University of Mosul

College of Dentistry

The Pharmacological Influence of Coenzyme Q10 on Cytarabine Adverse Effects with Biochemical and Histological Relevance in Mice

A Thesis Submitted by

Ghasaq Ahmed Dawood

B.Sc.Pharmacy

To

The Council of Dentistry College / Mosul University
as a Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Master of Science
In
Pharmacology/ Dental Pharmacology

Supervised by

Prof. **Asst. Prof.**

Dr.Ghada Abd-Alrahman Taqa **Dr.ManarAlnema**

2020AD **1442 AH**

ABSTRACT

Background: Malignant neoplasms are considered as a serious worldwide health problem that is anticipated to develop rapidly in the next few years. Cytarabine (Ara-C) is one of chemotherapeutic drugs, mainly used in the treatment of acute myeloid leukemia. One of the major problems is its severe adverse effects, which can harm normal tissues and organs so it is necessary to discover effective approaches to reduce its toxic effects like using antioxidant agents such as Coenzyme-Q10 (CoQ10).

Aims of the study: to investigate the effect of CoQ10 against cytarabine side effect on liver, kidney and buccal mucosa in mice by biochemical and histological studies.

Materials and Methods: forty-eight (48) male albino mice were randomly assigned to six (6) experimental groups, eight (8) animals/ group and giving the following for period of 15 day. Group A: served as control group and was given olive oil orally and distilled water by intraperitonial injection. Group B: was given olive oil orally and intraperitoneal injection of Cytarabine (100mg/kg/day) for five consecutive days from 11^{th}-15^{th} day of experiment, Group C: was given CoQ10 in dose (100mg /kg/day) orally and distilled water by intraperitonial injection, Group D: was given CoQ10 in dose (200mg /kg/day) orally and distilled water by intraperitonial injection, Group E: was given oral dose of CoQ10 at (100mg /kg/day) for 15 days with intraperitoneal injection of Cytarabine (100mg/kg/day) from 11^{th}-15^{th} day of experiment and Group F: was given oral dose of CoQ10 at (200mg /kg/day) for 15 days with intraperitoneal injection of Cytarabine (100mg/kg/day) from 11^{th}-15^{th} day of experiment. At the end of experiment, blood samples collection for biochemical analysis and then

the mice were sacrificed and the organs including (liver and kidney) in addition to buccal mucosa were collected for histological examination.

Results: One way ANOVA with post-hoc Duncan's test were used for statistical analysis between groups. The biochemical result of this study in cytarabine group showed significant elevation of serum Alkaline Phosphatase (ALP) (76±3.91), Aspartate Transaminase (AST) (112.25±16.83) and Alanine Transaminase (ALT) (62.50±21.01) in compararison with control group (51.25±2.98),(21±16.85),(6.75±4.19) respectively. Treatment with CoQ10 at (200mg /kg) and Cytarabine led to reduction in the serum levels of ALP (52±7.25), AST (6.50±5.74) and ALT (4.75± 0.50) in comparison with Cytarabine group whereas the group treated with CoQ10 at (100mg/kg) and Cytarabine also led to similar reduction in addition to reduction in serum urea level in (6.92±1.25) when compared with cytarabine group (9.30±1.52). Histological result of liver, kidney and buccal mucosa showed toxic damage to structural characteristics in cytrabine group, adminstration of CoQ10 with cytarabine reduced this toxic damage.

Conclusions: Cytarabine at dose (100mg/kg) caused direct toxicity to liver, kidneys and buccal mucosa in mice, previous administration of CoQ10 at dose (100mg/kg) before cytarabine showed significant improvement in biochemical and histological features of liver, kidneys and buccal mucosa in mice. However, increasing the dose of CoQ10 to (200mg/kg) showed no more hepatoprotective. This is probably due to prooxidant effect of CoQ10 manifested at the high dose even when used alone. While CoQ10 (200mg/kg) produces more protective effect against cytarabine toxicity in kidneys and buccal mucosa.

جامعة الموصل

كلية طب الأسنان

التأثيرات الدوائية لمساعد الأنزيم Q10 على التأثيرات الضارة للسيتارابين مع ارتباطاتها الكيموحيوية والنسيجية في الفئران

رسالة تقدمت بها

غسق أحمد داؤد

بكالوريوس علوم صيدلانية

إلى

مجلس كلية طب الأسنان- جامعة الموصل

كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في أختصاص

علم الأدوية / أدوية الفم والاسنان

بإشراف

الأستاذ	الأستاذ المساعد
د.غادة عبد الرحمن طاقة	**د.منار النعمة**

١٤٤٢هـ **٢٠٢٠م**

الخلاصة

تعتبر الاورام الخبيثة من المشاكل الصحية الخطيرة في جميع أنحاء العالم ومن المتوقع أن تزداد خطورة في السنوات القليلة المقبلة. يعد السيتارابين هو احد الادوية المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان حيث يستخدم بشكل رئيسي في علاج سرطان الدم النخاعي الحاد. واحدة من مشاكله الرئيسية عند استخدامه هي الآثار الجانبية الشديدة ، التي يمكن أن تلحق الضرر بالأنسجة والأعضاء الطبيعية لذلك من الضروري اكتشاف طرق فعالة لتقليل هذه الآثار السامة المضرة كاستخدام المواد المضادة للأكسدة مثل مساعد الانزيمQ10.

