

## فعالية مستخلص الكركم العلاجية للأذية الكبدية والكلوية المحدثة بالاندوميتاسين

د. نهلة إبراهيم\*

د. عقيل حجوز\*\*

د. رنا عيسى\*\*\*

غادة حسن\*\*\*\*

(تاريخ الإيداع ٢٠٢٥ / ٣ / ٣ - تاريخ النشر ٢٠٢٥ / ٧ / ٨)

### □ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد التأثير النسيجي لمستخلص جذامير الكركم الكحولي في التخفيف أو منع التأثيرات السمية الكبدية والكلوية المحدثة بالاندوميتاسين عند ذكور الفئران البيضاء وبالتالي إمكانية ادراجه كعامل حماية نباتي ضد التأثيرات الجانبية المحتملة 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 جرعت بثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO 10%) طيلة فترة التجربة، المجموعة الثانية جرعت بعقار الاندوميتاسين بجرعة وحيدة ١٦٦ mg/kg لمدة ٦ ساعات متتالية لاستحداث السمية، المجموعة الثالثة جرعت بالجرعة المفردة من الاندوميتاسين ٦ ساعات ثم أعطيت مستخلص جذامير الكركم بجرعة ٣٠٠ ملغ/كغ لمدة ٣٠ يوم. أظهرت النتائج وجود تأثير فعال لمستخلص جذامير الكركم في حماية الكبد والكلية، من خلال الحفاظ على البنية النسيجية لهما سليمة دون تأثيرات هامة تذكر.

**الكلمات المفتاحية:** مستخلص الكركم، الاندوميتاسين، سمية كبدية، سمية كلوية

\* أستاذ مساعد في قسم علم الحياة الحيوانية-كلية العلوم-جامعة تشرين.  
\*\*أستاذ مساعد في قسم الفيزيولوجيا والأدوية -كلية الطب-جامعة تشرين.  
\*\*\* مدرس في قسم التشريح المرضي-كلية الطب البشري-جامعة تشرين.  
\*\*\*\*طالبة دكتوراه في قسم علم الحياة الحيوانية-كلية العلوم-جامعة تشرين.

## The therapeutic efficacy of turmeric extract for indomethacin-induced liver and kidney damage

**Dr. Nahla Ibrahim\***

**Dr. Akil Hajjouz\*\***

**Dr. Rana Issa\*\*\***

**Ghada Hassan\*\*\*\***

(Received 3/3/2025. Accepted 8/7/2025)

### □ABSTRACT □

This study aimed to determine the histological effect of Ethanolic extract of turmeric rhizomes in reducing or preventing hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by Indomethacin in male albino mice, and the possibility of inclusion it, as a result, as a preventive botanical factor against 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 control), was treated with oral cavity of DMSO 10% until the end of the experiment, while the second group was treated with oral cavity of indomethacin in a single dose 166 mg/kg for 6 hours to induce toxicity, whereas the third group was treated with oral cavity of indomethacin in a single dose 166 mg/kg for 6 hours, then treated with oral cavity of 300 mg/kg Ethanolic extract of turmeric rhizomes for 30 days.

Results showed a presence of important hepatic and renal preventive effect of turmeric rhizome extract by keeping tissue structure of each liver and kidneys safe without significant effects.

**Key words:** Hepatotoxicity, Nephrotoxicity, indomethacin, turmeric

---

\*Associate Professor in Zoology Part-Faculty of science-Tishreen University

\*\*Associate Professor in Physiology and Medicine Part - Faculty of medicine-Tishreen University

\*\*\*Lecturer in pathological Anatomy Part - Faculty of medicine-Tishreen University

\*\*\*\*PhD student in Zoology Part-Faculty of science-Tishreen University. ghadahassan@tishreen.edu.sy

## المقدمة:

ساهمت الصناعات الدوائية في تخليص البشرية من أوبئة وآفات مرضية كبيرة من خلال إنتاجها لأدوية سريعة التأثير بكميات كبيرة إلا أنها أصبحت مصدر خطر نظراً لما يرافقها من مضاعفات جانبية قد تصبح خطيرة بسبب أثرها التراكمي. تُصنّف السمية الكبدية والكلوية الدوائية على أنها أخطر وأكثر تأثيراتها الجانبية شيوعاً. تحدث السمية الكبدية Hepatotoxicity نتيجة التعرض لمواد سامة متعددة كالأدوية، ولعل الكبد أحد أكثر الأعضاء استهدافاً بالإصابات المُستحدثة كيميائياً كونه العضو الرئيس لحدوث عمليات التحويل الحيوي من جهة والعضو الأول الذي تصله المواد الكيميائية المُمتصة عن طريق القناة الهضمية من جهة ثانية وبالتالي تكون تراكيز السموم ومنها الأدوية ومُستقلباتها عالية أكثر من المنطقة المستهدفة مما يؤدي لتعرضه للتراكيز الأعلى من المواد السامة (Friedrich *et al.*, 2016). يلعب كذلك تركيز وجود أنزيمات إزالة السمية CYP P450 دوراً جوهرياً في استهداف السموم للكبد. على الرغم من أن أغلب تفاعلات التحويل الحيوي للمواد الغريبة تُصنّف على أنها تفاعلات إزالة سمية لكن العديد من تفاعلات الأكسدة تُنتج مُستقلبات (جزيئات) تفاعلية تُحفز حدوث أذيات كبدية (Wallace and Meyer, 2010). تُعدّ السمية الكلوية nephrotoxicity أيضاً تأثير جانبي دوائي مؤقت قد يتحول لأذية دائمة في حال عدم اكتشافه وعلاجه المبكر (Hayashi *et al.*, 2021). تتسبب مسؤولية ملايين الوفيات سنوياً للإصابات الكلوية الحادة الناجمة عن المواد السامة (Barnet and Cummings, 2019). وانطلاقاً من ذلك أولت الأبحاث اهتماماً كبيراً للبحث عن علاج طبيعي لأمراض مختلفة اعتماداً على النباتات ذات التأثير البطيء الخالي من الآثار الجانبية وفق جرعات محددة، فقد سلّطت الكثير من الدراسات الضوء على التأثيرات العلاجية والوقائية المحتملة لعدد من المستخلصات النباتية ومنها مستخلص الكركم، والذي يهدف البحث للتحري عن فعاليته العلاجية الكبدية والكلوية بعد استحداث أذية فيهما بتأثير الاندوميثاسين.

