

اثر والپروات سدیم بر بروز سندرم تخمدان پلی سیستیک

بهناز بهنام^{۱*} (M.D)، افشین سمایی^۱ (M.D)، راهب قربانی^۳ (M.D)، ماندانا رشیدی^۴ (M.D)، طیبه میرآخورلو^۱ (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه (س)، گروه روان پزشکی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه (س)، بخش مغز و اعصاب

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش پزشکی اجتماعی

۴- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)، گروه زنان و زایمان

چکیده

سابقه و هدف: امروزه تجویز والپروات سدیم در درمان اختلالات روان پزشکی و نورولوژی رو به فزونی است. سندرم تخمدان پلی سیستیک (PCOS) به عنوان عارضه‌ای از مصرف درازمدت والپروات سدیم در بعضی کتب و مقالات روان پزشکی و نورولوژی بیان شده است. به همین دلیل مطالعات بیشتری در خصوص عوارض این دارو ضروری است. مواد و روش‌ها: چهل نفر بیمار از بین مراجعین به مطب‌های اعصاب و روان و مغز و اعصاب، جهت درمان با والپروات سدیم انتخاب شدند. قبل از شروع درمان و ۶ ماه بعد از مصرف والپروات سدیم بیماران از نظر اندازه تخمدان، سطح FSH و LH، تستوسترون، شاخص توده بدنی (BMI)، هیرسوتیسم و بی‌نظمی پرئود مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: میانگین نسبت LH به FSH و میانگین LH، FSH و BMI به‌طور معنی‌داری پس از مصرف والپروات سدیم نسبت به قبل از مصرف افزایش یافته بود ($P < 0.05$). اما میانگین سطح تستوسترون افزایش معنی‌دار پس از مصرف والپروات سدیم نشان نداد. ۲۵٪ بیماران پس از مصرف والپروات سدیم قاعدگی نامنظم و ۷/۵٪ سایز تخمدان غیرنرمال پیدا کردند. یک نفر از بیماران علائم PCOS را نشان داد که با قطع دارو علائم بیمار نیز از بین رفت. نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد مصرف والپروات سدیم می‌تواند در بعضی بیماران سندرم تخمدان پلی سیستیک به وجود آورد.

واژه‌های کلیدی: والپروات سدیم، بروز، سندرم تخمدان پلی سیستیک

مقدمه

والپروئیک اسید (VPA، Valporic Acid)، اسید چرب با زنجیره کوتاه می‌باشد [۱] که بیش‌تر از ۳۰ سال است که در درمان فرم‌های مختلف صرع استفاده شده است و در حال حاضر توسط بیش از ۲ میلیون بیمار، به‌خصوص جهت درمان صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک با شروع دوره نوجوانی استفاده می‌شود و درمان مفیدی برای این بیماران می‌باشد. البته VPA دارویی است که در درمان همه فرم‌های صرع ژنرالیزه سودمند

است [۲].

موارد مصرف دیگر VPA، اختلال دوقطبی، اختلال انفجاری متناوب، کلیتومانی و سایر سندرم‌های کنترل تکانه، پیش‌گیری از سردردهای میگرنی، درمان پرخاشگری کلامی همراه با دمانس و کنترل پرخاشگری فیزیکی می‌باشد. والپروات سدیم به صورت واحد یا همراه با سایر داروها در درمان سایر اختلالات روانی مثل اختلالات دوقطبی، اختلال هراس، PTSD، OCD، بولیمی نروزا، ترك بزودبازین‌ها و

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۲۸۰۱۷، ۰۲۳۱-۳۳۲۸۳۰۲، نمابر: ۰۲۳۱-۳۳۲۸۳۰۲، E-mail: behnamfar46@yahoo.com

بعضی از محققین بیان می‌کنند که شیوع این سندرم در بیماران مصرف‌کننده والپروات سدیم شاید به دلیل چاقی ناشی از مصرف این دارو باشد [۱]. در تحقیقات دیگر نتایج متعارضی در مورد ارتباط بین مصرف والپروات سدیم و PCOS به دست آمده است [۱۵، ۱۲، ۲، ۱].

