JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (2) Number (2)
Available at: https://wpu.edu.sy/wpuj/index.php/wpuh/en

A Comparative Study Of The Nephroprotective Effects Of Vildagliptin And Sitagliptin Against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity In Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi [1,*], Dr. Khaled Krej [1], Nibal Samsam [1], Malek Kanjo [1], Muhammed Al-shaqaqi [1]

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to compare the nephroprotective effects of sitagliptin and vildagliptin on gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits.

Materials and Methods: We divided 12 rabbits into four groups (3 per group): 1- Control group (saline only), 2- Diseased group (gentamicin only), 3- Treatment group I (sitagliptin + gentamicin), and 4- Treatment group II (vildagliptin + gentamicin). Serum creatinine was measured, and histopathological study was conducted.

Results: Gentamicin significantly elevated serum creatinine and induced inflammation and edema in renal cells. While both sitagliptin and vildagliptin mitigated nephrotoxicity, vildagliptin demonstrated better results, with significantly lower creatinine levels (p=0.000) and better renal histological improvement.

Conclusions: Vildagliptin exhibits stronger nephroprotective effects than sitagliptin against gentamicin-induced renal injury, likely due to its stronger anti-inflammatory properties. These results suggest that vildagliptin is preferable for patients at high risk of drug-induced nephrotoxicity, particularly those with diabetes.

KEYWORDS: Nephrotoxicity, Gentamicin, Sitagliptin, Vildagliptin.

Submitted on September 15, 2024; Revised on October 30, 2024; Accepted on November 17, 2024.
© 2024 Al-Wataniya Private University. This work is licensed under the Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license.

1 Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria.

* Corresponding author. E-mail address: alyasaa-rastanawi@wpu.edu.sy

دراسة مقارنة للتأثيرات الوقائية الكلوية لفيلداغلبتين وسيتاغلبتين ضد السمية الكلوية المحدثة بجنتامايسين في الأرانب

د. اليسع رستناوي، د. خالد كريج، نبال صمصام، مالك كنجو، محمد الشققي

الملخص

هدف الدراسة: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة التأثيرات الوقائية الكلوية للسيتاغلبتين والفيلداغلبتين على السمية الكلوية المحدثة بالجنتامايسين لدى الأرانب.

المواد وطرائق البحث: قسمنا 12 أرنباً إلى 4 مجموعات (3 في كل مجموعة): 1- المجموعة الشاهدة (محلول ملحي فقط)، 2- المجموعة المصابة (جنتامايسين فقط)، 3- المجموعة العلاجية الأولى (سيتاغلبتين + جنتامايسين) و4- المجموعة العلاجية الثانية (فيلداغلبتين + جنتامايسين). تم قياس مستويات الكرياتينين في المصل ودراسة التغيرات النسيجية المرضية في أنسجة الكلية.

النتائج: زاد جنتامايسين من مستوى الكرياتينين وأحدث التهاباً ووذمة في الخلايا الكلوية. بينما خفف كل من السيتاغلبتين والفيلداغلبتين من السمية الكلوية، إلا أن الفيلداغلبتين أظهر درجة أكبر من التأثير الوقائي، مع مستويات كرياتينين أقل بكثير ($p=0.000$) والتي انعكست على التحسن النسيجي للكلية.

الاستنتاج: يبدي فيلداغلبتين تأثيرات وقائية كلوية أقوى من سيتاغلبتين ضد الأذية الكلوية المحدثة بالجنتامايسين، ويعود ذلك إلى خصائصه الأقوى المضادة للالتهاب الخلايا الكلوية مقارنةً مع سيتاغلبتين. تشير هذه النتائج إلى أن فيلداغلبتين مفضل للمرضى الذين هم على خطورة مرتفعة من السمية الكلوية الدوائية وبالأخص مرضى الداء السكري.

الكلمات المفتاحية: السمية الكلوية، جنتامايسين، سيتاغلبتين، فيلداغلبتين.

