Study of The Hepatorenal toxic effect of indomethacin and evaluation of the protective effect of aloe vera gel extract

Dr. Nahla Ibrahim[*]
Dr. Akil Hajjouz[**]
Dr. Rana Issa[***]
Ghada Hassan[****]

(Received 17 / 10 / 2024. Accepted 23 / 12 /2024)

□ ABSTRACT □

This study aimed to determine the effect of Ethanolic Aloe vera gel extract in alleviating or preventing the hepatotoxic and renal toxic effects induced by indomethacin in male albino mice, Thus, it can be adopted as a plant-based protective agent against the side effects of this drug. This study, included 30 white mice, (Balb/c strain), which were divided into three experimental groups (10 mice in each). as follows: The first group (the physiological control), was treated with oral cavity of DMSO 10% until the end of the experiment, while the second group (the pathological control), was treated with oral cavity of indomethacin in a single dose 166 mg/kg for 6 hours To induce toxicity ,whereas the third group (Protective) was treated with oral cavity of 300 mg/kg Ethanolic extract of Aloe vera gel for 30 days, then at the next day mice were treated with oral cavity of indomethacin in a single dose 166 mg⁄kg for 6 hours day . At the end of the experiment, the treated animals were anesthetized by Chloroform and dissected to obtain kidneys and livers. Histopathology results showed a toxic effect of indomethacin, represented by severe cytoplasmic necrosis and individual necrosis in some hepatic cells, In addition to severe vascular congestion, As for Renally with glomerular degeneration, vascular congestion, in addition to degenerative changes in the proximal tubules. Aloe vera gel extract showed an important protective effect, as it preserved the integrity of the hepatic tissue structure, with the exception of noting punctate lymphocytic infiltrates within the portal spaces and central vein congestion. Likewise, in the kidneys, it preserved the renal tissue structure, only vascular congestion was observed without any inflammatory infiltrates, which indicates its great effectiveness in scavenging free radicals and antioxidant.

Keywords: aloe vera gel extract, indomethacin, Hepatotoxicity, Renal toxicity.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*] **Associate Professor , Faculty of science-Tishreen University, lattakia, Syria**
****Associate Professor - Faculty of medicine-Tishreen University, lattakia, Syria**
*****Assistant Professor - Faculty of medicine-Tishreen University, lattakia, Syria**
******PhD student -Faculty of science-Tishreen University, lattakia, Syria**

دراسة التأثيرات السمية الكبدية والكلوية بالاندوميتاسين وتقييم فعالية مستخلص جل الألوفيرا الوقائية

د. نهلة إبراهيم*

د. عقيل حجوز**

د. رنا عيسى***

غادة حسن****

(تاريخ الإيداع 17 / 10 / 2024. قبل للنشر في 23 / 12 / 2024)

□ ملخّص □

تهدف هذه الدّراسة إلى تحديد تأثير مستخلص جل الألوفيرا الإيتانولي في التّخفيف أو منع التأثيرات السمية الكبدية والكلوية المحدثة بالإندوميتاسين عند ذكور الفئران البيضاء وبالتالي تقييم فعاليته كعامل وقائي نباتي ضد التأثيرات الجانبية لهذا العقار.

شملت الدراسة ثلاثين فأراً من ذكور سلالة Balb/c والتي وزعت عشوائياً على ثلاث مجموعات تجريبية تضم كل منها عشرة فئران كما يلي: المجموعة الأولى (شاهدة فيزيولوجية) جرعت بثنائي ميتيل سلفوكسيد (DMSO10%) طيلة فترة التجربة، المجموعة الثانية (شاهدة مرضية) جرعت بعقار الاندوميتاسين بجرعة وحيدة $166\ mg/kg$ لمدة 6 ساعات متتالية لاستحداث السمية، المجموعة الثالثة (وقائية) جرعت بمستخلص جل الألوفيرا بجرعة $300\ mg/kg$ لمدة 30 يوم ثم أعطيت في اليوم التالي الجرعة المفردة من الاندوميتاسين 6 ساعات. خُدرت حيوانات التجربة بعد نهاية التجريع باستخدام الكلوروفورم وشُرحت للحصول على الكلى والأكباد، أظهرت نتائج التشريح المرضي وجود تأثير سمي للاندوميتاسين تمثل كبدياً بتفجي سيتوبلاسمي شديد، نخور فردية في بعض الخلايا الكبدية، إضافة لاحتقان وعائي شديد، أما كلوياً بتنكس كبيبي، احتقان وعائي، إضافةً لتبدلات تنكسية في النبيبات القريبة. أظهر مستخلص جل الألوفيرا تأثيراً وقائياً هاماً فقد حافظ على سلامة البنية النسيجية الكبدية باستثناء ملاحظة ارتشاحات نقطية لمفاوية ضمن المسافات البابية واحتقان في الوريد المركزي، وكذلك كلوياً حافظ على البنية النسيجية الكلوية ولوحظ حدوث احتقان وعائي فقط دون أي ارتشاحات التهابية مما يشير لفعاليته الكبيرة الكاسحة للجذور الحرة والمضادة للأكسدة.

الكلمات المفتاحية: مستخلص جل الألوفيرا، إندوميتاسين، سمية كبدية، سمية كلوية.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين– سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY–NC–SA 04

* أستاذ مساعد –كلية العلوم–جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

** أستاذ مساعد –كلية الطب البشري–جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

*** مدرس –كلية الطب البشري–جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

**** طالبة دكتوراه –كلية العلوم–جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

مقدمة:

تُصنف السمية الكبدية والكلوية على أنّها السبب الرئيس لسحب الأدوية من الأسواق ومصدر قلق دائم لدى منظمة الغذاء والدواء وشركات الأدوية (Beger *et al*., 2010)، نظراً لأهمية الكبد في استقلاب الدواء، فالكبد عضو رئيس في استقلاب الأدوية والتّخلص من السموم والكلى تساعد في استقلاب الدواء من خلال افرازه مع مستقلباته وبالتالي هما أكثر الأعضاء استهدافاً من المواد السامة ولا سيما الأدوية (Stephanie *et al*., 2022)، و تَعدّ مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أحد أكثر الأصناف الدوائية شيوعاً وعشوائيةً في الاستخدام والتي أثبتت دراسات عديدة أن استخدامها المُفرط ينطوي على تأثيرات جانبية قد تكون خطيرة ومهددة للحياة انطلاقاً من كونها أحد أكثر الزمر الدوائية إحداثاً للإجهاد التأكسدي وبالتالي إحداث أذيات نسيجية (Hassan *et al*., 2021)، ومن الأدوية التي تندرج تحت هذه الزمرة الاندوميتاسين الذي يمتاز بفعالية علاجية كبيرة بجرعاته العلاجية تُعزى لقوة تأثيره وقصر نصف عمره في الجسم إلّا أن هذه المزايا اضافةً لمقدار الجرعة مسؤولة عن تأثيراته السمية الخطيرة على مختلف أعضاء الجسم عند استخدامه العشوائي للآلام الحادة والمزمنة على حد سواء (Bindu *et al*., 2020)، إذ يسبب سمية لأعضاء متعددة في الجسم multi-organ toxicity تتجسد بنخور، تنكسات كبدية و كلوية، إضافةً لسمية رئوية، دماغية، طحالية، وأذية في الأوعية الدموية (Majeed *et al*., 2018 Turkyilmaz *et al*., 2019; Xiao, 2021)، و انطلاقاً من المخاطر السابقة انبثقت ضرورة البحث عن علاج طبيعي بديل فعال دون تأثيرات جانبية، لذلك أعطى الباحثون جُلّ اهتمامهم لدراسة الفعالية البيولوجية لكل الأجزاء النباتية في أبحاثهم العلمية نظراً لغناها بالمركبات الكيميائية الفعّالة ومضادات الأكسدة ذات الدّور الكبير في علاج عدد كبير من الأمراض (Azwanida, 2015) و منها الألوفيرا Aloe vera التي تتمتع بتأثيرات صحية عديدة منها التخفيف من القرحة المعدية (Werawatganon *et al*., 2014)، والقرحة المعوية (Kim *et al*., 2019)، علاج السكري (Gul *et al*., 2017)، مضادة للالتهاب (Yazdani *et al*., 2022)، ومضادة للبكتيريا (Arbab *et al*., 2021)، إضافة لاستخدام جل الألوفيرا في صناعات عديدة ومنها الصناعات الغذائية كمادة حافظة طبيعية (Elbandy *et al*., 2014)، والصناعات الدوائية من خلال تأثير مستخلص أوراق وجل الألوفيرا المُحسّن للتّوافر الحيوي للفيتامينات عند البشر مما يفتح آفاق جديدة في إمكانية استخدامهم كسواغ ضمن التركيبة الدوائية للأقراص ذات التّحرر المديد sustained-release (Sánchez-Machado *et al*., 2017).

نظراً لقلة الدراسات التي تناولت تأثيرات الاندوميتاسين السمية الكبدية والكلوية مقارنةً بالدراسات حول سمية مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الأخرى سيسلط هذا البحث الضوء على تقييم الأذية المحدثة بالإندوميتاسين بجرعاته العالية من جهة وعلى الفعالية الوقائية المحتملة لمستخلص جل الألوفيرا الكحولي في تخفيف شدة الأذية نسيجياً من جهة ثانية وبالتالي إمكانية ادراجه كمضاد اكسدة طبيعي يمكن استخدامه في مستحضرات صيدلانية نباتية مضادة للسمية الكبدية والكلوية انطلاقاً من أن مضادات الأكسدة الطبيعية ذات المنشأ النباتي بجرعات محددة تشكل حوالي نصف البروتوكولات العلاجية لاضطرابات مختلف الأعضاء ومنها الكبد (Zhang *et al*., 2013) والكلى.

طرائق البحث ومواده:

حيوانات التجربة:

استُخدمت ذكور الفئران البيضاء Albino male Mice نوع Mus musculus سلالة Balb-c، تم شراؤها من مركز البحوث العلمية في دمشق (برزة) بأعمار (4–5) أسابيع، تُركت بعدها في المخبر لفترة زمنية تتراوح ما بين (8-12) أسبوعاً من أجل التأقلم مع ظروف التجربة.

وُضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية خاصة ذات أرضية مفروشة بنشارة الخشب في مخبر البحوث العلمية المركزي التابع لكلية الطب ـ جامعة تشرين، بدرجة حرارة الغرفة وتهوية جيدة، أما الإضاءة فكانت 12 ساعة ضوء و12 ساعة ظلام، أما الغذاء الذي قُدّم للفئران كان عبارة عن قمح كامل وماء تم توفيره بشكل حر ومستمر وبكميات كافية طيلة فترة التجربة.

الإعتيان النباتي:

جُمعت أوراق الألوفيرا من قرية عين التينة في ريف محافظة اللاذقية، وصنّفت لتحديد نوعها من قبل قسم علم الحياة النباتية في جامعة تشرين. يتبع النوع المدروس للفصيلة الألوية Aloeceae، جنس Aloe، النوع Aloe vera(Erdtman,1960).

تحضير مستخلص جل الألوفيرا الكحولي:

حُضر المستخلص وفقاً لطريقة (Begum *et al*., 2016)

غسلت أوراق الألوفيرا بماء الصنبور لمدة 5 دقائق للتخلص من الأتربة والغبار، ثم باستخدام الماء المقطر وتُركت في الهواء لتجف، قُطّعت في الخطوة التالية الأوراق باستخدام سكين مُعقمة طولياً وأزيلت القشرة السميكة، وتم الحصول على الجل المُتوضع في مركز الورقة باستخدام ملعقة مُعقمة، جُفف الجل باستخدام الفرن الهوائي بدرجة حرارة $80C^{\circ}$ يومين متتاليين، ثم طُحن باستخدام مطحنة كهربائية أو بالهاون. نَقع $30g$ من مسحوق الجل في $300mL$ ايتانول 95% لمدة أربع أيام متتالية، بعد ذلك رُشح الناتج باستخدام أوراق ترشيح واتمان. WhatmanNo.1، بُخر الراشح باستخدام المبخر الدوار بدرجة حرارة $40C^{\circ}$، أخيراً خُزنت المادة الطافية في الثلاجة لحين الاستخدام و أُذيب المستخلص في الماء المقطر قبل الاستعمال.

