

إمكانية استخدام العسل كواقى خلوي Cytoprotective ضد التأثيرات المرضية للدكسوروبسين: التغيرات الشكلية، أعراض السمية، التركيب النسيجي ووظيفة الكبد في الفئران

ماجدة علي قنش، و محمد إبراهيم مجلد، و علي أحمد الرباعي

قسم الأحياء، كلية العلوم، جامعة الملك عبد العزيز

ص. ب. ٨٠٠٥٧ جدة ٢١٥٨٩ المملكة العربية السعودية

المستخلص. يهدف هذا البحث إلى تقدير سمية الدكسوروبسين،
Doxorubicin (DOX)، والتعرف على إمكانية استخدام العسل في
الحد من تغيرات الكبد للفئران نتيجة لتعاطي ال-DOX. تم دراسة
التغير في الوزن، وحصر المظاهر السلوكية، والتغيرات الشكلية،
والمرضية النسيجية، و تقدير وظيفة الكبد للفئران المعاملة. أظهرت
دراسة تقدير سمية ال-DOX أن الجرعة نصف المميتة LD_{50}
كانت ٢٠ ملجم/كجم، بينما الجرعة المميتة (LD) ٣٠ ملجم/كجم.
أدى حقن ال-DOX في التجويف البريتوني إلى ضعف عام للجسم،
وظهور العديد من التغيرات الشكلية للفئران، وصاحبها نزيف،
وتقرحات، والتهابات، وفقدان الشعر، وتغيرات في الأطراف،
وتقوس الظهر. سجلت هذه الدراسة نقصاً معنوياً في نسبة ظهور
الأعراض المرضية السابقة في المجموعة المعاملة بـ DOX،
والمغذاة بالعسل، مثل زيادة وزن الجسم، ووزن الكبد مقارنة

بالمجموعة المعاملة بـ DOX فقط. كما تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن التغذية على العسل يعزز من وظائف الكبد في الفئران المعاملة بالعقار، ويؤدي إلى خفض حدة حدوث التأثيرات المرضية على الخلايا الكبدية في المجموعة المعالجة بالعسل حيث ظهرت مشابهة لمثيلتها في المجموعة الضابطة. من خلال نتائج الدراسة الحالية يُقترح التوسع في دراسة إمكانية استخدام العسل كمادة حامية أو واقية Protective أثناء معالجة الأمراض السرطانية بعقار الـ DOX.

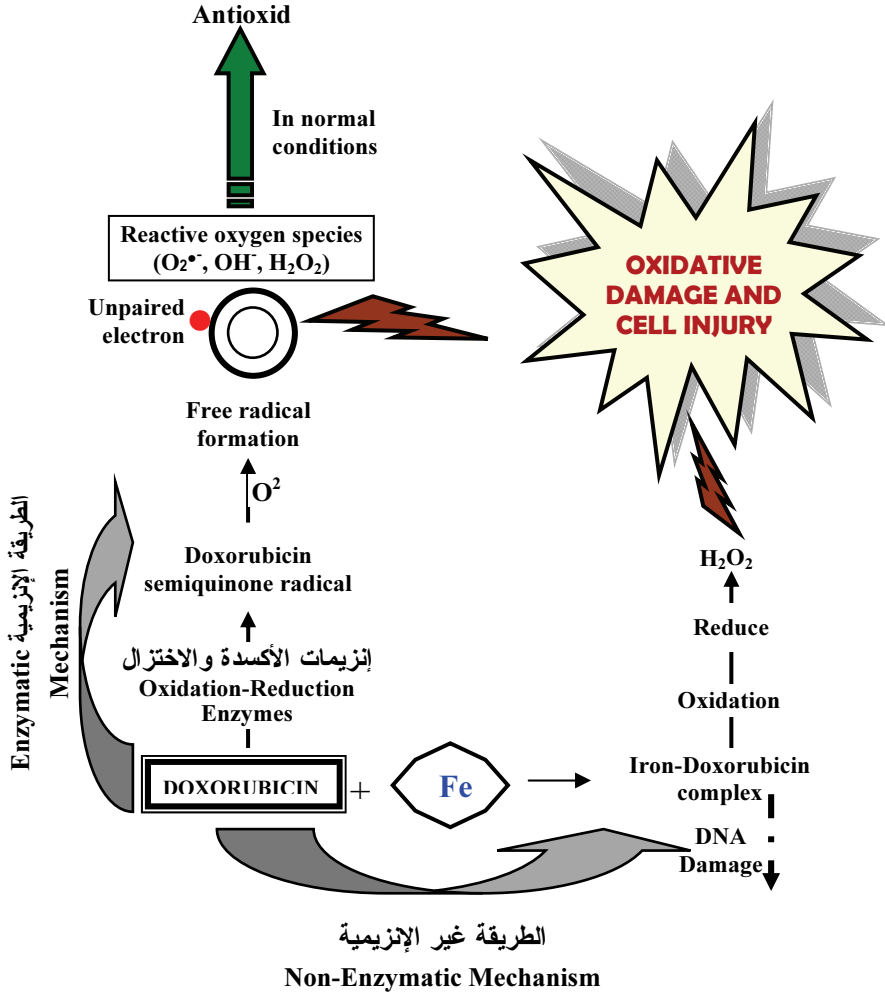
المقدمة

يعتبر عقار (DOX) (Doxorubicin) والذي يطلق عليه أدرياميسين "Adriamycin" أيضاً أحد أنواع المضادات الحيوية المستخدمة للقضاء على الخلايا الخبيثة (السرطانية) في جسم الإنسان، وعزل أول مرة عام ١٩٦٩م بواسطة "Arcamone and Cowreker" كعقار لمعالجة الأورام الخبيثة (cancer chemotherapy)^[1]. لقد أثبتت الدراسات المختلفة فعالية DOX في علاج العديد من الحالات السرطانية كسرطان الثدي (Breast cancer)، اللوكيميا (Leukemia)، واللمفوما (Lymphooms)^[٢-٤]. تعد سمية الـ DOX الحادة والمزمنة على الأنسجة عامة وأنسجة القلب خاصة من أهم الأسباب لتي تحد من التوسع في استخدامه^[٥-٩]. يؤثر عقار الـ DOX على الخلايا الطبيعية والخلايا الخبيثة سريعة الانقسام والتكاثر على السواء، ومن أهم الآليات المقترحة لتفسير كيفية إحداث DOX للسمية الخلوية هو قدرته على إنتاج الجذور الطليقة (free radicals formation)^[١٠-١٣]. يوضح الشكل (١) أن الـ DOX ينتج الجذور الطليقة بطريقتين. الأولى عن طريق تكوين مركب (Semiquinone free radicals)^[١٢،١٤-١٦]. عن طريق مجموعة من إنزيمات الأكسدة والاختزال

(oxidation reduction enzymes)^[١٦] في وجود الأكسجين حيث ينتج الجذر الحر فوق الأكسيد (O_2^{\cdot})، ويبروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، وجذر الهيدروكسيل الحر (HO^{\cdot})^[٤]. بينما يتم في الثانية تفاعل الـ DOX مع الحديد (Fe^{3+}) لتكوين معقد (iron-doxorubicin complex)، الذي يدخل في سلسلة من تفاعلات الأكسدة والاختزال ينتج عنها بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 . يعتقد أن الجذور الحرة المنتجة بواسطة الـ DOX تلعب دوراً تخریبياً في الخلية عن طريق تحفيزها لتكوين H_2O_2 ، الذي يؤدي تفاعله مع الدهون (Lipid Peroxidation (LPO)^[١٦] إلى تخریب الأغشية البلازمية. حيث يحدث الـ DOX العديد من التأثيرات المرضية والتغيرات النسيجية في الأعضاء الحيوية في الجسم كالقلب^[١٧-٢٠]، والكلى^[٢١-٢٣]، والكبد^[٢٤-٢٦]، و المناسل^[٢٧-٢٩].

احتل العسل من الناحية الطبية مكاناً بارزاً في مختلف أنحاء العالم، وبدأت نتائج الأبحاث الطبية الحديثة تدعم فعالية العسل في علاج بعض الأمراض، ويعتبر العسل من الناحية الحيوية مضاداً للبكتريا (antibacterial)^[٣٠]، ومادة مطهرة (antiseptic)^[٣١]، ومضاداً للفيروسات (antiviral)^[٣٢]. استخدم على نطاق واسع في علاج الجروح Wounds، والتقرحات Ulcers، والحروق Burns والالتهابات (inflammations)^[٣٣-٣٦]، ولاحظ كل من Gribel and Pashinskii^[٣٧] و Elawadan and El-Drieny^[٣٨] خواص العسل المضادة للأورام.