1. مقدمة

تعتبر الكلية من أهم الأعضاء في جسم الانسان فهي مسؤولة عن الحفاظ على التوازن الداخلي للسوائل من خلال الترشيح (filtration)، وتوازن الشوارد، وطرح الفضلات الاستقلابية [1]. عادة ما يقيم الأطباء أداء الكلية ووظيفتها عادةً من خلال قياس كرياتينين creatinine) المصل، ونيتروجين اليوريا في الدم (BUN)، ومعدل الترشيح الكبيبي المقدر (eGFR)، وهي مؤشرات أساسية للسمية الكلوية [2]. تشكل الأذية الكلوية الدوائية (DIKI) حوالي 20% من حالات الأذية الكلوية الحادة (AKI) لدى المرضى ضمن المستشفيات، وتعد بعض المضادات الحيوية سبباً شائعاً لتلك الأذية [3]. ونظراً لارتفاع معدل الإصابة بإصابة الكلى الحادة وارتباطها بتراجع نوعية حياة المرضى، والتي قد تصل لغسيل الكلية (dialysis) وتنتهي بالوفاة في كثير من الأحيان، فإن اكتشاف أدوية ذات تأثير وقائي للكلية يُعَد ذا أهمية سريرية كبيرة [4].

جنتامايسين (gentamicin) مضاد حيوي من مجموعة الأمينوغليكوزيدات (aminoglycosides). يملك فعالية معروفة ضد الإنتانات الشديدة التي تسببها البكتيريا سالبة الغرام بشكل أساسي، إلا أنه يترافق مع سمية كلوية معتمدة على الجرعة (dose-dependent) [5]. يتراكم الدواء في الأنابيب الكلوية القريبة نظراً لطبيعته الكاتيونية (cationic)، وبالتالي إنتاج ما يسمى بأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تسبب الإجهاد التأكسدي (oxidative stress)، الالتهاب (Inflammation) والتموت الخلوي (apoptosis) في كامل بنية النفرون الكلوي، فضلاً عن إضعاف التروية الدموية الكلوية [6]. على الرغم من فعاليته المضادة للبكتيريا، فإن الخطورة المرافقة للإصابة بالأذية الكلوية الحادة تستلزم البحث عن خيارات علاجية وقائية للكلية. يكون هذا الأمر شديد الأهمية عند المرضى المؤهبين بشكل أكبر للأذية الكلوية، كمرضى الداء السكري على وجه التحديد [7].

مثبطات أنزيم ثنائي ببتيديل ببتيداز-4 (DPP-4 inhibitors)، والتي تشمل على سبيل المثال، سيتاغلبتين وفيلداغلبتين، هي أدوية خافضة لغلوكوز الدم لدى مرض الداء السكري من النمط الثاني وتؤخذ عن طريق الفم، وتعمل بآلية تزيد من إفراز الأنسولين البنكرياسي عبر زيادة مستويات الببتيد المشابه للغوكاغون (GLP-1) [8]. وإلى جانب فائدتها في خفض مستويات الغلوكوز في الدم، تشير بعض الأبحاث إلى أن مثبطات DPP-4 تمتلك خصائص مضادة للالتهابات، مضادة للتليف، ومضادات الأكسدة، مما قد يحمي من أذية بعض الأعضاء [9]. تشير الدراسات التجريبية إلى أن سيتاغلبتين يخفف من السمية الكلوية الناتجة عن الجنتامايسين عن طريق تقليل الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، وتموت الخلايا، الأمر الذي ينعكس إيجاباً على الوظيفة الكلوية والتحسن النسيجي للخلايا الكلوية [10]. أيضاً، أظهر فيلداغلبتين نتائج مقاربة من حيث إبدائه لتأثيرات وقائية في أذيات الكلية الناتجة عن الأدوية الكيميائية للسرطان [11]. نظراً لتأثيراتها المزدوجة في علاج الداء السكري والوقاية

من الأدية الكلوية الدوائية، فإن مثبطات DPP-4 (سيتاغلبتين وفيلداغلبتين) تعتبر أدوية مرشحة للتخفيف من السمية الكلوية الناجمة عن الجنتامايسين، وخاصة لدى مرضى السكري الذين يحتاجون إلى العلاج بالمضادات الحيوية.

بناءً على ما سبق، تهدف دراستنا إلى مقارنة التأثير الوقائي الكلوي لسيتاغلبتين وفيلداغلبتين على السمية الكلوية المحدثة بجنتامايسين لدى الأرانب. ستتم المقارنة بقياس الوظيفة الكلوية لحيوانات التجربة (الكرياتينين) بالإضافة لإجراء التشريح النسيجي المرضي لكلية تلك الحيوانات.

