تأثير مضاد الاندروجين (الفلوتامايد) في بعض مستويات إنزيمات الكبد في ذكور الجرذان المهقاء[+]

EFFECT OF ANTIANDROGEN (FLUTAMIDE) ON LEVELS OF SOME LIVER ENZYMES IN ALBINO MALE RATS

حنان جاسم حمود[*]

المستخلص:

اجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير مضاد الاندروجين الفلوتامايد في قيم بعض انزيمات الكبد GOT, GPT, ALP في ذكور الجرذان البيض المعاملة قبل البلوغ-البلوغ بعمر ٣٠-٦٠ يوم. اظهرت النتائج ان قيم انزيمات الكبد GOT,GPT ارتفعت معنويا ($P<0.05$) في المجموعة الاولى المحقونة بالفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم مقارنةً بالمجموعة الثانية(السيطرة)، في حين لم تكن هنالك فروقاً معنوية ($P>0.05$) في قيمة انزيم ALP بين المجموعة الاولى والثانية. ولم تصل الفر وقات إلى المعنوية($P>0.05$) بين المجموعتين الثالثة والرابعة(التجريع والسيطرة) في قيم الانزيمات الثلاث.

عند مقارنة نتائج المجموعتين الاولى والثالثة (طريقتي الحقن والتجريع)،بينت النتائج ان هنالك زيادة معنوية ($P<0.05$) في قيم انزيمي GPT وGot في الذكور المحقونة مقارنةً بالذكور المجرعة، بينما لم تصل الى المعنوية ($P>0.01$) في قيمة انزيم ALP، ان سبب ذلك ربما يرجع الى ان الكبد هو العضو المسؤول عن تحطم اغلب انواع الادوية مما اثر على شكل ووظيفة خلايا الكبد.

Abstract

This study was performed to determine the effects of antiandrogen flutamide on values of some liver enzymes GOT,GPT,ALP of male rats during prepuberty- puberty at age 30-60 days.

The treatment of first group male with s.c. 10 mg/kg/day flutamide caused significant increase ($P<0.01$) in values of liver enzymes GPT, GOT compared with second (control) group. The values of ALP were not affected significantly ($P>0.05$) .The values of the three enzymes in the orally treated group(third) showed no significant differences ($P>0.05$)when compared with fourth group (control).

After treatment with flutamide(10 mg / kg/ day), results revealed significant increase($P<0.01$) in values of GPT and GOT of the first group (s.c.) in comparison with these of third group(oral) . ALP levels ,however, showed no significant differences($P>0.05$).

[+] تاريخ استلام البحث ٢٠٠٧/٣/٤ تاريخ قبول النشر ٢٠٠٧/١٠/٤

[*] مدرس مساعد / المعهد التقني - بابل

Changes in enzyme levels may be attributed to the fact that the liver being responsible for metabolism of most drugs influencing morphology and function of hepatic cells .

المقدمة

الفلوتامايد مضاد اندروجيني لاستيرويدي يثبط ارتباط اندروجينات الكظر الدائر بغلق المستقبلات الخاصة بها على انوية الخلايا المتسرطنة في غدة الموثه [١]، ويستعمل بشكل شائع في معالجة مرض سرطان الموثه (Prostate) المتقدم [٢] وكذلك في معالجة حب الشباب (Acne) اضافةً الى الشعرانية (Hiresutisum) عند النساء [٣].

يعمل الفلوتامايد عند تناوله كعلاج في استحثاث التهاب الكبد الفيروسي وتسمماً كبدياً [٤] وشوهدت مساحات متنخرة وكريات دم بيضاء وعدلة وخلايا لمفاوية، كما انه يؤدي الى فشل في عمل الكبد [٥]. ان تعاطي الفلوتامايد كعلاج ارتبط مع تغيرات في مستوى انزيمات الكبد حيث يؤدي الى تسمم الكبد [٦]، في حين بينت دراسات اخرى انه لا يسبب ذلك التسمم [٥]، ويتطور عندما تطول فترة العلاج و الاليه البايولوجية لذلك التسمم غير معروفة [٧].

