

اثر پریمیدون بر فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد در موش‌های صحرایی نر بالغ

رقیه بناگر^۱، مهرداد شریعتی^۱، داوود
مقدم نیا^۲

^۱ گروه زیست شناسی، واحد کازرون،
دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
^۲ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد
شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۸/۲۳؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲

چکیده

زمینه و هدف: پریمیدون داروی موثر در درمان صرع است. در این پژوهش تاثیر پریمیدون بر فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد در موش‌های صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: برای این منظور ۴۰ سر موش صحرایی نر با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، گروه شاهد، گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ که به ترتیب دوزهای ۴۰، ۶۰، ۸۰ mg/kg پریمیدون به صورت دهانی یک روز در میان به مدت ۴۲ روز دریافت می‌کردند. در پایان دوره آزمایش، وزن کبد حیوانات اندازه‌گیری شد و سپس نمونه‌های خونی از قلب گرفته شد و سطوح آلبومین، بیلی روبین و پروتئین تام اندازه‌گیری شدند. نتایج با استفاده از آنالیز آماری ANOVA و تست توکی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد که میانگین وزن کبد در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد. میانگین سطح سرمی پروتئین تام و آلبومین در همه گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین سطح سرمی بیلی روبین تام در همه گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($p \leq 0.05$).
نتیجه‌گیری: داروی پریمیدون باعث کاهش سطح آلبومین و پروتئین تام و افزایش سطح بیلی روبین تام می‌گردد.

کلمات کلیدی: پریمیدون، آلبومین، پروتئین تام، بیلی روبین، موش صحرایی نر بالغ

نویسنده مسئول:

باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان،
واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز،
ایران

۰۹۱۷۳۸۷۴۵۰۳
E-mail: davood.moghadamia@gmail.com

مقدمه

صرع نوعی اختلال در عملکرد نورون‌های مغز است که به صورت رفتارهای تشنجی دوره‌ای و غیر قابل پیش‌بینی در فرد بروز پیدا می‌کند^۱ و حدود ۲-۱ درصد از کل جمعیت بشری را درگیر کرده است.^۲ مطالعات بالینی وجود ارتباط بین صرع و هیپوگنادیسم را پیشنهاد می‌کند به نحوی که کاهش تستوسترون بر صرع موثر می‌باشد^۳ و در میان افراد مبتلا به صرع، نقایص هورمون‌های جنسی شایع است.^۴

داروهای مورد استفاده در بیماری صرع برای دوره‌های زمانی طولانی استفاده می‌شود. این داروها به خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند. آن‌ها توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه شده و متابولیت‌های فعال به وجود می‌آورند. اثر عمومی این داروها شامل سرکوب کردن پتانسیل‌های مکرر در کانون مغزی صرع می‌باشد.^{۵،۶}

پریمیدون یک ضد تشنج است که برای متوقف کردن حملات، در بافت مغزی عمل می‌کند. نام سیستماتیک پریمیدون، ۵ اتیل ۵ فنیل هگزا هیدرو پریمیدون - ۴ و ۶ دیون بوده و از نظر وزنی ۲۱۸/۲۵۲g/mol می‌باشد. این دارو یک ضد تشنج از دسته^۷ پرایمیدین دیون (Prymidonedione) است که متابولیت‌های فعال آن، فنوباریتال (Phenobarbital) به طور عمده و فنیل اتیل مالون آمید (PEMA) به شکل کمتر می‌باشد که خود جزء ضد تشنج‌ها محسوب می‌شوند. این دارو به طور عمده برای درمان تشنج‌های نسبتاً پیچیده، نسبتاً ساده، تونیک کلونیک کلی، میوکلونیک و تشنج‌های آکیتیک بکار می‌رود. پریمیدون با ایجاد افسردگی در مبتلایان به صرع ارتباط دارد.^۷

مطالعات نشان دادند که پریمیدون باعث بهبود دردهای حرارتی در شرایط *in vivo* می‌گردد.^۸ داروهای ضد صرع از جمله پریمیدون باعث ایجاد اختلالات استخوانی نظیر کاهش کلسیم، کاهش فسفات، کاهش سطح سرمی ویتامین D و افزایش سطح PTH می‌گردند.^۹ علاوه بر این پریمیدون باعث پیشگیری از حملات صرعی می‌گردد.^{۱۰}

مطالعات نشان داده‌اند که داروی پریمیدون باعث ایجاد اختلالات پوکی استخوان می‌گردد.^{۱۱} علاوه بر این تحقیقات نشان