## أهمية البحث:

انطلاقاً من الفعالية العلاجية الهامة لمضادات الالتهاب الستيروئيدية وشيوع استخدامها العشوائي دون رقابة طبية، سيسلط البحث الضوء على التأثير السمي الكبدى للاندوميثاسين عند استخدامه المفرط بجرعات كبيرة من جهة والبحث في الفعالية العلاجية المحتملة لنبات الكركم في علاج أو تخفيف شدة الإصابة.

## أهداف البحث:

١. تحديد التغيرات النسيجية على مستوى الكبد والكلى عند ذكور الفئران البيضاء المجرعة بجرعة عالية وحيدة من الاندوميثاسين.
٢. تقييم تأثير مستخلص جذامير الكركم الكحولي الوقائي والعلاجي في الأذية الكبدية والكلوية المحدثة عند ذكور الفئران البيضاء من خلال دراسة التغيرات النسيجية على مستوى الكبد والكلى.

## مواد وطرائق البحث:

### 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 (٤-٥) أسابيع، تُركت بعدها في المخبر لفترة زمنية تتراوح ما بين (٨-١٢) 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 - جامعة تشرين (الشكل ٥)، بدرجة حرارة الغرفة وتهوية جيدة، أما الإضاءة فكانت ١٢ ساعة ضوء - ١٢ ساعة ظلام، أما الغذاء الذي قُدِّم للفئران كان عبارة عن قمح كامل وماء تم توفيره بشكل حر ومستمر وبكميات كافية طيلة فترة التجربة.

#### الاعتيان النباتي Plant Material :

تصنيف نبات الكركم Taxonomic Classification of Curcuma Longa (Erdtman,1960)

المملكة: النباتية

شعبة: النباتات البذرية Spermatophyta

صف: الزنبقيات Liliopsida

رتبة: الزنجبليات Zingiberales

فصيلة الزنجبيلية Zingiberaceae

الجنس: Curcuma

النوع: Curcuma longa

أحضرت جذامير الكركم من السوق المحلية في محافظة اللاذقية (مستوردة من الهند)، ثم أرسلت لمطحنة خاصة للحصول على مسحوقها، ثم حفظ في الثلاجة بدرجة  $20^{\circ}\text{C}$  - لحين الاستخدام.

#### تحضير مستخلص جذامير الكركم الكحولي:

حُضِر المستخلص وفقاً لطريقة (Wang and Waller, 2006)

طُحنت جذامير الكركم المجففة للحصول على مسحوقها بمطحنة توابل خاصة، ثم نُفِع ٢٥٠ غرام من المستخلص ب ٢.٥ لتر الإيثانول 95% بدرجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ أيام، رُشِح المستخلص بعد ذلك باستخدام أوراق واتمان Whatmanno.1، بُخِر الراشح باستخدام المبخر الدوار لإزالة المذيب بدرجة حرارة  $40^{\circ}\text{C}$ ، ثم حُفِظَت المادة الطافية بدرجة حرارة  $4^{\circ}\text{C}$  لحين الاستخدام، أخيراً أُذِيب المستخلص بثنائي ميثيل سلفوكسيد (10% DMSO) قبل الاستعمال (Wu et al., 2024).

#### استحداث السمية الكبدية تجريبياً:

جرعت ذكور الفئران فموياً بالإندوميثاسين 100% (مادة فعالة خام من شركة آسيا) باستخدام أنبوب تغذية قياس ٤ لاستحداث السمية، أُذِيب بثنائي ميثيل سلفوكسيد فأصبح بشكل مُعَلَّق يُرَج قبل كل استخدام، بجرعة وحيدة ١٦٦ ملغ/كغ (Taiwo and Conteh, 2008) لمدة ٦ ساعات. مُنِع الطعام عن الفئران لمدة ١٨ ساعة مع استمرار تقديم ماء الشرب لهم ثم جُرِعُوا بالإندوميثاسين بجرعة وحيدة.

#### تصميم التجربة:

قُسمت ذكور الفئران البيض عشوائياً إلى ثلاث مجموعات تراوحت أوزانها ما بين 26-33.2 غرام في كل مجموعة (١٠ فئران) كمايلي :

المجموعة الأولى: شاهدة فيزيولوجية جرعت ب ٠.٢ مل ثنائي ميثيل سلفوكسيد 10% طيلة فترة التجربة.

المجموعة الثانية: فئران ذات سمية كبدية كلوية، جُرعت بالإندوميثاسين فقط بجرعة وحيدة ١٦٦ ملغ/كغ، ثم شرحت الفئران بعد ٦ ساعات ووضعت أكبادهم والكلى في الفورمول.