من المعروف ان اغلب العلاجات الكيميائية لها تأثيرات سلبيه تؤدي الى تسمم بعض الاعضاء كما بينت بعض الدراسات التي اجريت على الاعضاء التناسلية ودراسات التسمم المزمن والمواد المسرطنه [٨].

المواد وطرائق العمل Material and Methods

اجريت هذه الدراسة في مختبرات كلية العلوم- جامعة بابل خلال المدة المحصورة من تموز – آب ٢٠٠٧ .

تضمنت الدراسة ٢٠ جرذاً ذكراً سويسرياً "امهقا" نوع (*Ruttus ruttus*) عوملت الجرذان قبل البلوغ حتى البلوغ أي بعمر ٣٠-٦٠ يوماً، وضعت الحيوانات في جميع مراحل التجربة تحت ظروف متشابهة من ناحية الاضاءة (١٢ ساعة اضاءة-١٢ ساعة ظلام) ودرجة حرارة (٢٢-٢٦)°م، قدمت العليقة والماء بصورة حرة *ad libitum*.

مضاد الاندروجين

تم الحصول على مضاد الاندروجين الفلوتامايد من الاسواق المحلية والمجهز من شركة Medochemic-limited LTD Ciprus بواقع ٢٥٠ ملغم للقرص الواحد.

اذيب العقار المستعمل في الكحول الاثيلي وتركت معرضة للهواء حتى الجفاف، بعد ذلك تم سحقه جيدا" ثم اضيف للمسحوق زيت الذرة النقي حسب التركيز المطلوب وحسب طريقة [٩].

المعاملات

عوملت ذكور الجرذان بالعقار لمدة ٣٠ يوماً من عمر ٣٠-٦٠ يوماً والتي تغطي كل تغييرات البلوغ في ذكور الجرذان [١٠]، قسمت الحيوانات عشوائياً الى اربعة مجاميع بواقع ٥ جرذان لكل مجموعة كما يأتي:-

١- المجموعة الاولى حقنت بالفلوتامايد تحت الجلد في الجهة الظهرية خلف الرقبة حسب طريقة Nakayama [11] بـــ ١٠ ملغم/كغم/يوم.
٢- المجموعة الثانية حقنت بزيت الذرة النقي فقط كمجموعة سيطرة للمجموعة الاولى
٣- المجموعة الثالثة جرعت بالفلوتامايد عن طريق الفم (Orally) بـــ١٠ ملغم/كغم/يوم.
٤- المجموعة الرابعة جرعت بزيت الذرة فقط عن طريق الفم كمجموعة سيطرة للمجموعة الثالثة.

عينة الدم

تم سحب الدم بعد ٢٤ ساعة من اخر جرعة من القلب مباشرةً بعد تخدير الحيوان بمادة الايثر ثنائي الاثيل (Diethyl ether) بوساطة محقنة نبيذة، تم اخذ ٥ مل من الدم ووضع في انبوبة زجاجيـــة نظيفـــة وجافة وترك لفترة من الزمن، ثم تم نبذه بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة ٢٥٠٠ دورة/دقيقـــة لمـــدة خمس دقائق، تم فصل المصل من المكونات الاخرى لاجراء الفحوصات الاتية :

لاجل تقدير قيم انزيمي الكبد GOT,GPT اعتمدت طريقة تقدير البايروفيت الاوكزالـــو-اســـتيت لتقدير فعالية الانزيمين الناقلين لمجموعة الامينGOT وGPT حـــسب طريقـــة Reitman و Frankel [١٢]. اما بالنسبة لتقدير فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP) تـــم اتبـــاع طريقة Kind وKing [13] التي تعتمد على تفاعل الفينول المتحرر بسبب تحلل المادة الاساس مع ٤-امينو انتي بايرين بوجود عامل مؤكسد قوي.

التحليل الاحصائي

تم تحليل النتائج المستحصل عليها باتباع اختبار T-Test (T-student) للمقارنة بين مجمـــوعتين [14].