با توجه به این‌که VPA مصارف درمانی زیادی دارد، به نظر می‌رسد درمان اصلی در دختران و زنان مبتلا به صرع و اختلالات خلقی باشد و همان‌طور که بیان شد دارویی است که به صورت مکرر توسط متخصصین مغز و اعصاب و روان تجویز می‌شود و از آن‌جایی که بروز PCOS می‌تواند با عوارض جدی مثل هیپرپلازی آندومتر، ناباروری و افزایش خطر سرطان آندومتر و احتمالاً پستان و افزایش خطر بیماری قلبی و عروقی و افزایش خطر دیابت شیرین باشد. این تحقیق به صورت آینده‌نگر در بیماران مصرف‌کننده والپروات سدیم جهت بررسی ارتباط بین مصرف والپروات و بروز PCOS انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد بوده است. نمونه آماری تعداد ۴۰ خانمی می‌باشند که در طی سال‌های ۸۱ تا ۸۴ به کلینیک‌های اعصاب و روان و مغز و اعصاب شهر سمنان مراجعه کردند. این خانم‌ها در محدوده سنی ۳۵-۲۰ سال قرار داشتند، سابقه قبلی PCOS و یا هر بیماری طی دیگری را نمی‌دادند، تحت درمان داروهای دیگر و حتی داروهای هورمونی ضدبارداری نبودند، پیوندهای منظم داشتند و هیوسوتیسم نداشتند. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از بیماران شرکت‌کننده در تحقیق، قبل از تجویز والپروات سدیم و روز سوم سیکل قاعدگی از هر بیمار ۴ سی‌سی خون اخذ و از نظر سطح LH، FSH و تستوسترون بررسی گردید. البته قبل از شروع درمان با والپروات سدیم، از کلیه بیماران سونوگرافی تخمدان درخواست و قد و وزن بیماران، جهت محاسبه شاخص توده بدنی (Body mass index یا BMI)، اندازه‌گیری شد. فقط بیمارانی که سطوح هورمونی و سونوگرافی تخمدان آن‌ها طبیعی بود و زناتی که براساس BMI اضافه

الکل و علائم اختلال شخصیت مرزی و مسمومیت‌زدایی با کوکائین هم استفاده می‌شود [۱، ۳]. با توجه به این‌که VPA تحریک‌کننده آنزیم‌های کبدی نیست لذا تأثیر داروهای ضدبارداری (OCP) را کم نمی‌کند به همین دلیل درمان اصلی در دختران و زنان با صرع می‌باشد [۲].

یکی از عوارضی که با این دارو گزارش شده است و البته مورد بحث است و همه محققین در مورد وجود این عارضه دارویی به همراه مصرف والپروات سدیم اتفاق نظر ندارند، بروز سندرم تخمدان پلی‌سیستیک (Polycystic ovarian syndrome یا PCOS) می‌باشد. موارد نادری از این سندرم در زنان مصرف‌کننده والپروات سدیم گزارش شده است [۱۰، ۸، ۷، ۶، ۵، ۴].

سندرم تخمدان پلی‌سیستیک یا بیماری یا سندرم خاص نمی‌باشد؛ بلکه نوعی عدم تخمک‌گذاری مزمن همراه با طیفی از علل و تظاهرات کلینیکی همراه آن می‌باشد. در واقع زمانی که به هر علت تخمک‌گذاری برای مدت طولانی مختل باقی بماند نشانه‌های تخمدان پلی‌سیستیک ظاهر می‌شود [۱۱]. پاتوژنز آن ناشناخته است و احتمالاً مولتی‌فاکتوریال می‌باشد [۲].

تخمدان پلی‌سیستیک نتیجه هرگونه اختلال فانکشنال و هورمونال در هر قسمتی از سیکل تخمدان، هیپوفیز، هیپوتالاموس و آدرنال می‌باشد [۱۱].

طبق تعریف جدید از PCOS معیارهای تشخیصی شامل حضور هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین، چاقی (در ۳۵ تا ۶۰ درصد موارد)، وجود تغییرات کیستیک تخمدان، افزایش نسبت LH به FSH (بیش‌تر از ۳) و پیامدهای بالینی آن می‌باشد [۱۱، ۱۰]. البته اختلالات اندوکرین هم‌راه با PCOS متعدد است؛ اما هیچ‌کدام نه پاتوگنومونیک است و نه انحصاری [۲].

