Acknowledgements

First and above all, all thanks to ALLAH the merciful, the compassionate without his help; I could not finish this work.

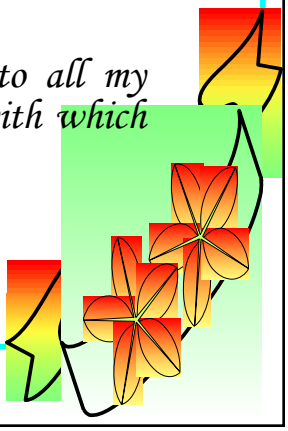
I want to start by expressing my respect and thanks to ***Prof. Dr. Mamdouh Abd El Maksoud Mohamed*** *, Professor of pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for giving me the privilege of working under her supervision and helpful guidance. Her advice was always stimulating and essential to complete this work..*

Whatever wards I write, I could not express my deep gratitude and appreciation to ***Dr. Rasha Hussein Aly,*** *Assistant professor of pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her kindness and cooperation in all steps of this work.*

I wish to express my deep respect and thanks to ***Dr. Eman Saleh El Hadidi*** *, Assistant Professor of Clinical Pathology , Faculty of medicine, Ain Shams University for her kindness, encouragement, and her cooperation in all steps of this work. I wish to express my love to* ***Dr Enas Said*** *who encourage me to finish this work.*

I also wish to express my deep thanks to all my patients and their parents for their kindness with which this piece of work have been completed.

Mohamed Taha Mohamed Mohamed



Serum Level Of 8-epi-Prostaglandins F2α In Patients with Epilepsy Receiving Valproic acid

Thesis
Submitted for partial fulfillment of
Master degree in **pediatrics**

By
Mohamed Taha Mohamed Mohamed
(M.B. B. CH.2002) Ain-shams University

Under supervision of

Prof. Dr. Mamdouh Abd El Maksoud Mohamed

Professor of Pediatric
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Rasha Hussein Aly

Assistant Professor of Pediatric
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Eman Saleh El Hadidi

Assistant Professor of Clinical Pathology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of medicine
Ain-shams University
2010

قياس نسبة 8-ابى بروستاجلندين الفا ف 2فى مرضى الصرع تحت العلاج بحمض الفالبوريك

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير فى طب الأطفال

مقدمة من

محمد طه محمد محمد

بكالوريوس الطب والجراحة 2002

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/ ممدوح عبد المقصود محمد

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب– جامعة عين شمس

الدكتور/ رشا حسين على

أستاذ مساعد طب الأطفال

كلية الطب– جامعة عين شمس

الدكتور/ ايمان صالح الحديدى

أستاذ مساعد الباثولوجيا الإكلينيكية

كلية الطب– جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2010

List of Contents

	Page
Acknowledgement	-
List of Abbreviations	I
List of Tables	V
List of Figures	VII
Introduction	1
Aim of the work	3
Review of Literature	
I- Epilepsy	4
II- Valproic Acid (Sodium-Valproate)	33
III- Oxidative stress	46
IV- Isoprostane	63
Subjects and Methods	82
Results	88
Discussion	100
Summary & Conclusion	112
Recommendations	116
References	117
Arabic Summary	--

List of Abbreviations

8 Epi	:	8-epi-Prostaglandins F2α
AA	:	Arachidonic acid
AD	:	Alzheimer's disease
ADH	:	Anti diuretic hormone
AEDs	:	Antiepileptic drugs
AGE	:	Advanced Glycation End Products
AIDS	:	Acquired immune deficiency syndrome
ALE	:	Advanced Lipoxidation End Products
ALT	:	Alanine amino transferase
ATRA	:	All-trans retinoic acid
AZM	:	Acetazolamide
BMI	:	Body mass index
CT	:	Computerized tomography
Ca^{2+}	:	Calcium ions
CAE	:	Childhood absence epilepsy
CBZ	:	Carbamazepine
CLL	:	Chronic lymphocytic leukemia
CNS	:	Central nervous system
COX	:	Cyclo-oxygenases\
$CPLA_2$	:	Calcium dependent cytosolic
CPS	:	Complex partial seizure
CSF	:	Cerebrospinal fluid
DHA	:	Docosahexaenoic acid
DM	:	Diabetes mellitus
EDRF	:	Endothelium derived relaxing factor
EEG	:	Electroencephalogram
ELISA	:	Enzyme-linked immunoassay
EMF	:	Electromagnetic field
ER	:	Endoplasmic reticulum
ESM	:	Ethosuximide
F2-IsoPs	:	F2-isoprostanes
FA	:	Fatty acids
FDA	:	Food and drug authority

