

Effect of acute L-carnitine administration alone or combination with sodium valproate on pentylenetetrazole- induced seizures in mice

Vaghefi-Esfidani SM¹, Heydari A^{2*}

1- Student Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

2- Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2020/08/5 | Accepted: 2020/11/24

Abstract:

Background: L-carnitine, as an endogenous compound, has paradoxical effects on seizures. This study aimed to evaluate the effect of acute administration of L-carnitine alone or combination with sodium valproate on pentylenetetrazole (PTZ) induced myoclonic and tonic seizure thresholds in mice.

Materials and Methods: In this study, 64 male NMRI mice (25-30 g) were divided into 8 groups (8 animals in each group). Normal saline (as solvent), L-carnitine (50, 100, 150 and 200 mg/kg), sodium valproate (50 and 150 mg/kg) and combination of the ineffective doses of L-carnitine/sodium valproate (100.50 mg/kg) were administered by gavage. L-carnitine and sodium valproate were administered 4 and 2 hours before seizure induction, respectively. Intravenous infusion of PTZ was used to induce seizure induction. All data were analyzed using a one-way analysis of variance (ANOVA) via SPSS version 21.0 software.

Results: The results showed that L-carnitine at doses of 150 and 200 mg/kg significantly increased the threshold of myoclonic and tonic seizures compared to the control group ($P<0.01$). Also, combination of the L-carnitine/sodium valproate significantly increased the threshold for tonic seizures compared to the ineffective dose of sodium valproate ($P=0.007$).

Conclusion: The results of this study showed that acute administration of L-carnitine increases the threshold of myoclonic and tonic seizures. Co-administration of L-carnitine with sodium valproate significantly increases the threshold for tonic seizures, also. This may be due to changes in the metabolism of sodium valproate.

Keyword: L-carnitine, Sodium valproate, Pentylenetetrazole, Seizure, Epilepsy, Mice

*Corresponding Author

Email: heydariazh@gmail.com

Tel: 0098 315 554 0021

Fax: 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2021; Vol. 24, No 6, Pages 592-600

Please cite this article as: Vaghefi-Esfidani SM, Heydari A. Effect of acute L-carnitine administration alone or combination with sodium valproate on pentylenetetrazole- induced seizures in mice. *Feyz* 2021; 24(6): 592-600.

اثر تجویز حاد ال کارنیتین به تنهایی یا ترکیب با سدیم والپروات بر تشنجات ناشی از پنتیلین تترازول در موش سوری

سیدمرتضی واقفی اسفیدانی^۱، اژدر حیدری^{۲*}

خلاصه:

سابقه و هدف: ال کارنیتین به عنوان یک ترکیب درون‌زا، اثرات متناقضی بر تشنج دارد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر تجویز حاد ال کارنیتین به تنهایی یا ترکیب با سدیم والپروات بر آستانه تشنجات میوکلونیک و تونیک ناشی از پنتیلین تترازول (PTZ) در موش سوری بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۶۴ موش سوری نر نژاد NMRI (۲۵-۳۰ گرم) به ۸ گروه (۸ حیوان در هر گروه) تقسیم شدند. نرمال‌سالی (به عنوان حلال)، ال کارنیتین (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، سدیم والپروات (۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ترکیب دوز غیرمؤثر ال کارنیتین / سدیم والپروات (۵۰/۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق گاوژ تجویز شدند. ال کارنیتین و سدیم والپروات به ترتیب ۴ و ۲ ساعت قبل از القای تشنج تجویز گردیدند. از انفوزیون داخل وریدی PTZ برای القای تشنج استفاده شد. همه داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. **نتایج:** یافته‌ها نشان داد که ال کارنیتین در غلظت‌های ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آستانه تشنج میوکلونیک و تونیک را نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری افزایش می‌دهد ($P < 0.01$). همچنین ترکیب ال کارنیتین / سدیم والپروات آستانه تشنج تونیک را در مقایسه با دوز غیرمؤثر سدیم والپروات به طور معنی‌داری افزایش داد ($P = 0.007$). **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز حاد ال کارنیتین، موجب افزایش آستانه تشنج میوکلونیک و تونیک می‌گردد. همچنین ترکیب دوزهای غیرمؤثر ال کارنیتین / سدیم والپروات نیز موجب افزایش معنی‌دار آستانه تشنج تونیک می‌شود که می‌تواند در نتیجه ایجاد تغییر در متابولیسم سدیم والپروات باشد.

