

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

مدینه ملاکی، مهرداد شریعتی^{*}، لیلی سپهر آرا

گروه بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، کازرون، ایران

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

چکیده

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

روش بررسی: این مطالعه تجربی بر روی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در پنج گروه ۱۰ تایی انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی دریافت نکردند. گروه شاهد روزانه ۱ سی‌سی آب مقطر به عنوان حلال دارو و گروه‌های تجربی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از داروی زونیسامید را به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی دریافت کردند. از تمام گروه‌ها، در روز بیست و نهم خون‌گیری به عمل آمد و مقاطع بافتی تهیه شد. غلظت سرمی هورمون‌ها با روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شدند. آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از زونیسامید باعث کاهش میزان تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون و افزایش غلظت LH و در ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث افزایش غلظت FSH شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: دوزهای بالای زونیسامید باعث کاهش غلظت سرمی تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون، تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک و افزایش سطوح سرمی LH و FSH می‌شود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد که احتمالاً باعث کاهش عملکرد فعالیت تولید مثلی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: زونیسامید، تولید مثل، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: مهرداد شریعتی، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه بیولوژی

E-mail: mehردادshariati@hotmail.com

مقدمه

می‌توان به خواب آلودگی، کاهش اشتها، سرگیجه، تهوع و پریشانی اشاره کرد(۴).

مطالعات قبلی نشان داده که درمان مادران باردار و مبتلا به صرع با داروی زونیسامید با توجه به کم بودن اثر سوء این دارو نسبت به داروهای ضد صرعی دیگر در سه ماهه اول و آخر موجب تراتوژنی (مانند نبودن سر و ایجاد سوراخ دهلیزی) می‌شود(۸). این دارو با دارابودن مکانیسم عملی مشابه سدیم والپروات باعث جلوگیری از فعالیت‌های صرع‌زایی و پاسخ‌های نورونی به افسردگی می‌شود و در جهت جلوگیری از تشنجات اُسنس و میوکلونیک و همچنین برای درمان دیسکنزیای وابسته به درمان آنتی‌سایکوتیک مؤثر می‌باشد(۹ و ۱۰). از طریق مکانیسم غیر دوپامینرژیک دارای اثر ضد ترموری می‌باشد و در طی مطالعاتی نشان داده‌اند که داروی زونیسامید توانایی آنتی‌اکسیدانی را در هیپوکامپوس موش‌های تشنجی افزایش می‌دهد و به عنوان محافظ نورونی بر علیه رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند(۱۱ و ۱۲). مصرف روزانه ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم زونیسامید سبب درمان نوزادان موش‌های صحرایی مبتلا به هیپوکسی اسکمیای مغزی می‌شود و نکرور نورونی را در ۵ ناحیه هیپوکامپ کاهش می‌دهد(۱۳).

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

صرع یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که در نتیجه جریان‌ات عصبی خود به خودی و به واسطه حملات ثانویه برگشت‌پذیر در جهت تخلیه الکتریکی بیش از حد و غیر نرمال در بافت مغز به وجود می‌آید(۱). مشخص شده بین صرع و اختلالات جنسی(نبود ارگاسم، اختلال در نعوظ و انزال) ارتباط وجود دارد. این اختلالات مرتبط با بیماری صرع می‌توانند مستقیماً با حمله‌های ناگهانی صرع در ارتباط باشند یا به صورت غیرمستقیم باعث بروز حمله‌های صرعی گردند. بسیاری از مردان مبتلا به صرع با پایین آمدن میل جنسی آنها، به کاهش فعالیت جنسی و مهار تحریک جنسی دچار می‌شوند(۲ و ۳). به علاوه متابولیسم تستوسترون و اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها در بیماران صرعی با توجه به فیزیولوژی صرع در مغز ممکن است به دلیل استفاده از داروهای ضد صرع باشد(۴). زونیسامید به عنوان یک داروی ضد صرعی کمکی و پشتیبان باعث مهار ترشح نوروترانسمیتر گلوتامات و میانجی گره‌های گابا و همچنین تحریک گیرنده‌های سروتونرژیک شده که مکانیسم عمل آن از طریق بلوکه کردن کانال‌های سدیمی و کلسیمی(نوع تی) وابسته به ولتاژ و همچنین هدف‌های مربوط به گابا از طریق میانجی گره‌های گابا می‌باشد(۵ و ۶). زونیسامید در درمان تشنج‌های پارشیال و ژنرالیزه تونیک - کلونیک مؤثر بوده(۷) و از عوارض جانبی دارو

