

تقصي فعالية حمض الألفاليبوتيك في الوقاية من القرحة المعدية المحرّضة بالكيترولولاك

شادي مصطفى الحمصي^{1*}

^{1*}مدرس في كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: تعد القرحة المعدية من اضطرابات الجهاز الهضمي الشائعة، والتي تشكل عبئاً على أنظمة الرعاية الصحية، وتمثل جرثومة الملوية البوابية، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأسباب الرئيسية لداء القرحة. هذا ويشترك الإجهاد التأكسدي في بدء وتطور الإصابة. يعد حمض الألفاليبوتيك من مضادات الأكسدة الهامة ويستخدم للعلاج والوقاية من الأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي.

مواد البحث وطرائقه: تضمنت مجموعة الدراسة 17 جرذاً من سلالة Wistar albino وقُسمت إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الشاهدة السلبية (NC) Negative control، المجموعة الشاهدة المرضية (KET) والتي أُعطيت الكيتورولاك بجرعة 30 مغ/كغ فموياً لتحريض القرحة المعدية بعد صيام دام مدة 24 ساعة. مجموعة حمض الألفاليبوتيك (ALA) والتي أُعطيت حمض الألفاليبوتيك بجرعة 100مغ/كغ فموياً قبل ساعة من تحريض المرض. أُجري الفحص العياني والمجهري لنسيج المعدة، واختُبرت معالم الإجهاد التأكسدي نسيجياً.

النتائج: تسبب الكيتورولاك في إحداث أذية للغشاء المخاطي المعدي تمثلت بارتفاع منسوب القرحة، وارتشاح العدلات إلى نسيج المعدة، فضلاً عن ارتفاع معالم الإجهاد التأكسدي. لم تظهر فعالية حمض الألفاليبوتيك في الوقاية من الأذية المحرّضة بالكيترولولاك عيانياً ومجهرياً، إلا أنه كان قادراً على التخفيف من الإجهاد التأكسدي الحاصل.

الاستنتاج: استطاعت جرعة وحيدة من حمض الألفاليبوتيك أن تسبب تراجعاً في معالم الإجهاد التأكسدي المحرّض بالكيترولولاك، إلا أن ذلك لم ينعكس على المعالم العيانية والمجهرية.

الكلمات المفتاحية: القرحة المعدية، كيتورولاك، حمض الألفاليبوتيك، الإجهاد التأكسدي.

تاريخ القبول: 2024/9/18

تاريخ الإيداع: 2023/10/10

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Investigation of the Efficacy of Alpha-Lipoic Acid in the Prevention of Gastric Ulcers Induced by Ketorolac

Shadi Mostafa Homs^{1*}

^{1*} Assistant professor at faculty of pharmacy- Damascus University.
dr.shadihoms@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Background and Objective: Gastric ulcers are a common gastrointestinal disorder that constitutes a burden on health care systems. Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main causes of ulcer disease. Oxidative stress is involved in the initiation and progression of injury. Alpha lipoic acid (ALA) is an important antioxidant and is used for the treatment and prevention of diseases associated with oxidative stress.

Research materials and methods: 17 Wistar albino rats were divided into three groups: negative control group (NC), and positive control group (KET), which was given ketorolac at a dose of 30 mg/kg orally to induce gastric ulcers after 24 hours of fasting. Alpha lipoic acid group (ALA), which was given alpha lipoic acid at a dose of 100 mg/kg orally one hour before ketorolac administration. Macroscopic and microscopic examination of stomach tissue was performed, and tissue oxidative stress parameters were examined.

Results: Ketorolac caused damage to gastric mucosa, represented by an increase in the ulcer index, infiltration of neutrophils into the stomach tissue, as well as an increase in parameters of oxidative stress. ALA was not shown to be effective in preventing ketorolac-induced damage macroscopically or microscopically, but it was able to reduce oxidative stress parameters.

Conclusion: A single dose of ALA was able to cause a decrease in the parameters of oxidative stress induced by ketorolac, but this was not reflected in the macroscopic and microscopic features.

Keywords: Gastric Ulcer, Ketorolac, Alpha-Lipoic Acid, Oxidative Stress.



Submitted: 10/10/2023

Accepted:18/9/2024

Copyright: Damascus University Syria.

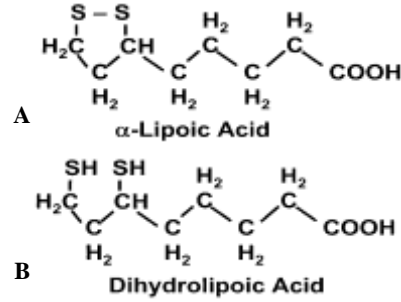
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

1- المقدمة Introduction:

تعدّ القرحة المعدية من أكثر أنواع القرحة الهضمية انتشاراً لدى البشر، وتحدث نتيجة اختلال التوازن بين العوامل الهجومية مثل الحمض، والبيسين، وجراثومة الملوية البوابية، والعوامل الدفاعية المتمثلة بالمخاط والبروستاغلاندينات وأكسيد النيتريك وعوامل النمو وغيرها. (Y. Xie *et al.*, 2019)