واژگان کلیدی: ال کارنیتین، سدیم والپروات، پنتیلین تترازول، تشنج، صرع، موش سوری

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و چهارم، شماره ۶، بهمن-اسفند ۱۳۹۹، صفحات ۶۰۰-۵۹۲

مقدمه

ال کارنیتین یکی از مشتقات اسیدآمینه لیزین و دارای دو ایزومر L و D است که فقط نوع L آن فعالیت متابولیکی دارد. این ماده در بدن از اسیدآمینه لیزین و در طی ۵ مرحله ساخته می‌شود [۵]. افراد دارای رژیم‌های غذایی متنوع که محتوی محصولات حیوانی هستند، روزانه ۶۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم و افراد دارای رژیم‌های سبزی‌خواری فقط حدود ۱۰ تا ۱۲ میلی‌گرم ال کارنیتین دریافت می‌کنند؛ ولی از آنجایی که این ترکیب در بدن ساخته می‌شود، افراد دارای رژیم‌های سبزی‌خواری نیز مشکلی از نظر کمبود این ماده ندارند [۶]. ال کارنیتین از طریق ناقل کاتیونی Organic cation /carnitine transporter N2 (OCTN2) از سد خونی مغزی عبور می‌کند [۷]. ال کارنیتین دارای جنبه‌های مختلف فارماکولوژیک و بیولوژیک می‌باشد؛ از جمله مشارکت در بتاکسیداسیون اسیدهای چرب بلندزنجیر [۸،۹]، تنظیم متابولیسم گلوکز با تسریع در تولید استیل کوانزیم آ و نیز به عنوان پیش‌ساز و آگونیست استیل‌کولین [۱۰،۱۱]. به همین جهت در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. ال کارنیتین به صورت دوزهای خوراکی به عنوان مکمل و در نوع تزریقی به عنوان دارو در درمان مشکلات قلبی - عروقی حاد و مزمن [۱۲]، آئزین صدی [۱۳]، آترواسکلروز [۱۴]، ایدز [۱۵]، تخفیف برخی

صرع، یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی بعد از سردرد، سکتة مغزی و بیماری آلزایمر محسوب می‌شود و حدود یک درصد از انسان‌ها در سراسر دنیا و تمامی نژادها، فرهنگ‌ها و هر دو جنس و تمامی سنین از آن رنج می‌برند [۱،۲]. صرع، به حملات (تشنجات) عودکننده اطلاق می‌شود و به معنای تخلیه الکتریکی شدید، ناگهانی، همزمان و یا هماهنگ در محدوده کوتاه‌مدت و قابل تکرار نورون‌های مغزی است که موجب اختلال در عملکردهای مغز می‌گردد و ناشی از عدم تعادل در مهار و تحریک مغز می‌باشد [۳]. تشنج، مهم‌ترین تظاهر بالینی صرع است [۴]؛ بنابراین هدف اولیه در بیماران مبتلا به صرع، کنترل تشنج است.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* نشانی نویسنده مسؤله:

دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۳۱-۵۵۵۴۰۰۲۱ | دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: heydariazh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۵/۱۵ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۹/۹/۴

تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شدند و همه آزمایش‌ها در مرکز مذکور انجام شد. همچنین تمام مراحل آزمایش، از جمله تکثیر، انجام آزمایش‌ها و معدوم کردن حیوانات مطابق با قوانین کار با حیوانات آزمایشگاهی و اصول مصوب کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان صورت گرفت. حیوانات مورد مطالعه به‌طور تصادفی به ۸ گروه ۸ تایی تقسیم شدند که شامل یک گروه کنترل دریافت‌کننده نرمال‌سالین (به‌عنوان حلال داروها) و گروه‌های آزمایشی دریافت‌کننده ال‌کارنیتین (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، سدیم والپروات (۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ترکیب دوزهای غیرمؤثر ال‌کارنیتین / سدیم والپروات (۵۰/۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند. کلیه مراحل در محدوده ساعت ۸ الی ۱۴ انجام شد. تجویز نرمال‌سالین یا داروها در گروه‌های کنترل و آزمایشی به‌صورت گاوژ بود و براساس مطالعات قبلی، گاوژ ال‌کارنیتین ۴ ساعت [۳۱] و گاوژ سدیم والپروات ۲ ساعت قبل از انفوزیون PTZ انجام شد [۳۲]. دوزهای سدیم والپروات براساس مطالعات قبلی محققان در همین مرکز انتخاب شدند [۳۳]. جهت ایجاد مدل حیوانی تشنج، از روش شیمیایی و دارویی PTZ استفاده شد که با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در نرمال‌سالین حل گردید و با سرعت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه در ورید جانبی دم تمام حیوانات گروه‌های کنترل و آزمایش به‌وسیله سرنگ پمپ شرکت TOP کشور ژاپن انفوزیون شد. جهت رفع عامل استرس، کلیه حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در محل آزمایشگاه قرار گرفتند. در زمان آزمایش پس از توزین حیوان، به منظور برجسته شدن وریدها، دم حیوان به مدت یک دقیقه در آب گرم با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از قرار دادن حیوان در مقیدکننده، سر سوزن دندان‌پزشکی شماره ۳۰ متصل به لوله رابط پلی‌اتیلنی شماره ۱۰ وارد ورید گردید و به پمپ تزریق وصل شد. مشاهده حرکت رو به عقب خون به داخل لوله پلی‌اتیلنی، تأییدکننده قرارگیری صحیح محل سوزن در داخل ورید بود و با استفاده از چسب ضدحساسیت، سوزن به دم حیوان فیکس و به حیوان اجازه داده شد تا در محفظه مخصوص، آزادانه حرکت کند. با شروع انفوزیون، زمان‌سنج فعال شد و محلول ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر PTZ با سرعت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه به ورید جانبی دم انفوزیون گردید. در طول مدت آزمایش، حیوان تحت‌نظر بود و پس از مشاهده کلونوس عمومی و شروع کشیدگی تونیک اندام عقبی (سفت‌شدن و کشیده‌شدن اندام جلویی و عقبی به سمت عقب)، انفوزیون PTZ متوقف شد. با در نظر گرفتن زمان ثبت شده (min)، غلظت PTZ (mg/ml)، سرعت

