ISSN: 1991-8941

# تأثير العقار(Deferiprone) الخالب للحديد والمستخلص المائي للشاي الأخضر في معالجة فرط الحديد المستحث في الأرانب المحلية

زيد محمد مبارك المهداوي[١] ، اسماعيل خليل ابراهيم العاني[١]

[١]جامعة تكريت / كلية العلوم –قسم علوم الحياة

تاريخ الاستلام:٢٠١٧/١٢/١٢ | تاريخ القبول:٢٠١٨/١١/٢٨

**الخلاصة :**

صممت التجربة الحالية لدراسة تاثير الدواء المخلبي للحديد والمتمثلة بالشاي الاخضر ( ***Camellia sinensis*** ) وبتركيز ١٠٠ ملغم / ١كغم ، ومقارنتها مع الدواء الفموي المستخدم لسحب الحديد من الجسم **kelfer Deferiprone** ) **(500mg (ferriprox®, بتركيز ( ٢٥ملغم / كغم ) ، ودراسة بعض المتغيرات الكيموحيوية المرتبطة بفرط الحديد.تم استخدام الدواء ( ferrous sulphate, (tablets200mg لرفع نسبة الحديد في الحيوانات المختبرية ( الارانب ذات معدل الاوزان بـ ١ _١.٥كغم ) .اعطيت الحيوانات المختبرية مقدار ١٠ ملغم / ١كغم من وزن الجسم ، ووزعت المجاميع المدروسة الى اربعة مجاميع ( خمسة ارانب لكل مجموعة ) وشملت المجاميع ،مجموعة السيطرة بدون معاملة باي مادة ، والمجموعة الثانية المعاملة بالحديد فقط والمجموعة الثالثة تم معاملتها بالحديد مع الشاي الاخضر واما المجموعة الرابعة فعوملت بالحديد مع عقارDeferiprone واستمرت المعاملة للمجاميع الاربعة لمدة شهر ثم جوعت الحيوانات و تم سحب عينة الدم من الارانب حسب الطرق المختبرية الاعتيادية ، وتضمنت الدراسة تحديد تركيز هرمون الهيبسيدين والفيرتين وسعة ارتباط الحديد الكلية والحديد المصلي. اظهرت النتائج المختبرية فروقات عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) مرتفعة في تراكيز هذه الاختبارات للهيبسيدين للمجموعة الثانية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وفروق عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) منخفضة للمجموعة الثالثة و المجموعة الرابعة مقارنة مع مجموعة السيطرة. اما بالنسبة للفيرتين فقد وجد فروقات عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) مرتفعة للمجموعتين الثانية والمجموعة الثالثة ، اما المجموعة الرابعة فلم يوجد اختلاف معنوي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. اما بالنسبة لسعة ارتباط الحديد الكلية TIBC فقد وجد فروق عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) مرتفعة للمجموعة الرابعة مقارنة مع مجموعة السيطرة ووجد فروق عالي المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) منخفضة للمجموعتين الثانية والمجموعة الثالثة مقارنة مع مجموعة السيطرة. اما الحديد المصلي فقد وجد فروق عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) منخفضة للمجموعات الثانية والثالثة والرابعة عند مقارنتها بمجموعة السيطرة.**

**الكلمات المفتاحية : الحديد ،الشاي الاخضر، ، عقار Deferiprone ، الهيبسيدين، الأرانب**

## المقدمة: INTRODUCTION

يمثل الحديد ما نسبته تقريبا ٥% من وزن قشرة الارض ، مما يجعل الحديد رابع أكثر العناصر الوفيرة وثاني أهم معدن وفير [1] . يعد الحديد ضروري للأنظمة الحيوية مثل تكوين كريات الدم الحمر ، والمناعة ، وتسليم أوكسجين، والفعالية العصبية، والنمو ، وله أيضا دورٌ اساسي في ديمومة المسببات المرضية مثل البكتيريا، الفيروسات، الفطريات ، البدائيات [ 2] . إن اهمية الحديد ليس محصور بتكوين الهيموغلوبين لكن أيضا بتكوين العناصر الضرورية الأخرى في الجسم مثل ،( myoglobin, cytochromes, ,catalase cytochrome oxidase peroxidase،)، ومن الأهمية بمكان فهم هذه الفوائد من خلال فهم الية استعمال الحديد في الجسم ، [3 ]. ويلعب الحديد دور مكملا غذائيا اساسيا و ضروريا وفي الوقت نفسه ذا تاثير سمّي محتمل او كامن ، لذلك في حالة توفره يجب أنْ تتم السيطرة عليه باحكام [ 4].يمتلك الجسم نظام سيطرة عالٍ لنقل الحديد وخزنه .[5] . إن ثلثي الحديد في الجسم يكون على شكل هيموغلوبين، بالرغم من أنَ الكميات الأصغر موجودة في الأشكال الأخرى، لاسيما في الكبد ونخاع العظم، [ 3]. إنَ نقص الحديد( Iron deficiency ) هو عدم التوازن في حديد الجسم الكليّ الذي ينتج عندما يكون تجهيز الحديد أقل من متطلبات الحديد المفقود من الجسم. [ 6]. يحتوي الشاي الأخضر على المركبات متعدد الفينول ومنها الكاتاجين بنسبه تتراوح من ١٠ الى ٢٥%،[٧ ]. ان مادة الكاتشين لها القدرة على سحب او استخلاب الحديد[8] حضي الشاي الاخضر بقدر كبيرٍمن الاهتمام لما له من خصائص مضادة للأكسدة، [ 9 ]. ويمتاز بسهولة امتصاصه وإخماده للجذور الحرة،وذا خواص مخلبية chelating تجاه المعادن في المستويات ذات الصلة من الناحية الفسيولوجي [10] .