تمثّل الإصابة بجراثومة الملوية البوابية (*Helicobacter pylori*) وخسارة البروستاغلاندين المعدي المترافق مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) *anti-inflammatory drugs* المسببات الأكثر شيوعاً للإصابة بالقرحة المعدية، وتشير التقديرات إلى أن 25% من مستخدمي NSAIDs بصورة مزمّنة عرضة لتطور الإصابة بالقرحة المعدية. (Woolf & Rose, 2020)

تمتلك NSAIDs كثير من الآليات لإحداث الأذية المعدية مثل تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات، وتقليل التدفق الدموي للغشاء المخاطي المعدي، فضلاً عن تدخل كل من التفاعلات الالتهابية والإجهاد التأكسدي. (Musumba *et al.*, 2009)



الشكل (1): الصيغة الكيميائية لحمض الألفاليبويك بشكله المؤكسد (A) والمرجع (B).

يعد الكيتورولاك من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الذي يمتلك تأثير مسكن قوي فضلاً عن دوره المضاد للالتهاب. إلا أن استخدامه ترافق مع آثار ضارة على أعضاء الجسم الحيوية المختلفة مثل تسببه في حدوث القرحة الهضمية، والأذيات

الكولية، وغيرها. (Othman *et al.*, 2019) (Wallace *et al.*, 2000) تتمثل أهداف علاج القرحة الهضمية في تعزيز التئام القرحة، وتبديل الأعراض، والتقليل من خطر حدوث مضاعفات القرحة وتكراريتها. وتشكّل مثبطات مضخة البروتون، فضلاً عن الميزوبروستول أهم الزمر المستخدمة لتبديل القرحة المعدية المحرّضة بمركبات NSAIDs. (Joint Formulary Committee, 2022)

يعدّ حمض الألفاليبويك (الشكل 1) من مضادات الأكسدة البارزة والمعروف باسم حمض الثيوكتيك *thioctic acid* وهو مركب كبريتي عضوي، ويُنتج بصورة طبيعية في كل من البشر والحيوانات والنباتات، ويعد عامل مساعد في كثير من التفاعلات الانزيمية (Tripathi *et al.*, 2023). وأثبت قدرته في تبديل كثير من الاضطرابات مثل الداء السكري (Golbidi *et al.*, 2011)، وألزهايمر (Kaur *et al.*, 2021)، والتصلب المتعدد (H. Xie *et al.*, 2022)، والسرطان (Farhat *et al.*, 2020)، وكان له دوراً هاماً في الوقاية، والعلاج من القرحة المعدية المحرّضة لدى جردان التجربة والذي يمكن أن يعزى إلى تأثيره المضاد للأكسدة، والمضاد للالتهاب. (Abd El-Kader *et al.*, 2011) (Gomaa *et al.*, 2018)

هدفت الدراسة الحالية إلى التحري عن دور جرعة وحيدة من حمض الألفاليبويك في الوقاية من القرحة المعدية المحرّضة بالكيتورولاك.

2- المواد والطرائق Materials & Methods:

2-1- المواد:

كيتورولاك Ketorolac: مستحضر دوائي جاهز أُحضِر من شركة ابن زهر للصناعات الدوائية. حمض الألفاليبويك Alpha lipoic acid: مسحوق أصفر ناعم أُحضِر من شركة بيوميد للصناعات الدوائية. كربوكسي ميثيل سيللوز

حواضن حيوانات التحرية -كلية الصيدلة-جامعة دمشق. مع السماح لها بالوصول الحر إلى الطعام والماء.

2-3- استحداث القرحة الهضمية:

تم استحداث القرحة الهضمية بإعطاء الكيتورولاك بجرعة (30مغ/كغ) للجرذان في المجموعة الشاهدة المرضية، والمجموعة المُعالَجة بحمض الألفاليوثيك، وذلك بعد صيام مدة 24 ساعة مع حرية الوصول للماء. تم اختيار الجرعات استناداً إلى الدراسات السابقة (Gomaa et al., 2018; Wallace et al., 2000)

2-4- تصميم التجربة:

قُسمت الحيوانات بصورة عشوائية إلى ثلاث مجموعات:

- المجموعة الشاهدة السلبية (NC) Negative control (n=5): والتي أُعطيت سواغ الكربوكسي ميثيل سيللوز دون إعطاء الكيتورولاك.
- المجموعة الشاهدة المرضية KET (n=6): والتي أُعطيت الكيتورولاك بجرعة 30 مغ/كغ (Wallace et al., 2000) لتحريض القرحة المعدية.
- المجموعة المعالَجة بحمض الألفاليوثيك ALA (n=6): والتي عولجت بحمض الألفاليوثيك بجرعة 100 مغ/كغ (Gomaa et al., 2018) قبل ساعة من تحريض المرض بوساطة الكيتورولاك.