النتائج والمناقشة Results and Discusion

بينت النتائج ان معاملة ذكور الجرذان بمادة الفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم لمدة ٣٠ يوماً اثرت فـــي فعالية ووظيفة الكبد، اذ ارتفعت قـــيم انزيمـــي الكبـــد GOT,GPT معنويـــاً ($P<0.05$) فـــي الـــذكور المحقونة(الاولى) مقارنةً مع مجموعة السيطرة(الثانية)، في حين لم تصل الفروقات الى المعنوية ($P>0.05$) في قيمة انزيم الفوسفاتيز القاعدي بين مجموعتي الحقن والسيطرة (جدول ١).

جدول (١)معدل قيم إنزيمات الكبد(GPT,GOT,ALP) لذكور الجرذان المعاملة قبل البلوغ-البلوغ والمحقونة تحت الجلد بالفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم.

انزيمات الكبد / المعاملات	GPT	GOT	ALP
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$
مجموعة الحقن	31.33±3.12	20.66±2.17	61.36±4.85
مجموعة السيطرة	11.25±0.83	10.16±0.31	64.53±5.92

مستوى المعنوية	*	*	N.S

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي* معنوي ($p<0.05$)، N.S غير معنوي

ان النتائج المتحصل عليها تتفق مع ما توصل اليه كلاً من [15] في دراسته على المرضى اللذين يتعاطون الفلوتامايد كعلاج، حيث ارتفعت قيم انزيمات الكبد لدى هؤلاء المرضى وكذلك تتفق مع[١٦] من زيادة مستوى انزيمات الكبد GOT و GPT في المرضى اللذين يتعاطون الفلوتامايد، في حين لم يجد هنالك فروقاً معنوية في مستوى انزيم ALP.اظهرت النتائج في جدول(٢) بان الفروقات لم تصل الى المعنوية($P>0.05$) بين المجموعة الثالثة المجرعة بالفلوتامايد ١٠ ملغم/ كغم / يوم مقارنة بالمجموعة الرابعة (السيطرة) في قيم انزيمات الكبد GOT,GPT,ALP.

جدول (٢)معدل قيم إنزيمات الكبد(GPT,GOT,ALP) لذكور الجرذان المعاملة قبل البلوغ–البلوغ المجرعة فمويا" بالفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم.

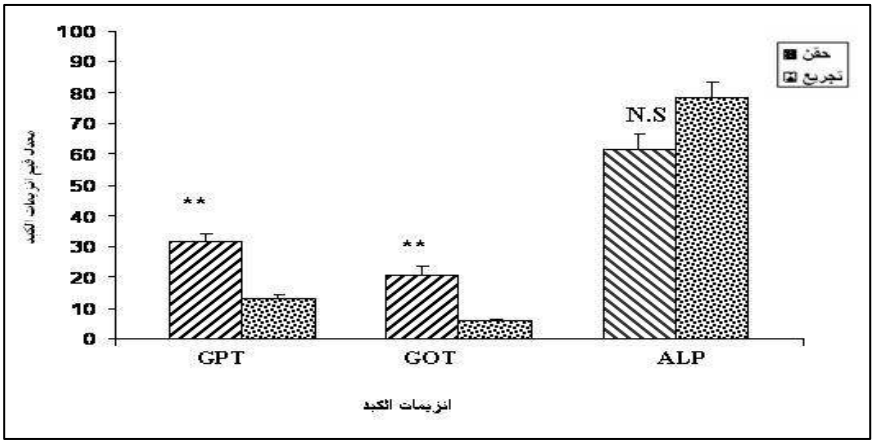
انزيمات الكبد / المعاملات	GPT	GOT	ALP
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$
مجموعة التجريع	١٣.33±١.١٥	6.66±0.25	78.7±5.82
مجموعة السيطرة	١٠.٨٧±٠.٧٦	9.27±0.44	59.73±3.62
مستوى المعنوية	N.S	N.S	N.S