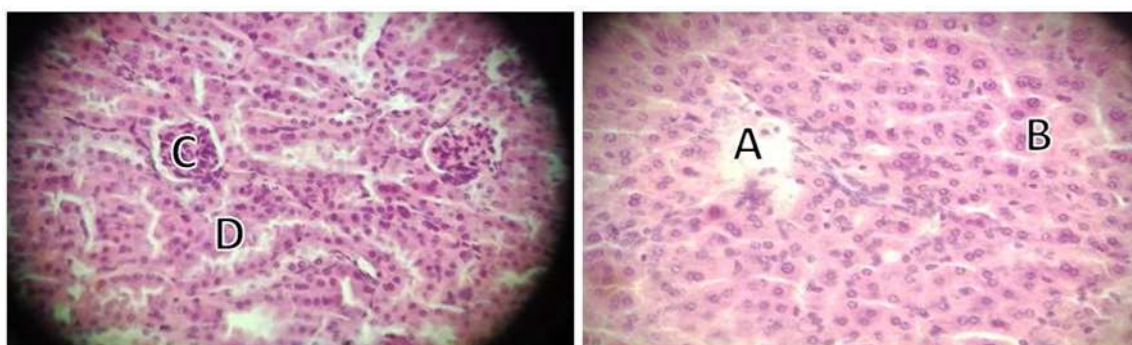
المجموعة الثالثة: جرعت بالاندوميثاسين ثم عولجت بمستخلص جذامير الكركم الكحولي بجرعة ٣٠٠ ملغ/كغ (Santoshkumar et al., 2013) ٣٠ يوماً.

#### الدراسة النسيجية:

شُرحت الفئران وجمعت الأكباد والكلى، ثم وضعت في الفورمالين 10% جُهزت لإجراء المقاطع النسيجية وذلك بإمرارها بمراحل التحضير الروتينية التي تتضمن المعالجة بالكحول التجاري، الكحول المطلق وأخيراً الكزاليين، ثم صُبت في قوالب البارافين، تم الحصول على المقاطع النسيجية باستخدام المقطاع النسيجي Meditome A 550 بسماكة ٥ ميكرون، وعولجت بمحاليل الكحول والكزاليين تمهيداً لتلوينها بالهيماتوكسيلين أيوزين بالاعتماد على طريقة ( Bagheri et al., 2018). دُرست بعد ذلك المحضرات النسيجية مجهرياً باستخدام مجهر ضوئي مجهز بكاميرا رقمية.

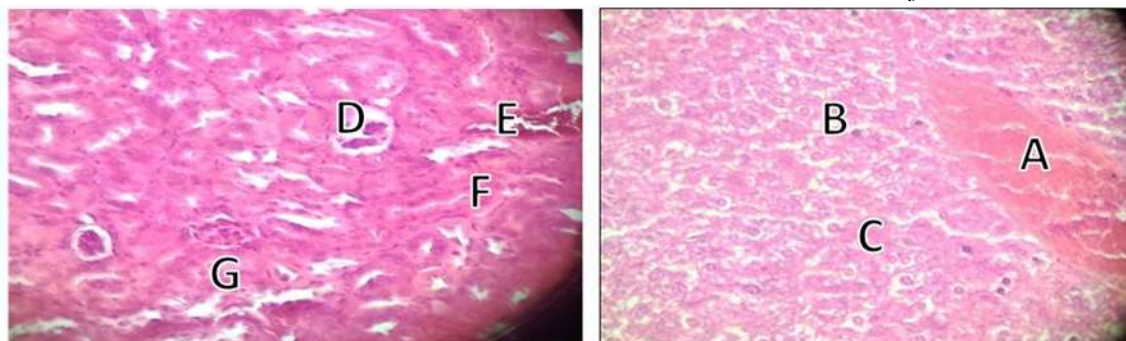
#### النتائج والمناقشة:

أظهرت أكباد وكلى ذكور الفئران مجموعة الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة 10% DMSO طيلة فترة التجربة بنية نسيجية طبيعية تماماً، كما يبين الشكل ١.



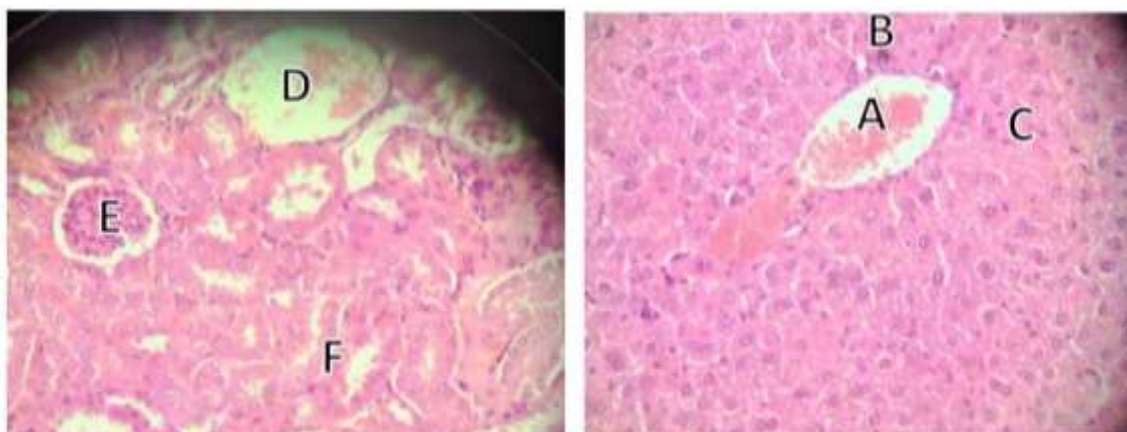
الشكل (١): أكباد وكلى فئران الشاهدة الفيزيولوجية المجرعة بثنائي ميتيل سلفوكسيد لمدة ٣٠ يوم. يميناً: يشير الرمز A للوريد المركزي والرمز B لخلايا كبدية طبيعية. يساراً: يشير الرمز C إلى كبيبات كلوية طبيعية والرمز D إلى نبيبات كلوية طبيعية.

