

# مقایسه تأثیر والپروات سدیم و سیترونلول بر غلظت استریول، گنادوتروپین جفتی و آلفایتوپروتئین در سرم مادر و جنین و مایع آمنیوتیک در موش صحرائی

دکتر محمد پوراحمدی<sup>۱</sup>، دکتر سارا باقری<sup>۲</sup>، دکتر مرضیه رحیمی پور<sup>۳</sup>،  
دکتر حسین کارگر جهرمی<sup>\*۴</sup>

۱. دانشیار گروه آناتومی مقایسه‌ای، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۲. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. استادیار گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. استادیار بافت‌شناسی مقایسه‌ای، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۴

## خلاصه

**مقدمه:** مصرف بسیاری از داروهای ضدصرع مانند والپروات سدیم در دوران بارداری، دارای اثرات مخرب و ترانژنیک می‌باشد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر سدیم والپروات و داروی کم‌خطرتر سیترونلول بر سطح متغیرهای سه‌گانه تشخیص ناهنجاری‌های سیستم عصبی در مادر و جنین انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، ۱۸ سر موش صحرائی ماده بالغ از نژاد ویستار (۲۰۰-۲۲۰ گرم، ۱۰-۱۲ هفته) به ۳ گروه ۶تایی شامل کنترل، تجربی ۱ (دریافت کننده والپروات سدیم/ ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و تجربی ۲ (دریافت کننده سیترونلول/ ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند و پس از قرار گرفتن در کنار موش نر و تأیید حاملگی (پلاک واژنی و واژینال اسمیر)، والپروات سدیم و سیترونلول را در روزهای ۷، ۸، ۹ و ۱۰ بارداری به‌صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. در روز ۱۸ بارداری، نمونه‌برداری از سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک انجام گرفت و میزان استریول آزاد، هورمون گنادوتروپین جفتی و آلفایتوپروتئین با روش الیزا سنجیده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون آماری آنووا و تست دانکن انجام گرفت. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت استریول، گنادوتروپین جفتی و آلفایتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک در گروه سیترونلول تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد ( $p > 0/05$ )، اما در گروه والپروات سدیم کاهش معنی‌دار سطح استریول و گنادوتروپین جفتی و افزایش معنی‌دار آلفایتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک نسبت به گروه‌های کنترل و تجربی ۲ مشاهده شد ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** سیترونلول به‌عنوان یک داروی ضدصرع با عوارض جانبی کمتر و ایمنی بیشتر می‌تواند در دوران بارداری مورد استفاده قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** استریول، آلفایتوپروتئین، سیترونلول، گنادوتروپین جفتی، موش صحرائی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حسین کارگر جهرمی؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.  
تلفن: ۰۷۱-۵۴۳۳۶۰۸۵؛ پست الکترونیک: hossein.kargarjahromy@gmail.com

## مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع) در مهره‌داران طی فرآیندی به نام نورولاسیون شکل می‌گیرد. این فرآیند در جنین انسان بین روزهای ۱۷ و ۲۸ پس از لقاح رخ می‌دهد. در مرحله رشد قبلی (گاسترولاسیون)، اکتودرم تشکیل می‌شود که در پاسخ به سیگنال‌های مولکولی خاص منتشر شده توسط نوتوکورد زیرین، ضخیم می‌شود و صفحه عصبی را ایجاد می‌کند. این صفحه از سلول‌های اکتودرمی با بالا بردن، کنار هم قرار گرفتن و ترکیب شدن در امتداد خط وسط، لوله عصبی را تشکیل می‌دهد که از طریق منافذ عصبی قدامی و خلفی با مایع آمنیون در ارتباط می‌باشد و به قسمت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی تمایز می‌یابد. اندازه منافذ عصبی به تدریج کاهش می‌یابد تا زمانی که همجوشی نهایی، فرآیند بسته شدن لوله عصبی را کامل کند. نقص لوله عصبی (NTDs)<sup>۱</sup>، دومین ناهنجاری مادرزادی شایع در انسان است که بر تکوین سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد. انواع مختلف NTD محل اختلال در نورولاسیون را منعکس می‌کنند (۱).

