بررسی اثر والپروات بر فعالیت حرکتی، تعادل، پروفایل لیپیدی و پارامترهای بیوشیمیایی سرم قبل از بلوغ جنسی در موش صحرایی

رها زال خانی*[۱]، حسین نجف زاده ورزی[۲،۳]، احمدعلی معاضدی[۴،۱]، زهره قطب الدین[۵]

۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
۲) گروه فارماکولوژی، دانشکده دام پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۳) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴) مرکز تحقیقات سلول های بنیادی و فناوری ترانسژنیک، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۵) گروه علوم پایه، دانشکده دام پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۴ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۱۹**

چکیده

مقدمه: والپروات به عنوان داروی ضد صرعی موثر در درمان تشنج های موضعی و عمومی، در بزرگسالان و کودکان استفاده می شود. این دارو سبب تغییرات بیوشیمیایی در عملکرد کبد و تغـــییرات رفتاری در دوران کودکی می شود. لذا در این مطالعه اثرات والپروات بر فعالیت حرکتی، تعادل، آنزیم های کبدی و پروفایل لیپیدی سرم در موش های صحرایی ماده نابالغ بررسی شد.

مواد و روش ها: در این تحقیق زاده های ماده موش صحرایی(۲۳ روزه) به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول، والپروات(۲۰۰ mg/kg) را روزانه به مدت دو هفته دریافت کردند و گروه دوم سالین دریافت کردند. تمام تزریقات به روش درون صفاقی انجام شد. فعالیت حرکتی و تعادل به ترتیب توسط دستگاه میدان باز و روتارود مورد ارزیابی قرارگرفت. سپس مقادیرکلسترول(TC، HDL، LDL)، تری گلیسرید(TG)، آنزیم های SGOT و SGPT در سرم اندازه گیری شدند.

یافته های پژوهش: والپروات فعالیت حرکتی را کاهش و آنزیم های کبدی(SGPT) و آلکالین فسفاتاز را افزایش داد اما بر تعادل و پروفایل لیپیدی سرم اثری نداشت.

بحث و نتیجه گیری: احتمالاً تزریق نیمه مزمن والپروات اثری بر پروفایل لیپیدی سرم ندارد در حالی که آنزیم های کبدی سرم را افزایش و فعالیت حرکتی را کاهش می دهد. لذا به نظر می رسد عوارض جانبی والپروات بیشتر در مصرف طولانی مدت آن بروز می کند.

واژه های کلیدی: والپروات، فعالیت حرکتی، تعادل، پروفایل لیپیدی، پارامترهای بیوشیمیایی، موش صحرایی

* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران

Email:rahazalkhani@gmail.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

مقدمه

والپروات(n-۲ پروپیل پنتانوئیک اسید) یک داروی ضد تشنجی با طیف وسیع عملکردی، در اختلالات دوقطبی، مانیا، افسردگی، میگرن و بیش فعالی حرکتی استفاده می شود. این دارو در ۳۵ سال گذشته به عنوان داروی ضد صرعی موثر در درمان تشنج های موضعی و عمومی در بزرگسالان و کودکان استفاده شده است و به طور طبیعی در گیاه سنبل الطیب(Valeriana officinalis) یافت می شود(۱). والپروات اولین بار در سال ۱۸۸۲ توسط Burton سنتز شد. این مولکول یک اسید چرب شاخه دار ساده با نیمه عمر ۹ تا ۱۶ ساعت است و به مدت یک قرن به عنوان یک مولکول بی اثر و حلال آلی استفاده می شد و در سال ۱۹۶۳ به طور تصادفی فعالیت ضد تشنجی آن در درمان تشنج القاء شده توسط پنتیلن تترازول کشف شد(۲). والپروات از پرمصرف ترین داروهای ضدصرعی در جهان می باشد و در بازار بیش از ۱۰۰ کشور جهان عرضه می شود(۱).

مکانیسم عمل منفردی که به طور کامل اثرات متعدد این دارو و فعالیت های بالینی ضدصرعی آن را توضیح دهد وجود ندارد. در واقع والپروات از طریق مکانیسم های نوروفیزیولوژیکی و نوروشیمیایی مختلفی عمل می کند که باعث اثربخشی بر انواع صرع ها با مکانیسم های سلولی و مولکولی متنوع در مناطق مختلف مغزی می شود(۱). شواهد آزمایشگاهی متعدد نشان می دهند که والپروات فعالیت گیرنده های مهاری گاما آمینوبوتیریک اسید(GABA) را با مهار تجزیه و افزایش سنتز گابا افزایش می دهد. هم چنین با مهار گیرنده های تحریکی گلوتامات فعالیت ضد تشنجی خود را اعمال می کند. این دارو علاوه بر تقویت گابا و مهار گلوتامات، با کاهش ترشح گاما هیدروکسی بوتیرات(GHB) در درمان تشنج های غیرحمله ای از قبیل صرع غایب نقش دارد(۲،۱).