رعایت گردید. کلیه حیوانات در شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در محیطی با دمای 20 ± 2 درجه سلسیوس قرار گرفتند و به آب و غذا به مقدار کافی دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی در قفس‌های پلی کربناتی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. بر روی حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیر دارویی صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حلال دارو یعنی ۱ سی‌سی آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کردند. به گروه‌های تجربی روزانه یک وعده داروی زونیسامید با مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر گیلو گرم وزن بدن (۱۸) به مدت ۲۸ روز به وسیله سرنگ خوراک دهنده فیدر خورانده شد. بعد از گذشت بیست و هشت روز، حیوانات را پس از توزین، با اتر بی‌هوش کرده و از قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضد انعقاد بود، جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید تا سرم از لخته جدا شود. سپس نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سلسیوس برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی با استفاده از روش رادیو ایمنواسی (RIA) و با استفاده از دستگاه کنترون انجام گرفت. کیت‌های هورمون‌های مورد استفاده شامل محلول‌های

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

روش بررسی

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۱ در محیط آزمایشگاه انجام شد و از ۵۰ سرموش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰ تا ۲۴۰ گرم استفاده گردید. در تمامی مراحل این پژوهش اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس قانون مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی از کمیته اخلاق کار پژوهش در دانشگاه آزاد اسلامی کازرون اخذ و

۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0/001$). غلظت سرمی هورمون LH و FSH در روز بیست و نهم، افزایش معنی‌داری در گروه‌های دریافت‌کننده دارو برای LH به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و برای FSH به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل را نشان داد ($p < 0/05$) (جدول ۱).

بررسی بافت‌شناسی بیضه نشان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده دارو به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش نسبی تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید و لایدیگ نسبت به گروه کنترل و شاهد مشاهده گردید ($p < 0/05$).

تعداد سلول‌های سرتولی در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از دوره زمانی ۲۸ روزه، تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p < 0/05$). همچنین بین گروه شاهد و کنترل نیز هیچ تغییر معنی‌داری در پارامترهای مذکور وجود نداشت ($p < 0/05$) (جدول ۲ و تصاویر ۱-۳).

استاندارد ید رادیواکتیو، آنتی‌بادی و بافرشستشو بود که از شرکت کاوشیار وابسته به سازمان انرژی اتمی خریداری شد. پس از بازکردن شکم حیوانات، هر دو بیضه از تمام گروه‌ها خارج و توزین شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی با رنگ‌های هماتوکسیلین-آئوزین، به کمک لام مدرج مخصوص اندازه‌گیری (گراتیکول)، تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز بین گروه‌های تجربی و کنترل در مطالعات بافتی به وسیله میکروسکوپ نوری تعیین گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده نشان داد، غلظت‌های سرمی هورمون تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون در روز ۲۹ دارای کاهش معنی‌داری در گروه‌های دریافت‌کننده دارو به میزان

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون‌های تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون، FSH و LH بعد از تجویز خوراکی داروی زونیسامید در گروه‌های مورد مطالعه

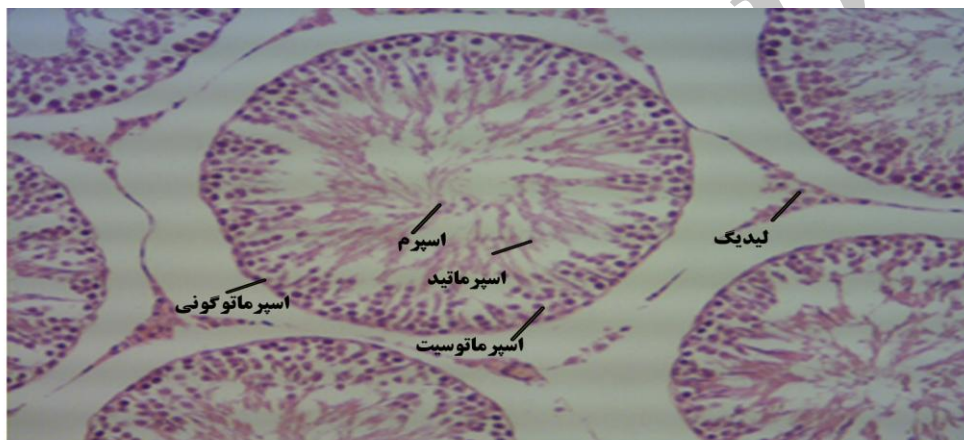
گروه	متغیر	تستوسترون (نانو مول بر لیتر)	دی‌هیدروتستوسترون (نانوگرم بر دسی لیتر)	FSH (واحد بین المللی بر لیتر)	LH (واحد بین المللی بر لیتر)
کنترل		$5/0 \pm 0/05$	$46/8 \pm 0/58$	$0/64 \pm 0/15$	$0/37 \pm 0/08$
شاهد (میزان حلال)		$4/9 \pm 0/11$	$45/7 \pm 0/9$	$0/64 \pm 0/14$	$0/40 \pm 0/09$
تجربی ۱		$4/8 \pm 0/11$	$44/4 \pm 0/92$	$0/66 \pm 0/18$	$0/39 \pm 0/07$
تجربی ۲		$4/5 \pm 0/13^*$	$41/5 \pm 0/7^*$	$0/64 \pm 0/17$	$0/43 \pm 0/08^*$
تجربی ۳		$3/6 \pm 0/16^*$	$32/62 \pm 1/2^*$	$0/70 \pm 0/09^*$	$0/54 \pm 0/1^*$

