

بررسی اختلالات ساختمانی تخمدان در زنان صرعی مصرف کننده سدیم والپروات

چکیده

حسین کهنوجی^{۱*}، اکبر سلطانزاده^۱
ناهید صدیقی^۲، بابک منشی^۳
ندا یوسفی^۴، علیرضا آلاله^۵

۱- گروه نورولوژی

۲- گروه رادیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه نورولوژی، کرج بیمارستان مدنی

۴- گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۵- گروه رادیوتراپی انکولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

* نویسنده مسئول، تهران، بیمارستان امام خمینی، مرکز

تحقیقات مغز و اعصاب تلفن: ۶۱۹۲۴۴۴

email: drhkahnouji@yahoo.com

زمینه و هدف: مطالعات اخیر، افزایش بروز تخمدان‌های پلی‌کیستیک (PCO) و اختلالات سیکل قاعدگی در خانم‌های مبتلا به صرع را که تحت درمان با سدیم والپروات (VPA) بوده‌اند، مطرح کرده‌اند. به نظر می‌رسد VPA نقش عملکردی در تغییر خصوصیات سیستم اندوکرین خانم‌های مصروع داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه مقطعی، تعیین ارتباط بین مصرف VPA و اختلالات ساختمانی تخمدان در خانم‌های مبتلا به صرع بود. **روش بررسی:** در کل، ۶۴ بیمار مبتلا به صرع در محدوده سنی ۴۵-۱۶ سال مورد مقایسه قرار گرفتند. ۳۲ بیمار فقط از VPA و ۳۲ بیمار دیگر سایر داروها را حداقل به مدت شش ماه مصرف کرده بودند. برای هر دو گروه سونوگرافی تخمدان‌ها به عمل آمد و نمایه توده بدنی (BMI) محاسبه شد. در هر دو گروه اختلالات سیکل قاعدگی نیز مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** PCO در ۱۵ بیمار (۴۶٪) از گروه VPA و تنها در هفت بیمار (۲۱/۹٪) از گروه مصرف‌کننده سایر داروهای ضد تشنج وجود داشت. اختلالات سیکل قاعدگی (الیگومنوره، نامنظمی‌های سیکل قاعدگی و آمنوره) در گروه VPA، نسبت به گروه سایر داروها، بیشتر دیده شد. آمنوره در بیمارانی که با VPA درمان نشده بودند، وجود نداشت. میانگین BMI در گروه والپروات kg/m^2 ۲۲/۵ و در گروه سایر داروها kg/m^2 ۲۰/۱ بود. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه، ارتباط بین PCO و BMI بالا را در بیماران درمان شده با VPA تأیید می‌کند. میزان اختلالات سیکل قاعدگی تفاوت بارزی در بین دو گروه نداشت.

کلمات کلیدی: صرع، تخمدان‌های پلی‌کیستیک و سدیم والپروات.

مقدمه

قرار می‌گیرد و افزایش وزن عارضه جانبی آن است.^{۶،۷} به نظر می‌رسد درمان طولانی مدت با سدیم والپروات باعث سندرم PCOS می‌شود.^{۸،۹} سندرم PCOS شامل تخمدان‌های پلی‌کیستیک، هیپراندرژیسم، افزایش وزن، افزایش انسولین در گردش و مقاومت به انسولین می‌باشد.^{۱۰،۱۱} سدیم والپروات موجب تقویت سنتز اندروژن‌ها در تخمدان می‌شود.^{۱۲} مکانیسم احتمالی مهار فعالیت گلیکوژن سنتتاز و نیز نقش پروتئین کیناز ذکر شده است.^{۱۳،۱۴} اگر چه بیشتر محققین ارتباط بین درمان با سدیم والپروات و علائم PCOS را دریافته‌اند و لیکن اطلاعات قوی که نشانگر شیوع بالاتری از PCOS در مصرف‌کنندگان VPA باشد، در دسترس نیست.^{۱۲} با توجه به اطلاعات ضد و نقیضی که در مورد اثرات VPA بر PCOS وجود داشت، تأثیر سدیم والپروات در ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک و علائم سندرم کامل PCOS مورد بررسی قرار گرفت.