کنترل صرع در مادران باردار مبتلا به دلیل عوارض متعدد صرع بر جنین الزامی است (۲). داروهای ضدصرع رایج شامل: اتوسوکزوماید، توپیرامات، دیازپام، فنوباریتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، کلونازپام، گاباپنتین و والپروات سدیم می‌باشند. همه افراد مصرف کننده این داروها، یک یا چند مورد از عوارض جانبی مربوطه مانند سرگیجه، عدم تعادل، اختلال در تمرکز، اختلال خواب، بی‌اشتهایی، خواب آلودگی و تهاجم را نشان داده‌اند (۳). از بین داروهای ضدصرع، فنوباریتال (۴)، دیازپام و کلونازپام (۵) به شدت برای جنین تراتوژن بوده و در دوران بارداری منع مصرف مطلق دارند. فنی‌توئین نیز در بارداری موجب سندرم هیدانتیون جنینی (FHS)<sup>۲</sup> می‌شود که شامل گروهی از نقایص ناشی از اثر تراتوژنیک فنی‌توئین و کاربامازپین در جنین در حال رشد است (۶). از عوارض داروی والپروات سدیم، ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی جنین مانند نقص در بسته

شدن لوله عصبی و عقب ماندگی رشد جنینی گزارش شده است، لذا در صورت تجویز این دارو به زنان باردار مبتلا به صرع، باید به اثرات تراتوژن آن نیز توجه داشت. همچنین دوز مصرفی این دارو در این بیماران باید به صورت دقیق تنظیم شود تا اثرات تراتوژنی آن به حداقل برسد (۷).

طی سال‌های اخیر تلاش‌های متعددی برای یافتن داروهای جایگزین برای درمان صرع با عوارض جانبی و تراتوژنیک کمتر انجام گرفته است که در این میان، داروهای گیاهی به علت کارایی قابل توجه در کنترل و درمان صرع و همچنین عوارض جانبی و تراتوژنیک بسیار کمتر نسبت به داروهای موجود، بسیار جلب توجه می‌کنند (۸-۱۰).

سیترونلول یا دی هیدروگرانیول، یک مونوترپنوئید حلقوی طبیعی است که در عصاره گیاهان مختلفی مانند *Cymbopogon nardus*، گل رز و *Pelargonium geranium* وجود دارد. در فرهنگ عامه از گیاهان دارای سیترونلول بالا در درمان فشارخون و صرع استفاده می‌شود (۱۱). در صنعت نیز از این ترکیب در عطرها و مواد خوشبو کننده استفاده می‌گردد. سازمان غذا و داروی آمریکا، مضر نبودن این دارو را برای مصرف خوراکی تأیید کرده است (۱۲). سیترونلول و سایر مواد معطر گیاهی به روش‌های مختلفی همچون استخراج به وسیله فشار سرد، تقطیر، حلال و خیساندن و استخراج با روغن‌های جاذب از مواد گیاهی استحصال می‌شوند و سپس به صورت عطر، کرم یا پماد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۳). سیترونلول در کنترل علائم و درمان صرع ناشی از پنتیلین تترازول و پیکروتاکسین و صرع ناشی از الکتروشوک عملکرد بسیار خوبی از خود نشان داده است (۹، ۱۰، ۱۳، ۱۴). خواص ضد تشنجی سیترونلول مرتبط با مهار برانگیختگی نورونی از طریق انسداد کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ می‌باشد (۱۳). تاکنون اثرات تراتوژنیک از این ترکیب مشاهده نشده است و بنابر مطالعات پیشین، مصرف آن در بارداری مشکلی ایجاد نمی‌کند (۱۵، ۱۶).

با توجه به اهمیت کنترل و درمان صرع در دوران بارداری و منع مصرف داروهای ضدصرع به دلیل بالا بودن

<sup>1</sup> Neural Tube Defects

<sup>2</sup> Fetal Hydantoin Ssyndrome

عوارض جانبی و تراژونیک آن‌ها در این دوران و عوارض جانبی کمتر سیترونلول، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر سیترونلول بر میزان آلفایتوپروتئین، استریول و گنادوتروپین جفتی در تکوین سیستم عصبی جنین‌های موش صحرایی انجام شد.

## روش کار

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، از ۱۸ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم و سن ۱۲-۱۰ هفته استفاده شد. به‌منظور سازگاری با محیط، موش‌ها به مدت یک هفته در اتاق پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جهرم نگهداری شدند. در تمام مدت پژوهش ضمن دسترسی آزادانه به آب و غذا، چرخه تاریکی و روشنایی شامل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی همراه با دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۵-۵۰٪ برای حیوانات رعایت شد. در این پژوهش معیار ورود، موش‌های صحرایی ماده بالغ و سالم نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم و معیار خروج، مرگ حیوان، عدم بارداری و یا بارداری کاذب در نظر گرفته شد. این پژوهش با دریافت کد اخلاق IR.JUMS.REC.1397.130 از دانشگاه علوم پزشکی جهرم و با رعایت اصول و ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید. والپروات سدیم و سیترونلول، از شرکت سیگما آلدریج-آلمان خریداری گردید.