والپروات در بسیاری از بیماران به خوبی تحمل می شود و بیشتر اثرات ناخوشایند آن خفیف تا متوسط هستند و دارای عوارض جانبی ویژه از قبیل ریزش مو، کاهش قدرت عضلانی، التهاب پوستی، کم خونی آپلاستیک و هپاتیت می باشد(۳). اما نگرانی اصلی در مصرف والپروات، سمیت کبدی آن به خصوص در کودکان می باشد. کودکان زیر دو سال مستعدترین افراد در آسیب های کبدی می باشند(۱). غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین ها در آسیب های کبدی تغییر می یابد و افزایش غلظت سرمی این عوامل در افراد جوان یکی از عوامل مهم پیشرفت بیماری کرونری قلبی می باشد(۴). مطالعات نشان می دهد که داروهای ضدصرعی از قبیل فنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین سطوح لیپیدی سرم را تغییر می دهند(۵،۴) و داروهای ضدصرعی جدیدتر مانند لاموتریژین و لوتیراستام اثری بر آن ندارند اما درباره اثر والپروات نتایج متفاوتی گزارش شده است(۴).

مطالعه اثر مصرف داروهای ضد تشنج بر آنزیم های کبدی و تغییرات بیوشیمیایی سرم در افراد بالغ نشان داده است که داروهای ضد تشنجی کاربامازپین، والپروات سدیم و فنی توئین، فعالیت ۳ آنزیم کبدی آسپاراتات آمینو ترانسفراز(AST)، آلانین آمینو ترانسفراز(ALT) و آلکالین فسفاتاز(ALP) را در سرم تغییر می دهد و از نظر سمیت کبدی، والپروات سدیم در درجه اول و کاربامازپین و فنی توئین به ترتیب در درجه دوم و سوم قرار دارند(۶).

از آن جایی که میزان تغییرات رشد مغز در گذار از نوجوانی به بزرگسالی چشمگیر است و این تغییرات مغزی همراه با تغییرات رفتاری است، مصرف یا سوء مصرف مکرر داروها در این دوره، رفتارهای فیزیولوژیکی و روان شناختی را در آینده تحت تاثیر قرار می دهد(۷،۵). دوره نوجوانی انسان، زمان تغییرات وسیع فیزیولوژیکی و روان شناختی می باشد که مطابق با روزهای ۲۸ تا ۴۲ پس از تولد یا دوره پیش نوجوانی موش صحرایی می باشد(۵). مطالعه نشان می دهد که موش های صحرایی در سن شش هفتگی یا P42 بالغ می شوند. اما بعضی شروع بلوغ جنسی را P38 عنوان کرده اند(۸). از آن جایی‌که گزارشی مبتنی بر تجویز والپروات در این دوره در موش صحرایی در دسترس نیست بنا بر این هدف از مطالعه حاضر بررسی تجویز میان مدت(۱۴ روزه) والپروات و تاثیر آن بر فعالیت حرکتی، تعادل و تغییرات پروفایل لیپیدی و پارامترهای بیوشیمیایی سرم در موش های صحرایی ماده نابالغ بوده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی از موش های صحرایی ۲۳ روزه نژاد ویستار در محدوده وزنی ۴۵-۴۰ گرم، تهیه شده از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید چمران اهواز استفاده گردید. تمام حیوانات در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۳ درجه سانتی گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. آزمایش های بررسی فعالیت حرکتی و تعادل در دوره روشنایی و در محدوده ساعت ۱۴-۸ انجام شدند.