از عوارض سرطان و شیمی‌درمانی [۱۶]، بهبود بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه و یا تحت درمان با هومودیالیز، دیابت نوع دو و همچنین در بهبود حافظه و یادگیری [۱۷،۱۸] مورد استفاده و بررسی قرار گرفته است. از ال‌کارنیتین داخل وریدی به‌عنوان دارو برای درمان کمبود اولیه و ثانویه آن استفاده می‌شود [۱۹،۲۰]. تاکنون داروهای متعددی با مکانیسم‌های متفاوت به‌منظور کنترل حملات تشنجی ناشی از صرع معرفی شده‌اند [۲۱-۲۳]؛ اما استفاده از این داروها دارای عوارض جانبی حاد و مزمن از جمله اختلال در حافظه و یادگیری می‌باشد [۲۴،۲۵]. هرچند داروهای جدید ضدصرع دارای عوارض جانبی حاد و مزمن کمتری هستند، اما تغییری در عدم پاسخ به درمان در ۳۰ درصد از بیماران ایجاد نکرده‌اند [۲۶،۲۷] و همچنان این افراد از تشنج‌های ناگهانی رنج می‌برند. از این‌رو با توجه به احتمال بالای بروز صرع و عوارض و مشکلات ناشی از آن، مطالعه و تحقیق جهت بررسی مکانیسم‌های پایه‌ای این اختلال در جهت کاهش شیوع، ممانعت از ایجاد عوارض، شناخت عوامل ضدصرعی جدید با فعالیت ضدتشنجی بیشتر و عوارض جانبی کمتر ضروری به‌نظر می‌رسد. در مطالعات مختلفی که تاکنون درمورد اثرات ال‌کارنیتین بر روی تشنج انجام گرفته، هنوز مکانیسم دقیقی در توجیه این اثرات گزارش نشده است، اما برخی از این مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که این اثرات می‌تواند ناشی از اثرات آنتی‌اکسیدانی آن باشد [۲۸]. علاوه بر موارد مذکور، ال‌کارنیتین با تسریع در تولید استیل‌کوانزیم آ در تنظیم متابولیسم گلوکز به‌عنوان سوخت اصلی سلول‌های مغز نقش دارد [۱۰] و می‌تواند متابولیسم داروهای ضدصرع و تشنج را تحت تأثیر قرار دهد [۲۹،۳۰]. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تجویز حاد ال‌کارنیتین به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیب با سدیم والپروات بر آستانه تشنج ناشی از پنتیلن ترازول بود.