ملاحظات اصلی در درمان تمام خانم‌های مبتلا به صرع، توجه به عملکردهای اندوکرین و تولید مثل می‌باشد، در این میان تخمدان‌های پلی‌کیستیک یافته نسبتاً شایعی است ولی سندرم کامل تخمدان پلی‌کیستیک (PCOs) Polycystic Ovary Syndrome بروز نسبتاً پایینی دارد.^{۱۵} سدیم والپروات برای مدت بیش از ۳۰ سال، در درمان اشکال مختلف صرع به کار رفته است. این دارو به خصوص در درمان صرع‌های جنرالیزه ایدیوپاتیک با شروع در جوانی و تمام انواع صرع‌های جنرالیزه کاربرد دارد. از آنجا که سدیم والپروات خصوصیات القاگر آنژیومی ندارد، به عنوان درمان اصلی دختران و خانم‌های جوان مبتلا به صرع در نظر گرفته می‌شود.^{۳-۵} سدیم والپروات (VPA) Valproate Na یک اسید چرب شاخه‌دار کوتاه است که تحت تأثیر متابولیسم‌های مشابه متابولیسم اسیدهای چرب اندوژن

روش بررسی

این مطالعه، به صورت مقطعی (Cross sectional) در بیمارستان شریعتی انجام شد. زنان صرعی ۴۵-۱۶ ساله که در سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ جهت پی‌گیری درمانی به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند و حداقل در شش ماه اخیر داروی ضد صرع VPA مصرف کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه جمعیتی در این مطالعه وارد شدند. گروه اول، داروی سدیم والپروات ۲۰۰ میلی‌گرمی ساخت ایران (شرکت روز دارو) را جهت کنترل تشنج استفاده می‌کردند و گروه دوم زنان مصروعی بودند که در رژیم درمانی آنها از سدیم والپروات استفاده نشده بود بلکه داروهای ضد تشنج دیگری را مصرف می‌کردند. معیارهای حذف افراد از این مطالعه شامل شیردهی، یائسگی، بارداری، مصرف OCP و ابتلا به بیماری‌های اندوکراین بودند. سونوگرافی سوپراپوبیک از تخمدان‌ها توسط رادیولوژیست به طور رایگان به عمل آمد. رضایت‌نامه کتبی توسط بیماران تکمیل شد. وجود ده عدد، یا بیشتر کیست ۱۸-۲ میلی‌متری در محیط تخمدان به همراه افزایش مقدار و اکوژنیسیته استرومای تخمدان، جزء تخمدان‌های پلی‌کیستیک اولتراسونیک قرار گرفت، علاوه بر آن علائم بالینی عمده سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک از جمله وجود آمنوره، الیگومنوره و نامنظمی‌های سیکل قاعدگی Menstrual irregularity بر اساس پرسشنامه و ارزیابی مجری طرح طبق تعاریف مشخص، تعیین شد. آمنوره به صورت عدم قاعدگی، الیگومنوره به صورت سیکل قاعدگی بیش از ۳۵ روز در طی شش ماه اخیر و اختلالات سیکل قاعدگی به صورت مدت زمان دوره قاعدگی از سیکلی به سیکلی دیگر که بیش از چهار روز تفاوت داشته باشد، تعریف شد. همچنین قد و وزن بیماران اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی (BMI) Body Mass Index محاسبه گردید. $\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI}$ ۲۵ اضافه وزن در نظر گرفته شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS و پیراست ۱۱/۵ و با استفاده از تست‌های آماری χ^2 test، t- و حدود اطمینان ۹۵٪ با خطای نوع اول ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد.

یافته‌ها

۶۴ خانم مبتلا به صرع در محدوده سنی ۴۵-۱۶ سال در دو گروه مساوی وارد مطالعه شدند. مشخصات بیماران مصرف‌کننده داروی ضد تشنج VPA و مصرف‌کننده سایر داروهای ضد تشنج بررسی شد.