2. مواد البحث وطرائقه

1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 12 أرنباً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5-2 kg. وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية.

وُضعت الأرانب في مجموعات (ثلاثة أرانب في كل صندوق) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

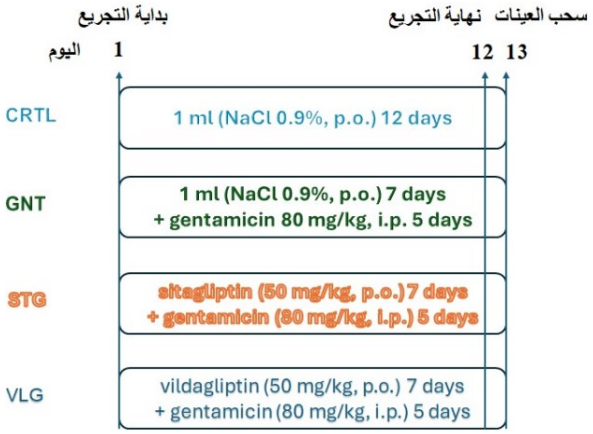
تم شراء سيتاغلبتين (غلبتين®، شركة ألتراميديكا) وفيلداغلبتين (فيلداغلبتين بيوميد®، شركة بيوميد) واستُخدم المحلول الملحي (NaCl 0.9%) لإذابة الأدوية المختبرة. وأعطي كل من الدواءين للأرانب عن طريق الفم. كما تم شراء حقن جنتامايسين® (شركة ابن حيان)، وهو مُعد للإعطاء في البريتوان.

3.2. تصميم التجربة والقياسات المجراة

قسمت الأرانب الاثنا عشر عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن = 3 في كل مجموعة) بواسطة مساعد فني، غير مشارك في التحليل، وكانت المجموعات الأربع كما يلي: (1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 12 يوماً؛ (2) المجموعة المرضية (GNT): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 7 أيام ثم جنتامايسين (80 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 5 أيام؛ (3) مجموعة سيتاغلبتين (STG): أُعطي كل أرنب سيتاغلبتين (50 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جنتامايسين (80 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 5 أيام؛ (4) فيلداغلبتين (VLG): أُعطي كل أرنب فيلداغلبتين (50 mg/kg، عن طريق

الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جنتامايسين (80 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 5 أيام. يوضح **الشكل (1)** تصميم التجربة.

بسبب التكاليف المادية المرتفعة الشاملة شراء أسعار حيوانات التجربة بالإضافة إلى التحاليل المرافقة (تشريح مرضي وكرياتينين) وبسبب صعوبة توفر مكان مناسب لإجراء العمل تم اختيار حجم عينة صغير نسبياً (ن=3) لكل مجموعة وكان الهدف الحصول على نظرة أولية عن المقارنة بين الدواءين. أيضاً، تم اختيار فترة تجريع قصيرة نسبياً طبقاً لمراجع سابقة (7 أيام للأدوية الوقائية [12،13] و5 أيام لإحداث السمية بجنتامايسين [14]).



الشكل (1): تصميم التجربة

في اليوم التالي (اليوم 13)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر خاص في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الكرياتينين الصيامي (بواسطة جهاز spectrophotometer) لدى الأرانب. بالإضافة لذلك، تم تخدير الأرانب باستخدام الفينوباربيتال ثم استئصال الكليتين لكل من حيوانات التجربة ووضعها في محلول فورمالين 10% بهدف إرسالها لمختبر التشريح المرضي في مدينة حماه أيضاً، وهناك سيتم أخذ شرائح منها مع وضع صباغ الهيماتوكسيلين والأيوزين (H&E) ثم فحصها بالمجهر الكهربائي تحت تكبير x40.

4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (one-way ANOVA) متبوعاً باختبار دانكن (Duncan's test). أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج (SPSS® version 26). وكان مستوى الدلالة المعتمد: $\alpha = 0.05$.