مواد و روش‌ها

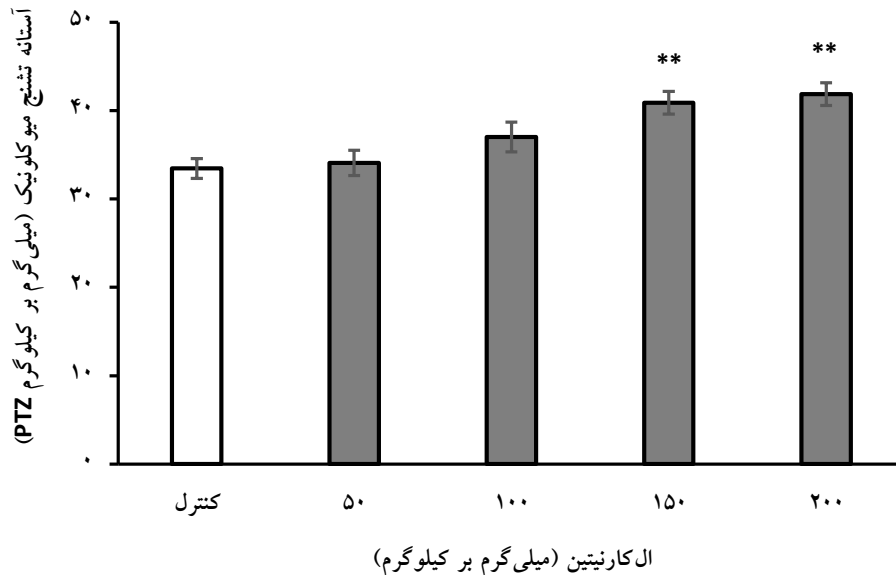
این مقاله، حاصل بخشی از نتایج طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه کارشناسی ارشد با شماره ۹۷۲۲۴ و کد اخلاقی IR.KAUMS.MEDNT.REC.1398.010 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. در این مطالعه که به روش تجربی انجام گرفت، از ۶۴ سر موش سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم و با سن حدود ۸-۶ هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی با دمای ۲۳±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۶۰-۵۰ درصد، در قفس‌های مخصوص و با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه حیوانات مورد مطالعه از حیوانخانه مرکز

معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر تجویز حاد الکارنیتین بر آستانه تشنج میوکلوونیک ناشی از PTZ

نتایج نمودار شماره ۱ نشان داد که آستانه تشنج میوکلوونیک در بین گروه‌های دریافت‌کننده الکارنیتین ۵۰ (۳۴/۰۷±۱/۴۳) و ۱۰۰ (۳۷/۰۱±۱/۶۸) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل (۳۳/۴۶±۱/۱۲) ندارد (به ترتیب $P=۰/۹۹۹$ ، $P=۰/۳۹۹$)؛ اما در بین گروه‌های الکارنیتین ۱۵۰ (۴۰/۸۹±۱/۲۷) و ۲۰۰ (۴۱/۸۶±۱/۲۸) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل وجود دارد (به ترتیب $P=۰/۰۰۳$ ، $P=۰/۰۰۱$).



نمودار شماره ۱- اثر تجویز حاد الکارنیتین (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج میوکلوونیک ناشی از پنتیلن تترازول
 $P<۰/۰۱$ ** مقایسه با گروه کنترل

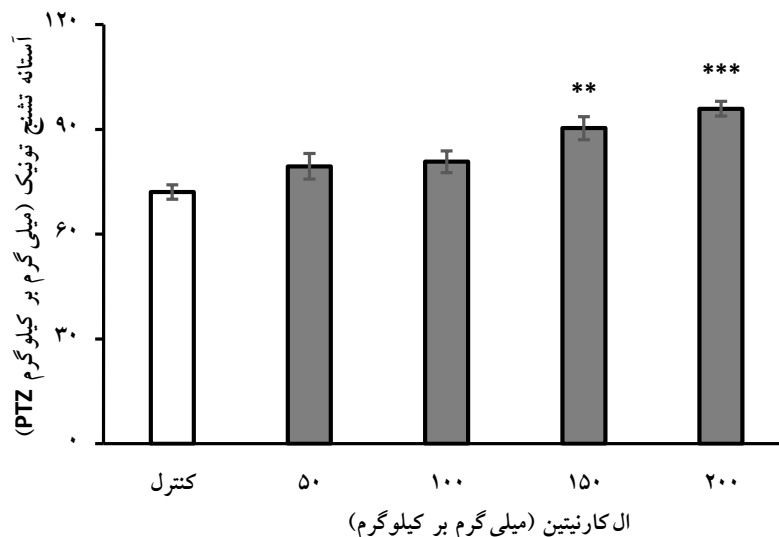
گروه کنترل نداشت. در مقابل الکارنیتین در غلظت‌های ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آستانه تشنج تونیک را به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد (به ترتیب $P=۰/۰۰۱$ ، $P<۰/۰۰۱$). بنابراین با استفاده از نتایج آستانه تشنج میوکلوونیک و تونیک، غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم الکارنیتین به عنوان بهترین دوز غیرمؤثر جهت ترکیب با سدیم والپروات انتخاب شد.

