

## تقييم مستوى بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم ومستوى الاجهاد

### التاكسدي لدى مرضى الصرع ممن يتعاطون عقار الكاربامازيبين

همام محمد عبود السامرائي، قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق

Email: [humam\\_abood@uosamarra.edu.iq](mailto:humam_abood@uosamarra.edu.iq)

Mobile: +9647729145247

ORCID: 0009-0006-8806-8166

رفاه رزوق حميد السامرائي، قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، العراق

Email: [dr.rafah\\_alsamarrai@uosamarra.edu.iq](mailto:dr.rafah_alsamarrai@uosamarra.edu.iq)

ORCID: 0000-0002-6894-7124

Mobile: + 9647724641708

حارث جميل مهدي اسماعيل، قسم التقانات الأحيائية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، العراق

Email: [harith.jameel@uosamarra.edu.iq](mailto:harith.jameel@uosamarra.edu.iq)

Mobile: +9647702660991

ORCID: 0000-0001-7978-1265

مينة ثامر جميل، قسم الكيمياء، كلية العلوم، الجامعة المستنصرية

Email: [minamahone9620@gmail.com](mailto:minamahone9620@gmail.com)

Mobile: +9647727516133

استلم البحث: 2024/1/2 قبل للنشر: 2024/2/8 نشر: 2024/5/1  
المؤلف للمراسلة: همام محمد عبود السامرائي، قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق

Email: [humam\\_abood@uosamarra.edu.iq](mailto:humam_abood@uosamarra.edu.iq), ORCID: 0009-0006-8806-8166

لاعتماده كمصدر: السامرائي ، همام محمد : السامرائي، رفاه رزوق : اسماعيل ، حارث جميل. تقييم  
مستوى بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم ومستوى الاجهاد التاكسدي لدى مرضى الصرع ممن  
يتعاطون عقار الكاربامازيبين. المجلة الدولية للعلوم الطبية، المجلد 7 العدد 1 لسنة 2024: 22-35

DOI: <https://doi.org/10.32441/ijms.7.2.2>

## الخلاصة

اجريت الدراسة الحالية على (90) عينة مصل دم تم تقسيمها الى مجموعتين مجموعة المرضى تضمنت 60 عينة من مرضى الصرع من الذكور يتعاطون عقار الكاربامازيبين ، ومجموعه السيطرة (الاصحاء) تضمنت (30) عينة دم من الذكور السليمين، تراوحت أعمار المجموعتين بين (18-67) سنة، حيث جمعت العينات من مناطق مختلفة من محافظة صلاح الدين ومستشفى سعد الوتري للعلوم العصبية، للفترة ما بين 22\11\2022 الى 1\1\2023 .

تضمنت الدراسة قياس مستويات بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم وانزيمات الكبد والمتمثلة بـ (النين امينوترانسفيريز ، اسبارتيت امينوترانسفيريز) ومضادات الاكسدة والمتمثلة بـ ( الكلوتاثيون ، الكلوتاثيون بيروكسيديز ، المألون ثنائي الالديهيد ، البيروكسي نترت ) .

اظهرت نتائج البحث الحالي حصول ارتفاع معنوي في مستوى CTRP9 ، وفعالية انزيم اسبارتيت امينوترانسفيريز ، المألون ثنائي الالديهيد ، البيروكسي نترت ، الكلوتاثيون بيروكسيديز ( في مصل دم المرضى المصابين بالصرع والمتعاطين عقار الكاربامازيبين مقارنة بمجموعة السيطرة ، كما واطهرت النتائج بعدم وجود فروقات معنوية في فعالية انزيم الالنين امينوترانسفيريز ، والكلوتاثيون بين مجموعتي المرضى والاصحاء. نستنتج من الدراسة الى ان ان العقار قد يسبب ارتفاع مستوى CTRP9 ومستوى الاجهاد التاكسدي لدى المرضى المصابين بمرض الصرع عند الاستعمال طويل الامد للعقار. الكلمات المفتاحية / بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم، الكاربامازيبين، AST، المألون ثنائي الالديهيد، الكلوتاثيون، البيروكسي نترت.

## المقدمة

ان معظم الاثار الجانبية الناجمة عن تناول اغلب العقاقير تكون خفيفة ومنها عقار الكاربامازيبين Carbamazepine ويمكن التقليل منها عن طريق تعديل حجم الجرعة ، اذ تم تسجيل 371 حالة بامراض الدم Hematologist disease مثل فقر الدم و 396 حالة ظهرت عليهم اعراض جلدية مع 156 حالة لاصابات كبدية وبنكرياسية من بين 4 مليون مريض يتناولون العلاج خلال الفترة من 1975 ولغاية 1986 ، اضافة الى اعراض جانبية لدى 220 طفلا تقل اعمارهم عن 16 سنة اذ ظهرت عليهم اعراض متابينة مثل النعاس وفقدان الاتزان والدوار (1). يعد الكاربامازيبين او ما يعرف تجاريا بالتيكريتول TegretoI عقار يستعمل لعلاج حالات الصرع ومسكن لآلام الاعصاب ويقلل من اعراض الهوس ويستعمل بوصفه دواء مساعد في علاج حالات الفصام مع الادوية الاخرى المستعملة لهذا الغرض (2). ارتبطت سمية الكاربامازيبين عند الجرع العالية بحدوث بعض التأثيرات القلبية والتي تشمل بطيئ القلب الجيبي Sinus bradycardia وحدث عدم انتظام في دقات القلب (3) كما ويسبب تناول العقار ارتفاع في فعالية الانزيمات