تهدف الدراسة الحالية إلى تقدير سمية الـ DOX عن طريق تقدير الجرعة المميتة (Lethal Dose (LD)، وتحت المميتة (Sub-lethal dose) (Sub-LD)، ونصف المميتة (LD_{50}) (median lethal dose)، والتعرف على فعالية العسل في الحد من التغيرات المظهرية العامة والتأثيرات النسيجية المرضية التي يسببها الـ DOX في كبد الفأر.



شكل (١). ملخص لطريقتي تكوين الجذور الحرة المنتجة بواسطة عقار الدكسوروبسين.

المواد وطرق العمل

الحيوانات المستخدمة *Experimental Animals*

استخدم في هذه الدراسة ١٠٦ فأراً أبيضاً (Albino mice) من سلالة "Mus musculus (MF1)", جميعها من الذكور البالغة تم جلبها من مركز الملك فهد للبحوث الطبية بجامعة الملك عبد العزيز، وذات أوزان متقاربة (37 ± 3 جم).

تمت تغذيتها على عليقة متوازنة محتوية على الفيتامينات (vitamins) والأحماض الأمينية (amino acids) والألياف (fibers)، والأملاح (salts) مثل البوتاسيوم والحديد واليود والفسفور والكالسيوم مع استمرار توفر الماء العادي (tap water) طول الوقت. قسمت حيوانات التجارب بعد تأقلمها لمدة أسبوعين إلى مجموعتين على النحو التالي:

- (أ) المجموعة الأولى (n=٥٦) استخدمت لاختبار سمية، وقسمت إلى ما يلي:
- (١) مجموعة ضابطة (n=٨) وحقنت في التجويف البريتوني (i. p.) بمحلول ملحي فسيولوجي متعادل.
- (٢) مجموعة معاملة (n=٤٨)، وقسمت إلى ٦ مجموعات فرعية وحقنت كل مجموعة في التجويف البريتوني بجرعة واحدة و بتركيز مختلفة (4 mg/kg، 8 mg/kg، 15 mg/kg، 20 mg/kg، 25 mg/kg، 30 mg/kg) من الـ DOX وتم متابعتها لمدة سبعة أيام وفحصها كل ١٢ ساعة وتسجيل التغيرات المظهرية والملاحظات السلوكية.
- (ب) المجموعة الثانية (n =٥٠) استخدمت لدراسة فعالية العسل في الحد من التأثيرات المرضية الناتجة عن حقن الـ DOX في التجويف البريتوني خلال سبعة أسابيع من المعاملة، وقسمت إلى ما يلي:
- (١) مجموعة الضابطة (n=٥)، وحقنت بمحلول ملحي فسيولوجي متعادل.
- (٢) مجموعة DOX (n=٢٠)، وحقنت أسبوعيا بجرعة DOX 4 mg/kg لمدة سبعة أسابيع.
- (٣) مجموعة DOX والعسل (n=٢٠)، حقنت أسبوعيا بجرعة 4 mg/kg DOX، وتم تغذيتها يوميا بالعسل (5ml/kg) عن طريق الفم لمدة سبعة أسابيع.

(٤) مجموعة العسل (n=٥)، تم تغذيتها يوميا بالعسل (5 ml/kg) لمدة سبعة أسابيع.

عقار الدكسوروبسين Doxorubicin

تم الحصول على محلول العقار الجاهز التحضير من صيدلية مستشفى المستشفى السعودي الألماني بجدة على هيئة هيدروكلوريد دكسوروبسين (Doxorubicin hydrochloride) ومن إنتاج شركة "EBEWE Arzneimittel " Ges.m.b.h.

العسل Honey

استخدم عسل السدر (المنتج من نبات السدر Sidr المعروف علميا بـ "Ziziphus spina-christi")، وحصل عليه من السوق المحلي (عسل اليحي) والمنتج من مناحل اليحي، وخفف باستخدام الماء المقطر بنسبة ٥٠٪ ليسهل امتصاصه.

قياس وظيفة الكبد Function Measurement of Liver

تم تقدير وظائف الكبد عن طريق قياس كمية (وحدة دولية/لتر U/L) أسبرتات أمينو ترانسفيراز AST واللألنين ترانسفيراز ALT في مصل الدم.

الدراسة النسيجية المرضية The Sick Textile

تم تشريح الحيوانات بعد اكتمال مدة التجربة وحضرت الشرائح المجهرية لنسيج الكبد بالطريقة الروتينية المتبعة وصبغت الشرائح بالهيماتوكسولين و الأيوسين.

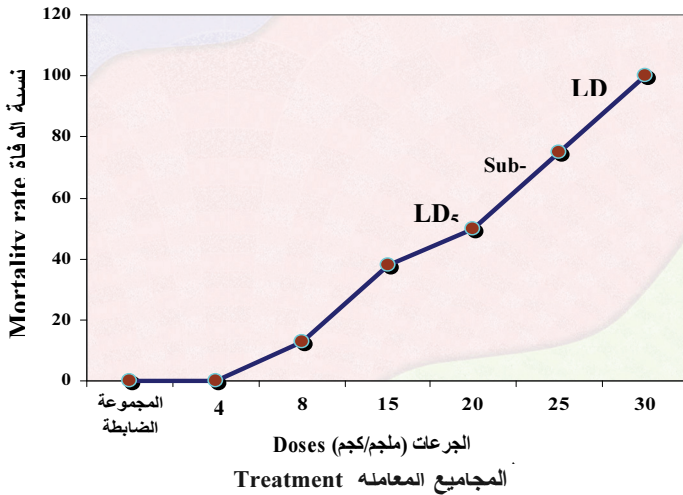
التحليل الإحصائية Statistical Analysis

استخدم البرنامج الإحصائي "Sigma stat V2" لمعالجة وتحليل البيانات. ولمعرفة الفروقات في الأوزان والقياسات الكيموحيوية للإنزيمات بين المجموعة

الضابطة والمجاميع المختلفة تم استخدام اختبار "Student's t-test"، واستخدم اختبار Z-test للمقارنة في نسبة ظهور التغيرات الشكلية بين المجموعة المعاملة بالدكسوروبسين والمجموعة المعاملة بالدكسوروبسين مع العسل، وقد تمت كتابة النتائج على شكل الوسط الحسابي \pm الخطأ المعياري (Mean \pm Stander Error) (M \pm SE). واستخدم برنامج الجداول الإلكترونية (Microsoft Excel 2003) لعمل الرسوم البيانية.

النتائج

أظهرت نتائج السمية Toxicity أن LD₅₀ للـ DOX هي ٢٠ ملجم/كجم، بينما الجرعة تحت المميتة (Sub-LD) (Sub-lethal dose) كانت ٢٥ ملجم/كجم، والمميتة (lethal) ٣٠ ملجم/كجم (شكل ٢)، ويتضح من الشكل أن العلاقة وثيقة بين التسمم بالدكسوروبسين وكمية الجرعة المستخدمة.



شكل (٢). رسم بياني يوضح سمية عقار الـ DOX عند معاملة حيوانات التجارب بالتركيز المختلفة (4, 8, 15, 20, 25, 30 mg/kg) خلال سبعة أيام.

أظهرت المراقبة المباشرة للفئران المعاملة بالـ DOX أنها تعاني من ضعف عام في نشاطاتها (weakness in general activities) وعدم اتزان الحركة (unbalanced movement) مع ظهور بعض التغيرات الشكلية والمظاهر المرضية (جدول ١ وشكل ٣)، وشملت التغيرات فقدان الشعر (hair loss) (Alopecia) من الصدر والبطن والفك السفلي والأطراف، التبول الدموي Red urine، التقرحات في الجلد (skin ulceration)، النزف الدموي من الأنف والفم (nose & mouth bleeding) والعين (eye bleeding)، تقوس الظهر (bosselation)، وضمور للذيل (tail atrophy) (الأشكال ٤، ٥، ٦)، من ناحية أخرى وجد انخفاض معنوي في التغيرات الشكلية والمظاهر المرضية في المجموعة المعاملة بالـ DOX والمغذاة بالعسل (٥ مل/كجم) يوميا (شكل ٣). لم يلاحظ حدوث تغير مظهري أو مرضي في المجموعة الضابطة أو المجموعة المغذاة بالعسل فقط.

