الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

قسم وظائف الأعضاء

دراسة التأثير الوقائي للخلاصة الكحولية للحبة السوداء ضد السمية الكلوية عند الأرانب المعالجة بالجنتامايسين

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في علم الفيزيولوجيا البيطرية
اختصاص علم الأدوية البيطرية

إعداد طالب الدراسات العليا

أحمد مسعف الخويلد

المشرف العلمي

د. سلوى الدبس

٢٠٢٥م

الملخص

أجريت الدراسة على (**35**) من ذكور الأرانب بعمر (**5**) أشهر هدفت الدراسة لمعرفة التأثير الوقائي للمستخلص الكحولي وزيت ا لحبة السوداء في مستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك لدى

قسمت أرانب التجربة إلى (**5**) مجموعات ،إذ ضمت المجموعة الأولى **G1** (**7**) أرانب وهي مجموعة السيطرة (الشاهد السلبي) حيث قدم لها الماء والغذاء فقط ، بينما ضمت المجموعة الثانية**G2** (**7**) أرانب تمت إصابتها بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين بتركيز (**80**) ملغ/كغ من وزن الجسم عن طريق البريتوان ولمدة / **7** / أيام متتالية ولم تعطى أي مستخلص ،كما ضمت المجموعة الثالثة **G3** (**7**) أرانب تمت إصابتها بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين عن طريق البريتوان وتجريعها بالتزامن عن طريق الفم المستخلص الكحولي للحبة السوداء بمقدار (**200**) ملغ/كغ من وزن الجسم ولمدة / **7** / أيام متتالية ، بينما ضمت المجموعة الرابعة **G4** (**7**) أرانب تمت إصابتها بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين عن طريق البريتوان وتجريعها بالتزامن عن طريق الفم المستخلص الكحولي للحبة السوداء بمقدار (**400**) ملغ/كغ من وزن الجسم ولمدة / **7** / أيام متتالية ، بينما ضمت المجموعة الخامسة **G5** (**7**) أرانب تمت إصابتها بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين عن طريق البريتوان وتجريعها بالتزامن عن طريق الفم زيت الحبة السوداء بمقدار (**1**) مل/كغ من وزن الجسم ولمدة / **7** / أيام متتالية.

أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً **P≤ 0,05** في المجموعة الثانية (مجموعة الشاهد الإيجابي) في مستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك مقارنة مع مجموعة الشاهد السلبي .

كما أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً **P≤0,05** في مستوى قيم الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في المجموعة الثالثة، لدى مقارنتها مع المجموعة الثانية المصابة بالتسمم الكلوي نتيجة المعالجة بالجنتامايسين

كما لوحظ انخفاض معنوي **P≤0,05** في مستوى قيم الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في المجموعة الرابعة على نحوأفضل من المجموعة الثالثة، لدى مقارنتها مع المجموعة الثانية المصابة بالتسمم الكلوي نتيجة المعالجة بالجنتامايسين .

كما أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً **P≤0,05** في مستوى قيم الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في المجموعة الخامسة لدى مقارنتها مع المجموعة الثانية المصابة بالتسمم الكلوي نتيجة معالجتها بالجنتامايسين التي أظهرت ارتفاعاً معنوياً واضحاً **P≤0,05** في قيم الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في مصل الدم.

Abastract

The study was conducted on (35) male rabbits aged (5) months. The aim was to study the protective effect of the alcoholic extract of black seed on the level of creatinine, urea and uric acid in rabbits infected with toxicity and then treated with gentamicin.

The experimental rabbits were divided into (5) groups, the first group G1 included (7) rabbits, which is the control group (negative witness), as it was given only water and food, while the second group G2 included (7) rabbits that were afflicted with kidney toxicity when treated with gentamicin at a concentration of (80) mg/kg of body weight intraperitoneally for a period of /7/ consecutive days and were not given any extract. The third group, G3 (7), included rabbits that suffered from kidney toxicity when treated with gentamicin intraperitoneally and were simultaneously given an oral dose of the alcoholic extract of black seed at a rate of (200) mg/kg of body weight for 7 consecutive days. While the fourth group G4 (7) included rabbits that were afflicted with kidney toxicity when treated with gentamicin intraperitoneally and simultaneously given orally an alcoholic extract of black seed at a rate of (400) mg/kg of body weight for a period of 7 consecutive days. While the fifth group G5 (7) included rabbits that suffered from kidney toxicity when treated with gentamicin intraperitoneally and were simultaneously given orally black seed oil at a rate of (1) ml/kg of body weight for 7 consecutive days.

The results showed a significant increase ($P \leq 0.05$) in the second group (positive control group) in the levels of creatinine, urea and uric acid compared to the negative control group.

The study results also showed a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the levels of creatinine, urea, and uric acid in the third group, when compared with the second group suffering from kidney toxicity as a result of treatment with gentamicin.

A significant decrease ($P \leq 0.05$) was observed in the levels of creatinine, urea and uric acid in the fourth group, better than in the third group, when

compared with the second group, which suffered from renal toxicity as a result of treatment with gentamicin.

The study results also showed a significant decrease (P≤0.05) in the levels of creatinine, urea, and uric acid in the fifth group when compared with the second group suffering from kidney toxicity as a result of treatment with gentamicin, which showed a clear significant increase (P≤0.05) in the levels of creatinine, urea, and uric acid in the blood serum.

الفصل الأول

المقدمة وأهداف البحث

CHAPTER ONE

INTRODUCTION & OBJECTIVES RESEARCH

المقدمة:

السمية الكلوية هي واحدة من أكثر مشاكل الكلى شيوعاً وتحدث عند تعرض الجسم لعقار أو مادة سامة (Porter and Bennett.,1981). إذ تعمل الكلية على تخليص الجسم من الفضلات وتنظيم السوائل الجسمية عن طريق إعادة امتصاص كل من (البوتاسيوم – المغنيزيوم – الصوديوم - الكلور) وطرح الفضلات الأيضية مثل اليوريا والكرياتنين بالإضافة إلى ترشيح وإخراج المواد الكيميائية مثل الأدوية (Tilger.,2001) . وإن حدوث أي اضطراب في السوائل الجسمية قد يؤدي إلى حدوث حالات مرضية خطيرة (العلوجي ، ٢٠١٤) . اتجهت اهتمامات الدراسات البحثية في الآونة الأخيرة نحو السمية الكلوية الناتجة عن تأثير بعض المضادات الحيوية مثل (الجنتامايسين – الفانكومايسين – الأمفوترسين B - السلفوناميدات)، المعادن الثقيلة مثل (الرصاص - الزرنيخ – الزئبق)، السموم وكذلك المواد الكيميائية التي تعمل على إحداث الإجهاد التأكسدي وزيادة إنتاج الجذور الحرة التي تؤدي إلى تعطيل أو تثبيط أجهزة الدفاع المضادة للأكسدة (جواد ودهن، ٢٠١٧).

في الوقت الحاضر هناك اهتمام متزايد نحو الفائدة الصحية والوقائية للنباتات الطبية، ومن النباتات الطبية المستخدمة بكثرة التي تحتوي على العديد من المركبات الكيميائية الفعالة الحبة السوداء Nigella sativa التي تنتمي الى العائلة الشقائقية Ranunculaceaeوهي نبات طبي يستعمل على نطاق واسع في أنحاء العالم كافة (Rahman and Aly .2015) . إذ تحتوي حبوب الحبة السوداء على مضادات أكسدة طبيعية تسهم في حماية أنسجة الجسم من أضرار الأكسدة والجذور الحرة والمواد الغريبة (Ngai *et al.*,1999) . بالإضافة إلى ذلك تحتوي على العديد من الأحماض الدهنية الأساسية وتحتوي على مادة النيكل والثايموكيونين وهو أحد مضادات الأكسدة إضافة إلى الفلافونيدات ومواد فينولية وأحماض أمينية مثل الأرجنين والزيوت الطيارة وفيتامين A، E والسيلينيوم (Abduelah and Zaninal-abidin .2007 ; Jamal *et al.*,2008) .

يعتبر الجنتامايسين واحد من فئة المضادات الحيوية التي تنتمي إلى زمرة الأمينوغليكوزيدات المهمة سريرياً والمستخدمة على نطاق واسع في علاج الأمراض والانتانات الناتجة عن الجراثيم سالبة الغرام (Nagai and Takano.,2004) . مع

ذلك فأن الآثار الجانبية الخطيرة الناتجة عن استخدام الجنتامايسين كالسمية الكلوية والسمية الأذنية قللت من استخدامه وهذه السمية مرتبطة بتوليد أنواع الأوكسجين التفاعلية في الكلى (Balige *et al*.,1999 ; Martinez – Salged *et al*.,2002) . تحفز أنواع الأوكسجين التفاعلية تضييق الأوعية الدموية في الكلى وتقلل من معدل الترشيح الكبيبي بالإضافة إلى إصابة الخلايا بالنخر عن طريق أكسدة الدهون وزيادة البروتين (Edson and Terrell.,1999) تفرز معظم الجرع التي تعطى عن طريق الوريد في البول، إذ تتراكم بعض الأمينوغليكوزيدات المحقونة بشكل انتقائي في القشرة الكلوية التي تحتوي على كبب مالبيكي مما يؤدي إلى إصابة الخلايا الكلوية.

نتيجة للتأثيرات الجانبية الشديدة الناتجة عن استخدام الجنتامايسين وتأثيراته السمية على بعض الأعضاء فكان لابد من استخدام العلاج الطبيعي للوقاية من تلك التأثيرات **وجاءت فكرة البحث الذي يهدف إلى:**

١- **دراسة التأثيرات السمية على كلى الأرانب المعالجة بالجنتامايسين .**
٢- **دراسة التغيرات الشكلية على الكلى الناجمة عن المعالجة بالجنتامايسين .**
٣- **دراسة التأثير الوقائي والتغيرات الشكلية على الكلى المعالجة بالجنتامايسين والمستخلص الكحولي للحبة السوداء .**
٤- **دراسة التأثير الوقائي و التغيرات الشكلية على الكلى المعالجة بالجنتامايسين وزيت الحبة السوداء .**

الفصل الثاني

الدراسات المرجعية

LITERATURE REVIEW

2 – 1 الجـنتامـايسـين

يعد الجنتامايسـين صـــاداً حيوياً من الصـــادات الحيوية التي تنتمي إلى زمرة الأمينوغليكوزيدات يسـتخدم في علاج العدوى البكتيرية الناتجة عن الجراثيم سـلبية الغرام ومع ذلك فقد كان تطبيقه السـريري محدوداً إلى حد كبير بسـبب السـمية الكلوية المرتبطة به ، وتتراوح نسـبة الإصـابة بالقصور الكلوي الحاد الناجم عن الجنتامايسين من ٢ إلى ٥٥ % (Selbey *et al*.,2009)

هذا العقار مســـتخرج من نوع خاص من البكتيريا Micromonospora Purpurea وهي بكتيريا إيجابية الغرام gram-positive becteria والتي تعد واسعة الانتشار في البيئة (التربة ، الماء) وقد اسـتخلص منها العديد من الأدوية منها إضـافة للجنتامايسـين مثل (verdmicin , mutamicin , sisomicin ,netilmicin ,and retymicin) إذ طورته منظمة الصـــحة العالمية WHO واعتبرته دواءً مهماً في الطب البشـــري (WHO,2019) ويعد حالياً دواء عام في الصيدليات (Burchum,2014)

2 – 2 التركـــيب الكيميائي

يعد الجنتامايســـين نوعاً من أنواع aminoglycosides ويتكون من عدة مكونات أو تراكيب تتفاوت بقابليتها المضادة للميكروبات antimicrobial potency (*Weinstein et al*.,1967) وهذه الأجزاء عبارة عن مركبات مشـــتقة من gentamicin C وهي : gentamicin C1 , gentamicin C1 and gentamicin C2 إذ إن المركب الأخير يشـــكل ٨٠٪ من تركيب جزيء الجنتامايسين الرئيسي وله فعالية عالية للقضـاء على البكتيريا وكذلك يوجد أجزاء ثانوية مثل : gentamicin a , b , x والتي تشكل نسبة ٢٠٪ من تركيب جزيء الجنتامايسين .

يتركب الجنتامايسين من ٢١ ذرة كربون مرتبطة مع ٤٣ ذرة هيدروجين و٥ جزيئات نيتروجين و ٧ جزيئات اوكسجين كما هو موضح بالشكل رقم (١) :

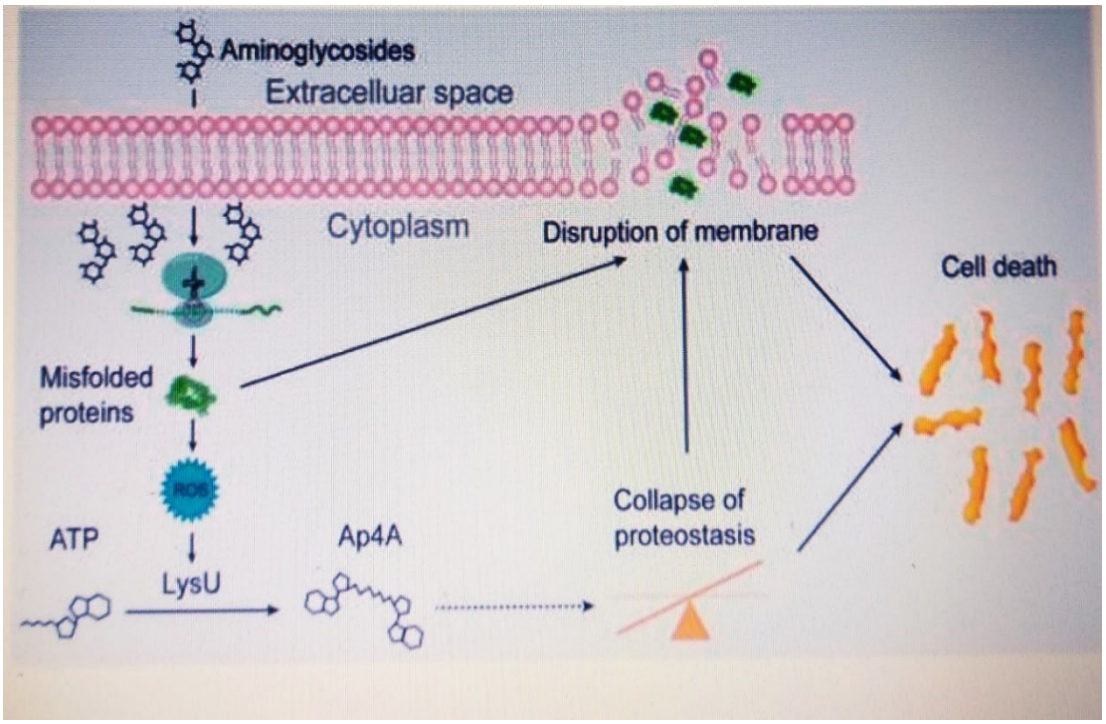
الشكل رقم (١) يوضح التركيب الكيميائي للجنتامايسين (Vydrin , 2003)

2 – 3 آلية عمل الجنتامايسين

إن آلية عمل الجنتامايسين تتمثل بارتباط جزيء 30S من الرايبوسوم البكتيري ب (tRNA) الناقل وبالتالي تكوين بروتين ذو خصـــائص تختلف نهائياً عن البروتين البكتيري الفعال وذلك يؤدي إلى قتل البكتيريا والقضـــاء عليها ، إن آلية صـــنع البروتين تتم بصـــورة طبيعية داخل الرايبوسـوم حيث يقوم (mRNA) المرســال بنقل (tRNA) الناقل الخاص بصـنع بروتين معين وترتبط الشفرة المتوافقة معه من الرايبوسوم (aminoacyl site) لربط الأحماض الأمينية مع بعضـــها وتكوين البروتين المطلوب (Dao *et al.*,2018) لذلك فآلية عمل المضـــاد الحيوي تتلخص بالارتباط بجزيء 16s الخاص بالرايبوسـوم والذي من المفترض أن ترتبط به الشـفرة الخاصـة ب (tRNA) إذاً فهو يربط بين aa-RNA و (mRNA) (Wilson,2014).مما يؤدي إلى حدوث خلل في الرايبوسـوم فيرتبط مع $_t$RNA الغير مناسـب وبالتالي يصـنع بروتين ولكن بأحماض أمينية غير الأحماض المطلوبة وذلك بروتين غير فعال يؤدي إلى قتل البكتيريا (Garrett *et al.*,2000) .