الكبدية Liver enzyme لذلك اوصت الدراسة باجراء فحوصات لانزيمات الكبد خلال فترة تناول العقار (4). اشارت نتائج دراسة Talaat وجماعته (5) ان الصرع والعقاقير المضادة للصرع Antiepileptic drug تعد من عوامل الخطر للاصابة بتصلب الشرايين . اذ ارتبط ارتفاع حدوث معدلات الوفاة بالسكتات الدماغية مع الاستخدام المزمن لهذه الفئة من الادوية مثل فينتوين phenytoin والكاربامازيبين وفالبروات الصوديوم اضافة الى اصابة مستخدميها بالامراض القلبية الوعائية (6-7) . اذ ان الاستعمال طويل الامد للعلاجات المضادة للصرع ارتبطت بشكل كبير بتسريع الاصابة بتصلب الشرايين (8).

يعد بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 (CTRP9) نظيرا للاديبونكتين Adiponectin ، اذ يشتركان بتطابق 51- 54 % من الاحماض الامينية الداخلة في تركيبهما وبنسبة تشابه قد تصل الى 71 % في تسلسل هذه الاحماض (9)، اشارت بعض الدراسات الى دور CTRP9 في الحماية من حدوث تصلب الشرايين اذ يحسن من مستويات الدهون ويمنع حدوث تصلب الشرايين (10-11). وبالتالي هدفت الدراسة الحالية الى تقييم مستوى CTRP9 لدى المرضى المصابين بالصرع ممن يتناولون عقار الكاربامازيبين مع تقييم حالة الاجهاد التاكسدي الناجمة عن تناول العقار لفترات طويلة.

#### طرائق العمل

تم جمع 90 عينة مصل دم من ذكور تراوحت اعمارهم (67-18) سنة للفترة من 22 / 11 / 2022 – 1/ 1 / 2023، عينة دم لمرضى ذكور يعانون من مرض الصرع ويتناولون عقار الكاربامازيبين من مناطق مختلفة و30 عينة لأشخاص من الذكور الاصحاء من محافظة صلاح الدين ومستشفى سعد الوتري للعلوم العصبية في محافظة بغداد .

#### -تقدير بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم :

تم تقديره في مصل الدم وباستعمال العدة الجاهزة المجهزة من قبل شركة Bioassay Technology Laboratory باستعمال تقنية الاليزا Enzyme linked immunosorbent assay-ELISA.

#### -تقدير فعالية انزيمات الكبد:

تم تقدير فعالية انزيم النين امينوترانسفيريز Alanine aminotransferase-ALP واسبارتيت امينوترانسفيريز Aspartate aminotransferase-AST في مصل الدم وباستعمال العدة الجاهزة المجهزة من قبل شركة Linear Chemicals.

### تقدير مستويات مضادات الاكسدة:

تم تقدير فعالية انزيم Glutathione peroxidase-GPX اعتمادا على الطريقة اللونية إذ تعتمد شدة الامتصاصية على الكثافة اللونية للمعد المتكون (12). كما وتم تقدير تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم باستخدام الطريقة المحورة (13).

### -تقدير مستويات الاجهاد التاكسدي:

تم تقدير تركيز المألون ثنائي الالديهيد Malondialdehyde-MDA في مصل الدم باستعمال طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتوريك TBA Thiobarbituric acid - المحورة المتبعة من قبل الباحث (14) كما وتم تقدير تركيز بيروكسي نايتريت في مصل الدم باستخدام الطريقة المحورة من قبل (Al-Zameily وجماعته) (15).

### التحليل الاحصائي:

تم اجراء التحليل الاحصائي للبيانات المتحصل عليها من خلال استعمال اختبار T-Test بين مجموعتي المرضى والاصحاء وباستعمال برنامج SPSS ، وعند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$ .

### النتائج والمناقشة

جدول (1) يوضح المعدل  $\pm$  الانحراف المعياري لتركيز كلا من بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم المألون ثنائي الالديهيد و تركيز بيروكسي نايتريت و الكلوتاثيون اضافة الى فعالية كلا من انزيم اسبارتيت امينوترانسفيريز وانزيم النين امينوترانسفيريز ، وانزيم الكلوتاثيون بيروكسيديز في امصال دم مرضى الصرع ممن يتناولون عقار الكاربامازيبين والاصحاء.

### - معدل العمر لمجموعي المرضى والاصحاء:

يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمعدل العمر كان  $(30.29 \pm 11.430)$  سنة لدى مجموعة المرضى مقارنة بـ  $(30.43 \pm 7.947)$  سنة لدى مجموعة الاصحاء كمجموعة سيطرة، اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية في معدل العمر بين مجموعتي المرضى والاصحاء عند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  كما في الشكل (1).

يتضح من نتائج الدراسة الحالية ، ان الفئات العمرية لمجموعي المرضى ومجموعة الاصحاء تقريبا متطابقة ، وبالتالي فإن تأثير العمر على المعطيات الكيموحيوية قيد الدراسة قد لا تكون موجودة، اذ ان التأثير ان وجد سيكون غالبا للمرض او العقار.

