

**Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
& Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy**



The Potential Protective Effects of L-Carnitine Against Methotrexate–Induced Liver and Kidney Damage in Male Albino Rats

A Thesis

Submitted to the Council of the College of Pharmacy/ University of Mosul as a Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in Pharmacy

By

**Ahmed Shuaib Karmoosh Ibrahim Al Hamadany
(B.Sc Pharmacy)**

Supervised By

**Assistant Professor Dr. Musab Mohammed Khalaf
(Ph.D. Pharmacology)**

2022 A. D

1444 A.H

abstract

background: Methotrexate (MTX) is an anti-metabolite drug that is extensively used in chemotherapy and as an immunosuppressant in the treatment of auto-immune illnesses, and is the most commonly recommended and prescribed conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) for the treatment of rheumatoid arthritis. Although, MTX has this broad clinical uses but unfortunately may cause many side effects such as hepatic, renal, and lung damage. L-carnitine (LC) is a potent antioxidant free radical scavenger and may protect tissues from oxidative damage exerted by methotrexate on these organs. This study aimed at evaluating the protective role of L-carnitine against methotrexate side effects on the liver and kidney and comparing this effect with the standard drug such as N-acetyl cysteine.

method: To do so, a total number of 48 male albino rats were divided into six groups (8 rats/each): Control group given normal saline only; methotrexate group given MTX 20 mg/kg/day; L-carnitine group given LC 500 mg/kg/day; L-carnitine with methotrexate group given LC 500 mg/kg/day +MTX 20 mg/kg/day; N-acetyl cysteine group given NAC 250 mg/kg/day and N-acetyl cysteine with methotrexate group given NAC 250 mg/kg/day +MTX 20 mg/kg/day. After completing the study (16 days), the serum is extracted from rats and the biochemical markers such as total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA) and pro-inflammatory markers as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were detected, in addition to assess renal function (urea and creatinine) with hepatic enzyme measurement such as AST & ALT alongside liver and kidney histological study.

results: The results of the present study showed that MTX administration significantly increased MDA, TNF- α , urea, creatinine, ALT, and AST but

significantly decreased TAC level. The addition of L-carnitine and NAC to the treatment caused a significant reduction in the MDA, TNF- α , urea, creatinine, ALT, and AST markers besides a significant increase in the serum levels of TAC and there are no significant differences between L-carnitine and NAC groups regarding the effect on these parameters. In addition, the protective effect of L-carnitine on the renal and hepatic tissues was confirmed by histopathological improvement.

Conclusion: The results of the current study suggested that L-carnitine might be employed as a protective supplement against liver and kidney damage induced by methotrexate because of its ability to reduce lipid peroxidation, improve antioxidant defense status, and have anti-inflammatory effects. These results are equivalent to NAC therapy which is a standard drug especially against drug-induced hepatotoxicity.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

التأثير الوقائي المحتمل لمادة الكارنتين ضد تلف الكبد والكلية التي يسببها عقار الميثوتريكسات في ذكور الجرذان البيضاء

رسالة مقدمة الى
مجلس كلية الصيدلة - جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل
احمد شعيب كرموش ابراهيم الحمداني
(بكالوريوس صيدلة)

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور مصعب محمد خلف
(دكتوراه ادوية)

الخلاصة

المقدمة: يعتبر الميثوتريكسات عقار مضاد للأيض يستخدم على نطاق واسع في العلاج الكيميائي وكمثبط للمناعة في علاج أمراض المناعة الذاتية وهو من أكثر الأدوية المضادة للروماتيزم الموصوفة والموصى بها شيوعًا لعلاج التهاب المفاصل الرثوي على الرغم من أن عقار الميثوتريكسات له استخدامات سريرية واسعة النطاق إلا أنه للأسف قد يسبب العديد من الآثار الجانبية مثل تلف الكبد والكلى والرئة وغيرها. كذلك تعتبر مادة الكارنتين كمضاد للأكسدة قوي كاسح للجذور الحرة وتحمي الأنسجة من الأضرار التأكسدية التي يسببها الميثوتريكسات على تلك الأنسجة. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الدور الوقائي لمادة الكارنتين ضد الآثار الجانبية للميثوتريكسات على الكبد والكلى في ذكور الجرذان البيضاء ومقارنة هذا التأثير مع دواء قياسي مثل ان اسيتايل سستين.

طريقة العمل: للقيام بذلك ، تم اخذ 48 من ذكور الجرذان البيضاء وقسمت إلى ست مجموعات (8 جرذان في كل مجموعة): أعطيت المجموعة الضابطة محلول ملحي عادي فقط ؛ مجموعة الميثوتريكسات تم اعطاها 20 الميثوتريكسات ملغم / كلغم / يوم ؛ مجموعة الكارنتين تعطى الكارنتين 500 ملغم / كلغم / يوم ؛ مجموعة الكارنتين مع الميثوتريكسات تعطى الكارنتين 500 ملغم / كلغم / يوم + الميثوتريكسات 20 ملغم / كلغم / يوم ؛ مجموعة ان اسيتايل سستين اعطيت ان اسيتايل سستين 250 ملغم / كلغم / يوم ومجموعة ان اسيتايل سستين مع مجموعة الميثوتريكسات اعطيت ان اسيتايل سستين 250 ملغم / كلغم / يوم + الميثوتريكسات 20 ملغم / كلغم / يوم. بعد الانتهاء من الدراسة (16 يومًا)، يتم استخلاص مصل الدم من الجرذان لقياس العلامات البيوكيميائية مثل السعة الكلية لمضادات الأكسدة، ومالونديالديهيد ، وعامل نخر الورم ألف). بالإضافة إلى تقييم وظائف الكلى (اليوريا والكرياتينين) مع قياس مستويات الإنزيمات الكبدية مثل ناقل أمين الأسبارتات وناقل امين الالانين جنبًا إلى جنب مع دراسة نسيج الكبد والكلى.

النتائج: أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن إعطاء عقار الميثوتريكسات زاد بشكل ملحوظ مالونديالديهيد وعامل نخر الورم الفا واليوريا والكرياتينين و ناقل أمين الأسبارتات وناقل أمين الألانين ولكن خفض بشكل ملحوظ مستوى السعة الكلية لمضادات الاكسدة. أدت إضافة الكارنتين وان اسيتايل سستين إلى العلاج إلى انخفاض كبير في علامات مالونديالديهيد وعامل نخر الورم الفا واليوريا والكرياتينين وناقل أمين الأسبارتات وناقل أمين الألانين بالإضافة إلى

زيادة كبيرة في مستويات السعة الكلية لمضادات الاكسدة ولا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الكارنتين وان اسيتايل سستين فيما يتعلق بالتأثير على هذه العلامات البيوكيميائية. بالإضافة إلى ذلك، تم تأكيد التأثير الوقائي ل الكارنتين على أنسجة الكلى والكبد من خلال التحسن التشريحي المرضي.

الاستنتاج: أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى أنه يمكن استخدام الكارنتين كدواء للوقاية من تلف الكبد والكلى الناجم عن الميثوتريكسات بسبب قدرته على تقليل بيروكسيد الدهون، وتحسين حالة الدفاع المضادة للأكسدة، وله تأثيرات مضادة للالتهابات. بذلك يكون تأثير الكارنتين معادل لتأثير ان اسيتايل سستين وهو دواء قياسي خاصة ضد السمية الكبدية التي تسببها الادوية.