هنالك آلية ثانوية يعمل بها الجنتامايســين تتعلق بتركيبه الكريســتالي الشــكل من خلال ارتباطه بالموقع ٦٩ من RNA الريبوســـومي (rRNA) من الموقع ٤٤ الخاص بالبروتينات التي تحتوي شفرة التوقف بعد اكتمال صناعة البروتين فتعمل على تثبيطها فيقوم الرايبوسوم بالإطالة وإضافة الأحماض الأمينية دون توقف حتى بعد الانتهاء من صناعة البروتين المتخصص وبالتالي يصبح

البروتين أكثر تعقيداً والرايبوسوم يصبح غير فعال في إعادة صنع بروتين آخر وبذلك يفقد وظيفته ويؤدي إلى قتل البكتيريا (Borovinskaya *et al*.,2007) .



الشكل (٢) يوضح ميكانيكية عمل الجنتامايسين في القضاء على البكتيريا(Xia et al,2019)

2 – 4 الحركية الدوائية للجنتامايسين

في الطب البيطري يستخدم الجنتامايسين على نطاق واسع لعلاج الأمراض الجرثومية عند الكلاب والقطط والمجترات والخيول والدواجن التي تسببها الجراثيم سالبة الغرام (Huber.,1998). الجنتامايسين ضعيف الامتصاص في القناة الهضمية نتيجة ذوبانيته الضعيفة بالدهون وامتلاكه خواص قطبية شديدة كما أن انتشاره وتوزعه قليل فهو يصل إلى الكلية بسرعة ، ولا يتم استقلابه إذ يرتبط ببروتين المصل بنسبة ١ – ١٥ %، وعمر النصف الحيوي ٢ ساعة ويتم التخلص منه من الجسم على نحو أساسي عن طريق الإفراز الكلوي (الرشح الكبيبي). يطرح بشكل أساسي عن طريق البول وهناك نسبة ضئيلة جداً يتم التخلص منها عن طريق الصفراء (Anne- Marie *et al*.,1971).

2 – 5 الاستخدامات الطبية

إن من أهم الاستخدامات الطبية للجنتامايسين هو استخدامه في علاج الأمراض الناتجة عن الإصابات البكتيرية التي تسببها الجراثيم سالبة الغرام (Salmonella spp – Pasteurella

E.coli – klebsiella –) (Ashsp,2015) ، يستخدم عند الخيول و الأبقار والأغنام والماعز والدواجن والكلاب والقطط في علاج أمراض الجهاز التنفسي (الالتهاب الرئوي – التهاب الشعب الهوائية) ، أمراض الجهاز الهضمي (التسمم الدموي المعوي – التهاب الأمعاء) ، أمراض الجهاز التناسلي (التهاب الرحم – التهاب عنق الرحم) ، أمراض الجهاز البولي (التهاب المجاري البولية – التهاب التهاب المثانة) ، التهاب الضرع (Bartlett,2013) إذ أن له قدرة كبيرة على تثبيط بناء البروتين داخل البكتيريا وبالتالي يؤدي إلى قتلها .

يستخدم في علاج المسالك التنفسية والسحايا meningitis والسيلان gonorrhea وإصابات الكلاميديا chlamydia infections (Moulds and Jeyasingham.,2010) .

يستخدم الجنتامايسين كمرهم لعلاج الحروق أو الإصابات الخارجية للعين (التهاب الملتحمة عند الخيول) وفي الطب الحديث اكتشفت أدوية جديدة ذات أعراض جانبية أقل مما قلل من استخدام هذا الدواء إلا عند الضرورة فقد يستخدم من خلال الزرع البكتيري مع أدوية أخرى لمدة يومين حتى معرفة أي نوع أكثر تأثيراً على تثبيط النمو البكتيري (Moulds and Jeyasingham.,2010)

2 – 6 الأضرار الجانبية للاستخدام طويل الأمد للجنتامايسين

إن معظم الآثار الجانبية تظهر على الحيوانات نتيجة إعطاء جرعة مفرطة من الدواء او الاستمرار لفترات طويلة على تعاطي هذا الدواء ومن أهمها : المشاكل التحسسية أي فرط التحسس Allergic reactions ومشاكل عصبية – عضلية Neuromuscular proplem ، اختلال الأعصاب neuropathy مشاكل في الكلية Nephrotoxicity ، إضافة للاضطرابات السمعية Ear disorders المتمثلة بعدم التوازن وفقدان السمع أحياناً (Ashap,2015) .

إن تأثير الجنتامايسين على النفرونات الكلوية يعتبر قوي وغير قابل للعكس حسب مابينه (Polat *etal.*,2006) ، إذ أن (١٠ -٢٥)% من الحيوانات التي يتم معالجتها بالجنتامايسين لفترات طويلة تحصل لديها سمية كلوية (Karatas *et al.*,2004 ; Ghaznavi *et al.*,2005) .

إن خطر الإصابة بتسمم النفرون متعلق بالجرعة المأخوذة ومدة العلاج والتداخلات الدوائية بين الجنتامايسين وأدوية أخرى يتم وصفها في الحالة المرضية مثل : (NSAIDs , diuretics ,

cisplatin , ciclosporin , cephalosporins , amphotericin , iodid contrast media , and vancomycin) (Lopez *et al* .,2011) .

هنالك عدد من العوامل التي تزيد التلف الأنبوبي أثناء المعالجة بالجنتامايسين منها : العمر (خاصة الحيوانات حديثة الولادة كالمهور) ، قلة كفاءة الكلية ، الحمل (Lopez *et al*.,2011) لذلك فإن الجنتامايسين لاينصح به بالنسبة للأشخاص الذين لديهم تاريخ مع التحسس المفرط مثل anaphylaxis ، أو إحدى التفاعلات التسممية المفرطة التي تتداخل مع آلية عمل الجنتامايسين (Lopez *et al* .,2011).فضلاً عن ذلك الأشخاص الذين يعانون من الأمراض العصبية – العضلية مثل الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis .

2 – 7 تأثير الجنتامايسين في نفرونات الكلية

إن أحد أهم الآثار الجانبية لاستخدام المضادات الحيوية من فئة الأمينوغليكوزيدات ، ومن أفرادها الجنتامايسين هو السمية الكلوية (Lopez *et al*.,2017) وقد واجه الباحثون العديد من التحديات لإيجاد طرق للحماية من التأثيرات الضارة للجنتامايسين (Thomas *et al*.,2008) في دراسة أجريت على الجرذان المعرضة للجنتامايسين لمدة ٢١ يوماً أدت إلى حدوث فشل كلوي حاد (Gomaa *et al* .,2018) إذ يؤثر الدواء على فعالية الكلية وخصوصاً نشاط النفرونات مما يسبب nephrotoxicity ، وهذا يؤدي إلى قلة كفاءة الكلية في ترشيح الدم من الفضلات وبالتالي يزداد تركيز هذه المعايير في الدم أكثر من الحد الطبيعي ، ومن جانب آخر فإن أي خلل في كفاءة الكلية يسبب قلة في كمية البول المطروحة ، وبالتالي نقص في معدل الترشيح الكبيبي . تتفق هذه النتائج مع الدراسة التي أجرها الباحث (Branislava Medicl *et al*.,2019)الذي بين مدى التأثير السمي للجنتامايسين على نفرونات الكلية مما يسبب التنخر للنفرونات وخلل في وظيفة الكلية (Velkovic *et al*., 2016) لاحظوا أن الأنابيب الملتوية القريبة أظهرت نخراً وتفككاً في السيتوبلاسما وتقشراً في الظهارة بعد المعالجة بالجنتامايسين ، أخذ بعين الاعتبار أن في هذا العمل

تتأثر خلايا كل من الأنابيب الملتفة القريبة والبعيدة ، ومع ذلك تمت ملاحظة أن الأنابيب البعيدة أقل تأثيراً على نحو ملحوظ بالتأثيرات السامة للجنتامايسين (Fujiwara *et al*.,2009) .

كما بين الباحث (Lintong,2012) سبب إعطاء الجنتامايسين لجرذان المختبر بجرعة ١٠ – ٢٠ ملغ /كغ من وزن الجسم الحي مسبباً حدوث وتغيرات مميزة وملحوظة في الخلايا الظهارية للنبيب القريب والجسيمات الحالة. هذه التغيرات مؤشر على خلل في وظيفة النبيبات من خلال

إطلاق الأنزيمات الحالة ؛ تقليل إعادة امتصاص البروتين والكالسيوم والمغنزيوم والبوتاسيوم .كما يؤدي إعطاء الجنتامايسين بجرعة أعلى من ٤٠ملغ /كغ من وزن الجسم الحي يؤدي إلى حدوث تحفيز سريع من خلال إحداث نخر في القشرة الكلوية يرافقه ضعف في وظيفة وكفاءة عمل الكلية ،كما بين الباحث عند معايرة المؤشرات البيوكيميائية الدالة على كفاءة الوظيفة الكلوية ارتفاعاً معنوياً واضحاً في مستوى : اليوريا ، الكرياتينين ، حمض اليوريك في مستوى مصل الدم .

تشير الدراسات إلى أن ٣٠٪ من الحالات المرضية التي تعالج بالجنتامايسين لأكثر من / ٧ / أيام تظهر عليها علامات القصور الكلوي (Ali.,2003) فقد لوحظ منذ وقت طويل أن الجنتامايسين الذي يتم تناوله يتراكم بشكل أساسي في الخلايا الأنبوبية القريبة مما تسبب في إصابة الأنبوب القريب وكان يعتقد أن الآلية الناجمة عن الجنتامايسين هي موت الخلايا المبرمج للخلايا الأنبوبية والذي يحدث في الأنابيب القريبة لكل من حيوانات التجارب والحالات المرضية التي تعالج بالجنتامايسين (Pattyn *et al.,1988 ;Debroe et al.,1989*)

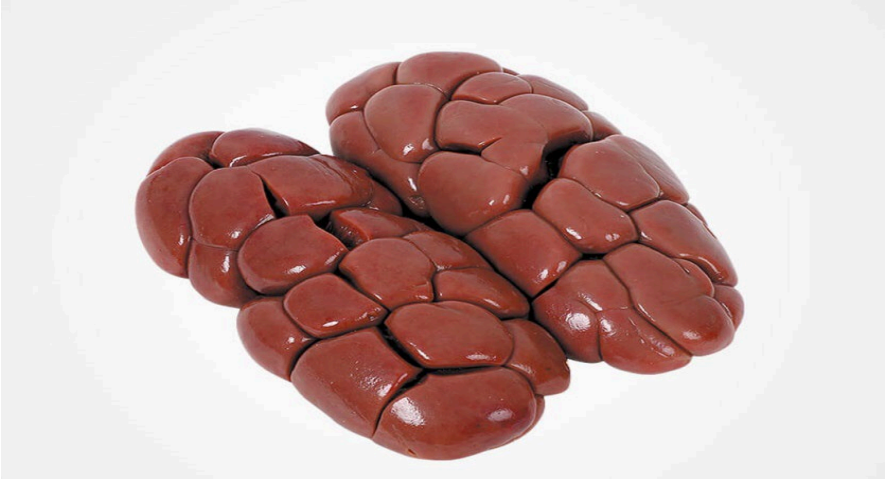
درس باحثون التأثيرات السمية للجنتامايسين إذ تم اختيار (٤٠) حيوان من الجرذان وتقسيمها إلى أربع مجموعات حيث تحتوي كل مجموعة على (١٠) جرذان وإعطائها جرعات مختلفة وعلى الترتيب (٠ – ٢٥ – ٥٠ – ٢٠٠) ، المجموعة التي أعطت الجنتامايسين بجرعة (٢٠٠) مغ /كغ من وزن الجسم ظهرت عليها علامات سمية واضحة بما في ذلك قلة النشاط الحركي ، وبطء التنفس ، بطء القلب ، وزيادة النفوق كما لوحظ ارتفاعاً كبيراً في تركيز اليوريا وتركيز الكرياتينين ، المجموعة التي أعطيت الجنتامايسين بتركيز (٥٠) مغ /كغ من وزن الجسم لوحظ انخفاض في تركيز الهيموغلوبين وارتفاع بسيط في تركيز اليوريا والكرياتينين ، أما المجموعة التي أعطيت الجنتامايسين بتركيز (٢٥) مغ /كغ من وزن الجسم لم يلاحظ أي تأثير (Eggert *et al.*,1963)

3 - الكلية

البنية التشريحية

الكلية هي عضو مزدوج من أهم الأعضاء الحيوية في الجسم وجزء من أجزاء الجهاز البولي، تشبه حبة الفاصولياء عند المجترات الصغيرة والكلاب والقطط والإنسان من حيث الشكل (وجه خارجي محدب ووجه داخلي مقعر)، بينما عند الأبقار مفصصة الشكل ، تأخذ شكلاً مخروطياً عند الخيول (Marieb,2008) ذات لون بني يميل للأحمر (Boubchir,2002) تقع الكلى في تجويف البطن ، واحدة على كل جانب من العمود الفقري تحت الحجاب الحاجز ، تتوضعان بزاوية مائلة قليلاً خلف الغشاء المصلي البطني (الصفاق) فوق كل كلية يوجد غدة كظرية (Marieb,2008;Bommas *et al* .,2008) .

توجد الكلية اليمنى خلف الكبد إذ تكون منخفضة أكثر وأصغر حجماً وقريبة قليلاً إلى الوسط مقارنة بالكلية اليسرى التي تقع بدورها خلف الطحال . ويرجع عدم التماثل الحاصل في البطن إى موقع وشكل الكبد . يؤمن كل من الضلعين ١١ و ١٢ الحماية بشكل جزئي للجهة العليا لكل كلية (Pebret,2003;Tortora & Derrickso 2010)



شكل (٣) الكلية عند الأبقار (Comparative Antomy of Urinary organs from Different Animals. 2024)

3-1 المسالك البولية

هي عبارة عن مجموعة من القنوات التي يعبرها البول انطلاقاً من الكليتين وصـــولاً إليها إذ تضـــم المســـالك البولية كل من : الكؤيســـات ، الحوض ، الحالب ، المثانة ، المجرى البولي (Rama & Therond,2007;Mareib,2008).