از ۱۴ موش صحرایی ماده‌ی ۲۳ روزه(دو گروه هفت تایی) استفاده شد که گروه اول والپروات(شرکت Sigma-Aldrich) را به صورت حل شده در سالین (۱ml/Kg) با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی(۱)، یک بار در روز و به مدت دو هفته دریافت کردند. گروه دوم سالین را به عنوان حامل والپروات به همین صورت دریافت کردند. روز شروع تزریقات به گونه ای انتخاب شد که تمام تزریقات در دوره قبل از شروع بلوغ جنسی باشد و در تمام دوره تزریق، موش وارد مراحل بلوغ جنسی نشده باشد. لذا در این مطالعه جهت اطمینان از عدم بلوغ جنسی در کل دوره تیمار دارویی، تزریق از روز ۲۳ شروع شد و تا روز ۳۷ یعنی قبل از بلوغ جنسی ادامه یافت(۷). در روز سیزدهم تزریق به حیوان نحوه قرارگرفتن بر روی میله روتارود آموزش داده می شد. در روز چهاردهم ۱۵ دقیقه بعد از تزریق، فعالیت حرکتی با آزمون میدان باز اندازه گیری گردید. سپس ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق والپروات یا سالین، تعادل با دستگاه روتارود ارزیابی شد. سپس بعد از پایان آزمون های رفتاری خونگیری انجام شد. تمامی مراحل این پژوهش بر اساس مقررات و مصوبات کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیته های مربوطه انجام شد.

آزمون های رفتاری

الف-آزمون میدان باز (Open Field): این آزمایش جهت ارزیابی اثر دارو بر رفتار حرکتی شامل گشتن، راه رفتن(در کل خانه ها، خانه های محیطی، خانه های مرکزی) که مجموعاً فعالیت حرکتی نامیده می شود و برخی شاخص های استریوتایپی مانند ایستادن به کمک دیوار، ایستادن روی دو پا و لیسیدن انجام گرفته است. آزمون میدان باز فعالیت تحریکی یا کندکنندگی (آرام بخشی) و هم چنین فعالیت ضداضطرابی دارو را ارزیابی می کند که در این آزمون، تعداد عبور از خطوط به عنوان شاخص حرکت خود به خودی و تعداد روی دوپا ایستادن به عنوان شاخص حرکات کاوشگرانه در نظر گرفته می شود. برای این منظور از یک جعبه شفاف پلکسی گلاس به ابعاد ۴۰cm×۴۰cm×۳۵cm استفاده می شد(ایران. شرکت برج صنعت). در شروع آزمایش حیوان در خانه مرکزی قرار داده می شد و طی ۵ دقیقه رفتارها و حرکاتش اندازه گیری می شدند. قبل از شروع آزمایش، دارو یا سالین تزریق می گردید. آزمایش ها در محیطی کاملاً آرام با درجه حرارت ثابت و روشنایی یکنواخت انجام می گرفت(۹).

ب-آزمون میله چرخان یا روتارود(Rotarod) جهت ارزیابی تعادل: برای بررسی فعالیت های تعادلی و میزان هماهنگی حرکتی بین اندام ها از روتارود یا میله چرخان(ساخت ایتالیا، شرکت UGO BASIL) استفاده شد. در این آزمایش حیوان روی میله چرخانی به قطر ۳ سانتی متر با سرعت چرخش ۱۱ دور در دقیقه قرار داده می شد. هر حیوان ۳۰ و ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق دارو یا سالین و به مدت حداکثر ۵ دقیقه روی دستگاه قرار می گرفت و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله(مقاومت حرکتی) برای هر حیوان ثبت می شد. میانگین زمان ماندن حیوان روی میله چرخان محاسبه می شد.

آنالیز پروفایل لیپیدی و پارامترهای بیوشیمیایی سرم: بلافاصله بعد از پایان آزمون های رفتاری، حیوان بی هوش می شد. پس از خونگیری از قلب، جهت تهیه سرم، لوله های آزمایش حاوی خون با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ می شدند. سپس سرم در دمای ۷۰- تا زمان بررسی آزمایشگاهی نگهداری شدند. برای ارزیابی اثر والپروات بر سرم میزان TC، TG، HDL، LDL، آنزیم آلکالین فسفاتاز، کلسیم، اوره، کراتینین، آنزیم های کبدی SGOT و SGPT نمونه ها، توسط کیت های شرکت پارس آزمون(ساخت ایران) و مطابق دستورالعمل های ذکر شده در کیت ها اندازه گیری شدند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

آنالیز آماری داده ها: برای بررسی آماری داده ها از روش آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون LSD(نرم افزار SPSS نسخه ۱۹) استفاده شد. میانگین±خطای استاندارد داده ها با استفاده از نرم افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ به صورت نمودار نشان داده شده اند و اختلاف میانگین ها با مقدار $P<0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته های پژوهش

