الدور الوقائي لـ L-Carnitine في التقليل من التأثيرات الجانبية لعقار Doxorubicin من خلال بعض المعايير الكيموحيوية

موفق مطلك زيدان العيساوي[1] ، زيد محمد مبارك المهداوي[1] ، صالح محمد رحيم العبيدي[2]

[1] قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2] قسم علوم الحياة ، كليـة التربية ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تضمنت هذه الدراسة اختبارا لدور مركب L-Carnitine في اختزال التأثيرات الجانبية التي أحدثها العقار المضاد للسرطان Doxorubicin وذلك من خلال حقن عدد من الأرانب ,وبواقع جرعتين لهذا العقار وتم تقسيم الحيوانات إلى أربعة مجاميع ، المجموعة الأولى غذيت على عليقه طبيعية ولم يتم معاملتها بأي مادة ، المجموعة الثانية غذيت هذه الحيوانات على نفس العليقه الطبيعية وتم حقنها بمقدار (10mg/kg)من العقار المذكور أسبوعيا (كل سبعة ايام) ، إما المجموعة الثالثة فشملت مجموعة حيوانات غذيت على نفس العليقه وحقنت بمقدار (15 mg/kg) من العقار واستمرت أسبوعيا ، أما المجموعة الرابعة فقد شملت عدد من الحيوانات غذيت على عليقه طبيعية وحقنت بمقدار (15mg/kg) من العقار وتم معاملتها بمركب L-Carnitine بمقدار (200 mg/kg) مرتين يوميا واستمرت التجربة لمدة شهر .

وقد أظهرت النتائج تأثيرا واضحا لمركب الكارنتين في اختزال التأثير الجانبي لعقار DOX في المجموعة الرابعة في فعالية انزيم(ALP) alkaline phosphatase حيث سجلت النتائج بالنسبة للمجاميع الأربعة على التوالي (0.93 ± 26.76 ، 1.67 ± 27.20 ، 0.60 ± 43.80 ، 1.55 ± 26.180) ، أما بالنسبة لفعاليه أنزيم (AST) **Aspartate Aminotransferase** فقد أظهرت النتائج في المجاميع الأربعة المذكورة أعلاه انخفاضا معنويا$P<0.05$ كما يلي (1.20 ± 11.40 ، 1.80 ± 13.40 ، 2.24 ± 16.20، 0.70 ±7.00) إما فعالية إنزيم (ALT) **Alanin Aminotransferase** فكانت للمجاميع الأربعة كالتالي (0.70 ± 11.00 ، 1.00 ± 15.00 ،0.37 ± 16.80 ،0.86 ± 7.80) لقد اظهر مركب الكارنتين دورا مهما كمادة مضادة للأكسدة antioxidantحيث اختزل التأثير المؤكسد لعقار الـ DOX (المسبب للجذور الحرة) من خلال زيادة تركيز الكلوتاثيون**Glutathione** وتخفيض تركيز المالون داي الدهايد وكـانت النتائج لتركيز الكلوتاثيون في الاولى والثانية واستثناء الثالثة مقارنة بالسيطرة كالتـالي (0.84 ±9.71 ، 0.40 ± 5.58 ، 0.32 ± 3.56 ، 0.93 ± 9.92) بينما أظهرت نتائج تركيز **Malondialdehyde**(MDA) في المجاميع الأربعة انخفاضا (0.10 ± 0.68 ، 0.21 ± 1. 56، 0.23 ± 2.51 ،0.10 ± 0.55) مما يثبت إن مركب الكارنتين له دورا وقائيا ضد التأثيرات الجانبية المتسببة من عقار الـDOX وبنفس الوقت يعد مادة قوية مضادة للأكسدة .