جدول (١). الفرق في نسب التغيرات الشكلية الظاهرة في مجموعة DOX ومجموعة DOX والعسل M±SE.

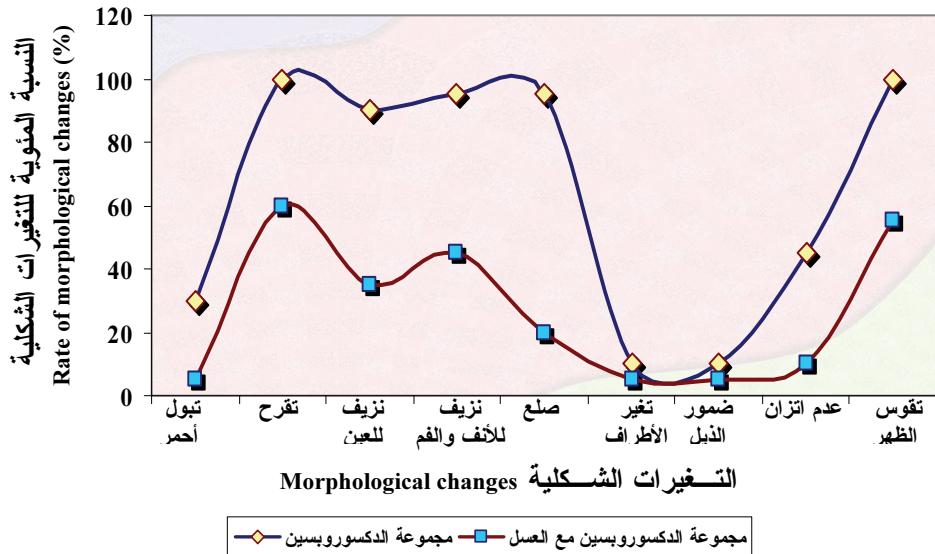
النسب الظاهرة ■		التغيرات الشكلية Morphological Changes
مجموعة العسل والـ DOX	مجموعة DOX	
٥%	٣٠%	التبول باللون الأحمر Red urine
±٠,٤٧٦		
٦٠%	١٠٠%	تقرح الجلد موضع الحقن Skin ulceration
* ±٠,١٣٠		
٣٥%	٩٠%	نزيف في العين Eye bleeding
** ± ٠,١٩٤		
٤٥%	٩٥%	نزيف في الأنف والفم Nose & Mouth bleeding
* ±٠,٤٥١		
٢٠%	٩٥%	فقدان الشعر (الصلع) Hair loss (Alopecia)
*** ± ٠,٣٦١		

جدول (١). تابع:

النسب الظاهرة ■		التغيرات الشكلية Morphological Changes
مجموعة العسل والـ DOX %٥	مجموعة DOX %١٠	
▲ ± ٠,٣٣٩		التغير في الأطراف Abnormal limbs
▲ ± ٠,٣٣٩		ضمور الذيل Tail atrophy
± ٠,٣٨١		عدم اتزان الحركة Unbalanced movement
▲▲ ± ٠,١٣٨		انحناء الظهر وتقوسه Bosselation

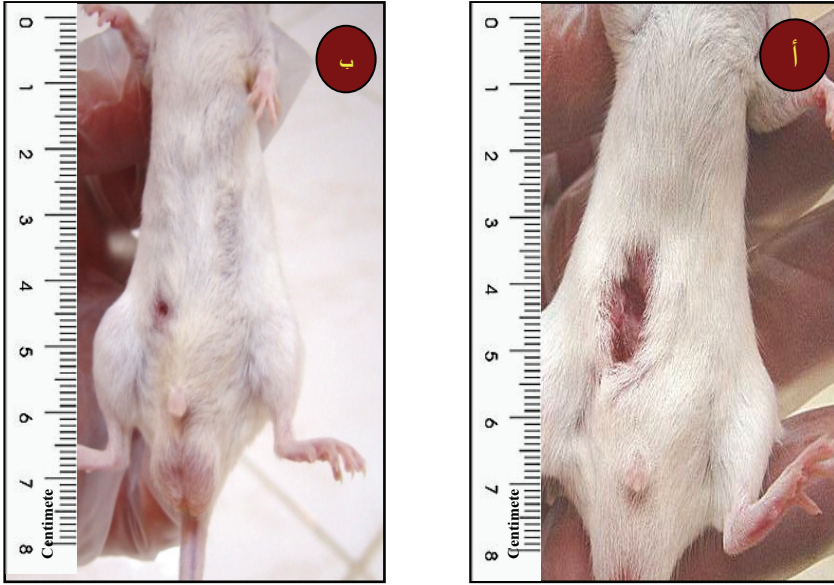
يوجد فرق معنوي مع المجموعة الضابطة عند * (P=0.01)، ** (P=0.025)، *** (P=0.001) ▲

▲▲ (P=0.025)، وفقاً لاختبار Z-test n=7

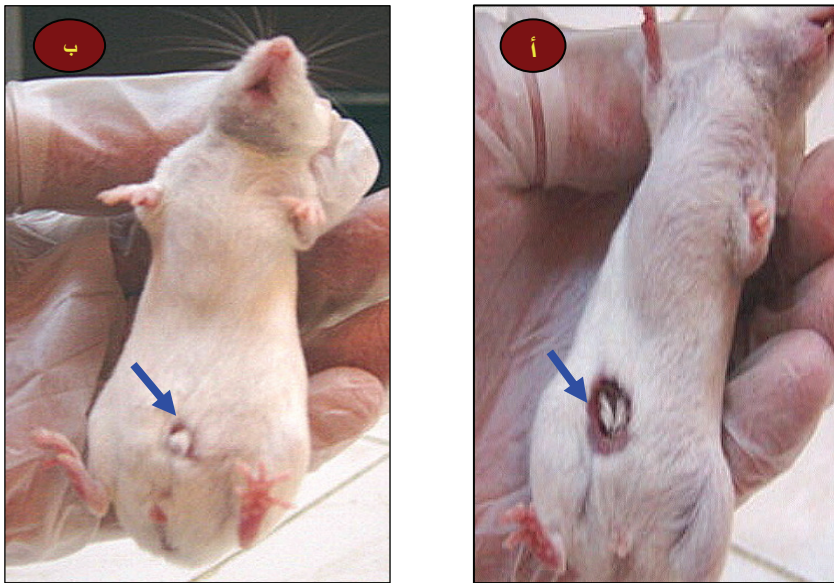


شكل (٣). رسم بياني يوضح نسب التغيرات الشكلية الظاهرة في مجموعة الـ DOX

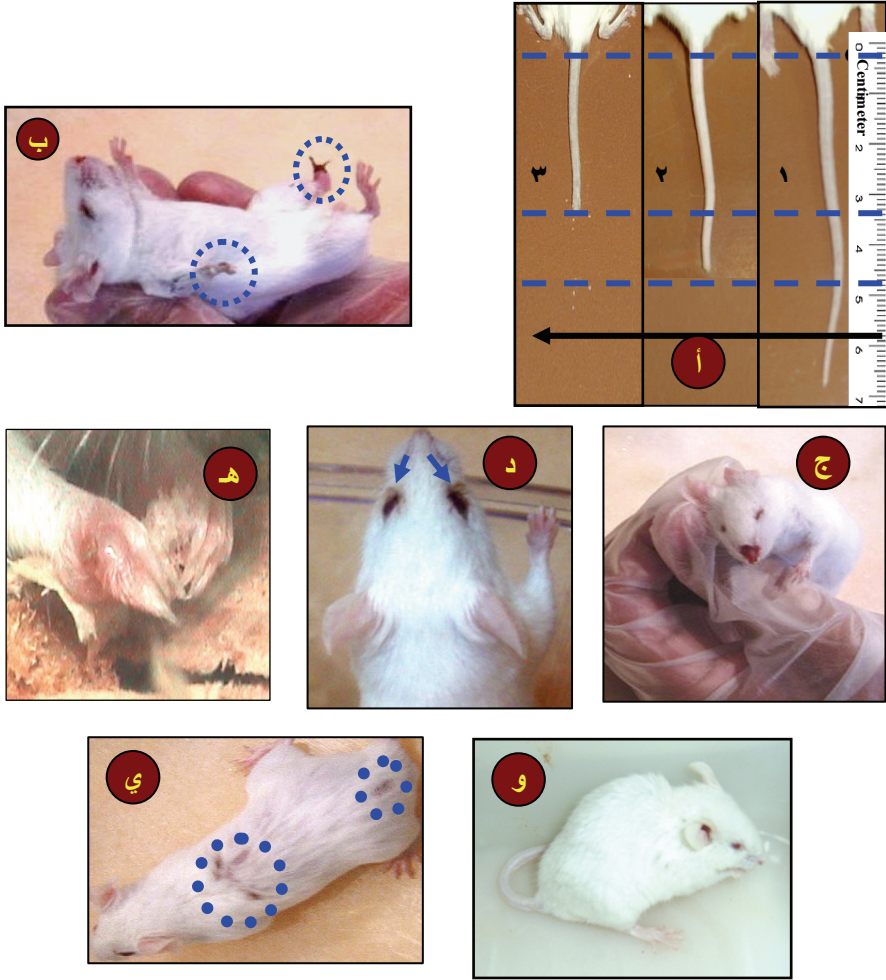
ومجموعة العسل و الـ DOX.