دادند که این دارو خط اولیه درمان ترمور یا لرزش می‌باشد. محدوده مصرف این دارو بین ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر لیتر می‌باشد.^{۱۲} پریمیدون ممکن است که اختلالات در سیستم هورمونی را القا کند. داروهای ضد صرع کانالهای کلسیمی و سدیمی وابسته به ولتاژ را بلوکه می‌کند و نقل و انتقال گابا_Aرژیک را تحریک می‌کند و گیرنده‌های گلوتامات را آنتاگونیست می‌کند که ممکن است که مکانیسم‌های عصبی-شیمیایی مشابه‌ای در برهمکنش این داروها با سنتز هورمون‌های عصبی هیپوتالاموس از جمله هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH)، هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)، هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) و هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) دخالت داشته باشند. علاوه بر این برخی از داروهای ضد صرع ممکن است از طریق مهار یا تحریک ایزوآنزیم‌های P-450 بر متابولیسم هورمونی اثر بگذارند. پریمیدون به عنوان یک القا کننده آنزیمی می‌تواند سطح تیروکسین آزاد و متصل را کاهش دهد.^{۱۳} تجویز گواژ پریمیدون به موش‌های صحرایی حامله در روزهای ۱۷-۸ حاملگی باعث ایجاد اختلاف معنی‌داری در اندازه و وزن نوزاد و مرگ و میر و تکوین حرکتی نگردید.^{۱۴}

داروهای ضد صرع از جمله پریمیدون ممکن است بوسیله تعدیل کانالهای یونی و گیرنده‌های گابای سلول‌های ایمنی تولید سیتوکین‌ها را تحت تاثیر قرار دهند.^{۱۵} پریمیدون انسفالوپاتی هاپرآمونیتیک را در بیمارانی با آستروسیتمای مغزی القا می‌کند.^{۱۶} با توجه به عوارض مصرف طولانی مدت داروهای شیمیایی بویژه داروهای ضد صرع در این تحقیق به بررسی اثر مقادیر مختلف داروی پریمیدون بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون مرتبط با کبد از جمله آلومین، بیلی روبین و پروتئین تام در موش صحرایی نر پرداخته شده تا در صورت موثر بودن آن در مصرف این دارو احتیاط لازم به عمل آید.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم و سن ۲/۵ تا ۳ ماه

برای اندازه گیری پروتئین تام از روش بیوره استفاده گردید که در این آزمایش پروتئین ها در محیط قلیایی با یونهای مس و تارتارات تشکیل رنگ لاجوردی را سبب می شوند و شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار توتال پروتئین در نمونه می باشد. برای اندازه گیری آلومین از روش سبز برم کرزول استفاده گردید که در این آزمایش آلومین با برم کرزول یک کمپلکس رنگی ایجاد می کند. شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار آلومین در نمونه می باشد. برای اندازه گیری بیلی روبین معرف دی آزو (مخاوط نیتريت سدیم و اسید سولفانلیک) با بیلی روبین واکنش داده و ایجاد رنگ آزو را می کند که در PH قلیایی قرمز رنگ است. بیلی روبین مستقیم پس از ایجاد به رنگ صورتی در می آید ولی بیلی روبین تام با افزودن محلول تسریع کننده و در PH قلیایی سبزرنگ می گردد.^{۱۸،۱۹} فاکتورهای بیوشیمیایی خون شامل آلومین، بیلی روبین و پروتئین تام با استفاده از دستگاه اتوالایزر (Technicon RA-1000) اندازه گیری شدند.

آنالیز آماری

داده ها بر اساس برنامه ANOVA، SPSS18 و تست های Tukey تجزیه و تحلیل گردیدند. مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار میانگین بین گروه های تجربی مصرف کننده مقادیر مختلف داروی پریمیدون در سطح $P \leq 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل بوده است. در این پژوهش نتایج بدست آمده از آزمایشات انجام شده به همراه محاسبات آماری مربوطه در قالب جداول آورده شده اند.

نتایج

در این تحقیق مطالعات آماری و مقایسه میانگین سطوح سرمی آلومین و بیلی روبین و پروتئین تام در گروه های تجربی دریافت کننده پریمیدون با گروه های کنترل انجام شد. $P \leq 0/05$ مرز استنتاج آماری برای بررسی معنی داری اختلاف میانگین بوده است. میانگین وزن کبد در گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف داروی پریمیدون در مقایسه با گروه کنترل در سطح $P \leq 0/05$ اختلاف معنی داری نشان نداد (جدول ۱).

استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی تا زمان انجام آزمایش در قفس های استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات رعایت شد.

تیمار حیوانات

در این مطالعه تجربی حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: شامل ۸ سر موش که حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه تیمار دارویی قرار نگرفتند.

گروه شاهد: شامل ۸ سر موش که حیوانات این گروه دو میلی لیتر آب مقطر (به عنوان حلال دارو) یک روز در میان به مدت ۴۲ روز به صورت دهانی دریافت کردند.

گروه تجربی ۱ دریافت کننده دوز ۲۰ mg/kg پریمیدون: شامل ۸ سر موش بود که حیوانات این گروه ۸۰ mg/kg پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر یک روز در میان به مدت ۴۲ روز برای هر موش به صورت دهانی دریافت کردند.

گروه تجربی ۲ دریافت کننده دوز ۴۰ mg/kg پریمیدون: شامل ۸ سر موش بود که حیوانات این گروه ۱۶۰ mg/kg پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر برای هر موش یک روز در میان به مدت ۴۲ روز به صورت دهانی دریافت کردند.

گروه تجربی ۳ دریافت کننده دوز ۸۰ mg/kg پریمیدون: شامل ۸ سر موش بود که حیوانات این گروه ۲۴۰ mg/kg پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر یک روز در میان به مدت ۴۲ روز برای هر موش به صورت دهانی دریافت کردند. پس از پایان یافتن دوره تیمار حیوانات تحت تاثیر بیهوشی با اتر قرار گرفتند. خونگیری از بطن چپ قلب به عمل آمد. نمونه های خونی بدست آمده به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در دور ۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس سرم هر لوله جمع آوری شد.^{۱۷}

جدول ۱: مقایسه میانگین وزن کبد، پروتئین تام، آلبومین و بیلی روبین تام به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی پرمیدون در گروه‌های مختلف

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	وزن کبد (g) (X ± SEM)	T. Protein (mg/dl) (X ± SEM)	Alb (mg/dl) (X ± SEM)	Bili.T(mg/dl) (X ± SEM)
کنترل	N=8	۹/۴۸±۰/۳۹	۶/۹۲±۰/۱۶	۴/۸۶±۰/۱۶	۰/۲۳±۰/۰۰۸
شاهد	N=8	۱۰/۲۵±۰/۶۳	۶/۹۵±۰/۱۱	۵/۰۵±۰/۱۱	۰/۲۲±۰/۰۰۱
تجربی ۱	N=8	۱۰/۵۵±۰/۵۱	۶/۰۰±۰/۱۴*	۴/۰۰±۰/۱۷*	۰/۲۷±۰/۰۰*
تجربی ۲	N=8	۹/۹۵±۰/۴۱	۵/۰۰±۰/۱۴*	۳/۰۸±۰/۱۰*	۰/۳۲±۰/۰۰۱*
تجربی ۳	N=8	۱۰/۲۲±۰/۳۵	۳/۷۲±۰/۲۰*	۲/۲۱±۰/۱۰*	۰/۳۶±۰/۰۰۱*

مقادیر براساس میانگین ± انحراف معیار میانگین آورده شده‌اند.

اثرات قرصهای ضد بارداری را کاهش دهد.^{۲۱} بنظر می‌رسد که داروی پرمیدون از طریق آسیب به کبد و افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی منجر به کاهش پروتئین تام و آلبومین و افزایش بیلی روبین می‌گردد.

در مطالعه Hung و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان داده شد که مصرف بالای دوزهای داروهای ضد صرع از جمله پرمیدون منجر به افزایش ریسک کارسینوماهای هپاتوسلولار در بیماران مبتلا به صرع می‌گردد.^{۲۲} در مطالعه Poffenbarger و همکاران در سال ۱۹۸۵ مشخص گردید که سیروز کبدی با درمان طولانی مدت با پرمیدون در سگها ارتباط دارد. در یک مطالعه افزایش در ALT, ALP و بیلی روبین تام و کاهش آلبومین و BUN که از علائم نقایص کبدی می‌باشند به دنبال مصرف پرمیدون گزارش شد. این تغییرات بیوشیمیایی بعد از قطع پرمیدون بهبود یافتند.^{۲۳}

