Republic of Iraq
Ministry of higher education &
Scientific research
University of Mosul
College of Medicine

Role of Propolis in ameliorating Cisplatin-Toxicity on Liver, Kidney and some biochemical parameters in Male albino Rats

By

Maher Ibrahim Ismael Qasem AL-Omer

M,Sc (Pharmacology)

Supervised By

Supervisor	**Co- Supervisor**
Professor	**Professor**
Dr. Imad Abdul-Jabbar Thanoon	**Dr. Mohammed Khalid Taha**

2021 A.D **1443 A.H**

Summary

Aims: This study aimed to investigate the effects of cisplatin on glycemic parameters (fasting blood sugar FBS; glycosylated hemoglobin HbA1c), and lipid profile (total cholesterol TC, triglyceride TG, high density lipoprotein HDL-c, and calculation of low density lipoprotein LDL-c, cardioprotective index HDL/LDL,cardiac risk ratio cholesterol/HDL), in addition to its effect on oxidative stress parameters (malondelhyde MDA; Total antioxidant status TAS) , liver function and renal function tests with histological picture, with the investigation of any possible role for propolis in ameliorating adverse effects on these parameters in comparison to controls.

Materials and Methods: This experimental work takes 6 weeks and involved 60 male albino rats ,weighed 230±40g , divided into 6 groups, each of 10 animals.

Group A, received 3 doses of cisplatin at 4 mg/kg intraperitoneally (I.P) at weekly intervals starting by the end of the 2nd week, and sacrificed by the end of the 6th week.

Group B, received propolis at 120 mg /kg/day orally for 6 weeks.

Group C, received propolis 120 mg/kg/day for 6 weeks then by the end of the 2nd week started cisplatin 4mg/kg I.P weekly for 3 doses.

Group D, received propolis 60 mg/kg/day for 6 weeks.

Group E, received propolis 60 mg/kg daily for 6 weeks, starting cisplatin I.P 4 mg/kg 3 doses by the end of the 2nd week ,one week apart.

Group F, represent the control group, on normal saline orally for 6 weeks.

At the start the animals in all groups were weighed ,a blood sample was taken then, during the experiment , weight , physical activity and food intake were recorded, by the end of the experimental period weight were recorded, a blood sample were taken and the animals then were killed , livers and kidneys were taken for their weight and histological section with H& E staining. The blood samples taken before and after the experiment were analysed for ALT, AST, ALP, serum albumin, total serum bilirubin, direct and indirect, serum MDA and TAS levels, FBS, HbA1c , TC, TG, HDL-c, and calculation of LDL-c, HDL/LDL, cholesterol/HDL, blood urea, serum creatinine, serum uric acid.

Results:

By observation: By comparison of before and 6 weeks after the experiment , there was a significant weight loss in the group A, with loss of 2 members of this group after the 3rd dose of cisplatin. While group B showed a significant weight gain. Clear and significant changes were recorded in parameters of liver function tests, MDA and TAS levels in group A in comparison to control group, with a clear ameliorative effects of propolis especially noticed at 120 mg/kg/d. Clear and significant changes were also recorded in parameters of lipid profile , with insignificant effects of cisplatin on glycemic parameters FBG and HbA1c in group A in comparison to control group with a clear ameliorative effects of propolis on the parameters of lipid profile under study. Additionally, significant changes were noticed in parameters of renal function tests , in group A in comparison to control group, with a clear ameliorative effects of propolis especially

recorded at 120 mg/kg/d. Also there was a clear changes in the histological picture of the liver and kidney with obvious ameliorated effects of propolis especially noticed at 120 mg/kg dose /day.

Conclusion

All together, the present study suggests that co-administration of propolis with cisplatin have a potential role in alleviating the nephrotoxic and hepatotoxic outcome caused by cisplatin alone at both the functional levels and the histological picture. On the other hand, cisplatin did not negatively influence the glycemic control indicated by FBG, and HbA1c, but adversely affected the markers of lipid profile and oxidant/antioxidant status to a significant level and giving a daily dose of propolis at 120 mg reversed such adverse effects.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الطب

دور عكبر النحل فى تقليل سمية السيسبلاتين للكبد والكلى فى ذكور الجرذان البيضاء

من قبل طالب الدكتوراه

ماهر ابراهيم اسماعيل قاسم العمر

بإشراف

المشرف	مشرف مساعد
الاستاذ الدكتور	الاستاذ الدكتور
عماد عبد الجبار ذنون	محمد خالد طه
بكالوريوس طب وجراحة عامة	بكالوريوس طب بيطري
ماجستير ادوية	ماجستير ادوية
دكتوراه فلسفة ادوية	دكتوراه ادوية وسموم

1443هـ
2021م

الخلاصة

الهدف: هدفت هذه الدراسة الى استقصاء تأثير السيسبلاتين على معلمات السكر في الدم (سكر الدم في حالة الصيام FBS، glycosylated hemoglobin HbA1c) مستوى الشحوم فى المصل (الكولسترول الكلي TC، الكليسيريدات الثلاثية TG، والبروتين الدهني عالي الكثافة HDL-c وحساب البروتين الدهني عالي الكثافة LDL-c، ومؤشر حماية القلب HDL/LDL، نسبة الكولسترول في الدم / HDL)، فضلا عن تأثيرها على معلمات اجهاد الاكسدة malondelhyde MDA) ، الحالة المضادة للاكسدة الكلية TAS ، فحص وظيفة الكبد ووظيفة الكلى مع صورة للانسجة، مع تقييم اي دور محتمل لعكبر النحل في تخفيف النتائج السلبية على هذه المعلمات في حالة المقارنة مع مجموعة السيطرة.