2-5- جمع العينات ومعالجتها:

تمت التضحية بعد حوالي 18 ساعة من تحريض المرض، بوساطة وضع حيوانات التجربة في جو مشبع بثنائي إيثيل الإيثر. عُزلت المعدة وفُتحت على طول الانحناء الأكبر، ثم غُسلت بوساطة سيروم ملحي ليتسنى لنا فحصها عياناً وحساب منسب القرحة، وقُسم نسيج المعدة إلى قسمين، وُضع الأول في أنبوب جاف بدرجة حرارة -80 درجة مئوية لتُجرى المعايرت النسيجية عليه لاحقاً. بينما غُمر الجزء الآخر في محلول الفورمول 10% تمهيداً لإجراء الدراسات النسيجية.

Carboxymethyl cellulose (CMC) مسحوق أصفر فاتح من شركة Scharlau. كلوريد الصوديوم Sodium chloride (NaCl): مسحوق بلوري أبيض، له طعم مالح من شركة Panreac. كلوريد البوتاسيوم Potassium chlorid (KCl): مسحوق بلوري أبيض، له طعم مالح، من شركة Panreac. فوسفات أحادية البوتاسيوم Potassium dihydrogen phosphate (KH₂PO₄): مسحوق حبيبي أبيض اللون. فوسفات ثنائية الصوديوم Disodium hydrogen phosphate (Na₂HPO₄.2H₂O): مسحوق أبيض اللون، من شركة Fluka. حمض الثيوباربيتوريك Thiobarbituric acid (TBA)(C₄H₄N₂O₂S): مسحوق بلوري ذو لون أبيض كريمي، من شركة Merck. حمض كلور الماء Hydrochloric acid (HCl): سائل عديم اللون، له رائحة مخرشة، من شركة Scharlau. حمض الكبريت الممدد Diluted sulphuric acid (H₂SO₄): سائل عديم اللون، من شركة Merck. ثلاثي كلوريد حمض الخليك Trichloroacetic acid (TCA) (C₂HCl₃O₂): بلورات صلبة شفافة إلى بيضاء، من شركة BDH. ماء أكسجيني Hydrogen peroxide (H₂O₂): سائل عديم اللون في درجة حرارة الغرفة، وله طعم مر، من شركة Panreac. برمنغنات البوتاسيوم Potassium permanganate (KMnO₄): بلورات إبرية قرمزية، من شركة Merck.

2-2- الحيوانات:

أُجريت الدراسة على 17 جرد من جنس الذكور والإناث وسلالة Wistar albino بوزن 130-230 غ. تم الحصول على موافقة اللجنة الأخلاقية في كلية الصيدلة-جامعة دمشق. أُحضرت من حواضن حيوانات التجربة في هيئة الطاقة الذرية. ووضعت ضمن درجة حرارة مناسبة 23±2، وفي مكان جيد التهوية والإضاءة (12 ساعة ضوء/ 12 ساعة ظلام) في

الجدول (1): المقياس المتبع لتقييم شدة الأديتات النسيجية في نسيج المعدة: (Simões et al., 2019)

الدرجة	التقييم	الوصف
0	لا يوجد	الالتهاب
1	التهاب بؤري في الصفيحة المخصصة	
2	التهاب منتشر في الصفيحة المخصصة	
3	التهاب بؤري في الطبقة العضلية	
4	التهاب منتشر في الطبقة العضلية	

2-6-6 - مقياس معالم الإجهاد التأكسدي:

حضرت جناسة (10%) لنسيج المعدة المخصص للمعايير الكيميائية الحيوية عن طريق إضافة الوقاء الفوسفاتي Phosphate Buffered Saline (PBS) pH=7.4 (كلوريد الصوديوم 0.137M، وكلوريد البوتاسيوم 0.0027M، وفوسفات ثنائية الصوديوم 0.01M، وفوسفات أحادية البوتاسيوم 0.0018M) (Chazotte, 2012)، وأجريت المجانسة في مركز الدراسات الوبائية والبيولوجية لطفيليات الليشمانيا بواسطة جهاز Ultrasonic processor لشركة Cole-parmer.

2-6-1. معايرة المالون ثنائي الألددهايد (MDA) Malondialdehyde:

يعدّ MDA أحد المنتجات النهائية لعملية فوق أكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة في الخلايا، إذ يعد علامة مهمة للإجهاد التأكسدي (Gawel et al., 2004). أجريت معايرة MDA في نسيج المعدة يدوياً وفقاً للطريقة المتبعة في (Patil et al., 2014)، والتي تعتمد على تسخين العينات بوجود TBA ضمن وسط حمضي، ليتشكل نتيجة لذلك معقداً وردي اللون يمكن قياس امتصاصه عند طول الموجة $\lambda=532$ n.m بواسطة مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer. (الشكل 2)

2-5-1. الفحص والتقييم العياني:

تم اعتماد نظام الدرجات (0←3) لتقييم شدة الآفات بناء على طول الآفة وفقاً لما ورد في (Akpamu et al., 2013): درجة الشدة (0): لا يوجد أي آفات في نسيج المعدة، درجة الشدة (1): توجد آفات بطول أقل من 2 مم، درجة الشدة (2): توجد آفات بطول 2-4 مم، درجة الشدة (3): توجد آفات بطول أكبر من 4 مم.