و علاج الحديد غير المناسب الذي يعطى للمريض يؤدي إلى زيادة تركيز الحديد، . هناك عادة العوامل المساهمة مثل طفرة جينية تسبب زيادة امتصاص الحديد في هذه الحالات المسجلة في عدد قليل من المرضى الذين خضعوا لفترة طويلة من العلاج لزيادة الحديد، [12] [11].

ان المرضى الذين يعانون من امراض الكلى المزمن kidney disease معرضون لخطر الحديد الزائد إذا كان العلاج الحديد عن طريق الوريد (نقل الدم )، ونظرا لتصحيح زيادة الدم المفقود خلال غسيل الكلى، ولكن ذلك لم يلاحظ بشكل قاطع [ 13] ان الاستخلاب للحديد يزيل السمية الكامنة للحديد[ 14].

ان الهيبسيدين هو الهرمون الببتيدي المشتق اسمه من الكبد، هو المنظم الرئيس في توازن الحديد ، وعدم التوازن في انتاج هذا الهرمون يساهم في التسبب في امراض واضطرابات الحديد 15] .[ أكتشف الهيبسيدين لأول مرة في الدم والبول البشري في عام ٢٠٠٠ [ 16]. و له دور محوري في تنظيم الحديد 17] [وكذلك كببتيد كبدي مضاد للبكتريا [ 18 ]. ونشاط الهيبسيدين المضاد للميكروبات من خلال حرمانها من الحديد اللازم لبقائها بشكل حي ، [ 19]هدفت الدراسة الحالية الى معرفة دور العقار Deferiprone مقارنة مع الشاي الاخضر كعوامل مخلبية للحديد في معالجة فرط الحديد المستحث في الأرانب المحلية .

## المواد وطرائق العمل: MATERIALS AND METHODS

تضمنت الدراسة الحالية اربع مجاميع من الارانب المحلية ( خمسة ارانب لكل مجموعة ) حيث كانت المجموعة الاولى تمثل السيطرة بدون معاملة ، والمجموعة الثانية تم معاملتها بالحديد فقط من خلال الدواء ferrous sulphate وبتركيز (١٠ ملغم / كغم ) [ 20]، والمجموعة الثالثة تمت معا ملتها بالحديد بتركيز (١٠ملغم/ كغم ) اضافة الى مستخلص المائي للشاي الاخضر بتركيز ( ١٠٠ ملغم /كغم )[ 21] والمجموعة الرابعة تمت معاملتها بالحديد بتركيز (١٠ ملغم / كغم ) اضافة الى عقار (Deferiprone) بتركيز (٢٥ ملغم / كغم )[ 22] ، أُخذ الوزن المذكور من اقراص العقار Deferiprone بعد وزنها بالميزان الحساس **ثم** أُذيبت في ١ لتر

من الماء المقطر[22] ، كما وزنت المادة من Ferrous sulphate وبتركيز (١٠ ملغم / كغم )[ 20] بالميزان الحساس و اذيبت في ١ لتر من الماء المقطر والتي يكون تركيز الحديد فيها ٣.٣٥ ملغم /كغم .