المقدمة

يستخدم عقار . Doxorubicin بشكل واسع في المعالجة الكيميائية للسرطان وهو ينتمي الى فئة المضادات الحيوية الانثراسيكلين ضدية الاورام antibiotic anthracyclin ضمن العلاج الكيمياوي [1]. يستخدم هذا العقار في معالجة انواع مختلفة من السرطان منها الاورام اللمفاوية ورم النخاع التعدد Multiple myeloma وسرطان الرئة ، الثدي ،المبايض ، بطانة الرحم ، الكبد ، المرئ وقشرة الكظر [2,3] يعمل الـ Dox بأعاقة نمو الخلية السرطانية من خلال الاندماج في الحامض النووي مؤديا الى تثبيط تحولات حامض ريبونوكليك الذي يتحكم في تصنيع البروتينات النووية ،مما يؤدي الى موت الخلايا السرطانية،كذلك يثبط بناء RNA,DNA من خلال الدخول بين القواعد المزدوجة للشريطين ويمنع عملية التضاعف للحوامض النووية [4]التاثير الجانبي للعقار يعمل على تغير نفوذية الأغشية للسوائل والايونات او من جراء الضرر التأكسدي الذي يسببه [5,6] من خلال تكوين الجذور الحرة المهاجمة Free radical attack المتكونة من أيض العقار (الذي يحتوي على aquinine) وايض هذه المادة يؤدي الى تمرير الكترون واحد مختزل ليكون بدوره جذور حره مثل السوبر اوكسيد والهيدروكسيد أو بيروكسيد الهيدروجين التي تسبب تلفاً للحامض النووي وسمية للخلايا [7] كذلك تعمل الجذور الحرة الناتجة عن العقار سمية للقلب وزيادة كمية الكالسيوم واحداث خللا وظيفيا للمانيوكوندريا واختلال تنظيم الحديد Dysregulation of iron haemostasis [8] وبالرغم من الاستخدام الواسع لهذا العقار في المعالجة الكيميائية فأنه يؤدي الى نوعين من الاداء وهو علاج ضد الاورام السرطانية ومن جانب اخر له تأثير سمي لاعضاء الجسم وأغلب الدلائل تشير الى ان سمية الخلايا ناتج عن الجذور الحرة الناتجة من السلسلة التنفسية في المايتو كوندريا [9] تم اكتشاف L – Carnitine عام 1905 وهو مركب مشتق من الحامض الهايدروكسي الرباعي من قبل الباحثان Kimberg , Gulewtisch عند اكتشافهم له في الانسجة العضلية ، وفي عام 1927 تم التعرف على تركيب الكارنتين وهو L-B- hydroxyl-x-n-trimethylamino butyric acid [10]. يعد الكارنتين احد المكملات الغذائية ويصنع حيوياً من الاحماض الامينية المثيونين Methionine واللايسين [Lysin] 11. حيث لوحظ وجود اهمية لفيتامين C و Fe^{+2} كمساعدات انزيمية في البناء الحيوي للكارنتين [12] .والكارنتين مهم للخلايا الحية حيث يقوم بدور اساسي بنقل الاحماض الدهنية من Cytosol الى المايتوكوندريا و هو الطريق الرئيس لاكسدة بيتا B-oxidation للاحماض الدهنية من اجل انتاج الطاقة الايضية المتمثلة بالادينوسين

ثلاثي الفوسفيت [13] ATP . الكارنتين يوجد في البلازما وعند دخوله الى الخلايا يحتاج الى مستقبلات بروتينية خاصة تتموضع على الغشاء البلازمي تدعى Carnitine importers. وهذه تحفز بوساطة كلوريد الصوديوم ابو بوساطة هرمونات مختلفة مثل الانسولين ، الكلوكاكون ، النور ابنفرين وهرمونات الثايروبد والدوبامين والاندروجين [14] يصنع الكارنتين في الكبد والكلى ويخزن في العضلات الهيكلية والقلب والدماغ والنطف والطبقة الفرشاتية للامعاء الدقيقة وغيرها عن طريق مستقبلات خاصة بالكارنتين على هذه الاعضاء . [15]. تهدف هذه الدراسة الى معرفة دور L-carnitine في مواجهه وتقليل عدد من التاثيرات الجانبية لعقار الدكسوروبسين كمضاد للاكسدة .

المواد وطرائق العمل :

حيوانات التجربة :

اجريت الدراسة الحالية على (20) ذكر بالغ من الأرانب التي تم شراءها من الأسواق المحلية ، ناضجة جنسياً تراوحت اوزانها ما بين (1200–1800غم) . وأعمارها ما بين 8 أشهر إلى سنة. وضعت هذه الحيوانات في أقفاص أعدت لغرض الدراسة وقد روعي جانب العناية بنظافة الاقفاص وتعقيمها بين حين واخر مع تبديل نشارة الخشب كل اسبوع . وغذيت الارانب بالعليقة (35% حنطة 34% ذرة صفراء ،20% فول الصويا ، 10% بروتين حيواني ، 1% حليب مجفف يضاف اليها 50 غراما مواد حافظة وفيتامينات) وتحت ظروف مسيطر عليها من تهوية ودرجة حرارة (20 – 25 ْم) ودورة ضوئية طبيعية (الجنابي،2008) ، واعطيت الحيوانات الماء والعليقة بشكل مستمر طيلة فترة التجربة والبالغة اربعة اسابيع .

تصميم التجربة :

قسمت الحيوانات عشوائيا الى اربعة مجاميع كل مجموعة خمسة حيوانات وباوزان متقاربة كما هو مبين في ادناه :

المجموعة الاولى : مجموعة السيطرة اعطيت هذه المجموعة العليقة وماء الشرب الاعتيادي طيلة فترة التجربة وعدة سيطرة سليمة .

المجموعة الثانية : تم حقنها تحت الغشاء البريتوني بجرعة 10ملغم /كغم من عقار الدكسوروبسين اسبوعيا لمدة اربعة اسابيع .

المجموعة الثالثة : تم حقنها تحت الغشاء البريتوني بجرعة 15 ملغم /كغم من عقار الدكسوروبسين اسبوعيا لمدة اربعة اسابيع .

المجموعة الرابعة : تم اعطائها فمويا 200ملغم /كغم من المكمل العلاجي ل– كارنتين يوميا الى نهاية التجربة وتم حقنها بعقار DOX وبجرعة 15 ملغ / كغم اسبوعيا ولمدة اربعة اسابيع.