انفوزیون (ml/min) و وزن بدن حیوان (Kg)، میزان PTZ مورد نیاز برای ایجاد تشنج میوکلوونیک و تونیک، محاسبه و به صورت دوز آستانه تشنج گزارش شد [۳۴،۳۵]. حیواناتی که موفق به رگ‌گیری از آن‌ها نشدیم و یا در حین آزمایش، سوزن از ورید جانبی دم آن‌ها خارج شد، از آزمایش حذف شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های مربوط به آستانه تشنج میوکلوونیک و تونیک، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ مورد بررسی آماری قرار گرفتند و نتایج به صورت Mean±SEM بیان شدند. از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و متعاقب آن تست توکی جهت مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش استفاده گردید. همچنین $P<۰/۰۵$

اثر تجویز حاد الکارنیتین بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ نتایج نمودار شماره ۲ نشان داد که آستانه تشنج تونیک در گروه کنترل $۷۲/۰۵±۲/۰۲$ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه‌های دریافت‌کننده الکارنیتین ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ترتیب $۸۰/۷۲±۳/۱۲$ ، $۹۰/۳۳±۳/۲۷$ ، $۹۵/۸۸±۲/۰۹$ و $۷۹/۴۱±۳/۶۶$ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت‌کننده الکارنیتین با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت معنی‌داری با



نمودار شماره ۲- اثر تجویز حاد ال کارنیتین (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن ترازول. $P < 0.001$ و $P < 0.01$ * مقایسه با گروه کنترل

میلی گرم (۴۱/۸۶±۱/۲۸). تفاوت معنی داری با گروه کنترل (۳۳/۴۶±۱/۱۲) دارد (به ترتیب $P=0.004$, $P=0.001$); اما بین دو گروه دریافت کننده ال کارنیتین / سدیم والپروات ۵۰/۱۰۰ میلی گرم و سدیم والپروات ۵۰ میلی گرم (۳۷/۰۶±۱/۶۸) تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P=0.115$).

اثر تجویز حاد ال کارنیتین در ترکیب با سدیم والپروات بر آستانه تشنج میوکلونیک ناشی از PTZ
نتایج نمودار شماره ۳ نشان داد که آستانه تشنج میوکلونیک در گروه های دریافت کننده سدیم والپروات ۱۵۰ و گروه ال کارنیتین/سدیم والپروات ۵۰/۱۰۰ (۴۰/۸۸±۱/۲۷)



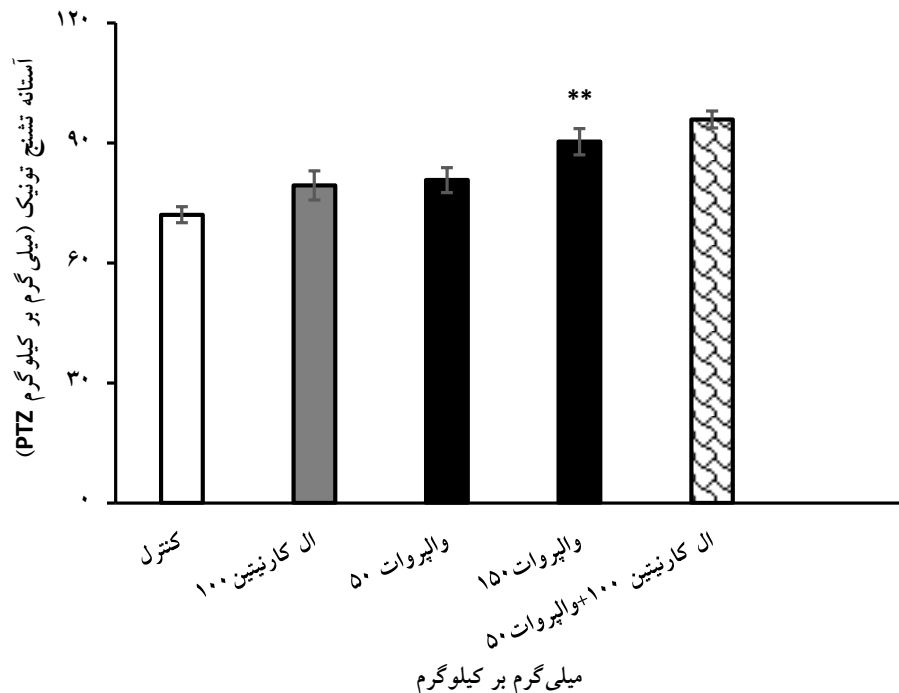
نمودار شماره ۳- اثر تجویز سدیم والپروات (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و ال کارنیتین / سدیم والپروات ۵۰/۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بر آستانه تشنج میوکلونیک ناشی از پنتیلن ترازول. $P < 0.01$ **, مقایسه با گروه کنترل

ال کارنیتین / سدیم والپروات ۵۰/۱۰۰ میلی گرم (۹۵/۸۸±۲/۰۹). تفاوت معنی داری با گروه کنترل (۷۲/۰۵±۲/۰۲) دارد (به ترتیب $P=0.001$, $P < 0.001$) و همچنین بین دو گروه دریافت کننده ال کارنیتین / سدیم والپروات ۵۰/۱۰۰ میلی گرم و سدیم والپروات