بحث

میانگین سنی مصرف‌کنندگان VPA، ۲۲/۸۴ با انحراف معیار ۶/۳۰ بود، میانگین سنی افرادی که داروهایی به غیر از VPA مصرف کرده بودند ۲۶/۸۸ با انحراف معیار ۷/۰۸ بود. از ۳۲ بیمار گروه مصرف‌کننده VPA، ۱۵ مورد (۴۵/۹٪) مبتلا به PCO بودند در حالی که در ۳۲ نفر بیمار گروه مصرف‌کننده داروهای غیر از VPA فقط هفت مورد (۲۱/۹٪) PCO دیده شد. بین مصرف VPA و بروز تخمدان‌های پلی‌کیستیک ارتباط معنی‌داری به دست آمد: $(p=0/035)$. در گروه VPA، چهار مورد (۱۲/۵٪) الیگومنوره وجود داشت در حالی که این میزان برای گروه دوم، دو مورد (۶/۳٪) بود و لذا ارتباط معنی‌داری بین مصرف VPA و الیگومنوره به دست نیامد $(p=0/39)$. همچنین در بیمارانی که فقط از VPA برای کنترل تشنج استفاده می‌کردند، یک مورد (۳/۱٪) دچار آمنوره شد، در حالی که در گروه دوم هیچ موردی از آمنوره دیده نشد. بین مصرف VPA و بروز آمنوره ارتباط معنی‌داری به دست نیامد $(p=0/31)$. از ۳۲ بیمار مصرف‌کننده VPA، ۱۳ مورد (۴۰/۶٪) اختلالات سیکل قاعدگی داشتند، در حالی که این میزان برای گروه دوم، هفت مورد (۲۱/۹٪) به دست آمد. در ارتباط با اختلالات سیکل قاعدگی هیچ ارتباط معنی‌داری بین دو گروه به دست نیامد $(p=0/10)$. همچنین در بررسی‌های به عمل آمده، مشخص شد که مدت زمان مصرف داروی VPA در افراد مبتلا به PCO در گروه VPA، ۴۸ ماه بود، در حالی که افراد غیرمبتلا به PCO در همین گروه معادل ۴۵/۴ ماه VPA مصرف کرده بودند. در مطالعه ما، هیچ ارتباط معنی‌داری بین مدت زمان مصرف VPA در افرادی که PCO داشتند، به دست نیامد $(p=0/83)$. در ارتباط با دوز مصرفی VPA و وجود یا عدم PCO در افراد با PCO، میانگین دوز مصرفی والپروات ۸۲۶/۶ میلی‌گرم بود، در حالی که این میزان در مصرف‌کنندگان VPA که PCO نداشتند معادل ۸۰۵/۸۸ میلی‌گرم بود. ارتباط معنی‌داری بین دوز مصرفی VPA در ارتباط با PCO به دست نیامد $(p=0/21)$. میانگین BMI در مصرف‌کنندگان VPA، ۲۲/۵۷ و در مصرف‌کنندگان سایر داروهای ضد تشنج غیر از VPA، ۲۰/۱۹ بود. بین مصرف VPA و BMI ارزش معنی‌داری به دست آمد $(p=0/015)$.

مطالعه ما، میزان PCO در مصرف‌کنندگان VPA بیش از مصرف‌کنندگان سایر داروهای ضد تشنج بود و در واقع ارتباط معنی‌داری بین PCO و مصرف VPA وجود داشت ولی بین نوع تشنج (جنرالیزه یا موضعی) و بروز PCO ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. ارتباط معنی‌داری بین VPA و BMI مشاهده شد که در بیشتر مطالعات نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند.^{۲۹} هدف دیگر مطالعه ما، تعیین ارتباط بین بی‌نظمی‌های سیکل قاعدگی در مصرف‌کنندگان والپروات بود. در مطالعه انجام شده، بین الیگومنوره، آمنوره و نامنظمی‌های سیکل قاعدگی و مصرف سدیم والپروات ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. همچنین در مطالعه ما، ارتباط معنی‌داری بین مدت زمان مصرف والپروات و دوز مصرفی این دارو با ایجاد PCO مشاهده نشد و در واقع PCO در افرادی که دوز کمتری از VPA را در مدت زمان کوتاه‌تری مصرف کرده بودند دیده شد. به نظر می‌رسد با توجه به بالا بودن میزان PCO، BMI و اختلالات سیکل قاعدگی در خانم‌های مبتلا به صرع که VPA مصرف کرده بودند نسبت به بیماران مشابهی که این دارو را مصرف نمی‌کردند، بهتر است از داروهای غیر از VPA برای کنترل تشنج این گروه از افراد استفاده شود. در آخر لازم به ذکر است که نتایج مطالعه ما ارتباط بین PCO و مصرف VPA را تأیید کرد

