



Effect of Kaempferol on Nephrotoxicity and Hyperglycemia Experimentally Induced by Tacrolimus and Prednisolone

Author's Name

Abdullah Saddah Almalki

A thesis submitted for the requirements of the Master's Degree of Medical Sciences

in [Pharmacology]

Supervised By

Assoc prof. Ahmed Shaker Ali

Asst prof. Basma Tarek Alharthy

**FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH - SAUDI ARABIA
1442 H – 2020 G**

تأثير الكيمبفيرول على ارتفاع السكر بالدم والسمية الكلوية المحدثه تجريبيا باستخدام التاكروليمس والبردنيزولون

الباحث: عبدالله سداح علي المالكي

المستخلص

مقدمة البحث: تعتبر الكلى والبنكرياس من أكثر الأعضاء عرضة للتأثيرات الدوائية الضارة لأسبباً بعد زراعة الأعضاء. يؤدي استخدام التاكروليمس والبردنيزولون المزمّن إلى مضاعفات خطيرة تشمل التسمم الكلوي وارتفاع سكر الدم. يعتبر الكيمبفيرول أحد المركبات الطبيعية التي تملك نشاطات حيوية متعددة من ضمنها تأثيره المضاد للأكسدة.

أهداف البحث: تحسين التسمم الكلوي وارتفاع سكر الدم الناجم عن استخدام التاكروليمس والبردنيزولون، واستكشاف العوامل المرضية المحتملة.

منهج البحث: نفذت التجربة على ٤٠ فأراً من جنس جردان ويستر البيضاء مقسمة إلى ٥ مجموعات متساوية. المجموعة الضابطة: حقنت بالمذيبات (برولين جلايكول، بالصفاق) + (٠,٥٪ كربوكسي ميثيل سليولوز، فموياً)، المجموعة (٢): حقنت بالتاكروليمس (٠,٦ ملغم/كلغم، بالصفاق)، المجموعة (٣): تم حقنها بالتاكروليمس (٠,٦ ملغم/كلغم، بالصفاق) + كيمبفيرول (١٠ ملغم/كلغم، فموياً)، المجموعة (٤): حقنت بالتاكروليمس (٠,٦ ملغم/كلغم، بالصفاق) + بردنيزولون (٢ ملغم/كلغم، فموياً)، المجموعة (٥): أعطيت التاكروليمس (٠,٦ ملغم/كلغم، بالصفاق) + بردنيزولون (٢ ملغم/كلغم، فموياً) + كيمبفيرول (١٠ ملغم/كلغم، فموياً). تم إعطاء العقاقير مرة واحدة باليوم لمدة ٣٠ يوماً لجميع المجموعات. استخدمت تقنية إليزا لقياس تركيز التاكروليمس الأدنى وقياس مستوى المؤشرات الحيوية لارتفاع السكر والتسمم الكلوي في المصل (اليوريا، سيستاتين-ج، الجلوكوز، الأنسولين) في اليوم ١٥ و ٣٠، وكذلك قياسها في نسيج الكلى والبنكرياس (جلوتاثيون، إنزيم SOD، مركب MDA، بروتين P-gp، إنزيم CnB1) في اليوم ٣٠.

نتائج البحث: أظهرت الفئران المعالجة بالتاكروليمس والبردنيزولون أن مستوى تركيز التاكروليمس الأدنى بعد ٣٠ يوم كان (٠,٨٤ ± ١,٣٨ ميكروغرام/لتر). كما أن مؤشرات السمية الكلوية وارتفاع السكر (في المصل) تدهورت بشكل مهم إحصائياً ($P < 0.001$) بينما في نسيج الكلى والبنكرياس أظهر تركيز مركب MDA زيادة مهمة إحصائياً ($P < 0.01$)؛ ٣٥٥٪ و ٤٨٨٪ (على التوالي) مصاحب بانخفاض ملحوظ في تركيز إنزيم CnB1 (٦٠٪ و ٥٨,٥٪ على التوالي) مع نزعة لتكون النتيجة مهمة إحصائياً. أدت إضافة كيمبفيرول إلى تحسن معتبر إحصائياً في تركيز اليوريا (٣٤٪)، سيستاتين-ج (٢٥٪)، الجلوكوز (٣٣٪)، الأنسولين (٣٠٣٪)؛ الجلوتاثيون الكلوي (٢٠٠٪)، إنزيم CnB1 (بالكلى ١٥٧٪) وبالبنكرياس (١٠٣,٣٪؛ $P=0.102$).