الشكل 1: بعض مراحل تحضير مستخلص جل الألوفيرا الكحولي

استحداث السمية الكبدية تجريبياً:

استُحدثت السمية من خلال تجريع ذكور الفئران فموياً بالإندوميتاسين 100% (مادة فعالة خام من شركة آسيا) باستخدام أنبوب تغذية قياس 4، أُذيب بثنائي ميتيل سلفوكسيد فأصبح بشكل مُعلّق يُرج قبل كل استخدام، بجرعة وحيدة $166\ mg/kg$ (Taiwo and Conteh, 2008) ثم شُرّحت ذكور الفئران بعد 6 ساعات من تجريعها بالعقار. جُرّع الاندوميتاسين للفئران بعد صيام 18 ساعة عن الطّعام فقط وقُدّم لهم ماء الصنبور للشرب.

تصميم التجربة:

قُسمت ذكور الفئران البيض عشوائياً إلى ثلاث مجموعات تراوحت أوزانها ما بين $26 - 33.2g$ (في كل مجموعة 10 فئران) كمايلي:

المجموعة الأولى: شاهدة فيزيولوجية جرعت بثنائي ميتيل سلفوكسيد 10% طيلة فترة التجربة.

المجموعة الثانية: فئران ذات سمية كبدية كلوية محدثة، جُرّعت بالإندوميتاسين فقط بجرعة وحيدة $166\ mg/kg$، ثم شُرّحت الفئران وأُخذت الأكباد والكلى لإجراء الدراسة النسيجية بعد 6 ساعات.

المجموعة الثالثة: جُرّعت بمستخلص جل الألوفيرا الكحولي 30 يوم (Ramachandraiahgari *et al*., 2012)، وفي اليوم التّالي جرعت بالاندوميتاسين بنفس الجرعة السابقة، ثم شُرّحت الفئران وأُخذت الأكباد والكلى لإجراء الدراسة النسيجية بعد 6 ساعات من تلقي الفئران لجرعة الاندوميتاسين.

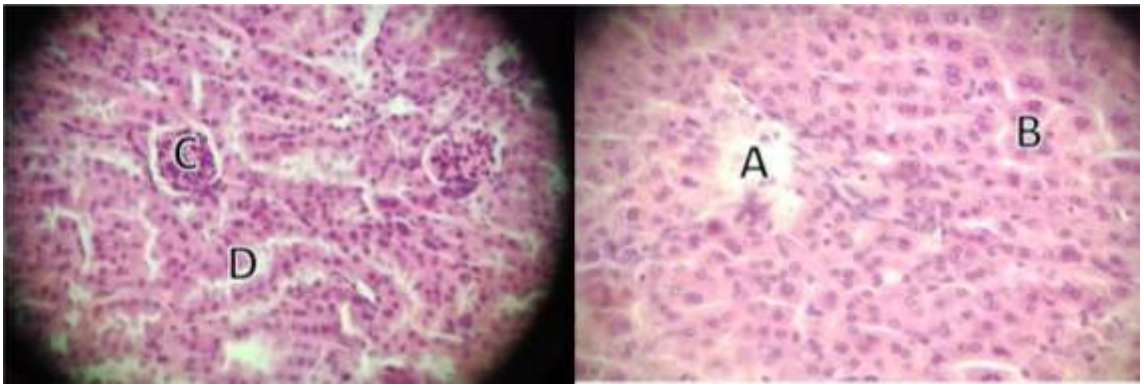
الدراسة النسيجية:

شُرّحت الفئران وجمعت الأكباد والكلى بعد غسلها بالماء لإزالة الدم، ثم وضعت في الفورمالين 10% جُهزت لإجراء المقاطع النسيجية وذلك بإمرارها بمراحل التحضير الروتينية التي تتضمن المعالجة بالكحول التجاري، الكحول المطلق وأخيراً الكزايلين، ثم صُبّت في قوالب البارافين، تم الحصول على المقاطع النسيجية باستخدام المقطاع النسيجي Meditome A 550 بسماكة 5 ميكرون، وعولجت بمحاليل الكحول والكزايلين تمهيداً لتلوينها بالهيماتوكسيلين ايوزين بالاعتماد على طريقة (Bagheri *et al*., 2018). دُرست بعد ذلك المحضرات النسيجية مجهرياً (تكبير قوي 40x) باستخدام مجهر ضوئي مجهز بكاميرا رقمية.

النتائج والمناقشة:

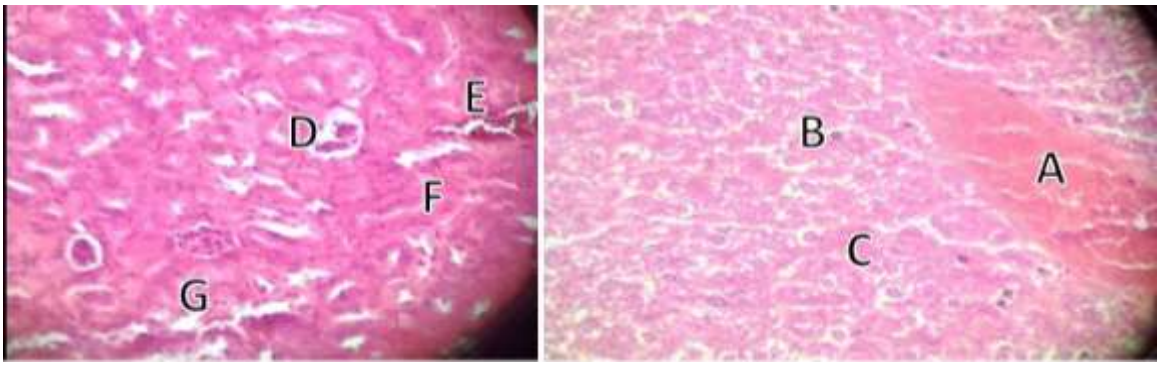
أظهرت أكباد ذكور الفئران مجموعة الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة بثنائي ميتيل سلفوكسيد 10% طيلة فترة التجربة بنية نسيجية طبيعية تماماً، يظهر في الصورة الوريد المركزي بوضوح مع خلايا كبدية سليمة. كما يبين الشكل1 يمين.

وكذلك الأمر بالنسبة لكلى ذكور الفئران مجموعة الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة بثنائي ميتيل سلفوكسيد 10% طيلة فترة التجربة بنية نسيجية طبيعية تماماً، يظهر في الصورة الكبيبات الكلوية ونبيبات كلوية سليمة كما هو مبين في الشكل1 يسار.