### -معدل دليل محتوى الجسم لمجموعي المرضى والاصحاء:

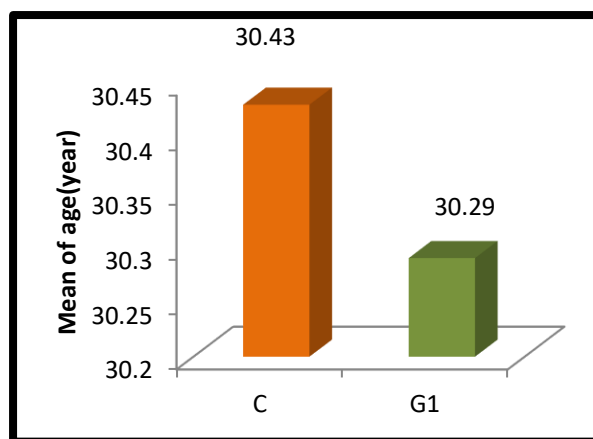
يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لقيمة دليل كتلة الجسم Body mass index-BMI كان  $(25.313 \pm 4.583)$  كغم/م<sup>2</sup> لدى المرضى و  $(26.307 \pm 4.903)$  كغم/م<sup>2</sup> للاصحاء . اظهرت نتائج

الدراسة الحالية ان قيمة دليل كتلة الجسم لم يظهر فرقا معنويا عند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  لدى مجموعتي المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء وكما في الشكل (2).

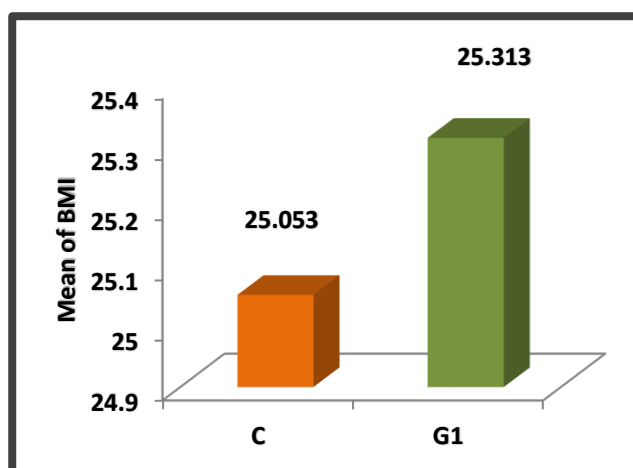
تتفق نتائج الدراسة في المجموعة G مع نتائج<sup>(16)</sup> الذين اشاروا الى ان تناول عقار الكاربمازين لم يظهر فرقا معنويا في وزن الجسم بعد تناوله من قبل المرضى ، بل بالعكس اذ وجدت الدراسة انخفاض في وزن الجسم من قبل الاشخاص البدينين بعد تناول العقار لفترة طويلة. في حين لا تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج<sup>(17)</sup> الذين اشاروا الى ان البدانة غالبا ما تترافق مع الحالات المرضية التي تستعمل عقار الكاربمازين كعلاج حيث يعزز العقار من تكوين او بناء الدهون في الجسم Adipogenesis وبالتالي اثاره المحتملة على عملية التمثيل الغذائي المترافقة مع البدانة.

الجدول (1) متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للمتغيرات الكيموحيوية للعينات قيد الدراسة

Groups Parameters	Mean $\pm$ SD		
	Control	patients	
Age	30.43 $\pm$ 7.947	30.29 $\pm$ 11.430	NS
BMI	25.053 $\pm$ 3.111	25.313 $\pm$ 4.583	NS
CTRP9	1.633 $\pm$ 0.649	6.513 $\pm$ 2.128	0.0001
ALT	41.385 $\pm$ 10.753	43.911 $\pm$ 6.579	NS
AST	41.720 $\pm$ 9.029	49.893 $\pm$ 3.953	0.0001
MDA	12.469 $\pm$ 5.230	27.788 $\pm$ 9.098	0.0001
Peroxy nitrate	5.757 $\pm$ 2.613	21.675 $\pm$ 10.355	0.0001
GPX	0.136 $\pm$ 0.065	1.069 $\pm$ 0.541	0.0001
GSH	43.338 $\pm$ 14.899	46.739 $\pm$ 9.759	NS

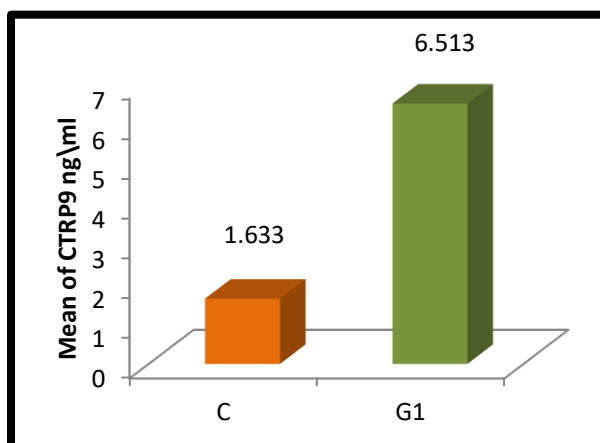


الشكل (1):- معدل العمر في العينات قيد الدراسة



الشكل (2):- معدل مؤشر كتلة الجسم للعينات المدروسة

-معدل بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم 9 في مجموعتي المرضى والاصحاء :  
يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى CTRP9 كان  $(6.513 \pm 2.128)$  لدى المجموعة الاولى  $(1.633 \pm 0.649)$  مقارنة بـ  $(1.633 \pm 0.649)$  لدى الاصحاء كمجموعة سيطرة ،  
اظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي ملحوظ في مستوى CTRP9 في مصل دم مجموعة المرضى عند مستوى احتمالية مقارنة  $P \leq 0.05$  بمجموعة سيطرة كما في الشكل (3).