اما بالنسبة للشاي الاخضر فبعد الوزن بالميزان الحساس ( ١٠٠ ملغم /كغم ) أُذيبت في ١ لتر من الماء المقطر[21] ، بعد ذلك تم مزج كمية متساوية من الماء الحاوي على الحديد مع المستخلص المائي للشاي الاخضر للمجموعة الثالثة ، وبالنسبة للمجموعة الرابعة تمزج كمية متساوية للماء الحاوي على الحديد مع العقار Deferiprone في اوعية الشرب اليومي للأرانب ،وفي النهاية يتكون لدينا ٤ اوعية شرب تتضمن مجموعة السيطرة بدون معاملة ( ماء مقطر ) ، والمجموعة الثانية تتضمن جرعة الحديد فقط ،والمجموعة الثالثة تتضمن جرعة الحديد مع شراب الشاي الاخضر ، والمجموعة الرابعة تتضمن جرعة الحديد مع العقار Deferiprone . وتكون هذه الاوعية معلمة بعلاماتها الخاصة بها المبينة لمحتواها ، اما العليقة فتم مزج مكوناتها من الحنطة والشعير والذرة والمدعم البروتيني [ 21] . بعد انقضاء الفترة المحددة للتجربة( ٣٠ )يوما تم سحب الدم من الحيوانات بمقدار(cc ٥. )من خلال طريقة الطعن في القلب heart puncture ومن ثم فرغ الدم في انبوبة الجل(Jell tube )ثم فصل المصل عن الدم وأُلاحتفاظ بالمصل مجمدا بدرجة ( ٢٠- ) °م للاختبارات القادمة

وقد درست المعايير الكيموحيوية الاتية :

١. تقدير تركيز هرمون الهيبسيدين : تم استخدام العدة ELISA Kit (Rabbit Hepcidin(HEPC)) ) من انتاج الشركة ( SHANGHAI YEHUA Biological Technology ) وباستخدام تقنية الاليزا بوساطة الجهاز HumaReader HS Germany
٢. تقدير تركيز الفيرتين : استخدمت العدة Human ferritin(FE) ELISA kit وهو من انتاج شركة Develop البريطانية وطبقت تقنية الاليزا من خلال الجهاز (HumaReader HS Germany )
٣. تقدير نسبة سعة ارتباط الحديد الكلية (TIBC ) :تم استخدام العدة الخاصة TIBCمن انتاج شركة Spectrumوباستخدام تقنية الامتصاص الضوئي جهاز Spectrophotometer من انتاج الشركة OAPEL اليابانية
٤. تقدير نسبة الحديد المصلي (serum iron ) :تم استخدام العدة kit(serum iron )من انتاج شركة Spectrumوباستخدام تقنية الامتصاص الضوئي من خلال جهاز Spectrophotometer من انتاج الشركة OAPEL اليابانية.

## التحليل الاحصائي: STATISTICAL ANALYSIS

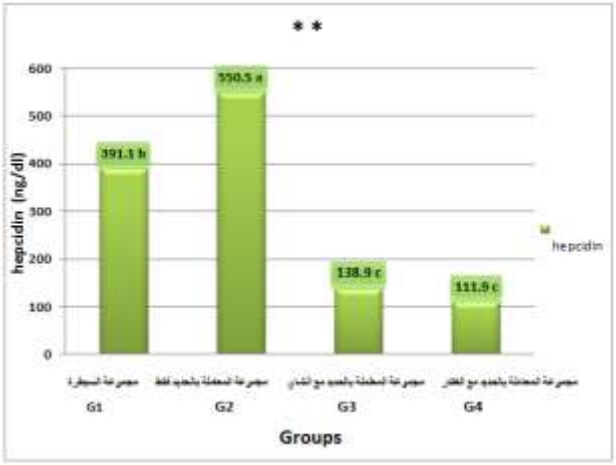
تم استخدام البرنامج الاحصائي( Mini tab) ذي الاصدار رقم 17.v وشمل حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات المدروسة، كما تم إجراء تحليل التباين باستخدام برنامج ANVOA باعتبارها تجربة عاملية ذات عامل واحد ،كما تم تطبيق اختبار دنكن متعدد الحدود بمستوى احتمالية $P\leq 0.05$ للمقارنة بين المتوسطات الحسابية وكانت جميع الاختبارات عند مستوى احتمالية$p\leq 0.05$ .

## النتائج والمناقشة: RESULTS AND DISCUSSION

### ١. الهيبسيدين: Hepcidin

أظهرت النتائج ( الشكل ١) وجود فروقات مرتفعة عالية المعنوية عند ($p \leq .01$) في تركيز الهيبسيدين للمجموعة الثانية المعاملة بالحديد فقط مقارنة بمجموعة السيطرة ، إذ سجل أعلى متوسط تركيز للمجموعة الثانية المجرعة بالحديد فقط وبلغت (174.2± 550.5) (ng/dl)،مقارنة بمجموعة السيطرة الاولى والتي بلغت(80.1±391.1) (ng/dl)، كما وسجل فروقات منخفضة عالية المعنوية للمجموعتين الثالثة

المعاملة بالشاي الاخضر مع الحديد والمجموعة الرابعة المعاملة بالعقار(Deferiprone ) مع الحديد مقارنة بمجموعة السيطرة الاولى، اذ كانت للمجموعة الثالثة (138.9±46.4) (ng/dl) ،و للمجموعة الرابعة (111.9±17.24) بوحدة قياس (ng/dl)