List of Abbreviations (Cont.)

FRs	:	Free radicals
GABA	:	Gamma amino butyric acid
GAD	:	Glutamic Acid Decarboxylase
GC/MS	:	Gaschro-matography with mass spectrometry
GR	:	Glutathione reductase
GSH	:	Glutathione
GTCSs	:	Generalized tonic clonic seizures
H°	:	Hydrogen atom
H_2O_2	:	Hydrogen peroxide
HAART	:	Highly Active Antiretroviral Therapy
Hb	:	Hemoglobin
HCMV	:	Human cytomegalo virus
HDAC	:	Histone deacetylases
HDAC1	:	Histone Deacetylase 1
HIV	:	Human immune deficiency virus
HOCL	:	Hypochlorous acid
HRP	:	Horseradish peroxidase
HVA	:	Homovanillic acid
IE	:	Intractable epilepsy
IAS	:	Ictal affective symptoms
ICIDH-2	:	International Classification of Function Disability and Health
IGE	:	Idiopathic Generalized Epilepsy
ILAE	:	The International League against Epilepsy
IMS	:	Mitochondrial intermembrane space
$IPLA_2$	:	Calcium- independent
IQ	:	Intelligence quotients
IsoKs	:	Isoketals
IsoPs	:	Isoprostane
JME	:	Juvenile myoclonic epilepsy
L°	:	Lipid radicals
LC	:	Liquid chromatography
LDL	:	Low density lipoproteins

LOO°	:	Lipid peroxyl radical
LPO	:	Lipid peroxidation
LTG	:	Lamotrigine
MDA	:	Malondialdehyde
MEH	:	Microsomal Epoxide Hydrolase
MRI	:	Magnetic resonance imaging
NO°	:	Nitric oxide radical
O_2^{-}°	:	Superoxide radical
O3	:	Ozone
OH°	:	Hydroxyl radical
ONOO°	:	Peroxynitrite
OS	:	Oxidative stress
OXC	:	Oxcarbazepine
P	:	Probability
PB	:	Phenobarbital
PB	:	Phenobarbitone
PET	:	Positron emission tomography
PGs	:	Prostaglandins
PHT	:	Phenytoin
PLA_2	:	Phospholipase A_2
PLP	:	Pyridoxal-5-phosphate
PRM	:	Primidone
PSW	:	Polyspike-wave
PUFA	:	Polyunsaturated fatty acids
R°	:	Carbon-centered
RO°	:	Alkoxyl radical
ROS	:	Reactive oxygen species
RS°	:	Sulfur-centered radicals
SD	:	Standard deviation
SJS	:	Stevens-Johnson syndrome
SMR	:	Standardized mortality rate
SOD	:	Superoxide dismutase
SOD2	:	Manganese superoxide dismutase

SPECT	:	Single photon emission computerized tomography
$SPLA_2$	:	Secretory phospholipase A_2
SPSS	:	Standard computer program
SVP	:	Sodium valproate
SW	:	Spontaneous spike-wave
TBARS	:	Malondialdehyde equivalents
TLE	:	Temporal lobe epilepsy
TOS	:	Total oxidant status
TPM	:	Topiramate
TRAIL	:	Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
TRs	:	Thromboxan receptors
TSH	:	Thyroid stimulating hormone
VGB	:	Vigabatrin
VNS	:	Vagus nerve stimulation
VPA	:	Valproic acid
WBCS	:	White blood cells
X^2	:	Chi-square
XO	:	Xanthine oxidase
ZON	:	Zonisamide