الشكل (3):-تركيز بروتين C1q المرتبط بعامل نخر الورم في امصال العينات قيد الدراسة

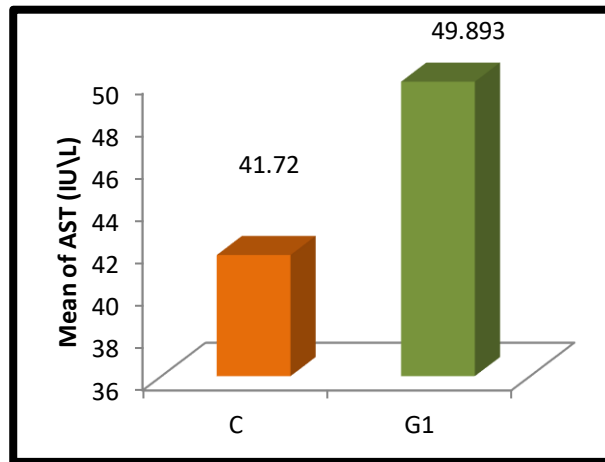
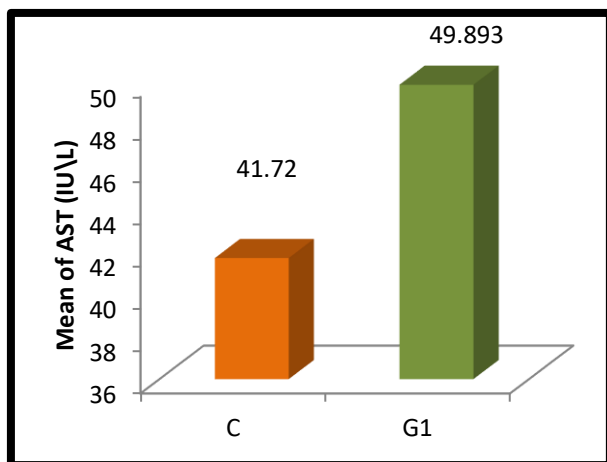
تظهر نتائج الدراسة الى ان ارتفاع مستوى CTRP9 في امصال دم المرضى المصابين بالصرع ممن يتناولون عقار الكاربامازيبين، اذ ان ارتفاع مستواه قد يكون نتيجة تحفيز التعبير الجيني لـ CTRP9 والذي قد يساهم في تقليل نمو اللويحة لتصلب الشرايين Atherosclerotic plaque في الشريان الابهر ، كما ان ارتفاع مستواه يساهم في كبت او تثبيط الاستجابة الالتهابية Inflammatory response وتجنيد الخلايا البلعمية Macrophages كما انه يساهم في تحفيز عملية الالتهام الذاتي. (18)

#### -فعالية انزيم ALT في مجموعتي المرضى والاصحاء:

يظهر الجدول (1) ان متوسط الانحراف المعياري لفعالية ALT كان  $(43.911 \pm 6.579)$  وحدة دولية / لتر لدى المجموعة G مقارنة بـ  $(41.385 \pm 10.753)$  وحدة دولية / لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة . اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية في فعالية انزيم ALT في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وكما الشكل (4). كما ويظهر الجدول (1) ان متوسط الانحراف المعياري لفعالية AST كان  $(49.893 \pm 3.953)$  وحدة دولية / لتر لدى المجموعة G مقارنة بـ  $(9.029 \pm 41.720)$  وحدة دولية / لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة. اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاع في فعالية انزيم AST وعند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  في مصل دم مجموعة G مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الشكل (5).

أنتفتت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه (19) Abd El-moneim و Feriha وجماعته (20) والذين بينو في دراستهم الى ارتفاع في مستوى AST في مصل المرضى الذين يعانون من الصرع والذين يتناولون عقار الكاربامازيبين، لكنها لم تتفق مع نتائج ALT التي بينت عدم وجود فروق معنوية، ويعود سبب ذلك

إلى عقاري الكاربامازيبين وفالبروات الصوديوم اللذان يرتبطان بارتفاع عابر خفيف في إنزيمات الكبد غير المرتبطة بإصابات خلايا الكبد. (21)



الشكل (4):-تركيز انزيم اسبارتيت امينوترانسفيريز الشكل (5):-تركيز انزيم النين امينوترانسفيريز في امصال العينات قيد الدراسة في امصال العينات قيد الدراسة

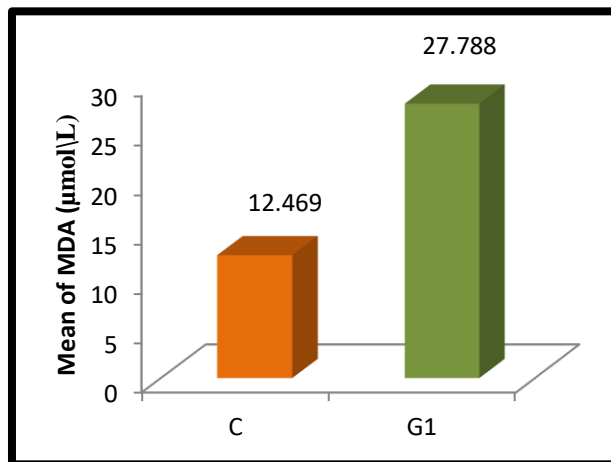
يتم تحفيز أنزيمات الكبد (ALT، AST) بواسطة العديد من الأدوية، وخاصة الكاربامازيبين وحمض الفالبرويك وذلك للتسريع من عملية التمثيل الغذائي لدى المرضى المصابين بالصرع والتقليل من شكلها النشط. فضلاً عن ذلك فإن الأدوية المضادة للصرع هي محفزات قوية لإنزيمات الكبد وهذا يمكن أن يفسر الارتفاع المعتدل لإنزيمات الكبد دون ظهور علامات سريرية أو مرضية لإصابات الكبد (22). قد يؤدي العلاج طويل الامد إلى تعرض الاطفال المصابين بالصرع الى اشكال مختلفة من الاصابات في خلايا الكبد وبالتالي يكون للجسم رد فعل تحسسي نتيجة الجرع المعطاه من الادوية المختلفة (23).