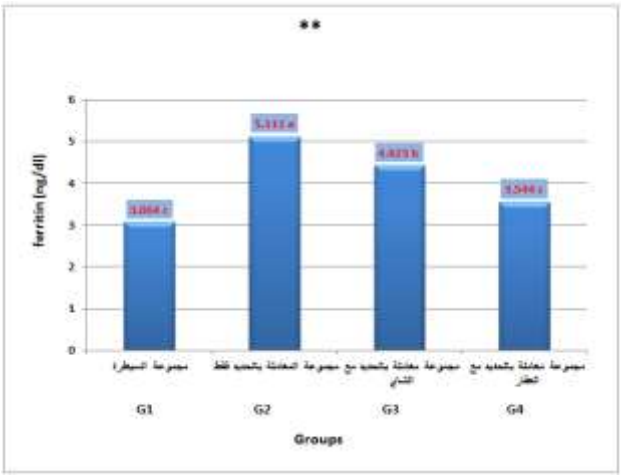



الشكل( ١ ) تركيز هرمون الهيبسيدين (ng/dl) في المجاميع الاربع المدروسة ،الحروف الصغيرة تعني ترتيب قيم الفروق من الاعلى الى الادنى ، * * تعني وجود الفرق المعنوي عند مستوى احتمالية $p\leq0.01$.

توضح النتائج ارتباط تراكيز الهيبسيدين في المصل و كما تقدم يرتفع الهيبسيدين مع زيادة نسبة الحديد بالدم ويقل مع قلة الحديد و إنَ افراز الهيبسيدين يزداد في حالتي الالتهاب وزيادة الحديد ايضا ، [24] [ 23] . إنَ مستوى الهيبسيدين هو المفتاح لكمية الحديد في الدم اذ يقل افرازه عندما يقل مستوى الحديد في الجسم وهذا يظهر من ربط مستوى الحديد في المصل مع قياس مستوى الهيبسيدين ،وعند زيادة الحديد يؤدي إلى ارتفاع الهيبسيدين المتداول مما يؤدي إلى ضعف توافر الحديد في الدم ، والحد من تخليق الهيموغلوبين وتسبب في النهاية فقر الدم , [ 25]إنَ مستوى الهيبسيدين العالي في المجموعة الثانية يوضح فعالية الجسم من خلال افرازه لزيادة تركيز الحديد في الجسم اذ اعطيت هذه المجموعة الحديد فقط بدون دواء او مستخلص ساحب للحديد،[ 26] .اما المجموعة الثالثة المعاملة بالشاي الاخضر فبسبب وجود مادة متعدد الفينول ومن ضمنها الكاتجين التي لها القابلية على استخلاب الحديد وكمضاد للاكسدة في المختبر والجسم لذلك سيقل الحديد وبالتالي كمية الهيبسيدين المفرز تكون اقل ، [27] .اما المجموعة الرابعة المعاملة بـ Deferiprone والتي هي اقل مستوى في الافراز فإنَ الانخفاض الواضح في تركيز الحديد في المصل يؤدي الى قلة افراز الهيبسيدين[ 28]

## ٢. تركيزالفيرتين في مصل الدم: Ferritin Serum Concentration

أظهرت النتائج في الشكل ٢ وجود فروقات مرتفعة عالية المعنوية في تركيز الفيرتين عند مستوى احتمالية ( $p\leq0.01$). للمجموعتين الثانية المعاملة بالحديد فقط والمجموعة الثالثة المعاملة بالشاي الاخضر مع الحديد مقارنة بمجموعة السيطرة اذ سجل اعلى متوسط تركيز للمجموعة الثانية اذ بلغ (٥.١١١±0.415 ) (ng/dl)ثم المجموعة الثالثة ( 0.±0.743 ٤.٤٢٣ ) (ng/dl) اما مجموعة السيطرة فكان متوسط التركيز (٣.٠٦٤±0.229 ) (ng/dl)، اما المجموعة الرابعة المعاملة بالعقار (Deferiprone ) فلم يوجد فرق معنوي عن مجموعة السيطرة وبمتوسط تركيز (٣.٥٤٤±0.169 ) (ng/dl).