الأهداف : دراسة تأثير مساعد الانزيم Q10 ضد التأثير الجانبي للسيتارابين على كل من الكبد والكلى وبطانة التجويف الفموي في الفئران من خلال الدراسات الكيموحياتية والنسيجية.

المواد وطرائق العمل: تم اختيار ثمانية وأربعون (٤٨) من ذكور الفئران المختبرية البيضاء حيث قسمت عشوائياً الى ستة مجاميع تجريبية ، بواقع ٨ حيوانات لكل مجموعة حيث تم اعطاء المجاميع لمدة ١٥ يوما وكمايلي: المجموعة A: هي المجموعة الضابطة حيث تم إعطاؤها زيت الزيتون عن طريق الفم والماء المقطر عن طريق الحقن في الخلب.المجموعة B: أعطيت زيت الزيتون عن طريق الفم وتم حقن السيتارابين (١٠٠ مغ / كغم / يوم) في الخلب لمدة خمسة أيام متتالية من يوم ١١ إلى ١٥ من التجربة ، المجموعة C: أعطيت Q10 بجرعة (١٠٠ مجم / كغم / يوم) عن طريق الفم والماء المقطر عن طريق الحقن في الخلب ، المجموعة D: أعطيتQ10 بجرعة (٢٠٠ مجم / كجم / يوم) عن طريق الفم والماء المقطر عن طريق الحقن في الخلب المجموعة E: أعطيت عن طريق الفم Q10 (١٠٠ملغم / كغم / يوم) وايضا السيتارابين من يوم ١١ الى يوم١٥ من التجربة (١٠٠ مجم / كغم / يوم) حقنا في الخلب والمجموعة F: أعطيت عن طريق الفم Q10 بجرعة (٢٠٠ مجم / كغم / يوم) وايضا السيتارابين من يوم ١١ الى يوم ١٥من التجربة بجرعة (١٠٠ مجم / كجم / يوم) حقنا في الخلب. وفي نهاية التجربة ، تم جمع عينات الدم من محجر العين لغرض التحليل الكيموحيوي تحت التخدير ثم بعدها تم ذبح الفئران وأخذ الأعضاء (الكبد والكلى) بالإضافة إلى بطانة التجويف الفموي لغرض الفحص النسيجي.

النَتائِجِ: أظهرت التحليلات الاحصائية للنتائج الكيميائية الحيوية لهذه الدراسة في مجموعة السيتارابين ارتفاعًا ملحوظًا في انزيم الالكلاين فوسفاتيز(3.91±76) وانزيم اسبارتيت امينو ترانسفيريز(16.83±112.25)وأنزيم الالنين أمينو ترانسفيرايز(21.01±62.50) مقارنة بالمجموعة الضابطة (2.98 ±51.25) (16.85±21) (4.19±6.75) على التوالي. بينما أدى استخدام الكيو١٠ عند الجرعة (٢٠٠ملغم /كغم) مع للسيتارابين إلى النزول في مستويات أنزيم الالكلاين فوسفاتيز(7.25±52) وأنزيم اسبارتيت أمينوترانسفيريز(5.74±6.5) وأنزيم الالنين أمينوترانسفيريز(0.50±4.75) مقارنة مع مجموعة السيتارابين بينما المجموعة التي عولجت بالكيو١٠ بجرعة (١٠٠ ملغ / كغم) مع السيتارابين أظهرت نزولاً مماثلاً بالاضافة الى النزول في مستوى اليوريا في المصل (1.25 ± 6.92) مقارنة بمجموعة السيتارابين (1.52±9.30).وقد أظهرت نتائج الدراسة النسيجية للكبد والكلى وغشاء الخد تحطماً خلوياً في مجموعة السيتارابين، وان الاستخدام المسبق للكيو١٠ مع السيتارابين عمل على تقليل هذا الضرر.

الإستنتالجات: السيتارابين بجرعة (١٠٠ ملغ / كغم) سبب سمية مباشرة للكبد والكلى وغشاء الخد في الفئران ، وأن المعاملة بالكيو١٠ بجرعة (١٠٠ ملغ / كغم) قبل السيتارابين أنتج تحسنا كبيرا في التغيرات الكيميائية الحيوية والنسيجية للكبد والكلى وغشاء الخد في الفئران. ومع ذلك فإن زيادة جرعة الكيو١٠ إلى (٢٠٠ملغم /كغم) لم تظهر تأثيرا وقائيا اكبر بالنسبة للكبد. قد يكون هذا بسبب التأثير المؤكسد لكيو١٠ الذي يظهر في الجرعات العالية حتى عند استخدامه بمفرده. بينما انتجت زيادة جرعة الكيو١٠ (٢٠٠ ملغم /كغم) تأثيرًا وقائيًا أكبر في الكلى وغشاء الخد ضد الاثار الضارة للسيتارابين.