المواد وطرائق العمل: استغرقت هذه الدراسة التجريبية 6 أسابيع وشملت 60 من الجرذان المهقاء، بوزن بلغ 230 ± 40 غم، إذ قسمت الى 6 مجاميع، ضمت كل مجموعة منها 10 جرذان.

المجموعة A: تلقت هذه المجموعة 3 جرع من السيسبلاتين بتركيز 4 ملغم/كغم خلا البريتون (I.P) بفترات اسبوعية بدأت من نهاية الاسبوع الثاني وقتلت في نهاية الاسبوع السادس.

المجموعة B: تلقت هذه المجموعة عكبر النحل عن طريق الفم بتركيز 120 ملغم/كغم/يوم لستة لمدة 6 اسابيع.

المجموعة C: اعطيت هذه المجموعة عكبر النحل عن طريق الفم 120 ملغم/ كغم/يوم في البداية وفي نهاية الاسبوع الثاني اعطيت السيسبلاتين بتركيز 4 ملغم/يوم I.P اسبوعيا وبواقع ثلاث جرعات.

المجموعة D: تلقت هذه المجموعة عكبر النحل عن طريق الفم بتركيز 60 ملغم/يوم لستة اسابيع.

المجموعة E: تلقت هذه المجموعة عكبر النحل 60 ملغم/يوم لستة اسابيع، بدءاً بالسيسبلاتين 4 ملغم/كغم I.P ، ثلاث جرعات في نهاية الاسبوع الثاني، مع ترك اسبوع كفترة فاصلة.

المجموعة F: وتمثل هذه المجموعة مجموعة السيطرة، على المحلول الملحي الاعتيادي لمدة 6 اسابيع.

تم في البدء وزن الحيوانات في جميع المجاميع، وتم اخذ عينات من الدم، وخلال التجربة، تم وزنها وسجل النشاط الجسدي واعطاء الغذاء، وفي نهاية الفترة وزنت ثانية وتم اخذ عينات الدم ومن ثم قتلت. تم اخذ الكلى والكبد لوزنها وتم اخذ مقاطع نسيجية وصبغها . وقد تم تحليل عينات الدم التي تم أخذها قبل وبعد التجربة من اجل تحديد قيم ALT و AST و ALP، ومصل الالبومين، والمصل الكلي للبيلوروبين (المباشر وغير المباشر) ومستويات مصل MDA و TAS، و FBS و HbA1c و TC و TG و HDL-c وحساب LDL-c, HDL/LDL، والكولسترول/ HDL، ويوريا الدم، والكرياتينين وحامض اليوريك.

النتائج

خلال المشاهدة، وبمقارنة الفترة الزمنية قبل بدء العمل وبعد 6 اسابيع من التجربة وجد ان هناك انخفاض معنوي في الوزن للمجموعة A، وموت اثنين من افراد هذه المجموعة بعد تلقيهم الجرعة الثالثة من بالسيسبلاتين.في حين اظهرت المجموعة B زيادة معنوية في الوزن. وسجلت تغيرات معنوية وواضحة في معلمات فحص وظائف الكبد ومستويات MDA و TAS في المجموعة A مقارنة مع مجموعة السيطرة، مع تأثيرات تحسين عكبر النحل والتي لوحظت بشكل خاص عند التركيز 120 ملغم/يوم. وقد سجلت تغيرات معنوية ايضا في معلمات المواد

الدهنية، وكذلك تاثيرات غير معنوية لعكبر النحل على معلمات نسبة السكر FBS و HbA1C لدى المجموعة الاولى مقارنة مع مجموعة السيطرة مع وجود تاثيرات تحسين لعكبر النحل على معلمات المواد الدهنية قيد التجربة. فضلا عن ذلك، لوحظت تغيرات معنوية في معلمات فحص وظائف الكلية في المجموعة A مقارنة مع مجموعة السيطرة، مع وجود تاثيرات تحسين واضحة لعكبر النحل سجلت بشكل خاص عند 120 ملغم/يوم. كذلك كان هنالك تغيرات في الصورة النسيجية للكبد والكليتين مع وجود تاثيرات تحسين واضحة لعكبر النحل لوحظت بشكل خاص عند الجرعة 120 ملغم/يوم.

الاستنتاجات

تقترح الدراسة الحالية ان الاعطاء المساعد لعكبر النحل مع السيسبلاتين له دور محتمل في تخفيف نتائج التاثير السمي للكلية والكبد التي يسببها السيسبلاتين لوحده على المستويات الوظيفية والصورة النسيجية. ومن الناحية الاخرى فان السيسبلاتين لا يؤثر بشكل سلبي على السيطرة على مستوى السكر في الدم المشار اليه بـ FBS وHbA1C ، ولكنه اثر بشكل سلبى على تفاصيل المواد الدهنية وحالة الاكسدة او ضد الاكسدة الى مستوى معنوي واعطاء جرعة يومية من عكبر النحل بمستوى 120 ملغم ادى الى تخفيف تلك التأثيرات الضارة.