در این تحقیق موش‌ها به‌صورت تصادفی به ۳ گروه ۶تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل: حیوانات این گروه فقط آب و غذای استاندارد موش را دریافت نمودند.

۲- گروه تجربی ۱: حیوانات این گروه در روزهای ۱۰-۷ بارداری، روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن والپروات سدیم را به‌صورت داخل صفاقی دریافت نمودند (۱۷).

۳- گروه تجربی ۲: حیوانات این گروه در روزهای ۱۰-۷ بارداری، روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن

سیترونلول را به‌صورت داخل صفاقی دریافت نمودند (۱۳).

در ابتدا از حیوانات واژینال اسمیر تهیه شد. سپس به‌منظور ایجاد بارداری، هر سه موش ماده در طول شب در مرحله استروس سیکل جنسی (با توجه به اسمیر واژن) در کنار یک موش نر قرار داده شد. با تهیه مجدد واژینال اسمیر در صبح روز بعد، جفت‌گیری و عمل لقاح با مشاهده اسپرم در اسمیر واژن و همچنین مشاهده پلاک واژینال تأیید گردید و آن روز به‌عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. در ادامه، والپروات سدیم و سیترونلول به همراه حلال (آب مقطر) در ساعت ۸ صبح روزهای ۷، ۸، ۹ و ۱۰ بارداری به‌صورت داخل صفاقی به گروه‌های تحت تیمار تزریق شد. علت تزریق در روزهای ۷، ۸، ۹ و ۱۰ بارداری این بود که در روز هفتم و هشتم بارداری، در موش اولین رویداد در نورولاسیون القاء گشته و تحت تأثیر نوتوکورد زیرین، نورواکتودرم تشکیل می‌شود. همچنین در روز ۸/۵ (۶ یا ۷ سومایتی) اولین اتصال در مرز مغز خلفی و نخاع گردنی شروع می‌گردد. سوراخ عصبی سری نیز در روز نهم و سوراخ عصبی خلفی چند ساعت بعد بسته می‌شوند. به‌علاوه، نخاع در روز ۹/۵ بسته می‌شود (۱۸).

در روز ۱۸ بارداری، حیوانات توسط داروهای کتامین (غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از خون‌گیری از موش‌های مادر، دیواره شکم باز شد و مایع آمنیوتیک از کیسه جنینی درون رحم با سرنگ انسولین به آرامی جمع‌آوری گردید. سپس جنین‌ها از رحم خارج شد و خون‌گیری از آن‌ها به‌عمل آمد. در پایان پس از جداسازی سرم، از هر گروه ۳۰ نمونه (۶ نمونه از سرم مادر + ۱۲ نمونه از مایع آمنیوتیک + ۱۲ نمونه از سرم جنین) به‌صورت تصادفی انتخاب شد و جهت سنجش پارامترهای موردنظر (آلفایتوپروتئین، هورمون گنادوتروپین جفتی موشی و استریول آزاد) با روش الیزا (کیت‌های الیزا شرکت کریستال دی-چین) به آزمایشگاه ارسال گردید (۱۹).

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون آماری آنووا و تست دانکن

آلفافیتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک نسبت به گروه‌های کنترل و تجربی ۲ (دریافت کننده سیترونلول) مشاهده شد ( $p \leq 0.05$ )، در حالی که میانگین غلظت استریول آزاد، گنادوتروپین جفتی موشی و آلفا فیتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک در گروه تجربی ۲ تفاوت معنی-داری با گروه کنترل نشان نداد ( $p \leq 0.05$ ).

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نرمال بودن داده‌ها با آزمون کلموگورف-اسمیرنوف بررسی گردید.

