغن جوانه گندم بر سیتم تولیدمثلی مربوط به ویتامین E موجود در روغن بوده است. در زمینه انسانی Tow و Watson گزارش کردند که روغن جوانه گندم به عنوان یک عامل درمانی با ارزش در کاهش بروز عوارض بارداری موثر است (۴۵). به دلیل این که روغن جوانه گندم استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۴۶) و متابولیسم لیپیدها را بهبود می‌بخشد (۴۷)، در نتیجه می‌تواند عوارض ناشی از کاربامازپین را که بر سطح هورمون‌ها و رحم اثر می‌گذارند را تاحدی بهبود بخشد، همان طور که Abdel Fattah و همکاران نشان دادند استفاده ترکیبی از روغن جوانه گندم و گیاه جینسینگ به موش‌های در معرض اشعه رادیواکتیو، به طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو ناشی از این اشعه را کاهش می‌دهند که این کاهش به ماهیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E موجود در روغن جوانه گندم و جینسنگ نسبت داده شده است (۴۸). عملکرد و فعالیت اصلی ویتامین E محافظت از زنجیره اسیدهای چرب غیراشباع با چندین پیوند دوگانه در فسفولیپیدهای غشاهای بیولوژیک و در لیپوپروتئین‌های پلاسما

است. در سطح سلول به نظر می‌رسد ویتامین E از طریق جمع کردن رادیکال‌های آزاد که دارای اکسیژن هستند، غشاهای سلولی و زیرمجموعه‌های سلولی را از تخریب محافظت می‌کند (۴۹). همانند ویتامین E، ویتامین B6 نیز طی تحقیقات Afshar و همکاران استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط CBZ را بخصوص در طی بارداری کاهش می‌دهد و جنین را از ناهنجاری‌های مادرزادی حفظ می‌کند. نقش ویتامین B6 به عنوان آنتی اکسیدان و توانایی آن برای پایین آوردن صدمات ناشی از استرس اکسیداتیو و حفاظت در برابر بیماری‌های تخریب نورونی پیشنهاد شده است (۱۷). همچنین نقش اسیدفولیک نیز در کاهش برخی ناهنجاری‌های مادرزادی نظیر نقایص لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی و عروقی، شکاف لب و کام و تاخیر رشد داخل رحمی ناشی از مصرف CBZ، در جنین موش‌های کوچک آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (۵۰).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که روغن جوانه گندم به طور معنی دار اثرات سمی کاربامازپین را به وسیله تغییر در فعالیت هورمون‌های سرمی کاهش می‌دهد و آن‌ها را به مقادیر گروه کنترل سالم نزدیک می‌نماید. بنابراین روغن جوانه گندم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان می‌تواند از تغییرات اندوکرینی خاصی که عملکرد سیستم تولیدمثلی را بهم می‌زنند جلوگیری نماید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم ویدا رحیم پور به دلیل همکاری در این مطالعه قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Harden CL, Pennell PB and Koppel BS. Management issues for women with epilepsy focus on pregnancy. Epilepsia. 2009;50(5):1247-1255.
2. Richen A. Safety of Lamotrigine. Epilepsia.1994;35(5):37-40.
3. Andrew G. Herzog. Disorders of reproduction in patients with epilepsy:Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008;17(2):101—110.
4. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugsin pregnancy. Reprod Toxicol. 2006; 22(2):214-226.
5. Hiremath GK, Kotagal P, Bingaman W, Hovinga C, Wyllie E, Morris H, et al. Risk factors for carbamazepineelevation and toxicity following epilepsy surgery. Seizure. 2005; 14(5):312-317.
6. Perez Martin JM, Fernández Freire P, Labrador V, Hazen MJ. Carbamazepine induces mitotic arrest inmammalian Vero cells. Mutat Res. 2008; 637(1):124-133.
7. Christensen HD, Rayburn WF, Parker KM, Gonzalez CL, Gold KP. Chronic prenatal exposure to carbamazepineand perinatal outcomes of C3H/He mice. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(1):259-263.
8. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of1255 exposures. Reprod Toxicol. 2002; 16(1): 9-17.
9. Santhrani T, Maheswari E, Saraswathy GR. Carbamazepine provoked hepatotoxicity: attenuation by vitamin C. Oxid Antioxid Med Sci. 2013; 2(1):37-43.
10. El-Hameed AMA, Soliman HA, El-Reheem ESA. Protective Role of Wheat Germ Oil in Clozapine-Induced Oxidative Stress and Biochemical Alterations in Liver of male albino rats. J Am Sci.2013;9(1):268-274.
11. Leenhardt F, Fardet A, Lyan B, Gueux E, Rock E, Mazur A, et al. Wheat germ supplementation of a low vitamin E diet in rats affords effective antioxidant protection in tissues. J. Am. Coll. Nutr. 2008; 27(2):222–228.
12. Panfili G, Cinquanta L, Fratianni A, Cubadda R. Extraction of wheat germ oil by supercriticalCO2: Oil and defatted cake characterization.J.Am. Oil. Chem. Soc. 2003;80(2):157–161.