شواهد آشکار مهمی از فعالیت کارسینوژنیک پرمیدون در موش‌های نر F344/N بر پایه افزایش شیوع هپاتوسلولار نئوپلازما و افزایش شیوع آدنوماهای سلول‌های فولیکولی تیروئیدی و همچنین تغییرات بیوشیمیایی مرتبط مشاهده گردید. شواهد آشکاری از فعالیت کارسینوژنیک پرمیدون در موش‌های ماده B6C3F1 برپایه افزایش شیوع نئوپلازم هپاتوسلولار گزارش گردید. در معرض قرار گرفتن موش‌های صحرایی با پرمیدون باعث واکنش شدن سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها و هایپرتروفی ستری لوبولار در نرها و ماده‌ها و foci ائوزوفیلی در ماده‌ها گردید. در ارتباط با در معرض قرارگرفتن با پرمیدون افزایش شدت نفروپاتی و افزایش هایپرپلازی توبول کلیوی در موش‌های صحرایی نر گزارش گردید.

میانگین غلظت پروتئین تام سرم در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مقادیر مختلف داروی پرمیدون در مقایسه با گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ کاهش معنی‌دار نشان داد (جدول ۱).

میانگین غلظت آلبومین سرم در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مقادیر مختلف داروی پرمیدون در مقایسه با گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ کاهش معنی‌دار نشان داد (جدول ۱).

میانگین سطح بیلی روبین سرم در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مقادیر مختلف داروی پرمیدون در مقایسه با گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ افزایش معنی‌داری نشان داد (جدول ۱).

بحث

طبق نتایج به دست آمده گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی پرمیدون با مقادیر ۶۰، ۴۰، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی آلبومین و پروتئین تام نشان دادند. گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی پرمیدون با مقادیر ۶۰، ۴۰، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی بیلی روبین تام نشان دادند که این نتایج نشان‌دهنده آسیب کبدی می‌باشد زیرا در آسیب کبدی سطوح سرمی پروتئین تام و آلبومین کاهش یافته و سطوح بیلی روبین سرم افزایش می‌یابد. نتایج این تحقیق با یافته‌های مطالعات گذشته همخوانی دارد.

در مطالعه Asgarshirazi و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشخص گردید که پرمیدون باعث افزایش ترانس آمینازهای کبدی می‌گردد.^{۲۰} همچنین در مطالعه Celand و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان داده شد که پرمیدون القاکننده آنزیم‌های کبدی است که می‌تواند

نتیجه گیری کلی

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف داروی پرمیدون در درازمدت در موش های صحرایی نر بالغ موجب تغییرات نامطلوب در سطح فاکتورهای بیوشیمیایی خون از جمله آلومین، پروتئین تام و بیلی روبین تام می گردد. در نتیجه باید در مصرف طولانی مدت آن احتیاط کرد.

تشکر و سپاسگزاری

از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد کازرون تشکر و قدردانی به عمل می آید.

در معرض قرار گرفتن موش های نر با پرمیدون باعث ایجاد هایپرتروفی ستری لوبولار هپاتوسیت ها و هایپرپلازی سلول های فولیکولی غده تیروئید می گردد. در معرض قرار گرفتن موش های ماده با پرمیدون باعث ایجاد هایپرتروفی ستری لوبولار هپاتوسیت ها و واکنش شدن سیتوپلاسم و foci ائوزوفیلی و هایپرپلازی سلول های فولیکولی غده تیروئید می گردد.^{۲۴} به نظر می رسد که داروی پرمیدون از طریق ایجاد هپاتوسلولار نئوپلازما و آسیب به هپاتوسیتها و ایجاد هایپرتروفی ستری لوبولار منجر به کاهش آلومین و پروتئین تام سرم و افزایش بیلی روبین سرم می گردد که از علائم آسیب کبدی می باشند. علاوه بر این داروی پرمیدون از طریق کاهش هورمون تیروکسین منجر به کاهش سنتز پروتئینها از جمله آلومین می گردد.