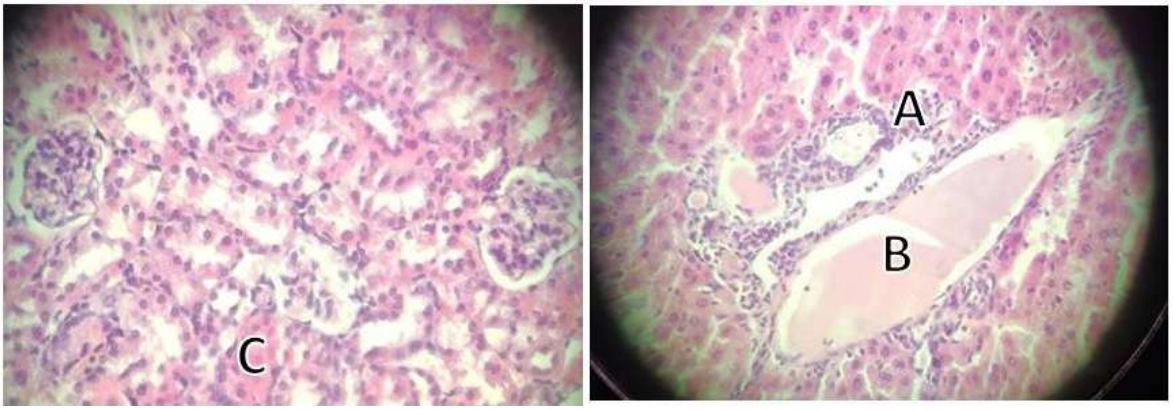
الشكل1: يمين: أكباد فئران الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة بثنائي ميتيل سلفوكسيد لمدة 30 يوم، حيث يشير A إلى الوريد المركزي، ويشير B إلى خلايا كبدية طبيعية. يسار: كلى فئران الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة بثنائي ميتيل سلفوكسيد لمدة 30 يوم ، يشير C إلى كبيبات طبيعية و D إلى نبيبات كلوية طبيعية.

لوحظ في أكباد المجموعة الثانية التي تلقت جرعة وحيدة من الاندوميتاسين أذية نسيجية كبدية تمثلت بتفجي سيتوبلاسمي شديد، نخور فردية في بعض الخلايا الكبدية، إضافة لاحتقان وعائي شديد (الشكل 2 يمين)، أما كلوياً تجلت الأذية النسيجية بتنكس كبيبي، احتقان وعائي، إضافةً لتبدلات تنكسية في الأنابيب القريبة (الشكل 2 يسار).



الشكل2: يمين: تأثير الاندوميتاسين على كبد الفئران بجرعة $166\ mg/kg$ لمدة 6 ساعات متتالية. يشير A لاحتقان وريد مركزي شديد، أما B فيشير لخلية كبدية متنخرة، في حين يدل C على تنكس سيتوبلاسمي شديد. يسار: تأثير الاندوميتاسين على كلى الفئران بجرعة $166\ mg/kg$ لمدة 6 ساعات متتالية. يشير D لكبيبة ضامرة (متنكسة)، أما E فيدل على احتقان وعائي، في حين يشير F لتبدلات تنكسية في النبيبات القريبة، بينما يدل G على خلايا أنبوبية متوسفة.

وفيما يتعلق بأكباد المجموعة الثالثة التي جرعت بمستخلص جل الألوفيرا الكحولي لمدة 30 يوم ثم جرعت بالإندوميتاسين 6 ساعات متتالية أظهرت ارتشاحات نقطية لمفاوية ضمن المسافات البابية، إضافةً لاحتقان في الوريد المركزي، وكلوياً لوحظ حدوث احتقان وعائي فقط دون أي ارتشاحات التهابية كما هو موضح بالشكل3.



الشكل3: يمين: التأثير الوقائي لمستخلص جل الألوفيرا الكحولي من السمية الكبدية المحدثة بالإندوميتاسين، يشير A للارتشاحات النقطية اللمفاوية ضمن المسافة البابية، أما B فيشير لاحتقان في الوريد المركزي. يسار: التأثير الوقائي لمستخلص جل الألوفيرا الكحولي من السمية الكلوية المحدثة بالاندوميتاسين، يشير C لاحتقان وعائي.

يُعدّ الكبد عضو شديد الحساسية للسموم الدوائية بسبب دوره المحوي في الطور الأول من استقلابها ورغم عدم وضوح الآلية الدقيقة لحدوث السمية الكبدية الدوائية إلا أن النظرية الأكثر رواجاً تعزي ذلك للمُستقلبات التفاعلية (ROS) الناتجة عن تفاعلات الطّور الأول والتي تؤدي لتثبيط الميتوكوندريا وتراكم أنواع الأوكسجين التفاعلية وبالتالي حدوث إجهاد تأكسدي في الخلايا الكبدية يؤدي لحدوث نخور خلوية (Sokol *et al*., 2001;Au *et al*., 2011;Gu and Manautou, 2012)، اذ يُعدُّ الإجهاد التأكسدي أحد أكثر أسباب حدوث الإصابة الكلوية (Barnett and Cummings, 2019) و الكبدية بسبب انتاجه خلال وظيفته الاستقلابية أنواع الأوكسجين التفاعلية من جهة وجذور الهيدروكسيل (OH) من جهة ثانية (Yiman *et al*., 2016).سلّط عدد كبير من الباحثين الضوء على التأثير الوقائي لعدد من لنباتات في مختلف أعضاء الجسم ومنها نبات الألوفيرا التي تمتاز بتاثير وقائي كبدي (Rajin *et al*., 2017;Kumar *et al*., 2019; Rahman *et al*., 2021) وتأثير وقائي كلوي (Negi and Mirza, 2020).

يتوضع جل الألوفيرا في الطبقة الداخلية للورقة ويحوي على ماء بنسبة 99%، حموض أمينية، ستيرولات، فيتامينات مثل فيتامين A، فيتامين E، فيتامين C، إضافة لفيتامين B_{12} فهو يُعدّ أحد المصادر النّباتية القليلة التي تضمه في تركيبها الكيميائي، إضافة لمواد فعالة أخرى كالليغنانات، صابونينات، فلافونيدات، قلويدات، تربينات، تاينينات والمعادن إذ يحوي جل الألوفيرا على الصوديوم و البوتاسيوم بكمية أكبر من المغنيزيوم والكالسيوم، إضافة لوجود كميات ضئيلة من الحديد، الفوسفور، النحاس والزنك الذي يملك تأثير هام مضاد للأكسدة ضمنه (Patel *et al*., 2012; Ray and Ghosh, 2014)، وانطلاقاً من غناه بالمواد ذات الفعالية الكبيرة المضادة للأكسدة يتمتع نبات الألوفيرا بفعالية كبيرة مقاومة ومكافحة للإجهاد التأكسدي، وعلى الرغم من استخداماتها العلاجي لعدة قرون وتطور وسائل وطرائق البحث العلمي لم تُنسب التأثيرات العلاجية لمكون محدد على الرغم من اقتراح بعض الباحثين أن الفعالية الطبية لورقة الألوفيرا تُعزى للسكريات المتعددة فيها (Ni *et al*., 2004)، إلّا أن أغلب التفاسير العلميّة ترجح ارتباط تأثيراتها الصحيّة المفيدة بحصيلة عمل تآزري بين كل مركباته وليست بتأثير مركب مُحدد (Sánchez-Machado *et al*., 2017; Yadeta, 2022).