الخلاصة: الإجهاد التأكسدي وإنزيم CnB1 من العوامل المحتملة المساهمة في التسمم الكلوي وارتفاع سكر الدم. لذلك فإن تثبيط إنزيم كالمسنيورين لا يقتصر على الخلايا المناعية. قد يكون الكيمبفيرول كمضاد أكسدة قادراً على حماية الكلى وخافضاً للسكر عند استخدامه مع التاكروليمس والبردنيزولون.



Effect of Kaempferol on Nephrotoxicity and Hyperglycemia Experimentally Induced by Tacrolimus and Prednisolone

Author's Name

Abdullah Saddah Almalki

A thesis submitted for the requirements of the Master's Degree of Medical Sciences

in [Pharmacology]

Supervised By

Assoc prof. Ahmed Shaker Ali

Asst prof. Basma Tarek Alharthy

**FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH - SAUDI ARABIA
1442 H – 2020 G**

Effect of Kaempferol on Nephrotoxicity and Hyperglycemia Experimentally Induced by Tacrolimus and Prednisolone

By: Abdullah Saddah Almalki

ABSTRACT

Background: The kidney and pancreas are susceptible organs to adverse drug effects, especially in post-transplantation conditions. Nephrotoxicity and hyperglycemia are severe complications following chronic Tacrolimus (FK506) and Prednisolone (Pred) use. As a natural flavonoid, Kaempferol (KMF) has many biological activities, including antioxidant action.

Objectives: To ameliorate FK506 and Pred induced nephrotoxicity and hyperglycemia and explore the potential contributing factors.

Methods: Forty male albino-Wistar rats were randomly divided into five equal groups. Control group received vehicles (0.1 ml propylene glycol, i.p.) and (0.5 ml 0.5% carboxymethyl cellulose, PO), Group₍₂₎ injected with FK506 (0.6 mg/kg, i.p.), Group₍₃₎ administered FK506 (0.6 mg/kg, i.p.) and KMF (10 mg/kg, PO), Group₍₄₎ received FK506 (0.6 mg/kg, i.p.) and Pred (2 mg/kg, PO), Group₍₅₎ administered FK506 (0.6 mg/kg, i.p.), Pred (2 mg/kg, PO), and KMF (10 mg/kg, PO). Treatment regimen for all groups was once a day for 30 days. ELISA technique applied for measurement of FK506 trough level and nephrotoxicity/hyperglycemia biomarkers in serum (cystatin C, urea, glucose, insulin) on days 15&30, and tissues homogenate (glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), P-glycoprotein (P-gp), calcineurin B1 (CnB1)) on day30.

Results: In FK506 and Pred treated rats, on day30, the FK506 trough level was (5.84 ± 1.38 ug/l). Nephrotoxicity and hyperglycemia biomarkers in serum significantly ($P < 0.001$) aggravated while in kidney and pancreas tissue, MDA level showed a significant increase ($P < 0.01$; 355% and 488%) coupled with a remarkable decrease in CnB1 (60% and 58.5%). KMF combination significantly ($P < 0.05$) ameliorated serum urea (34%), cystatin C (25%), glucose (33%), insulin (303%), renal GSH (200%), renal CnB1(157%), and pancreatic CnB1 (103.3%, $P = 0.102$).

Conclusion: Oxidative stress and CnB1 are contributing factors in nephrotoxicity and hyperglycemia. Hence, inhibition of calcineurin enzyme is not limited to the immune cells. KMF could be a novel nephroprotective and hypoglycemic antioxidant when combined with FK506 and Pred.