References

- Velísková J, Claudio OI, Galanopoulou AS, Lado FA, Ravizza T, Velisek L, et al. Seizures in the developing brain. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8:6-12.
- Urbanska EM, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski WA. Excitatory amino acids in epilepsy. *Restor Neurol Neurosci*. 1998;13(1-2):25-39.
- Herzog AG. Reproductive endocrine consideration and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl6): 34-7.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986; 43(4): 347-50.
- Connop BP, Boegman RJ, Beninger RJ, Jhamandas K. Malonate-induced degeneration of basal forebrain cholinergic neurons: attenuation by lamotrigine, MK-801, and 7-nitroindazole. *J Neurochem*. 1997; 68 (3) :1191-9.
- Jahangiri B, Monajemi A, NaderiFar M, Basic and Clinical Pharmacology . Tehran: Tabib Publishing ,2001 .[In Persian]
- Lopez-Gomez, M; J. Ramirez-Bermudez; C. Campillo; A. L. Sosa; M. Espinola; I. Ruiz. "Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy". *Epilepsy & Behavior* 2005; 6 (3): 413-6.
- Krugel U, Staub I, Beckmann H, Shaefer M. Primidone inhibits TRPM3 and attenuates thermal nociception in vivo. *Pain* 2017;158(5):856-867.
- Arora E, Singh H, Gupta YK. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, prevention strategies. *J Family Med Prim Care* 2016;5(2):248-253.
- Demchenko IT, Zhilyaev SY, Moskvin AN, Krivchenko AI, Piantadosi CA, Allen BW. Antiepileptic drugs prevent seizures in hyperbaric oxygen: A novel model of epileptiform activity. *Brain Res*. 2017;1657:347-354.
- Miziak B, Blaszczyk B, Chroscinska-Krawczyk M, Daniłkiewicz G, Jagiello-Wojtowicz E, Czuczwar SJ. The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(7):935-46.
- Bentue-Ferrer D, Verdier MC, Tribut O. Therapeutic drug monitoring of primidone and phenobarbital . *Therapie*. 2012;67(4):381-90.
- Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. *Przegl Lek*. 2008; 65(11) :795-8.
- Pizzi WJ, Alexander TD, Loftus JT. Developmental and behavioral effects of prenatal primidone exposure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;55(4):481-7.
- Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schonherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1751-9.
- Katano H, Fukushima T, Karasawa K, Sugiyama N, Ohkura A, Kamiya K. Primidone-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with cerebral astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2002;9(1):79-81.
- Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum T3 and blood folic acid during monotherapy with primidone or phenobarbital . *Acta Neurol Scand* . 1998 ;67:235-241 .

18. Mostafavi Pour Z, Zal F, Monabati and Vessal M. Protective effects of a combination of quercetin and vitamin E against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Hepathol Res.* 2008;38(4):385-92.
19. Atef M. Al-Attar. Attenuating effect of Ginkgo biloba Leaves extract on liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:761450.
20. Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H, Keihanidoost Z. Urodexychoic acid can improve liver transaminase quantities in children with anticonvulsant drugs hepatotoxicity: apilot study. *Acta Med Iran.* 2015; 53(6):351-5.
21. Cleland PG. Risk-benefit assessment of anticonvulsants in women of child-bearing potential. *Dug Saf.* 1991;6(1):70-81.
22. Huang DZ, Lin CL, Li YW, Lin YN, Lee YR, Wang CN, et al. Association between antiepileptic drugs and hepatocellular carcinoma in patients with epilepsy: a population-based case-control study. *Brain BEHAV.* 2016;6(11):e00554.
23. Poffenbarger EM, Hardy RM. Hepatic cirrhosis associated with long-term primidone therapy in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;86(9):978-80.
24. National Toxicology Program. NTP Toxicology and carcinogenesis studies of primidone (CAS No.125-33-7) in F344/N rats ad B6C3F1 mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2000;476:1-290.

Roghiyeh Banagar¹, Mehrdad Shariati¹, Davood Moghadamnia^{2*}

¹ Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

² Young Researchers and Elite Club, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Effect of Primidone on Liver-Related Biochemical Factors in Adult Male Rats

Received: 14 Nov. 2017 ; Accepted: 23 Dec. 2018

Abstract

Background: Primidone is effective in the treatment of epilepsy. In this research, effect of primidone on liver-related biochemical factors in adult male rats was studied.

Material and Methods: For this purpose, 40 adult male wistar rats, weighing approximately 180-200 g were divided into 5 groups of 8 animals. Groups: control group, Sham group and treatment at doses of 20, 40 and 60 mg/kg, orally for 42 days (every other day) respectively. At the end of the experiment, liver weight were measured in all groups and then the blood sample was taken from heart and serum levels of albumin, total protein and total bilirubin were measured. The results were analyzed using ANOVA and tukey test statistical analysis.

Results: the results show that liver weight in experimental groups had not a significant difference compared to control group. Serum level albumin and total protein in experimental groups had a significant decrease compared to control group. Serum level total bilirubin in experimental groups had a significant increase compared to control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Primidone decrease serum levels of albumin and total protein and increase serum level of total bilirubin.

Keywords: Primidone, Albumin, Total protein, Total bilirubin, Adult Male Rat

***Corresponding Author:**
Young Researchers and Elite Club, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Tel: 0917-3874503
E-mail: davood.moghadamnia@gmail.com