الف-اثر والپروات بر فعالیت حرکتی: تزریق داخل صفاقی والپروات به مقدار ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته، کاهش معنی داری در تعداد عبور از خطوط در آزمون میدان باز به عنوان شاخص حرکت خود به خودی با میانگین ۳۸/۱۷±۷/۰۱۶ در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین با میانگین ۸۶/۸±۱۴/۲۴ ایجاد نمود($P<0.001$). هم چنین والپروات کاهش معنی داری در تعداد رفتار روی دو پا ایستادن(rearing) به عنوان شاخص حرکت کاوشگرانه با میانگین ۱۲/۵۰±۲/۲۷ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین با میانگین ۳۲/۳±۴۳/۴۴ ایجاد نمود($P<0.001$). از طرفی گروه دریافت کننده والپروات با میانگین ۵۱/۰۰±۱۴/۲۹ ثانیه در مقایسه با گروه دریافت سالین با میانگین ۴۹/۱۱±۲۹/۲۹ ثانیه تفاوت معنی داری در رفتار گرومینگ(لیسیدن دست و بدن) نشان نداد(جدول شماره ۱).

ب-اثر والپروات بر مقاومت حرکتی: از نظر میانگین مقاومت حرکتی و حفظ تعادل، بین گروه دریافت کننده والپروات با میانگین ۲۰۶/۳۳±۱۸/۵۹ ثانیه با گروه دریافت کننده سالین با میانگین ۱۷۵/۱۷±۳۲/۸۰ ثانیه تفاوت معنی داری مشاهده نشد(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. نتایج مربوط به بررسی تزریق داخل صفاقی والپروات با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته بر فعالیت حرکتی، فرکانس ایستادن روی دو پا، لیسیدن دست و بدن، مقاومت حرکتی و حفظ تعادل

پارامتر	والپروات	کنترل
فعالیت حرکتی	۳۸/۱۷±۷/۰۱۶ ***	۸۶/۸±۱۴/۲۴
فرکانس ایستادن روی دو پا (rearing)	۱۲/۵۰±۲/۲۷ ***	۳۲/۳±۴۳/۴۴
لیسیدن دست و بدن (رفتار گرومینگ)	۵۱/۰۰±۱۴/۲۹	۴۹/۱۱±۲۹/۲۹
مقاومت حرکتی و حفظ تعادل	۲۰۶/۳۳±۱۸/۵۹	۱۷۵/۱۷±۳۲/۸۰

*** بیانگر تفاوت معنی دار بین گروه دریافت کننده والپروات با گروه دریافت کننده سالین می باشد($P<0.001$).

ج-اثر والپروات بر پروفایل سرم: تزریق داخل صفاقی والپروات به مقدار ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته تغییر معنی داری بر میزان TC، TG، HDL و LDL ایجاد نکرد. اما باعث افزایش معنی داری در میزان آنزیم های کبدی آلکالین فسفاتاز و SGPT گروه دریافت کننده دارو با میانگین به ترتیب ۱۰۳۷/۲۰±۱۷۵/۶۸ و ۹۰/۸۰±۲۳/۶۰ واحد بر لیتر نسبت به گروه کنترل به ترتیب با میانگین ۲۱۱±۳۸۲/۱ و ۵۴/۶۰±۱۱/۵۵ واحد بر لیتر ($P<0.002$) شد. علاوه بر این تزریق نیمه مزمن والپروات بر میزان اوره(BUN) و کراتینین(Cr) سرم(فاکتورهای ارزیابی سلامت کلیه) و میزان کلسیم خون اثر معنی داری نداشت(جدول شماره ۲).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

جدول شماره ۲. نتایج مربوط به تزریق داخل صفاقی والپروات با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته بر میزان پروفایل لیپیدی خون و پارامترهای بیوشیمیایی سرم

پارامتر	والپروات	کنترل
تری گلیسرید mg/d1	۵۰/۸۰±۲۰/۵۶	۳۴/۱۲±۱۴/۷۵
کلسترول mg/d1	۶۸/۲۰ ± ۹/۲۸	۵۸/۷۱ ± ۹/۸۷
لیپوپروتئین با دانسیته بالا(HDL) mg/d1	۴۴/۶۰ ± ۴/۷۲	۴۴/۷۱ ± ۷/۲۰
لیپوپروتئین با دانسیته پایین(LDL) mg/d1	۹±۴/۰۴	۸±۳/۴۶
گلوتامیک اگزالواستیک ترانس آمیناز(SGOT)(U/L)	۲۱۹/۲۵±۷۰/۷۴	۲۳۶/۳۳±۶۵/۰۱
گلوتامیک پیروییک ترانس آمیناز (SGPT)(U/L)	۹۰/۸۰±۲۳/۶۰	۵۴/۶۷±۱۱/۵۵**
آلکالین فسفاتاز(U/L)	۱۰۳۷/۲۰±۱۷۵/۶۸	۲۱۱±۳۸۲/۱ **
اوره(BUN) mg/d1	۹±۱	۱۰/۸۶±۱/۹۵
کراتینین mg/d1	۰/۵۶±۰/۰۸	۰/۴۷۱±۰/۰۷
کلسیم mg/d1	۱۱/۴۰±۲/۰۷	۱۰/۸۶±۱/۵۷