شكل (٤). صورتان فوتوغرافيتان توضحان مقارنة بين حجم التقرح الحادث في الحيوانات المعاملة بـ DOX (أ) والحيوانات المعاملة بالعسل والـ DOX (ب).



شكل (٥). صورتان فوتوغرافيتان توضحان نمو الشعر موضع التقرح في مجموعة العسل والـ DOX: (أ) الأسبوع الأول من التجربة. (ب) عند نهاية فترة التجربة.



شكل (٦). صور من التغيرات الحادثة في الفئران المعاملة بـ DOX: (١) (٢) (٣) ضمور للذيل مع استمرار التجربة، (ب) تغيرات في الأطراف، (ج) نزيف في الأنف، (د) نزيف في العين، (هـ) تقرحات جلدية، (و) تقوس للظهر، (ي) فقدان للشعر.

الجدول (٢) يوضح تأثير المعاملة بال-DOX والتغذية بالعسل على متوسط أوزان الفئران. أدى حقن الفئران بـ ٤ ملجم/كجم DOX أسبوعياً ولمدة سبعة أسابيع إلى حدوث نقص معنوي ($P < 0.001$) وفقاً لاختبار "Student's t-test" في متوسط وزن الجسم للمجموعة بين بداية التجربة (٣٦,٩ جم) ونهايتها (٢٦,٥ جم).

جم) بينما حدث زيادة طفيفة في أوزان المجموعة الضابطة. المجموعة المغذاة بالعسل يوميا لمدة سبعة أسابيع زاد وزنها من ٣٧,٩ جرام إلى ٤٦,٩ جرام بين بداية التجربة ونهايتها على التوالي. المجموعة المعاملة بالـ DOX والمغذاة بالعسل نقص وزنها من ٣٦,٩ جرام في بداية التجربة إلى ٣٠,٣ جرام في نهايتها ($P<0.001$). الجدول (٣) يوضح متوسط النسبة الوزنية بين الكبد ووزن جسم الفئران في مجموعات التجارب الأربع، ويلاحظ من الجدول أن وزن الكبد حوالي ٦٪ من وزن جسم الفأر في المجموعة الضابطة ولكنه أصبح حوالي ٤٪ فقط في المجموعة المعاملة بالـ DOX ولكن في المجموعتين الأخرى (المغذات بالعسل والمعاملة بالـ DOX والمغذات بالعسل فقط) كانت النسبة حوالي ٥٪.

جدول (٢). يوضح متوسط أوزان الحيوانات في بداية التجربة ونهايتها (سبعة أسابيع) للمجاميع المختلفة (الضابطة، DOX، DOX والعسل، العسل) $M \pm SE$.

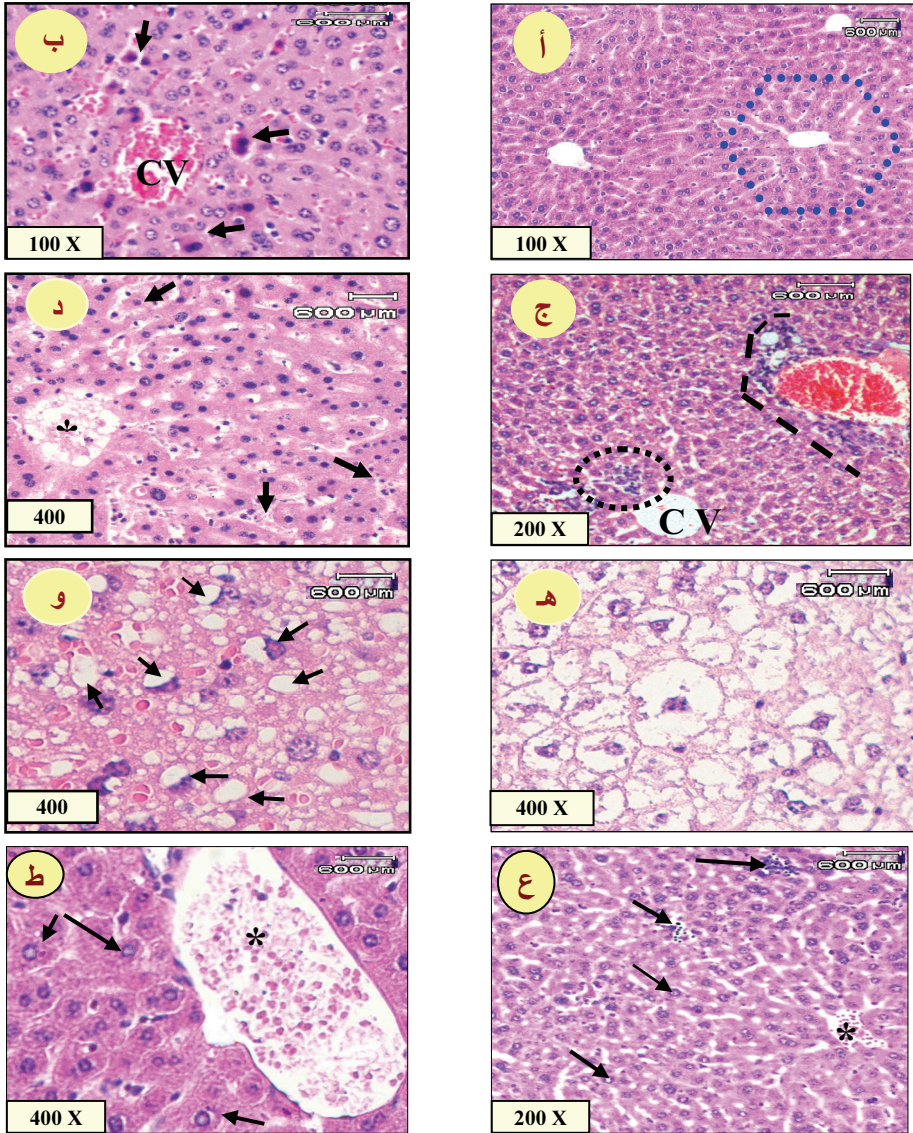
متوسط الوزن في بداية التجربة (جم)	متوسط الوزن في نهاية التجربة (جم)	المجاميع Groups
٠,٤٧٤ ± ٣٣,٥	٠,٣٣٩ ± ٣٧,٧	الضابطة Control
٠,٣٦٨ ± ٣٦,٩	٠,٤٤٩ ± * ٢٦,٥	DOX
٠,٧٣٧ ± ٣٦,٨	٠,٤٦٥ ± * ٣٠,٣	DOX والعسل
٠,٤٥٨ ± ٣٧,٩	٢,٥٦٢ ± ▲ ٤٦,٩	العسل

يوجد فرق معنوي * ($P<0.001$)، ▲ ($P<0.025$) وفقا لاختبار Student's t-test.

جدول (٣). يوضح متوسط النسبة الوزنية بين الكبد ووزن الجسم في المجاميع المختلفة (الضابطة، DOX، مجموعة DOX والعسل، مجموعة العسل).