-معدل مستوى المألون ثنائي الالدهايد في مجموعتي المرضى والاصحاء:

يظهر الجدول (1) ان متوسط الانحراف المعياري لمستوى المألون ثنائي الالديهايد كان (27.788±9.098) مايكرومول / لتر لدى المجموعة G مقارنة بـ (12.469±5.230) مايكرومول/ لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة .

اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاعا معنويا في مستوى المألون ثنائي الالديهايد وعند مستوى

احتمالية  $P \leq 0.05$  في مصل دم مجموعة المرضى (G) مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الشكل (6)



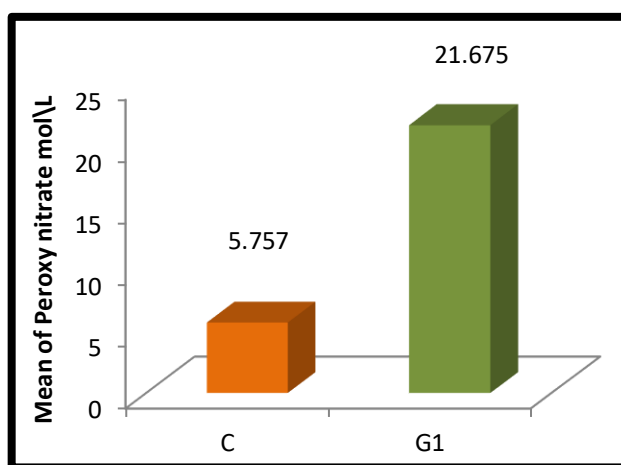
الشكل (6): تركيز المالون ثنائي الالديهيد في امصال العينات قيد الدراسة

أنفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه (24) Aycicek و Elzbieta وجماعته (25) والذين بينو في دراستهم الى ارتفاع مستوى المالون ثنائي الالديهيد في مصل المرضى الذين يعانون من الصرع والذين يتناولون عقار الكاربامازيبين ، ويعود سبب ذلك الى ذلك الى انخفاض مستوى مضادات الأوكسدة بسبب استنزافها في التصدي للجذور الحرة المتكونة وبالتالي تكون غير قادرة على حماية الأحماض الدهنية من الأوكسدة وعليه سوف تتأكسد وتكون المالونديالديهيد MDA الناتج الرئيسي من عملية بيروكسيده الدهون ونواتج أخرى ثانوية (26). كما إن زيادة بيروكسيده الدهون تولد اصناف الاوكسيجين الفعالة التي تؤدي الى تلف الأنسجة ، و إن أصناف الأوكسيجين الفعالة مسؤولة عن تحريض بيروكسيده الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة التي هي مكونات الغشاء العصبي والذي ينتج عنها إزالة الاستقطاب ، إذ إن بيروكسيده الدهون في الاغشية العصبية هي جزء من الية تطوير نشاط الصرع إذ تعتبر الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة مواد اساس بشكل خاص للأوكسدة في الدماغ. (27) يعد MDA هو المنتج النهائي لبيروكسيد الدهون الموجود في المصل ، وهذا يرتبط عادةً بمضادات الأوكسدة الحيوية التي تعزز عملية الأيض. (28) وأيضا يحدث الاجهاد التاكسدي في نتيجة لعدم التوازن بين أنتاج وأزالة التفاعلات للجذور الحرة لذلك فإن أنتاج الجذور الحرة بكميات كبيرة والتي تكون مسؤولة عن أحداث العديد من التغيرات البيوكيميائية داخل الخلايا ، وايضا هناك العديد من العوامل تؤدي إلى حدوث الأجهاد التاكسدي ومن أهمها الحرارة ، الامراض السرطانية ، الصدمات، الأشعاعات الأيونية ، السموم والتمارين العنيفة إضافة الى نوبات الصرع. (29-30)

يعد تركيز MDA مؤشر جيداً لحدوث عملية بيروكسدة الدهون ودليلاً حيوياً لبعض الأمراض ومنها بعض الأمراض العصبية وتصلب الشرايين (31).

#### -معدل مستوى البيروكسي نايتريت في مجموعتي المرضى والاصحاء :

يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى البيروكسي نترت كان  $(21.675 \pm 10.355)$  مايكرومول / لتر لدى المجموعة G مقارنة بـ  $(5.757 \pm 2.613)$  ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة. اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاعاً معنوياً في مستوى البيروكسي نترت وعند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  في مصل دم مجموعة المرضى G مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الشكل (7).