اثر تجویز حاد ال کارنیتین در ترکیب با سدیم والپروات بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ
نتایج نمودار شماره ۴ نشان داد که آستانه تشنج تونیک در گروه های دریافت کننده سدیم والپروات ۱۵۰ (۹۰/۳۳±۳/۲۷) و

($P=0/007$)

۵۰ میلی گرم (۸۰/۷۲±۳/۱۲) تفاوت معنی داری وجود داشت



نمودار شماره ۴- اثر تجویز سدیم والپروات (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و ال کارنیتین / سدیم والپروات (۵۰/۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بر آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن ترازول. $P<0/01$ و $P<0/001$ ، مقایسه با گروه کنترل و $P<0/01$ ، مقایسه با سدیم والپروات ۵۰.

بحث

بر کیلوگرم شد؛ ولی باعث تغییر معنی داری در آستانه تشنج میوکولونیک نشد. ال کارنیتین یک آمینواسید است که در بدن در طی ۵ مرحله از اسید آمینه لیزین ساخته می شود. یکی از مهم ترین نقش های آن دخالت در متابولیسم اسیدهای چرب بلند زنجیر است و فرم خوراکی آن به عنوان مکمل در درمان اختلالات و بیماری های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن بر روی تشنج و داروهای ضد تشنج دارای نتایج ضد و نقیضی بوده است. سدیم والپروات یک داروی ضد تشنج رایج و پرمصرف و از داروهای خط اول در کنترل حملات تشنجی می باشد که یکی از عوارض استفاده از آن احتمال ایجاد هیپرامونمی (Hyperammonemia) است که افزایش خطر آن با مصرف ال کارنیتین مورد شک و تردید می باشد [۳۸، ۳۷]. افزایش مصرف خود سرانه ال کارنیتین و وجود نتایج ضدونقیض در مورد اثرات آن بر تشنج و متابولیسم داروهای ضد تشنج [۴۰، ۳۹]. بررسی بیشتر را ضروری ساخته است. به منظور شبیه سازی با مصرف معمول ال کارنیتین در جامعه (روش خوراکی) و اطمینان از دریافت دقیق و مورد نظر این مکمل توسط حیوان، در این تحقیق از روش گاوآذ استفاده شده است. در مطالعات Smeland و همکاران که بر روی

هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثر تجویز حاد ال کارنیتین به تنهایی و یا در ترکیب با سدیم والپروات بر تشنجات میوکولونیک و تونیک ناشی از PTZ بود. از آنجایی که PTZ اثرات تشنجی زایی خود را با مهار گیرنده GABA-A کاهش تعداد دفعات باز شدن کانال های کلری بدون اثر بر مدت زمان باز ماندن آن ها اعمال می کند و نیز نظر به این که تزریق آن موجب ایجاد تشنجات تونیک - کلونیک ژنرالیزه مشابه با صرع گرندمال در انسان می گردد، از این دارو برای القای مدل حیوانی در ایجاد تشنج استفاده می شود [۳۶]. در مطالعه انجام شده، تجویز حاد ال کارنیتین به شکل گاوآذ در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تغییر معنی داری بر آستانه تشنج میوکولونیک و تونیک ناشی از پنتیلن ترازول نداشت؛ در حالی که دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ال کارنیتین موجب افزایش معنی داری بر آستانه تشنج میوکولونیک و تونیک شدند. همچنین گاوآذ دوزهای غیر مؤثر ترکیب ال کارنیتین / سدیم والپروات (۵۰/۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) موجب تغییر معنی داری بر آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن ترازول نسبت به دوز غیر مؤثر سدیم والپروات ۵۰ میلی گرم