13. Zacchi P, Daghero J, Jaeger P, Eggers R. Extraction/fractionation and deacidificationof wheat germ oil using supercritical carbondioxide. Braz. J. Chem. Eng. 2006;23(1):105–110.
14. Alessandri JM, Extier A, Al-Gubory KH, Harbeby E, Lallemand MS, Linard A, et al. Influence of genderon DHA synthesis:The response of rat liver to lowdietary a-linolenic acid evidences higher o3 D4-desaturation index in females. Eur.J.Nutr. 2012;51:199-209.
15. Cordova CA, Siqueira IR, Netto CA, Yunes RA. Protective properties of butanolic extract of the Calendula officinalis L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. Redox Rep. 2002;7(2):95-102.
16. Saraswathy GR, Maheswari E, Santhrani T. Effect of vitamin C supplementation on phenytoin induced hepatotoxicity. Global J Pharmacol. 2010; 4(3):127-35.
17. Afshar M, Moallem SA, Baharara J, Takjo T, Golalipour MJ. Preventive effect of vitamin B6 on developmental toxicity of carbamazepine in mice. Iran J Basic Med Sci. 2011; 14(2): 99-106.
18. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II Motor seizure. Electroenceph. Clin Neurophysiol. 1972; 32(3): 281-94.
19. Mehrabi Nasab E , Khazaei M , Khazaei S. The effect of pentylenetetrazol kindling induced epilepsy on hypogonad hormones and sperm parameters of rats. AMUJ. 2010; 12(4): 105-112. [In Persian]
20. Sullivan FM, McElhatton PR. A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1977; 40(2): 365-378.
21. Hubscher CH, Brooks DL, Johnson JRA. quantitative method for assessing stages of the ratestrous cycle. Biotech Histochem. 2005; 80(2): 79-87.
22. Leskiewicz M, Budziszewska B, Lasoń W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. Przegl Lek. 2008;65(11):795-8.
23. Lofgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi JI. Effects of Carbamazepine and Oxcarbazepine on the Reproductive Endocrine Function in Women with Epilepsy. Epilepsia. 2006; 47(9):1441–1446.
24. Morrell Mj. Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Epilepsy. Epilepsia. 2003; 44(Supple4):11–20.
25. Svalheim S, Tauboll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigineon reproductive endocrine function in adults. Epilepsy Behav. 2009;16(2): 281–287.
26. Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ. Steroid hormonesaffect limbic after discharge thresholds and kindling rates in adult female rats. Brain Res. 1999;838(1):136-50.
27. Reddy DS. Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroid 3 alpha-androstanediol and 17-beta-estradiol. Neuroscience. 2004; 129(1):195-207.
28. Hardy RW. Unit activity in premarin-induced cortical epileptogenic foci. Epilepsia. 1970;11(2):179-86.
29. Woolley CS. Estradiol facilitates kainic acid-induced, but not flurothyl-induced, behavioralseizure activity in adult female rats. Epilepsia. 2000;41(5):510-5.
30. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. I.Estrogen augments neuronal responsiveness to iontophoretically applied glutamate in thecerebellum. Brain Res. 1987;422(1):40-51.
31. Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine densityby reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. J Neurosci. 1998;18(7):2550-9.
32. Selye H. The antagonism between anestetic steroid hormones and pentamethylenetetrazol(metrazol). J Lab. Clin.Med. 1942;27(1051):3.
33. Craig CR, Deason JR. Anticonvulsant activity of steroids, specificity of structure. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1968;172(2):366-72.
34. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. Neurology. 1984;34(9):1255-8.
35. Soleimani Mehranjani M, Abnosi MH, Naderi A, Mahmodi M. Preventing Effects of Wheat Germ Oil on Sex Hormones, Liver Enzymes, Lipids and Proteins in Rat Serum Following Treatment with p-Nonylphenol. J. Biol. Sci. 2007;7(8):1406-1411.
36. Shariatzadeh SMA, Soleimanimehranjani M, Hamta A, Ghandizadehdezfuli M. The stereological study of the effect of vitamin E on the structure of ovary and its number of follicles during ovary development in rats treated with sodium arsenite. AMUJ. 2012; 15(61): 54-64. [In Persian].
37. Liu D, Shi J, Ibarra AC, Kakuda Y, Xue SJ. The scavenging capacity and synergistic effects of lycopene , vitamin E , vitamin c, and b-carotene mixtures on the DPPH free radical. LWT Food Sci. Technol.2008; 41(7):1344–1349.
38. Niu LY, Jiang ST, Pan LJ. Preparation and evaluation of antioxidant activities of peptides obtained from defatted wheat germ by fermentation. J Food Sci Technol. 2013;50(1): 53-61.
39. Bahrami-Karkevandi M, Moshtaghian SJ, Madani SH, Mahzoni P, Adibi SH, Kazemi S. The effect of hydroalcoholic extract of Artemisia Aucheri on bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats.