جمع عينات الدم

1– سحب الدم بطريقة طعنة القلب Heart Puncture بأستخدام محاقن طبية معقمة وبمقدار (10 مل)

بعد ما جوعت الحيوانات لمدة 24 ساعة بعد نهاية مدة التجربة .

2– حفظت العينات الباقية من الدم في انابيب معقمة بسعة (10مل) . ثم نبذت الانابيب مركزياً بسرعة (3000دورة / دقيقة) مدة (15دقيقة) لفصل المصل Serum وحفظ في المجمدة بدرجة (– 20م ْ) لحين اجراء الاختبار ات المطلوبة .

التحليلات الكيموحيوية للدم:–

تم تقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase (ALP) في مصل الدم ، أعتماداً على الطريقة اللونية الموضحة في عدة التحليل الجاهزة kit من شركة BioMerieux الفرنسية الصنع[16] . **كذلك تم تقدير فعالية انزيم ناقل امين الالنين Aminotransferase ALT Alanin** حيث تم استخدام الطريقة الإنزيمية باستخدام عدة التحليل الجاهزة (Kit) من شركة Biolaboالفرنسية ، حيث يعمل إنزيم ALT على المادة الأساس حامض الألنين وحامض ألفا كيتوكلوتاريك وتحويل الحامض الاميني الألنين إلى البايروفيت مباشرة والذي يتحول بسهولة إلى مركب مشتق من الهايدرازين ذو لون قهوائي محمر Reddish-Brown وذلك بإضافة الكاشف (4،2 ثنائي نترو فنيل هيدرازين) والذي تقاس شدة لونه عند طول موجي 505 نانوميتر[17] . **وتقدير فعالية انزيم الاسبارتيت امينوترانسفيريز AST(GOT) Aspartate Aminotransferase** تضمنت الطريقة استخدام عدة التحليل الجاهزة (Kit) من شركة Biolabo الفرنسية و تعتمد الطريقة على قدرة الإنزيم بالعمل على المادة الأساس حامض الاسبارتيك وحامض ألفا كيتوكلوتريت وتحويل الحامض الاميني الاسبارتيك إلى حامض ألفا كيتوني (البايروفيك) الذي يمكن تحويله إلى مركب مشتق ذي لون قهوائي محمر Reddish Brown بإضافة الكاشف (4،2 ثنائي نترو فنيل هيدرازين) ثم قيست شدة اللون التي تتناسب طردياً مع فعالية الإنزيم AST في مصل الدم كما ورد في[17]. **وتم تقدير تركيز المالونداياالديهايدMalondialdehyde (MDA)** في مصل الدم استخدمت طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتيورك) (TBA (Thiobarbituric acid المحورة المتبعة من قبل الباحثين Guidet & Shah [18]لقياس تركيز المالونداياالديهايد(MDA) الذي يمثل احد النواتج النهائية لعملية بيروكسيدة الدهن ، ويعد مستواه مؤشراً لهذه العملية ، إذ يعتمد القياس على التفاعل بين بيروكسيدات الدهن وخاصة المالونداياالديهايد مع TBA في وسط يعتمد على الدالة الحامضية الـ pH . وقدر كذلك تركيز مستوى **الكلوتاثايون Glutathione** في مصل الدم باستخدام طريقة كاشف Ellman .[19]

التحليل الاحصائي

تم تحليل النتائج إحصائيا باستخدام برنامج [SAS,2001] ووفق تحليل التباين باتجاه واحدOne- way analysis of variance واختبرت المتوسطات الحسابية للمعاملات باستخدام اختبار دانكن متعدد الحدودDuncun multiple range بمستوى معنوية

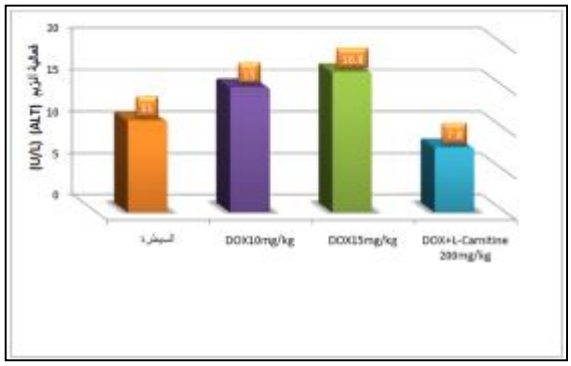
(P<0.05) لتحديد الاختلافات المعنوية (Significantly differences) الخاصة بين المجاميع [20] .