سبّب الاندوميتاسين أذية نسيجية كبدية كما ورد في النتائج السابقة تجلت باحتقان وريد مركزي، تنكس سيتوبلاسمي شديد، اضافةً لنخور فردية في بعض الخلايا الكبدية، بالإضافة لأذية نسيجية كلوية تمثلت بتنكس كبيبي و تنكس في

النبيبات القريبة مع عدم تجانس في الحدود فيما بينها ، بالإضافة لاحتقان وعائي وذلك بسبب إحداث العقار المستخدم لإجهاد تأكسدي أدى لحدوث سمية كبدية ، فالاندوميتاسين يزيد إنتاج الجذور الحرة(Turkyilmaz and Yanardag, 2023) كونه بادئ قوي مؤيد للأكسدة pro-oxidant initiator (Nagano *et al*., 2005) ، إضافة لإحداثه اضطراباً في وظيفة الميتوكوندريا بتأثير مماثل لكل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (Modi *et al*., 2012) ، إذ يُصنّف الاندوميتاسين على أنّه عقار سام للكبد بسبب زيادته لبيروكسيد الدهون، كبحه لنشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة، أكسدة البروتين، تلف الحمض النووي، الالتهاب و تحريض موت خلوي مبرمج (Ahmad *et al*., 2018)، و كذلك للكلى فالاندوميتاسين يُصنّف كأحد الأدوية السامة كلوياً (Negi and Mirza, 2020)، فمعظم المواد السامة كالكحول والأدوية تؤدي لأذية خلوية عن طريق بيروكسيد الدهون الذي يؤدي لأذية تأكسدية (Khan *et al*., 2019).

اتفقت نتائج هذه الدراسة حول تأثيرات الاندوميتاسين السامة الكبدية مع نتائج الأبحاث التالية (Sarhat *et al*., 2019; Eljafari *et al*., 2020; Hassan *et al*., 2021; Stephanie *et al*., 2022).

وحول تأثيرات الاندوميتاسين السمية الكلوية تطابقت مع نتائج الدراسات البحثية التالية (Al-Mayali *et al*., 2019; Stephanie *et al*., 2022; Wadi *etal*.,2020 والتي اقترحت آليات عديدة لتفسيرها ومنها أنواع الأوكسجين التفاعلية المتولدة عن تنشيط العدلات وبالتالي حدوث إجهاد تأكسدي، إضافة لاضطراب عمل ميتوكوندريا النبيبات الكلوية القريبة التي لوحظ انتفاخها باستخدام المجهر الالكتروني، إضافة لملاحظة تنكس فجوي في سيتوبلاسما هذه النبيبات باستخدام المجهر الضوئي وهذا يتوافق مع نتائج هذا البحث (Basivireddy *et al*., 2004)، و من النظريات حول سمية الاندوميتاسين الكلوية تثبيطه لاصطناع أوكسيد النتريك في الأوعية الدموية الكلوية وانخفاض ترويتها الدموية وبالتالي حدوث تلف كلوي كإحدى الآليات المقترحة (Nagappan *et al*., 2014)، إضافة لعوامل آخرى كالإجهاد والتأكسدي فقد خفض الاندوميتاسين مستويات مضادات الأكسدة في الكبد و الكلى ، وإحداث اضطراب في الميتوكوندريا (Whelton, 1999; Hayashi *et al*., 2021)،لوحظ تأثير وقائي كبير لمستخلص جل الألوفيرا الكحولي من التأثيرات السمية الكبدية والكلوية للاندوميتاسين والتي اقتصرت على ارتشاحات نقطية لمفاوية ضمن المسافة البابية واحتقان في الوريد المركزي. تتفق نتائج هذا البحث مع ما ورد في الدراسات البحثية التالية:

(Etim *et al*.,2006; Nayak *et al*.,2011; Chatterjee *et al*.,2012; Al-Shinnawy *et al*.,2014 Osime *et al*.,2014; Christijanti *et al*., 2017; Ismael *et al*.,2018; Klaikeaw *et al*., 2020; Abdal *et al*.,2020; Akinloye *et al*.,2021; Seker *et al*., 2023; Al-Abbassi *et al*.,2023; Ahmad *et al*.,2023)

اللذين اجروا دراساتهم للتحري عن الفعالية الوقائية المحتملة لمستخلص جل الألوفيرا الايتانولي من الإجهاد التأكسدي الناجم عن تشحم الكبد، أو المُحدث بمواد كيميائية وأدوية مختلفة منها ديكلوفيناك الصوديوم، الجينتامايسين، سيسبلاتين، ليندان lindane، ازاثيوبرين azathioprine، رابع كلوريد الكربون، الكحول، بيروكسيد الهيدروجين ومادة ستربتوزوتوسين المُحدثة للسكري والذي أظهر فعالية كبيرة مضادة للأكسدة كما هو الحال في نتائج الدراسة. أثبت Werawatganon وآخرون (2014) ضمن هذا الاطار فعالية مستخلص جل الألوفيرا الوقائي من تأثيرات الاسيتامينوفين السمية الكبدية من خلال المحافظة على بنية الكبد النسيجية السليمة بعد أن أحدث العقار نخوراً كبدية، بينما أكدIftikhar وآخرون (2015) على فعالية مستخلص جل الألوفيرا الوقائية من تأثيرات ديكلوفيناك الصوديوم السمية الكلوية من خلال كبح الاجهاد التأكسدي عبر تعزيز الكاتلاز وخفض المالون دي الدهيد، اضافةً لتأمينه حماية للبنية النسيجية الكلوية بعد حدوث تغلظ نووي pyknotic nuclei ضمن الخلايا الظهارية الكلوية بتأثير العقار.يُعزى هذا التأثير الوقائي لفعالية مستخلص الجل المضادة للأكسدة بسبب وجود مضادات أكسدة طبيعية ضمنه

كالفلافونيدات، الفيتامينات والستيرولات وغيرها من المواد التي تثبط توليد الجذور الحرة وبالتالي التقليل أو الوقاية من حدوث الإجهاد التأكسدي ومنع زيادة بيروكسيد الدهون (Taukoorah and Mahomoodally, 2016; Handayani *et al.*, 2021)، وتأكيداً لفعالية مستخلص الألوفيرا الوقائية وفقاً لما سبق، شدّد الباحثان Sebiomo and Adewoga (2014) على فعالية مزيج مستخلص الألوفيرا مع العسل في مكافحة الإجهاد التأكسدي المحدث بالأسبرين.