تم حساب منسوب القرحة UI لكل جرد بضرب عدد الآفات في درجة الشدة الخاص بها، ومن ثم حساب المتوسط لكل مجموعة.

2-5-2. الفحص والتقييم النسيجي:

أجريت الدراسة النسيجية في مخبر النسيج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق. وحضرت المقاطع النسيجية وفقاً للمراحل التالية كما هو موضح في (Alturkistani et al., 2015):

- **التثبيت Fixation:** تم تثبيت العينات للحفاظ على هيكلها الخلوي باستخدام محلول الفورمالديهايد بتركيز 10%.
 - **التجفيف Dehydration:** تم إزالة الماء من العينات باستخدام تراكيز متدرجة من الإيثانول.
 - **التشفيف Clearing:** تم استخدام الكزيلول Xylool للتخلص من الإيثانول.
 - **الإدماج Embedding:** تم إدماج العينات في مادة شمعية لتسهيل عملية التقطيع.
 - **التقطيع Sectioning:** تم تقطيع العينات إلى شرائح رقيقة باستخدام المشراح Microtome.
 - **التلوين (التطبخ) Staining:** وذلك باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والإيوزين Hematoxylin and Eosin stain (H&E Stain).
- وقُيِّمت شدة الآفات استناداً إلى دراسة Simões وزملائها (الجدول 1).

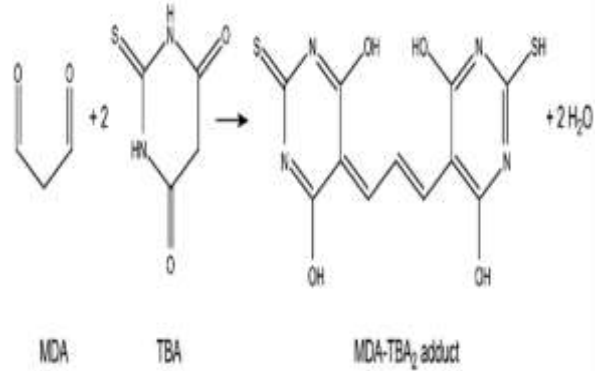
حيث أن:

- V: الحجم الكلي لمزيج التفاعل
- M: معامل الامتصاص المولي molar extinction coefficient (M=40)
- v: حجم العينة المستخدم
- Y: وزن النسيج
- min: الزمن (دقيقة)

مع الإشارة إلى وجود طرق توفر دقة أعلى، يُوصى بمراجعة هذه الطرق واعتمادها إن كانت متاحة، لضمان الحصول على نتائج أكثر دقة وموثوقية مثل طريقة Hadwan وزملائه (Hadwan *et al.*, 2024).

2-7- التحليل الإحصائي Statistical analysis:

عولجت النتائج بواسطة برمجية Graph Pad Prism الإصدار التاسع، إذ اختُبرت نتائج المقاييسات المعلمية Parametric (معالم الإجهاد التأكسدي) بواسطة اختبار تحليل التباين الأحادي one-way analysis of variance (ANOVA) متبوعاً باختبار Holm-Šidák's multiple comparisons test لدراسة الفروقات الإحصائية بين كل مجموعتين، واختُبرت نتائج المقاييسات اللامعلمية Non parametric (الدراسة النسيجية) بواسطة اختبار Kruskal-Wallis متبوعاً باختبار Mann-Whitney test لدراسة الفروقات الإحصائية بين كل مجموعتين. تم التعبير عن النتائج كمتوسطات ± الخطأ المعياري [Mean ± SEM]. واعتُبرت الفروق ذات دلالة إحصائية عند مستوى دلالة $p \text{ value} < 0.05$.



الشكل (2): تفاعل جزيئة واحدة من MDA مع جزيئتين من TBA وتشكل معقد وردى اللون.

وحُضّر محلول العمل على النحو التالي: حمض الثيوباربيتوريك (TBA) بتركيز 0.375% (0.375 غ)، ثلاثي كلوريد حمض الخليك (TCA) بتركيز 15% (15 غ)، حمض كلور الماء بتركيز N 0.25 (2 مل من محلول حمض كلور الماء 37%)، وتم إكمال الحجم إلى 100 مل بالماء المقطر. حُسب التركيز وفقاً للمعادلة التالية:

$$\text{التركيز } (\mu\text{mol/L}) = \frac{\text{معامل الامتصاص} \times 10^6}{\text{المولاري}}$$

حيث أن معامل الامتصاص المولاري = $1.56 \times 10^5 \text{ (M}^{-1}\text{cm}^{-1})$.