- الكؤيسات (Lescalices) : تحوي اثنا عشر فصاً ، توجد بها نفرونات تتصل معها من خلال أنابيب بولية (Rama & Therond,2007 ;Mareib,2008).
- الحوض الكلوي (Le bassinet) : تجويف يوجد داخل الكلية ، في جهة ســـطحها المقعر ، يعتبر جزءاً من الحالب الذي بدوره يؤمن الاتصـــال بين حوض الكلية والمثانة (Rame & Theroond,2007;Mareib,2008).
- الحالبان (Les ureters) : قناتان ضيقتان نسيجيهما عضلي، إذ يتألف جدار الحالب من ثلاث طبقات : طبقة خارجية مؤلفة من نسيج ضام – طبقة وسطى تتألف من ألياف عضلية ملساء – طبقة داخلية قوامها عشـــاء ظهاري انتقائي مغطى بطبقة مخاطية ، يبلغ طول كل منهما مابين ٢٥ إلى ٣٠ سم قطره ٦ مم ، يخرج كل حالب من سرة الكلية ويمتد إلى الأسفل حتى يصل إلى المثانة، يجري البول ويتقدم في الحالب نتيجة للتقلصات الحيوية لطبقة العضلات الملساء ،كذلك فإن فعل الجاذبية الأرضـية تلعب دوراً في وصـول البول إلى الحالب و يفتح فيها بفتحة ضـيقة مائلة تسمح بمرور البول إليها وتمنعه من الرجوع إلى الحالب عند امتلاء المثانة (Rame & Therond,2007;Mareib,2008).
- المثانة (La vessie) : محفظة عضلية ملساء مبطنة من الداخل بغشاء مخاطي . يفتح الحالبان في المثانة بفتحتين مستقلتين في جهتها الخلفية ويضيق الجزء السفلي من المثانة ويتصل بالمبال المحاط بعضـــلة عاصـــرة دائرية لاتفتح إلا عند التبول (Rame & Therond,2007;Mareib,2008).
- المبال (L’uretre): قناة تتصل بالمثانة ويفتح المبال بالقضيب عند الذكر وبالمهبل عند الأنثى (Rame & Therond,2007;Mareib,2008).

2 – 3 المورفولوجيا الخارجية والداخلية للكلية

3 – 2 – 1 البنية الخارجية

يتم تغليف الكلى بثلاث طبقات نسيجية :

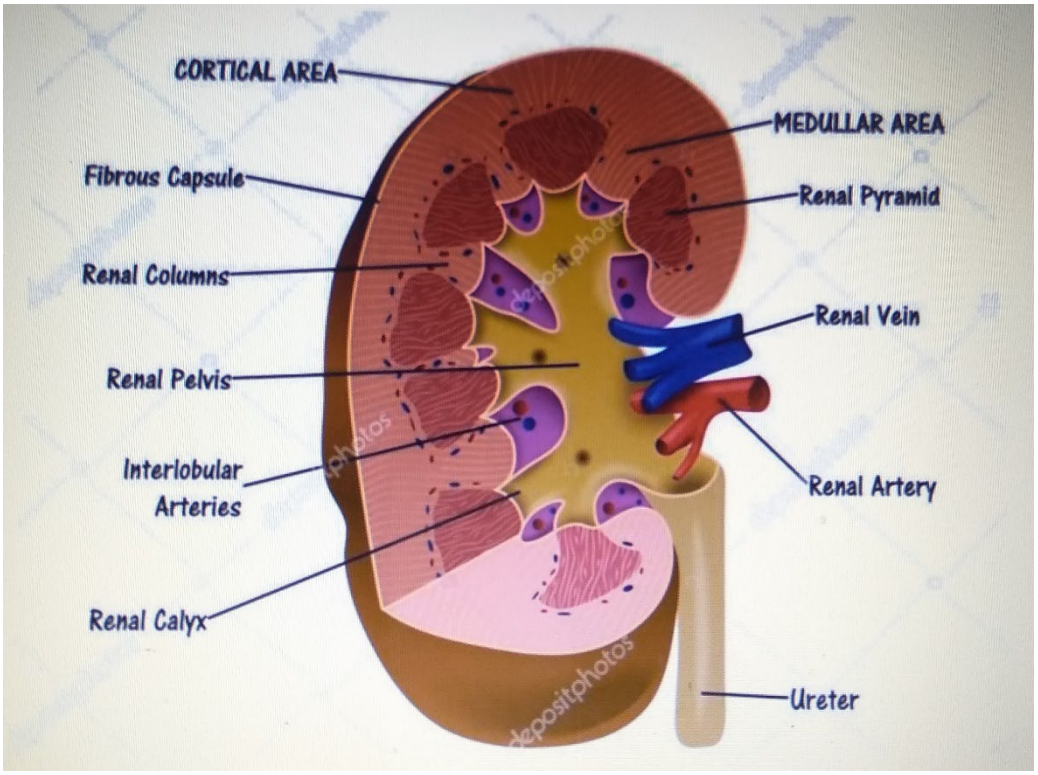
- الغلاف الخارجي (الطبقة الخارجية) (La fascis renale) : يتكون من نسيج ضام ، إذ يغلف كل من الكلية والغدة الكظرية يضمن ثبات الكلية وارتباطها بالهياكل القريبة منها (Bommas *et al*.,2008;Christele,2008)
- الغلاف الدهني (الطبقة الوسطى) (La capsule adipeuse) : يتكون من نسيج دهني ، يلعب دور في حماية الكلية والحفاظ على ثباتها في موقعها (Bommas *et al*.,2008;Christele,2008)
- الغلاف الليفي (الطبقة الداخلية) (La capsule fibreuse) : يتميز بالصلابة ، يحتوي على ألياف الكولاجين ، يتكون من نسيج ضام شفاف يعمل بمثابة حاجز وقائي للكلية لمنع انتشار ووصول العوامل المؤذية إليها (Bommas *et al*.,2008;Christele,2008)

3 – 2 – 2البنية الداخلية

عند إجراء مقطع طولي في الكلية من الخارج إلى الداخل :

١- **القشرة (Le cortex)** : هي عبارة عن طبقة ضيقة ذات لون أحمر داكن غنية بالكبب الكلوية (كبب مالبيكي) ، التي يتكون كل منها من شبكة دقيقة من الأوعية الدموية الشعرية ، تحاط بمحفظة خاصة تدعى (محفظة بومان) والتي تتكون من وريقة خارجية وأخرى حشوية يفصل بينهما فراغ يتمادى مع بداية الأنبوب الكلوي ، وتتفرع مرة أخرى إلى شعيرات دموية تلتف حول الجزء العلوي كثير الالتواء من الأنبوبة البولية المتعرجة في القشرة ، ولكنها تستقيم في النخاع وتتجمع في مجموعات هرمية الشكل (Tortora & Derrickson,2010)

٢- **اللب او النخاع (Lamedulle)** : طبقة متسعة ذات لون بني محمر ، يوجد فيها أهرامات مالبيكي وهي عبارة عن تجمعات للأنابيب البولية ، تفتح هذه الأنابيب في قمم أهرامات مالبيكي تبرز في حوض الكلية (Tortora & Derrickson,2010)



الشكل (٤) مقطع طولي يظهر البنية التشريحية للكلية

https://fr.depositphotos.com/157794392/stock diagram.html-kidney-human-illustration .

يعد النفرون الوحدة الوظيفية والتركيبية للكلية ، وهو يتكون من الكبيبة الكلوية ،المحاط بمحفظة بومان ، والنبيب الملتوي الداني (Proximal tubule) ، عروة هانلي (henle Loop) ، النبيب الملتوي البعيد (distal tubule) ، القنوات الجامعة (conduct collection) (Martin and Bartholomew,2010; Lynelle and Garima,2011) .

إن النفرون يقسم بحسب موقعه داخل الكلية إلى نوعين : النفرون القشري (نفرون العروة القصيرة) له الكبيبات الموجودة في القشرة الخارجية ، والنفرون جانب اللب (نفرون العروة الطويلة) ضمن عمق القشرة ، بالقرب من اللب (Jennette *et al.*,2007) وتشكل النفرونات القشرية ٨٥٪ من النفرونات وتكمن وظيفتها أنها إخراجية وتنظيمية ، بينما تشكل ١٥ % من النفرونات المتوضعة جانب اللب ووظيفتها تتمثل بأنها تعمل على تركيز وتخفيف البول (Lynelle and Carima,2011)

3 – 3 تركيب النفرون

- **الكبة الكلوية :** هي حزمة من الشعيرات الدموية المرتبطة فيما بينها تعرف بالشعيرات الكبية ، هذه الأوعية ناتجة عن تفرع الشريان الوارد وهو جزء من الشريان الكلوي ، إذ تتجمع الشعيرات الكبية فيما بعد لتشكل الشريان الصادر (Tortora & Derrickson,2010)

تحاط الكبة بمحفظة تسمى محفظة بومان (La capsulede Bowman) التي تتكون بدورها من طبقتين من الخلايا : الوريقة الحشوية (الخلايا الداخلية) ، الخلايا الجدارية (الخلايا الخارجية) . تتكون الطبقة الجدارية لمحفظة بومان من صفيحة قاعدية جدارية وأخرى طلائية جدارية ، المسافة بين محفظة بومان والبنية الداخلية للكبة تشكل الغرفة الكبيبية (الغرفة البولية). (Mareib,2008) . التي تحتوي على المرتشح الفوق كبيبي ، أيضاً يوجد منها خلايا تأخذ شكل الأرجل الكاذبة ، حيث أن الامتدادات السيتوبلازمية لهذه الأخيرة تمكنها من الإحاطة بالشعيرات الدموية للكبة ، كما لها دوراً مهماً في تأمين الارتشاح الكبيبي (Silverthorn *et al.*,2007;Mareib,2008)، إضافة إلى كل من الخلايا الطلائية والأرجل الكاذبة ، يوجد خلايا تسمى Les cellules mesangiales تمتلك خاصية التمدد ، والتقلص ، والبلعمة ، تلعب هذه الخلايا دوراً هاماً في مراقبة التدفق الدموي الشعيري من خلال خاصية التقلص التي تتمتع بها ، وكذلك المساهمة في عملية الارتشاح الكبيبي (Pebret,2003;Tortora & Derrickson,2010;Bommas *et al.*,2008 ;Widmaier *et al.*,2013)

4 - 3 الأنابيب الكلوية

١- **الأنبوب الملتوي القريب:** يوجد على مستوى القشرة إذ يتراوح طوله ما بين ١٢ – ٢٤ مم . يمثل أول جزء في الأنابيب الكلوية ، إذ يتبع محفظة بومان بواسطة الجزء الملتوي ثم يتطاول في النخاع بواسطة جزء مستقيم لينتهي في الهرم (Pebret,2003)

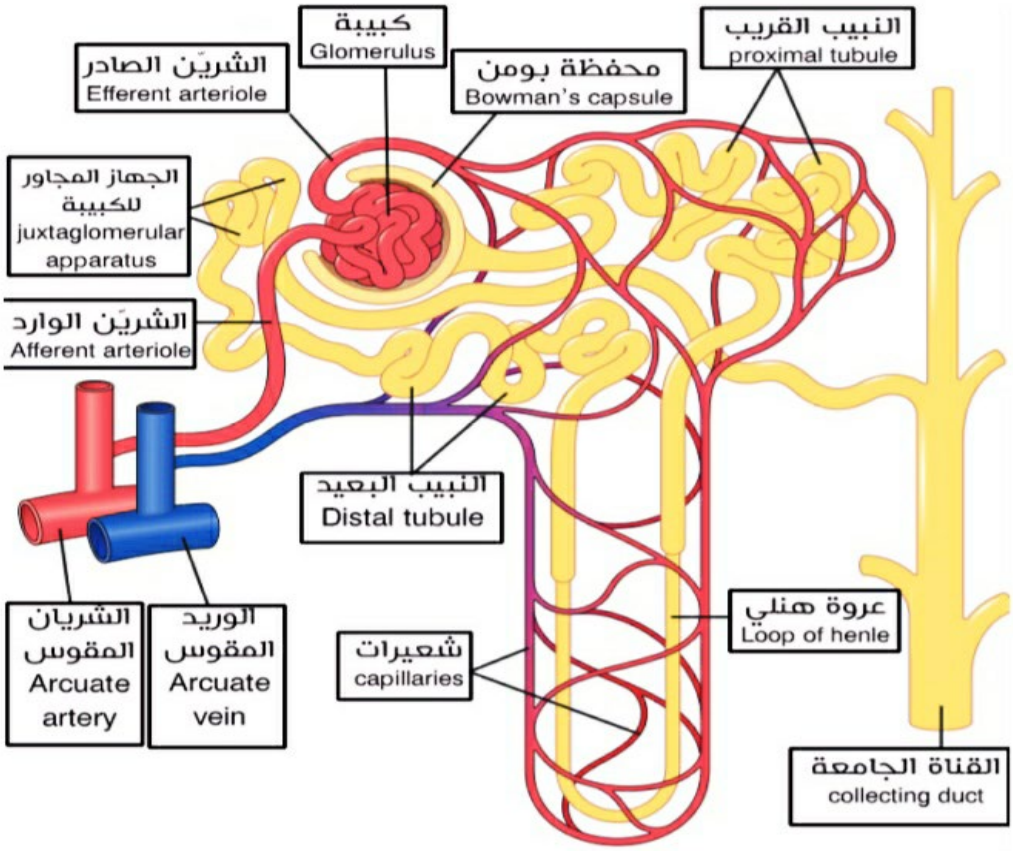
٢- **انحناء عروة هانلي :** هي الجزء الذي يلي الأنبوب القريب وتعتبر امتداد له ، تكون طويلة نوعاً ما من ٦ إلى ٣٢ مم (Pebret,2003) إذ يأخذ شكل حرف U (Prygiel,2012) تشمل جزء ضيق نازل من القشرة نحو اللب يتبعه جزء صاعد أكثر اتساعاً ويعود من اللب نحو القشرة . تعتبر هذه الأجزاء هي الوحيدة من النفرون الموجودة في أهرامات مالبيكي (Pebret,2003; Prygiel,2012)

٣- **الأنبوب الملتوي البعيد :** يكون بعد انحناء هانلي طوله من ٢ إلى ٩مم يتضمن جزئين : الأول مستقيم والثاني ملتوي . يقع هذا الأنبوب في أهرامات مالبيكي (Pebret,2003)

٤- **الأنبوب الجامع أو المجمع :** أنبوب مستقيم الشكل طويل طوله (١٥)مم ، يعبر القسم الأعلى لهرم مالبيكي ، بحيث يتوضع بشكل موازي لإنحناء هانلي يقوم بجمع البول ليفرغه في الكؤيسات ومنها إلى الحوض (Pebret,2003 ; Nguyen & Bourouina,2008 ; Prygiel,2012)

٥- **الجهاز المجاور للكبيبات :** يوجد هذا الجهاز في منطقة تماس الأنبوب الملتوي البعيد مع الشريانين الوارد والصادر ويتكون من جزئيين :

- **الخلايا المجاورة للكبيبات :** هي عبارة عن خلايا عضلية ملساء توجد في جدار الشريان الوارد عند نقطة تماسه مع الأنبوب الملتوي البعيد وهي خلايا كثيفة تحتوي على حبيبات إفرازية مكونة من مادة الرينين (Sherwood,2013)
- **اللطخة الكثيفة :** هي خلايا الأنبوب الملتوي البعيد التي تكون على تماس مع الشريان الوارد وهي أكثف من باقي خلايا الأنبوب ولها وظائف إفرازية هامة (Sherwood,3013)