* اختلاف معنی‌داری با گروه‌های کنترل و شاهد ($p < 0/05$)

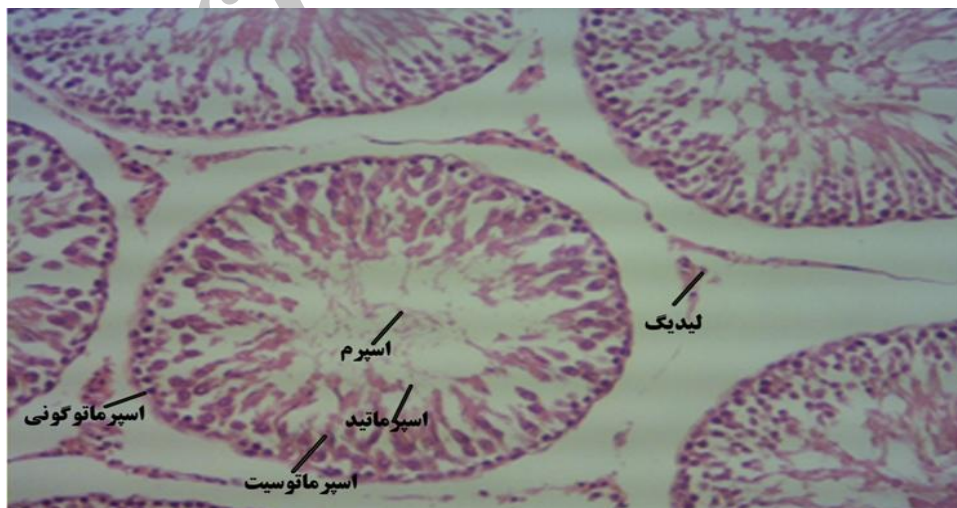
جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد سلول‌های دودمان اسپرم، سرتولی و لیدیک در یک لوله سمی نیفر بعد از تجویز خوراکی داروی زونیسامید در گروه‌های مورد مطالعه

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

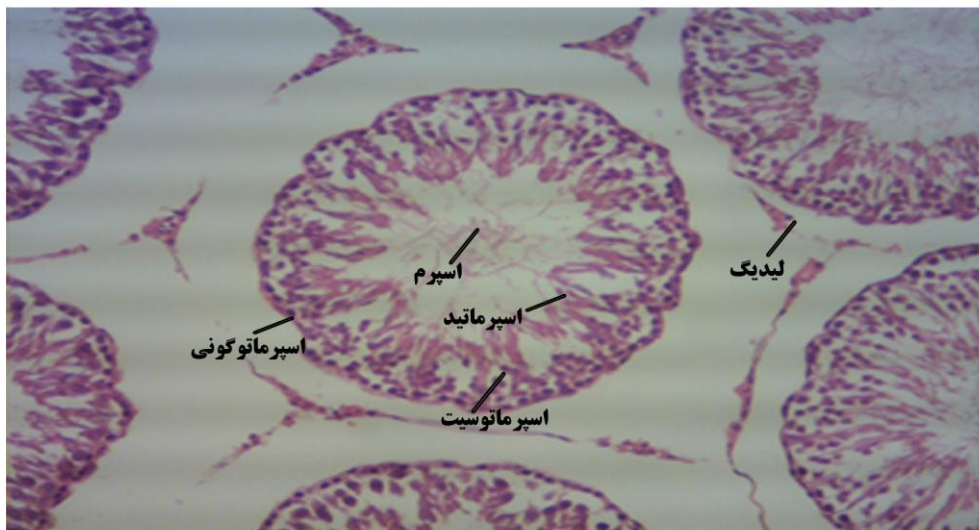
* اختلاف معنی‌دار با گروه‌های کنترل و شاهد ($P < 0.05$)