النسبة	المجاميع Groups
وزن الكبد/وزن الجسم × ١٠٠	
٦٪	الضابطة Control
٤٪	DOX
٥٪	DOX والعسل
٥٪	العسل

اظهر الفحص المجهرى لنسيج الكبد في فئران المجموعة الضابطة والمغذاة بالعسل فقط أنها طبيعية كما يوضح ذلك (شكل ٧- أ). أوضح فحص التركيب النسيجي للكبد في المجموعة المعاملة بـ DOX وجود تغيرات نسيجية واضحة شملت ترسب دموي (thrombosis) في الأوردة المركزية، مع حدوث ضمور (apoptosis) للخلايا الكبدية وانكماش (shrink) للخلية مع زيادة اصطباغها بالصبغة الحامضية (acidophilic cells) وأنوية صغيرة داكنة (small pyknotic nuclei) (شكل ٧ - ب). ظهور تجمع للخلايا الالتهابية حول الأوعية الدموية (collection of inflammatory cells) (شكل ٧- ج). صاحب التغيرات السابقة تكسد الفيبرين (deposition of fibrin) في الوريد المركزي وبين الجيوب الدموية (شكل ٧- د). شكل (٧- هـ) يوضح حدوث تتركز شامل لجزء من نسيج الكبد مع وجود انتفاخ تحلي (ballooning degeneration) للخلايا الكبدية وفقدان الجيوب الدموية (loss of blood sinusoids). تسببت المعاملة بالـ DOX تغيرات دهنية (Steatosis) (fatty changes) شملت وجود فجوات دهنية كبيرة (macrovacuoles) داخل الخلايا الكبدية مما دفع أنوية الخلايا إلى حافة الغشاء البلازمي وتغير شكلها من الشكل الدائري المركزي إلى شكل قرصي طرفي (compressing & displacing of round central nuclei to the periphery of hepatocytes) (شكل ٧- و). اظهر فحص النسيج الكبدي من مجموعة الفئران المعاملة بالـ DOX والمغذاة بالعسل ندرة حدوث التغيرات المرضية لنسيج الكبد في الفئران ومحافظة على التنظيم الطبيعي وتناسق الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي CV وتناسق الجيوب الدموية وعدم وجود تغيرات دهنية أو حالات تتركز وموت للخلايا الكبدية أو تليف، ولكن لوحظ وجود ترسب دموي في الأوردة المركزية، وتكتل للكروماتين على حافة الغشاء النووي لعدد قليل من الأنوية، وتجمع الخلايا الالتهابية في أجزاء صغيرة ومحدودة من نسيج الكبد (شكل ٧- ط، ع).



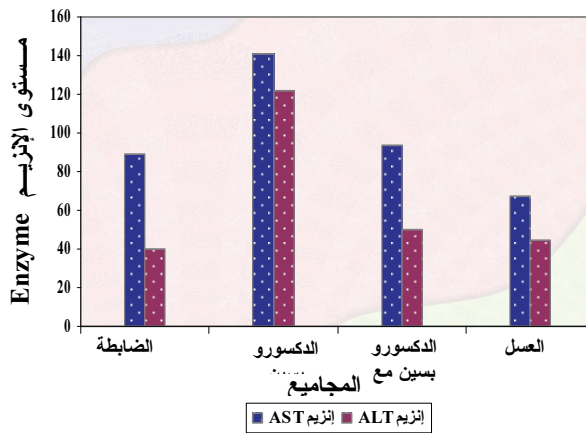
شكل (٧). قطاعات في الكبد توضح ما يلي: المظهر الطبيعي لنسيج الكبد لعينات المجموعة الضابطة و المغذاة بالعسل (أ)، ويظهر اختلال التنسيق الطبيعي لنسيج الكبد في المجاميع المعاملة بـ DOX مثل حدوث ترسبات دموية وضمور للخلايا (ب)، و تجمع الخلايا الالتهابية (ج)، مع تكدس للفيبرين (د) و تنكز شامل (هـ)، وتغيرات دهنية (و)، ويلاحظ التحسن في نسيج الكبد في مجاميع العسل والـ DOX بعد المعالجة بالعسل كما يظهر في (ع، ط).

تم تقدير فعالية التغذية بالعسل في الحد من التغيرات المرضية المحدثة بعقار DOX على وظيفة الكبد عن طريق معدل AST و ALT في مصلى للمجاميع المختلفة. يلخص الجدول (٤) والشكل (٨) النتيجة. يلاحظ أن تركيز (U/L) ALT و AST في المجموعة الضابطة $5,144 \pm 89,093$ و $3,174 \pm 39,053$ إلى ٥ بينما ارتفع التركيز إلى $141,02 \pm 5,063$ و $121,99 \pm 1,44$ على التوالي، وكان التغير معنوياً ($P \leq 0.001$) وفقاً لاختبار "Student's t-test". وكان قياس تركيز الـ ALT و AST في مصلى المعاملة بالـ DOX والمغذاة بالعسل أو المغذاة بالعسل فقط كانت متشابهة مع المجموعة الضابطة.

جدول (٤). نتائج القياسات الكيموحيوية لإنزيمي ALT and AST في مجاميع الحيوانات المختلفة (الضابطة، DOX، مجموعة DOX والعسل، العسل)، M±SE.

متوسط إنزيم ALT (U/L)	متوسط قياس AST (U/L)	المجاميع Groups
$3,174 \pm 39,053$	$5,144 \pm 89,093$	الضابطة Control
$1,44 \pm 121,99^{\Delta}$	$5,063 \pm 141,02^{\Delta}$	DOX
$2,670 \pm 50,25$	$2,082 \pm 94$	DOX والعسل
$1,305 \pm 44,36$	$6,265 \pm 67,235$	العسل

يوجد فرق معنوي مع المجموعة الضابطة عند $P \leq 0.001$ وفقاً لاختبار t-te Δ



شكل (٨). رسم بياني يوضح معدل التغير في إنزيم ALT و AST عند اختبار وظائف الكبد للمجاميع المختلفة

المناقشة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية السمية الشديدة للـ DOX حيث أن حقن الفئران بـ ٣٠ ملجم/كجم في التجويف البريتوني أدى إلى موت جميع الأفراد، وكانت قيمة LD₅₀ ٢٠ ملجم/كجم. تتشابه هذه النتائج مع الدراسات السابقة حيث كانت LD₅₀ ٢٥ ملجم/كجم في إناث الفئران البيضاء^[٣٩] في حين كانت الجرعة نصف المميتة ٢٠,٨ ملجم/كجم^[٤٠]، وربما يفسر الاختلاف في قيمة الجرعة المميتة لـ ٥٠٪ من المجموعات المعاملة بالـ DOX إلى اختلاف ظروف التجارب^[٤١].

أظهرت الدراسة الحالية حدوث ضعف عام في نشاط الفئران المعاملة بالـ DOX وصاحبه ظهور بعض التغيرات الشكلية والأعراض المرضية، ومن أكثرها وضوحاً فقدان الشعر Alopecia من الصدر والبطن والفك السفلي والأطراف. تتفق نتائج هذه الدراسة مع دراسة بارك وآخرون (Park et al.)^[٤٢] عند ما حقن (٧,٥ ملجم/كجم) الجرذان بالـ DOX في الوريد الذيلي. أظهرت تغذية الفئران المعاملة بالـ DOX بعد حقنها بالـ DOX تقليل حدة التغيرات الشكلية والأعراض المرضية، وهذه النتائج تتوافق أيضاً مع ما أوضحه الويلي (Al-Waili)^[٤٣] عن فعالية العسل في معالجة حالات قشرة الرأس (scaling) والحكة (itching) وفقدان الشعر (hair loss).