أما أكباد مجموعة الشاهدة المرضية أظهرت تبدلات تنكسية شديدة، إضافة لخلايا فردية متنخرة واحتقان وعائي، في حين لوحظت أذية نسيجية كلوية بتأثير الاندوميثاسين المجرع لذكور الفئران تجلت بتنكس كببيي، احتقان وعائي، إضافة لتبدلات تنكسية في النبيبات القريبة كما هو مبين الشكل ٢.



الشكل (٢): تأثير الاندوميثاسين على كبد وكلى الفئران بجرعة ١٦٦ ملغ/كغ لمدة ٦ ساعات متتالية. يميناً: يشير A لاحتقان وريد مركزي شديد، أما B الأسود يشير لخلايا كبدية متنخرة، في حين يدل C على تنكس سيتوبلازمي شديد. يساراً: يشير D لكبيبة ضامرة (متنكسة)، أما E يدل على احتقان وعائي، في حين يشير F لتبدلات تنكسية في النبيبات القريبة، بينما يدل G على توسف خلايا أنبوبية.

وفيما يتعلق بأكباد وكلى المجموعة الثالثة التي جرعت بالاندوميثاسين وبعد ٦ ساعات جرعت بمستخلص جذامير الكركم الكحولي لمدة ٣٠ يوم، أظهرت حدوث احتقان وعائي في الوريد المركزي مع وجود رشاحة التهابية لمفاوية حول الوريد المركزي، وكمية قليلة من خلايا كوبفر، أما كلىاً لوحظ حدوث لاحتقان وعائي متوسط فقط (الشكل ٣)



الشكل (٣): التأثير العلاجي لمستخلص الكركم على كبد وكلى الفئران المجرعة بجرعة وحيدة من الإندوميثاسين. يميناً: يشير A لاحتقان وعائي في الوريد المركزي، أما B رشاحة التهابية لمفاوية حول الوريد المركزي، في حين يدل C على كمية قليلة من خلايا كوبفر. يساراً: يشير D لاحتقان وعائي متوسط، أما E يدل على كبيبات كلوية طبيعية، في حين يشير F إلى نبيبات كلوية طبيعية.

سبب الاندوميثاسين أذية نسيجية كبدية كما ورد في النتائج السابقة تجلت باحتقان وريد مركزي، تنكس سيتوبلازمي شديد، إضافة لنخور فردية في بعض الخلايا الكبدية، بالإضافة لأذية نسيجية كلوية تمثلت بتنكس كببي وتنكس في النبيبات القريبة مع عدم تجانس في الحدود فيما بينها، بالإضافة لاحتقان وعائي وذلك بسبب تأثير العقار السمي لأعضاء متعددة *many organ toxicities* منها الكبد والكلى (Khan et al., 2019). اتفقت نتائجنا حول تأثيرات الاندوميثاسين السامة الكبدية مع ما ورد في الدراسات البحثية المنشورة التالية: (Sarhat et al., 2019; Eljafari et al., 2020; Hassan et al., 2021; Stephanie et al., 2022) تطابقت كذلك حول تأثيراته السمية الكلوية مع (Al-Mayali et al., 2019; Wadi et al., 2020) Stephanie et al., 2022؛ والتي اقترحت آليات عديدة لتفسير التأثير السمي للاندوميثاسين منها فعاليته المثبطة للبروستاغلاندينات (Bolat et al., 2013)، إحداث إجهاد تأكسدي oxidative stress من خلال زيادة إنتاج وتوليد الجذور الحرة (Turkyilmaz and Yanardag, 2023)، تحريض موت خلوي مبرمج apoptosis وإحداث التهاب inflammation (Ahmad et al., 2018)، فالإجهاد التأكسدي ينطوي على زيادة السيتوكينات الالتهابية وهي بشكل رئيس عامل نخر الورم TNF- $\alpha$ ، IL-1 (Sedeeq, 2023). تجدر الإشارة وتأكيداً لما سبق شدد Stephanie وآخرون (٢٠٢٢) على تأثير الاندوميثاسين السمي الكبدي والكلوي hepatorenal من خلال إحداثه لارتفاع في إنزيم كاسباز 3 caspase-3 في أكباد وكلى الفئران المعالجة به مما يثبت حث الاندوميثاسين على حدوث موت خلوي مبرمج يؤدي للأذية الخلوية. يُضاف إلى ما سبق إحداث الاندوميثاسين لاضطراب في الميتوكوندريا، فعند تخرب الغشاء الميتوكوندري سيستنزف محتوى الخلية من ATP وسيحدث نخر خلوي عقب ذلك (Scholz et al., 2012). تشير النتائج السابقة إلى فعالية علاجية

كبيرة لمستخلص جذامير الكركم والتي تشير لإمكانية إدراج هذا المستخلص ضمن قائمة النباتات الطبيعية ذات التأثير المعزز لوظيفه للكبد، وقد دعمت نتائج التشريح المرضي ما سبق من خلال المحافظة على البنية النسيجية الكبدية التي بدت بشكل مقارب للطبيعي، لم تلاحظ أي نخور، ووجود كلابا كوبر دليل إضافي على أن المستخلص بمركباته الفعالة يعمل على التخلص من السموم وربما لو كانت مدة الدراسة أطول لظهر الكبد مطابق للبنية الطبيعية دون أي تغيير يُذكر. بينت الدراسة النسيجية لكلى الفئران المجرعة بالمستخلص لمدة ٣٠ يوم بعد استحداث السمية الكلوية بالعقار (التأثير العلاجي) حدوث احتقان وعائي متوسط، مع كبيبات وأنابيب كلوية طبيعية دون أي رشاحات التهابية.