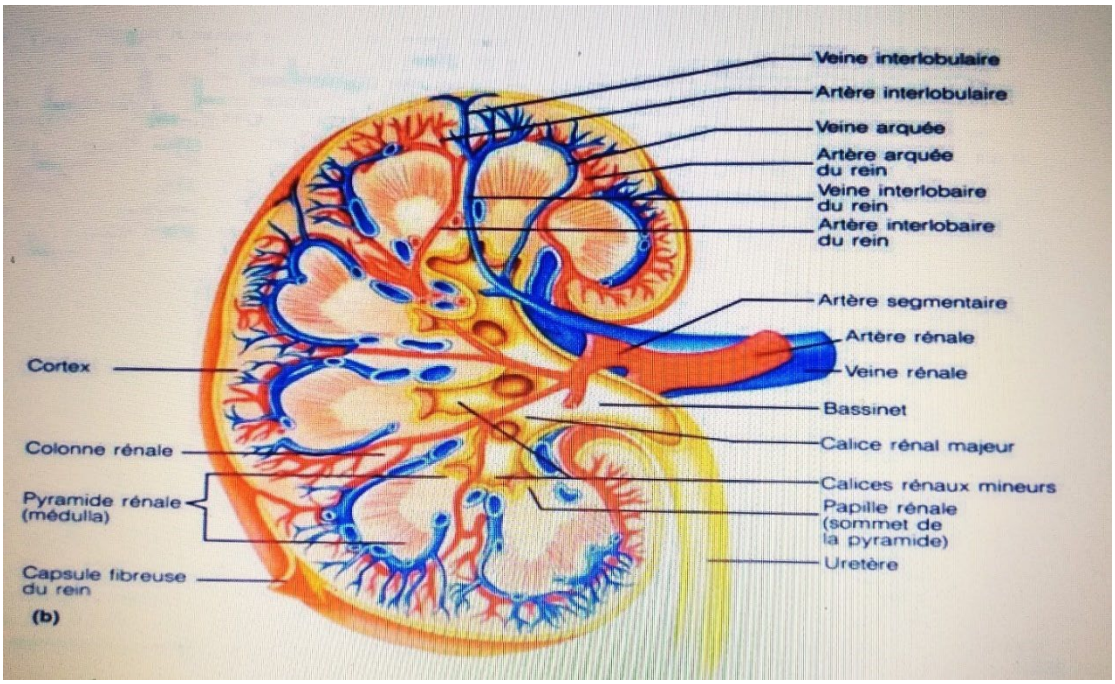


الشكل (٥) يوضح آلية تركيب النفرون (Marieb, 2008)

5 – 3 الأوعية الدموية الكلوية (التروية الدموية)

يأتي المدد الدموي إلى الكلية عن طريق الشـــريان الكلوي الذي يتفرع من الشـــريان الأبهر . يتفرع هذا الشريان عند دخوله الكلية إلى أوعية دموية أصغر فأصغر معطياً شرينات صغيرة التي يدخل كل منهما إلى محافظ بومان ، حيث ينقسم بداخلها إلى حوالي (150) وعاءاً شعرياً دقيقاً مشكلة مايسمى بكبة مالبيكي ، بعد ذلك تتجمع هذه الأوعية الشعرية الدقيقة مشكلة شريناً واحداً يخرج من محفظة بومان ويدعى الشـــريان الداخل إلى محفظة بومان بالشـــريان الكبيبي الوارد ، بينما يدعى بالشـــريان الخارج من محفظة بومان بالشـــريان الصـــادر ، هذا فإن قطر الوعاء الدموي الوارد إلى محفظة بومان أكبر بمرتين تقريباً من قطر الوعاء الدموي الصـــادر عنها ونتيجة لذلك فإن كمية الدم الواردة إلى الكبيبة الكلوية أكبر من كمية الدم الخارجة منها . وهذا يسبب زيادة في الضغط الدموي داخل شعيرات مالبيكي ، الأمر الذي له أهمية في عملية رشح البول من الدم إلى فراغ محفظة بومان . ويتفرع الشريان الصادر عن الكبيبة إلى شبكة

من الأوعية الشـعرية تلتف حول النبيبات الكلوية ومن هنا تبدأ الشـعيرات الوريدية (Fredric et al.,2009)



الشكل (٦) مقطع طولي يظهر الأوعية الدموية (https://docplayer.fr/63163264 Dr louayed serviced anatomie normale chu annee universitaire.htm

6 – 3 تكوين البول

يخرج الدم من القلب عن طريق الشـــريان الأبهر ، تنقل خمس كمية هذا الدم إلى الكليتين عبر الشـريانين الذي يتفرعان إلى شـرينات صـغيرة يسـمى كل منها بالشـريان الوارد ينتهي كل منها بشعيرات دموية (الكبة) ويتم تكوين البول من خلال المراحل الآتية :

- **الارتشاح الكبيبي** : تتمثل هذه العملية في ترشيح الدم وتشكيل البولة الإبتدائية أذ لاتتم سوى على مستوى الكبيبة وتكون وفق الآلية التالية :

يدخل الدم في مجموعة من الأوعية الدموية الصـغيرة داخل الكبة ، حيث تسمح الجدران المبطنة للشـعيرات الكبيبية ومحفظة بومان بمرور الجزيئات الصـغيرة كالشـوارد والببتيدات الصـغيرة والـمـاء وتـمـنـع مـرور الـجـزيـئـات ذات الـوزن الـجـزيـئـي الـكـبـيـر (Silverthon *et al.*,2007 ; Marieb2008)

يبلغ محصل الارتشاح الكبيبي (DFG) ١٢٥ مل / د وهو حجم لمجموع الكبيبات بوحدة زمنية تقدر ب ١٨٠ لتر من الدم ترتشح يومياً . يعاد امتصاص البولة الإبتدائية المتشكلة بنسبة ٩٩٪ في الأنابيب منتجة ١,٥ لتر من البول يومياً (Silverthon *et al.*,2007 : Marieb,2008)

- **إعادة الامتصاص النبيبي** : تسمح إعادة الامتصاص النبيبي بالحصول على البولة النهائية حيث تتم هذه العملية على مستوى الأنابيب الكلوية ، هذه الآليات تسمح بفقدان بعض المركبات المهمة لأجل المحافظة على حالة الهيموستازيا في الواقع الماء والعديد من الأيونات والمواد المذابة (صوديوم ، بوتاسيوم ، بيكربونات ، غلوكوز ، أيونات الهيدروجين) المرتشحة في الكبة يعاد امتصاصها كلياً أو بنسب مختلفة في الدم ، تعتمد عملية إعادة الامتصاص على العديد من النواقل (نواة أيونية ، مضخات) التي تكون تحت رقابة العديد من العوامل الهيموديناميكية العصبية – الهرمونية (Silverthon *et al.*,2007 ; Marieb,2008)
- **الإفراز النبيبي :** يسمح الإفراز النبيبي بمرور الجزيئات من الشعيرات المحيطية بالأنابيب اتجاه الراشح عبر خلايا الأنبوب ويسمح بإزالة المواد غير المرتشحة بالكبة في البولة آلياته مماثلة لما هي عليه في عملية إعادة الامتصاص النبيبي (Silverthon *et al.*,2007 ; Marieb,2008)

7 - 3 الوظائف الفيزيولوجية للكلية :

لقد بين كل من الباحثين (Sahay *et al.*,2012 ; Niemezyk *et al.*,2012 ; Eaton and Pooler.,2009) أهم وظائف الكلية في الجهاز البولي كالآتي :

١- تكوين البول وطرحه خارج الجسم .
٢- المحافظة على نسبة شوارد الدم مثل الصوديوم ، الكالسيوم ، المغنزيوم ، الكلوريد ، بيكربونات ، الفوسفات .
٣- تنظيم أسموزية البلاسما ، بسبب سيطرتها المباشرة على كمية الماء والأيونات التي تطرح أي تأثيرها على حجم الدم الكلي والتي لها تأثير على ضغط الدم .
٤- ترشيح الدم من المنتجات الأيضية والمواد الغريبة مثل الفضلات النتيروجينية .
٥- إفراز الهرمونات مثل الرينين الذي يعمل كمحفز للألدوستيرون من القشرة في الغدة الكظرية هذا الهرمون يعزز إعادة امتصاص الصوديوم في الكلى .

٦- إفراز هرمون الإرثروبويتين المسؤول عن إنتاج كريات الدم الحمراء من نقي العظم وفيتامين D .

8 – 3 أهم المؤشرات البيوكيميائية لوظائف الكلية

١- تعد **اليوريا** أول مؤشر يستخدم لتقدير وظيفة الكلية وهي الشكل الرئيسي للفضلات النتروجينية كما أنها تعد أهم نواتج الأيض لحظة التي تطرح البروتينات والأحماض الأمينية في الإدرار يومياً .

وقد بين ريتشارد برايت عام ١٨٢٧ تزامن تراكم اليوريا في الدم مع قلته في الإدرار للمرضى المصابين بأمراض الكلى لذلك اصطلح نيتروجين اليوريا في الدم (BUN) Blood Urea Nitrogen وادخله في الطب السريري كنوع من الاختبارات لتشخيص كفاءة الكلية . على الرغم من إنه مؤشراً جيداً لكفاءة الكلية لكنه في بعض الأحيان يرتفع بدون التغير في قيمة معدل الترشيح الكبيبي GFR لذلك يعد Suboptimal وقد تكون الزيادة متزامنة مع زيادة البروتينات المتناولة أو زيادة عمليات الأيض كذلك استعمال الستيروئيدات القشرية لذلك فإن قيمة نتيروجين يوريا الدم يجب أن يترافق معها فحصاً سريرياً ولذلك يتم أحيانا الاستعاضة عنها بقياس الكرياتنين (Ferguson and Waikar,2012)

٢- الكرياتنين

إن الكرياتنين ينتج من تحلل منتج الكرياتين (الأحماض الأمينية) في العضلات بطريقة غير إنزيمية إذ يؤدي الكبد دوراً مهماً في تكوين الكرياتنين عن طريق ميثيل حمض الغانيين الأميني (Amin et al.,2014) وهو عبارة عن حمض عضوي نيتروجيني يحدث عادة في الفقريات ويعد مصدر طاقة للعضلات ، يستمد الكرياتين من الأحماض الأمينية التالية : الجلايسين Glycine ، الآرجنين L-arginine ، المثيونين L-methionine على نحو أولي في الكبد والكلى ثم يتم نقله في الدم للاستفادة منه خلايا العضلات (Sapna et al.,2013)

ينتشر الكرياتينين عن طريق الماء الكلي للجسم ، ويتم التخلص منه من الدم من خلال النفرون بعد طرحه مع البول دون إعادة امتصاصه بواسطة خلايا الأنبوب البعيد (Methven and Shona,2012) ، إذ أن هناك ارتباطاً معنوياً بين مستوى الكرياتينين في البلازما وكتلة العضلات وبدوره يرتبط بشكل غير مباشر ب GFR ، لذا فإن أي فشل في معدل

الترشيح الكبيبي سيؤدي إلى زيادة مستوى الكرياتينين في البلازما (Perirea *et al.*,2005 ; Burtis *et al.*,2008)

٣- معدل الترشيح الكبيبي (GFR)

يقاس معدل الترشـــيح الكبيبي بإزالة أو ترشـــيح البول أو البلازما كمؤشـــر للترشـــيح المثالي (Stevens *et al.*,2006) ، ويتميز AKI و CRF بالهبوط المفاجئ في GFR والذي يتم تقديره عادة باستعمال الواسمات الخارجية أو الذاتية المنشأ وهي الطرق التي تستعمل علامات خارجية للوظيفة الكلوية مثل إزالة الأنيولين . وهناك قيود مهمة على الأســـاليب التي تســـتعمل علامات داخلية المنشأ ، مثل الكرياتينين أو اليوريا (Royakkers,2014)

يعد معدل الترشـــيح الكبيبي GFR مهماً في الكشـــف عن أمراض الكلى ، ومراقبة تحســـنها ، واتخاذ قرارات العلاج (Pavkov and Nelson.,2014) ، إذ تبلغ القيم الطبيعة حوالي ١٣٠ مل لكل دقيقة لكل ١,٧٣ متر مربع لدى الشـــباب و ١٢٠ مل لكل دقيقة لكل ١,٧٣ متر مربع للنساء الشابات (Stevens *et al.*,2006)

يعد GFR أفضل مؤشر شامل لوظائف الكلى في مجال الصحة (Levey *et al.*,2009) وهو مهم للكشـــف عن CKD وتنظيمـه ، وتحـديـد جرعـات الـدواء ، ومخـاطر التطـابق (Earley *et al.*,2012) ولايمكن قياس GFR بسـهولة في الممارسـة السـريرية ، بدلاً من ذلك يتم تقديره من خلال المعادلات باسـتعمال مسـتوى مصـل الكرياتينين والعمر والجنس والعرق وحجم الجســـم (Levey *et al.*,2009) ، وهذه المعادلات ، Cockcroft-Gault وتعديل التمثيل الغذائي لمرضـــى الكلى هي عملية مقارنة مع الطرق التقليدية لقياس معدل الترشـــيح الكبيبي GFR ، والتي تتطلب جمع البول في الوقت المناسب إذ تتطلب هذه المعادلات فقط مصل الكرياتينين وعدد قليل من المؤشـرات الأخرى المتاحة بسـهولة ، أي خطأ في القياس في مصـل الكرياتينين ســـوف يترجم إلى أخطاء في معدل الترشـــيح الكبيبي عندما يتم تحويل قيم مصـــل الكرياتينين إلى المســـتويات المقدرة من GFR باســـتخدام معادلة تقدير التمثيل الغذائي لمرضـــى الكلى أو غيرها من المعادلات ، وهذا لن يؤدي فقط إلى ســـوء التصـــنيف الوظيفي للكلية عند الأشـــخاص ، ولكن إلى أخطاء تقدير انتشـــار CKD عند أفراد المجتمع في الدراســـات الوبائية (Joffe *et al.*,2010)، وتؤدي المعادلات التي تعتمد على مستوى مصل الكرياتينين والعمر والجنس وغيرهما من المتغيرات إلى تحقيق نتائج أفضـل بكثير في توقع معدل الترشـيح الكبيبي

GFR من مستوى مصل الكرياتينين وحده (Coresh *et al*.,2002) وقد تكون تقديرات معدل الترشيح الكبيبي GFR المستندة إلى مصل الكرياتينين غير دقيقة في الأشخاص الأصحاء الذين يتناولون كميات كبيرة أو منخفضة من اللحوم ، وبناء العضلات وفي المرضى الذين يعانون من أمراض معقدة بسبب سوء التغذية (Stevens *et al*.,2006)

٤- اليوريا في الدم

تعد اليوريا أحد المكونات الأساسية للبول وهي تعد فائض النواتج النهائية لتهديم الأحماض الأمينية والبروتينات في الدم وتفرز في البول (Richet,1988) اكتشفت اليوريا لأول مرة بين عامي ١٧٩٧ و ١٨٠٨ وتعد من أهم المؤشرات الحيوية على كفاءة الكليتين في الحالات الطبيعية والمرضية (Tsai,2019) . وأيضا تعد من أهم المظاهر السريرية لحالات الفشل الكلوي والسمية الكلوية . اليوريميا Uremia ، وهي حالة سريرية مرتبطة بتدهور وظائف الكلية .