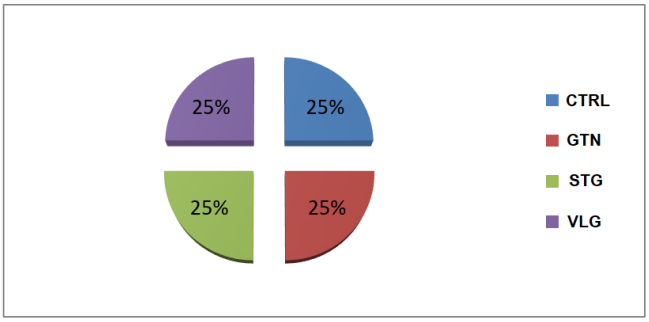
3. النتائج

1.3. عينة البحث

أجريت الدراسة على 12 عينة، حيث قسمت العينة إلى أربع مجموعات وهي: المجموعة الشاهدة (CTRL)، المجموعة المرضية (GTN)، المجموعة العلاجية الأولى (STG)، المجموعة العلاجية الثانية (VLG)، كما هو مبين في **الجدول (1) والشكل (2)**:

الجدول (1) توزيع عينة البحث

مجموعة الدراسة	عدد العينات	النسبة المئوية
CTRL	3	%25
GTN	3	%25
STG	3	%25
VLG	3	%25



الشكل (2): توزيع عينة البحث

يظهر الجدول توزيعاً متوازناً للعينات عبر المجموعات الأربع، حيث تمثل كل مجموعة 25% من إجمالي العينة. يضمن هذا التوزيع المتساوي عدالة المقارنة الإحصائية ويقلل من التحيز في النتائج.

2.3. نتائج التحليل الإحصائي لدراسة الفروق في مستوى الكرياتينين بين المجموعات

تهدف هذه الدراسة الإحصائية إلى تحليل مستوى الكرياتينين بين أربع مجموعات مختلفة لتحديد ما إذا كانت توجد فروق معنوية بين هذه المجموعات. تم إجراء التحليل الإحصائي **(الجداول 2–4)** باستخدام مجموعة من الأساليب الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات وأهداف الدراسة. تم إجراء جميع التحليلات الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS® version 26.

الجدول (2): الإحصاءات الوصفية لمستوى الكرياتينين في مجموعات الدراسة

المجموعة	العدد(N)	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
CTRL	3	4.13	0.15	4.00	4.30
GNT	3	8.43	0.67	8.00	9.20
STG	3	6.27	0.38	6.00	6.70
VLG	3	4.33	0.15	4.20	4.50
المجموع الكلي	**12**	**5.79**	**1.85**	**4.00**	**9.20**

سجلت المجموعة المصابة (GNT) أعلى متوسط لقيمة الكرياتينين (8.43) مع أكبر تشتت في القيم (انحراف معياري 0.67). بينما أظهرت المجموعة الشاهدة (CTRL) أقل متوسط (4.13) وأعلى تجانس في القيم (انحراف معياري 0.15). يبدو التدرج الواضح في مستويات الكرياتينين: CTRL (4.13) < VLG (4.33) < STG (6.27) < VLG (8.43)

الجدول (3): نتائج تحليل التباين الأحادي one-way ANOVA

مصدر التباين	مجموع المربعات	درجات الحرية	متوسط المربعات	قيمةF	مستوى الدلالة
بين المجموعات	36.242	3	12.081	76.300	0.000
داخل المجموعات	1.267	8	0.158	-	-
المجموع الكلي	37.509	11	-	-	-

أظهرت نتائج تحليل التباين الأحادي وجود فروق دالة إحصائياً بين المجموعات الأربع عند مستوى دلالة ($\alpha = 0.05$)، حيث بلغت قيمة F المحسوبة (76.300) بمستوى دلالة (0.000)، وهي أقل من مستوى الدلالة المحدد مسبقاً، مما يشير إلى رفض الفرضية الصفرية وقبول الفرضية البديلة التي تنص على وجود فروق معنوية بين متوسطات المجموعات. نلاحظ أن حجم التأثير (effect size) كبير ويبرر لدرجة ما استخدام عينة صغيرة نسبياً. لمعرفة أي المجموعات التي تختلف جوهرياً عن الأخريات سنقوم بإجراء اختبار دانكن للمقارنات البعدية، المبينة نتائجه فيما يلي.

