

## بررسی اختلالات ساختمانی تخدمان در زنان صرعی مصرف کننده سدیم والپروات

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات اخیر، افزایش بروز تخدمان‌های پلی‌کیستیک (PCO) و اختلالات سیکل قاعده‌گی در خانم‌های مبتلا به صرع را که تحت درمان با سدیم والپروات (VPA) بوده‌اند، مطرح کردند. به نظر می‌رسد VPA نقش عملکردی در تغییر خصوصیات سیستم اندوکرین خانم‌های مصروف داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه مقطعی، تعیین ارتباط بین مصرف VPA و اختلالات ساختمانی تخدمان 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 تخدمان‌ها به عمل آمد و نمایه توده بدنی (BMI) محاسبه شد. در هر دو گروه اختلالات سیکل قاعده‌گی نیز مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** PCO در ۱۵ بیمار (۲۱٪) از گروه VPA و تنها در هفت بیمار (۴٪) از گروه مصرف کننده سایر داروهای ضد تشنج وجود داشت. اختلالات سیکل قاعده‌گی (الیگومونوره، نامنظمی‌های سیکل قاعده‌گی و آمنوره) در گروه VPA، نسبت به گروه سایر داروهای 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  $20/1 kg/m^2$  بود. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه، ارتباط بین PCO و BMI بالا را در بیماران درمان شده با VPA تأیید می‌کند. میزان اختلالات سیکل قاعده‌گی تفاوت بارزی در بین دو گروه نداشت.

**کلمات کلیدی:** صرع، تخدمان‌های پلی‌کیستیک و سدیم والپروات.

حسین کهنوجی<sup>۱\*</sup>، اکبر سلطانزاده<sup>۱</sup>

ناهد صدیقی<sup>۲</sup>، بابک منشی<sup>۲</sup>

ندا بوسفی<sup>۳</sup>، علیرضا آله<sup>۳</sup>

۱- گروه نورولوژی

۲- گروه رادیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه نورولوژی، کرج بیمارستان ملی

۴- گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۵- گروه رادیوتابی انکلوژی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

\*تویسندۀ مسئول، تهران، بیمارستان امام خمینی، مرکز  
تحقیقات مغز و اعصاب  
تلفن: ۰۱۱۹۲۴۴۴  
email: drhkahnouji@yahoo.com

### مقدمه

قرار می‌گیرد و افزایش وزن عارضه جانبی آن است.<sup>۷,۸</sup> به نظر می‌رسد PCOS درمان طولانی مدت با سدیم والپروات باعث سندروم می‌شود.<sup>۹,۱۰</sup> سندروم PCOs شامل تخدمان‌های پلی‌کیستیک، هیپرادروزئیسم، افزایش وزن، افزایش انسولین در گردش و مقاومت به انسولین می‌باشد.<sup>۱۱</sup> سدیم والپروات موجب تعویت سنتز اندروژن‌ها در تخدمان می‌شود.<sup>۱۲</sup> مکانیسم احتمالی مهار فعالیت گلیکوژن ستتاژ و نیز نقش پروتئین کیناز ذکر شده است.<sup>۱۳,۱۴</sup> اگر چه بیشتر محققین ارتباط بین درمان با سدیم والپروات و علائم PCOs را دریافت‌اند و لیکن اطلاعات قوی که نشانگر شیوع بالاتری از PCOs در مصرف کنندگان VPA باشد، در دسترس نیست.<sup>۱۵</sup> با توجه به اطلاعات ضد و نقیضی که در مورد اثرات VPA بر PCOs وجود داشت، تأثیر سدیم والپروات در ایجاد تخدمان پلی‌کیستیک و علائم سندروم 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 تخدمان‌های پلی‌کیستیک یافته نسبتاً شایعی است ولی سندروم کامل تخدمان پلی‌کیستیک (PCOs) Polycystic Ovary Syndrome بروز نسبتاً پایینی دارد.<sup>۱۶</sup> سدیم والپروات برای مدت بیش از ۳۰ سال، در درمان اشکال مختلف صرع به کار رفته است. این دارو به خصوص در درمان صرع‌های جنراлизه ایدیوپاتیک با شروع در جوانی و تمام انواع صرع‌های جنراлизه کاربرد دارد. از آنجا که سدیم والپروات خصوصیات القاگر آنزیمی ندارد، به عنوان درمان اصلی دختران و خانم‌های جوان مبتلا به صرع در نظر گرفته می‌شود.<sup>۱۷</sup> سدیم والپروات (VPA) یک اسید چرب شاخه‌دار کوتاه است که تحت تأثیر متابولیسم‌های مشابه متابولیسم اسیدهای چرب اندوزن

میانگین سنی مصرف کنندگان 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 مصرف کننده VPA، ۱۵ مورد (۴۵/۹٪) مبتلا به PCO بودند در حالی که در ۳۲ نفر بیمار گروه مصرف کننده داروهای غیر از VPA فقط هفت مورد VPA دیده شد. بین مصرف VPA و بروز تخدمان‌های PCO (۲۱/۹٪) دیده شد. میانگین سنی مصرف کنندگان VPA و بروز تخدمان‌های 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 مصرف کننده 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 والپرووات ۸۲۶/۶ میلی‌گرم بود، در حالی که این میزان در مصرف کنندگان 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 مصرف کنندگان VPA، ۲۲/۵۷ و در مصرف کنندگان سایر داروهای ضدتشنج غیر از VPA، ۲۰/۱۹ بود. بین مصرف VPA و BMI ارزش معنی‌داری به دست آمد ( $p=0.015$ ).