يمتاز نبات الكركم بفعاليته الهامة في تأمين حماية كبدية (Abdel-Shafy *et al.*, 2020; Shawon *et al.*, 2024) وكذلك حماية كلوية (Wu *et al.*, 2020; Laasya *et al.*, 2020; Ahama *et al.*, 2023)، بفضل غناه بمستقلبات ثانوية ذات تأثيرات طبية هامة تتدرج تحت صنفين أساسيين هما المركبات الفينولية غير الطيارة nonvolatile essential oils تتمثل بالكركومينويدات curcuminoids والمركبات التربينية الطيارة وتتمثل بالزيوت الأساسية

(Nizar *et al.*, 2015; Sharifi-Rad *et al.*, 2020). تتمتع الزيوت الأساسية بفعالية مضادة للالتهاب وللسمية الكبدية، لعملية إزالة السموم من الجسم (Dosoky and Setzer, 2018; FOSTOC *et al.*, 2020)، إضافة لفعاليتها كعامل حماية كلوي (Sarfraz *et al.*, 2024). تملك الكركومينويدات كذلك تأثيرات مضادة للالتهاب (Yu *et al.*, 2018; Ross, 2016)، مضادة للسموم (Thong-Ngam *et al.*, 2012)، كما تُعدّ عامل حماية كلوية (Trujillo, 2013). أشارت Hassan وآخرون (٢٠٢٣) في هذا الصدد إلى وجود مركبات عديدة ضمن مستخلص جذامير الكركم الإيثانولي منها: 2-Methoxy-4-vinylphenol، Tumerone، Curlone، Beta-Myrcene، 1,3,8-p-Menthatriene، Coumaran، Dehydrolinalool، alpha Curcumene، إضافة لوجود مركب Tridecanoic acid، 9,17-Octadecadienal. تملك مركبات Tumerone، Tridecanoic acid، 9,17-Octadecadienal

alphaCurcumene، 9,17-Octadecadienal، تأثيرات مضادة للأكسدة والالتهاب (Nevagi *et al.*, 2022; Jayathilake *et al.*, 2021; Ibáñez and Blázquez, 2021; al., 2015)، في حين يُعدّ مركب Beta-Myrcene مُعزز قوي لانزيمات إزالة السمية وبالتالي الحماية من الأذية التأكسدية (Surendran *et al.*, 2021)، إضافة لفعالية مركب Dehydrolinalool الداعمة للوظيفة الكبدية. شدّد كذلك Sabir وآخرون (٢٠٢١) على الفعالية الهامة المضادة للأكسدة لمستخلص جذامير الكركم الكحولي بسبب المحتوى الفينولي الكبير وأهمها الكركومينويدات Curcumin، Bisdemethoxycurcumin، Demethoxycurcumin والتي تُضاف إلى قائمة المركبات الفعالة الكبيرة ضمن مستخلص جذامير الكركم وتمتاز بتأثيرها المضاد للأكسدة (Thaikert and Paisooksantivatana, 2009)، ولعل مركب الكركمين الذي يعدّ أحد أهم وأشهر كركومينويدات جذامير الكركم والذي يتمتع بفعالية داعمة لعمل الكبد (Dehzad *et al.*, 2023)، إضافة لكونه عامل حماية كلوية (Ibrahim *et al.*, 2019; Farkhondeh *et al.*, 2019; al., 2019) ومضاد للأكسدة (Thayyullathl *et al.*, 2008)، مضاد للالتهاب ويتفاعل مع مضادات الالتهاب الالستيريودية (Mishra and Palanivelu, 2008) وبالتالي تقليل توافرها وربما امتصاصها في الجسم. تتلخص الآلية المفترضة بقدرة المستخلص على الارتباط المباشر مع مستقلبات الدواء السامة، إضافة لإعادة التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة وبالتالي التخفيف من توليد الجذور الحرة واستنزاف الغلوتاثيون الخلوي بفضل فعالية المستخلص الكبيرة المضادة للأكسدة (Khorsandi and Orazizadeh, 2008). حفّز المستخلص كذلك إنزيم هيمو أوكسيجيناز heme-oxygenase-1 عند حدوث الأذية الكبدية (Naser *et al.*, 2023).

(2022) ذي الفعالية المضاد للأكسدة (Campbell *et al.*, 2021) بعد حدوث إجهاد تأكسدي بفعل الاندوميثاسين. نتفق مع ما توصل اليه Santoshkumar وآخرون (٢٠١٣) حول آلية تأثير المستخلص المزمنة فقد بدأ تأثير المستخلص الإيجابي بالظهور والذي لاحظناه أثناء مراقبة تغيرات الاوزان خلال ٧ أيام وبالتالي امتلاك مستخلص جذامير الكركم الكحولي لفعالية علاجية من الأذيات الدوائية المُحدثَة والتي تحتاج لفترة طويلة لإظهار تأثيراتها. يمتاز الكركمين مع الزيوت الأساسية بفعالية المضادة للالتهاب والفعالية الكبيرة المضادة للأكسدة الرافعة لمستويات الغلوتاثيون (Salama *et al.*, 2013). ينظم المستخلص كذلك عمل انزيمات إزالة السمية (Cheng *et al.*, 2014) فهو يُعزز مستويات انزيمي UDP glucuronyl transferase، glutathione-S-transferase المشاركين في الطور الثاني من إزالة السمية (Goud *et al.*, 1993)، وبذلك تتكامل الآليات المعززة لنظام إزالة السمية وبالتالي إصلاح الأذية الخلوية.

