

**Republic of Iraq**  
**Ministry of Higher Education**  
**& Scientific Research**  
**University of Mosul**  
**College of Pharmacy / Department**  
**Of Pharmacology and Toxicology**



# **Detection of a Potential Renoprotective Effect of Beta Carotene against Amikacin-Induced Nephrotoxicity in White Male Albino Rats**

**A Thesis**

**Submitted to the College Council**

**College of Pharmacy / University of Mosul**

**as A Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in  
Pharmacy**

**By**

**Muthanna Taha Khalaf**

**Supervised By**

**Assist. Prof. Dr. Zeina A. Althanoon**

---

**2022/09 A.D**

**1444/02 A.**

## Abstract

Nephrotoxicity is the term for the fast deterioration in renal function that may be caused by oxidative stress (OS) due to certain conditions or some drugs. Amikacin (AMK) is an antibiotic belonging to the aminoglycosides (AMGs) group, often used to treat gram-negative bacteria. Beta carotene (BC) is a terpenoid compound of the carotenoids (CARs) family and it is responsible for the pigments of many fruits and vegetables. It is used as an antioxidant substance.

This study aims to induce the nephrotoxic effect of AMK on kidneys and to evaluate the protective effect of BC in decreasing the nephrotoxicity induced by AMK using two methods of giving BC and making a comparison between them. This is done by investigating renal function tests including serum urea and creatinine levels, and oxidative stress parameters including malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (T-AOC), and glutathione (GSH), as well as the histopathological picture of the rat kidney.

The study design is an experimental study that was done in the animal house that belongs to the College of Veterinary Medicine at the University of Mosul and lasted 23 days from November 13th, 2021, to December 5th, 2021. In this study, thirty-five adult male albino rats were grouped into 5 groups and allocated randomly (7 rats in each group) weighing 200-300 g: **Control group:** A group that received distilled water orally throughout the duration of the experiment. **AMK Group:** A group received distilled water orally for 9 days followed by 150 mg/kg/day of AMK intraperitoneally for 14 days. **BC Group:** This group was given distilled water orally for 14 days followed by 100 mg/kg/day of BC orally for 9 days. **BC + AMK Group:** This group received

distilled water orally for 9 days followed by 150 mg/kg/day of AMK intraperitoneally and, at the same time, received 100 mg/kg/day of BC orally for 14 days. ***BC → (BC + AMK) Group***: This group received 100 mg/kg/day of BC orally for 9 days, followed by receiving 150 mg/kg/day of AMK intraperitoneally, and received 100 mg/kg/day of BC orally for 14 days.

The results of the current study showed that, in comparison to the negative control group, the AMK-treated rat group had significantly ( $p < 0.05$ ) higher serum levels of urea, creatinine, and MDA and significantly ( $p < 0.05$ ) decreased levels of serum T-AOC and GSH. Additionally, there was a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the serum urea, creatinine, and MDA and a significant increase ( $p < 0.05$ ) in the serum T-AOC and GSH in the group treated with BC and AMK together for 14 days compared to the AMK-treated group. Furthermore, the group that was pretreated with BC alone for 9 days followed by BC and AMK coadministration for 14 days showed a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the serum urea, creatinine, and MDA and a significant increase ( $p < 0.05$ ) in the serum T-AOC and GSH compared to the AMK-treated group. The histological analysis supported all of the above data, revealing that the AMK-treated group had renal tissue damage compared to the normal renal tissue architecture of the negative control group, whereas the group treated with BC and AMK in the two ways had tissue architecture near-normal compared to the AMK-treated group.

The current study concludes giving BC with AMK concurrently, or giving BC before and during AMK therapy, may help to protect against AMK's nephrotoxicity and the protected group with pretreatment with beta carotene induced a reversal of the histopathological nephrotoxic parameters.



جامعة الموصل

كلية الصيدلة

فرع الادوية والسّموم

# الكشف عن الحماية الكلوية المحتملة للبيتا كاروتين ضد السمية الكلوية المستحدثة للاميكاسين في ذكور الجرذان البيضاء

رسالة

مقدمة الى مجلس كلية الصيدلة

في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الصيدلة

تقدم بها

**مثنى طه خلف**

بإشراف

**الاستاذ المساعد الدكتورة زينة عبد المنعم عبد المجيد**

09/2022 م

02 /1444 هـ

### الخلاصة

ان مصطلح السمية الكلوية يشير إلى التدهور السريع في وظائف الكلى الذي قد يكون بسبب الإجهاد التأكسدي بسبب بعض الحالات أو بعض الأدوية. تتضمن آليات التسبب في إحداث تغييرات في ديناميكا الدم داخل الكبيبات ، والالتهابات ، والسمية الأنثوية الخلوية ، ومعدل الترشيح الكبيبي المنخفض. الاميكاسين هو مضاد حيوي ينتمي لمجموعة الأمينوغليكوسايد، وغالبًا ما يستخدم لعلاج البكتيريا سالبة الجرام ، والتي قد تسبب السمية الكلوية عند تناولها لفترة طويلة أو بجرعة عالية. ومن ثم ، يوصى باستخدامه فقط عندما تقاوم البكتيريا العلاجات الأخرى. بيتا كاروتين هو مركب تربينويدي من عائلة الكاروتينات وهو مسؤول عن أصباغ العديد من الفواكه والخضروات. يتم استخدامه كمادة مضادة للأكسدة.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الكلوي السمي للاميكاسين وكذلك تقييم التأثير الوقائي للبيتا كاروتين في تقليل هذه السمية الكلوية عن طريق إعطاء البيتا كاروتين بطريقتين مختلفتين وإجراء المقارنة بينهما. يتم ذلك عن طريق فحص اختبارات وظائف الكلى بما في ذلك اليوريا والكرياتينين في الدم ، ومعايير الإجهاد التأكسدي بما في ذلك المألون داي الدهايد، والقدرة الكلية المضادة للأكسدة، والجلوتاثيون، وكذلك فحص الصورة النسيجية المرضية لكلية الفئران.