Shahrekord Univ Med Sci Journal. 2011;12(4):33-40.[In Persian]
40. Cengiz M, Yuksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. Pharmacological Research. 2000; 41(4), 423-425.
41. Maruyama T, Kitaoka Y, Sachi Y, Nakanoin K, Hirota K, Shiozawa T, et al. Thioredoxin expression in the humanendometrium during the menstrual cycle. Mol Hum Reprod. 1997; 3(11):989–993.
42. Matsui M, Oshima M, Oshima H, Takaku K, Maruyama T, Yodoi J, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. Dev Biol. 1996; 178(1): 179–185.
43. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Long-Term Diabetesand Dyslipidemia. Obstet Gynecol. 2011; 117(1): 6–13.
44. Karanth S,Yu WH, Mastronardi CA, Mccann SM. Vitamin E stimulates luteinizing hormone releasing hormone and ascorbic acid release from medial basal hypothalami of adult male rat. Exp Biol Med Maywood. 2003;228(7):779-785.
45. Watson EM, Tew WP. Wheat Germ Oil Therapy in Obstetric. Am. J. Obstet. Gynecol. 1936; 31(2): 352
46. Alessandri C, Pignatelli P, Loffredo L, Lenti L, Del Ben M, Carnevale R, et al. Alpha-linolenic acid-rich wheat germ oil decreases oxidative stress and CD40 ligand in patients with mild hypercholesterolemia. Arterioscler thromb Vas Biol. 2006; 26(11):2577-2588.
47. Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006; 318(3): 1020.
48. Abdel Fattah SM, Fahim TH, El-Fatih NM. Prophylactic role of combined treatment with wheat germ oil and ginseng against radiation injury in male rats. Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2011;45:403-415.
49. Combs GF. Vitamins. In: Mahan LK, Escott-stump S. Krauses Food, Nutrition, and Diet therapy. Philadelphia: Saunders Company. 2000; 79-81.
50. Afshar M, Moallem SA, Baharara J, Takjo T, Golalipour MJ. The protective role of folic acid on tratogenic effect of Carbamazepine in Balb/c mice. J Gorgan Uni Med Sci. 2010;12(3):1-9 [Article in Persian].

Original Article

Protective Effect of Wheat Germ Oil on Sex Hormones Disorders and Uterine Tissue Disorders Morphology Following Treatment with Carbamazepine in Epileptic Female Mice with Pentylenetetrazol

Ahmadi E[1*], Nejati V[1], Najafi Gh[2], Khezri Sh[1]

1- Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran.
2- Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

Received: 02 Nov 2014 Accepted: 27 Jan 2015

Abstract

Background & Objective: Epilepsy is one of the common neurological diseases and carbamazepine is an antiepileptic drug that causes oxidative stress, endocrine and the reproductive system long term disorders. The aim of this study is to evaluate the effect of wheat germ oil, as a rich source of antioxidants on sex hormones and uterine tissue in epileptic mice treated with carbamazepine.

Materials & Methods: In this study 48 adult female mice were randomly divided into 6 groups (n=8). Including: 1- control. 2- received pentylenetetrazol at dose of 40 (seizure control). 3- received pentylenetetrazol + carbamazepine at dose of 30. 4- received pentylenetetrazol + carbamazepine at dose of 180. 5- received pentylenetetrazol + carbamazepineat dose of 30 + wheat germ oil receiver at dose of 500. 6- received pentylenetetrazol + carbamazepine at dose of 180 + wheat germ oil at dose of 500.(units of doses are as grams/kilogram of body weight). At the end of the treatment period, ELISA method was used to measure estrogen, progesterone and testosterone levels. In addition, histological studies were performed on the uterus. Data were analyzed using ANOVA and Tukey's test in SPSS20 software.

Results: Carbamazepine levels of estrogen, progesterone, testosterone, and except of myometrium, the uterine thickness and average uterine glands decreased significantly. In the group with wheat germ oil + carbamazepine (30, 180), levels of mentioned factors changed near-normal significantly.

Conclusion: Results showed that the wheat germ oil improves reproductive system performance and reduces the complication of carbamazepine.

Keywords: **Uterine, Sex hormones, Wheat germ oil, Carbamazepine, Epilepsy**

***Corresponding author:** **Elham Ahmadi,** Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran
E-mail: e.ahmadi9921@yahoo.com
Tel: +984137230858