النتائج

تاثير الدكسوروبسين على وظائف الكبد

فعالية انزيم ناقل امين الالنين ALT

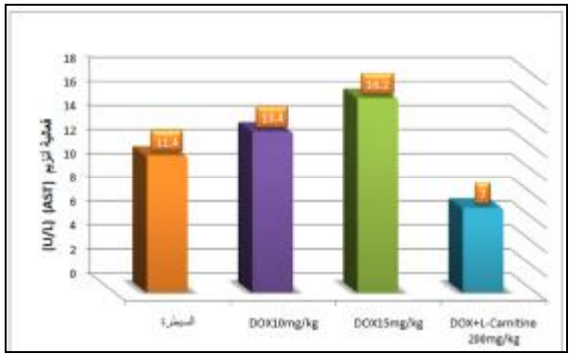
اظهرت النتائج المبينة في الشكل (1) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) في فعالية انزيم ناقل امين الالنين ALT في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin، ونلاحظ انخفاض معنوي لمستوى ALT في مجموعة الحيوانات الحقونة بجرع من عقار Doxrubicin والمعاملة بجرعة 200 mg/kg من المكمل L-carnitine .



شكل (1) تأثير المعاملة بـ L-carnitine(200 ملغم/كغم وزن الجسم) في فعالية أنزيم ناقل أمين الألنين (ALT) في ذكور الأرانب المعرضة لعقار Doxorubicin(10-15 ملغم/كغم وزن الجسم)

فعالية انزيم ناقل امين الالنين AST

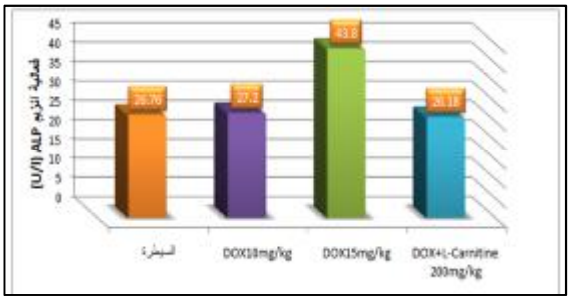
اظهرت النتائج المبينة في الشكل (2) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) في فعالية انزيم ناقل امين الاسبارتيت AST في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin، ونلاحظ انخفاض معنوي لمستوى AST في مجموعة الحيوانات الحقونة بجرع من عقار Doxrubicin والمعاملة بجرعة 200 mg/kg من المكمل L-carnitine .



شكل (2) تأثير المعاملة بـ L-carnitine(200 ملغم/كغم وزن الجسم) في فعالية أنزيم ناقل أمين الأسبارتيت (AST) في ذكور الأرانب المعرضة لعقار Doxorubicin(10-15 ملغم/كغم وزن الجسم)

فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP)

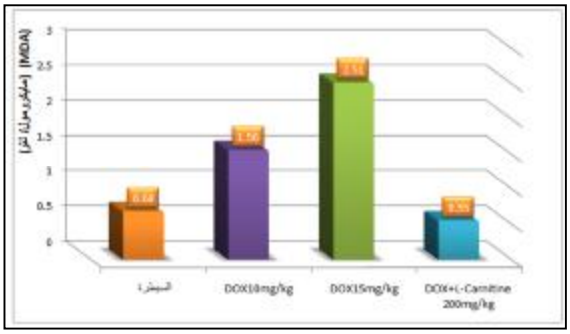
اظهرت النتائج المبينة في الشكل (3) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) في فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin، ونلاحظ انخفاض معنوي لمستوى ALP في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin والمعاملة بجرعة 200 mg/kg من المكمل L-carnitine يوميا .



شكل (3) تأثير المعاملة بـ L-carnitine(200 ملغم/كغم وزن الجسم) في فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في ذكور الأرانب المعرضة لعقار Doxorubicin(10-15 ملغم/كغم وزن الجسم)

تقدير تركيز المالونداياليديهايد Malondialdehyde (MDA)

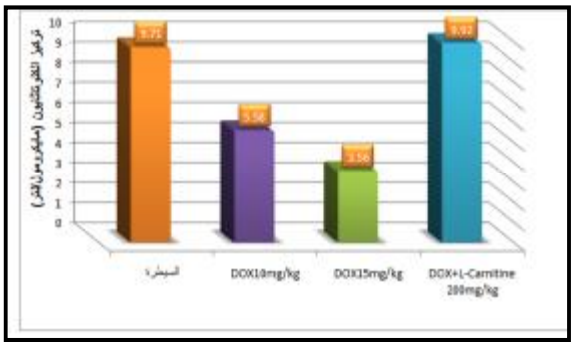
اظهرت النتائج المبينة في الشكل (4) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) في تركيز MDA في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin، وعند معاملة مجموعة الحيوانات الحقونة بجرعة العقار اعلاه اسبوعيا بجرع 200 mg/kg من المكمل L-carnitine يوميا اظهر انخفاض معنوي بتركيز MDA في مصل دم الحيوانات في نهاية التجربة .



شكل (4) تأثير المعاملة بـ L-carnitine(200 ملغم/كغم وزن الجسم) في تركيز المالونداياليديهايد في مصل ذكور الأرانب المعرضة لعقار Doxorubicin(10-15 ملغم/كغم وزن الجسم)

تقدير تركيز مستوى الكلوتاثايون Glutathione (GSH)

اظهرت النتائج المبينة في الشكل (5) وجود انخفاض معنوي عند مستوى ($p<0.05$) في تركيز الكلوتاثايون في مجموعة الحيوانات المحقونة بجرعة 15mg/kg من عقار Doxrubicin، وعند معاملة مجموعة الحيوانات الحقونة بجرعة العقار اعلاه اسبوعيا بجرع 200 mg/kg من المكمل L-carnitine يوميا اظهر ارتفاع معنوي بتركيز الكلوتاثايون في مصل دم الحيوانات .