من خلال نتائج الدراسة الحالية حدث نزيف (bleeding) من الأنف والعين والفم من أكثر الأعراض المرضية وضوحاً في الدراسة الحالية، وتعزى هذه الأعراض المرضية إلى أن الـ DOX يسبب نقصاً في عدد الصفائح الدموية (thrombocytopenia) المهمة في عملية التخثر^[٤٤،٤٥] الأمر المؤدي لحدوث نزيف دموي، ويرجع نقص الصفائح الدموية إلى أن الـ DOX يثبط نشاط نخاع

العظم (myelosuppression) لإنتاج مكونات الدم^[٤٦]. صاحب الأعراض المرضية السابقة حدوث تقرحات جلدية (skin ulceration) والتهابات جلدية (dermatitis) في مواضع حقن الـDOX، وتتفق نتائج هذه الدراسة مع ما قرره عسكر وآخرون (Askar et al.)^[٤٧]. لوحظ أيضا من نتائج هذه الدراسة الـDOX يتسبب في إحداث تغيرات مرضية في الأطراف الأمامية والخلفية، وقد أشار فان فليت وفيرنس (Van Vleet and Ferrans)^[٤٨] إلى أن معاملة الأرانب بجرعة ٤ملجم/كجم من الـDOX يسبب عرجاً (lameness) مرتبطاً بتكسر في عظام الفخذ والصلوع في الحيوانات المعاملة.

أثبتت نتائج الدراسة الحالية وجود فرق معنوي في نسبة حدوث التغيرات الشكلية ونشاط وحركة الفئران المعاملة بالـDOX وكذلك الفئران المعاملة بـDOX والمغذاة بالعسل خلال فترة التجربة. هذه النتيجة تشير إلى أن العسل يقلل التأثيرات الضارة التي يحدثها الـDOX، وقد أشار وايت (White)^[٤٩] إلى احتواء العسل على نسبة عالية من السكريات، وهذه توفر مصدراً سريعاً للطاقة. أثبتت نتائج الدراسة الحالية فعالية العسل في التئام الجروح وشفاء التقرحات الناتجة بعد معاملة الفئران بالـDOX. تشير العديد من الدراسات إلى فعالية العسل في التئام الجروح وشفاء الالتهابات الجلدية^[٣٦-٣٧]، ولذلك يعد العسل عاملاً مضاداً للالتهاب (anti-inflammatory factor). لقد ذكر تونكس وآخرون (Tonks et al.)^[٥٠] أن فعالية العسل كمضاد للالتهابات يتم عن طريق تنشيطه لخلايا الدم البيضاء المناعية الخلايا العملاقة وحيدة النواة (Monocytes) المشكلة خط الدفاع الأساسي في الجسم، ووجد الوايلي (Al-Waili)^[٥١] أن العسل يعمل على تنشيط الخلايا العملاقة وحيدة النواة بنسبة ٥٠٪ إلى جانب زيادة أعداد الخلايا اللمفاوية Lymphocytes والخلايا المحبة للحمض cells acidophil أيضاً.

لقد أشارت بعض الدراسات^[٥٣،٥٢] إلى دور العسل في رفع مناعة الجسم وعلاج أمراض العيون والالتهابات الحادثة في مختلف أجزاء الجسم، والدراسة الحالية تتطابق مع نتائج الدراسات السابقة.

وجد نقص معنوي في متوسط أوزان الفئران المعاملة بال-DOX بالمقارنة بفئران المجموعة الضابطة. تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسات السابقة التي تشير إلى أن معظم المركبات الكيميائية المستخدمة في علاج السرطان تؤدي إلى نقص في الوزن، ويعزى ذلك إلى فقدان الشهية (anorexia) وإمساك (constipation)^[٥٤] وعسر بلع (dysphagia) وسوء هضم (dyspepsia) والتهاب معوي^[٥٥]. أشارت دراسات سابقة إلى أن ال-DOX يؤدي لتلف طلائية القناة الهضمية^[٥٧،٥٦] والتهاب الطلائية المخاطية (macositis) وهذه تعد من أكثر أعراض السمية بال-DOX^[٥٩،٥٨]. التغيرات السابقة في القناة الهضمية تؤثر على معدل الامتصاص وتؤدي إلى نقص في الوزن^[٤٦،٢٠].

أظهرت الدراسة النسيجية لكبد الفئران المعاملة بال-DOX (٤ ملجم/كجم) أسبوعياً ولمدة سبعة أسابيع تسبب حدوث تغيرات نسيجية مرضية، وشملت فقدان التناسق التنظيمي لخلايا الكبد (normal architecture loss) للفصيصات الكبدية (hepatic lobules) عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة. صاحب هذه التغيرات تغير في توزيع الدهون، فقدان كثير من الأنوية مواضعها المركزية واتخذت وضعاً حافياً بجوار الغشاء النووي، وتغير توزيع الكروماتين وتضخم (karyomegaly) بعض الأنوية وزيادة اصطباغها وحدث انتفاخ خلوي تحلي (ballooning degeneration). نتائج مشابهة سبق عرضها عن طريق مصطفى وآخرون (Mostafa et al.)^[٢٤] وتم تفسيرها على أنها نتيجة لزيادة الترشيح الدهني (fatty infiltration) في نسيج الكبد بعد المعاملة بال-DOX.

أظهر فحص القطاعات النسيجية للكبد من المجموعة الضابطة ومقارنتها مع المجموعة المعاملة بالـ DOX حدوث تتركز خلوي شامل (extensive cellular necrosis) مع ازدياد أعداد الخلايا الالتهابية (inflammatory cells). تتفق هذه النتائج مع ما قرره ساميلز وآخرون (Samelis et al.)^[٦٠] من تتركز معظم الخلايا الكبدية وحدث التهاب فصيبي مزمن (chronic lobular) وتجمع الخلايا الالتهابية^[٦١].

لوحظ في الدراسة الحالية حدوث ترسب دموي (thrombosis) في الأوعية الدموية مع احتقان دموي في جيوب الدموية (blood sinusoid congestions). لقد أوضحت دراسات سابقة إلى أن حدوث تلف في النسيج يؤدي لحدوث تخثر الدم وأشار رنجنبرج (Ringenberg)^[٦٢] إلى أن العقاقير المضادة للسرطان تحدث عجزاً في عوامل تحلل الفيبرين مما يقود لترسبه في الأوعية الدموية.

أكدت نتائج هذه الدراسة فعالية العسل في تقليل التغيرات النسيجية المرضية المحدثة بالمعاملة بالدكسوروبسين. هذه النتائج تتطابق مع ما سبق إثباته من دور للعسل في علاج حالات التسمم الكبدى^[٦٣]. لقد أشار جرشبين (Gershbein)^[٦٤] أن الأغذية عالية السكريات تزيد من قدرة الخلايا الكبدية على النمو والتجدد، ويعتبر عسل النحل بصفة عامة من أكثر الأغذية احتواءً للمواد السكرية التي تتراوح بين ٧٠-٨٠%^[٦٥].

أثبت فحص وظائف الكبد عن طريق قياس معدل AST & ALT في الدم بعد المعاملة بـ DOX حدوث ارتفاع معنوي في معدل الإنزيمين بين المجموعة الضابطة والمعاملة بالـ DOX بعد معاملة بـ DOX في حين أن التغذية بالعسل ساهم في خفض مستوى هذه الإنزيمات في الدم بالمقارنة بالمجموعة المعاملة بعقار DOX فقط. نتائج الدراسة الحالية تتفق مع الدراسات السابقة^[٦٦،٢٥].

أوضحت نتائج الدراسة الحالية أن تغذية الفئران المعاملة بالـ DOX على العسل يقلل التأثيرات المرضية ويحافظ على سلامة التركيب النسيجي ويعزز وظيفة الكبد. النتائج الحالية تتفق مع الدراسات السابقة^[٦٩،٦٧] التي أشارت إلى احتواء العسل على العديد من مضادات الأكسدة (antioxidants) مثل الـ "Flavonoids"^[٧٠] والـ "Carotenoids" وحمض الفوليك^[٦٨]. من خلال الدراسة الحالية نقترح التوسع في دراسة إمكانية استخدام العسل كمادة حامية أو واقية للمتعالجين بعقار الـ DOX.