تتميز باختلالات السوائل والكهارل والهرمونات بالإضافة إلى الاضطرابات الأيضية . المعنى الحرفي للتبول في الدم هو "البول في الدم " وتتطور الحالة بشكل أكثر شيوعاً في حالة المرض الكلوي المزمن والمرحلة النهائية (الداء الكلوي بمراحله الأخيرة) ، ولكنها قد تحدث أيضاً نتيجة إصابة الكلى الحادة (Tsai,2019 ; Wang *et al*.,2018 ; Mair *et al* .,2018)

يمكن أن ينتج مرض الكلى عن بعض الحالات التي تتراوح من الاضطرابات الكلوية الأولية ، على سبيل المثال ، (اعتلال الكلية بالجلوبيولين المناعي Iga ، تصلب الكبيبات القطعي البؤري ، ومرضى الكلى المتعددة الكيسات) إلى الاضطرابات الجهازية التي يمكن أن تؤدي إلى تلف كلوي . يمكن أن تشمل الاضطرابات الجهازية داء السكري ، الذئبة الحمامية ، المايلوما المتعددة ، حالة نقص الصفيحات الخثارية ، أو متلازمة انحلال الدم اليوريمي (Tsai,2019)

إن السبب الرئيسي لمرض الداء الكلوي بمراحله الأخيرة في الولايات المتحدة هو مرض السكري ، وبعض الحالات المرضية مثل :ارتفاع ضغط الدم والتهاب كبيبات الكلى والمرض الخلالي والتهاب المثانة والأورام (Martins and Magrico,2018 ;Puentes *et al*.,2018) قد تنجم اليوريا أيضاً عن إصابة الكلى الحادة إذا كانت الإصابة تتضمن زيادة مفاجئة في اليوريا أو الكرياتينين . عندما لاتعمل الكلية على نحو صحيح ، يمكن أن يحدث خلل في التوازن الحمضي القاعدي ، وتنظيم السوائل والكهارل ، وإنتاج الهرمونات وإفرازها ،

والتخلص من الفضـــلات إجمالاً . يمكن أن تؤدي هذه التشـــوهات إلى اضـــطرابات في التمثيل الغذائي ، حالات فقر الدم ، قصـــور الغدة الدرقية ، ارتفاع ضـــغط الدم ، حماض الدم ، فرط بوتاسيوم الدم ، سوء التغذية (Perna *et al.*,2017)

يحدث فقر الدم المرتبط بأمراض الكلى عادة نتيجة لانخفاض إنتاج الأريثروبويتين من قبل الكلى المتضـررة (Gedney and Kalautar,2018) . يرتبط هذا بمعدل الترشـيح الكبيبي (GFR) أقل من ٥٠ مل / دقيقة (مالم يكن المريض مصـاباً بداء السكري ، فقد يعاني من فقر الدم عند معدل الترشـــيح الكبيبي أقل من ٦٠ مل / دقيقة) أو عندما يكون الكرياتينين في الدم أكبر من ٢ مغ /مل (Bentata *et al.*,2018 ; Paghavan,2018)

يعتبر التعب النـاتج عن فقر الدم أحد المكونـات الرئيســـيـة لمتلازمـة اليوريميـا . قد يبلغ عدد المرضـى الذين لديهم تاريخ مرضـي من مرض السكري عن تحسن في التحكم في نسبة السكر في الدم ولكنهم أكثر عرضة للإصابات بنوبات سكر الدم مع تدهور في وظائف الكلى .قد يتطور ارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين وتضيق الصمامات والقصور وفشل القلب المزمن والذبحة الصـدرية نتيجة لتراكم السـموم بالبول والوصـول للمراحل الأخيرة من الفشـل الكلوي وأيضـاً قد يحدث نزيف في الجهاز الهضمي (Massy and Lideuf,2017)

٥- حمض اليوريك

حمض اليوريك هو المنتج النهائي لانشـطار البيورين المحفز بواسـطة أوكسـيداز الزانثين (XO) في عملية استقلاب البيورين ، يتم إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية بما في ذلك الأوكسيد الفائق ، بالتزامن مع إنتاج حمض اليوريك ، بالتزامن مع إنتاج حمض اليوريك . أنيون الفائق المتولد بشـــكل مفرط (O_2O) المصـــاحب لزيادة إنتاج حمض اليوريك يتفاعل مباشـــرة مع أوكســـيد النتريك (NO) ، مما يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي لأوكسـيد النتروجين (Maruhash *et al.*,2018)

في الوقت الحاضـــر تعد الزيادة المفرطة لحمض اليوريك عاملاً خطراً لأمراض القلب والأوعية الدموية أثبت الدراسات التجريبية ارتفاع مستويات حمض اليوريك في الدم (SUA) مع ضعف بطانة الأوعية الدموية (ED) ، والالتهاب وحالة تجلط الدم ، الغرض من هذه الدراســـات هو تلخيص الدليل الحالي الذي يؤكد الدور المحتمل لحمض البوليك كمؤشـــر حيوي لحالة تخثر الدم (Li *et al.*,2019) لقد أثبت العديد من التجارب السـريرية مسـتويات حمض اليوريك بكل من

الحالات الحادثة والمتكررة من الجلطات الدموية الوريدية (VTE) بغض النظر عن عوامل الخطر المربكة الأخرى (Saito *et al.*,2020)

علاوة على ذلك ، قد تكون زيادة مستويات حمض اليوريك (SUA) مؤشر مهماً على زيادة مخاطر الانسداد الرئوي (PE) ويزداد أيضاً عند المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد (MI) حيث ارتبط معدل زيادة حمض يوريك الدم بزيادة معدل الوفيات . وقد تم تطوير فكرة أن فرط حمض يوريك الدم قد يكون قادراً على العمل كبديل للويحات التاجية غير المستقرة . أخيراً ارتبطت زيادة (SUA) بزيادة خطورة حدوث الانصمام الخثاري في أمراض جهازية مختلفة (Lin *et al.*,2019)

في المقابل ، يتم إنتاج جذور الأوكسجين الحرة داخل الخلايا أثناء تحلل حمض اليوريك ويتم تعزيز الأوكسيد الفائق من خلال التفاعل مع فوسفات الأدينين ثنائي النوكليوتيد نيكوتيناميد أوكسيداز(Saito *et al.*,2020)

أشارت الدراسات السابقة أن الإجهاد التأكسدي المصحوب بتوليد الجذور الحرة (ROS). يمكن ملاحظته في الخلايا المعرضة لحمض البوليك (Yu and Cheng.,2020) . كما أن التركيز العالي من حمض اليوريك يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي ويعيق عمل خلايا عضلة القلب (Yautake *et al.*,2017 ; Lanaspa *et al.*,2012)

الإجهاد التأكسدي

الإجهاد التأكســـد هو حدوث خلل في التوازن بين مضـــادات الأكســـدة الدفاعية وإنتاج الأنواع الأوكسجينية النشطة (ROS) التي تعرف أيضاً بالجذور الحرة (Favier ,2003)

هذه الأنواع الأوكســـجينية طبيعياً في الخلية فهي تعمل كوســـيط في تفاعلات الدفاع الخلوي المضاد للأكسدة والالتهاب ، إذ تتدخل في آليات البلعمة والموت المبرمج للخلايا وإزالة السمية . يؤدي الإنتاج المفرط لها إلى تلف الجزيئات الخلوية (الدهون ، البروتينات ، الأحماض النووية ، الكربوهيدرت) مما يسبب حدوث العديد من الأمراض مثل الالتهاب ، داء السكري ، تصلب الشرايين ، الشلل (Favier,2003 & Uttara *et al*.,2009)

أنواع الجذور الحرة

تشمل الجذور الحرة الأوكسجينية ROS والجذور الحرة النتروجينية RNS جذوراً مثل جذر فوق الأكسيد (O_2^-) والهيدروكسيل (OH^-) والبيروكسيل (RO_2) والهيدروبيروكسيل (HO_2) وأوكســـيد النتروجين (NO) وأيضـــاً تتضـــمن جزيئات غير جذرية مثل : hydrogen peroxide (H_2O_2) و hypochlorous acid (HOCL) والأوزن (O_3) و Nitrous acid (HNO_2) (Sisein,2014)

مضادات الأكسدة

الإنتاج المستمر للجذور الحرة في الجسم بسبب المواد السامة أو غيرها من المواد الكيميائية والمضـــادات الحيوية يؤدي إلى توليد أنظمة مضـــادة لها تعمل على تثبيطها وإزالتها أو إزالة نواتجها) الضـارة في الجسـم والتي تسـمى بأنظمة الدفاع المضـادة للأكسـدة Antioxidant system defense. تعمل على تثبيط الجذور الحرة وعمليات الأكسـدة في الجسـم او التقليل منها لذا فهي تعتبر خطاً دفاعياً ضـــد النشـــاط التخريبي للجذور الحرة . فهي قادرة على منح أو وهب إلكترون وتحويل هذه الجذور النشـــطة إلى مركبات غير مســـتقرة لا يمكنها التفاعل مع الجزيئات الخلوية (Godman *et al*.,2011 ; Halliwell and Gutteridge,2007)

يوجد نوعان من مضـــادات الأكســـدة هما : مضـــادات الأكســـدة الإنزيمية (Enzymatic antioxidant) ومضادات أكسدة غير إنزيمية (Non-enzymatic antioxidant) ،

تشـمل الإنزيمية منها : أنزيم الكاتلاز (Catalases) (CAT) وسـوبر أوكسـيد ديسـميوتيز (Super oxidase dismutase) (SOD) والجلوتـاثيون (Glatathion reductase) (Ratnam,2006)

أما مضـــادات الأكســـدة غير إنزيمية توجد في الغذاء وتشـــمل العديد من الفيتامينات والمعادن والمشـــتقات الفينولية النباتية ، أو يصـــنعها الجســـم مثل الألبومين والجلوتاثيون والبليروبين (Sisein,2014 & Jee *et al*.,2006)

4-النباتات الطبية

النباتات الطبية من أهم وأقدم النباتات التي عرفها الإنسـان واسـتخدمها لأجل الغذاء والدواء على مر العصور وصولاً لعصرنا الحديث التي اتضحت فيه الأهمية الكبيرة لهذه النباتات من الناحية الطبية والاقتصـــادية ، وتعد النباتات الطبية من مصـــادر الصـــحة الأســـاســـية للإنســـان (Elgabaly,2007) . قدرت منظمة الصـــحة العالمية أن حوالي ٨٠٪ من الســـكان في معظم دول العـالم يعتمـد على هـذه النبـاتـات لتوفير احتيـاجـاتهـا من الرعـايـة الطبيـة الأســـاســـيـة (WHO,1998) وعلى الرغم من توافر الطب الحديث فقد كان طب التداوي بالأعشـــاب هو الأكثر انتشـــاراً (Elgabaly,2007) إذ إن العديد من الثقافات التقليدية تؤكد على الأهمية العلاجية والوقائية التي توفرها الوصفات الطبية النباتية ومنافعها الأخرى ، فهي منخفضة التكلفة ، ومن الســهل الحصــول عليها (Sharma,2006) . تعد النباتات الطبية مخزوناً طبيعياً لعددٍ كبيرٍ جداً من المركبات الكيميائية الفعالة طبياً ، والتي تعكس الإمكانيات والقدرات العلاجية الكبيرة لهذه النباتات ، وهي غنية بالفيتامينات والمعادن (جواد ، 2001)

في الوقت الحاضـر يهتم العديد من سـكان العالم بالعلاج البديل الذي يتضـمن الكثير من النباتات المعروفة على نطاق واسـع ، إذ أدرجت منظمة الصـحة العالمية تقريباً بحدود 21 ألف نوع من النباتات تســـتخدم في الأغراض الطبية حول العالم (Abdulahad *et al*.,2010) . فقد تم استعمالها لعلاج العديد من الأمراض والسرطانات التي تكون ناتجة عن العديد من الأسباب التي من أهمها التعرض للمواد الكيميائية ولاسيما المواد المسرطنة منها والتي لا يظهر أثرها إلا بعد وقت طويل من التعرض لها. فهي من أخطر المواد التي يتعرض لها الإنســـان والحيوان، وذلك لأنها تقوم بإحداث تغيير في تركيب سلسلة من الأحماض النووية المكونة للجينات وبالتالي يؤدي إلى تلف الخلايا وتدميرها وحدوث الأمراض (سلهب وآخرون ، 1990)

4-1 الحبة السوداء (حبة البركة) Nigella Sative

التصنيف العلمي للحبة السوداء (الكمون الأسود)

الاسم العلمي : Nigella sative

المملكة النباتية : Vegetarian

العائلة الحوذانية : Ranunculacea

الجنس : Nigella

تعد الحبة السوداء ، أو مايعرف بحبة البركة أو الكمون الأسود ، أحد أكثر أنواع النباتات شيوعاً وأكثرها انتشاراً واستعمالاً على المستويين العلمي والشعبي ؛ فقد أولى الأطباء اهتماماً بهذه النبتة منذ القديم ، واستعملوها بوصفها أحد المواد الطبية التي توصف لعلاج الكثير من الأمراض والاعتلالات ، ومع تطور وسائل البحث العلمي تطورت المعرفة حول هذه الحبة نظراً لتراكم الخبرات وتناقلها حولها منذ زمن بعيد من العصر الفرعوني مروراً بالعصور الوسطى ، وانتهاءً بالوقت الحاضر ماتزال هذه الحبة تحظى باهتمام الأطباء والباحثين في المجالات الصحية والتغذوية . تنمو وتتكاثر نبتة الحبة السوداء على نحو ذاتي ، وتكون كأس ثمرية تضم حبوباً بيضاء مثلثة الشكل وعندما تنضج الثمرة تنفلق مبرزة الحبوب البيضاء ، إذ تتعرض بذورها للهواء وضوء الشمس فتتحول إلى اللون الأسود مكونة بذور الحبة السوداء (فارس معز ، ١٩٩٨)

لقد أطلق على هذه الحبة السوداء أسماء متعددة في المناطق الجغرافية المختلفة من العالم ، والاسم المشترك المتعارف عليه لدى العرب هو حبة البركة أو الحبة السوداء ، أما الرومان ؛ فقد أطلقوا عليها اسم الكزبرة الرومانية ، وفي السودان الكمون الأسود ، وفي اليمن القحطة ، وفي الهند الكولونجي ، وقد أطلق الإنكليز عليها تسمية : زهرة جوزة الطيب أو الكراويا السوداء ، وقد يكون لها أسماء أخرى في مناطق مختلفة من العالم (Daniel and Maria.,2000)

4 -2 الوصف النباتي للحبة السوداء

تعد الحبة السوداء من النباتات العشبية الموسمية ، تزرع في مصر والهند ،وتنمو في بلدان البحر الأبيض المتوسط وشمال أفريقيا وآسيا ، واستنباتها سهل للغاية ، والطقس الملائم لزراعتها وجود الشمس الكاملة إلى المظللة جزيئاً .وتتميز نبتة الحبة السوداء بأن لها أوراقاً

خيطية طولها (٢٠ – ٣٠) سم مقسمة بشكل رفيع ، والأزهار حساسة ، تتلون باللون الأزرق الشاحب و الأبيض ، وتملك كل زهرة من هذه الأزهار من (٥ – ١٠) تويجات .

الثمرة عبارة عن كبسولة كبيرة منتفخة ، وتتكون من (٣ – ٧) تويجات صغيرة ، كل واحدة تحتوي عدداً من البذور الشكل رقم (١٠) يوضح صورة لثمرة الحبة السوداء . أما الشكل رقم (١١) يوضح كبسولة الثمرة الدمشقية غير الناضجة ، وفي حين يظهر الشكل رقم (١٢) كبسولة الثمرة الناضجة الدمشقية ، ويلاحظ أن بذور الحبة السوداء بشكل موشوري ، أو مثلثة الشكل ، وذات لون أسود (Leila et al.,2023) كما هو موضح في الشكل (١٣) .