یکی از موارد نسبتاً شایع در این میان ایجاد PCO است و در این بین VPA یکی از داروهای اصلی مورد مصرف در درمان انواع صرع‌های مختلف در دختران و خانم‌های جوان می‌باشد.^{۱۰-۲۰} به نظر می‌رسد که درمان طولانی مدت با VPA باعث PCO شود که شامل PCO، بی‌نظمی‌های قاعدگی و هیپراندوژنیسم می‌باشد. ارتباط بین VPA و ایجاد PCO و سایر علائم آن مورد اختلاف نظر بیشتر محققین است و در واقع اطلاعات جامع و قوی که نشانگر شیوع بسیار بالاتر PCO در مصرف‌کنندگان VPA باشد، در دسترس نیست.^{۱۱-۱۲} PCO یک یافته مورفولوژیک است که با سونوگرافی تأیید می‌شود و در بیشتر موارد فاقد علامت بوده و در ۲۰٪ جمعیت عمومی نیز یافت می‌شود. PCO را باید از PCOS که با اختلالات سیکل قاعدگی مشخص می‌شود، افتراق داد.^۸ با توجه به مطالب عنوان شده و وجود موارد ضد و نقیض در مورد شیوع بالای PCO در مصرف‌کنندگان VPA، هدف مطالعه ما در درجه اول تعیین وجود یا عدم وجود ارتباط بین PCO و مصرف VPA بود. وجود ارتباط بین BMI بالا و مصرف VPA و تعیین ارتباط معنی‌داری بین مدت زمان و دوز مصرفی VPA با ایجاد PCO، از دیگر اهداف مطالعه ما بود. همچنین در مطالعه ما، تعیین ارتباط بین مصرف VPA و ایجاد بی‌نظمی‌های سیکل قاعدگی مدنظر بود. در

References

- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-6.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-8.
- Wolf P, Shorvon S, Dreifuss FE, Fish D, Thomas D, et al. Treatment of idiopathic generalized epilepsies. In: *The treatment of epilepsy*. London: Blackwell Science; 1996; p. 238-45.
- Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B, de la Cruz N, Despland PA, Egli M, et al. Monotherapy with valproate in primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 1987; 28: 8-11.
- Noaghiul S, Narayan M, Nelson JC. Divalproex treatment of mania in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 257-62.
- Koch KM, Wilensky AJ, Levy RH. Beta-oxidation of valproic acid. I. Effects of fasting and glucose in humans. *Epilepsia* 1989; 30: 782-9.
- Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332-72.
- Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels? *Lancet* 1999; 354: 966-7.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 127-34.
- Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641-8.
- Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättyä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-6.
- Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799-808.
- Watterson JM, Watson DG, Meyer EM, Lenox RH. A role for protein kinase C and its substrates in the action of valproic acid in the brain: implications for neural plasticity. *Brain Res* 2002; 934: 69-80.
- Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* 1999; 72: 1327-30.

Ovarian structural disturbances in epileptic patients treated with Sodium Valproate

Kahnouji H^{1*}
Soltanzadeh A¹
Sedighi N,²
Monshi B,³
Yousefi N,⁴
Alaleh A.⁵

¹-Department of Neurology,

Tehran University of Medical
science.

²- Department of Radiology,
Tehran University of Medical
Science.

³-Department of Neurology
Karaj, Madani, Hospital.

⁴- Department of Dermatology,
Tabriz University of Medical
Science.

⁵- Department of Radiotherapy
Oncology, Tehran University of
Medical Science.

*Corresponding author: Imam
Khomini Hospital, Keshavarz Blvd,
Tehran
Tel:+98-21- 61192424
email: drhkahnouji@yahoo.com

Abstract

Background: Recent studies have raised the issue of an increased incidence of polycystic ovaries (PCO) and menstrual disturbances in women with epilepsy treated with valproate (VPA). It seems that antiepileptic drugs, especially valproate, may have a functional role in altering the endocrine system of child-bearing women with epilepsy. We conducted this study to investigate the association of VPA and ovarian structural/menstrual disorders in epileptic women.

Methods: In this cross-sectional study, we compared a total of 64 epileptic patients, aged 16-45 years, 32 of whom had been taking VPA alone and 32 were on other antiepileptic drugs for a minimum duration of six months. Ovarian sonography was performed and body mass index (BMI) calculated for all subjects. We also recorded the presence of menstrual disturbances in both groups.

Results: Fifteen (46%) of the VPA subjects had PCO compared to 7 (21.9%) of the other group. In the VPA group, four (12.5%) had oligomenorrhea, one (3.1%) amenorrhea and 13 (40.6%) had irregular menstrual cycles. However, from the other group, two (6.3%) subjects had oligomenorrhea and seven (21.9%) had irregular menstrual cycles; amenorrhea was not present in the non-VPA treated patients. Mean BMI was 22.5 kg/m² among the VPA subjects and 20.1 kg/m² in the non-VPA subjects.

Conclusions: This study supports the association of PCO and high BMI with VPA treatment. The frequency of menstrual disturbances did not differ significantly between the two groups.

Keywords: Epilepsy, polycystic ovaries, sodium valproate.