از آن‌جایی که بیماران با PCOS به طور مزمن تخمک‌گذاری نمی‌کنند، آندومتر فقط توسط استروژن تحریک می‌شود و هیپرپلازی آندومتر به صورت آتیپیک و هم‌به صورت تیپیک و کارسینوم آندومتر در مبتلایان به PCOS شایع است [۲].

وزن نداشتند و چاق (BMI بیش تر یا مساوی ۳۰) نبودند، وارد تحقیق شدند. سپس بیماران با مقدار ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه و سه بار در روز درمان و پس از ۶ ماه مجدداً تست های آزمایشگاهی گفته شده و سونوگرافی تخمدان در روز سوم سیکل تکرار شدند و بیماران از نظر وجود هیرسوتیسم، BMI و نامنظمی پریود بررسی شدند. اندازه گیری قد و وزن با استفاده از متر و وزنه استاندارد و اندازه تخمدان با استفاده از دستگاه سونوگرافی شکمی و اندازه گیری تستوسترون به روش الایزا با استفاده از کیت کمی IBL ساخت کشور آلمان با اختصاصیت ۱۰۰٪ و CV ۶/۷۱٪ و اندازه گیری FSH به روش الایزا و کیت داروسازی دانشگاه تهران با اختصاصیت ۱۰۰٪ و CV ۵/۹٪ و اندازه گیری LH به روش الایزا و کیت داروسازی دانشگاه تهران با اختصاصیت ۹۸٪ و CV ۶/۱٪ انجام گرفت. از آزمون های کلموگروف اسمیرنوف، t زوجی و ویلکاسون در سطح معنی داری ۵٪ برای تحلیل داده ها استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه از ۴۰ بیمار مورد تحقیق، دو مورد با تشخیص BMD II، ۸ مورد به علت سردرد و ۳۰ مورد به علت صرع مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سنی آنان ۲۷/۹۲ با انحراف معیار ۵/۱۲ سال بوده است. کم ترین سن ۲۰ و بالاترین سن ۳۵ سال بوده است.

جدول. میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی قبل از درمان و شش ماه پس از درمان با والپروات سدیم

P-value	شش ماه پس از درمان			قبل از درمان				نام متغیر	
	ماکزیم	مینیم	انحراف معیار	میانگین	ماکزیم	مینیم	انحراف معیار		میانگین
۰/۰۰۰	۱۳/۰	۰/۷	۳/۷۸	۵/۴۵	۸/۹	۰/۵	۲/۰۷	۲/۸۳	LH
۰/۰۰۳	۱۰/۰	۰/۸	۲/۸۶	۴/۵۷	۹/۰	۰/۵	۲/۴۶	۳/۷۹	FSH
۰/۰۰۰	۲/۵۰	۰/۵۳	۰/۴۶	۱/۱۸	۳/۰	۰/۴۵	۰/۴۴	۰/۷۹	نسبت LH به FSH
۰/۰۰۰	۲۹/۰۵	۱۹/۲۹	۱/۹۳	۲۴/۴۹	۲۴/۹۸	۱۸/۱۳	۱/۷۷	۲۲/۸۵	شاخص توده بدنی
NS*	۱/۳۰	۰/۲۵	۰/۲۰	۰/۷۷	۱/۱۰	۰/۲۰	۰/۱۹	۰/۷۰	تستوسترون

* NS : No Signidicant

میانگین LH قبل از مصرف والپروات، ۲/۸۳ و شش ماه پس از مصرف، ۵/۴۵ و تفاوت معنی دار بوده است (P=۰/۰۰۰). میانگین FSH قبل از مصرف والپروات، ۳/۷۹ و شش ماه پس از مصرف، ۴/۵۷ و تفاوت معنی دار بود (P=۰/۰۰۳). میانگین نسبت LH به FSH قبل از مصرف، ۰/۷۹ و شش ماه پس از مصرف، ۱/۱۸ و تفاوت معنی دار است (P=۰/۰۰۰). میانگین BMI قبل از مصرف والپروات، ۲۲/۸۵ و شش ماه پس از مصرف والپروات، ۲۴/۴۹ و تفاوت معنی دار است (P=۰/۰۰۰). هیچ یک از زنان قبل یا پس از مصرف والپروات چاق ($BMI \geq 30$) نبودند.