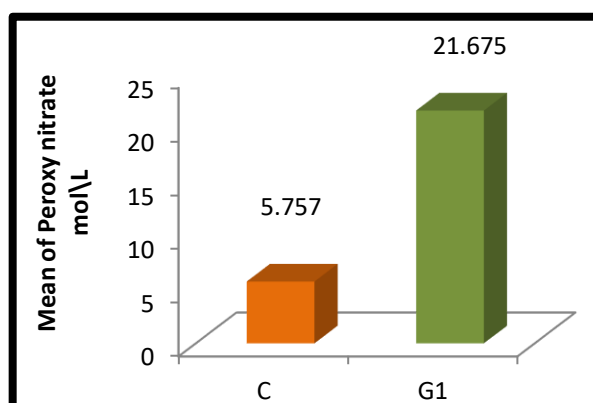
الشكل (7):-تركيز البيروكسي نايتريت في امصال العينات قيد الدراسة

أُتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Karabiber وجماعته (32) و Peker وجماعته (33) والذين بينوا في دراستهم الى ارتفاع مستوى البيروكسي نترت في مصل المرضى الذين يعانون من الصرع والذين يتناولون عقار الكاربامازيبين، ويعود سبب الارتفاع في مستوى البيروكسي نترت الى تولد الجذور الحرة والتي تقوم بأكسدة الدهون في الاغشية الخلوية اذ تعد الحوامض الدهنية غير المشبعة للاغشية الخلوية الجزء الاكثر تعرضاً لتفاعلات الجذور الحرة بسبب امتلاكها أو اصر مزدوجة تعد الهدف الرئيسي للجذور الحرة وبالتالي زيادة مستوى الاجهاد التأكسدي (34).

يلعب البيروكسي نايتريت ONOO- باعتباره وسيطاً مؤكسداً دوراً مهماً في بعض العمليات الفيزيولوجية المرضية يعد الإنتاج المفرط لبيروكسي نايتريت في الكبد المتضرر من أحد أسباب السمية الكبدية إن الكشف عن مادة البيروكسي نايتريت له أهمية حيوية في علاج بعض الأمراض بما في ذلك السرطان مثل سرطان الكبد (35).

**-معدل فعالية انزيم الكلوتاثيون بيروكسيديز في مجموعتي المرضى والاصحاء :**

كما يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لفعالية الكلوتاثيون بيروكسيديز كان (1.069 $\pm$ 0.541) مايكرو مول /لتر لدى المجموعة G و(1.048 $\pm$ 0.616) مايكرو مول / لتر مقارنة بـ (0.136 $\pm$ 0.065) مايكرو مول /لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة . أظهرت النتائج بحصول ارتفاعا معنويا في فعالية GPX في مصل دم المجموعة G عند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الشكل (8)

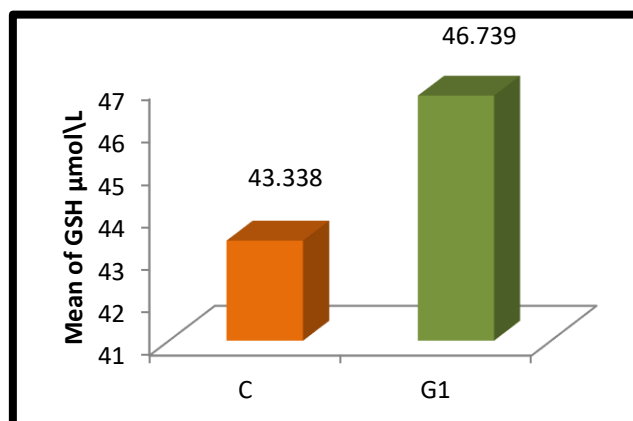


**الشكل (8):-تركيز الكلوتاثيون بروكسيديز في امصال العينات قيد الدراسة**

أنفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Sarmiento وجماعته (36) وElzbieta وجماعته (25) والذين بينو في دراستهم الى ارتفاع مستوى الكلوتاثيون بيروكسيديز في مصل المرضى الذين يعانون من الصرع والذين يتناولون عقار الكاربامازيبين. يعمل GPX دوراً مهماً في تنظيم مستوى البيروكسيدات المختلفة عن طريق تسريع تحول الكلوتاثيون المختزل (Reduced glutathione (GSH) إلى الكلوتاثيون المؤكسد (Oxidized glutathione (GSSG) بعد ازالة البيروكسيدات المختلفة، مثل بيروكسيد الهيدروجين ، او بيروكسيدات الدهون LOOH ، أو البيروكسيدات العضوية ROOH ، إذ يمثل GPX جزءاً من نظام حماية الخلايا ضد الأوكسدة ونواتجها ، وبذلك يقلل من تلف الخلايا الناتج عن زيادة الجذور الحرة (الإجهاد التأكسدي). إذ أن وجود السيلينيوم في تركيب إنزيم كلوتاثيون بيروكسيديز يعمل على حماية مكونات الخلية والأغشية البيولوجية من ضرر الأوكسدة لذلك فإن تعرض الجسم إلى الإذى التأكسدي (37).

**-معدل مستوى الكلوتاثيون في مجموعتي المرضى والاصحاء :**

يظهر ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى الكلوتاثيون كان  $(46.739 \pm 9.759)$  مايكرومول / لتر لدى المجموعة G مقارنة بـ  $(43.338 \pm 14.899)$  مايكرومول/ لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة . تظهر نتائج الدراسة الحالية ان مستوى الكلوتاثيون لم يظهر فروقات معنوية عند مستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  في امصال دم مجموعة المرضى (G) مقارنة بمجموعة الاشخاص السليمين كمجموعة سيطرة وكما في الشكل (9).