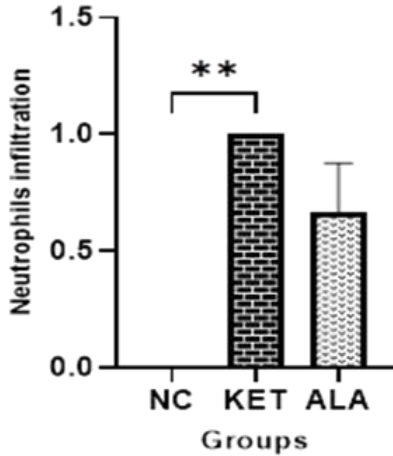
2-6-2. معايرة فعالية أنزيمات الكاتالاز Catalases

يعدّ أنزيم الكاتالاز واحداً من الأنزيمات المضادة للأكسدة المهمة، إذ يمتلك القدرة على تقليل مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية Reactive oxygen species (ROS) بواسطة تحفيز تحلل الماء الأكسجيني H_2O_2 إلى الأكسجين O_2 ، والماء H_2O . (Hadwan, 2018; Nandi *et al.*, 2019). أُجريت معايرة الكاتالاز يدوياً في نسيج المعدة وفق الطريقة المتبعة في (Olatosin *et al.*, 2014).

وقيست فعالية الأنزيم بواسطة المعادلة التالية:

$$\text{Catalase Enzyme activity} = \text{Absorbance} \times V \times 1000 / \text{min} \times M \times v \times Y$$

أخرى، قللت المعالجة الوقائية بحمض الألفاليبوثيك من الأذى النسيجية المحرّضة بالكيترولاك (0.66±0.21)، إلا أنه لم يكن هناك فارق مهم إحصائياً لدى مقارنته بمجموعة KET (1±0). (الشكل 4 و 5)



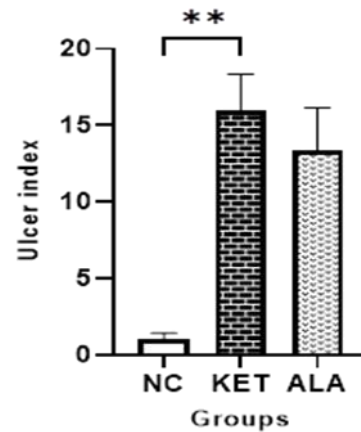
الشكل (4): مقارنة ارتشاح الخلايا الالتهابية بين مختلف مجموعات التجربة. **: P<0.01 (NC vs KET) (n=5-6).

3- النتائج Results:

3-1 نتائج الفحص والتقييم العياني:

3-1-1.1.1.1 منسب القرحة Ulcer index:

تمت ملاحظة نزوفات نقطية وشرائط نزفية لدى المجموعة المحرّض لديها القرحة المعدية بوساطة الكيترولاك، إذ بلغ منسب القرحة (16±2.35)، مقارنةً بالمجموعة الشاهدة السلبية، التي بلغ منسب القرحة فيها (1±0.45) مع وجود فارق مهم إحصائياً (P<0.01). أدت المعالجة الوقائية بحمض الألفاليبوثيك إلى تقليل الأذى الملاحظة عياناً، إذ كان منسب القرحة (13.33±2.82)، إلا أنه لم يكن هناك فارق إحصائي مهم لدى مقارنة مجموعة ALA بمجموعة KET (16±2.35). (الشكل 3)



الشكل (3): مقارنة منسب القرحة المعدية بين مختلف مجموعات التجربة **: P<0.01 (NC vs KET) (n=5-6).

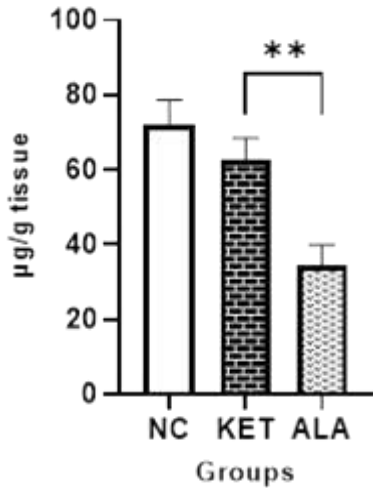
3-2 تقييم ارتشاح الخلايا الالتهابية النسيجي:

أدى استخدام الكيترولاك إلى ارتشاح الكريات البيضاء (وبصورة خاصة العدلات) إلى الصفحة المخصصة لنسيج المعدة (1±0)، مع وجود فارق مهم إحصائياً (P<0.01) لدى مقارنة مجموعة KET بمجموعة NC (0±0). من ناحية

A: NC, B: KET C_{1&2}: ALA

3-3- مستويات MDA في نسيج المعدة:

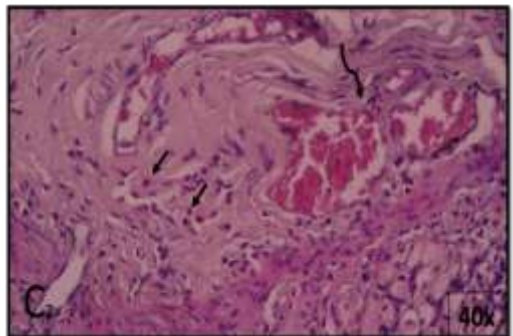
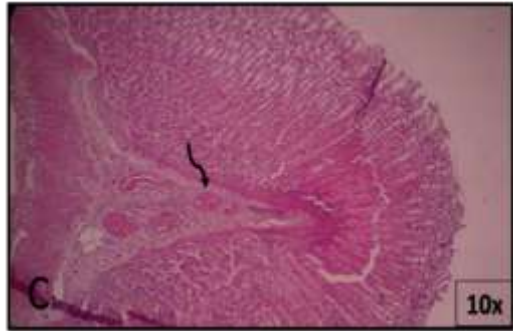
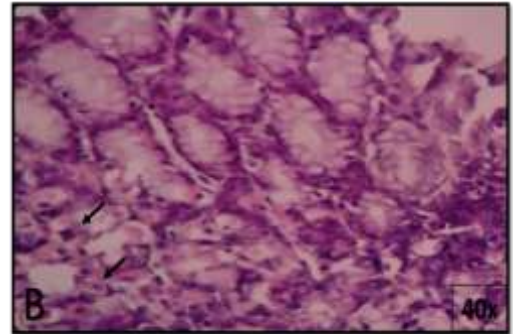
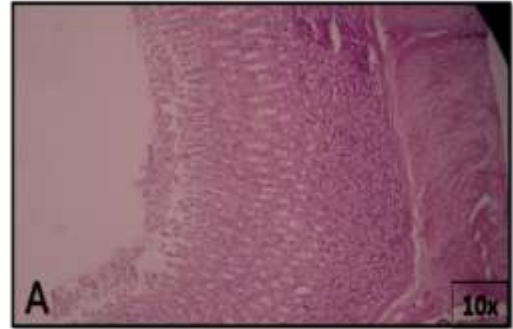
لم يُلاحظ أي تغيّر مهم إحصائياً في مستويات MDA النسيجية لدى جرذان المجموعة الشاهدة المرضية التي تم تجريعها بالكيتورولاك فقط KET (62.71±5.77) مقارنةً بالمجموعة الشاهدة السلبية NC (71.92±6.81)، في حين ظهر فارق إحصائي مهم ($P<0.01$) في مستويات MDA النسيجية لدى مجموعة الجرذان المُعالَجة بحمض الألفالبيوثيك ALA حيث أدى إعطاء حمض الألفالبيوثيك إلى خفض مستويات MDA إلى (34.4±5.6). (الشكل 6)



الشكل (6): مقارنة مستويات MDA بين مختلف مجموعات التجريبية. **: $P<0.01$ (KET vs ALA) (n=5-6).

3-4- فعالية أنزيمات الكاتالاز النسيجية:

أدى إعطاء الكيتورولاك إلى انخفاض فعالية أنزيمات الكاتالاز بفارق معتدّ به إحصائياً ($P<0.05$)، وذلك عند مقارنة مجموعة KET (42.25±5.428) بمجموعة NC (84±12.33)، في حين أن المُعالَجة الوقائية بحمض الألفالبيوثيك كانت قادرة على زيادة فعالية أنزيمات الكاتالاز (80.5±11.16) بفارق مهم



الشكل (5): مقاطع لنسيج المعدة لمختلف مجموعات الدراسة.

↓ يدل على وجود رشاحة التهابية.

↙ يدل على وجود احتقان في الأوعية الدموية.

إلى عدم وجود دراسات سابقة تحرّرت عن دور حمض الألفاليبوتيك في الوقاية من القرحة الهضمية المحرّضة بالكيثورولاك.

ترافق إعطاء الكيثورولاك مع أدبيات في نسيج المعدة لوحظت عيانياً ومجهرياً، إذ ترافق إعطاؤه مع ارتفاع منسوب القرحة، وظهور المعالم الالتهابية المتمثلة بارتشاح شديد للكريات البيضاء (وبصورة خاصة العدلات) في الصفيحة المخصصة لنسيج المعدة.

توافقت نتائج هذه الدراسة مع دراسات سابقة أظهرت دور مركبات NSAIDs ومن ضمنها الكيثورولاك في التسبب بحدوث مثل هذه

الأدبيات. (Wallace *et al.*, 2000) (Abdel-Raheem, 2010)

ترافقت تلك الأدبيات مع انخفاض في فعالية أنزيمات الكاتالاز، الأمر الذي يؤكد تورط الكيثورولاك في إحداث الإجهاد التأكسدي. توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسات سابقة

أظهرت دور مركبات NSAIDs في إحداث الإجهاد التأكسدي كجزء من الآلية المرضية للقرحة المعدية المحرّضة بمركبات NSAIDs. (Abdallah *et al.*, 2011) (Abdel-Raheem, 2011)

إلا أن تلك الأدبيات لم تنعكس على مستويات MDA ويمكن أن نعزي ذلك إلى أن الأذية لم تكن على مستوى الليبيدات الغشائية، وهذا ما توافق مع دراسة Othman وزملائها، إذ لم