میانگین تستوسترون قبل از مصرف والپروات، ۰/۰۷ و شش ماه پس از مصرف، ۰/۷۷ و تفاوت معنی دار نبود.

قبل از مصرف والپروات سدیم قاعدگی همه بیماران منظم بود که پس از مصرف شش ماهه والپروات قاعدگی ۱۰ نفر (۲۵٪) آن ها نامنظم شد. قبل از مصرف والپروات سدیم سایز تخمدان تمام بیماران نرمال بود ولی پس از مصرف شش ماهه والپروات سدیم ۳ نفر (۷/۵٪) سایز تخمدان غیر نرمال داشتند. یک نفر (۲/۵٪) از بیماران مصروع با صرع میوکلونیک به دنبال مصرف VPA علائم سندرم تخمدان پلی سیستیک را نشان داد که مورد ارزیابی متخصص زنان و زایمان قرار گرفت و با تشخیص PCOS با قطع دارو و جایگزین کردن آن با کاربامازپین علائم این سندرم از بین رفت.

بحث و نتیجه‌گیری

میانگین LH، FSH، نسبت LH به FSH و BMI به طور معنی‌دار پس از مصرف والپروات سدیم افزایش نشان داد. اما افزایش میانگین تستوسترون بعد از مصرف والپروات سدیم معنی‌دار نبود.

در مطالعات متعدد، الگوی غیرطبیعی پریود در بیش‌تر از ۵۰٪ بیماران با TLE (Temporal lobe epilepsy) مقاوم دیده شد [۱۶]. در مطالعه هرزوک و همکاران ۲۵٪ زنان با TLE، اولیگوموره و هیرسوتیسم داشتند [۱۷].

در تحقیق دیگری از هرزوک و همکاران میزان بروز اختلالات پریود در زنان مصروع بدون درمان ۶۰٪ و در زنان درمان شده با داروی ضدصرع ۵۳٪ گزارش شد. بروز PCO و هیپراندرژیسم در ۳۰٪ زنان درمان نشده و ۱۳٪ زنان درمان شده دیده شد و آن‌ها پیشنهاد کردند که اختلالات اندوکراین مشاهده شده در بیماران مصروع مربوط به مصرف داروهای ضدصرع نمی‌باشد [۱۸].

Isojarvi و همکاران در یک مطالعه گذشته‌نگر، شیوع اختلالات پریود را در ۴۵٪، PCO را در ۴۳٪ و افزایش تستوسترون را در ۱۷٪ بیماران تحت درمان با VPA گزارش کردند [۱۹]. در تحقیق دیگری از همین محققین ۵۹٪ بیماران تحت درمان با VPA چاق بودند و ۵۰٪ افزایش وزن داشتند [۲۰].

Isojarvi و همکاران در تحقیق دیگری با جایگزینی لاموتریزین به جای VPA، کاهش وزن، کاهش معنی‌دار در BMI، کاهش سطح متوسط تستوسترون و کاهش میزان اختلالات پریود را در بیماران تحت درمان با لاموتریزین به جای VPA مشاهده کردند [۲۱].

در مطالعه Rattya و همکاران ارتباطی بین نوع داروی ضدصرع و رشد و بلوغ جنسی و مارکرهای وزن و یا متابولیک دختران ۱۸-۸ ساله دیده نشد [۲۲].

در مطالعه Vainionpaa و همکاران شواهد هیپراندرژیسم در بعضی دختران ۱۸-۸ ساله تحت درمان با VPA دیده شد، اما هیچ‌یک از پارامترهای اندوکراین مثل LH

و FSH، حجم تخمدان و نامنظمی پریود به صورت مشخص تحت تأثیر قرار نگرفت و ارتباطی بین مصرف VPA و BMI هم دیده نشد [۲۳].

در تحقیق Morrell و همکاران ۸۷٪ بیماران تحت درمان با لاموتریزین و ۷۷٪ بیماران تحت درمان با VPA سیکل‌های نرمال قاعدگی داشتند. BMI متوسط در بیماران تحت درمان با VPA، ۳/۷ کیلوگرم افزایش یافت اما در گروه تحت درمان با لاموتریزین افزایش در BMI دیده نشد [۶].