نؤكد في ضوء نتائج هذا البحث على فعالية جل الألوفيرا الناجمة عن حصيلة عمل تآزري لمختلف مواده الفعّالة كما ذُكر سابقاً و تضاف إلى قائمة المستخلصات التي تتفق مع فعالية مستخلص جل الالوفيرا الكحولي الوقائية ضد الإجهاد التأكسدي المُحرّض بالاندوميتاسين مستخلص **الفريز** Strawberry (Hassan *et al.*, 2021)، مستخلص بذور **لسان الحمل البيضوي** Plantago ovata (Bagheri *et al.*, 2018)، فقد حافظ المستخلصان السابقان على البنية النسيجية العامة للكبد باستثناء ملاحظة ارتشاحات لمفاوية في المسافات البابية، و كذلك مع مستخلص أوراق نبات ***Langenaria breviflora*** الكحولي(Ajani *et al.*, 2014) الذي حافظ على بنية نسيجية كبدية طبيعية دون أي تغيرات بعد الأذية التنكسية التي أحدثها الاندوميتاسين، اضافةً لمركب **الثيمول** Thymol المستخلص من الزعتر البري و الذي حافظ على البنية الكبدية باستثناء ارتشاح التهابي خفيف، و كلوياً لوحظ تنكس خفيف في الأنابيب الكلوية و ارتشاح التهابي خفيف أيضاً (Stephanie *et al.*, 2022)، و في نتائج الدراسة لم تلحظ أي رشاحات التهابية كلوية.

الاستنتاجات والتوصيات:

وفقاً لنتائج البحث نستنتج ما يلي:

- التأثير السمي الكبدي والكلوي للاندوميتاسين عند استخدامه بجرعات كبيرة.
- الفعالية الوقائية الكبيرة لمستخلص جل الألوفيرا الكحولي في منع حدوث تأثيرات الإندوميتاسين التنكسية على أكباد وكلى حيوانات التجربة.

نوصي بدراسة الفعالية الوقائية لكل من مستخلص ورقة الألوفيرا كاملة ومستخلص جل الألوفيرا المائي من التأثيرات السمية للاندوميتاسين.

References:

Abdal, T., Haji, A., Markus, M. *Effects of aloe vera extracted on liver and kidney function changes induced by hydrogen peroxide in* rats. Int J Res Med Sci., Vol.8, N.1,2020,102-108.

AHMAD, M., ALI, S., HAMEED, A., AMIR, M., ASHRAF, J., Afzal, M., UMER, M., ALSAGABY, S., AWAIS, M., IMRAN, M., IQBAL, S., AHMED, A., RIAZ, M. *Functional potential of Aloe vera juice against CCl4 induced hepatotoxicity in animal model*. Food Sci. Technol, Campinas, Vol.43, 2023, e110321- e110331.

Ahmad, M., Fatima, M., Hossain, M., Mondal, A. *Determination of potential oxidative damage, hepatotoxicity, and cytogenotoxicity in male Wistar rats: Role of indomethacin*. J Biochem Mol Toxicol., Vol.32, N.12,2018, e22226.

Ajani, O., Sabiu, S., Bamisaye, A. Adenigba, V., Awomoyi, D., Adeyanju M. *Hepatoprotective and antioxidative effect of ethanolic leaf extract of Langenaria breviflora (bitter gourd) on indomethacin-ulcerated rats*. IOSR-JPBS., Vol.9, 2014,61-68.

Akinloye, I., N. and Ugbaja, I., A. and Dosumu, Akamo, S. and James, A. *Restorative Effects of Aloe Vera gel on alcohol induced hepato- nephrocellular dysfunction*. folia veterinaria, Vol. 65, No.1,2021,1-8.

Al-Abbassi, L., Sharba, I., Kareem, A. *Study the protective effect of Aloe vera gel extract against hepatotoxicity after treated with azathioprine in adult rats*. AIP Conf. Proc. Vol.2475,2023, 020010-1- 020010-9.

Arbab, S., Ullah, H., Weiwei, W., Wei, X., Ahmad, S., Wu, L., Zhang, J. *Comparative study of antimicrobial action of aloe vera and antibiotics against different bacterial isolates from skin infection*. Vet Med Sci., Vol. 2,2021,1–7.

Au, J., Navarro, J., Rossi, S. Review article: *Drug-induced liver injury--its pathophysiology and evolving diagnostic tools*. Aliment Pharmacol Ther. Vol., 34, N. 1,2011,11-20.

Al-Mayali, Z., Jaffat, H., Mohammed, J. *Effect of the Indomethacin Drug on Kidney Histology in Male Albino Rats*. IJPQA., Vol.,10, N. 3, 2019, 162-167.

Al-Shinnawy, M., Hassan, A., Ismail, D., Shahin, M. *The Potential Protective and Therapeutic Effects of Aloe Vera Juice on Malathion Induced Hepatotoxicity in Rabbits*. The Egyptian Journal of Hospital Medicine.Vol.55,2014,146-167.

Azwanida, N. *A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation*. Med Aromat Plants., Vol.4,2015,1-6.

Beger, R., Sun, J., Schnackenberg, L. *Metabolomics approaches for discovering biomarkers of drug-induced hepatotoxicity*. Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 243 ,2010,154–166.

Bagheri, S., Zare-Mohazabieh, F., Momeni-Asl, H., Yadegari, M., Mirjalili, A., Anvari, M. *Antiulcer and hepatoprotective effects of aqueous extract of Plantago ovata seed on indomethacin-ulcerated rats.* Biomed J., Vol.41, N.1,2018,41-45.