## یافته‌ها

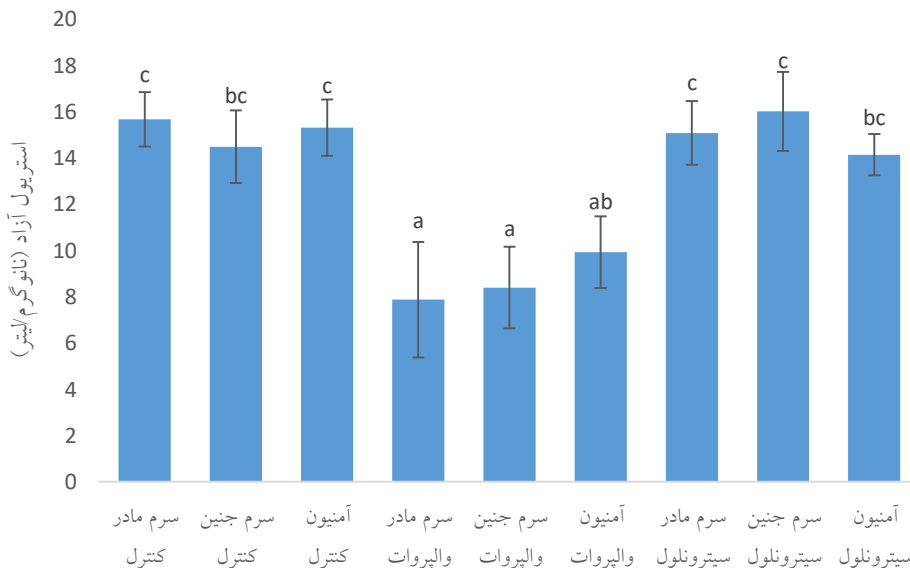
مطابق جدول ۱، در گروه تجربی ۱ (دریافت کننده والپروات سدیم) کاهش معنی‌دار سطوح استریول و گنادوتروپین جفتی موشی و همچنین افزایش معنی‌دار

جدول ۱- مقایسه میانگین گروه‌های مختلف بر اساس تست دانکن در مورد پارامترهای مورد بررسی

پارامترها	استریول آزاد (نانوگرم در لیتر)	گنادوتروپین جفتی موشی (میلی‌واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)	آلفا فیتوپروتئین (نانوگرم در میلی‌لیتر)
سرم مادر کنترل	۱۵/۶۷۴ ± ۱/۱۷۹ c	۹/۸۷۹ ± ۱/۲۴۱ c	۸/۳۸۶ ± ۰/۶۲۵ ab
سرم جنین کنترل	۱۴/۴۹۰ ± ۱/۵۷۱ bc	۹/۳۸۶ ± ۰/۷۳۰ c	۶/۴۹۵ ± ۰/۵۱۱ a
آمنیون کنترل	۱۵/۳۱۵ ± ۱/۲۲۳ c	۷/۹۰۸ ± ۰/۵۴۹ bc	۷/۳۳۸ ± ۰/۵۵۹ a
سرم مادر والپروات سدیم	۷/۸۷۷ ± ۲/۵۰۴ a	۶/۴۵۶ ± ۰/۳۴۸ ab	۱۱/۵۶۷ ± ۱/۳۱۰ c
سرم جنین والپروات سدیم	۸/۴۰۱ ± ۱/۷۵۹ a	۶/۰۶۱ ± ۰/۵۸۸ ab	۱۲/۲۹۸ ± ۱/۳۰۲ c
آمنیون والپروات سدیم	۹/۹۳۲ ± ۱/۵۴۵ ab	۵/۰۹۵ ± ۰/۸۵۰ a	۱۰/۹۰۷ ± ۱/۱۹۱ bc
سرم مادر سیترونلول	۱۵/۰۸۶ ± ۱/۳۷۸ c	۹/۲۱۰ ± ۰/۷۱۴ c	۷/۳۹۵ ± ۰/۷۶۵ a
سرم جنین سیترونلول	۱۶/۰۱۹ ± ۱/۷۰۷ c	۱۰/۳۴۱ ± ۱/۰۴۶ c	۷/۹۷۵ ± ۰/۷۵۵ a
آمنیون سیترونلول	۱۴/۱۴۱ ± ۰/۸۹۳ bc	۹/۲۰۳ ± ۰/۹۳۹ c	۸/۱۸۱ ± ۰/۶۹۲ a

اعداد به صورت خطای استاندارد ± میانگین بیان شده‌اند.

حروف مشترک (یکسان) در هر گروه بر اساس آزمون دانکن بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها است ( $p \leq 0.05$ ).