الشكل (١٠) ثمرة نبات حبة البركة (Leila et al.,2023)

الشكل (١١) كبسولة الثمرة الدمشقية غير الناضجة (Leila et al.,2023)

الشكل (١٢) كبسولة الثمرة الناضجة الدمشقية (Leila et al.,2023)

الشكل (١٣) بذور حبة البركة ذات شكل موشوري أومثلثية الشكل ولونها أسود(Leila et al.,2023)

3- 4 التركيب الكيميائي للحبة السوداء

تتبع الفوائد الطبية والصحية للحبة السوداء من تركيبها الكيميائي الذي يمتاز بالتنوع والتركيز للعديد من العناصر الغذائية الأساسية ، فضلاً عن المركبات المميزة لهذه الحبة ؛فقد أظهرت التحاليل الكيميائية للحبة السوداء احتوائها على كمية كبيرة من المواد الفعالة ؛ فهي تحتوي على الزيت الثابت الذي يحتوي على أحماض دهنية غير مشبعة ، وبعض الأحماض الدهنية المشبعة (حمض الليونيك ٦,٥٥٪ ، حمض أوليك ٤,٣٣٪ ، حمض بالميتك ٥,١٢٪) (Muhammed Ali *et al.*,2003)

الزيت الطيار : يعد من أهم مكونات الحبة السوداء ، وهو الذي تعزى إليه معظم الفوائد الطبية لأنه يحتوي على مركبات نشطة وفعالة ، وهو عبارة عن مادة سائلة متطايرة تشكل نسبة ١,٥٪ تقريباً من كتلة ثمرة الحبة السوداء ، وله رائحة عطرية ، وهو ذو لون أصفر باهت ، وأهم مكوناته مادة الثايموكينون ذات التأثير المضاد للبكتريا والفطور مثل : الإشريكية القولونية ، الزائفة الزنجارية ، فطور الرشاشيات ، يحتوي الزيت الطيار أيضاً على مواد أخرى منها : الثيمين ١٤,٨٪ ، الليمونين ٤,٣٪ ، التربينين ٠,٥٪ (Nagi *et al.*,2008 ; Muhammed Ali *et al.*,2003)

كما تحتوي الحبة السوداء أيضاً على المواد الآتية : بروتينات ٢٠٪ ، وكربوهيدرات ٣٠٪ ، ومواد صابونية ٠,٤ – ٢,٥٪ ، وليبيدات ٣٤,٥٪ ، وألياف خام ٨,٢٨٪ ، كما تضم الحبة السوداء مكونات أخرى بنسب متفاوتة غير محددة مثل : المواد القلوية ، المواد المضادة للأكسدة ، الكوليسترول ، هرمونات مقوية ، أنزيمات هاضمة للمواد الغذائية مثل : الليباز (Arice *et al.*,2005)

عموماً فيما يخص التركيب الكيميائي للحبة السوداء نلاحظ وجود تباينات ظاهرة في نوعية المواد التي تدخل في تركيب هذه الحبة ونسب وجودها فيها ؛ فقد أشار الباحث (Bahman et al.,2003) إلى أن الحبة السوداء تتكون من المواد الآتية المدونة في الجدول ، والذي يبين نسبة المواد الموجودة في الزيت الثابت للحبة السوداء .

الحموض الدهنية	النسبة المئوية
حمض اللوريك	٠,٦
حمض الميريستيك	٠,٥
حمض البالميتيك	١٢,٥
حمض السيتريك	٣,٤
حمض أوليك	٢٣,٤
حمض اللينوليك	٥٥,٦
حمض اللينولينيك	٠,٤
حمض إيكوسيدينيك	٣,١
مجموع الحموض الدهنية	٩٩,٥

الجدول (١) يبين مكونات الزيت الثابت ، والحموض الذهنية الموجودة في الحبة السوداء(Bahman et al.,2003)

وقد أشـــار (العاني.، ١٩٩٨) إلى أن بذور الحبة الســـوداء تحتوي على عناصـــر معدنية: كالكالســـيوم، الحديد، المغنيزيوم، النحاس، الزنك، البوتاســـيوم وإن البذور خالية من العناصـــر السامة كالكادميوم والرصـاص والزرنيخ. إن البروتين في بذور الحبة السوداء يحتوي على ١٧ حمضـــاً أمينياً من ضـــمنها الأحماض الأســـاســـية Essential Amino – Acids (EL-Fahem and Sawsan 1994)

تعود أهمية نبات الحبة الســـوداء Nigella Sativa الطبية إلى احتواء البذور على الكثير من المركبات الفعالة علاجياً مثل الفينولات الموجودة في الزيت الطيار ومنها : (الثيمول Thymol - الثيموكيونينThymoquinone – الثيموهيدروكيونينThymohydroquinone)

والقلويدات مثل : (النيجللون Nigellone - النيجلدين Nigellidine - النيجلسين Nigellicine) كذلك احتوائها على غليكوزيدات وتانينيات وأحماض أمينية وفيتامينات ومعادن ومضادات أكسدة فضلاً عن احتواء البذور على البروتين بنسبة ٢٠٪ والدهون إذا تبلغ نسبة الأحماض الدهنية المشبعة ١٦,٩ % والأحماض الدهنية غير المشبعة ٨٣,١ % (AL-Jassir .,1992)

كما بين الباحث (Anwar *et al*.,2004) أن الحبة السوداء تحتوي على ٩٪ من وزنها على الفيتامينات والمعادن ومنها : (نياسين ، حمض الفوليك ، فيتامين C ، ثيامين ، سلينيوم ، ريبوفلافين ، بوتاسيوم ، صوديوم ، حديد ، كالسيوم ، نحاس ، فوسفور) .

4 – 4 التأثيرات الطبية للحبة السوداء

هناك العديد من الدراسات التي أثبتت فعالية الحبة السوداء الطبية ، فكان لها خواصاً مسكنة ومضادة للالتهاب ، فعالة في معالجة الملاريا ، الربو ، أمراض الحساسية عند الفئران (Claudia *et al*.,2007 ; Mohammad,2009) ، كما أثبتت دراسة قام بها (Pannu *et al*.,2019) أن للثيموكينون دور في تثبيط أنزيمات Cyclooxgenase - Lipoxygenase (COX \ LOX) يعد هذان الإنزيمان من الإنزيمات المهمة في الجسم التي تشارك في العملية الالتهابية داخل الجسم إذ يعملان على تحويل حمض الأرشيدونيك إلى مركبات تؤثر على الالتهاب ، الألم ، تقلص الأوعية الدموية ، إذ يعمل Cyclooxygenase (COX) على إنتاج البروستاغلاندين المسبب للألم والحمى والالتهاب ، الثرمبوكسان المساهم في عملية تجلط الدم ، بينما Lipoxygenase (LOX) يعمل على تحويل حمض الأرشيدونيك إلى الليكوترينات وبالتالي تثبيط تخليق الوسائط الالتهابية التي تتضمن البروستاغلاندين والثرمبوكسان والليكوترينات وبالتالي تخفيف الأعراض الالتهابية ، إضافة لدور الثيموكينون الوقائي من خلال تثبيطه للسيتوكينات الضارة والمنشطة للعملية الالتهابية ورفع من مستوى مستقبلات السيتوكينات (IFN-g , IL-6 , TNF-a) التي لها القدرة على مقاومة الالتهاب الناتج عن المرض ، كما أن لها دوراً في زيادة إنتاج أوكسيد النتريك من كريات الدم البيضاء الذي يعمل كمضاد أكسدة ومنظم للعمليات الالتهابية .

كما أثبت الباحثان (AL-jishi SA and Abuo Hozaifa,2003) تأثير الحبة السوداء المضاد للبكتيريا إذ تحتوي الحبة السوداء مكونات فعالة لها التأثير الفعال للصادات للحيوية ، إذ توقف

نمو الجراثيم ، ولاتسمح بالنمو في وسط غذائي يحتوي على الحبة السوداء ، حيث كشفت الدراسات الحديثة أن لزيت الحبة السوداء نفس تأثير البنسلين على البكتيريا والفطريات ، كما لأن لزيت الحبة السوداء تأثيراً فعالاً على جراثيم الكوليرا بفعالية تفوق تأثير الستربتومايسين ، كما أنه ينشط ويزيد من فعالية المضادات الحيوية وله دور في تثبيط نمو بعض الفطريات مثل : الكنديديا .

كما وجد (El Sayed *et al.*,1997) أن زيت الحبة السوداء يمنع إنتاج الأفلاتوكسين من فطور الرشاشيات .

أثبت الدراسات أهميتها الدوائية وخصائصها الطبية فقد وجد أن لمستخلص الحبة السوداء الكحولي فعلاً تآزرياً مع المضادات الحيوية Streptomycin, gentamicin , erythromycin (مجيد ،١٩٨٨)

كما أثبتت بعض الدراسات التأثير المحفز للحبة السوداء على الجهاز المناعي ؛ مما يفسر معنى " شفاء من كل داء إلا السام " حيث تشير الدراسات والأبحاث العلمية أن للحبة السوداء أثر منشط لوظائف الجهاز المناعي وهذا الأثر المنشط ظهر في تحسين فاعلية الخلايا القاتلة الطبيعية لذلك لها أهمية كبيرة في الوقاية من الإصابة بالسرطان وفيروس الكبد المرتبط بنقص المناعة . عند دراسة تأثير الحبة السوداء على مناعة الأسماك أظهرت بذور الحبة السوداء تأثيراً إيجابياً من خلال تنشيط الجهاز المناعي وزيادة مقاومتها للأمراض بالإضافة إلى زيادة نسبة الهيموغلوبين وزيادة عدد الكريات البيضاء والحمراء ، كما أوضحت الدراسات البيوكيميائية على محتوى المصل زيادة في الألبومين والغلوبيولين (Morsi,2000)

أثبت الباحثون (Zaoui *et al.*,2002) أن للحبة السوداء تأثيراً خافظاً لضغط الدم من خلال تأثيره في ازدياد الادرار البولي ، إذ أن مادة النيجلون الموجودة في زيت الحبة السوداء له دور كبير في علاج ارتفاع ضغط الدم من خلال تأثيره الموسع للأوعية الدموية .

كما وجد الباحثون (Mahmood *et al.*,2003) أن زيت الحبة السوداء يساعد على سيولة الدم وتأخير تكون الجلطة الدموية حيث أنه يقلل من عدد الصفائح الدموية وقدرتها على التجمع والالتصاق ، وتطاول عابر في زمن البروثرومبين ، كما أن مسحوق الحبة السوداء يزيد من سيولة الدم لاحتوائه على مادتين من الكومارينات وهي مجموعة دوائية من أصل نباتي تمنع فيتامين K من تكوين عناصر التجلط في الكبد .

كما أشارت العديد من الدراسات العلمية إلى أهميته في الشفاء من الأمراض المختلفة مثل علاج التقرحات المعدية (EL-*Dakhakhy et al.,2000*) . فضلاً عن الدور التثبيطي ضد الخلايا السرطانية (Nagham.,2003) .

وجد (شنشل، ٢٠٠٤) أن للحبة السوداء دوراً وقائياً اتجاه التأثيرات الضارة في الفئران المعرضة للإشعاع ولفترات مختلفة. كما أن للحبة السوداء دوراً وقائياً ضد السمية الكلوية عند الفئران المعالجة بالسيسبلاتين (Hosseinian *et al.,2016*) . وجد (Kalus *U et al.*,2003) أن الثيموكيونين الموجود في مستخلص الحبة السوداء عند دراسة تأثيره على الاعتلال الكلوي عند الفئران الذي أحدث بواسطة عقار Doxorubicin قد أدى إلى تثبيط طرح البروتين والألبومين في البول، وأن الثيموكيونين له فعلاً مضاداً للأكسدة يثبط التأثيرات السلبية التي تحدث في الكلية وهذا ما يؤكد أن الثيموكيونين له دور وقائي في حماية الكلية من الاعتلال الكلوي. كما قام الباحثون بإجراء دراسة لمعرفة تأثيرات الحبة السوداء الوقائية كمضاد للأكسدة عند الفئران التي أعطيت رابع كلوريد الكربون وأجريت الدراسة على ٦٠ فأراً وأعطي عدد من الفئران مستخلص الحبة السوداء الزيتي بجرعة ٠,٤ مل /كغ من وزن الجسم عبر البريتوان واستمرت الدراسة لمدة ٤٥ يوماً ووجد أن زيت الحبة السوداء ينقص من معدل تأكسد الدهون Lipid peroxidation كما زاد النشاط المضاد للأكسدة، كما هو معروف فإن مضادات الأكسدة تساعد في وقاية الجسم من تأثير الجذور الحرة التي تساهم في إحداث تخريب العديد من الأنسجة (Kanter M *et al.*,2003)

أظهرت الدراسات التي أجريت على عدد من الفئران لدراسة التأثير الوقائي لمستخلص الحبة السوداء ضد السمية الكلوية التي يسببها نتريت الصوديوم حيث تم اختيار (٧٠) فأراً وتقسيم الفئران إلى سبع مجموعات ولمدة ١٢ أسبوع : حيث تلقت المجموعة الأولى ماء مقطر ، المجموعة الثانية أعطيت نتريت الصوديوم عن طريق الفم وبجرعة ٨٠ ملغ / كغ من وزن الجسم ، والمجموعة الثالثة أعطيت المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء وبجرعة ٥ ملغ / كغ من وزن الجسم ، والمجموعة الرابعة أعطيت المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء وبجرعة ١٠ ملغ /كغ من وزن الجسم ، والمجموعة الخامسة أعطيت نتريت الصوديوم عن طريق الفم بجرعة ٨٠ مغ /كغ من وزن الجسم بالتزامن مع إعطاء المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء عن طريق البريتوان بجرعة ٢,٥ مل / كغ من وزن الجسم ، والمجموعة السادسة أعطيت نتريت الصوديوم عن طريق الفم بجرعة ٨٠ مغ/ كغ من وزن الجسم تزامناً مع إعطاء المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء عن طريق البريتوان بجرعة ٥ مغ /كغ من وزن

الجسم ، والمجموعة السابعة أعطيت نتريت الصوديوم عن طريق الفم بجرعة ٨٠ مغ /كغ من وزن الجسم تزامناً مع إعطاء المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء عن طريق البريتوان بجرعة ١٠ مغ / كغ من وزن الجسم ، فأدى إعطاء نتريت الصوديوم عن طريق الفم إلى تلف كلوي كبير في الفئران لكن العلاج بجرعات مختلفة من المستخلص الزيتي لبذور الحبة السوداء أدى إلى حماية الكلية من الآثار السامة الناتجة عن نتريت الصوديوم مثل نقص التروية الدموية ، وأدى المستخلص إلى انخفاض تركيز اليوريا والكرياتينين في الدم بعد إعطائه ومنع التغيرات التنكسية في الكلى كما منع انخفاض مستوى الغليكوجين الناتج عن نتريت الصوديوم (*Mohammed et al.,2016*)

أظهرت الدراسة التي قام بها الباحثون (*Kazeem etal.,2020*) لدراسة التأثير الوقائي لمستخلص الحبة السوداء الإيثانولي كمضاد للأكسدة ضد السمية الكلوية والكبدية التي يسببها كلوريد النيكل باختيار ١٦ حيوان من إناث الفئران حيث قسمت إلى / ٤ / فئران في كل مجموعة ولمدة / ٣٥ / يوماً، إذ أعطيت المجموعة الأولى محلول فيزيولوجي ، وأعطيت المجموعة الثانية كلوريد النيكل عن طريق الفم ٥٠ ملغ / كغ من وزن الجسم ، وأعطيت المجموعة الثالثة المستخلص الإيثانولي للحبة السوداء بجرعة / ٢ / مغ / كغ من وزن الجسم عن طريق الفم ، وأعطيت المجموعة الرابعة كلوريد النيكل عن طريق الفم بجرعة / ٥٠ / ملغ /كغ من وزن الجسم تزامناً مع إعطاء المستخلص الإيثانولي عن طريق البريتوان . حيث زاد كلوريد النيكل بشكل معنوي ($P<0.05$) الكرياتينين ، اليوريا ، شوارد الصوديوم والكلور ولوحظ ارتفاع في ALT , AST بينما أدى استخدام المستخلص دوراً مضاداً للأكسدة في الكلى والكبد إذ يحتوي على مضادات الأكسدة بما في ذلك حمض الغاليك والكيرسيتين والتي قد تكون مسؤولة عن تحسين صحة الكبد والكلى في الفئران المعرضة لكلوريد النيكل .