List of Tables

Table	Subject	Page
1	Common medications cause epilepsy.	8
2	The International League Against Epilepsy (ILAE) classification of seizure type (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981) – criteria used for classification are seizure phenomenology and EEG findings.	11
3	The ILAE classification of epilepsies and epilepsy syndromes (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).	17
4	A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy (Engel, 2001; 2006).	19
5	Antiepileptic drugs.	24
6	Disorders and pathophysiological conditions in which measurement of F_2-IsoPs has implicated a role for oxidative stress in humans.	72
7	Descriptive data of studied patients.	88
8	Age distribution among studied groups.	89
9	Sex distribution among studied groups.	89
10	Weight and height percentage from mean for age among studied groups.	89
11	Seizure data among studied groups.	90
12	Seizure type and Epilepsy type among studied groups.	91
13	Laboratory data among studied groups.	91
14	Isoprostane level in studied groups	93
15	Sodium Valproate(SVP) therapeutic data in patients of groups 1 and 2.	94
16	Isoprostane level in relation to seizure type.	95

List of Tables (Cont.)

Table	Subject	Page
17	Isoprostane level in relation to eplipsy type.	95
18	Correlation of Isoprostane level with personal data of patients.	95
19	Correlations of Isoprostane level with seizures' history data of patients	97
20	Correlations of Isoprostane level with laboratory investigations data of patients	97
21	Correlations of Isoprostane levels with sodium Valproate(SVP) therapeutic data of patients of Group 1	98
22	Correlations of Isoprostane levels with therapeutic data of patients of Group 2	99

List of Figures

Fig.	Subject	Page
1	Mechanism of formation of IsoPs.	65
2	Pathway of formation of F2-isoprostanes.	66
3	Formation of cyclopentenone A2-IsoPs and J2-IsoPs by dehydration of E2-IsoPs and D2-IsoPs, respectively.	67
4	Isoprostane (IsoP) pathway of free radical induced oxidation of AA. Tx:Thromboxane.	69
5	Illustrating an “oxygen exclusion” step in the pathway leading to IsoP formation.	70
6	Time since last Seizure episode in studied groups.	90
7	White Cells Count (WBCs) in studied groups.	92
8	AlanineTranspherase (ALT) level in studied groups.	92
9	Isoprostane level in studied groups.	93
10	Sodium valproate(SVP) dose in group 1 and group 2.	94
11	Correlation between isoprostane levels and weight% in group 1.	96
12	Correlation between isoprostane levels and height% in Group 1.	96
13	Correlation of isoprostane plasma level with SVPserum levels in patients of group 1.	98
14	Correlation of isoprostane plasma level with SVPserum levels in patients of group 2.	99

الملخص العربي

مقدمـــة:

يستخدم حمض الفلبوريك (الفالبوريت) فى علاج كثير من حالات الصرع حيث يعد مضاد للصرع واسع المدى غير أن له أعراض جانبية كثيرة. إحدى أعراض حمض الفلبوريك الخطيرة والنادرة هى التسبب فى الموت الموضعى والنخر الدهنى لخلايا الكبد. إن الطريقة التى يلحق بها حمض الفلبوريك الأذى بخلايا الكبد غير معروفة غير أنه يعتقد أن لها علاقة بزيادة نسبة شوارد الأكسجين الحرة التى تتكون نتيجة لعمليات الأيض بالخلايا. ويزداد التأثير السئ لحمض الفلبوريك على الكبد حين يتم إعطائه مع مضادات صرع أخرى.

ترتفع نسبة البروستجلاندين ف*2*(*8* – إبى) (*15*ف*2*أيزوبروستان) فى المصل وخلايا الكبد عن طريق زيادة نسبة التأكسد داخل الخلايا وتراكم شوارد الأكسجين الحرة. وقد وجد أن نسبة هذه المادة تزداد فى الأمراض المصحوبة بهذه الظاهرة مثل البول السكرى والفشل الكلوى.