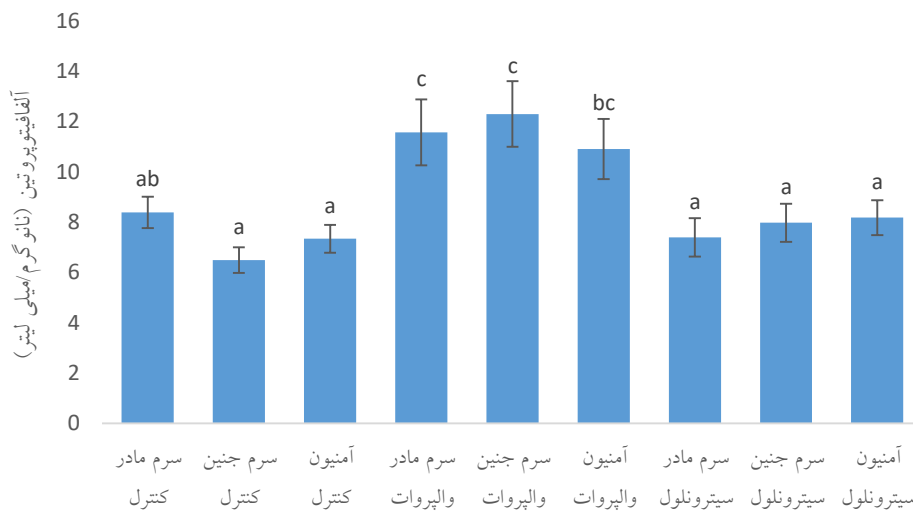


نمودار ۱- مقایسه میانگین گروه‌های مختلف در مورد غلظت استریول آزاد (نانوگرم/لیتر)

حروف مشترک (یکسان) در هر گروه بر اساس آزمون دانکن بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها است. نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است.



نمودار ۲- مقایسه میانگین گروه‌های مختلف در مورد غلظت هورمون گنادوتروپین جفتی موش (میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر) حروف مشترک (یکسان) در هر گروه بر اساس آزمون دانکن بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها است. نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است.



نمودار ۳- مقایسه میانگین گروه‌های مختلف در مورد غلظت آلفا پروتروپین (نانوگرم/میلی‌لیتر) حروف مشترک (یکسان) در هر گروه بر اساس آزمون دانکن بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها است. نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است.

## بحث

بیماری صرع به دلیل ایجاد نقایص جنینی متعدد، نیازمند کنترل دقیق در دوران بارداری می‌باشد. از سوی دیگر اثرات تراژونیک داروهای ضدصرع و به‌طور خاص والپروات سدیم بر تکوین سیستم عصبی جنین و ایجاد ناهنجارهایی مانند اختلالات لوله عصبی (NTD) به‌ویژه اسپینا بیفیدا، آنانسفالی، اگزانسفالی و اختلالات عصبی شبه اوتیسم در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است (۲۳-۲۰). تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، یکی از مکانیسم‌های بالقوه در نقایص لوله عصبی ایجاد شده توسط والپروئیک اسید می‌باشد (۲۷-۲۴). لذا در مطالعه حاضر به بررسی و مقایسه دو داروی والپروات سدیم و سیترونلول بر سطوح مارکرهای بیوشیمیایی سه‌گانه در تشخیص ناهنجاری‌های جنین یا تست غربالگری سه‌گانه (استریول آزاد، گنادوتروپین جفتی و آلفا فیتوپروتئین) در مادران باردار و جنین آن‌ها پرداخته شد. در مطالعه حاضر غلظت استریول آزاد و گنادوتروپین جفتی در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک در گروه دریافت کننده والپروات سدیم نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده سیترونلول به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.

استریول آزاد یا استریول غیرکنژوگه، یکی از انواع استروژن‌ها است که در جفت، کبد و آدرنال جنین سنتز شده و وارد گردش خون مادر می‌شود. میزان این هورمون در حدود هفته ۸ افزایش یافته و بعد از آن تا هنگام تولد به تدریج افزایش می‌یابد (۷). زمانی که سطح این مارکر کاهش می‌یابد، مشاوره ژنتیکی به‌منظور بررسی وجود بیماری‌های کروموزومی و یا ژنتیکی انجام می‌شود. کاهش این مارکر همچنین در ناهنجاری‌های ساختاری نظیر آنانسفالی و اختلالات متابولیکی جفتی نظیر کمبود استروئید سولفاتاز و آروماتاز جفتی نیز مشاهده می‌شود که سبب طولانی شدن دوره بارداری و نیاز به سزارین می‌گردد (۲۸). سدیم والپروات باعث بلاک شدن آنزیم‌های  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase و CYP17A1 می‌شود که در تولید هورمون‌های استروئیدی مؤثر هستند. بنابراین مصرف این دارو در زنان باردار مبتلا به صرع باعث کاهش سطح هورمون‌های استروئیدی می‌شود. در نتیجه

طی درمان با این دارو، هورمون‌های جنسی در سطح پایین‌تری نسبت به حالت نرمال باقی می‌مانند (۸، ۲۹). گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) نخستین فرآورده قابل اندازه‌گیری در بارداری است که توسط تروفوبلاست تولید می‌شود و غلظت آن روزانه ۲ برابر می‌گردد. غلظت این هورمون در هفته‌های ۱۰-۸ بارداری به حداکثر رسیده و در هفته ۱۶ به حداقل می‌رسد. مقدار این هورمون در مایع آمنیون مشابه پلاسمای مادر است (۳۰، ۳۱). مطالعات پیشین نشان می‌دهد که hCG خون جنین در تکوین غدد آدرنال و گنادها در سه ماهه دوم بارداری اهمیت فراوانی دارد (۳۰). نتایج حاصل از مطالعه یانگ و همکاران (۲۰۰۳) حاکی از نقش مهم hCG در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز و آپوپتوز در تکوین تروفوبلاست انسان بود (۳۲). علاوه بر این، گزارش شده است که سطح hCG پایین به احتمال زیاد منعکس کننده انقباض تروفوبلاست است که در نارسایی جفت و محدودیت رشد جنین به اوج خود می‌رسد (۳۳).