شكل (5) تأثير المعاملة بـ L-carnitine(200 ملغم/كغم وزن الجسم) في تركيز الكلوتاثايون في ذكور الأرانب المعرضة لعقار Doxorubicin(-15 10ملغم/كغم وزن الجسم)

المناقشة

تاثير الدكسوروبسين على وظائف الكبد

الدكسوروبسين عقار مضاد للسرطان ذو نطاق واسع لكن سميته تحد من استخدامه الطبي فيسبب اضطراب في الايض الاساسي من خلال اظهار تأثيره السمي خصوصاً للكبد وانسجة القلب في الحيوانات ومن المعروف ان الـ Dox يعتبر من اكثر الانثراسايكلين السمية فيسبب فقدان في الوزن فلهذا السبب فأن الاجهاد التأكسدي عد هو من الاحداث الكبيرة المسؤول عنها سمية هذه الادوية .خلال هذه الدراسة تم استخدام جرعة مناسبة من Dox ولسبب عدم وجود تسجيل أي ظاهرة موت للحيوانات فالدراسة الحالية بحث فيما اذا الكارنتين الجاهز يمكن ان يثبط السمية الكبدية المحفزة بوجود جرع تراكمية من الـ Dox في الارانب .بالرغم من ان ايض الدكسوروبسين يحدث في الكبد فان السمية تكون نادرة بسبب السعة العالية لمضادات الاكسدة المتمثلة بانتاجه للكلوتاثيون الذي يحمي الكبد من اذى الجذور الحرة [21,22]، لكن الجرع التراكمية من عقار الدكسوروبسين تؤدي الى انتاج الجذور الحرة من خلال احتواءه على جزيئة quinine وهذه بدورها تدخل دورة اكسدة واختزال لتختزل الى semiquinone free radical وهذا الايض يحدث بجود جزيئة الاوكسجين والتفاعل يؤدي الى اعادة تكوين quinone و انتاج السوبر اوكسايد O_2^- الذي بدوره يدخل بسلسلة من التفاعلات التي تؤدي بالنهاية الى اذى للخلايا ، لذلك فان وجود الدكسوروبسين يعد مادة سامة حول الاوعية البابية الكبدية اضافة لسمية الاوكسجين المأخوذ والذي يدخل في ايض العقار ، لذلك يعد قياس تركيز فعالية كل من ALT و AST و ALP في المصل يعد مؤشرا لتلف الخلايا الكبدية وانخفاض وظائف الكبد ، لان مكان هذه الانزيمات هو خلايا الوريد البوابي الكبدي [23,24] تشير النتائج بان الجرع التراكمية لعقار الدكسوروبسين الى زيادة معنوية بمستوى الانزيمات الثلاثة اعلاه عند مستوى احتمالية ($p<0.05$) وكما بالاشكال (1-2-3)على التوالي .الزيادة في فعالية هذه الانزيمات في المصل ناتج عن الجرعات التراكمية لعقار الدكسوروبسين والذي يؤدي الى بيروكسدة دهون الاغشية البلازمية وبالتالي ارتشاح الانزيمات وزيادة فعاليتها في المصل, ALT اكثر خصوصية للكبد بينما AST يتموضع اضافة للكبد في القلب ،الدماغ، العضلات الهيكلية ويكون عمل هذا الانزيم اقل تخصصا في حالة اذى الكبد [24] كذلك بينت النتائج زيادة مستويات ALP في المصل جراء جرعات الدكسوروبسين وتعزى هذه الزيادة الى تلف خلايا الكبد كذلك انخفاض في وظيفة الكبد [25,26] . كذلك لوحظ انخفاض معنوي لفعالية هذه الانزيمات عند المعاملة بالكارنتين منع الزيادة في الانزيمات الكبدية خلال اعطاءه بشكل مترافق مع الجرع التراكمية لـ Dox تلك النتائج تقترح بأن الكارنتين يمتلك تأثيراً دفاعياً ضد التخريب الكبدي المحفز بالـ Dox تأثير هذا الدفاع ربما يعود الى الثبوتية في الاغشية للخلايا الكبدية بواسطة الكارنتين مع انخفاض في تسريب الانزيمات الكبدية [27] .