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسيN.S غير معنوي

ان هذه النتائج تتفق مع[٨] في دراستهم على النساء من ذوات الدورة الشهرية غير المنتظمة اللائي يتعاطين الفلوتامايد لمدة ٣ و٦ اشهر، حيث لم تظهر أي فروقات معنوية في مستويات GOT و GPT و ALP، وكذلك تتفق مع نتائج[17] عند دراستها على الرجال اللذين يتعاطون مضاد الاندروجين خلات السايبريترون (Cyperteron acetate)، حيث لم تجد أي فروقاً معنوية في مستوى انزيمي GOT و GPT. لقد اعزي سبب ارتفاع مستوى انزيمات الكبد لا سيما GOT و GPT في مجموعة المعاملة مقارنةً بالسيطرة الى ان اصابة الكبد عند تناول الفلوتامايد كعلاج عن طريق الفم او الحقن ربما يحدث كاصابة ثانوية نتيجة استعمال الدواء، حيث من المعروف ان الكبد هو العضو الرئيس لايض اغلب انواع الادوية، وان اغلب الاصابات تؤدي الى تغيير في القيم الحيوية لبعض انزيمات الكبد او الى فشل كبدي حاد [٣]، او ربما يرجع السبب الى التداخل بالعمليات الايضية للخلايا الكبدية وتحطم خلايا الكبد من خلال التأثيرات السمية على تلك الخلايا، وقد تعود الى التفاعلات المناعية التي تقود الى التنخر في خلايا الكبد [15] .لقد ارجع [١٨] سبب التغيرات في قيم انزيمات الكبد في الجرذان المعاملة بالفلوتامايد الى التثبيط الحاصل في التنفس المايتوكونديري او الى الاستجابة المناعية التي حورت مباشرة في الجرذان نتيجة ايض الفلوتامايد.

اما عند المقارنة بين مجموعتي الحقن والتجريع (الاولى والثالثة)، تبين ان طريقة اعطاء المضاد كان له تأثيراً في قيم الانزيمات الكبدية، حيث ازدادت مستويات قيم انزيمي GOT و GPT معنوياً ($P<0.01$) في مجموعة الحقن مقارنةً بمجموعة التجريع عن طريق الفم (شكل–١)، في حين لم تصل الفروقات الى

المعنوية (P>0.05) في قيمة مستوى قيمة ALP بين مجموعتي الحقن والتجريع، على الرغم من الزيـــادة الواضحة في مجموعة التجريع مقارنةً بمجموعة الحقن (شكل-١).



شكل (١): مقارنة بين معدل قيم إنزيمات الكبد(GPT,GOT,ALP) بين مجموعتي الحقن والتجريع (الاولى والثالثة) لذكور لجرذان المعاملة قبل البلوغ حتى البلوغ بالفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم.

** معنوي (p<0.01)، N.S غير معنوي

ان سبب التغييرات في قيم انزيمات الكبد بين مجموعتي الحقن والتجريع ربما يرجع الى تعرض مضاد الاندروجين الفلوتامايد الى الانزيمات الهاضمة التي ربما تعمل على الاقلال من فعاليتـــه الحيويـــة ، حيـــث اشار[١٩] ان الفلوتامايد يكون ذاقيمة حياتية اوطأ عند تناوله عن طريق الفم وربما يعود ذلـــك الـــى قابليتـــه للذوبان في المذيبات العضوية اكثر من ميله للذوبان في الماء.

المصادر

1. Crownover, R.L.; Holland, J.; Chen, A.; Kreig, R.; Young, B.; Roacha, M. &
2. Fu, K.K., "Flutamide induced liver toxic in duding fetal hepatic necrosis". *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys*.,vol. 34,No. 4,pp. 911-915, 1996.
3. Miquel, M.; Soler, A.; Vaque, A.; Djanguren, I.; Costa, J. & Planas, R., "Suspected cross-hepatotoxicity of flutamide and cyproterone acetate". *Liver International*,vol. 2,No. 8,pp. 1144-1147, 2007 .
4. DeAmorim, M.F.D.; Dias, A.; Duques, P.; Duquas de Amorim, P. & De Vasconcetos, R. ," Flutamide induced hepatoxic during treatment of acne, A case report", *Am. Bras. Dermatol*., vol.80, No. 4,pp. 381-384, 2005 .
5. Rosman, A.S.; Frissora-Rodeo, C.; Marshall, A.T.; Reiter, B. & Paronetto, F. , "Cholestatic hepatitis following flutamide". *Dig. Dis. Sci.*, vol.38,pp. 1756-1799, 1993.
6. Moller, S.; Ivecrsen, P. & Franzmann, M. ," Flutamide induced liver failure". *J. Hepatol*.,vol. 10,pp. 346-349, 1990 .
7. Oradell, N.J. , *Medical Economics Books* , 46th edition,1992.
8. Lundgreen, R. , "Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic". *Cancer. Br. J. Urol*., vol.59,pp. 156-158, 1987.
9. Yamada, T.; Kunimasty, T.; Sako, I.; Yabushita, S.; Sukata, T.; Okuno, Y. & Mstsuo, M. ," Comparative evaluation of a 5-day Hershberger assay utilizing mature male rats and a pubertal male assay for detection of flutamide antiandrogenic activity". *Toxcol. Sci.*,vol. 53,pp. 289-296, 2000.