**الشكل (9):-تركيز الكلوتاثيون في امصال العينات قيد الدراسة**

تتفق نتائج دراستنا الحالية مع نتائج (38) الذين اشاروا الى ان مستوى الكلوتاثيون ممن يتناولون عقار الكاربامازبين كان ضمن المدى الطبيعي ولم يظهر فرقا معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة رغم ان مرضى الصرع غالبا ما يترافق لديهم انخفاض في مستوى الكلوتاثيون .(39) ان للكلوتاثيون دورا هاما كمضاد للاكسدة اذ يمنع تلف الخلايا ، وازالة السموم من المواد الكيميائية داخل الكبد (40)، كما انه يعد عنصر اساسي من النظام الدفاعي للجسم ضد خطر الجذور الحرة (41) ان انخفاض مستواه فأنه يساهم في زيادة الاجهاد التأكسدي للجسم وبالتالي التسبب في العديد من الامراض منها زيادة نوبات الصرع ، لذا فأن عدم انخفاض مستواه عن المستوى الطبيعي ربما قد يعود الى طبيعة الغذاء المتناول من قبل المرضى والغني بمضادات الاكسدة الطبيعية.

## References

- 1- Pellock, JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia*, 1987, 28: S64-S70.
- 2- Whalen, Karen. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. Wolters Kluwer India Pvt Ltd, 2018.
- 3- Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP 2nd, Bossart PJ, Larsen G. Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Ann Emerg Med*. 1995 May;25(5):631-5.
- 4- Mahgoub A, Abdoun M, Azam S, Babiker R. Effect of Carbamazepine and Sodium Valproate on Liver Enzymes of Epileptic Children. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal*, 2020;2(3):123-7.
- 5-Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e108970.
- 6- Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, Ahmed SM, El-Jaafary SI, Abdelaziz GH. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *Int J Neurosci*. 2015;125(7):507-11.
- 7- Hsieh CY, Lai EC, Yang YH, Lin SJ. Comparative stroke risk of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):172-80.
- 8- Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, Chuang YC. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1579-86.
- 9-Huang Z, Cui T, Liu J, Zhuang Y, Meng Q, Tao L, Li Z. Characterization of the expression of CTRP9, a paralog of adiponectin. *Tsinghua Science & Technology*. 2008 Aug 1;13(4):492-9.
- 10- Li J, Zhang P, Li T, Liu Y, Zhu Q, Chen T, Liu T, Huang C, Zhang J, Zhang Y, Guo Y. CTRP9 enhances carotid plaque stability by reducing pro-

- inflammatory cytokines in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Mar 20;458(4):890-5.
- 11- Zhang H, Gong X, Ni S, Wang Y, Zhu L, Ji N. C1q/TNF-related protein-9 attenuates atherosclerosis through AMPK-NLRP3 inflammasome signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2019 Dec;77:105934.
- 12- Green, MJ, Hill H, Allen O. Chemistry of dioxygen. In: *Methods in enzymology.* Academic Press, 1984. p. 3-22.
- 13- Sedlak J, Lindsay R. H. "Analytical Biochemistry" 1968 p.192 .
- 14- Guidet B, Shah S. The level of malondialdehyde after activation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and CuSO<sub>4</sub> and inhibition by deferoxamine and molsidomine in the serum of patient with acute Myocardial infarction. *National J. Chem,* 1989;5(1):139-48.
- 15- Van Uffelen EB, Van der Zee J, de Kister MB, Van Steveninck J, Elferink GJ. Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochemical Journal.* 1998 Mar 1;330(2):719-22.
- 16-Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Significant weight reduction in obese subjects enhances carbamazepine elimination. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1992 May;51(5):501-6.
- 17- Im DU, Kim SC, Chau GC, Um SH. Carbamazepine Enhances Adipogenesis by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin Expression. *Cells.* 2019 Nov 18;8(11):1460.
- 18- Huang C, Zhang P, Li T, Li J, Liu T, Zuo A, Chen J, Guo Y. Overexpression of CTRP9 attenuates the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Mol Cell Biochem.* 2019 May;455(1-2):99-108.
- 19- Mahgoub A, Abdoun M, Azam S, Babiker R. Effect of Carbamazepine and Sodium Valproate on Liver Enzymes of Epileptic Children. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal,* 2020;2(3):123-127.
- 20- Hadzagic-Catibusic F, Hasanbegovic E, Melunovic M, Zubcevic S, Uzicanin S. Effects of Carbamazepine and Valproate on Serum Aspartate

- Aminotransferase, Alanine Aminotransferase and Gamma - Glutamyltransferase in Children. *Med Arch*. 2017 Aug;71(4):239-242.
- 21- Hussein RRS, Pandeya A, Shakya D, Pokharel R. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2013 Mar 1;2(1):14-9.
- 22- Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, Botts S, Boone L. Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man. *Toxicol Pathol*. 2010 Aug;38(5):810-28.
- 23- Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure*. 2018 Mar;56:20-25.
- 24- Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *European Neurology*, 2007 Dec 15;57(2):65-69.
- 25- Solowiej E, Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. *Neurologia Neurochirurgia Polska*, 2003 Sep 1;37(5):991-1003.
- 26- Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Giordano G, Cucci MA, Graf M, Gentile F. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jul 30;7(8):102.
- 27- Nemade ST, Melinkeri R R. Oxidative and antioxidative status in epilepsy. *Pravara Med Rev*, 2010;2(4):8-10.
- 28- Gönenç A, Ozkan Y, Torun M, Simşek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Apr;26(2):141-4.