تاثير الدكسوروبسين على بيروكسدة الدهن MDA وتركيز الكلوتاثايون

بينت نتائج الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي في تركيز المالوندايالديهايد MDA في مجموعة الحيوانات العرضة لجرع من عقار الدكسوروبيسين كما في الشكل (4) مقارنة بمجموعة السيطرة. وهذه الفرضية دعمت من خلال تكون الجذور الحرة الناتجة عن سمية الدوكسروبسين [28] وهذه الزيادة تعزى الى جذور الهيدروكسيل hydroxyl radicle ($OH^{\bullet}$) وارتفاع مستوى MDA يعكس مدى تحلل الاحماض الدهنية غير المشبعة في الاغشية الخلوية خلال تفاعلات الجذور الحرة لتوليد هيدروبيروكسيدات الدهون التي تتحلل الى مركبات اصغر مثل الالكانات والالكينات والالديهايدات مثل المالوندايلدهايد والذي يعد ناتجا ثانويا لعملية بيروكسدة الدهن والذي يعكس حالات زيادة توليد الجذور الحرة والجهد التاكسدي [29] من الانزيمات التي تشترك في عملية تكوين بيروكسيدات الدهون وانتاجMDA (Xanthine oxidase , NADPH) [30,31]. ان تكوين جذور الاوكسجين الفائق مع NO ربما تكون Peroxynitrite المحفز بواسطة الـ Dox والذي يؤدي الى تلف الانسجة ويقود الى زيادة في مستويات MDAو NO وهذا يتوافق مع [32,33] ولم يتوافق مع Kalender وجماعته[34] وبينت النتائج حدوث انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثايون في مجموعة العقار مقارنة بمجموعة السيطرة شكل (5) وهذه النتيجة تتفق مع نتيجة [35] وقد يعزى سبب الانخفاض في تركيز الكلوتاثايون الناتج بسبب ان العقار يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وانخفاض في نسبة GSH–GSSG وكذلك انخفاض فعالية إنزيمي الكاتاليز و سوبراوكساید دسميوتيز وكذلك تأثير هذا العقار على الكبد حيث يسبب ضرر على الخلايا الكبدية مسبباً Hepatic damage مما يؤدي إلى زيادة الجذور الحرة وأصناف الأوكسجين الفعالة (ROS) وانخفاض في تركيز الكلوتاثايون في مصل الدم [36] . السوبراوكسيد دسميوتيز هو واحد من اكبر المضادات الاكسدة الانزيمية ذو اليات مضادة للاكسدة كبيرة ضد جذر السوبر اوكسيد والذي يمنع حدوث وتسمم الكبد المستحدث بواسطة الـ Dox [33] وان الكتليز والكوتاثيون بروكسيديز ينظمان الكبح لايون

الاوكسجين الفائق O_2 ويحوله الى بيروكسيد الهايدروجين ومن ثم الى ماء ويجهز دفاع ضد اصناف الاوكسجين الفعالة[37] وان الاختزال في فعالية تلك الانزيمات ربما يتسبب بواسطة زيادة انتاج الجذور الحرة خلال ايض الـ Dox [38,39]. وان التلف على المستوى الخلوي بوساطة المؤكسدات يخفض بوساطة الانزيمات المضادة للاكسدة GR,SOD,GSHP,GSP,CAT [40] أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان معاملة الحيوانات بالكارنتين أدى إلى ارتفاع معنوي في تركيز الكلوتاثايون وانخفاض MDA في مصل الدم مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة لجرع تراكمية من عقار الدكسوروبيسين شكل (4-5) على التوالي وتتفق هذه النتيجة مع نتيجة [41] بان العوامل المضادة للاكسدة مثل الكارنتين وجدت لتدافع ضد التخريب الكبدي المستحدث بـ Dox وتتفف مع [35] وجد بان الكارنتين ساعد كثيرا في تقليل الزيادة في MDA ورفع من تركيز GSH ضد السمية المستحدثة بـ Cisplatin وجدت لتمنع التأثير السمي المتسبب بالتسمم النفروني لوظائف الكلية الطبيعية حيث ان للاجهاد التأكسدي وبروكسدة الدهن دوراً كبيرا لهذه السمية . تناول الكارنتين بالتزامل مع الـDox يزيد بشكل معنوي الانزيم المضاد للاكسدة ويقلل من تأثير بيروكسدة الدهون[27] وان زيادة مستوى GSH يقود الى زيادة في نشاط $GSHP_x$ حيث ان المكون يعمل كعامل مساعد للاخير[37]. حيث وجد كل من [42,43] تشابه الكارنتين مع قانصات الجذور غير الانزيمية ونشاطه ضد بيروكسدة الدهون .