Barnett, L., Cummings, B. *Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity*. Semin Nephrol., Vol.39, N. 2, 2019, 141-151.

Basivireddy, J., Jacob, M., Pulimood, A., Balasubramanian, K. *Indomethacin-induced renal damage: role of oxygen free radicals*. Biochem Pharmacol., Vol.67, N.3,2004,287-599.

Begum, H., Shimmi, S., Rowshan, M., Khanom, S. *Effect of Ethanolic extract of Aloe vera gel on certain common clinical pathogens.* Borneo Journal of Medical Sciences. Vol.10, 2016, 19-25.

Bindu, S., Mazumder, S., Bandyopadhyay, U. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective*. Biochemical Pharmacology, Vol. 180, 2020,114-147.

Chatterjee, P., Mukherjee, A., Nandy, S. *Protective effects of the aqueous leaf extract of Aloe barbadensis on gentamicin and cisplatin–induced nephrotoxic rats*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, Vol.2,2012,1754-1763.

Christijanti, W., Marianti, A., Isnaeni, W. *Aloe vera extract reduces 8-oxo-2'-deoxyguanosinelevels and improves total antioxidants in streptozotocin-induced diabetic rats.* Univ Med., Vol.36, N. 1,2017, 34-41.

Erdtman, G. *The Acetolysis Method—A Revised Description.* Svensk Botanisk Tidskrift, Vol.54, 1960,561-564.

Elbandy, M., Fadeel, G., Sherif, A. *Aloe vera Gel as a Functional Ingredient and Natural Preservative in Mango Nectar*. World Journal of Dairy & Food Sciences, Vol.9, N. 2,2014, 191-203.

Eljafari, M., Dugani, A., Treesh, S., Musa, A. *The Effect of Tamoxifen on Indomethacin Induced Hepato-Nephrotoxicity in Rats*. J Clin Exp Pharmacol, Vol.10, N. 269,2020,1-5.

Etim, O., Farombi, E., Usoh.I., Akpan, E. *The protective effect of aloe vera juice on lindane induced hepatotoxicity and genotoxicity*. Pak J Pharm Sci., Vol.19, N. 4,2006,337-40.

Gu, X., Manautou, J. *Molecular mechanisms underlying chemical liver injury*. Expert Reviews in Molecular Medicine, Vol.14,2012, 4-25.

Gul, M., Moazzam, S. Adil, I. *Effect of Aloevera Whole Leaf Extract in Combination with Rosiglitazone on Oxidative Stress and Lipid Profile Levels in Type-2 Diabetic Rats.* JIMDC.2018; Vol.7, N. 3,2018,159-164.

Handayani, S., Aprilia, D., Nisa, K., Rosyida, V., Wulanjati, M., Windarsih, A., Darsih, C., Frediansyah, A., Haryanti, S. *A Mini-Review: Possible Mechanisms of Hepatoprotective Effect of Aloe Vera Gel*. Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention, Vol. 12, N. 3, 2021, 170-179.

Hassan, S., Abo Elwafa, S., El-Baz, H., Hussein, M., Gobba, N. *The Potential Protective Effect of Strawberry Extract Against Indomethacin-Induced Liver Toxicity and Gastric Ulceration in Rats: Biochemical, Histopathological and Genetic Studies.* IJPSR, Vol.12, N., 6,2021,3120-3133.

Hayashi, K., Miki, K., Kajiyama, H., Ikemoto, T., Yukioka, M. *Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Administration for 12 Months on Renal Function*. Front. Pain Res., Vol.2,2021, 203-212.

Iftikhar, A., Hasan, I., Sarfraz, M., Jafri, L. *Nephroprotective Effect of the Leaves of Aloe barbadensis (Aloe Vera) against Toxicity Induced by Diclofenac Sodium in Albino Rabbits*. West Indian Med J., Vol.64, N. 5,2015, 462-467.

Ismael, Hanan and Al-Sayed, Samah, Ahmed, Marwa and Mohamed, Abdelrahman. *Protective effect of Aloe vera gel extract plant on liver diseases of experimental rats*. African J. Biol. Sci., Vol.14, N. 1,20 18, 61-77.

Khan, S., Yusufi, F., Yusufi, *A. Comparative effect of indomethacin (IndoM) on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in the kidney, small intestine and liver of rats*. Toxicology Reports, Vol. 6, 2019,389–394.

Kim, M., Kang, J., Shin, E., Shim, K., Kim, M., Lee, C., Yoon, Y., OH, S. *Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression*. Food Funct. Vol.10, N (9),2019,6088-6097.

Klaikeaw, N., Wongphoom, J., Werawatganon, D., Chayanupatkul, M., Siriviriyakul, P. *Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of aloe vera in rats with non-alcoholic steatohepatitis.* World J Hepatol., Vol.12, N. 7,2020, 363-377.

Kumar, R., Singh, A., Gupta, A., Bishayee, A., Pandey, A. *Therapeutic potential of Aloe vera—A miracle gift of nature.* Phytomedicine, Vol.60, 2019,152996.

Majeed, R., Muhammed, H., Rahim, H. *Acute Toxicity Study of Indomethacin and Oxytetracycline in Rabbits*. Medical Journal of Babylon, Vol.15,2018, 218-221.

Modi, C., Mody, S., Patel, H., Dudhatra, G., Kumar, A., Avale, M. *Toxic pathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals.* Journal of Applied Pharmaceutical Science, Vol.2, N. 1,2012, 149-157.

Nagano, Y., Matsui, H., Muramatsu, M., Shimokawa, O., Takeshi, S., Yanaka, A.et al. *Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells*. Dig Dis Sci., Vol.50 Suppl 1,2005, 76-83.

Nagappan, A., Varghese, J., Pranesh, G., Jeyaseelan, V., Jacob, M. *Indomethacin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase in the rat kidney: Possible role of this effect in the pathogenesis of indomethacin-induced renal damage.* Chemico-Biological Interactions, Vol.221,2014,77-87.

Negi, K., Mirza, A. Nephroprotective and Therapeutic Potential of Traditional Medicinal Plants in Renal Diseases. Journal of Drug Research in Ayurvedic Science, Vol.5,2004,177-185.

Ni Y, Turner D, Yates KM, Tizard I. Isolation and characterization of structural components of Aloe vera L. leaf pulp. Int Immunopharmacol., Vol.4,2004, 1745–1755.