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

CHAPTER THREE

MATERIALS & METHOD

المواد وطرائق العمل

3 – 1 تحضير الحظيرة

تم تطهير الحظيرة بمحلول الفورمالين بمعدل 3 ليتر / 150 ليتراً من الماء قبل البدء بوضع أرانب التجربة فيها ، وتم تطبيق إجراءات الأمن الصحي ، وذلك بوضع المطهر الخاص (محلول يود 1 / 1000 مل ماء) على مدخل الحظيرة والتنظيف والتطهير اليومي .

3 – 2 حيوانات التجربة ومجموعات الدراسة

تم استخدام (35) أرنب بعمر أكثر من (5) أشهر ، وبوزن يتراوح مابين (1000 – 1300) غ ، وتم الحصول عليهم من الأسواق المحلية ، وضعت الأرانب في حظيرة وحدة أبحاث الطب البيطري المزودة بمعالف ومشارب خاصة لتوفير العلف والماء بشكل حر ، وبدرجة حرارة (20) درجة مئوية ، كما تمت تغذية الأرانب بعلف دواجن محبب يحتوي على (3100) كيلو كالوري وبروتين خام بنسبة (21 %) والتي تحتوي المكونات الأتية (كسبة فول الصويا ، وذرة وزيت فول الصويا ، وفوسفات ثنائي الكالسيوم فضلاً عن الفيتامينات وبعض الأملاح) ، وقد تركت الأرانب لمدة أسبوع من أجل التأقلم مع ظروف التربية ولاستبعاد المرض منها ، وقسمت بعد ذلك إلى خمس مجموعات تحتوي كل مجموعة على (7) أرانب على الشكل الآتي :

١) **المجموعة الأولى:** الشاهد السلبي تم حقنها بمحلول فيزيولوجي طيلة فترة التجربة

٢) **المجموعة الثانية:** الشاهد الإيجابي تم حقنها بالبريتوان بالمركب الدوائي الجنتامايسين بجرعة ٨٠ ملغ / كغ من وزن الجسم يومياً ولمدة ٧ أيام متتالية (*Aldahmash et al.,2016*)

٣) **المجموعة الثالثة:** تم حقنها في البريتوان بالمركب الدوائي الجنتامايسين بجرعة ٨٠ ملغ / كغ من وزن الجسم يومياً ولمدة ٧ أيام وتجريعها مستخلص الحبة السوداء الكحولي بجرعة ٢٠٠ ملغ /كغ من وزن الجسم بوقت متزامن لمدة ٧ أيام متتالية (Yaman and Balikci.,2010)

٤) **المجموعة الرابعة:** تم حقنها في البريتوان بالمركب الدوائي الجنتامايسين بجرعة ٨٠ ملغ / كغ من وزن الجسم يومياً ولمدة ٧ أيام وتجريعها مستخلص الحبة السوداء الكحولي بجرعة ٤٠٠ ملغ / كغ من وزن الجسم بوقت متزامن لمدة ٧ أيام متتالية (Yaman and Balikci.,2010)

٥) **المجموعة الخامســة :** تم حقنها في البريتوان بالمركب الدوائي الجنتامايســين بجرعة ٨٠ ملغ / كغ من وزن الجسم يوميا ولمدة ٧ أيام وتجريعها زيت الحبة السوداء عن طريق الفم وبجرعة ١ مل / كغ من وزن الجســـم بوقت متزامن لمدة ٧ أيام متتالية (Ali *et al.*,2000)

الشكل (١)

الشكل (٢)

الشكل (٣)

الشكل (٤)

الشكل (٥)

3 – 3 تحضير المستخلص الكحولي

تم تحضير المستخلص الكحولي لبذور الحبة السوداء وفقاً لطريقة (Hemdez *et al.*,1994) حيث تم تسحق بذور الحبة السوداء بواسطة المطحنة الكهربائية ثم أضيفت (٢٥٠ غ) من المسحوق إلى ١٠٠٠ مل من المذيب المكون من (٧٠٪ كحول إيتلي + ٣٠٪ ماء مقطر) وبعدها يحرك المزيج بواسطة الهزاز المغناطيسي لمدة ساعة وترك المزيج بعدها لمدة ٢٤ ساعة بدرجة حرارة المخبر ، رشح المزيج باستخدام عدة طبقات من الشاش الطبي للتخلص من الشوائب ، وزع الراشح بعدها في أنابيب بلاستيكية ، ويعرض للطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة (١٠) دقائق ، همل الراسب وأخذ الراشح ووضع على المبخر الدوار للتخلص من الكحول ثم يجفف الناتج في الفرن الكهربائي بدرجة الحرارة (٤٠) لمدة خمسة أيام للحصول على مستخلص جاف ثم يحفظ في الثلاجة لحين الاستخدام .

الشكل (٦)

الشكل (٧)

الشكل (٨)

الشكل (٩)

الشكل (١٠)

الشكل (١١)

الشكل (١٢)

3 – 4 طريقة إحداث السمية الكلوية

تم إحداث التسمم الكلوي عند الأرانب تجريبياً بوساطة المضاد الحيوي الجنتامايسين ، حيث يتم إعطاء الجنتامايسين بجرعة ٨٠ ملغ لكل كغ من وزن الجسم ، ولمدة ٧ أيام متتالية عن طريق البريتوان .

3 – 5 جمع وحفظ العينات الدموية

تم سحب الدم من الأرانب من القلب مباشرة Cardiac puncture بعد انتهاءفترة التجربة التي استمرت لمدة (7) أيام باستخدام محاقن الأنسولين بعد أن تم تخديرها باستخدام الكلورفورم ، وضع الدم المسحوب في أنابيب بلاستيكية جافة (خالية من مانع التخثر)،حيث كانت كمية الدم المسحوبة تتراوح بين (3 – 5)مل .ثم وضعت الأنابيب بشكل مائل وبدرجة حرارة الغرفة من أجل فصل المصل ثم ثفلت العينة بواسطة جهاز الطرد المركزي (المثفلة) بسرعة ٤٠٠٠ دورة / دقيقة لمدة ١٠ دقائق للحصول على مصل رائق، ثم وضع في أنابيب معقمة ونظيفة (ابندروف) بواسطة Micropipette وحفظ في الثلاجة بدرجة – ٢٠ C لحين إجراء الاختبارات البيوكيميائية التي تتضمن قياس تركيز اليوريا، تركيز الكرياتينين، حمض اليوريك.

بعد عملية سحب الدم تم فتح التجويف البطني للأرانب واستئصال الكلى لمشاهدة التغيرات المورفولوجية (الشكلية) التي طرأت عليها بعد انتهاء التجربة .

الشكل (١٣)

الشكل (١٤)

3 – 6 تقدير المؤشرات البيوكيميائية

١- قياس تركيز اليوريا

تم تقدير مستوى اليوريا في مصل الدم عن طريق التفاعل الذي يحصل ويكون معقد لوني ومن ثم قياس الطول الموجي الخاص به وذلك باستخدام عنيدة تحليل (Kit) المنتجة من قبل شركة Biosystems حسب طريقة(searcy *et al.*,1969)

المحلول	أنبوبة العينة Sample	أنبوبة المحلول القياسي Standard	أنبوبة الكفؤ Blank
المحلول القياسي Standard	-		-
العينة Sample	10	-	-
المحلول الدارئ Reagent R1	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
رجت الأنابيب جيداً ثم تركت لمدة (٥) دقائق وبدرجة حرارة الغرفة ثم أضيف لكل من هذه الأنابيب			
محلول هيبوكلوريد R2	200	200	200

طريقة العمل

تم رج الأنابيب جيداً لمدة 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة ومن ثم قرأت الامتصاصية بجهاز المطيف الضوئي spectrophotometer على طول موجي 600 نانومتر .

الحسابات :

تم قياس مستوى اليوريا في المصل وفق المعادلة التالية

C sample (mg/dl) = Asample / Astandard × Cstandard (48.38)

إذ يمثل كل من :

C = التركيز (للعينة ، المحلول القياسي)

A = الامتصاص الضوئي (للعينة ، والمحلول القياسي)

٢- قياس تركيز الكرياتينين في مصل الدم

تم قياس تركيز الكرياتينين في مصل الدم تتم حسب الطريقة اللونية والتي تعتمد على ترسيب البروتين (Tietz ,1986)

المبدأ

إن الكرياتينين يتفاعل مع حمض البكريك في وسـط محلول قاعدي من هيدروكسـيد الصـوديوم Na OH ليكون معقد لوني (أصفر محمر)

Creatinin + Picrace ⟶ yellow-red complex

الكواشف المستخدمة :

١- الكاشف الأول R1 حمض البكريك ٣٨ ملي مول/لتر .
٢- الكاشف الثاني R2 هيدروكسيد الصوديوم ١,٦ ملي مول/لتر .
٣- الكرياتينين القياسي ٢ ملغ/ديسلتر أو ١٧٧ ملي مول/لتر .

طريقة العمل :

١- تم إضافة ٠,٥ مل من TCA إلى أنابيب الطرد المركزي .
٢- تم إضافة ٠,٥ مل من مصل الدم إلى الأنبوب .
٣- تمزج جيداً لتكوين الراسب بواسطة أداة المزج .
٤- تم فصل الراشح بجهاز الطرد المركزي على سرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة ولمدة ١٠ دقائق .
٥- نأخذ ١ مل من الراشح ويوضع في أنبوبة اختبار نظيفة ومن ثم إهمال الراسب .
٦- وأخيراً يتم أخذ ١مل لكل من R1 و R2 ومزجهما معاً لعمل خليط متجانس وبعد ذلك يتم أخذ ١ مل من الخليط ويضـــاف إلى أنابيب العينات وترك بعد المزج لمدة ٢٠ دقيقة وبدرجة حرارة الغرفة ثم بعد ذلك يتم قياس الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي على طول الموجة ٥٤٦ نانومتر .

جدول يوضح أهم الكواشف المستخدمة لتقدير مستوى الكرياتينين

المحاليل	الكاشف	القياسي	العينة
ماء مقطر	٠,٥ مل		
القياسي		٠,٥ مل	
TCA	٠,٥ مل	٠,٥ مل	
الراشح			١ مل
خليط التفاعل	١ مل	١ مل	١ مل

الحسابات :

تم حساب مستوى الكرياتينين وفقاً للمعادلة التالية :

$$\text{مستوى الكرياتينين (ملغ /ديسلتر)} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{\text{امتصاصية ال Standard}} \times 2$$

٣- قياس تركيز حمض اليوريك

تم تقدير حمض اليوريك بالاعتماد على مشخصات ال kit المشترى من (Spinreact Ref :1001010 -20) وفقا لمبدأ التفاعل التالي :

يتأكسد حمض اليوريا عن طريق أنزيم uricase ليعطي مركب ال Allantoine وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وفق المعادلة التالية :

$$\text{Acid urique} + 2H_2O + O_2 \longrightarrow \text{Allantoine} + 2H_2O_2$$

بيروكسيد الهيدروجين المتشكل في المرحلة الأولى في وجود أنزيم الـــــــــــ Peroxidase ومركب الـــ 4 – aminophenazone و 2 – 4 Diclorophenol Sulphonate يعطي معقد وردي اللون وفق المعادلة الآتية :

$$2H_2O_2 + (4\text{-}AF) + DCPS \longrightarrow \text{Quinone-imine} + 4H_2O + CO_2$$

كثافة الـــــــ Quinone – imine الأحمر المتشكل تتناسب مع تركيز حمض اليوريك المتواجد في العينة المختبرة ، تقاس درجة الامتصاص عند طول موجي ٥٢٠ نانومتر.

3 – 7 التحليل الإحصائي

أدخلت البيانات ونظمت وفق برنامج **Excel** ، كما تم اعتماد ذات البرنامج في إنشـــاء الرسوم والمخططات البيانية .

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصـائي (**IBM SPSS STATISTICS**) بالإصـــدار/ ٢٢ / عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (**One – Way – ANOVA**) إذ تمت مقارنة المتوســطات الحســابية للمتغيرات المدروســة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها ، إذ عدت الفروقات الإحصــائية وفق الدلالة الإحصــائية (المعنوية **P≤ 0,05**) .

الفصل الرابع

النتائج

CHAPTER FOUR

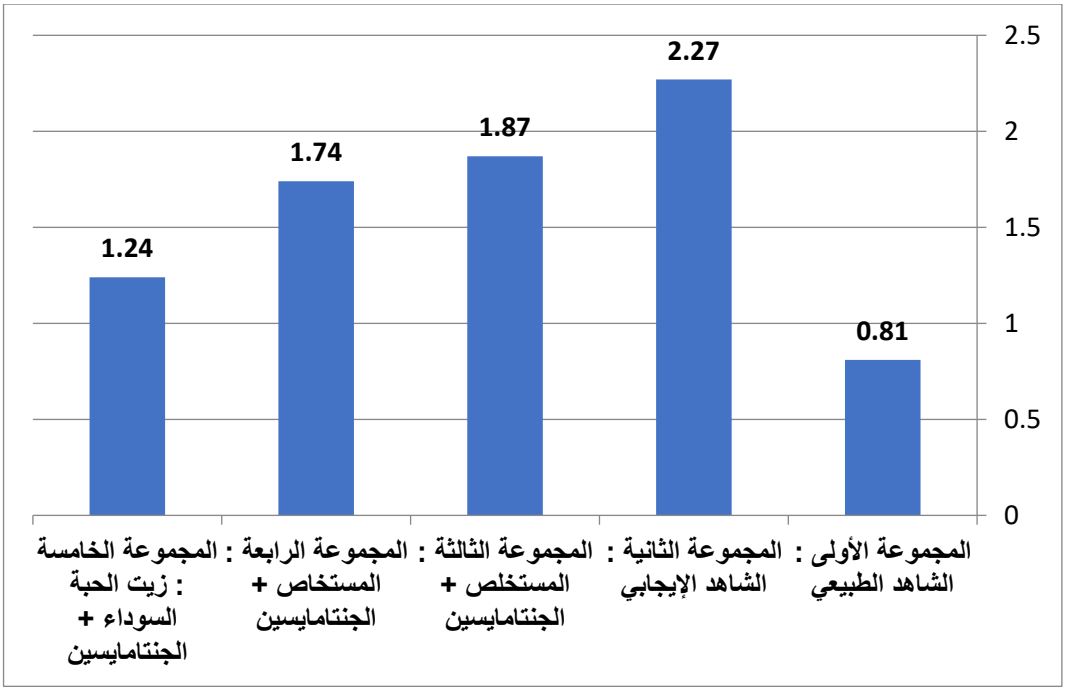
Results

4 - 1 - مقارنة قيم الكرياتينين في مجموعات الدراســـة في التجربة عند الأرانب المعالجة بالجنتامايســين المؤدي لحدوث ســمية كلوية وتجريعها مســتخلص الحبة الســوداء بتركيزين مختلفين وزيت الحبة السوداء :

الجدول (٢): الوصف الإحصائي لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة الســوداء في مســتوى الكرياتينين مقدراً ب (mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة أولى شاهد طبيعي G1	7	0.81^{a}	0.16
مجموعة ثــانية شاهد إيجابي G2	7	2.27^{c}	0.39
مجموعة ثالثة G3	7	1.87^{bc}	0.51
مجموعة رابعة G4	7	1.74^{b}	0.58
مجموعة خامسة G5	7	1.24^{a}	0.47

تدل الرموز (a , b , ab , c) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصــائية $P \leq 0.05$ في حال اختلافها ضــمن العمود نفســه ، عند المقارنة بين مجموعة الشــاهد الإيجابي ، وقيمه عند مجموعات التجربة (G3 – G4 – G5) ، باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه (One Way ANOVA) في البرنامج الإحصائي SPSS 22 .