المصادر

1. **Sayed-Ahmed MM**, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS. Inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein and organic cation/carnitine transporter in doxorubicin cardiomyopathic rat model. Eur J Pharmacol 2010; 640:143-9.
2. **Booster DJ, Hortobagyi GN** (1992). Treatment of locally advanced breast cancer. Semin Oncol 19 ;278-285.
3. **Vandalen E ,Key T J and Bank E**,2001. Pathology and epidimology of breast cancer .Lancet Onco:pp.20-33.
4. **Armstrog and Morton** *et al* ,2004.lexicamp drug handbook [12th edition] ;pp.83- 95.
5. **Anke Kruger,Leszek** Wojnowski.Cardiotoxicity of Anthracyclines an Unsolved Problem.Dtsch Arzteblj. 2006;103 (37):A 2393-7.
6. **Sydney E,Salmon, MD,Alan** C Sartorelli.Cancer chemotherapy. In:Basic and clinical pharmacology.Bertram G. Katzung.8th Ed, McGraw-Hill.USA .2001,p923-958.
7. **Derek G .Waller,Andrew** G. Renwick, KeithHillier.Chemotherapy of malignancy .In:Medical pharmacology and therapeutics .1st Ed., Harcourt. Spain.2001,p535-549.
8. **Baguely, B. C.** (2001). A brief history of cancer chemotherapy In: Anticancer drug development,.Elsever Inc. Academic Press, London, UK.36; p. 1-11
9. **Gianni, L., Zweier,** J., Levy, A. et al. (1985). Characterization of the cycle of iron-mediated electron transfer from doxorubicin to molecular oxygen. Journal of Biological Chemistry, 259, 6056–606o.
10. **Broquist H P** (1994). Moderm Nutrition in Health and Disease .Lea and febiger 459-465.
11. **Steiber A, Kerner** J, Hoppel C (2004). "Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective". *Mol. Aspects Med.* 25 (5–6): 455–73.
12. **Otsula M, Matsuzawa** M,Ha TY ,Arakawa N,(1999) . *Contribution of a high dose of L-ascorbic acid to carnitine synthesis in guinea pigs fed high fat diets*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokoy) 45:163-171.
13. **Seim , WD, Muuml**ler M , Kiess H , oumster H L and Richter T (2002) . *Effect of oral-Carnitine supplementation on in vivo long chain fatty acid oxidation in healthy adults* Metabolism volume 51 , Issue 11 ,November 2002 ,pages 1389 – 1391 .
14. **Scholte HR (1996)** . In Seim H (ed) . Carnitine – Pathochemical Basics and Clinical Applications , Ponte Press , Bochum ,p:11-31 .
15. **Li B , Lloyd** ML ,Gudjonsson H (1992) . *the effect of enternal carnitine administration* . Am J Clin Nutr 55: 838 -845 .
16. **Belfield** , A. and Goldberg , D.M. (1971) Revised assay for serum phenyl phosphatase activity using 4- amino–antpyrine . Enzyme . 12 : 561-573.
17. **Tietz,N.** W. (1999). Textbook of clinical chemistry. 3rded. C.A.Burtis, E.R.Ashwood,W.B.Saunders. Pp: 819-861,1245-1250.
18. **Guidet,B. and shah**,S. V. (1989). *Am J. Physiol*; 257(26):440. cited by Muslih,R. K., Al-Nimer,M. S and Al-Zamely,O. Y. (2002) . The level of Malondialdehyde after activation with H_2O_2 and $CuSO_4$ and inhibition by deferoxamine and Molsidomine in the serum of patient with acute Myocardial infarction. *National journal of chemistry*; 5: 139-148.
19. **Al-Zamely.; Mizil**, Y. O. and Al-Nimer, M. S.(2001) : "Detection the level of peroxynitrite and related with antioxidants status in the serum of patients with acute myocardial infraction national. J. of Chemistry" ., (4) : 625-637.
20. **Duncan,D. B. (1955).** Multiple range and F-test . *Biomertic*;11: 42.
21. **Paul D. Kinga,** Michael C. Perryb. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *The 0ncologisf200\;6* 162-176.
22. **Meredith** MJ, Reed DJ. Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and

hepatotoxicity in rats. Arch MedRes 2007; 38:380-5

34. **Kalender Y, Yel M, K**alender S. Doxorubicin hepatotoxicityand hepatic free radical metabolism in rats. Theeffects of vitamin E and catechin. Toxicology 2005;209:39-45.
35. **El-Awady ES, Moustafa** YM, Abo-ElmattyDM, Radwan A. Cisplatin-induced cardiotoxicity:Mechanisms and cardioprotective strategies. Eur JPharmacol 2010.
36. **Casallo,B.S., Valero**,M.A., Sanchez,F.M., de Matias,S.L.,Blanco,G.J.J. and Martin,B.M.J. (2007). Methimazole and Propylthiouracil induced acute toxic hepatitis.Gastroenterol Hepatol.30(5): 268-70.
37. **Sayed-Ahmed MM**, Aleisa AM, Al-Rejaie SS,Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, et al.Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidantsignaling. Oxid Med Cell Longev 2010; 3:254-61.
38. **Danz ED, Skramsted** J, Henry N, Bennett JA, KellerRS. Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicitythrough mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway.Free Radic Biol Med 2009; 46:1589-97.
39. **Fisher-Wellman K, Bell HK,** Bloomer RJ. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms linked to exercise during cardiopulmonary and metabolic disorders.Oxid Med Cell Longev 2009; 2:43-51.
40. **Koc A, Duru M, Ciral**ik H, Akcan R, Sogut S.Protective agent, erdosteine, against cisplatin-inducedhepatic oxidant injury in rats. Mol Cell Biochem 2005;278:79-84.
41. **Yapar K, Kart A,** Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, *et al.* Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. Exp Toxicol Pathol 2007; 59:121-8.
42. **Augustyniak A, Skrzydlewska** E. The influence of L-carnitine suplementation on the antioxidative abilities of serum and the central nervous system of ethanolinduced rats. Metab Brain Dis 2010.
43. **Kolodziejczyk J, Saluk**-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. Nutrition 2010.
44. **الجنابي**، قاسم عزيز رزوقي (2008). دراسة تأثير المستخلص المائي لبذور العنب في الإجهاد التأكسدي المستحدث ببيروكسيد الهيدروجين في ذكور الجرذان. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة تكريت.

enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosurea (BCNU).J5/{? cA^wi *Pharmacol* 1983; J 2:1383-1388.