Osime, E., Ezechi, S., Clement, B., Imaga, A. *Protective and Ameliorative Effects of Aloe vera Gel on Cisplatin Induced Oxidative Stress in Wistar Albino Rats*. Nig. Qt J. Hosp. Med. Vol. 24, N. 3, 2014,233-241.

Patel, D., Patel, K., Dinesh, S. *Phytochemical standardization of Aloe vera extract by HPTLC techniques.* Journal of Acute Disease, Vol.1,2012,47-50.

Rajin, M., Mawarti, H., Asumta, M. *Toxicity Study of Aloe vera Extract for Multi Drugs Resistant (MDR) of Tuberculosis.* J. Appl. Environ. Biol. Sci., Vol.7, N. 11,2017,153-156.

Ramachandraiahgari, R. Somesula, S., Adi, P., Mannur, I, Matcha, B., Enamala, M. *Protective Role of Ethanolic Extract of Aloe Vera Antioxidant Properties on Liver and Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.* Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures Vol. 7, No. 1,2012,175 - 184.

Rahman, F. Begum, M., Chowdhury, R. Nephroprotective effect of Aloe barbadensis Miller against gentamicin induced nephrotoxicity in long evans male rats. J Bngladesh Soc Physiol., Vol.16, N. 1,2017,33-38.

RAY, A., GHOSH, S. Aloe vera L. Gel: Biochemical Composition, Processing and Nutraceutical Applications. Recent Progress in medicinal Plants, Edition: 41Chapter: 1Publisher: Studium Press LLC, USA,2014,1-22.

Sánchez-Machado, S., López-Cervantes, J., Ana, R., Silva, S. *Aloe vera: Ancient knowledge with new frontiers.* Trends in Food Science & Technology, Vol.61, 2017,94-102.

Sarhat, E., Wadee, S., Sedeeq, B., Sarhat, T. *Biochemical and Histological Evaluation of Indomethacin-induced Hepatotoxicity in Rats.* Science Translational Medicine, Vol.12, N. 109, (Part I),2019,23-35.

Şeker, U. Güzel, B., Şener, D., Baygeldi, S., Yüksel, D., Demirel, Ö. et al. *Nephroprotective Effect of Aloe Vera Extract with Regulation of Oxidative Stress, Apoptosis and Aquaporin 3 Expression Levels in Streptozotocin Induced Diabetic Rats.* J. Fac. Pharm. Ankara, Vol. 47, N. 2,2023, 438-449.

Sebiomo, A**.,** Adewoga, T. *The Effect of Honey and Aloe Vera Extract on Aspirin Induced Liver Damage in Rats.* African Journal of Cellular Pathology, Vol.2, N.4,2014,53-58.

Sokol, R., Straka, M., Dahl, R., Devereaux, M., Yerushalmi, B., Gumpricht, E., Elkins, N., Everson, G. (2001). *Role of Oxidant Stress in the Permeability Transition Induced in Rat Hepatic Mitochondria by Hydrophobic Bile Acids*. Pediatric Research, Vol. 49, N. 4,2001,519-531.

Stephanie, T., David, O, Ebenezer, F. *Thymol Reduces Hepatorenal Oxidative Stress, Inflammation and Caspase-3#xd; Activation in Rats Exposed to Indomethacin*. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences, Vol.9, N.1,2022, 136-150.

Taiwo, V., Conteh, O. *The rodenticidal effect of indomethacin: pathogenesis and pathology.* Veterinarski Arhiv, Vol.78, N. 2,2008, 167-178.

Turkyilmaz, I., Pirincci, P., Bolkent, S., Yanardag, R., Sehnaz. *The effects of vitamins and selenium mixture or ranitidine against small intestinal injury induced by indomethacin in adult rats.* Journal of Food Biochemistry, Vol.43, No.4, 2019,1-12.

Turkyilmaz, I., Yanardag, R. *Antioxidants prevent indomethacin-induced oxidative damage in tongue tissues of rats.* Istanbul J Pharm., Vol. 53, N. 1,2023, 73-79.

Taukoorah, U., Mahomoodally, M. *Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and Glucose Movement In Vitro*. Advances in Pharmacological Sciences, Article ID 3720850,2016,1- 9.

Wadi, S., Sarhat, E., Sedeeq, B., Sarhat, T. *Some Biochemical and histological Changes of Rats kidneys (males) post Indomethacin Administration*. SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE, Vol.15, N. 15, (Part I),2020,1-33.

Whelton, A. *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications*. The American Journal of Medicine, Vol.106, 1999,13-24.

Werawatganon, D., Linlawan, S., Thanapirom, K., Somanawat, K., Klaikeaw, N., Rerknimitr, R., Siriviriyakul, P. *Aloe vera attenuated liver injury in mice with acetaminophen-induced hepatitis*. BMC Complement Altern Med. Vol.8; No.14,2014, 229.

Werawatganon, D., Rakananurak, N., Sallapant, S., Prueksapanich, P., Klaikeaw N., Rerknimitr, R., Somanawat, K. *Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats.* World J Gastroenterol, Vol. 20, N. 48, 2014, 18330-18337.

Xiao, C. Tong, C., Fan, J., Wang, Z., Xie, Q., Long, Y., You, P., Wang, W., Liu, B. *Biomimetic nanoparticles loading with gamabutolin-indomethacin for chemo / photothermal therapy of cervical cancer and anti-inflammation.* Journal of Controlled Release, Vol.339,2021, 259-273.

Yadeta, A. *Food applications of Aloe species: A review*. J Plant Sci Phytopathol., Vol.6, 2022, 24-32.

Yazdani, N., Hossini, S., Mohammad, E. *Anti-inflammatory Effect of Aloe vera Extract on Inflammatory Cytokines of Rats Fed with a High-Fat Diet (HFD).* Jundishapur J Nat Pharm Prod., Vol.17, N.1,2022, e114323.

Yimam, M., Jiao, P., Moore, B., Hong, M., Cleveland, M., Sabrina et al. (2016). *Hepatoprotective Activity of Herbal Composition SAL, a Standardize Blend Comprised of Schisandra chinensis, Artemisia capillaris, and Aloe barbadensis*. J Nutr Metab., Vol.4, 2016, 1-10.

Zhang, A., Sun, H., Wang, X. *Recent Advances in Natural Products from Plants for Treatment of Liver Diseases.* European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 63, N.33,2013, 570-577.