** بیانگر تفاوت معنی دار بین گروه دریافت کننده والپروات با گروه دریافت کننده سالین می باشد($P<0.01$).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر اثر داروی والپـــروات بر فعالیت حرکتی، تعادل، پروفایل لیپیدی، پارامترهای بیوشیمیایی سرم و فاکتورهای ارزیابی عمـــلکرد کلیه بررسی شده است. نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی والپروات به مقدار ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته سبب کاهش فعالیت حرکتی و افزایش چشمـــگیر آنزیم های کبدی آلکالین فسفاتاز و SGPT می شود اما تغییر معنی داری بر میـــزان TC, HDL, LDL و TG ایجاد نکرد. علاوه بر این والپروات بر میزان اوره (BUN)، کراتینین(Cr) که از فاکتـــورهای ارزیـــابی سلامت کـــلیه هســـتند و میزان کلسیم خون اثر معنی داری نداشت.

مطالعه حاضر نشان داد که والپروات سبب کاهش فعالیت حرکتی می شود. مطابق با گزارش حاضر Hidaka و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که والپروات بیش فعالی حرکتی و نقص تغییرات رفتاری ناشی از تشنج الکتریکی را کاهش می دهد(۱۰). هم چنین Vamos و همکاران(۲۰۰۹) نشان دادند که در موش های تیمار شده با والپروات به مقـــدار ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کل مسافت پیموده شده و شدت حرکات در آزمون میدان باز کاهش می یابد(۱۱). از طرفی Zadikoff و همکاران نشان دادند احتمال پارکینسونیسم در افراد مصرف کننده والپروات در مقایسه با سایر داروهـــای ضدصـــرعی بیـــشتر می باشد(۱۲). به نظر می رسد والپروات با اثر بر فعالیت زنجیره انتقال الکترون میتوکندری ها و مکانیسم های گابارژیک بازال گانگلیا اثر پارکینسونیسم خود را اعمال می کند(۱۳).

هم چنین در این مطالعه بین گروه دریافت کننده والپروات با گروه دریافت کننده سالین از نظر مقاومت حرکتی و تعادل تفاوت معنی داری مشاهده نشد. Kim و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند تزریق مقادیر ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم والپروات در موش های صحرایی در روز ۱۴ پس از تولد، با فعـــال کردن آنزیم های مرگ سلولی از قبیل کاسپاز باعث کاهش سلول های پورکنژ مخچه می شود(۱۳). هم چنین Tiemeier و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش داده اند که تزریق زیر پوستی والپروات به میزان ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز ۱۴ پس از تـــولد باعـــث ناهنجاری های رفتاری و نوروآناتومیـــکی مخـــچه می شود(۱۴). بر خلاف گزارشات فوق Chiu و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که دریافت والپروات به مقدار ۲۵ گرم بر کیلوگرم باعث بهبود عملکرد حرکتی در آزمون روتارود در موش های سوری مبتلا به هانتینگتون می شود(۱۵). به نظر می رسد سن، مقدار مصرف دارو و مدل بیماری مورد مطالعه باعث نتایج متناقض گزارشات فـــوق و مطالعه حاضر می باشد.

در بخش دیگر این مطالعه نشان داده شد که والپروات بر فاکتورهای کلیوی سرم تغییر معنی داری ایجاد نمی کند. نتیجه این بررسی مطابق گزارش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