## بحث

یکی از مهمترین ملاحظات در درمان خانم‌های مبتلا به ضرع توجه ویژه به عملکردهای اندوکرینی و تولید مثل بیماران می‌باشد و

## روش بررسی

این مطالعه، به صورت مقطعی (Cross sectional) در بیمارستان شریعتی انجام شد. زنان صرعی ۱۶–۴۵ ساله که در سال‌های ۱۳۸۴–۸۵ جهت پی‌گیری درمانی به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند و حداقل در شش ماه اخیر داروی ضد ضرع VPA مصرف کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه جمعیتی در این مطالعه وارد شدند. گروه اول، داروی سدیم والپرووات ۲۰۰ میلی‌گرمی ساخت ایران (شرکت روز دارو) را جهت کنترل تشنج استفاده می‌کردند و گروه دوم زنان مصروفی بودند که در رژیم درمانی آنها از سدیم والپرووات استفاده نشده بود بلکه داروهای ضد تشنج دیگری را مصرف می‌کردند. معیارهای حذف افراد از این مطالعه شامل شیردهی، یائسگی، بارداری، مصرف OCP و ابلاط به بیماران اندوکرین بودند. سونوگرافی سوپرایویسیک از تخدمان‌ها توسط رادیولوژیست به طور رایگان به عمل آمد. رضایت‌نامه کتبی توسط بیماران تکمیل شد. وجود ده عدد، یا بیشتر کیست ۲–۱۸ میلی‌متری در محیط تخدمان به همراه افزایش مقدار و اکوژنیسیته استرومای تخدمان، جزء تخدمان‌های پلی‌کیستیک اولتراسونیک قرار گرفت، علاوه بر آن علائم بالینی عمدۀ ستدرم تخدمان‌های پلی‌کیستیک از جمله وجود آمنوره، الیگومنوره و نامنظمی‌های سیکل قاعدگی Menstrual irregularity 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  $\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI}$  Body Mass Index (BMI) محاسبه گردید. ۲۵ اضافه وزن در نظر گرفته شد.داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ و با استفاده از تست‌های آماری  $\chi^2$ , t-test و حدود اطمینان ۹۵٪ با خطای نوع اول ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد.

## یافته‌ها

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

مطالعه‌ما، میزان PCO در مصرف کنندگان VPA بیش از مصرف کنندگان سایر داروهای ضد تشنج بود و در واقع ارتباط معنی‌داری بین PCO و مصرف VPA وجود داشت ولی بین نوع تشنج (جنرازیه 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 کردند.<sup>۲۰</sup> هدف دیگر مطالعه‌ما، تعیین ارتباط بین بی‌نظمی‌های سیکل قاعده‌گی در مصرف کنندگان والپروات بود. در مطالعه انجام شده، بین الیگومنوره، آمنوره و نامنظمی‌های سیکل قاعده‌گی و مصرف سدیم والپروات ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. همچنین در مطالعه‌ما، 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 و اختلالات سیکل قاعده‌گی در خانم‌های مبتلا به صرع که VPA مصرف کرده بودند نسبت به بیماران مشابهی که این دارو را مصرف نمی‌کردند، بهتر است از داروهایی غیر از VPA برای کنترل تشنج این گروه از افراد استفاده شود. در آخر لازم به ذکر است که نتایج مطالعه‌ما ارتباط بین PCO و مصرف VPA را تأیید کرد

## 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, Rätyä 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.

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.<sup>۱۰-۱۵</sup> به نظر می‌رسد که درمان طولانی مدت با VPA باعث PCO شود که شامل PCO بی‌نظمی‌های قاعده‌گی 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 مصرف کنندگان VPA باشد، در دسترس نیست.<sup>۱۱-۱۲</sup> PCO یک یافته مورفو‌لوزیک است که با سونوگرافی تأیید می‌شود و در بیشتر موارد PCO فاقد علامت بوده و در ۲۰٪ جمعیت عمومی نیز یافت می‌شود. PCO را باید از PCOs که با اختلالات سیکل قاعده‌گی مشخص می‌شود، افتراق داد.<sup>۸</sup> با توجه به مطالب عنوان شده و وجود موارد ضد و نقیض در مورد شیوع بالای PCO در مصرف کنندگان VPA، هدف مطالعه‌ما در درجه اول تعیین وجود یا عدم وجود ارتباط بین PCO و مصرف VPA بود. وجود ارتباط بین BMI با VPA و تعیین ارتباط معنی‌داری بین مدت زمان و دوز مصرفی VPA با ایجاد PCO، از دیگر اهداف مطالعه‌ما بود. همچنین در مطالعه‌ما، تعیین ارتباط بین مصرف VPA و ایجاد بی‌نظمی‌های سیکل قاعده‌گی مدنظر بود. در

## Ovarian structural disturbances in epileptic patients treated with Sodium Valproate

Kahnouji H<sup>1\*</sup>  
Soltanzadeh A<sup>1</sup>  
Sedighi N.<sup>2</sup>  
Monshi B.<sup>3</sup>  
Yousefi N.<sup>4</sup>  
Alaleh A.<sup>5</sup>

*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  
MedicalScscience.*

### 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  $22.5 \text{ kg/m}^2$  among the VPA subjects and  $20.1 \text{ kg/m}^2$  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.

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