الجدول (4): اختبار دانكن للمقارنات البعدية.

المجموعة	العدد(N)	المجموعات المتجانسة($\alpha = 0.05$)		
		A	B	C
VLG	3	4.13	-	-
CTRL	3	4.33	-	-
STG	3	-	6.27	-
GTN	3	-	-	8.43

كشف اختبار دانكن للمقارنات البعدية عن تكوين ثلاث مجموعات متجانسة منفصلة:

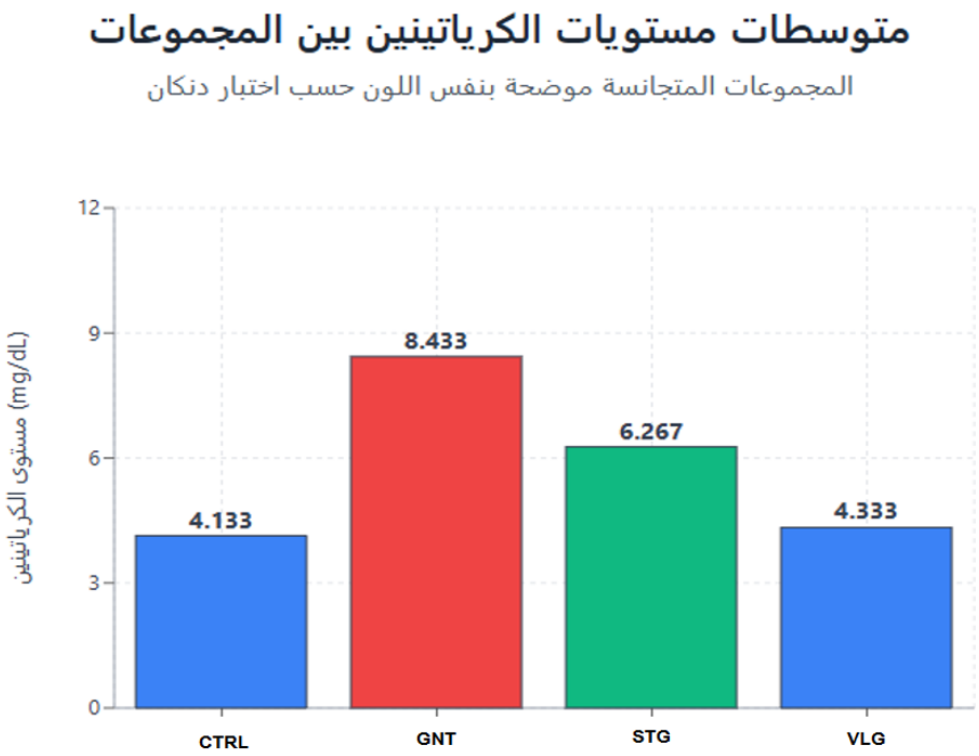
المجموعة الأولى (A): تضم المجموعة VLG وCTRL (لا توجد فروق دالة بينهما).

المجموعة الثانية (B): تضم المجموعة STG منفردة.

المجموعة الثالثة (C): تضم المجموعة GTN منفردة.

تؤكد النتائج وجود فروق جوهرية بين المجموعات المدروسة، مع تميز المجموعة الثانية (GTN) بأعلى أداء، والمجموعة الرابعة (VLG) بأقل أداء. تدعم هذه النتائج الفرضية البحثية وتفتح المجال لمزيد من الدراسة والتحليل لفهم أسباب هذا التباين.

يمكن تلخيص النتائج السابقة بالشكل (3) لزيادة توضيح الفرق بين المتوسطات:



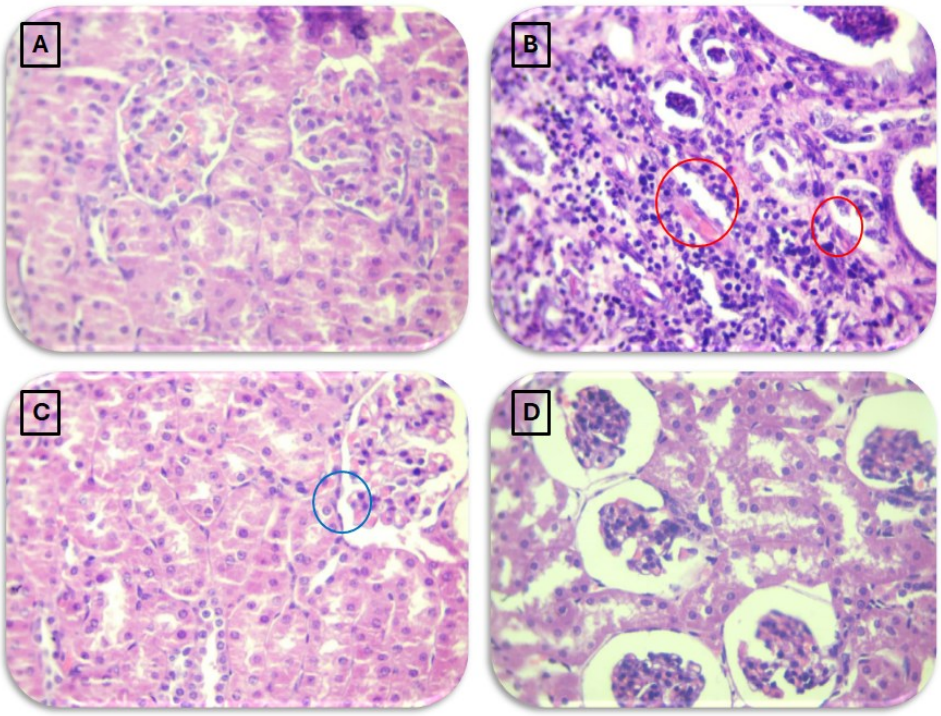
الشكل (3): الفروق بين (متوسطات مستويات الكرياتينين لدى مجموعات الدراسة).

ملاحظة تفسيرية:

- تشير الألوان المتشابهة إلى المجموعات المتجانسة (غير مختلفة إحصائياً).
- المجموعة الأولى والرابعة متجانستان (اللون الأزرق).
- المجموعة الثانية والثالثة كل منهما مجموعة منفصلة.

3.3. عينات التشريح المرضي لكلية الأرانب

يوضح الشكل التالي صور ومقارنة لعينات الكلية لكل مجموعة من المجموعات:



الشكل (4): مقارنة عينات التشريح المرضي (تكبير X40) بين مجموعات حيوانات التجربة.

(A) المجموعة الشاهدة: يبدو النسيج الكلوي طبيعياً، (B) المجموعة المصابة GNT: يلاحظ وجود ارتشاحات التهابية ووذمة خلالية، (C) المجموعة العلاجية الأولى STG: ارتشاحات التهابية بسيطة، (D) المجموعة العلاجية الثانية VLG: زوال العلائم الالتهابية والوذمة.

4. المناقشة

أظهرت دراستنا أن كلاً من سيتاغلبتين وفيلداغلبتين لهما تأثيرات وقائية تجاه السمية الكلوية المحدثة بجنتامايسين لدى الأرانب، كما يتضح ذلك من انخفاض مستويات الكرياتينين في المصل وتخفيف الضرر النسيجي المرضي الحاصل مقارنةً بالمجموعة التي أعطيت الجنتامايسين فقط. ولكن، أظهر فيلداغلبتين تأثيرات وقائية كلوية أفضل، مع الحفاظ على البنية التشريحة الكلوية بشكل أفضل حيث تجلى ذلك بزوال الالتهاب والوذمة الخلالية بشكل كامل. تشير هذه النتائج إلى أن مثبطات DPP-4 قد تخفف من الأذية الكلوية الناتجة عن الجنتامايسين، مع ملاحظة أن فيلداغلتين له تأثير أفضل من سيتاغلبتين.

كثيراً ما ذكر في المراجع عن السمية الكلوية الناتجة عن الجنتامايسين، وتشمل الآلية المرضية لذلك بشكل أساسي الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، وتموت الخلايا النبيبية [15]. تتوافق نتائجنا مع دراسات

سابقة تظهر أن مثبطات DPP-4 تمارس تأثيرات وقائية للكلى من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي، والالتهاب، والتليف [16].