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



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



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

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی

داروی زونیسامید سبب کاهش معنی‌داری در میزان هورمون‌های تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون و همچنین افزایش معنی‌داری در میزان LH,FSH می‌شود و بررسی‌های بافتی بیضه‌ها نیز حاکی از کاهش مشخصی در زنجیره سلولی اسپرم‌ساز می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که زونیسامید باعث افزایش آزادسازی سروتونین و به دنبال آن کورتیزول می‌شود (۲۱ و ۲۰). افزایش این نوروترانسمیتر همراه با هورمون کورتیزول از طریق افزایش آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید باعث مهار فعالیت آنزیم ۱۷-هیدروکسیلاز و ۲۰-۱۷ دسمولاز و با تأثیر بر تعداد سلول‌های لیدیگ باعث اختلال در عملکرد مسیر تولید استروئیدها می‌شود. مهار فعالیت آنزیم‌های مداخله‌کننده در مسیر تولید استروئیدهای بافت بیضه باعث کاهش تستوسترون و به دنبال آن دی

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

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

کاهش یافته و از غلظت نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید هورمون‌های گنادوتروپ می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش گنادوتروپین‌ها می‌گردد (۳۱). افزایش هورمون‌های گنادوتروپ (LH, FSH) در این تحقیق، نتایج حاصل از مطالعه دیگر محققان در باره تاثیر داروی زونیسامید در زنان مصرف کننده قرص‌های ضد بارداری در ارتباط با کاهش اثر ضد بارداری همراه با افزایش در سطوح پلاسمایی هورمون‌های گنادوتروپ را تأیید می‌کند (۳۲). مطالعات قبلی نشان داده اند که هورمون تستوسترون به طور مستقیم بر سلول‌های سرتولی تأثیر می‌گذارد. سلول سرتولی با ترشح مایع لوله‌ای به تغذیه سلول‌های جنسی در حال تقسیم کمک می‌کند. همچنین پروتئین‌های متعددی مانند فاکتور رشد، ترانسفرین و پپتیدهای فعال زیستی از قبیل پروداینورفین و مواد مغذی را ترشح می‌کند که هر کدام از این‌ها در تقسیم سلول‌های جنسی نقش ویژه ای دارند. هورمون تستوسترون نقش دیگری هم دارد و آن اثر مستقیم بر سلول‌های جنسی در حال تقسیم است (۳۳ و ۳۴). با توجه به نقش هورمون تستوسترون در روند اسپرماتوژنز و همچنین محل تولید آن در سلول‌های لیدیک واضح است که با کاهش تعداد سلول‌های لیدیک بر اثر افزایش استروژن در تیمار با زونیسامید، احتمالاً باعث کاهش هورمون تستوسترون شده و به دنبال آن تعداد سلول‌های جنسی و تراکم اسپرم‌ها نیز کاهش می‌یابد (۳۵ و ۳۸).

1- Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)

2- Corticotropin Releasing Factor (CRF)

هیدروتستوسترون می‌شود (۲۲ و ۲۳). به دنبال افزایش این نوروترانسmitter به طور غیر مستقیم باعث کاهش ACTH^(۱) می‌شود (۲۴). بنابراین با کاهش ACTH نیز فعالیت سلول‌های بخش قشری غدد فوق کلیوی برای ساخت استروئیدها کاهش می‌یابد و مهم‌ترین مرحله تحریک ACTH برای تنظیم ترشح بخش قشری غدد فوق کلیوی یعنی فعال شدن آنزیم پروتئین کیناز A به منظور تبدیل کلسترول به پرگنولون تضعیف می‌گردد. با توجه به کاهش تستوسترون از طریق روند فیدبک منفی، ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی افزایش می‌یابد (۲۵). نتایج این پژوهش در کاهش سطوح تستوسترون و دی هیدروتستوسترون، مطالعه دیگر محققان را در مورد زونیسامید از طریق اثر غیر القاء کنندگی آنزیم‌های کبدی و تأثیر آن بر کاهش متابولیسم هورمون استروژن و افزایش سطح پلاسمایی آن که به مراتب باعث کاهش در میزان تستوسترون و دی هیدروتستوسترون می‌شود را تأیید می‌کند (۲۶-۲۸). مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد که تحریک این مسیر به وسیله فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF)^(۲)، عملکرد سلول‌های لیدیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۹).