يضاف الى ما سبق تأثيره المضاد للالتهاب من خلال تقليل تشكيل السيتوكينات المؤيدة للالتهاب مثل سيكلوجيناز-٥-ليبواوكسيجيناز cyclooxygenase 5-lipoxygenase (Naser *et al.*, 2022). توصلت كذلك تقارير حديثة الى وجود مركب 7-Hydroxycoumarin ضمن مستخلص الكركم الذي يقوم بعكس القصور الكلوي الحاد الناجم عن السموم كالأدوية من خلال تثبيط RIPK1/RIPK3/MLKL وبالتالي منع حدوث نخور خلوية (Wu *et al.*, 2020; Laasya *et al.*, 2020). قام المستخلص وفقاً للآليات السابقة بتعديل النخر necrosis لموت خلوي مبرمج وبالتالي تقليل إطلاق وسائط الالتهاب مما أَمَّن الحفاظ على الخلايا الحية من الأذية. توافقت نتائجنا مع (Uchio *et al.*, 2017; Karamalakova *et al.*, 2019; Thuawaini *et al.*, 2019; Essa *et al.*, 2019; Young Lee *et al.*, 2022; Naser *et al.*, 2022; Allan *et al.*, 2023; Sarfraz *et al.*, 2024). نؤكد في ضوء نتائج هذا البحث على الفرضية المفسرة لفعالية مستخلص جذامير الكركم الناجمة عن حصيلة عمل تآزري لمختلف مواده الفعالة (وليس مركب محدد) تُعطيهِ خصائص هامة مضادة للأكسدة والالتهاب. يُضاف مستخلص جذامير الكركم الإيتانولي إلى قائمة المستخلصات الكابحة للجذور الحرة الناجمة عن الإجهاد التأكسدي المُحدث بالاندوميثاسين كمستخلص الفريز strawberry (Hassan *et al.*, 2021)، مستخلص بذور نبات لسان الحمل البيضوي *Plantago ovata* (Bagheri *et al.*, 2018)، فقد حافظ المستخلصين على البنية النسيجية السليمة للكبد باستثناء ملاحظة ارتشاحات لمفاوية في المسافات البابية، وكذلك مع مستخلص أوراق نبات *Langenaria breviflora* الكحولي (Ajani *et al.*, 2014) الذي حافظ على بنية الكبد النسيجية دون أي تغيرات بعد الأذية النسيجية التي أحدثها الاندوميثاسين، إضافةً لمركب الثيمول Thymol المستخلص من الزعر البري والذي حافظ على البنية الكبدية باستثناء ارتشاح التهابي خفيف، وكمولاً لوحظ تنكس خفيف في الأنابيب الكلوية وارتشاح التهابي خفيف أيضاً (Stephanie *et al.*, 2022)، وفي نتائجنا لم نلاحظ أي رشاحات التهابية كلوية.



## الاستنتاجات والتوصيات:

وفقاً لنتائج البحث نستنتج ما يلي:

- التأثير السمي الكبدي والكلوي للاندوميثاسين عند استخدامه بجرعات كبيرة.
  - الفعالية العلاجية الكبيرة لمستخلص جذامير الكركم الكحولي في الحد أو منع حدوث تأثيرات الإندوميثاسين التنكسية
- نوصي بدراسة الفعالية العلاجية لمستخلص أعضاء نبات الكركم الأخرى كالجذور والأوراق للأذية الكبدية والكلوية المحدثة بالاندوميثاسين وتحديد الجزء الأكثر فعالية بينهم.

## المراجع:

- Abdel-Shafy, S. Alanazi, A., Sobhy, Gabr, H. and Allam, A., Abou-Zeina, H., Masoud, Ragab et al., (2020). *Efficacy and safety of ethanolic Curcuma longa extract as a treatment for sand tampan ticks in a rabbit model*. Veterinary World, 13(4): 812-820.
- Aggarwal, B., Yuan, W., Li, S. Gupta, S. (2013). *Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric*. Mol Nutr Food Res.,57(9):1529-1542.
- Ahama, E., Igben, V., Ubogu, G., Ifechukwude, I., Nwabuoku, U., Okwuribo, P., Kpangban, A., Odokuma, E. (2023). *Potential Nephrotoxic Sequel of the Kidney Following Exposure to Turmeric Extract in Adult Wistar Rats*. Journal of College of Medical Sciences-Nepal, 19(4), 482-488.
- Ahmad, M., Fatima, M., Hussein, M., Mondal, A. (2018). *Determination of potential oxidative damage, hepatotoxicity, and cytogenotoxicity in male Wistar rats: Role of indomethacin*. J Biochem Mol Toxicol.,32(12): e22226.
- Ajani, S and Sabiu, O, Adenigba, B., Awomoyi, Adeyanju, M. (2014). *Hepatoprotective and antioxidative effect of ethanolic leaf extract of Langenaria breviflora (bitter gourd) on indomethacin-ulcerated rats*. IOSR-JPBS,9,61-68.
- Allan, K., Oyugi, S., Nyabola, A. (2023). *Curcuma Longa Renal Historestorative Effects on Sildenafil Induced Nephrotoxicity Among Male Albino Rats*. Anatomy Journal of Africa. 12 (3): 2504 – 2509.
- Al-Mayali, Z., Jaffat, H., Mohammed, J., Mayali, Z. (2019). *Effect of the Indomethacin Drug on Kidney Histology in Male Albino Rats*. international Journal of Pharmaceutical Quality Assurance 10(3): 162-167.
- Bagheri, S., Zare-Mohazabieh, F., Momeni-Asl, H., Yadegari, M., Mirjalili, A., Anvari, M. (2018). *Antiulcer and hepatoprotective effects of aqueous extract of Plantago ovata seed on indomethacin ulcerated rats*. Biomedical journal ,41 ,41-45.
- Barnett, L., Cummings, B. (2019). *Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity*. Seminars in Nephrology,39,141-151.
- Bolat, D., Selcuk, M., Durmuş. (2013). *Stereological and biochemical evaluation of diclofenac-induced acute nephrotoxicity in rats*. Revue Méd Vét 6(6):290-294.
- Campbell, N., Fitzgerald, H., Nicole, Dunne, A. (2021). *Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1*. Nature Reviews Immunology ,21, 411–425.
- Cheng, Nai-Bin and Yang, Jing-Jing, Wu, Jia-Le and Lin, Liang, Dai, Jia-Yin and Zhu, Ge-Xin. (2014). *Effects of zedoary turmeric oil on P450 activities in rats with liver cirrhosis induced by thioacetamide*. Int J Clin Exp Pathol.,7(11):7854-62.