- 29- Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briedé JJ, Gyselaers W, Cornette J, Gorbanev Y, Bogaerts A, Spaanderman M, Van Craenenbroeck E, Jacquemyn Y. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PLoS One*. 2018 Sep 11;13(9):e0202919.
- 30- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal Clinical Biochemistry*, 2015 Jan;30:11-26.
- 31- Gopal N, Selvam A, Muddegouda PH. Serum Gamma GlutamylTransferase levels in Obese South Indian adults with reference to atherogenic lipid risk factors and lipid peroxides. *Int J Med Health Sci*, 2012;1(2):35-42.
- 32- Karabiber H, Yakinci C, Durmaz Y, Temel I, Mehmet N. Serum nitrite and nitrate levels in epileptic children using valproic acid or carbamazepine. *Brain Dev*. 2004 Jan;26(1):15-8.
- 33- Peker E, Oktar S, Ari M, Kozan R, Doğan M, Cağan E, Söğüt S. Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Res*. 2009 Nov 10;1297:194-7.
- 34- الحسني، أوبس موفق حامد. تأثير الإصابة بعدد من الأورام السرطانية في بيروكسدة الدهون ومستوى الكلوثاينون وعدد من المتغيرات في مكونات الدم. رسالة ماجستير، كلية العلوم جامعة الموصل 2004.
- 35- Ling C, Cui M, Chen J, Xia L, Deng D, Gu Y, Wang P. A novel highly selective fluorescent probe with new chalcone fluorophore for monitoring and imaging endogenous peroxynitrite in living cells and drug-damaged liver tissue. *Talanta*. 2020 Aug 1;215:120934.
- 36- Beltrán-Sarmiento E, Arregoitia-Sarabia CK, Floriano-Sánchez E, Sandoval-Pacheco R, Galván-Hernández DE, Coballase-Urrutia E, Carmona-Aparicio L, Ramos-Reyna E, Rodríguez-Silverio J, Cárdenas-Rodríguez N. Effects of Valproate Monotherapy on the Oxidant-Antioxidant Status in Mexican

- Epileptic Children: A Longitudinal Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Dec 4;2018:7954371.
- 37- Arioz DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1244-7.
- 38- Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000;11(1):73-81.
- 39- Wang M, Zhang X, Jia W, Zhang C, Boczek T, Harding M, Liu Y, Li M, Zhang S, Lei S, Zhang D, Guo F. Circulating glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure*. 2021 Oct;91:278-286.
- 40- Saeed M, Imran M, Baig MH, Kausar MA, Shahid S, Ahmad I. Virtual screening of natural anti-filarial compounds against glutathione-S-transferase of *Brugia malayi* and *Wuchereria bancrofti*. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 Oct 30;64(13):69-73.
- 41- Ahmad P, Jamsheed S, Hameed A, Rasool S. Drought stress induced oxidative damage and antioxidants in plants. In: *Oxidative damage to plants*. Academic Press, 2014. p. 345-367.

## **Evaluation of the level of C1q protein linked with tumor necrosis factor and the oxidative stress state in epilepsy patients using carbamazepine.**

**Humam Mohammed Abboud Al-Samarrai, Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Iraq, Email: [Humam-abboud@uosamarra.edu.iq](mailto:Humam-abboud@uosamarra.edu.iq); Mobile; +9647729145247; ORCID ID: [0009-0006-8806-8166](https://orcid.org/0009-0006-8806-8166)**

**Rafah Razooq Hameed Al-Samarrai, Department of Applied Chemistry, College of Applied Sciences, University of Samarra, Iraq Email: [dr.rafeh\\_alsamarrai@uosamarra.edu.iq](mailto:dr.rafeh_alsamarrai@uosamarra.edu.iq); Mobile; + 9647724641708; ORCID ID: [0000-0002-6894-7124](https://orcid.org/0000-0002-6894-7124)**

**Harith Jameel Alsammarraie, Department of Biotechnology, College of Applied Sciences, University of Samarra, Iraq. Email: [harith.jameel@uosamarra.edu.iq](mailto:harith.jameel@uosamarra.edu.iq); Mobile: + 9647702660991; ORCID ID: [0000-0001-7978-1265](https://orcid.org/0000-0001-7978-1265)**

**Mina Thamer Jameel, Department of Sciences Chemistry, College of Sciences, University of Mustansiriyah, Iraq. Email: [minamahone9620@gmail.com](mailto:minamahone9620@gmail.com) Mobile: +9647727516133**

### **Abstract**

The current study was conducted on 90 serum samples, divided into two groups: patients, which included 60 samples of males with epilepsy treated by carbamazepine, and 30 serum samples for healthy individuals as a control group. The samples were collected from different areas of Salah al-Din Governorate and Dr. Saad Al-Wetri Hospital for Neurosciences in Baghdad for the period between 2022/11/22 and 2023/1/1. The study included the determination of the concentration of C1q tumor necrosis factor-related protein-9(CTRP9), liver enzymes (alanine aminotransferase-ALT and aspartate aminotransferase-AST), antioxidant parameters (glutathione-GSH, glutathione peroxidase-GPX), and oxidative stress parameters (malondialdehyde-MDA, and peroxy nitrite). The

results of the current study showed a significant increase in the levels of CTRP9, MDA, peroxynitrite, AST, and GPX in the sera of patients with epilepsy treated with carbamazepine and the control group. The results also showed that there were no significant differences in the activity of the ALT and GSH concentrations in the groups under investigation.

We conclude from the present results that the long use of carbamazepine may cause an increase in the CTRP9 level and induce oxidative stress in patients.

**Keywords: C1q TNF-linked protein, carbamazepine, AST, Malondialdehyde, glutathione, peroxynitrite.**