

تأثير مادة الأستازانثين على الصرع وإصابات الكبد في الجرذان المصابة بالصرع والمعالجة بحمض الفالبرويك

مقدمة من الطالبة
يسرا عطا ياسين عبد القادر

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية (علم الأدوية)

تحت إشراف
أ.د/هالة صلاح عبدالقوي عويس
أ.د/ هدى محمد ناهر الكريشي

كلية الطب
قسم علم الأدوية
جامعة الملك عبد العزيز
جدة- المملكة العربية السعودية
رمضان ١٤٤١هـ/مايو ٢٠٢٠م

المستخلص

الخلفية العلمية: الصرع هو مرض عصبي يتميز بتفريغ فجائي، غير طبيعي، وزيادة مفرطة من السيالات العصبية الناتجة عن مجموعة من الموصلات العصبية الموجودة في الجهاز العصبي المركزي. "حمض الفالبرويك" ذو الطيف الواسع والذي يشيع استخدامه كمضاد للصرع. ومع ذلك، في كثير من الحالات، يصاب المرضى بمقاومة ضد هذا العلاج وقد يرتبط استخدامه أيضاً بإصابات الكبد. قد يكون الإجهاد التأكسدي عاملاً رئيسياً في تطور المرض وسمية الكبد. لذلك، يعتقد أن مضادات الأكسدة لديها القدرة على أن تصبح عوامل علاجية من خلال مكافحة الأضرار الناجمة عن أنواع الأكسجين التفاعلي.

الهدف: أجريت هذه الدراسة لتقييم التأثير المحتمل لمادة الأستازانثين كمضاد للصرع وعلاج وقائي ضد سمية الكبد لمادة "الأستازانثين" في الجرذان المصابة بالصرع الناتج عن مادة "بنتيلينترازول" والمعالجة بـ "حمض الفالبرويك" بشكل مزمن.

الطريقة: تم تقسيم الخمسين جرذاً من نوع "وستانر" بشكل عشوائي إلى خمس مجموعات: مجموعة غير معالجة، مجموعة معالجة بمادة "بنتيلينترازول"، مجموعة معالجة بمادتي "بنتيلينترازول وحمض الفالبرويك"، مجموعة معالجة بمادتي "بنتيلينترازول والأستازانثين"، ومجموعة معالجة بالمواد "بنتيلينترازول، حمض الفالبرويك، والأستازانثين" وذلك لدراسة وتقييم حالات الصرع الناتجة عن بنتيلينترازول، والتوازن السلوكي، بالإضافة إلى الاختبارات البيوكيميائية ودراسة تأثيرها على الأنسجة.

النتائج: أسفرت المجموعة المعالجة بمادتي "بنتيلينترازول وحمض الفالبرويك" عن تأثير وقائي في الخلية العصبية مع تحسن في التأثير المضاد للأكسدة، والتوازن الحركي، وخفض تركيز حمض اليوريك، وانزيمات الكبد من النوع "السيوتكروم بي ٤٥٠ اي ١"، ووظائف الكبد، بالإضافة إلى تحسن في التغيرات النسيجية الناتجة عن مادة "بنتيلينترازول". أيضاً أظهر حمض الفالبرويك بعض التأثير المضاد للالتهابات نتيجة الانخفاض في تركيز "معامل نخر الورم-ألفا". ومع ذلك، كان هناك بعض التأثير المؤكسد في أنسجة الكبد. كما أظهرت مادة "الأستازانثين" تأثيراً مضاداً للصرع ومضاداً للالتهابات بشكل أكبر مقارنةً بالمجموعة المعالجة "بنتيلينترازول وحمض الفالبرويك". في العلاج المشترك، "الأستازانثين" عزز من تأثير "حمض الفالبرويك" المضاد للصرع نتيجة الانخفاض الكبير في الإجهاد التأكسدي، "معامل نخر الورم-ألفا"، والجلوتاميت، وكذلك الزيادة الكبيرة في مستوى "الجلوتاثيون المختزل". وأيضاً، هناك تحسن كبير في نتائج التوازن الحركي والنسيجية مقارنةً بالمجموعة المعالجة "بنتيلينترازول وحمض الفالبرويك".

الخلاصة: "الأستازانثين" له تأثيرات مضادة للصرع ومضادة للالتهابات، لذلك فإن العلاج المشترك بين الأستازانثين وحمض الفالبرويك يعزز النشاط المضاد للصرع الناتج عن حمض الفالبرويك ويقلل من تأثير الأكسدة وسمية الكبد الناتجة عن حمض الفالبرويك.

Potential Antiepileptic Activity and Hepatoprotective Effects of Astaxanthin in Epileptic Rats Treated with Valproic Acid

Prepared by

Yusra Ata Yaseen Abdulqader

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Master of Science
[Pharmacology]**

Supervised By:

Prof. Hala Salah Abd El-Kawy Eweis

Professor of Pharmacology

Faculty of Medicine, King AbdulAziz University

Asst. Prof. Huda Mohammed Naher AlKreathy

Associate Professor of Pharmacology

Faculty of Medicine, King AbdulAziz University

**FACULTY OF MEDICINE
PHARMACOLOGY DEPARTMENT
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
Ramadan/1441 H –May/ 2020 G**

Abstract

Background: Epilepsy is a neurological disease characterized by sudden, abnormal, and hyper-synchronization discharges from a bunch of neurons in the central nervous system. Valproic acid (VPA) is commonly used broad spectrum with antiepileptic effect. However, in many cases, patients develop resistance to VPA treatment and also has been linked to drug-induced liver injuries. Oxidative stress (OS) might be a major catalyst for disease progression and hepatotoxicity. Therefore, antioxidants, as Astaxanthin (ASTA), thought to have a potential to become therapeutic agents through counteracting of reactive oxygen species-mediated damage.

Aim: To evaluate the potential antiepileptic and hepatoprotective effect of ASTA in pentylenetetrazol (PTZ) epileptic model rats chronically treated with VPA.

Method: Fifty-male Wistar rats were randomly divided into five groups: Non-PTZ group (negative control), PTZ (positive control), PTZ/VPA, PTZ/ASTA, and PTZ/VPA/ASTA treated groups and used to assess the tested drugs on the course of PTZ kindling, motor coordination, biochemical and histopathological changes.

Results: PTZ/VPA group showed neuroprotective effect with improvement in antioxidant, motor coordination test, uric acid, cytochrome P-450 2E1, liver enzymes, and histopathological changes induced by PTZ. Also, VPA exhibited some anti-inflammatory effect as a result of reduction in tumor necrosis factor- α (TNF- α). However, there were some pro-oxidative effect in hepatic tissue. Astaxanthin exhibited anticonvulsant effect and more anti-inflammatory and antioxidant effects than VPA treated group. In combined therapy, ASTA enhanced VPA antiepileptic effect through a great reduction in oxidative stress, tumor necrosis factor- α , glutamate, and much increase in reduced glutathione level. Also, there were a great improvement in motor coordination and histopathological changes as compared to VPA group.

Conclusion: ASTA has antiepileptic and antioxidant effects. Combination of VPA with ASTA act as an additive effect in antiepileptic activity, reduce oxidant effect, and hepatotoxic effect of VPA.