Dehzad, Hamid and Ghalandari, Mohammad, Amini, Moein and Askarpour, Mohammad. (2023). *Effects of curcumin/turmeric supplementation on liver function in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Complementary Therapies in Medicine*, 74, 102952.

Dosoky, William and Setzer, Noura. (2018). *Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species*. *Nutrients* 2018, 10, 1196-1238.

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

Eljafari, Aisha and Dugani, Malak, Treesh, Amal and Musa, Soad. (2020). *The Effect of Tamoxifen on Indomethacin Induced Hepato-Nephrotoxicity in Rats*. *J Clin Exp Pharmacol*, 10 (269), 1-5.

Essa, R., El Sadek, A., Baset, M., Rawash, M., Sami, D., Badawy, M., Badawy, Mansour, M., Attia, H., Saadeldin, M., Abdellatif, A. (2019). *Effects of Turmeric (Curcuma longa) Extract in streptozocin-induced diabetic model*. *J Food Biochem*, 43: e12988.

Farkhondeh, Saeed and Samarghandian, Tahereh, Azimi-Nezhad, Ali and Shahri, Mohsen. (2019). *Protective Effects of Curcumin Against Nephrotoxic Agents*. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, 19(1), 1-8.

Fostoc, G., Muresan, A., Muresan, V., Marc, R., Martis, G., Muresan, I., Beldean, B., Bordean, M., Mateescu, M., Muste, S. (2020). *TURMERIC (GEN. CURCUMA) – A SPICE WITH BENEFICIAL EFFECTS FOR FOOD AND HEALTH*. *Hop and Medicinal Plants*, 1-2, 69-78.

Friedrich, Elena and Akimova, Michaela, Huf, Anastasios and Konstantinidis, Wolfgang, Papageorgiou, Dietmar and Winkler, Konstantinos et al. (2016). *Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4): 1–9.

Goud, V., Polasa, K., Krishnaswamy, K. (1993). *Effect of turmeric on xenobiotic metabolising enzymes*. *Plant Foods Hum Nutr.*, 44(1):87-92.

Hassan, S., Abo Elwafa, S., El-Baz, H., Hussein, M., Gobba, N. (2021). *The potential protective effect of strawberry extract against indomethacin-induced liver toxicity and gastric ulceration in rats: biochemical, histopathological and genetic studies*. *IJPSR*, 12(6): 3120-3133.

Hassan, G., Ibrahim, N., Hjjouz, A., Rana, R. (2023). *Identification Of Bioactive Components and Its Biological Activities of Ethanolic Extracts of Turmeric and Aloe vera -A GC-MS Study*. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies -Biological Sciences Series Vol. (54) No. (2)*, 163-1778.

Hayashi, K., Miki, K., Ikemoto, T., Kajiyama, H., Yukioka, M. (2021). *Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Administration for 12 Months on Renal Function*. *Front. Pain Res.*, 2:644391.

Ibáñez, M., Blázquez, M. (2021). *Curcuma longa L. Rhizome Essential Oil from Extraction to Its Agri-Food Applications. A Review*. *Plants*, 10, 44, 1-31.

Ibrahim, Nabil and Taha, Manal, Mandour, Mohamed and Lebda, Abd El-Wahab, Hashem, Aml. (2019). *Curcumin A Potential Antagonist Against Paracetamol Induced Nephrotoxicity in Rats*. *AJVS*. Vol. 61 (2): 37-44.,

Jayathilake, A., Jayasinghe, M., Janitha, W. (2022). *Development of ginger, turmeric oleoresins and pomegranate peel extracts incorporated pasteurized milk with pharmacologically important active compounds*. Applied Food Research, 2, 1-8.

Karamalakova, Galina and Nikolova, Yanka, Georgiev, Veselina and Gadjeva, Tzvetelin, Tolekova, Anna. (2019). *Hepatoprotective properties of Curcuma longa L. extract in bleomycin-induced chronic hepatotoxicity*. Drug Discov Ther.; 13(1):9-16

Khan, S., Yusufi, F., Yusufi, A. (2019). *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, 6, 389–394.

Khorsandi, L., Orazizadeh, M. (2008). *Protective effect of Curcuma longa extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice*. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 16(3):155-159.

Laasya, T., Thakur, S., Poduri, R., Joshi, G. (2020). *Current insights toward kidney injury: Decrypting the dual role and mechanism involved of herbal drugs in inducing kidney injury and its treatment*. Current Research in Biotechnology 2 161–175.

Mishra, Kalpana and Palanivelu, Shrikant. (2008). *The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview*. Ann Indian Acad Neurol., 11:13-9.

Naser, Aziz, and D, Hussein, Z., Abed Al-Kareem. (2022). *The Protective Effect of Turmeric against Carbimazole Induced Toxicity in Male Rats*. Archives of Razi Institute, 77(6), 2081-2087.

Nisar, T., Iqbal, M., Raza, A. (2015). *Turmeric: A Promising Spice for Phytochemical and Antimicrobial Activities*. American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci., 15 (7): 1278-1288.

Nevagi, R., Dighe, S., Satish, D. (2015). *Biological and medicinal significance of benzofuran*. European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 561-581.