تصميم الدراسة هي دراسة تجريبية أجريت في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري بجامعة الموصل وأستغرقت 23 يومًا من 13 تشرين الثاني (نوفمبر) 2021 إلى 5 كانون الأول (سبتمبر) 2021. في هذه الدراسة، تم تجميع خمسة وثلاثين من ذكور الجرذان البيضاء البالغة في 5 مجموعات وتوزيعها عشوائيًا (7 جرذ في كل مجموعة) بوزن 200-300 جرام:

- ✓ المجموعة الضابطة: المجموعة التي تلقت الماء المقطر عن طريق الفم طوال مدة التجربة.
- ✓ مجموعة الاميكاسين : تلقت المجموعة 150 مجم / كجم / يوم من الاميكاسين داخل الصفاق لمدة 14 يومًا.
- ✓ مجموعة البيتاكاروتين : أعطيت هذه المجموعة 100 مغ / كجم / يوم من البيتا كاروتين شفويا لمدة 9 أيام.
- ✓ مجموعة البيتاكاروتين و الاميكاسين : تلقت هذه المجموعة 150 مجم / كجم / يوم من الاميكاسين داخل الصفاق ، وفي الوقت نفسه ، تلقت 100 مجم / كجم / يوم من البيتا كاروتين عن طريق الفم لمدة 14 يومًا.
- ✓ مجموعة (البيتاكاروتين و الاميكاسين) → البيتاكاروتين : تلقت هذه المجموعة 100 مجم / كجم / يوم من البيتا كاروتين عن طريق الفم لمدة 9 أيام ، تليها تلقي 150 مجم / كجم / يوم من الاميكاسين داخل الصفاق ، وتلقيت 100 مجم / كجم / يوم من البيتا كاروتين عن طريق الفم لمدة 14 يومًا.

تم وزن جميع الحيوانات في كل مجموعة في بداية التجربة وطوالها وفي نهايتها. أيضًا، كان النشاط البدني وتغيرات تناول الطعام كلها تحت السيطرة. في نهاية التجربة تم قتل الحيوانات بطريقة القتل الرحيم وذبحها. وأخذت عينات الدم ، وتم قياس الفحوصات المخبرية على عينات الدم هذه، والتي تضمنت اختبارات وظائف الكلى بما في ذلك اليوريا والكرياتينين في الدم ، بالإضافة إلى علامات الإجهاد التأكسدي بما في ذلك

## الخلاصة

المالون داي الديهايد و والقدرة الكلية المضادة للأكسدة و الجلوتاثيون. كما تم أخذ أقسام من أنسجة الكلى لجميع الفئران للفحص النسيجي باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والايوسين. خلال الثلاثة وعشرين يوماً من التجربة ، كانت هناك زيادة تدريجية طفيفة في الوزن استلزمت زيادة جرعة البيتا كاروتين و الاميكاسين بما يتناسب مع هذه الزيادة.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أنه بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية ، كان لدى مجموعة الفئران المعالجة بالاميكاسين مستويات مصلى أعلى من اليوريا والكرياتينين و المالون داي الديهايد بشكل ملحوظ ( $P < 0.05$ ) ، وانخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في مستويات مصلى والقدرة الكلية المضادة للأكسدة و الجلوتاثيون. بالإضافة إلى ذلك، كان هناك انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في مصلى اليوريا والكرياتينين المالون داي الديهايد ، وزيادة معنوية ( $p < 0.05$ ) في مصلى والقدرة الكلية المضادة للأكسدة و الجلوتاثيون في المجموعة المعالجة بـ البيتا كاروتين و الاميكاسين معاً لمدة 14 أيام مقارنة بالمجموعة المعالجة بالاميكاسين. علاوة على ذلك، أظهرت مجموعة الحماية المسبقة بالبيتا كاروتين ولمدة 9 أيام متبوعة بالتناول المتزامن البيتا كاروتين و الاميكاسين لمدة 14 يوماً انخفاضاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) في اليوريا والكرياتينين و المالون داي الديهايد في الدم، وزيادة معنوية ( $p < 0.05$ ) في مصلى والقدرة الكلية المضادة للأكسدة و الجلوتاثيون مقارنة بالمجموعة المعالجة بالاميكاسين. تم دعم جميع البيانات المذكورة أعلاه من خلال التحليل النسيجي، والذي كشف أن المجموعة المعالجة بالاميكاسين لديها تلف في الأنسجة الكلوية مقارنة بهندسة الأنسجة الكلوية الطبيعية لمجموعة التحكم السلبية، في حين أن المجموعة التي عولجت بـ البيتا كاروتين و الاميكاسين بالطريقتين كانت بنية الأنسجة شبه طبيعية مقارنة بالمجموعة المعالجة بالاميكاسين وحده.

تشير الدراسة الحالية إلى أن الجرعات العالية والاستخدام طويل الأمد للاميكاسين قد يسبب السمية الكلوية ، وإعطاء البيتا كاروتين مع الاميكاسين ، أو إعطاء البيتا كاروتين قبل وأثناء علاج الاميكاسين ، قد يساعد في تقليل هذه السمية الكلوية.