نتایج مطالعات متعدد حاکی از اثرات سمی و تخریبی والپروات سدیم بر سلول‌های جفت، رحم و سلول‌های فولیکولی تخمدان می‌باشد (۲۹، ۳۴، ۳۵). همچنین بیان شده است که یکی از علل کاهش وزن و رشد جنین‌ها، آثار تخریبی والپروات سدیم بر غشاهای جفتی است که با نکروز سیتوتروفوبلاست، توقف تکثیر عروق خونی، کاهش قطر و انسداد عروق بندنافی همراه است (۳۵). از آنجایی که سلول‌های کوریوکارسینوما از نظر فیزیولوژی، مورفولوژی و ترشح هورمونی شباهت بسیار زیادی به سلول‌های تروفوبلاست جفت در سه ماهه اول بارداری دارند، کویسینسکا و همکاران (۲۰۱۱) با بررسی اثر والپروات سدیم بر سلول‌های کوریوکارسینوما انسانی (BeWo cell line) نشان دادند که مواجه سلول‌های کوریوکارسینوما با والپروات سدیم، سبب کاهش تکثیر این سلول‌ها و کاهش قابل ملاحظه ترشح هورمون‌های hCG- $\beta$ ، استرادیول و پروژسترون از این سلول‌ها می‌گردد. والپروات سدیم اثر آپوپتوزی خود بر سلول‌های تروفوبلاست را از طریق افزایش فعالیت آنزیم-caspase 3 ایفا می‌کند و از این طریق سبب کاهش تکثیر و تمایز سلول‌های تروفوبلاست و در نتیجه کاهش ترشح هورمون

های  $\beta$ -hCG، استرادیول و پروژسترون از این سلول‌ها می‌گردد (۳۵).

در مطالعه حاضر، غلظت آلفایتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک در گروه دریافت کننده والپروات سدیم نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده سیترونلول افزایش معنی‌داری را نشان داد.

آلفایتوپروتئین مشابه آلبومین است که ابتدا در کیسه زرده و سپس در کبد جنین سنتز می‌شود. مقداری از آلفایتوپروتئین سنتز شده از طریق جفت وارد گردش خون مادر می‌گردد. مقدار بالای آلفایتوپروتئین در یک زن باردار می‌تواند با سن نامناسب بارداری، حاملگی چندقلویی، نقایص لوله عصبی، نقایص دیواره شکم و جنین مرده در ارتباط باشد (۳۶). در یک زن باردار، مقدار پایین آلفایتوپروتئین می‌تواند نشان‌دهنده بارداری پوچ و یا جنین مبتلا به سندرم داون باشد (۳۷). باید در نظر داشت که در تشخیص ناهنجاری‌های جنینی، بررسی میزان آلفایتوپروتئین به همراه  $\beta$ -hCG و استریول آزاد نتیجه‌بخش خواهد بود. برای مثال در سندرم داون، میزان آلفایتوپروتئین و استریول آزاد کاهش یافته و در مقابل میزان  $\beta$ -hCG افزایش می‌یابد. در حالی که در تریزومی ۱۸، میزان  $\beta$ -hCG و استریول آزاد کاهش یافته و میزان آلفایتوپروتئین متغیر می‌باشد (۳۸). نتایج مطالعه لاکشمی و همکاران (۲۰۰۸) نیز افزایش سطح آلفایتوپروتئین در مادران باردار مصرف کننده داروهای ضدتشنج را نشان داد، هرچند این تفاوت از نظر آماری با گروه کنترل معنی‌دار نبود (۳۹). در مطالعه بسیموگلو و همکاران (۲۰۲۲) میزان  $\beta$ -hCG و PAPP-A در سه ماهه اول بارداری در مادران دریافت کننده داروهای ضدتشنج از جمله والپروات سدیم تغییر قابل ملاحظه‌ای نسبت به مادران سالم نشان داد، اما سطح سرمی آلفایتوپروتئین در سه ماهه دوم بارداری در مادران دریافت کننده داروهای ضدتشنج از افزایش معنی‌داری نسبت به مادران سالم برخوردار بود (۴۰).