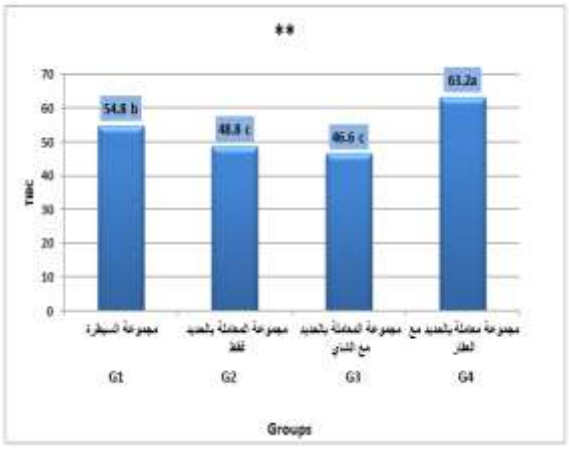

الشكل(٢ ) تركيز الفيرتين (ng/dl).في المجاميع الاربع المدروسة ،الحروف الصغيرة تعني ترتيب قيم الفروق من الاعلى الى الادنى ، * * تعني وجود الفرق المعنوي عند مستوى احتمالية $p\leq0.01$.

من خلال الدراسات لوحظ ان الفيرتين يرتفع في حالتي ارتفاع الحديد والالتهابات، [ 30 ][ 29]

المجموعة الثانية يلاحظ فيها ان نسبة الفيرتين العالية والتي هي مؤشر على وجود الحديد بنسبة عالية، وبوجود الحديد بنسبة عالية يحفز على تكوين الهيبسيدين المنظم للحديد ومنه الفيرتين، وكما ذكر سابقا فان المجموعة الثالثة المعاملة بالشاي الاخضر فبسبب وجود مادة متعدد الفينول ومن ضمنها الكاتجين التي لها القابلية على استخلاب الحديدي اي يقل مستوى الفيرتين [27 ] اما المجموعة الرابعة فيلاحظ فيها انخفاض الفيرتين المترابط ايضا مع مستوى الهيبسيدين مما يدل على انخفاض مستوى الحديد. وقد بينت عدة دراسات قدرة Deferiprone على خفض مستوى الفيرتين ،[31] .فضلا عن ذلك أنه يصعب تفسير مستويات الفيرتين بتداخل الالتهاب الناتج من السايتوكينات مع الحديد الزائد [32].

## ٣. تركيز سعة ارتباط الحديد الكلي في مصل الدم: Total Iron Binding Capacity Concentration Serum (Tibc )

اظهرت النتائج في الشكل ٣ وجود فروقات مرتفعة عالية المعنوية عند مستوى ($p\leq 0.01$) ، لمستويات تراكيز TIBC ، اذ سجل اعلى متوسط تركيز للمجموعة الرابعة المعاملة بالعقار(Deferiprone ) مع الحديد ،اذ بلغ (63.2±5.93) (µg/dL) مقارنة بمجموعة مجموعة السيطرة (54.8±7.53) (µg/dL)، كما وسجل وجود فروقات منخفضة عالية المعنوية عند ($p\leq 0.01$) مقارنة مع مجموعة السيطرة للمجموعة الثانية المعاملة بالحديد فقط اذ بلغ (48.8±11.52) (µg/dL)وكذلك للمجموعة الثالثة المعاملة بالشاي الاخضر مع الحديد اذ بلغ (46.6±8.08 ) (µg/dL).




شكل( ٣ ) مستوى TIBC(µg/dL) سعة ارتباط الحديد الكلية في المجاميع الاربع المدروسة ، الحروف الصغيرة تعني ترتيب قيم الفروق من الاعلى الى الادنى ، * * تعني وجود الفرق المعنوي عند مستوى احتمالية .$p\leq 0.01$

وكما ذكر الباحث Kotze وجماعته عن استخدام حديد المصل مع القدرة الكلية لتحميل الحديد لتحديد حالة الحديد في الجسم بالارتفاع او الانخفاض.عادة ما تكونTIBC مرتفعة عندما يكون مجموع مخازن الحديد في الجسم منخفضة، علامة محتملة على فقر الدم بسبب نقص الحديد، أو في الثلث الثالث من الحمل ، ويقترح أن إجمالي مخازن الجسم الحديد منخفضة [ 33].وهذا واضح في المجموعة الرابعة مع حدوث ارتفاع TIBCمع انخفاض الفيرتين مع ملاحظة قلة حديد المصل عن المجموعة السيطرة[ 35] [ 34].

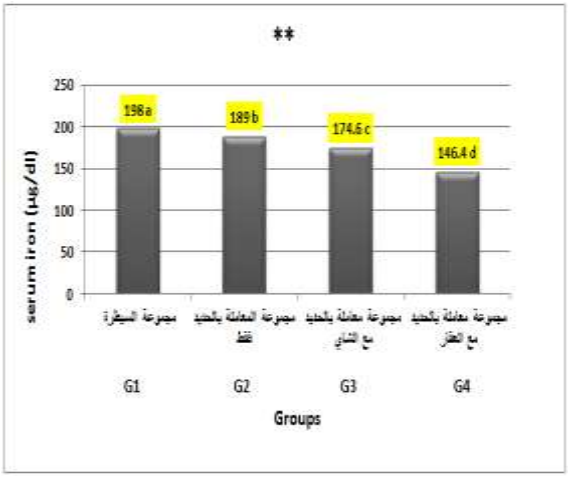
وكما ذكر الباحث Magnus عن ترابط المستوى العالي للTIBCمع ارتفاع الفيرتين مع انخفاض حديد المصل بانه علامة اكثر على وجود امراض الكبد من فقر الدم[ 36] ., لكن يحدث بسبب قدرة الدواء على سحب الحديد من الجسم كما ذكر ذلك الباحثان Kontoghiorghes and Kolnagou بقدرة Deferiprone على سحب الحديد من الجسم [ 37].