10. Sanchez-Griado, JE; Bellido, C.; Tebar, M.; Ruiz, D. & Gonzale, M. , "The antiprogestien R_4 486 dissociates LH and FSH secretion in male rats: evidence for direct action at the pituitary level ", *J. endocrinology*,vol. 16,pp. 197-203, 1999 .
11. Pazos, F.; Sanchez-Franco, B.J.A.; Escalada, J.; Palacios, N. & Cacicedo, L. ," Mechanisms of reduced body growth in the pubertal feminized male rat: Un-balanced estrogen and androgen action on the smatotropic", *Ais, Res*.,vol. 48,pp.96-103, 2000.
12. Nakayama , R.,"Antiandrogen effects of a new steroid TSAA-291" ,*Acta,Endocrinologica,suppl*.,vol.229,No.92,pp.2-23,1979.
13. Rietman & Frankel ," A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases". *Am. J. Clin. Patho*.,vol.28,pp. 56-59, 1957.
14. King, PR & Kind, ET. ," Estimation of plasma phosphates by determination of hydrolyzed phenol with aminoantopyrine". *J. Clin. Pathol.*,vol. 7,pp. 322-325, 1954 .

١٤- الراوي، خاشع محمود، المدخل الى الاحصاء، مطبعة جامعة الموصل ، جامعة الموصل،كلية الزراعة والغابات ، العراق ، ٢٠٠٠.

15-Wysowski, D.K.; Freiman, J.P.; Tourtelot, J.B. & Horton, M.L. , "Fetal and nonfetal hepatotoxicity associated with flutamide". *Annals of Internal Medicine*,vol. 118 (issue II),pp. 860-864, 1993.
16-Ozono, S.; Okajima, E.; Yamaguchi, A.; Yoshikawa, M.; Lwa, A.; Yoshida, K.; Samma, S.; Maruyama, Y.; Hirao, Y. & the Nara medical university TAB study group ," A prospective randomized multicenter study of chlormadinone acet versus flutamide n total androgen blocked for prostate cancer". Jpn. J. Clin. Oncol.,vol. 30 No. 9,pp. 389-396, 2000 .
17-Cristina, M.; William, J.B.; Antonietta, F.; Giulio, D.C. & Cario, F. ," Low dose of cyproterone acetate and testosterone ananthate for contraception in men", Human Reprod.,vol.13 ,No. 5,pp. 1225-1229, 1998.
18-Rosenthal,S.A;Linstad,D.E.;Leibenhaut,M.H.;Andras,E.J;Brooks,C.P;Stickney ,D.R.;Chang,G.C.;Wolkov,H.B.andGilbert,R.M,"Flutamide-associatedliver toxicity during treatment with total androgen suppression and radiation therapy for prostatecancer",Radiology,vol.199.No.2.pp.451-455,1996.
19-Zuo,Z.;Tam ,Y.; Diakur , I.and Wiebal,L.I."Hydroxypropyl-B-Cyclodextrin-Flutamide inclusion complex-11-oral an intra venous pharmaco kinetics of flutamide in the rat.J.pharm.phamacent,Vol.5,No.3.pp.292-298,2002.