در این مطالعه، سطوح استریول آزاد، گنادوتروپین جفتی و آلفا فیتوپروتئین در سرم مادر، سرم جنین و مایع آمنیوتیک در گروه دریافت کننده سیترونلول نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد، در حالی که

سطوح پارامترهای مورد بررسی در گروه دریافت کننده والپروات سدیم نسبت به گروه سیترونلول و گروه کنترل تغییرات معنی‌داری را نشان داد. شباهت سطوح سرمی متغیرهای سه‌گانه تشخیص ناهنجاری‌های سیستم عصبی (آلفایتوپروتئین، استریول و گنادوتروپین جفتی) در گروه سیترونلول با گروه کنترل، نشان‌دهنده عوارض کمتر و ایمنی بیشتر سیترونلول در مقایسه با داروی ضدتشنج رایج والپروات سدیم در زمان بارداری می‌باشد. به نظر می‌رسد که بخشی از عوارض کمتر سیترونلول در مقایسه با والپروات سدیم با خواص آنتی‌اکسیدانی آن مرتبط باشد. همانطور که اشاره شد، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، یکی از مکانیسم‌های اصلی در ایجاد نقایص و اختلالات عصبی توسط والپروات سدیم می‌باشد (۲۳)، (۲۴). از سوی دیگر نتایج مطالعات متعدد حاکی از خواص آنتی‌اکسیدانی و محافظت نورونی سیترونلول است (۴۱، ۴۲). با این وجود، انجام مطالعات بیشتر در رابطه با اثرات سیترونلول بر تخمدان، رحم و جفت به‌منظور شناخت مکانیسم اثر دقیق سیترونلول ضروری به نظر می‌رسد. محدودیت خاصی در این طرح مشاهده نگردید.

### نتیجه‌گیری

سیترونلول به‌عنوان یک داروی ضدصرع، با عوارض جانبی کمتر و ایمنی بیشتر در مقایسه با والپروات سدیم می‌تواند در دوران بارداری مورد استفاده قرار گیرد. به نظر می‌رسد که این ویژگی سیترونلول با خواص آنتی‌اکسیدانی آن مرتبط باشد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جهرم می‌باشد که با بودجه پژوهشی این دانشگاه و طرح مصوب به شماره 1397.130 انجام شده است. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم برای حمایت مالی این پژوهش، تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

1. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth defects research* 2019; 111(19):1455-67.
2. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39(8):887-92.
3. Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatrics* 2013; 50:1033-40.
4. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1982; 14(3):153-62.
5. Idänpään-Heikkilä JE, Jouppila PI, Puolakka JO, Vorne MS. Placental transfer and fetal metabolism of diazepam in early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1971; 109(7):1011-6.
6. Brewer JM, Waltman PA. Epilepsy and pregnancy: maternal and fetal effects of phenytoin. *Critical care nurse* 2003; 23(2):93-8.
7. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002; 11(8):512-8.
8. Viswanatha GL, Venkataranganna MV, Prasad NB, Ashok G. Evaluation of anti-epileptic activity of leaf extracts of *Punica granatum* on experimental models of epilepsy in mice. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 2016; 5(4):415.
9. Mehrzadi S, Sadr S, Hosseinzadeh A, Gholamine B, Shahbazi A, FallahHuseini H, et al. Anticonvulsant activity of the ethanolic extract of *Punica granatum* L. seed. *Neurological research* 2015; 37(6):470-5.
10. Malami S, Kyari H, Danjuma NM, Ya'u J, Hussaini IM. Anticonvulsant properties of methanol leaf extract of *Lagera aurita* Linn. F.(Asteraceae) in laboratory animals. *Journal of Ethnopharmacology* 2016; 191:301-6.
11. Lawless J. *The illustrated encyclopedia of essential oils: the complete illustrated guide to the use of oils in aromatherapy and herbalism*. Shaftesbury, Dorset, UK: Element. 1995.
12. Revay EE, Kline DL, Xue RD, Qualls WA, Bernier UR, Kravchenko VD, et al. Reduction of mosquito biting-pressure: spatial repellents or mosquito traps? A field comparison of seven commercially available products in Israel. *Acta Tropica* 2013; 127(1):63-8.
13. de Sousa DP, Gonçalves JC, Quintans-Júnior L, Cruz JS, Araújo DA, de Almeida RN. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. *Neuroscience letters* 2006; 401(3):231-5.
14. Melo MS, Sena LC, Barreto FJ, Bonjardim LR, Almeida JR, Lima JT, et al. Antinociceptive effect of citronellal in mice. *Pharmaceutical Biology* 2010; 48(4):411-6.
15. Couto AC, Ferreira JD, Rosa AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. *Chemico-biological interactions* 2013; 205(1):46-52.
16. Williams W. Pre-Conception Care and Aromatherapy in Pregnancy. *J. Clin. Aromather* 2005; 2:15-9.
17. Kunder SK, Bairy LK, Arivazhahan A. Effect of sodium valproate and docosahexaenoic acid on pain in rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2017; 11(3):FF05.
18. Deora H, Srinivas D, Shukla D, Devi BI, Mishra A, Beniwal M, et al. Multiple-site neural tube defects: embryogenesis with complete review of existing literature. *Neurosurgical Focus* 2019; 47(4):E18.
19. Menegola E, Broccia ML, Nau H, Prati M, Ricolfi R, Giavini E. Teratogenic effects of sodium valproate in mice and rats at midgestation and at term. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis* 1996; 16(2):97-108.
20. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama* 2013; 309(16):1696-703.
21. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a personalized treatment approach to women with epilepsy. *In Seminars in neurology* 2017; 37(06):611-623.
22. Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ. Epilepsy in pregnancy—management principles and focus on valproate. *International journal of molecular sciences* 2022; 23(3):1369.
23. Pennell PB. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics* 2016; 13:811-20.
24. Tung EW, Winn LM. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects. *Molecular pharmacology* 2011; 80(6):979-87.
25. Etemad L, Moshiri M, Moallem SA. Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2012; 17(9):876.
26. Defoort EN, Kim PM, Winn LM. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. *Molecular pharmacology* 2006; 69(4):1304-10.
27. Kawai Y, Arinze IJ. Valproic acid-induced gene expression through production of reactive oxygen species. *Cancer research* 2006; 66(13):6563-9.
28. Fiorentino DG, Hughes F. Fetal Screening for Chromosomal Abnormalities. *NeoReviews* 2021; 22(12):e805-18.
29. Taubøll E, Gregoraszcuk EL, Wojtowicz AK, Milewicz T. Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2009; 50(8):1868-74.