Özlem Hergüner و همکـــاران در سال ۲۰۰۶ می باشد که نشان دادند فیبروز و تغییرات بیوشیمیایی ناچیزی در کلیه در مصرف طولانی مدت والپروات در موش صحرایی ایجـــاد می شـــود(۱۶). هم چنین Beneden و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند تزریق مهارکننده های هیستون داستیلاز مانند والپروات به موش های کوچک آزمایشگاهی قبل از القای آسیب کلیوی، از پروتئین اوری و اسکلروزه شدن گلومرول جلوگیری می کند. مهارکننده های هیستون داستیلاز در اندام های مختلف اثر ضد التهابی و ضد فیبروزه شدن دارند و با کاهش بیان ژن‌های دخیل در التهاب و فیبروزه شدن از آپوپتوز گلومـــرول ها جلـــوگیری می کنند(۱۷). اما Knights و همکاران در سال ۲۰۱۴، اختلال کار توبول های کلیوی را در مصرف مزمن والپروات در کـــودکان مبـــتلا به صرع نشان دادند. والپروات با صدمه بر مجاری توبولی کلیوی درکودکان، توانایی بازجذب الکترولیت ها، گلوکز، پروتیین و اوره را تغییر می دهد که ممکن است این اختلال کلیوی، نتیجه تغییر فیزیولوژیکی ناشی از صرع باشد و مربوط به عوارض جانبی داروهای ضدصرعی نباشد(۱۸).

نتایج این مطالعه در بررسی اثر والپروات بر پروفایل لیپیدی مطابق نتایـــج Bhosale و همـــکاران در سال ۲۰۱۴ می باشد که نشان دادند میزان کلسترول و تری‌گلیسرید در کودکان تحت درمان با والپروات تغییر نمی کند(۱۹). برخلاف این مطالعه Kantoush و همکاران در سال ۱۹۹۸، کاهش LDL و TG را نشان داده اند(۲۰). هم چنین نشان داده اند که بیماران مصرف کننده والـــپروات(مهارکننده قوی CYP450 است)، میزان کلسترول کمتری در مقایسه با افراد سالم داشته اند(۲۱). از طرفی گزارش شده است که مصرف ۳۶ ماهه والپروات در کودکان، میزان کلسترول و تری گلیسرید را افزایـــش می دهـــد(۲۲) اما verrotti و Tekgul کاهش کلستـــرول و تری گلـــیسرید را در مصرف ۲ تا ۲/۵ ساله والپروات نشان دادند(۲۴،۲۳) که احتمالاً دو عامل سن و مدت مصرف دارو باعث نتایج متناقض گزارشات فوق می باشد. به نظر می رسد اثر داروهای ضدصرعی بر افزایش پروفایل لیپیدی مربوط به القای آنزیم CYP51 می باشـــد که با الـــقای آنزیم های دخیل در بیوسنتز کلسترول، سبب تغییر پروفایل لیپیدی خون می شود. هم چنین داروی ضدصرعی کاربامازپین، سنتـــز کبـــدی کلسترول و اسیدهای صفراوی را تحریک می کند و باعث افزایش جذب روده ای کلسترول از طریق افزایش تشکیل میسل های روده ای می شود و خطر بیماری کرونری قلبی را افزایش می دهد. از آن جایی که والپـــروات القاء کننده آنزیم CYP51 نمی باشد و با توجه به نتایج این آزمایش و مطالعات سایر محققان به دنبال عدم تاثیر والپروات بر پروفایل لیـــپیدی، به نظر می رسد مصرف والپروات از این لحاظ ریسک خطر بیماری قلبی کمتری داشته باشد(۴).

مطالعه حاضر افزایش چشمگیر آنزیم های کبدی آلکالین فسفاتاز و SGPT را در گروه دریافت کننده والپروات نشان داد. آنزیم های کبدی SGOT، SGPT و آلکالین فسفاتاز، فاکتورهای مناسبی برای ارزیابی آسیب های کبدی می باشند. مصرف داروهای مختلف از جمله داروهای ضدصرعی، ممکن است خطرات جدی برای کبد داشته باشند(۲۵). در تایید نتایج ما Felker و همکاران در سال ۲۰۰۳، افزایش میزان SGPT و SGOT بیماران صرعی مصرف کننده والپـــروات را گـــزارش دادند(۲۶). هـــم چنین R.S.Hossein و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که هر چه نسبت dose/kg والپروات بیشتر باشد، میزان SGOT بیشتر خواهد بود(۶). بر خلاف نتایج ما Huang در سال ۲۰۰۳ و Roma-Giannikou در سال ۱۹۹۹ گزارش دادند که ارتباط معنی داری بین سمیت کبدی، مقدار و مدت مصرف والپروات وجود ندارد(۲۸،۲۷). هم چـــنین Bjornsson و هـمکاران (۲۰۰۸) نشان داده اند که بالا رفتن آنزیم های کبدی در شـــروع مصـــرف داروهـــای ضـــدصرعی، ناشـــی از الـقای آنزیم های کبدی توسط این داروها می باشـــد امـا به مرور زمـــان و علی رغم ادامه یافتـــن مصرف دارو، طبیعی می شوند که احتمالاً ناشی از ســازگـــاری در کبد می باشـد. به نظر می رســـد که نتـــایج متضاد گزارشـــات، ناشی از تفـــاوت ســـن، جنسیت و مدت مصرف دارو باشد(۲۹).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