References

- [1] **Dunn, Joni, R.N. and M.N.**, Doxorubicin induced cardiomyopathy, *J. Pediatric Oncology Nursing*, **11**(4): 152-156 (1994)
- [2] **Neal, M.J.**, *Medical Pharmacology at a Glance*, 2nd ed. 92 p., Oxford Blackwell Scientific Publications, London, (1992).
- [3] **Balis, F.M., Holcenberg, J.S. and Poplack, D.G.**, General Principles of Chemotherapy. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, by Philip A., Pizzo and David G., 3rd edition, PP: 215-272, Lippincou-Raven publishers, Philadelphia, (1997).
- [4] **Liu, Qi-Yuan and Tan, B.K.H.**, Relationship between anti-oxidant activities and doxorubicin-induced lipid peroxidation (in P388) tumour cells and heart and liver in mice, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **30**: 185-188 (2003).
- [5] **Badray, O.A., Ashraf B.A., Mohamed H.A. and Frid H.**, The influence of Thymoquinone on Doxorubicin induced hyperlipidemic nephropathy in rats, *Toxicology*, **143** (3): 219-226 (2000).
- [6] **Agapito, M.T., Antolin, Y., del Brio, M.T., Lopes-Burillo, S., Pablos, M.I. and Recio, J.M.**, Protective effect of melatonin against Adriamycin toxicity in the rat, *J. Pineal. Res.*, **31**: 23-30 (2001).
- [7] **Breibart, E., Lomnitski, L., Nyska, A., Malik, Z., Bergman, M., Sofer, Y., Haseman, J.K. and Grossman**, Effects of water soluble antioxidant from spinach, NAO, on doxorubicin induced heart injury, *Human and Experimental Toxicology*, **20**: 337-345 (2001).
- [8] **Zima, T., Tesar, V., Richardson, P.J., Mantle, D. and Preedy, V.R.**, Effects of Doxorubicin (Adriamycin) and [(1)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl-1yl)]propane (ICRF-187) on Skeletal Muscle Protease Activities, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **171**: 135-140 (2001).
- [9] **Park, Eun-Sung, Kim, Sun-don, Lee, Min-hye, Lee, Heung-Shik S., Lee, In-se, Sung, Je-kyung and Yoon, Yeo-sung**, Protective effects of N-acetylcysteine and selenium against doxorubicin toxicity in rats, *J. Vet. Sci.*, **4**(2): 129-136 (2003).
- [10] **Powis, D., Garth and Hacker, M.P.**, *The toxicity of anticancer drugs*, Pergaman Press McGraw-Hill, New York, 228 (1991).
- [11] **Jain, D.**, Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives, *J. Nucl. Cardiol.*, **7**: 53-62 (2000).
- [12] **Quiles, J., Huertas J., Battino M., Mataix J. and Ramirez, T.M.**, Antioxidant nutrients and Adriamycin toxicity, *Toxicology*, **180**(1): 79-95 (2002).

- [13] **Reszka, K.J., McCormick, M.L. and Britigan, B.E.**, Oxidation of Anthracycline Anticancer Agents by the Peroxidase Mimic Microperoxidase 11 and Hydrogen Peroxide, *Free Radical Biology & Medicine*, **35**(1): 78-93 (2003).
- [14] **Naji, M. and Mansour, M.**, Protective effect of thymoquinone against Doxorubicin induced cardiotoxicity in rat: A possible mechanism of protection, *Pharmacological Research*, **41**(3): 283-289 (2000).
- [15] **De Beer, E.L., Antonio, E. and Voest, E.E.**, Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review, *European J. Pharmacology*, **415**: 1-11 (2001).
- [16] **Basser, R.L. and Green, M.D.**, Strategies for prevention of anthracycline cardiotoxicity, *Cancer Treatment Reviews*, **19**: 57-77 (1993).
- [17] **Sabrin, L., Antonell, S., Alvaro, M. and Giorgio, M.**, Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: Role of Cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction, *Chemical Res. in Toxicology*, **13**(5): 414-420 (2000).
- [18] **Singal, P.K., Li, T.M. Kumar, D., Danelisen, I. and Iliskovic, N.**, Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation, *Mol. Cell Biochem.*, **207**(1-2): 77-86 (2000).
- [19] **Denis, P., Simone, B.A. and Jacques, R.**, Role of daunorubicinol in daunorubicin induced cardiotoxicity as evaluated with the model of isolated perfused rat heart, *Pharmacology and Toxicology*, **88**(5): 250-254 (2001).
- [20] **Kocak, G., Erbil, K.M., Özdemir, I., Aydemir M S., Sunar, B., Tuncel, M. and Atalay, S.**, The protective effect of melatonin on Adriamycin-induced acute cardiac injury, *Can. J. Cardiol.*, **19**(5): 535-541 (2003).
- [21] **Javaid, B., Olson, J.L. and Meyer, T.W.**, Glomerular Injury and Tubular Loss in Adriamycin Nephrosis, *J. AM. Soc. Nephrol.*, **12**: 1391-1400 (2001).
- [22] **Dziegiel, P., Suder, E., Surowiak, P., Jethon, Z., Rabczynski, J., Januszewska, L., Sopol, M. and Zabel, M.**, Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of dounorubicin and doxorubicin in the rat, *J. Pineal. Res.*, **33**(2): 95-100 (2002).
- [23] **Klimtova, I., Simunek, T., Mazurova, Y., Hrdina, R., Gersl, V. and Adamcova, M.**, Comparative study of chronic toxic effects of daunorubicin and doxorubicin in rabbits, *Hum. Exp. Toxicol.*, **21**(12): 649-57 (2002).
- [24] **Mostafa, M.G., Mima, T., Mima, T. and Mori, K.**, S-Allylcysteine Ameliorates Doxorubicin toxicity in the heart and liver in mice, *Planta. Medica.*, **66**: 148-151 (2000).
- [25] **Saad, S.Y., Najjar, T.A. and Al-Rikabi, A.C.**, The preventive role of deferoxamine against acute Doxorubicin induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats, *Pharmacological Res.*, **43**(3): 211-218 (2001).
- [26] **Candussio, L., Decorti, G., Crivellato, E., Granzotto, M., Rosati, A., Giralidi, T. and Bartoli, F.**, Toxicologic and pharmacokinetic study of low doses of verapamil combined with doxorubicin, *Life Sciences*, **71**: 3109-3119 (2002).
- [27] **Hacker, K.U., Meistrich, M. and Gohde, W.**, Effects of Doxorubicin and 4-epi-Doxorubicin on mouse spermatogenesis, *Mutat. Res.*, **160**(1): 39 (1996).
- [28] **Shinoda, K., Mitsumori, K., Yasuhara, K., Uneyama, C., Onodera, H., Hirose, M. and Uehara, M.**, Doxorubicin induced male germ cell apoptosis in rats, *Arch. Toxicol.*, **73**(4-5): 274-281 (1999).
- [29] **Kang, Jong-Koo, Lee, Young-Jung, No, Kyong-Ok, Jung, Eun-Yong, Sung, Jong-Hwan, Kim, Yun-Bae and Nam, Sang-Yoon**, Ginseng intestinal metabolite-1(GIM-1) reduces doxorubicin toxicity in the mouse testis, *Reproductive toxicology* **16**: 291-291 (2002).
- [30] **Wahdan, H.A.**, Causes of the antimicrobial activity of Honey, *Infection*, **26**(1): 26-31 (1998).
- [31] **Cooper, R. and Molan, P.**, The use of Honey as an antiseptic in managing Pseudomonas infection, *Journal of Wound Care (England)*, **8**(4): 161-164 (1999).