اما المجموعة الثانية فهي تحت تنظيم الهيبسيدين المنظم للحديد في الدم [ 25] . لذلك تكون قيمة TIBCقريبة من مجموعة السيطرة غير المعاملة بالحديد .اما المجموعة الثالثة المعاملة بالشاي الاخضر مع الحديد فيظهر انخفاض TIBCمع حديد المصل وكما ذكر الباحثان Ridker&Rifai بان انخفاض

TIBCدليل على نقص بروتينات الدم وسوء التغذية [ 35] . اما عن كون ان المجموعة الثالثة هي اقل مستوى من TIBCفقد يكون ذلك عائدا الى استهلاك الحيوانات المختبرية لمادة الشاي الاخضر بمستوى اكبر من بقية المجموعات

## ٤. تركيز الحديد في المصل: Iron Concentration Serum

اظهرت النتائج في الشكل(٤) وجود فروقات منخفضة عالية المعنوية عند ($p\leq 0.01$)، لمستويات تراكيز حديد المصل ، اذ سجل للمجموعة الثانية ( ١٨٩±4.85 ) (µg/dl)المعاملة بالحديد ثم المجموعة الثالثة (١٧٤.٦±18.37 (µg/dl)( المعاملة بالشاي الاخضر مع الحديد ثم المجموعة الرابعة (١٤٦.٤±8.05) (µg/dl)المعاملة بالعقار (Deferiprone ) مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ سجل أعلى متوسط تركيز للمتوسطات للمجموعة السيطرة ( ٤.٣٠± 198) (µg/dl)




الشكل ( ٤ ) تركيز الحديد في المصل(µg/dl) للمجاميع الاربع المدروسة ، الحروف الصغيرة تعني ترتيب قيم الفروق من الاعلى الى الادنى ، * * تعني وجود الفرق المعنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$.

يلاحظ وجود علاقة ما بين مستوى الهيبسيدين المنظم للحديد ومستوى الحديد في المصل[ 25] .اذ يلاحظ مستوى حديد المصل في مجموعة السيطرة والذي هو بشكل اعتيادي او طبيعي بدون معاملة ،وبالنسبة للمجموعة الثانية ذات المستوى الاعلى من الهيبسيدين يلاحظ حدوث ازدياد افراز الهيبسيدين في المجموعة المعاملة بالحديد وتنظيم الهيبسيدين بتقليله مستوى حديد المصل [ 25] .

اما المجموعة الثالثة والمعاملة بالشاي الاخضر فبسبب وجود مادة متعدد الفينولات ومنها الكاتجين القادرة على سحب الحديد لانه كلما قل الحديد قل افراز الهيبسيدين المنظم ، [ 27].وهذه النتيجة جاءت مطابقة لدراسة Khudiar and Naji, [ 38] بفعالية الشاي الاخضر ..اما المجموعة الرابعة المعاملة Deferiprone فكما ذكر الباحث Kontoghiorghesوجماعته بقدرة العقار Deferiprone على استخلاب الحديد الزائد من مختلف اجزاء الجسم في مرضى الحديد الزائد ومن ضمنها الكبد والقلب [ 39]

## الاستنتاجات :

اظهرت الدراسة وجود دور محوري للهيبسيدين في ضبط مستوى الحديد في الجسم من خلال آليات السيطرة على الامتصاص والتخزين ، والتداخل في عمله في حالات الالتهابات ايضا كآلية لحجز الحديد عن المسببات المرضية ،. يرتبط الفيرتين مع حالة المخازن الجسم بالنسبة للحديد لكن في الحالات الاضطرابية يرتفع الفيرتين بمعزل عن المخازن وفي الالتهابات يصعب تفسير مستويات الفيرتين فلا يمكن الاعتماد على الفيرتين في تحليل نسبة الحديد وذلك لتداخل السايتوكينات الالتهابية مع تاثير الحديد الزائد اما بالنسبة للشاي الاخضر فله تاثير ايضا مستخلب للحديد من خلال وجود مادة متعدد الفينول وهي الكاتجين( Catechin) وكذلك دور الشاي في منع تكون الجذور الحرة .