Murialdo و همکاران در بررسی بیماران مصروع تحت درمان با داروهای ضدصرع، هیچ تفاوتی در اسکور هیرسوتیسم، حجم تخمدان و یا شیوع PCO ندیدند. اگرچه گروه تحت درمان با VPA وزن بالاتر و BMI بالاتری داشتند [۲۴].

Morrell و همکاران گزارش کردند، زنان دریافت‌کننده VPA و لاموتریزین، BMI بالاتری نسبت به گروه کنترل و سایر گروه‌های درمانی داشتند. البته ۱۳ نفر از بیماران تحت درمان با لاموتریزین قبلاً تحت درمان با VPA بودند، به همین جهت نتوانستند اثر این دو دارو را روی BMI از هم افتراق دهند. در این تحقیق PCO در ۲۹٪ زنان تحت درمان با کاربامازپین، ۳۳٪ زنان تحت درمان با گاباپنتین، ۳۸٪ زنان تحت درمان با لاموتریزین، ۳۰٪ زنان تحت درمان با فنوباریتال و ۳۵٪ زنان تحت درمان با والپروات دیده شد.

نسبت LH به FSH به طور مشخص در زنان مبتلا به صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک تحت درمان با VPA و فنی‌توئین نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. VPA با تستوسترون آزاد بالاتری در مبتلایان به صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک نسبت به گروه کنترل همراه بود. FSH در زنان مبتلا به صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک تحت درمان با VPA نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود. ۴۱٪ زنان با صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک، PCAOS داشتند که به طور مشخص از میزان PCAOS در زنان نرمال متفاوت بود [۵].

Betts و همکاران در تحقیقی به این نتیجه رسیدند که زنان مصروع به طور مشخص بیش‌تر مبتلا به PCO می‌شوند و زنان تحت درمان با VPA به طور مشخص شواهد بیوکمی‌کال

بیش تری از PCOS را نسبت به زنانی که صرع ندارند نشان می دهند [۴].

در مطالعه O'Donovan و همکاران، زنان مبتلا به اختلال دوقطبی تحت درمان با VPA، آبنورمالیتی پریود بیش تری (۴۷٪) نسبت به گروهی که تحت درمان با VPA نبودند (۱۳٪) داشتند. ۴۱٪ زنان مبتلا به اختلال دوقطبی تحت درمان با PCOS، VPA داشتند [۸].

Luef و همکاران، میزان بروز اختلالات پریود را در ۱۱٪ زنان تحت درمان با VPA و ۱۶٪ زنان تحت درمان با کاربامازپین و علائم سونوگرافیک PCO را در ۱۲٪ زنان تحت درمان با VPA و ۱۴٪ زنان تحت درمان با کاربامازپین گزارش کردند. BMI در گروه تحت درمان با VPA به طور مشخص بالاتر از گروه تحت درمان با کاربامازپین بود و به این نتیجه رسیدند که فرکانس PCOS در ۲۷٪ زنان اپی لپتیک مشابه جمعیت کلی (۲۰-۳۰٪) است و ایجاد PCOS تفاوتی در تجویز VPA و کاربامازپین ندارد [۱۲].

McIntyre و همکاران اختلالات پریود را در ۵۰٪ زنان تحت درمان با VPA در مقابل ۱۵٪ زنان تحت درمان با لیتیم مشاهده کردند [۷].

همان طور که ملاحظه شد مهم ترین تفاوت مطالعه ما با اکثر تحقیقات انجام شده ماهیت آینده نگر آن است. با توجه به این که قبل از شروع والپروات سدیم پارامترهای مورد نظر ارزیابی می شود و بعد از ۶ ماه درمان با VPA مجدداً این پارامترها ارزیابی می شوند می توانیم به این نتیجه برسیم که نتایج به دست آمده در رابطه با مصرف والپروات بوده است. درحالی که مهم ترین اشکالی که به برخی از این تحقیقات گرفته می شود ماهیت گذشته نگر آن است و این که اطلاعات قبل از درمان در دسترس نیست. در تحقیق ما یک مورد PCOS به دنبال مصرف والپروات سدیم دیده شد که با توجه به این که با قطع مصرف این دارو علائم بیمار فروکش کرد می توان گفت که علت بروز این سندرم در این بیمار ۲۰ ساله با صرع ایدیوپاتیک ژنرالیزه مصرف والپروات سدیم بوده است. میزان بروز این سندرم در تحقیق ما به دنبال مصرف والپروات سدیم ۲/۵٪ بوده

است که تقریباً مشابه شیوع این اختلال در جمعیت کلی نژاد سیاه (۳٪) و نژاد سفید (۵٪) است [۲] که شاید علت آن طول مدت کم مصرف والپروات (۶ ماه) باشد. شاید اگر بیماران به مدت طولانی تری تحت درمان با این دارو بودند میزان بروز این اختلال هم بیش تر بود.