تستوسترون عامل مهارکننده فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز می‌باشد که در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد و کاهش این آنزیم میزان دوپامین را افزایش می‌دهد (۳۰). بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون این اثر مهاری بر روی فعالیت این آنزیم

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی زونیسامید، کاهش روند استروئیدسازی در بافت بیضه می‌باشد. زونیسامید باعث کاهش غلظت سرمی هورمون‌های تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون و افزایش LH,FSH و اختلال در فعالیت تولید مثلی می‌شود که این امر احتمالاً ناشی از افزایش آزادسازی سروتونین و مهار میانجی‌گرهای گابا می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود، مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون‌های جنسی با احتیاط صورت گیرد. همچنین مصرف هم‌زمان زونیسامید با داروهای فعال‌کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن در این بیماران پیشنهاد می‌شود، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تقدیر و تشکر

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

REFERENCES

1. Arom J. Zonisamide: Clinical efficacy and safety in refractory partial epilepsy. *Naresuan University Journal* 2006; 14(1):23-33.
2. Calabro RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011; 11(6): 887-95.
3. Mohammadreza N, Mahmood M, Amirhossin O, Alipasha M, Ala E. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urology Journal* 2007; 4(2): 111-17.
4. Harden CL. Treatment of sexual disorders in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3(5): 38-41.
5. Katzung & Trevor' S. *Pharmacology: & board review examination*. 8thed. Translators Mohammad Mehdi Ghzyretian. Tehran: Mehrnaz Rezvanfard; 1387; 210-11.
6. Angus AW, James W. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(3): 269-80.
7. Yoshinobu M, Masayuki I, Masanao S. Zonisamide: Pharmacology and clinical efficacy in epilepsy. *CNS Drug Reviews* 1998; 4(4): 341-60.
8. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(12): 1242-4.
9. Iloe L. Zonisamide: Chemistry, mechanism of action and pharmacokinetics. *Seizure* 2004; 13: 55-9.
10. on tardive dyskinesia: A preliminary open - label trial. *J neurol Sci* 2012; 315(1-2):137-40.
11. Hideto M, Kiwa H, Yoshinori K, Tomoyoshi K. Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *January* 2008; 14(1):33-6.
12. Yuto U, Taku D, Jun T, Akira N, Keiko N. In vivo evaluation of the effect of zonisamide on the hippocampal redox state during kainic acid-induced seizure status in rats. *Neurochemical Research* 2005; 30(9):1117-21.
13. Takahiro H, Yoshihisa H, Hiroyuki N, Haruo H. Zonisamide reduces hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats irrespective of its anticonvulsive effect. *European Journal of Pharmacology* 1994; 257(1-2):131-6.
14. Lotze TE, Wilfong AA. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004; 62(2):296-8.
15. Murata M. Novel therapeutic effects of the anticonvulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10(6):687-693.
16. Syed NA, Zaeem AS. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15(3):156-164.
17. Akio I. Gynaecomastia in association with phenytoin and zonisamide in a patient having a CYP2C subfamily mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:803-804.
18. Komatsu M, Hiramatsu M, Willmore LG. Zonisamide reduces the increase in 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels formed during iron-induced epileptogenesis in the brains of rats. *Epilepsia* 2000;41(9):1091-4.
19. Martha JM, Georgia DM. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(2): 19-24.
20. Kaneko S, Okada M, Hirano T, Kondo T, Otani K, Fukushima Y. Carbamazepine and zonisamide increase extracellular dopamine and serotonin levels in vivo, and carbamazepine does not antagonize adenosine effect in vitro: mechanisms of blockade of seizure spread. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47(2):371-3.
21. Lefebvre H, Contesse V, Delarue G, Feuilloley M, Hery F, Grise P, et al. Serotonin-induced stimulation of cortisol secretion from human adrenocortical tissue is mediated through activation of a serotonin₄ receptor subtype. *Neuroscience* 1992;47(4):999-1007.
22. Fenske M. Role of cortisol in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. *Journal of Endocrinology*;1997(3): 407-414.

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

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

Mallaki M, Shariati M*, Sepehrara L

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

Received: 22 April 2013 Accepted: 27 July 2013

Abstract

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

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

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

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

Key words: Zonisamide, Reproduction, Rat

*Corresponding Author: Shariati M, Department of Biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran

Email: mehrdadshariati@hotmail.com