مکانیسم دقیق اثر سمیتی والپروات بر کبد مشخص نیست اما مطالعات نشان می دهد که والپروات با مهار بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، مهار مستقیم زنجیره تنفسی، مهار فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش ATP باعث اختلال در کار میتوکندری های کبدی می شود. این کار باعث تولید بیش از حد انواع رادیکال های فعال و تحریک مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز می شود(۳۰) و با تاثیر بر بافت کبدی می تواند تغییراتی در آنزیم های کبدی و پروفایل سرمی ایجاد نماید. هم چنین والپروات از طریق طیف وسیع عملکردی باعث کاهش فعالیت حرکتی می شود.

کد اخلاق: (EE/97.3.24.49755/scu.ac.ir)

سپاسگزاری

از سرکار خانم کیانی کارشناس محترم بخش فارماکولوژی دانشکده دام پزشکی اهواز و خانم میترا احمدی کارشناس علوم آزمایشگاهی برای همکاری در انجام این مطالعه سپاسگزاری می شود.

References

1. Loscher W. Basic pharmacology of valproate. CNS DRugs 2002;16:669-94. doi:10.2165/00023210-200216100-00003.

2.Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. J Biomed Biotechnol 2010;2010. doi: 10.1155/2010/479364

3. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders can we see the forest for the trees? Cell Mol Life Sci2007;64:2090-1.doi:10.1007/s00018-007-7079-x.

4. Manimekalai K, Visakan B, Salwe K, Murugesan S. Evaluation of effect of antiepileptic drugs on serum lipid profile among young adults with epilepsy in a tertiary care hospital in Pondicherry. J Clin Diagn Res2014; 8: 5-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/8744.4682.

5. Doura MB, Gold AB, Keller AB, Perry DC. Adult and periadolescent rats differ in expression of nicotinic cholinergic receptor subtypes and in the response of these subtypes to chronic nicotine exposure. Brain Res 2008;1215:40-52. doi:10.1016/j.brainres.2008.03.056

6. Hussein RR, Soliman RH, Ali AM, Tawfeik MH, Abdelrahim ME. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. Benisuef Uni J Bas Appl Sci 2013;2:14-9.

7. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. Nat Neurosci2003;6:309. doi:10.1038/nn1008.

8. Sengupta P. The laboratory Rat relating its age with humans. Int J Prev Med2013; 4:6:624-30.

9. Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE. The open field test. In mood and anxiety related phenotypes in Mice. Hum Totowa2009; 2: 1-20. doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9-1.

10.Hidaka N, Suemaru K, Takechi K, Li B, Araki H. Inhibitory effects of valproate on impairment of Y-maze alternation behavior induced by repeated electroconvulsive seizures and c-Fos protein levels in rat brains. Acta Med Okayama 2011;65:269-77. doi: 10.18926/AMO/46853.

11.Vamos E, Csati A, Vecsei L, Klivenyi P. Effects of valproate on the dopaminergic system in Mice. Neurol Res2009;31:217-9. doi:10.1179/174313208X346099.

12.Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, Lang A. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. J Neurol Neurosurg Psychiat2007;78:147-51. doi: 10.1136/jnnp.2006.100222.

13. Kim JE, Shin MS, Seo TB, Ji ES, Baek SS, Lee SJ, Park JK, Kim CJ. Treadmill exercise ameliorates motor disturbance through inhibition of apoptosis in the cerebellum of valproic acid-induced autistic rat pups. Mol Med Rep2013;8:327-34. doi:10.3892/mmr.2013.1518.

14.Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN. Cerebellum development during childhood and adolescence a longitudinal morphometric MRI study. Neuroimage