يتسبب إعطاء الكيثورولاك في زيادة مستويات MDA عند إعطائه لتحريض الأذية الكلوية. (Othman *et al.*, 2019)

أدى إعطاء المركب الهدف (حمض الألفاليبوتيك) إلى زيادة

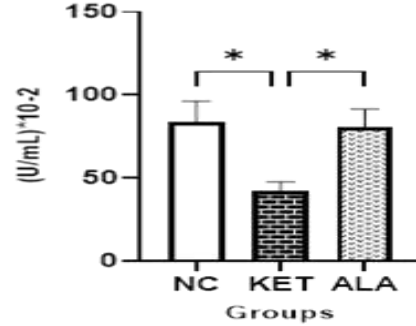
واضحة في فعالية أنزيمات الكاتالاز، وتراجع مهم في مستويات MDA مما يؤكد دوره المضاد للأكسدة المثبت في العديد من الدراسات (Gomaa *et al.*, 2018) (Abd El-Kader

et al., 2011) لم يكن ذلك التحسّن واضحاً لدى الفحص العياني والنسجي لنسيج المعدة، بما يختلف مع دراسة Gomaa

وزملاؤه عام 2018. ويمكن أن نفسر ذلك باختلاف مدة إعطاء حمض الألفاليبوتيك، واختلاف مركب NSAIDs المستخدم،

إذ استخدمت تلك الدراسة حمض الألفاليبوتيك لمدة ثلاثة أيام

إحصائياً ($P < 0.05$) لدى مقارنتها بمجموعة KET (42.25 ± 5.428). (الشكل 7)



الشكل (7): مقارنة فعالية أنزيمات الكاتالاز بين مختلف مجموعات التجربة. * : $P < 0.05$ (NC vs KET) ; * : $P < 0.05$ (KET vs ALA) (n=5-6).

4- المناقشة Discussion:

انخفض انتشار مرض القرحة الهضمية لدى الشباب في البلدان المتقدمة، في حين ارتفعت الإصابة بالقرحات المحرّضة بـ NSAIDs لدى كبار السن (Vakil, 2022). وتحول السبب الرئيسي للقرحة في السنوات الأخيرة في كثير من البلدان من الإصابة بجرثومة *H. pylori* إلى استخدام NSAIDs (X. Xie *et al.*, 2022).

ولُوحظ ارتفاع خطر الإصابة بمرض القرحة الهضمية بمعدل 4 أضعاف عند استخدام NSAIDs. فضلاً عن أنه قد تكون القرحات المحرّضة بـ NSAIDs أكثر مقاومة للعلاج التقليدي. (Vakil, 2022)

يعدّ تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات وإنتاج ROS من الآليات المهمة في إحداث الأذية المعدية المحرّضة بمركبات NSAIDs، إذ تهاجم الجذور الحرة كلاً من الليبيدات الغشائية، والبروتينات، والحموض النووية، مخلقةً أذية خلوية وخلل وظيفي في نهاية المطاف. (Suzuki *et al.*, 2012)

لذا فقد هدفت هذه الدراسة إلى التحري عن فعالية جرعة وحيدة من حمض الألفاليبوتيك - والذي يعد من مضادات الأكسدة المهمة - في الوقاية من الأذية المعدية المحرّضة بالكيثورولاك. مع الإشارة

واضحاً في مستويات MDA، وارتفاعاً ملحوظاً في فعالية أنزيمات الكاتالاز، وهذا يؤكد دوره المضاد للأكسدة. ومع ذلك، لم ينعكس هذا التحسن بشكل واضح على المعالم العيانية والنسجية، مما يستدعي إجراء المزيد من الأبحاث لدراسة معالم إضافية، بالإضافة إلى دراسة فعالية إعطاء جرعات متكررة من حمض الألفاليبوثيك في الوقاية من الأذيات المعدية المحرّضة بالكيثورولاك.

للوقاية من الأذية المعدية المحرّضة بالإندوميثاسين. (Gomaa *et al.*, 2018)

5- الاستنتاجات Conclusions:

أدى إعطاء الكيثورولاك إلى إحداث أتيّات في الغشاء المخاطي لنسيج المعدة، تمثّلت بارتفاع ملحوظ في منسب القرحة، وارتشاح العدلات إلى نسيج المعدة، وأكّدت الدراسة دور الكيثورولاك المحرّض للإجهاد التأكسدي مثل غيره من مركبات NSAIDs. في المقابل، استطاع حمض الألفاليبوثيك أن يسبّب انخفاضاً