- [32] **Zeina, B., Othman, O. and Al-Assad S.**, Effect of Honey versus thyme on Rubella Virus survival in vitro, *J. Alternative and Complementary Medicine (United States)*, **2**(3): 345-348 (1996).
- [33] **Efem, S.E., Udoh, K.T. and Iwara, C.I.**, The antimicrobial spectrum of Honey and its clinical significance, *Infection (Germany)*, **20**(4): 227-229 (1992).
- [34] **Vardi, A., Barzilay, Z., Linder, N., Cohen, H.A., Paret, G. and Barzilaim A.**, Local application of Honey for treatment of neonatal postoperative wound infection, *Acta Paediatr.*, **87**(4): 429-432 (1998).
- [35] **Dunford, C., Cooper, R., Molan, P. and White, R.**, The use of Honey in wound management, *Nursing Standard (Royal College of nursing Great Britain England)*, **15**(11): 63-68 (2001).
- [36] **Kingslry, A.**, The use of Honey in the treatment of infected wounds: case studies, *British j. of nursing (England)*, **10**(22): 13-16 (2001).
- [37] **Gribel, N.V. and Pashinskii**, The antitumour properties of Honey, *Vopr Onkol.*, **36**(6): 704-709 (1990).
- [38] **Elawadan, K.M.E. and El-Drieny, E.A.**, *In vitro* study of various types of Honey and Bee pollen upon different malignant cell line, *Neuro-Oncology J.*, **2**(1): 52 (2000).
- [39] **Banks, A.R., Tedm Jones, Tad, H. Koch, Rosalind D. Friedman and Nicholas R. Bachur**, Prevention of Adriamycin toxicity, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **11**: 91-93 (1983).
- [40] **Windholz, M.**, *The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, 9th edition, Merck and CO, Inc, Rahway, 1313 (1976).
- [41] **Frank, C. Lu.**, *Basic Toxicology Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment*, 2nd edition, New York Hemisphere Publishing Corporation, PP. 77-99 (1991).
- [42] **Park, Eun-Sung, Sun-don Kim, Min-hye Lee, Heung-Shik S. Lee, In-se Lee, Je-kyung Sung and Yeo-sung Yoon**, Protective effects of N-acetylcysteine and selenium against doxorubicin toxicity in rats, *J. Vet. Sci.*, **4**(2): 129-136 (2003).
- [43] **Al-Waili, N.S.**, Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff, *Eur. J. Med Res.*, **306**(7): 306-308 (2001).
- [44] **Shargel, Leon**, *Comprehensive Pharmacy Review*, 2nd edition, Harwal Publishing, Philadelphia, 863 (1994).
- [45] **Hande, Kenneth**, Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II, *Biochimica. et. Biophysica. Acta.*, **1400**: 173-184 (1998).
- [46] **Maluf, F.C. and Spriggs, D.**, Anthracyclines in the treatment of gynecologic malignancies, *Gynecology Oncology*, **85**: 18-31 (2002).
- [47] **Askar, I., Erbas, M.K. and Gurlek A.**, Effect of heparin fractions on the prevention of skin necrosis resulting from adriamycin extravasation: an experimental study, *Ann. Plast. Surg.*, **49**(3): 297-301 (2002).
- [48] **Van, Vleet, J.F. and Ferrans, V.J.**, Clinical and pathologic features of chronic Adriamycin toxicosis in rabbits, *Am. J. Vet. Res.*, **41**(9): 1462-1469 (1980).
- [49] **White, J.W.**, *Honey, Advances in food research*, **24**: 287-374 (1978).
- [50] **Tonks, A.J., Cooper, R.A., Jones, K.P., Blair, S., Parton, J. and Tonks, A.**, Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes, *Cytokine*, **21**(5): 242-147 (2003).
- [51] **Al-Waili, N.S.**, Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals, *J. Med. Food.*, **6**(2): 135-40 (2003a).
- [52] **Mozherenkov, V.P.**, Honey treatment of postherpetic opacities of the cornea, *Oftalmologicheskii zhurnal. (USSR)*, **3**: 188 (1984).
- [53] **Zaghloul, A.A., El-Shattawy, H.H., Kassem, A.A., Ibrahim, E.A., Reddy, I.K. and Khan, M.A.**, Honey, a prospective antibiotic: extraction, formulation, and stability, *Pharmazie*, **56**: 643-646 (2001).

- [54] **Mitchell, E.P. and Philip, S.**, Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agent. In "*The Chemotherapy Source Book*" by Michael C. Perry, Williams and Wilkins, Baltimore, PP. 620-634 (1992).
- [55] **Melichar, B., Kohout, P., Bratova, M., Solichova, D., Kralickova, P. and Zadak, Z.**, Intestinal permeability in patients with Chemotherapy- Induced Stomatitis, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **127**: 314-318 (2001).
- [56] **Lehne, R.A., Crosby, L.J., Diane, H. and Moore, L.A.**, *Pharmacology for Nursing Care*, 1st edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1077 (1990).
- [57] **Herman, E., Zhang, J., Hasinoff, B.B., Clark, J.R. Jr. and Ferrans, V.J.**, Comparison of the structural changes induced by doxorubicin and mitoxantrone in the heart, kidney and intestine and characterization of the fe(III)-mitoxantrone complex, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **29**: 2415-2430 (1997).
- [58] **Balsari, A., Rumio, C., Morelli, D., Sfondrini, L., Nardini, E., Barajon, I. and Menard, S.**, Topical administration of a doxorubicin specific monoclonal antibody prevents drug induced mouth apoptosis in mice, *Br. J. Cancer*, **85**(12): 1964-1967 (2001).
- [59] **Pearlman, M., Jendiroba, D., Pagliaro, L., Keyhani, A., Liu, B., Freireich, E.J. and Travis, E.**, Dextrazoxane's protection of jejunal crypt cells in the jejunum of C3Hf/Kam mice from doxorubicin induced toxicity, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **52**(6): 477-481 (2003).
- [60] **Samelis, G.F., Stathopoulos, G.P., Kotsarelis, D., Dontas, I., Frangia, C. and Panayotis, E. Karayannacos**, Doxorubicin cardiotoxicity and serum lipid increase is prevented by Dextrazoxane (ICRF-187), *Anticancer Res.*, **18**: 3305-3310 (1998).
- [61] **Kumar, V., Cotran, R.S. and Robbins, S.L.**, *Basic Pathology*, 6th Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 775 (1997).
- [62] **Ringenberg, Q.S.**, Vascular toxicity, In: "*The Chemotherapy Source Book*" by Michael C. Perry, Williams and Wilkins, Baltimore, PP: 680-688 (1992).
- [63] **Kandil, A. and Monir, A.**, The effect of Honey on Pathologic liver, *4th International Conference on Islamic Medicine, Kuwait* (1986).
- [64] **Gershbein, L.L.**, Liver regeneration in rats administered high levels of carbohydrates, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **46**(4): 472-479 (1976).
- [65] **Gharzouli, K., Amira, S., Gharzouli, A. and Khennouf, S.**, Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose+maltose mixture against ethanol, indomethacin, and acidified aspirin-induced lesions in the rat, *Exp. Toxic. Pathol.*, **54**: 217-221 (2002).
- [66] **Al-Nasser, I.**, *In vivo* prevention of Adriamycin cardiotoxicity by cyclosporin A or FK506, *Toxicology*, **131**: 175-181 (1998).
- [67] **Nagai, T., Sakai, M., Inouec, R., Inouec, H. and Suzuki, N.**, Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis, *Food Chemistry*, **75**: 237-240 (2001).
- [68] **Al-Mammary, M., Al-Meer, A. and Al-Habori, M.**, Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey, *Nutrition Res.*, **22**: 1041-1047 (2002).
- [69] **Schramm, D.D., Karim, M., Schrader, H.R., Holt, R.R., Cardetti, M. and Keen, C.L.**, Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects, *J. Agric. Food Chem.* **12**, **51**(6): 1732-5173 (2003).
- [70] **Psoтова, J., Chlopčikova, S., Miketova, P., Hrbac, J. and Simanek, V.**, Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline- induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part III. Apigenin, baicalein, kaempferol, luteolin, and quercetin, *Phytother. Rec. Jul.*, **18**(7): 561-521 (2004).

The Possibility of Using Honey as Cytoprotective Against Pathological Effect of Doxorubicin; Morphological Changes, Toxilogical Symptoms, Histological Structure and Functions of Mice Liver

M. A. Ganash, M. I. Mujallid and A.A. Al-Robai
*Department of Biological Science, Faculty of Science,
King AbdulAziz University
P. O. Box 80003 Jeddah 21589, Saudi Arabia*

Abstract. Doxorubicin (DOX) is one of the most important cytotoxic drugs in cancer chemotherapy. However, it causes pathological effects on many organs. The aim of the present study was to investigate the possible protective effect of honey. Albino mice of MF1 (*mus musculus*) strain weighting 37 ± 3 g were obtained from king Fahd medical research center. Mice body and liver weight, morphological and behavior changes as well as liver function and pathological effects on liver were recorded. Administration of DOX to mice induced weakness in general activities of animals with several morphological changes during experiment such as bleeding, ulcerations, dermatitis, alopecia, abnormal limbs, and bosselation. Toxicity study of DOX showed that the LD_{50} and LD were 20 and 30 mg/kg of DOX, respectively. The results of honey administration to mice reduce pathological symptoms caused DOX as indicates by body weights and liver, which were higher than that of DOX only. In addition, daily administration of honey for seven weeks decreased these histopathological changes, the structure of liver and hepatocytes appearance was more or less similar to control group as well its function. The present results indicate that honey may play an important role as Cytoprotective and pave the way for further studies on the possible use of honey.