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

2010;49:63-70.
doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.016
15. Chiu CT, Liu G, Leeds P, Chuang DM. Combined treatment with the mood stabilizers lithium and valproate produces multiple beneficial effects in transgenic mouse models of Huntingtons disease. Neuropsychopharmacol2011;36:2406. doi:10.1038/npp.2011.128.
16. Ozlemherguner M, Altunbasak S. Effects of sodium valproate on renal functions in rats. Ren Fail 2006; 28:593-7. doi:10.1080/08860220600843821.
17.Beneden K, Geers C, Pauwels M, Mannaerts I, Verbeelen D, Grunsven L, et al. Valproic acid attenuates proteinuria and kidney injury. J Am Soc Nephrol 2011; 22:1863-75. doi:10.1681/ASN.2010111196.
18. Knights M, Eric Finlay E. The effects of sodium valproate on the renal function of children with epilepsy. Pediatr Nephrol 2014; 29:1131-8.
19.Bhosale UA, Loharkar NR, Yegnanarayan R, Quraishi N. Study of effects of antiepileptic therapy on various biochemical and hematological parameters patients suffering of epilepsy. Int J Basic Clin Pharmacol 2014;3:79-85.
20. Kantoush MM, Elshahawy AK, Sokker SS, Serag HR. Effects of treatment with antiepileptic drugs on serum lipid profile in epileptic children. Alex J Pediatr 1998; 12:153-8.
21.Eiris JM, Lojo S, Delrio MC, Novo I, Bravo M, Pavon P, et al. Effects of long term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. Neurology 1995;45:1155-7.
22.Mintzer S, Skidmore C, Abidin C, Morales M, Chervoneva I, Capuzzi D. Effects of antiepileptic drugs on lipids homocysteine and C-reactive protein. Ann Neurl2009;65:448-56. doi:10.1002/ana.21615.
23.Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarellif. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. J Paediatr Child Health1997; 33: 242-5. doi.org/10.1111/j.1440-1754.1997.tb01588.x.
24. Tekgul H. Serum lipid profile in children receiving antiepileptic drug monotherapy is it a therogenic? J Pediatr Endocrinol Metab2006; 19:1151-5.
25. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure2006;15:156-64. doi:10.1016/j.seizure.2005.12.009.
26. Felker BL, Sloan KL, Dominitz JA, Barnes RF. The safety of valproic acid use for patients with hepatitis C infection. Am J Psychiatr2003; 160:174-8. doi:10.1176/appi.ajp.160.1.174.
27. Romagiannikou E, Syriopoulou V, Kairis M, Pangali A, Sarafidou J, Constantopoulos A. Invivo effect of sodium valproate on Mouse liver. CMLS1999; 56:363-9.
28. Huang YL, Hong HS, Wang ZW, Kuo TT. Fatal sodium valproate induced hypersensitivity syndrome with lichenoid dermatitis and fulminant hepatitis. J Am Acad Dermatol2003;49:316-9. doi:10.1067/S0190-9622(03)00748-5.
29. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 2008; 118:281-90. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01009.x.
30. Tujios S, Fontana R. Mechanisms of drug induced liver injury from bedside to bench. Nat Rev Gastroenter2011; 8: 202-11. doi:10.1038/nrgastro.2011.22.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]

Investigation the Effect of Valproate on Locomotor Activity, Balance, Lipid Profile, and Serum Biochemical Parameters before Sexual Maturity in Rat

Zalkhani R[1], Najafzadehvarzi H[2,3], Moazediahmad A[1,4], Ghotbeddin Z[5]*

(Received: November 5, 2017 Accepted: January 9, 2018)

Abstract

Introduction: Valproate as an effective antiepileptic drug is used for the treatment of partial and generalized seizure in adults and children. This medication causes biochemical changes in liver functions and behavioral changes in childhood. Therefore, this study evaluated the effects of valproate on locomotor activity, balance, hepatic enzymes, and serum lipid profiles in immature female rats.

Materials & Methods: Postnatal female rats (23 days) were divided in two groups. The first group received valproate (200 mg/Kg/day) for two weeks and the second received saline. All injections were performed intraperitoneally. Locomotor activity and balance were evaluated using open field and rotarod apparatus, respectively. Subsequently, cholesterol (HDL, LDL, TC), triglyceride (TG), SGOT and SGPT enzymes in serum were measured. *Ethics code:* EE/97.3.24.49755/scu.ac.ir

Findings: Valproate decreased motor activity and increased hepatic enzymes (SGPT) and alkaline phosphatase. However, it had no effect on balance and serum lipid profiles.

Discussion &Conclusions: Subchronic injection of valproate has probably no effect on serum lipid profiles while increasing serum hepatic enzymes and reducing locomotor activity. Therefore, it seems that side effects of valproate occur with its long-term administration.

Keywords: Biochemical parameters, Lipid profile, locomotor activity, Balance, Valproate, Rat

1. Dept of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2. Dept of Pharmacology, Faculty of Veterinary medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz,Iran
3. Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Stem cell and Transgenic Technology Research Center, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
5. Dept of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
**Corresponding author Email:rahazalkhani@gmail.com*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.1.95]