میزان تأثیر هر کدام به طور مجزا مشخص شود. هدف اولیه مطالعه حاضر، بررسی تغییرات رفتاری ناشی از ال کارنیتین به تنهایی یا در ترکیب با یک داروی ضدصرع استاندارد بر فازهای مختلف تشنج بود. پیشنهاد می‌گردد تا بررسی اثر ال کارنیتین بر عملکرد سایر داروهای رایج و جدید ضدصرع، با استفاده از دیگر مدل‌های القای تشنج، از جمله مدل الکتروشوک و کیندلینگ انجام پذیرد. همچنین پیشنهاد می‌گردد ضمن اندازه‌گیری سطح سرمی ال کارنیتین، تأثیر آن بر سطح سرمی داروهای ضدصرع، میزان فعالیت آنزیم‌ها و سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که برخی از دوزهای ال کارنیتین (۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) آستانه تشنج میوکلونیک و تونیک ناشی از پنتیلن ترازول را به صورت معنی‌داری افزایش می‌دهند و احتمالاً این اثر ال کارنیتین به واسطه تأثیر بر گیرنده‌های GABA A است. این یافته که دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ال کارنیتین هم آستانه تشنج میوکلونیک و هم آستانه تشنج تونیک را تغییر دادند، بیانگر این است که ال کارنیتین توزیع یکنواختی در نواحی مغز قدامی و مغز خلفی دارد. همچنین ترکیب دوزهای غیرمؤثر ال کارنیتین/سديم والپروات توانست آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن ترازول را نسبت به دوز غیرمؤثر سديم والپروات به طور معنی‌داری افزایش دهد، ولی باعث تغییر معنی‌داری در آستانه تشنج میوکلونیک نشد که می‌تواند ناشی از تأثیر متفاوت ال کارنیتین بر متابولیسم سديم والپروات در نواحی مختلف مغز باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه برای حمایت از این پژوهش قدردانی می‌نمایند.

References:

- [1] Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(1): 31.
- [2] Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. *Seizure* 2001; 10(4): 306-16.
- [3] Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013; 36(3): 174-84.
- [4] Daley JT, DeWolfe JL. Sleep, circadian rhythms, and epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(11): 47.

رت‌ها انجام گرفت، نشان داده شد که استفاده از استیل ال کارنیتین به صورت مزمن، تأثیری بر تشنج ناشی از کیندلینگ PTZ نداشت [۴۱]. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه حاضر تناقض دارد و دلیل آن می‌تواند تجویز مزمن متابولیت ال کارنیتین و یا روش القای تشنج به صورت کیندلینگ باشد که با مطالعه حاضر از نظر روش القای تشنج و نحوه تجویز مکمل متفاوت است همچنین در یک مطالعه بر روی صرع لوب گیج‌گاهی، تجویز استیل ال کارنیتین موجب حفظ تراکم نورونی در ناحیه CA1 و CA3 هیپوکمپ و کاهش جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای شد [۴۲]. در مطالعه مذکور، اثرات متابولیت ال کارنیتین بر مدل صرع پارشیال سنجیده شد، ولی ارتباط آن با داروهای ضدصرع مورد بررسی قرار نگرفت. در حالی که هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات مصرف حاد ال کارنیتین در صرع تونیک کلونیک ژنرالیزه بود. همچنین در یک تحقیق دیگر در مدل کیندلینگ ناشی از PTZ، گاوژ معدی استیل ال کارنیتین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز موجب کاهش نمره تشنج و افزایش زمان وقوع اولین تشنج و کاهش مدت‌زمان تشنج گردید که می‌تواند ناشی از اثرات آنتی‌اکسیدانی، مهار آپوپتوز و افزایش اثرات محافظتی پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) باشد [۴۳]. هرچند نتایج مطالعه اخیر با نتایج مطالعه حاضر همسو است، اما فقط از تک‌دوز متابولیت ال کارنیتین استفاده شد و تنها اثر استیل ال کارنیتین بر تشنج مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با داروهای ضد تشنج ارزیابی نشد. بیان مکانیسم‌های مختلف در مورد اثرات مستقیم و غیرمستقیم ال کارنیتین بر عملکرد سیستم عصبی از یک طرف و ذکر مکانیسم‌های متفاوت در مورد اثرات سديم والپروات از طرف دیگر، موجب شده تا تصمیم‌گیری در مورد تعیین دقیق مکانیسم تأثیرگذاری ال کارنیتین بر اثرات ضد تشنجی سديم والپروات را مشکل سازد. پیشنهاد می‌شود هر یک از مسیرها و مکانیسم‌های احتمالی به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرد تا مکانیسم و

- [5] Huwait EA, Al-Ghamdi MA. Protective role of carnitine synergized with vitamin E against isoproterenol induced cardiac infarction in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2017; 14(2): 25-32.
- [6] Florentin M, Elisaf M, Rizos C, Nikolaou V, Bilianou E, Pitsavos C, et al. L-carnitine/Simvastatin reduces lipoprotein (a) levels compared with simvastatin monotherapy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Lipids* 2017; 52(1): 1-9.
- [7] Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Køber L, Steuerwald U, et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening

- program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2): 215-22.
- [8] Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab* 2010; 7(1): 30.
- [9] El-Hattab A.W, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2015; 116(3): 107-12.
- [10] Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004; 20(7-8): 709-15.
- [11] Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *J Physiol* 2007; 581(2): 431-44.
- [12] Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2006; 106(4): 215-23.
- [13] Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. L-carnitine supplementation in recovery after exercise. *Nutrients* 2018; 10(3): 349.
- [14] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 2015; 163(7): 1585-95.
- [15] Ricardo A, Cruciani, Manuel Revuelta, Ella Dvorkin, Peter Homel, Pauline Lesage, Nora Esteban-Cruciani. L-carnitine supplementation in patients with HIV/AIDS and fatigue: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *HIV AIDS (Auckl)* 2015; 7: 65-73.
- [16] Gröber U, Holzhauser P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA. Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients*, 2016; 8(3): 163.
- [17] Bene J, Hadzsiev K, Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* 2018; 8(1): 1-10.
- [18] Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, Waki H, Ando S, Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: S99-S106.
- [19] Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJA. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25(5-6): 521-32.
- [20] Gholipur-Shahraki T, Feizi A, Mortazavi M, Badri S. Effects of carnitine on nutritional parameters in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Res Pharm Pract* 2018; 7(2): 57.
- [21] Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(2): 175-80.
- [22] Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010; 19(10): 650-5.
- [23] Łukawski K, Gryta P, Łuszczki J, Czuczwar SJ. Exploring the latest avenues for antiepileptic drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov* 2016; 11(4): 369-82.
- [24] Ayala-Guerrero F, Reyes A, Mexicano G. Effect of Epilepsy and Antiepileptic Treatment on Reference and Working Memory. *J Neurol Disord Stroke* 2014; 2(3): 1065.
- [25] Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy-approaching the individual patient. *Epilepsy & Behav* 2013; 26(3): 450-6.
- [26] Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus in Adults: What's the Evidence? *CNS Drugs* 2018; 32(3): 259-67.
- [27] Choo BKM, Kundap UP, Bin Johan Arief MF, Kumari Y, Yap JL, Wong CP, et al. Effect of newer anti-epileptic drugs (AEDs) on the cognitive status in pentylenetetrazol induced seizures in a zebrafish model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 92: 483-93.
- [28] Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. *Toxicology* 2008; 254(1-2): 51-60.
- [29] Khakwani A, Gannon D. L-carnitine supplementation as a potential therapy for suspected hyperammonaemic encephalopathy. *R Coll Physicians Edinb* 2019; 49: 301-3.
- [30] Maldonado C, Vázquez M, Fagiolino P. Potential therapeutic role of carnitine and acetylcarnitine in neurological disorders. *Curr Pharm Des* 2020; 26(12): 1277-85.
- [31] Cao Y, Wang Y, Liu CJ, Wang Lx, Han ZW, Wang CB. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, Acetyl-L-carnitine and Propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteers. *Clin Invest Med* 2009; 32(1): E13-9.
- [32] Tolou-Ghamari Z, Palizban AA. Review of sodium valproate clinical and biochemical properties. *Zahedan J Res Med Sci* 2015; 17(8): e2207. [in Persian]
- [33] Bagheri S, Heydari A, Alinaghypour A, Salami M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav* 2019; 95: 43-50.
- [34] Jamali H, Heydari A. Effect of dextromethorphan/quinidine on pentylenetetrazole-induced clonic and tonic seizure thresholds in mice. *Neuroscience Letters* 2020 Apr 20: 134988.
- [35] Esmaili Z, Heydari A. Effect of acute caffeine administration on PTZ-induced seizure threshold in mice: Involvement of adenosine receptors and NO-cGMP signaling pathway. *Epilepsy Res* 2019; 149: 1-8.

- [36] Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(3): 986-95.
- [37] Cattaneo CI, Ressico F, Valsesia R, D'Innella P, Ballabio M, Fornaro M. Sudden valproate-induced hyperammonemia managed with L-carnitine in a medically healthy bipolar patient: Essential review of the literature and case report. *Medicine* 2017; 96(39): e8117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626280/>
- [38] Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7197-202.
- [39] El Mously S, Abdel Ghaffar H, Magdy R, Hamza S, Mansour M. Carnitine deficiency in epileptic children treated with a diversity of anti-epileptic regimens. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2018; 54(1): 37.
- [40] Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs* 2014; 28(7): 623-39.
- [41] Smeland OB, Meisingset TW, Sonnewald U. Dietary supplementation with acetyl-L-carnitine in seizure treatment of pentylentetrazole kindled mice. *Neurochem Int* 2012; 61(4): 444-54.
- [42] Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Pooladvand S. The effect of acetyl L carnitine on prevention of hippocampal neurodegeneration and mossy fiber sprouting in an experimental model of temporal lobe epilepsy in rat. *Stud Med Sci* 2014; 25(8): 718-26. [in Persian]
- [43] Hussein AM, Adel M, El-Mesery M, Abbas KM, Ali AN, Abulseoud OA. L-carnitine modulates epileptic seizures in pentylentetrazole-kindled rats via suppression of apoptosis and autophagy and upregulation of hsp70. *Brain Sci* 2018; 8(3): 45.