الهدف من الدراسة:

هدفت الدراسة إلى:

1- قياس تأثير نسبة حمض الفالبوريك على نسبة *8*-إبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا(***15*ف*2*أيزوبروستان***) فى مصل الأطفال الذين يعانون من الصرع.

2- مقارنة مستوى *8*-إبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا(***15*ف*2*أيزوبروستان***) فى المصل بالنسبة للأطفال الذين يعانون من الصرع ويتلقون حمض الفالبوريك كعلاج أحادى إلى مستوى *8*-إبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا بالنسبة للأطفال الذين يعانون من الصرع ويتلقون حمض الفالبوريك + كاربامازيبان أو بنزوديزيبام

المرضى وطرق البحث:

أولاً: المرضى:

تضمنت هذه الدراسة:

1- 24 مريضاً مصاباً بالصرع (تحت العلاج بالأدوية المضادة للصرع)
2- 12 مريضاً مصاباً بالصرع (لم يتلقوا الأدوية المضادة للصرع بعد)
3- تم اختيارهم من المترددين بانتظام على عيادة الأعصاب بمستشفى الأطفال، جامعة عين شمس.

تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات:

المجموعة الأولى: تضمنت 12 مريضاً بالصرع (يتلقون عقار الفالبوريت كعقار أحادى للصرع).

المجموعة الثانية: تضمنت 12 مريضاً بالصرع (يتلقون عقارات متعددة للصرع "فالبوريت+ كاربامازيبان أو بنزوديزيبام ").

المجموعة الثالثة: تضمنت 12 مريضاً بالصرع (لايتلقون أى عقارات مضادة للصرع).

<u>تم استبعاد أى حالة تعانى من الآتى:</u>

1- أى خلل بوظائف الكبد أو الكلى.
2- مرضى السكر.
3- تاريخ مرضى للسرطان.
4- أى مريض يأخذ أى أدوية غير مضادات الصرع فى خلال أسبوعين قبل الدراسة.
5- أى عدوى عارضة أو حمى.
6- تشنجات شديدة مصحوبة بغيبوبة فى خلال أسبوعين قبل الدراسة.

ثانياً: طريقة البحث:

خضع كل المرضى محل البحث إلى الآتى

1. **أخذ تاريخ مرض كامل يشتمل على:**
   - وصف التشنجات وقوتها ودرجتها.
   - العلاج المصاحب.

2. **فحص أكلينيكى شامل ويتضمن:**
   - فحص عام (العمر، النوع، النبض، ضغط الدم).
   - فحص الجهاز العصبى
3. **قياس نسبة الآتى:**
   - قياس نسبة الفالبوريت(في المصل)
   - قياس نسبة *8*-إيبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا **(*15*ف*2* أيزوبروستان)** (في البلازما)
4. **عمل تحليل إحصائى لنتائج الدراسة.**

وقد أ سفر البحث عن النتائج الأتية:

1- عقار الفالبوريت يحدث زيادة في مستوي *8*-إيبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا**(*15*ف*2*أيزوبروستان)** في البلازما ويزداد تأثيره بإضافة أيا من كاربامازيبان أو بنزوديزيبام**.**

2- زيادة مستوي *8*-إيبى بروستاجلاندين ف*2* ألفا**(*15*ف*2*أيزوبروستان)** في البلازما **يتوافق** مع زيادة مستويات عقار الفالبوريت فى المصل ولكن ليس مع مدة و جرعات العلاج بعقار الفالبوريت في هؤلاء المرضى.

التوصيات :

متابعة المرضى الذين يتلقون العلاج بعقار الفالبوريت تحسبا لحدوث الإجهاد التأكسدي لأنه يؤدي إلي إستثارة تكون الشوارد الحرة والتي لها تأثير سام على المكونات الخلوية والتي يمكن أن تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج و النخر الدهني للخلايا.

تناول مضادات الأكسدة التكميلية لأولئك المرضى لتقليل التأثير الضار لعقار الفالبوريت.