## REFERENCES: المصادر


1. **Lutgens, F.K., and Tarbuck, E.J.** (2000). Essentials of geology (Chapter 2), 7th edn (Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall).

2. **Drakesmith, H., and Prentice, A**. (2008). Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, vol *6*( 7) p: 541-552

3. **Hall, J. E**. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences.

4. **McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., and De Benoist, B**. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public health nutrition*, vol *12*(4) p: 444.

5. **Dunn, L. L., Rahmanto, Y. S.,and Richardson, D. R**. (2007). Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in cell biology*, vol *17*( 2) p: 93-100.

6. **Brittenham, G. M**. (2000). Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. *Hematology: basic principles and practice*, *3*: 397-428.

**7.Dweck,A**.(1999)."Detoxifying materials frobotanicals"Botanical detoxification , vol 72(10)p:42-48.

**8. Ang AL, Shah F, Davis B, et al.** (2010) Deferiprone is associated with lower serum ferritin (SF) relative to liver iron concentration (LIC) than deferoxamine and deferasirox: implications for clinical practice [abstract]*Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) vol 116(21)p:4246.

**9. Nakagawa, T., and Yokozawa, T**. (2002). Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food and Chemical Toxicology*, vol *40*(12), 1745-1750.

**10 .Al-Haddad, Asawer,G.H**,(2014) Comparison of the effect of green tea beverage and letrozole drug in inhibition of aromatase in albino female rabbits, Msc thesis, College of Science, University of Tikrit.

**11. Turnberg, L. A.** (1965). Excessive oral iron therapy causing haemochromatosis. *British medical journal* vol, *1*(5446)p: 1360

**12 .Barton, J. C., Lee, P. L., West, C., & Bottomley, S. S.** (2006). Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: Clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases. *American Journal of Hematology*, vol 81(10)P: 760-767.

**13 .Vaziri, N. D**. (2014). Toxic effects of IV iron preparations in CKD patients. *Nephrol News* vol , 28(2) P: 4-5.

**14. Zanninelli, G., Breuer, W., & Cabantchik, Z. I.** (2009). Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *British journal of haematology*, vol 147(5) p: 744-751

15. **Girelli, D., Nemeth, E., and Swinkels, D. W.** (2016). Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*,vol 127(23)p: 2809-2813.

16. **Kemna, E. H., Kartikasari, A. E., van Tits, L. J., Pickkers, P., Tjalsma, H., and Swinkels, D. W**. (2008). Regulation of hepcidin: insights from biochemical analyses on human serum samples. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, vol 40(3) p: 339-346

17. **Rochette, L., Gudjoncik, A., Guenancia, C., Zeller, M., Cottin, Y., and Vergely, C**. (2014). The iron-regulatory hormone hepcidin: A possible therapeutic target? Pharmacology & therapeutics.vol 146 :p 35-52

18. **Ganz, T., and Nemeth, E**. (2012). Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, vol 1823(9) p:1434-1443.

19. **Dao, M.C., and Meydani, S.N.** (2013). Iron biology, immunology, aging, and obesity: four

fields connected by the small peptide hormone hepcidin. Advances in nutrition 4: 602-617.

20. Product Information: **Ferrous Sulfate** 200mg tablets® Actavis, Barnstaple, EX32 8NS, UK . Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/search-default_intl in November 2016

21. **AL- Obedi, Widad M** ,(2012) Study of the effect of medicinal plant extracts on the concentration of melatonin and some physiological and histological variables in male white rats, Ph.D. Thesis, Faculty of Education, University of Tikrit.

22 **.Taher, A., Sheikh-Taha, M., Sharara, A., Inati, A., Koussa, S., Ellis, G.,and Hoffbrand, A. V**. (2005). Safety and effectiveness of 100 mg/kg/day deferiprone in patients with thalassemia major: a two-year study. *Acta haematologica*, vol 114(3)p: 146-149.

23. **Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., and Loréal, O**. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of biological chemistry*, vol 276(11)P: 7811-7819.

24. **Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., and Ganz, T.** (2003). Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, vol 101(7) P:2461-2463.

25 . **AL-Saidi, Dahlia Nayeef**.( 2015). Study of Hepcidin Level and Transferrin Level in Samples of Iraqi Patients with Iron Overload and Iron Deficiency Disorders, M.Sc. Thesis, Al-Mustansiriyah University

26. **Lee, P. L., and Beutler, E**. (2009). Regulation of hepcidin and iron-overload disease. *Annual Review of Pathological Mechanical Disease*, *4*: 489-515

27. **Saewong, T., Ounjaijean, S., Mundee, Y., Pattanapanyasat, K., Fucharoen, S., Porter, J. B., and Srichairatanakool, S**. (2010). Effects of green tea on iron accumulation and oxidative stress in livers of iron-challenged thalassemic mice. *Medicinal Chemistry*, vol *6*(2) p: 57-64.