23. **Henderson BE, Preston**-Martin S, Edmondson HA,et al. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer* 1983;4$:437-440.
24. **Rej R. Aspartate aminotransferase** activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin Chem\97S;24:\97 \ -\ 979*.
25. **Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis** EK, PapaefthimiouM, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. J Mol Cell Cardiol 2007; 42:549-58.
26. **Cosan D, Basaran A**, Gunes HV, Degirmenci I, Aral E. The effect of doxorubicin on rats that received toxic and carcinogenic benzo(a)pyrene. Folia Histochem Cytobiol 2008; 46:367-72.
27. **Alshabanah OA, Hafez** MM, Al-Harbi MM, Hassan ZK, Al-Rejaie SS, Asiri YA, Sayed-Ahmed MM.*Doxorubicin toxicity can be ameliorated during antioxidant L-carnitine supplementation.* Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2010;3(6):428-33.
28. **Minotti G. (1990).** NADPH- and adriamycin-dependent microsomal release of iron and lipid peroxidation. Arch Biochem Biophys, , 277, 268–276.
29. **Losada, M. and Alio, l. (1997**) : " Malondialdehyde serum concentration in type I diabetic with and without retinopathy". Doc-Ophalmol., 93(3) : 223-229.
30. **Dukic,N.M.(2003**).Antioxidants in health and diseases. *Atherosclerosis*; 15(2): 423-477.
31. **Reddy P. Nagi , Reddy P**. Sudhakar and Rao M. Rajeswara,et al (2007). Studies on the effect of doxorubicin on MDA, NO2, NO3,Se-GSH peroxidase and SOD levels in albino rat tissues, African Journal of Biotechnology ; 6 ;20; 2303-2309,
32. **Injac R, Perse M, Cerne** M, Potocnik N, Radic N,Govedarica B, *et al.* Protective effects of fullerenolC60(OH)24 against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer.Biomaterials 2009; 30:1184-96.
33. **Yagmurca M, Bas** O, Mollaoglu H, Sahin O, Nacar A,Karaman O, *et al*. Protective effects of erdosteine ondoxorubicin-induced

The protective role of L-Carnitine in decrease the side effects of the Doxorubicin drug in some biochemical parameters.

[1] Mowafak M. Z , [1] Zaid M.M. AL-mahdawe, [2] Saleh M.R.

[1] Dept. of Biology, Science College, Tikrit University, Tikrit, Iraq.

[2] Dept. of Biology, Education College, Tikrit University, Tikrit, Iraq.

Abstract

This study included the test of L-Carnitine role in reduction the side effects which caused by doxorubicin(anti-cancer drug)when injection it in rabbits, the animals distributed to four groups ,(every group consist of five rabbits) 1st group (control) feeded normal diet only, 2nd group treated with (10 mg / kg) of Dox, 3rd group treated with (15 mg / kg) of, 4th group treated with (15mg/kg) of Dox and L- Carnitine (200 mg / kg) daily for 1month. The results showed that L- carnitine have a strong effect in reduction the side effect which produced by DOX injection,so the activity of **alkaline phosphatase** (ALP) had been decreased in the 4th group when compare with other groups ,as follow (26.76 ± 0.93, 27.20 ± 1.67, 43.80 ± 0.60, 26.180 ± 1.55 IU/L)

Respect to the activity of **Aspartate Aminotransferase(AST) ,**all animal roups showed significant decrease ($p \leq 0.05$) in that enzyme activity compare with the control (11.40 ± 1.20, 13.40 ± 1.80, 16.20 ± 2.24, 7.00 ±0.70 IU/L) Respect to **Alanin Aminotransferase Activity (ALT)** reveald an increased in the activity of that Enzyme ($p \leq 0.05$) in the 4th only compare with control (11.00 ± 0.70, 15.00 ± 1.00, 16.80 ± 0.37, 7.80 ± 0.8 IU/L)

So ,L-carnitine reveald a s antioxidant substance when reduced the effect of Dox (drug cause free radicals) by increasing **glutathione** concentration and **decrease malondialdehyde concentration(MDA)** in 4th group only compare with control as follow **(**9.71± 0.84, 5.58 ± 0.40, 3.56 ± 0.32 , 9.92 ± 0.93 µmol/L **)** for glutathione and (0.68 ± 0.10, 1.56 ± 0.21, 2.51 ± 0.23, 0.55 ± 0.10 µmol/L) for **alondialdehyde concentration** so that results emphasized L-carnitine was abest protective substane the side effects which induced by Dox drug .