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Abd El-Kader, M. A., Ali, M. M., El-Sammad, N. M., & El-Shaer, M. A. (2011). Antiulcer effects of alpha lipoic acid on gastric acid secretion and mucosal defense factors in rats. *Asian Journal of Biochemistry*, Vol:6, issue:6, 426–438.
2. Abdallah, I. Z. A., Khattaba, H. A. H., & Heebab, G. H. (2011). Gastroprotective effect of Cordia Myxa L. fruit extract against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Life Science Journal*, Vol:8, issue:3, 433–445.
3. Abdel-Raheem, I. T. (2010). Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, Vol:107, issue:3, 742–750.
4. Akpamu, U., Owoyele, V., Ozor, M., & Osifo, U. (2013). *Indomethacin-induced gastric ulcer: model in female Wistar rats*. *International Journal of Basic, Applied and Innovative Research*.
5. Alturkistani, H. A., Tashkandi, F. M., & Mohammedsaleh, Z. M. (2015). Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Global Journal of Health Science*, Vol:8, issue:3, 72–79.
6. Chazotte, B. (2012). Labeling Golgi with fluorescent ceramides. In *Cold Spring Harbor Protocols* (Vol. 7, Issue 8, pp. 913–915).
7. Farhat, D., Léon, S., Ghayad, S. E., Gadot, N., Icard, P., Le Romancer, M., Hussein, N., & Lincet, H. (2020). Lipoic acid decreases breast cancer cell proliferation by inhibiting IGF-1R via furin downregulation. *British Journal of Cancer*, Vol:122, issue:6, 885–894.
8. Gawel, S., Wardas, M., Niedworok, E., & Wardas, P. (2004). *Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker*. *Wiadomości Lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960).
9. Golbidi, S., Badran, M., & Laher, I. (2011). Diabetes and alpha lipoic acid. *Frontiers in Pharmacology*, Vol:2 NOV, issue:November, 1–15.
10. Gomaa, A. M. S., Abd El-Mottaleb, N. A., & Aamer, H. A. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of alpha lipoic acid protect against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol:101, issue:January, 188–194.
11. Hadwan, M. H. (2018). Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochemistry*, Vol:19, issue:1, 1–8.
12. Hadwan, M. H., Hussein, M. J., Mohammed, R. M., Hadwan, A. M., Al-Kawaz, H. S., Al-Obaidy, S. S. M., & Al Talebi, Z. A. (2024). An improved method for measuring catalase activity in biological samples. *Biology Methods and Protocols*, Vol:9, issue:1.
13. Joint Formulary Committee. (2022). Gastro-intestinal system. In *British National Formulary* (83rd ed., pp. 38–105). BMJ Publishing and the Royal Pharmaceutical Society.
14. Kaur, D., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Chigurupati, S., Alhowail, A., Abdeen, A., Ibrahim, S. F., Vargas-De-La-Cruz, C., Sachdeva, M., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., & Bungau, S. (2021). Decrypting the potential role of α -lipoic acid in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, Vol:284, issue:January.
15. Musumba, C., Pritchard, D. M., & Pirmohamed, M. (2009). Review article: Cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Vol:30, issue:6, 517–531.
16. Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- And Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol:2019.
17. Olatosin, T., Akinduko, D., & Uche, C. (2014). Antioxidant capacity of Moringa oleifera seed oil against CCl4-induced hepatocellular lipid peroxidation in Wistar albino rats. *J Exp Biol*, Vol:4, issue:1, 514–518.
18. Othman, A. I., Abdel-Ghaffar, A., & Mahmoud, A. M. (2019). Ketorolac- and warfarin-induced renal toxicity: ultrastructural and biochemical study. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, Vol:80, issue:1.
19. Patil, N. R., Rasal, V. P., & Malabade, R. H. (2014). Screening of mandarin oil on indomethacin

- induced inflammatory bowel disease in wistar rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, Vol:48, issue:4, 1–6.
20. Simões, S., Lopes, R., Campos, M. C. D., Marruz, M. J., da Cruz, M. E. M., & Corvo, L. (2019). Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Models and Experimental Medicine*, Vol:2, issue:2, 121–126.
 21. Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., & Hibi, T. (2012). Roles of oxidative stress in stomach disorders. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, Vol:50, issue:1, 35–39.
 22. Tripathi, A. K., Ray, A. K., Mishra, S. K., Bishen, S. M., Mishra, H., & Khurana, A. (2023). Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Vol:33, issue:2, 272–287.
 23. Vakil, N. (2022). *Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology, and pathogenesis - UpToDate*. Wolters-Kluwer.
 24. Wallace, J. L., McKnight, W., Reuter, B. K., & Vergnolle, N. (2000). NSAID-Induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, Vol:119, issue:3, 706–714.
 25. Woolf, A., & Rose, R. (2020). *Gastric Ulcer - StatPearls - NCBI Bookshelf*. StatPearls.
 26. Xie, H., Yang, X., Cao, Y., Long, X., Shang, H., & Jia, Z. (2022). Role of lipoic acid in multiple sclerosis. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, Vol:28, issue:3, 319–331.
 27. Xie, X., Ren, K., Zhou, Z., Dang, C., & Zhang, H. (2022). The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterology*, Vol:22, issue:1, 1–13.
 28. Xie, Y., Kang, R., & Tang, D. (2019). The Flavone Baicalein and Its Use in Gastrointestinal Disease. In *Dietary Interventions in Liver Disease: Foods, Nutrients, and Dietary Supplements*. Elsevier Inc.