28. **Savulescu J** , (2004). "Thalassaemia major: the murky story of deferiprone". *BMJ*. vol 328 (7436) P: 358–359

29. **Kalantar-Zadeh, K., Don, B. R., Rodriguez, R. A., and Humphreys, M. H**. (2001). Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, vol 37(3)p: 564-572

30. **Kalender, B., Mutlu, B., Ersöz, M., Kalkan, A., and Yilmaz, A.** (2002). The effects of acute phase proteins on serum albumin, transferrin and haemoglobin in haemodialysis patients. *International journal of clinical practice*, vol 56(7)p: 505-508.

31. **Algren, D. A**. (2010). Review of Oral Iron Chelators (Deferiprone and Deferasirox) for the Treatment of Iron Overload in Pediatric Patients. *World Health Organization* [on line], 1-22

32 . **Arosio P, Levi S**. (2002)Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radic Biol Med*. vol 33: P :457-460

33 . **Kotze, M. J., Van Velden, D. P., Van Rensburg, S. J., and Erasmus, R**. (2009). Pathogenic mechanisms underlying iron deficiency and iron overload: New insights for clinical application. *EJIFCC*, vol 20(2) p: 108.

34. **Van der Weyden MB, Fong H, Hallam LJ, and Breidahl MJ**. (1984)Basic ferritin content of red cells of patients with anemia and polycythemia vera. *Pathology*. vol 16(4) p:419–23

35. **Rifai, N., and Ridker, P. M**. (2003). Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clinical Chemistry*, vol *49*(4)p: 666-669.

36. **Magnus Halland**,(2011), *Journal OF MedicineToday* _ july 2011, vol 12, P: 7

37. **Kontoghiorghes, G. J., and Kolnagou, A**. (2005). Molecular factors and mechanisms affecting iron and other metal excretion or absorption in health and disease. The role of natural and synthetic chelators. *Current medicinal chemistry*, vol *12*(23)p: 2695-2709

38. **Khudiar, K. K., and Naji, N. M**. (2012). Studying the effective dose of polyphenols extracted from green tea in ameliorating the deleterious effect of iron overload in female rats. In *Proceeding of the Eleventh Veterinary Scientific Conference* Vol. 142, p: 152.

39. **Kontoghiorghes, G. J., Pattichis, K., Neocleous, K., and Kolnagou, A**. (2004). The design and development of deferiprone (L1) and other iron chelators for clinical use: targeting methods and application prospects. *Current medicinal chemistry*, vol *11*(16)p: 2161-2183

# Effect of iron chelating drug, Deferiprone and the water extract of green tea in the treatment of iron overload in local rabbits

*** Zaid Mohammed Mubarak Al-Mahdawi, Tikreet University, College of Science, Biology Department**

Zaid.almahdawi@yahoo.com

**** Ismail Khaleel Ibrahim Al – Ani, Tikreet University, College of Science**

Smlkhll333@gmail .com

**ABSTRACT:**

**The current study was designed to study and compare the effect of the iron chelating action of the green tea (*Camellia sinensis*) Aqueous extract of green tea at a concentration of 100 mg / 1 kg and compared with the oral medicine , Deferiprone used to remove iron from the body. 25 mg / kg body weight . and the study of some of the biochemical variables associated with iron overload. Ferrous sulphate, (tablets200mg) was used to raise the proportion of iron in laboratory animals. . The laboratory animals (rabbits weighing 1 .to 1.5 kg) were given 10 mg / kg body weight،**

**The treated groups were divided into four groups (five rabbits per group). The groups included the control group without treatment with any substance. The second group was treated with iron only and the third group was treated with iron with green tea. The fourth group was treated with iron with Deferiprone**

**The treatment of the four groups lasted for one month and then the animals were starved. The blood sample was withdrawn from the rabbits according to the usual laboratory methods. The study included determination of hepcidin, total iron binding capacity, ferritin, and serum iron ,**

**Laboratory results showed significant increase ($P \leq 0.01$) in the concentrations of hepecidin for the second group compared with control group and significant decrease ($P \leq 0.01$) for the third group and the fourth group compared with the control group**

**As for the ferritin, there was a significant increase ($P \leq 0.01$) for the second and third groups, while the fourth group did not differ significantly compared to the control group**

**As for TIBC, there was a significant increase ($P \leq 0.01$) for the fourth group compared to the control group. A significant decrease was observed for the second and third groups compared with the control group at ($P \leq 0.01$)**

**Serum iron was found to have a low significant differences ($P \leq 0.01$) for the second, third and fourth groups when compared to the control group.**

**Key words: Hepcidin, Rabbits ،druge Deferiprone،green tea ،Iron**