تدعم العديد من الدراسات دور السيتاجليبتين الوقائي في الأذية الكلوية بسبب الأدوية. على سبيل المثال، وجد [17] أن سيتاغلبتين يقلل من السمية الكلوية المحدثة بسيسبلاتين (cisplatin) من خلال تثبيط مسارات NF-κB و TNF-α الالتهابية. أيضاً، أبدى سيتاغلبتين نتائج وقائية تجاه الأذية الكلوية المحدثة بجنتامايسين من خلال تأثيره المضاد للأكسدة، المضاد للالتهاب، والمضاد للتموت الخلوي بالتزامن مع تحسن الصورة التشريحية المرضية [18]. وهذا ما يتوافق مع نتائجنا.

فيما يتعلق بفيلداغلبتين، تتوافق نتائجنا مع [19–21] حيث أفاد بأن فيلداغلبتين يحمي من الأذية الكلوية الناتجة عن نقص التروية الكلوية المحدثة تجريبياً بالإضافة إلى المحدثة دوائياً من خلال زيادة فعالية GLP-1 وتثبيط الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، والتموت الخلوي في بنية النفرون الكلوي. يمكن أن تعزى الفعالية الوقائية الأقوى لفيلداغلبتين في دراستنا إلى خواصه الحركية الدوائية المفضلة حيث أن جزءاً من إطراحه كلوي بخلاف سيتاغلبتين الذي يكون معظم إطراحه كلوي وهو أمر مفضل في حالات الأذية الكلوية [18]. ووفقاً لإحدى الدراسات السريرية، تم إعطاء فيلداغلبتين لمدة 24 أسبوعاً لدى مرضى الداء السكري والذين كان لديهم قصور كلوي خفيف، فلم تتأثر الوظيفة الكلوية (الكرياتينين، معدل الترشيح eGFR، الشوارد) لديهم وكان آمناً تماماً [22]. وفي دراسة حديثة على الدور الوقائي لفيلداغلبتين، وجد أنه يثبط المسار TGF-β/Smad/α-SMA

الذي يلعب دوراً هاماً في تنخر وتليف الخلية الكلوية [23].

5. الخاتمة والتوصيات

تؤكد دراستنا أن كلاً من سيتاغلبتين وفيلداغلبتين يخففان من السمية الكلوية الناتجة عن إعطاء الجنتامايسين، مع تفوق فيلداغلبتين في الفعالية الوقائية الكلوية. ومن المرجح أن هذه التأثيرات الوقائية تحدث من خلال مسارات مضادة للالتهابات، مضادة للأكسدة، ومضادة لتموت الخلايا. وباعتبار أن فيلداغلبتين ذو تأثيرات وقائية أفضل، يمكن إعطاؤه بشكل أكثر أماناً لمرضى الداء السكري الذين هم على خطورة مرتفعة من الأذية الكلوية.

وعليه نوصي بالتالي:

1– إجراء ذات التجربة على مجموعات ذات حجم عينة أكبر لتأكيد الكفاية الإحصائية للنتائج.

2– ينبغي أن تستكشف الأبحاث الآلية الدقيقة التي يتفوق بها فيلداغلبتين على سيتاغلبتين (مثلاً: هل هي تأثيرات مرتبطة بـ GLP-1 أم غير مرتبطة بـ GLP-1؟).

3- إجراء دراسات طويلة الأمد في نماذج أمراض الكلى المزمنة لتقييم الفوائد العلاجية لفيلداغلبتين على المدى الطويل.

4- إجراء تجارب سريرية للتأكد من تطابق هذه النتائج على المرضى الذين يعالجون بالأمينوغليكوزيدات.

المراجع

[1] L. Robson, "The kidney—an organ of critical importance in physiology," *The Journal of Physiology*, vol. 592, no. 18, p. 3953, 2014.

[2] L. A. Stevens and A. S. Levey, "Measurement of kidney function," *Medical Clinics*, vol. 89, no. 3, pp. 457–473, 2005.

[3] M. A. Perazella and M. H. Rosner, "Drug-induced acute kidney injury," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 8, pp. 1220–1233, 2022.

[4] R. Bellomo, J. A. Kellum, and C. Ronco, "Acute kidney injury," *The Lancet*, vol. 380, no. 9843, pp. 756–766, 2012.