30. Ryniec J, Esfandiari N. Early Serum hCG in IVF: Are We Trending in the Right Direction?. *Reproductive Sciences* 2021; 28:1827-38.
31. Dabiri A, Rafiee S, Motamed N, Jalilvand A, Keshavarz Afshar M, Bayat F. The sensitivity, specificity, and accuracy of Creatinine test and human chorionic gonadotropin (HCG) test of cervical mucus discharge to diagnose preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(5):31-9.
32. Yang M, Lei ZM, Rao CV. The central role of human chorionic gonadotropin in the formation of human placental syncytium. *Endocrinology* 2003; 144(3):1108-20.
33. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7(1):1-37.
34. Rubinchik-Stern M, Shmuel M, Bar J, Kovo M, Eyal S. Adverse placental effects of valproic acid: studies in perfused human placentas. *Epilepsia* 2018; 59(5):993-1003.
35. Kwiecińska P, Wiśniewska J, Gregoraszczyk E. Effects of valproic acid (VPA) and levetiracetam (LEV) on proliferation, apoptosis and hormone secretion of the human choriocarcinoma BeWo cell line. *Pharmacological Reports* 2011; 63(5):1195-202.
36. Aboughalia H, Bastawrous S, Revzin MV, Delaney SS, Katz DS, Moshiri M. Imaging findings in association with altered maternal alpha-fetoprotein levels during pregnancy. *Abdominal Radiology* 2020; 45:3239-57.
37. Cuckle H, Wald N, Lindenbaum R. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *The Lancet* 1984; 323(8383):926-9.
38. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(4):1446-1451.
39. Lakshmi S, Sunanda K. Effect of anti-epileptic drugs in pregnancy and teratogenesis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2008; 23:267-71.
40. Besimoglu B, Öcal FD, Sinaci S, Atalay A, Tanaçan A, Şahin D. Effect of antiepileptic drugs on serum biochemical marker levels of first and second trimester screening tests. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2022; 48(7):1607-12.
41. Jayaraj RL, Azimullah S, Parekh KA, Ojha SK, Beiram R. Effect of citronellol on oxidative stress, neuroinflammation and autophagy pathways in an in vivo model of Parkinson's disease. *Heliyon* 2022; 8(11).
42. Brito RG, Guimarães AG, Quintans JS, Santos MR, De Sousa DP, Badaue-Passos D, et al. Citronellol, a monoterpene alcohol, reduces nociceptive and inflammatory activities in rodents. *Journal of natural medicines* 2012; 66:637-44.