Ross, S. (2016). *Effects of Curcuma longa Extracts Compared with Ibuprofen for Reduction of Pain and Functional Improvement in Patients with Knee Osteoarthritis*. Holist Nurs Pract., 30(3):183–186.

Sabir, S., Zeb, A. Mahmood, M., Abbas, S. (2020). *Phytochemical analysis and biological activities of ethanolic extract of Curcuma longa rhizome*. Braz. J. Biol. 2020.

Salama, S., Abdulla, M., AlRashdi, A., Ismail, S., Alkiyumi, S., Golbabapour, S. (2013). *Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Curcuma longa on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 13:56,1-17.

Santoshkumar, J., Manjunath, S., Mariguddi, D., Kalashetty, P., Dass, P., Manjunath, C. (2013). *Anti-Diabetic Effects of Turmeric in Alloxan Induced Diabetic Rats*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2, 1669-1679.

Sarhat, E., Wadee, S., Sedeeq, B., Sarhat, T. (2019). *Biochemical and Histological Evaluation of Indomethacin-induced Hepatotoxicity in Rats*. science translational medicine, 12(109) (Part I), 23-35.

Sarfraz, M., Ullah, H., Iqbal, R., Shaheen, G., Albalawi, M., Alatawi, F., Omran, A. et al., (2024). *Antidiabetic effect of black pepper, turmeric, and ajwa date pulp, seed, and their mixtures as antioxidants in alloxan diabetic rats*. Journal of Animal and Feed Sciences, 33, 1, 28-46.

Scholz, M., Blobaum, A., Marnett, L., Hey-Hawkins, E. (2012). *Ortho-carbaborane derivatives of indomethacin as cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitors*. Bioorg Med Chem., 20(15):4830-7.

Sedeeq, B. (2023). *Histological and Biochemical Changes of Rats kidneys post Indomethac in Administration*. J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 30(3): e426–e432

Shawon, S., Reyda, R., Nazmul, Q. (2024). *Medicinal herbs and their metabolites with biological potential to protect and combat liver toxicity and its disorders: A review*. Heliyon, 1;10(3): e25340.

Sharifi-Rad, J., El Rayess, Y., Rizk, A., Sadaka, C Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S. et al (2020). *Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications*. Frontiers in Pharmacology., 11, 01021.

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

Surendran, Fatimah and Qassadi, Shelini, Surendran, Dash and Lilley, Geyan, Heinrich, Michael. (2021). *Myrcene—What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent?*. Nutr. 8.1-14.

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

Thayyullathil, Shahanas and Chathoth, Faisal, Hago, Mahendra and Patel, Abdulkader. (2008). *Rapid reactive oxygen species (ROS) generation induced by curcumin leads to caspase-dependent and -independent apoptosis in L929 cells*. Free Radical Biology and Medicine 45(10):1403-1412.

Thong-Ngam, Sakonwan and Choochuai, Duangporn, Patumraj, Maneerat and Chayanupatkul, Suthiluk, Klaikeaw, Naruemon. (2012). *Curcumin prevents indomethacin-induced gastropathy in Rats*. World J Gastroenterol; 18(13): 1479-1484

Trujillo, J., Chirino, Y., Eduardo, M., Andérica-Romero, A., Tapia, E., Pedraza-Chaverri, J. (2013). *Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings*. Redox Biology, 1, 448-456.

Turkylmaz, I., Yanardag, R. (2023). *Antioxidants prevent indomethacin-induced oxidative damage in tongue tissues of rats*. Istanbul J Pharm 53 (1): 73-79.

Thuawaini, M., AL-Farhaan, M., Karima, A. (2019). *Hepatoprotective And Nephroprotective Effects of the Aqueous Extract of Turmeric (Curcuma Longa) in Rifampicin and Isoniazid-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats*. Asian J Pharm Clin Res, 12, 293-298.

Thaikert, R., Paisooksantivatana, Y. (2009). *Variation of Total Curcuminoids Content, Antioxidant Activity and Genetic Diversity in Turmeric (Curcuma longa L.) Collections*. Kasetsart J. (Nat. Sci.) 43: 507 – 518.

Uchio, R., Higashi, Y., Kohama, Y., Kawasaki, K., Hirao, T., Muroyama, K., Shinji, M. (2017). *A hot water extract of turmeric (Curcuma longa) suppresses acute ethanol-induced liver injury in mice by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammatory cytokine production*. Journal of Nutritional Science, 6, 1 -9.

Wadi, S., Sarhat, E., Siham, Sedeeq, Thuraia and Sarhat, Ban. (2020). *Some Biochemical and histological Changes of Rats kidneys (males) post Indomethacin Administration*. science advances research article, 15(15), (Part I), 1-33.

Wang, L., Weller, C. (2006). *Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants*. Trends in Food Science & Technology, 17, 300-312, 2006.

Wallace, A.; Meyer, S. (2010). *Hepatotoxicity. A Text Book OF Modern Toxicology*. 4th ed. 277-289.

Wu, H., Liu, Z., Zhang, Y., Gao, B., Li, Y. He, X., Sun, J. et al. (2024). *Chemical Composition of Turmeric (Curcuma longa L.) Ethanol Extract and Antimicrobial Activities and Free Radical Scavenging Capacities*. Foods,13, 1550-1568.

Wu, Jia-Nan and Wang, Weifeng, Li, Biao and Wei, Zeng, Wei, Juan and Jin, Biao, Gao, Hai and Dili, Li et al. (2020). *7-Hydroxycoumarin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting necroptosis and promoting Sox9-mediated tubular epithelial cell proliferation*. Phytomedicine 69:1-33.

Yu, Y., Shen, Q., Lai, Y., Park, S., Ou, X., Lin, D., Jin, M., Zhang, W. (2018). *Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Microglial Cells*. Front. Pharmacol. 9:386-396.