در تحقیق ما افزایش نسبت LH به FSH و افزایش وزن و بی نظمی پریود مثل اکثر تحقیقات مشاهده شد اما این که درصد بروز بی نظمی پریود به نسبت سایر تحقیقات (در تحقیق ما ۲۵٪ در مقابل ۴۷٪ تحقیق O'Donovan [۸] و ۴۵٪ در تحقیق Isojarvi [۱۹]) کم تر بود، شاید مربوط به طول مدت کم مصرف VPA باشد و یا مربوط به این باشد که تحقیقات دیگر گذشته نگر بوده و اطلاعاتی در مورد الگوی پریود این بیماران قبل از مصرف VPA وجود نداشته است.

پیشنهادات.

قبل از شروع درمان با VPA وزن پایه بدن اندازه گیری شود و بیماران در مورد احتمال افزایش وزن آگاه شوند. قبل از شروع والپروات اطلاعاتی در مورد پریود بیمار و هیرسوتیسم داشته باشیم و بیماران را در ویزیت های بعدی از این نظر ارزیابی کنیم. در صورت وجود شک به شروع PCO حتماً بیماران را بررسی کرده و در مورد ادامه یا قطع مصرف والپروات سدیم مجدداً تصمیم گیری کنیم.

با توجه به این که یک مورد بیمار به دنبال مصرف VPA، علائم PCOS را در خود نشان داد و با توجه به این که با قطع مصرف والپروات و درمان جایگزین با کاربامازپین علائم بیماری از بین رفت می توان نتیجه گرفت که اولاً مصرف والپروات سدیم می تواند با بروز PCOS همراه باشد. ثانیاً مصرف والپروات سدیم می تواند سبب افزایش وزن، افزایش نسبت LH به FSH شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان وظیفه خود می دانند از اعضای محترم شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (در تصویب و تأمین

[12] Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinka E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol*, 2002; 249(7):835-41.

[13] Lagace DC, Nachtigal MW. Valproic acid fails to induce polycystic ovary syndrome in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003; 27(4):587-94.

[14] Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs*, 2003; 63(12):1185-227.

[15] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*, 2004; 145(2):799-808.

[16] Jenson I, Vaernet K. Temporal lobe epilepsy. Follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 1977; 37(3-4):173-200.

[17] Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, Vaitukaitis J, Geschwind N. Temporal lobe epilepsy: an extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome? *Neurology*, 1984; 34(10):1389-93.

[18] 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(4):341-6.

[19] Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 1993; 329(19):1383-8.

[20] Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, 1996; 39(5):579-84.

[21] Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*, 1998; 43(4):446-51.

[22] Rattya J, Vainionpaa L, Knip M, Lanning P, Isojarvi JI. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics*, 1999; 103(3):588-93.

[23] Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol*, 1999; 45(4):444-50.

[24] Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 1998; 21(1):52-8.

هزینه‌های طرح) و همچنین از اعضای محترم کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه، که امکان انجام پژوهش را فراهم نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

[1] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.2763-4.

[2] Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia*, 2001; 42(3):295-304.

[3] Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.1131-5.

[4] Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure*, 2003; 12(6):323-9.

[5] Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Done S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol*, 2002; 52(6):704-11.

[6] Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003; 54(2-3):189-99.

[7] McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*, 2003; 5(1):28-35.

[8] O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63(4):322-30.

[9] Ribacoba Montero R, Martinez-Faedo C, Salas-Puig J. [Polycystic ovary syndrome and valproic acid]. *Rev Neurol*, 2003; 37(10):975-82.

[10] Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. Kistner's gynecology: Principles and practice. 6th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1995. p.290.

[11] Berek J, Adashi E, Hillard P: Novak's Gynecology. 12th ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.645-8.