[5] M. A. Gamaan, H. S. Zaky, and H. I. Ahmed, "Gentamicin-induced nephrotoxicity: A mechanistic approach," *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, vol. 3, no. 2, pp. 11–19, 2023.

[6] P. Randjelovic, S. Veljkovic, N. Stojiljkovic, D. Sokolovic, and I. Ilic, "Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives," *EXCLI Journal*, vol. 16, p. 388, 2017.

[7] N. Pannu and M. K. Nadim, "An overview of drug-induced acute kidney injury," *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. S216–S223, 2008.

[8] A. Ceriello, L. Sportiello, C. Rafaniello, and F. Rossi, "DPP-4 inhibitors: Pharmacological differences and their clinical implications," *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 13, suppl. 1, pp. 57–68, 2014.

[9] E. E. Mulvihill and D. J. Drucker, "Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors," *Endocrine Reviews*, vol. 35, no. 6, pp. 992–1019, 2014.

[10] S. A. Abuelezz, N. Hendawy, and S. Abdel Gawad, "Alleviation of renal mitochondrial dysfunction and apoptosis underlies the protective effect of sitagliptin in gentamicin-induced nephrotoxicity," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 68, no. 4, pp. 523–532, 2016.

[11] R. E. Mostafa, A. H. Morsi, and G. F. Asaad, "Anti-inflammatory effects of saxagliptin and vildagliptin against doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Attenuation of NLRP3 inflammasome up-regulation and tubulo-interstitial injury," *Research in Pharmaceutical Sciences*, vol. 16, no. 5, pp. 547–558, 2021.

[12] S. M. Poucher, S. Cheetham, J. Francis, B. Zinker, M. Kirby, and S. P. Vickers, "Effects of saxagliptin and sitagliptin on glycaemic control and pancreatic β-cell mass in a streptozotocin-induced mouse model of type 2 diabetes," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 14, no. 10, pp. 918–926, 2012.

[13] T. Miyoshi, K. Nakamura, M. Yoshida, D. Miura, H. Oe, S. Akagi, and H. Ito, "Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stimulation in rats," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 13, pp. 1–10, 2014.

[14] K. Abu-Spetan and A. Abdel-Gayoum, "Effect of high dietary cholesterol on gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits," *Archives of Toxicology*, vol. 75, pp. 284–290, 2001.

[15] J. M. Lopez-Novoa, Y. Quiros, L. Vicente, A. I. Morales, and F. J. Lopez-Hernandez, "New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view," *Kidney International*, vol. 79, no. 1, pp. 33–45, 2011.

[16] D. Kawanami, Y. Takashi, H. Takahashi, R. Motonaga, and M. Tanabe, "Renoprotective effects of DPP-4 inhibitors," *Antioxidants*, vol. 10, no. 2, p. 246, 2021.

[17] R. S. Abdelrahman, "Sitagliptin exerts anti-apoptotic effect in nephrotoxicity induced by cisplatin in rats," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 390, pp. 721–731, 2017.

[18] L. L. Glorie, A. Verhulst, V. Matheeussen, L. Baerts, J. Magielse, N. Hermans, and A. De Beuf, "DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury," *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, vol. 303, no. 5, pp. F681–F688, 2012.

[19] H. Ateyya, "Amelioration of cyclosporine induced nephrotoxicity by dipeptidyl peptidase inhibitor vildagliptin," *International Immunopharmacology*, vol. 28, no. 1, pp. 571–577, 2015.

[20] H. E. S. Mostafa, E. A. Alaa El-Din, D. A. El-Shafei, N. S. Abouhashem, and A. A. Abouhashem, "Protective roles of thymoquinone and vildagliptin in manganese-induced nephrotoxicity in adult albino rats," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 28, pp. 31174–31184, 2021.

[21] A. J. Scheen, "Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 12, no. 8, pp. 648–658, 2010.

[22] R. Trevisan, "The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction," *Diabetes Therapy*, vol. 8, no. 6, pp. 1215–1226, 2017.

[23] I. O. Sherif, A. A. Alshaalan, and N. H. Al-Shaalan, "Renoprotective effect of vildagliptin following hepatic ischemia/reperfusion injury," *Renal Failure*, vol. 42, no. 1, pp. 208–215, 2020.