المخطط رقم (١) : يوضح متوسطات الوصف الإحصائي لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة السوداء في مستوى الكرياتينين مقدراً ب(mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

تتراوح القيم الطبيعية لقيم الكرياتينين عند الأرانب بين (0.5 – 1.5) mg/dl (Mclaughlin ana Fish.,1994)

لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم الكرياتينين أن حقن الأرانب في المجموعة الثانية بالجنتامايسين عن طريق البريتوان قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي P≤0.05 لقيم الكرياتينين إذ بلغت قيمته (2.27 mg/dl) في مصل الدم عندها مقارنة مع مجموعة الشاهد الطبيعي التي بلغت قيمته في مصل الدم (0.81 mg/dl) .

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الثالثة المصابة بالسمية الكلوية بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (200) ملغ /كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0,05 في مستوى الكرياتينين في مصل الدم عندها إذ بلغت قيمته (1.87 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (2.27 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة الكرياتينين لكن هذا الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت (1.87mg/dl) في مستوى مصل الدم .

كذلك أدى تجريع أرانب المجموعة الرابعة المصابة بالسمية الكلوية للخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (400) ملغ /كغ من وزن الجسم أدى إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0.05 في مستوى الكرياتينين في مصل الدم عندها إذ بلغت قيمته (1.74 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته عندها (2.27 mg/dl) في مستوى مصل الدم . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة الكرياتينين لكن هذا الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت(1.74mg/dl) في مستوى مصل الدم .

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الخامسة المصابة بالسمية الكلوية لزيت الحبة السوداء بجرعة (1) مل لكل كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي p≤0.05 في مستوى الكرياتينين في مصـــل الدم عندها إذ بلغت قيمته (1.24 mg/dl) عند مقارنته مع مجموعة الشـــاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته عندها (2.27 mg/dl) في مستوى مصـل الدم . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشـــاهد الطبيعي لوحظ عدم وجود فروق معنوية P≤0.05 وبالتالي تجريع زيت الحبة الســـوداء أدى إلى انخفاض في قيمة الكرياتينين إلى الحدود الطبيعية التي بلغت قيمتها (1.24mg/dl) في مستوى مصل الدم.

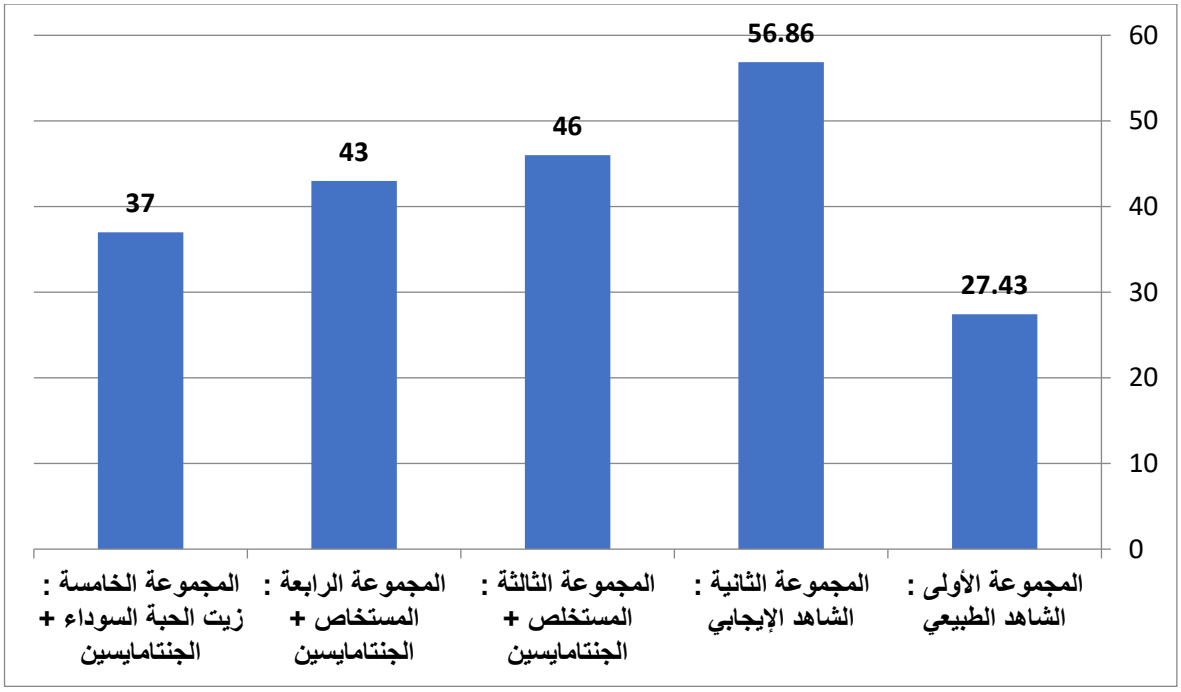
نلاحظ مما سبق : أن زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض مستوى الكرياتينين في مصـل الدم لدى الأرانب بشكل أفضل من الخلاصة الكحولية للحبة السوداء بكلا تركيزهما .

4 - 2 - مقارنة قيم اليوريا في مجموعات الدراسة في التجربة عند الأرانب المعالجة بالجنتامايسين المؤدي لحدوث سمية كلوية وتجريعها مستخلص الحبة السوداء بتركيزين مختلفين وزيت الحبة السوداء :

الجدول (٣) : الوصف الإحصائي لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة السوداء في مستوى اليوريا مقدراً ب (mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة أولى شاهد طبيعي G1	7	27.43^{a}	5.65
مجموعة ثانية شاهد إيجابي G2	7	56.86^{c}	18.50
مجموعة ثالثة G3	7	46.00^{b}	8.68
مجموعة رابعة G4	7	43.00^{b}	7.14
مجموعة خامسة G5	7	37.00^{a}	4.32

تدل الرموز (a , b , ab , c) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية $P \leq 0.05$ في حال اختلافها ضمن العمود نفسه ، عند المقارنة بين مجموعة الشاهد الإيجابي ، وقيمها عند مجموعات التجربة (G3 – G4 – G5) ، باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه (One Way ANOVA) في البرنامج الإحصائي SPSS 22 .



المخطط رقم (٢) : يوضح المتوسطات لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة السوداء في مستوى اليوريا مقدراً ب(mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

تتراوح القيم الطبيعية لقيم اليوريا عند الأرانب بين (20 – 40)mg/dl (Suckow.,2012)

لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم اليوريا أن حقن الأرانب في المجموعة الثانية بالجنتامايسين عن طريق البريتوان قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي P≤0.05 بمستوى اليوريا إذ بلغت قيمتها (56.86 mg/dl) في مصل الدم عندها مقارنة مع مجموعة الشاهد الطبيعي التي بلغت قيمتها في مصل الدم عندها (27.43 mg/dl) .

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الثالثة المصابة بالسمية الكلوية بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (200) ملغ /كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0,05 في مستوى اليوريا في مصل الدم إذ بلغت قيمتها (46.00 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمتها(56.86 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة اليوريا لكن هذا الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت(46.00 mgL/dl) في مستوى مصل الدم.

كذلك أدى تجريع أرانب المجموعة الرابعة المصابة بالسمية الكلوية للخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (400) ملغ /كغ من وزن الجسم أدى إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0.05 في مستوى اليوريا في مصل الدم إذ بلغت قيمتها (43.00 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (56.86 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها. أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة اليوريا لكن هذا الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت (43.00 mgL/dl) في مستوى مصل الدم.

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الخامسة المصابة بالسمية الكلوية لزيت الحبة السوداء بجرعة (1) مل لكل كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي $p \leq 0.05$ في مستوى اليوريا في مصل الدم إذ بلغت قيمتها (37.00 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (56.86 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها. أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ عدم وجود فروق معنوية $P \leq 0.05$ وبالتالي تجريع زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض قيمة اليوريا إلى الحدود الطبيعية في التي بلغت قيمتها (37.00 mgL/dl) في مستوى مصل الدم.

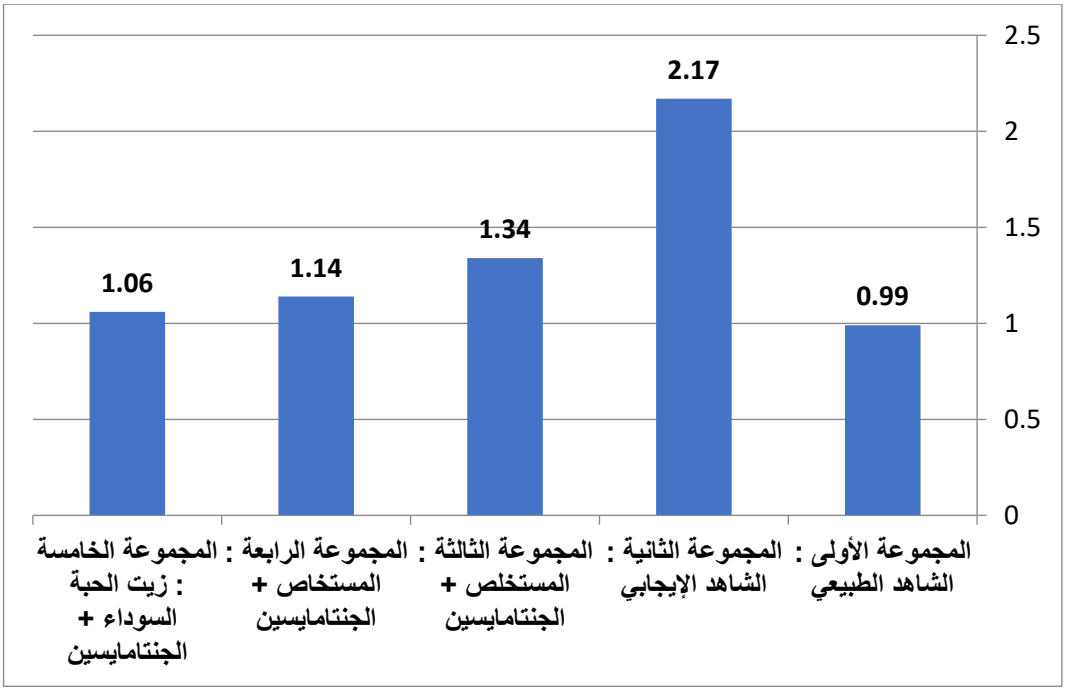
نلاحظ مما سبق : أن زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض مستوى اليوريا في مصل الدم لدى الأرانب بشكل أفضل من الخلاصة الكحولية للحبة السوداء بكلا تركيزهما .

4 – 3 - مقارنة قيم حمض اليوريك في مجموعات الدراسة في التجربة عند الأرانب المعالجة بالجنتامايسين المؤدي لحدوث سمية كلوية وتجريعها مستخلص الحبة السوداء بتركيزين مختلفين وزيت الحبة السوداء :

الجدول (٤) :الوصف الإحصائي لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة السوداء في مستوى حمض اليوريك مقدراً ب(mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة أولى شاهد طبيعي G1	7	0.99^{a}	0.22
مجموعة ثانية شاهد إيجابي G2	7	2.17^{b}	0.82
مجموعة ثالثة G3	7	1.34^{a}	0.49
مجموعة رابعة G4	7	1.14^{a}	0.42
مجموعة خامسة G5	7	1.06^{a}	0.27

تدل الرموز (a , b , ab , c) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية $P \leq 0.05$ في حال اختلافها ضمن العمود نفسه ، عند المقارنة بين مجموعة الشاهد الإيجابي ، وقيمه عند مجموعات التجربة (G3 – G4 – G5) ، باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه (One Way ANOVA) في البرنامج الإحصائي SPSS 22 .



المخطط رقم (٣) : يوضح المتوسطات لتأثير المعاملة بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بقيمتين مختلفتين وزيت الحبة السوداء في مستوى حمض اليوريك مقدراً ب(mg/dl) في مجموعات أرانب التجربة المصابة بالسمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين .

تتراوح القيم الطبيعية لقيم حمض اليوريك عند الأرانب بين (2.5 – 5.5)mg/dl (Szkudelski,T and Szkudelska,k.,2010)

لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم حمض اليوريك أن حقن الأرانب في المجموعة الثانية بالجنتامايسين عن طريق البريتوان قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي P≤0.05 إذ بلغت قيمته (2.17 mg/dl) في مصل الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد الطبيعي التي بلغت قيمته في مصل الدم عندها (0.99 mg/dl) .

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الثالثة المصابة بالسمية الكلوية بالخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (200) ملغ /كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0,05 في مستوى حمض اليوريك في مصل الدم إذ بلغت قيمته (1.34 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (2.17 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها. أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة حمض اليوريك لكن هذا الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت (1.34 mg/dl) في مستوى مصل الدم .

كذلك أدى تجريع أرانب المجموعة الرابعة المصابة بالسمية الكلوية للخلاصة الكحولية للحبة السوداء بجرعة (400) ملغ /كغ من وزن الجسم أدى إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0.05 في مستوى حمض اليوريك في مصل الدم إذ بلغت قيمته (1.14 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (2.17 mg/dl) في مستوى مصل الدم عندها . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ انخفاض في قيمة حمض اليوريك لكن هذا

الانخفاض غير معنوي P≤0.05 في قيمتها التي بلغت (1.14 mg/dl) في مستوى مصل الدم .

كما أدى تجريع أرانب المجموعة الخامسة المصابة بالسمية الكلوية لزيت الحبة السوداء بجرعة (1) مل لكل كغ من وزن الجسم إلى حدوث انخفاض معنوي p≤0.05 في مستوى حمض اليوريك في مصل الدم إذ بلغت قيمته (1.06 mg/dl) عند مقارنته مع مجموعة الشاهد الإيجابي والتي بلغت قيمته (2.17 mg/dl) في مستوى مصل الدم . أما عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي لوحظ فرق عدم وجود فروق معنوية P≤0.05 وبالتالي تجريع زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض في قيمة حمض اليوريك في التي بلغت قيمتها (1. 06 mg/dl) في مستوى مصل الدم .

نلاحظ مما سبق : أن زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض مستوى حمض اليوريك في مصل الدم لدى الأرانب بشكل أفضل من الخلاصة الكحولية للحبة السوداء بكلا تركيزهما .

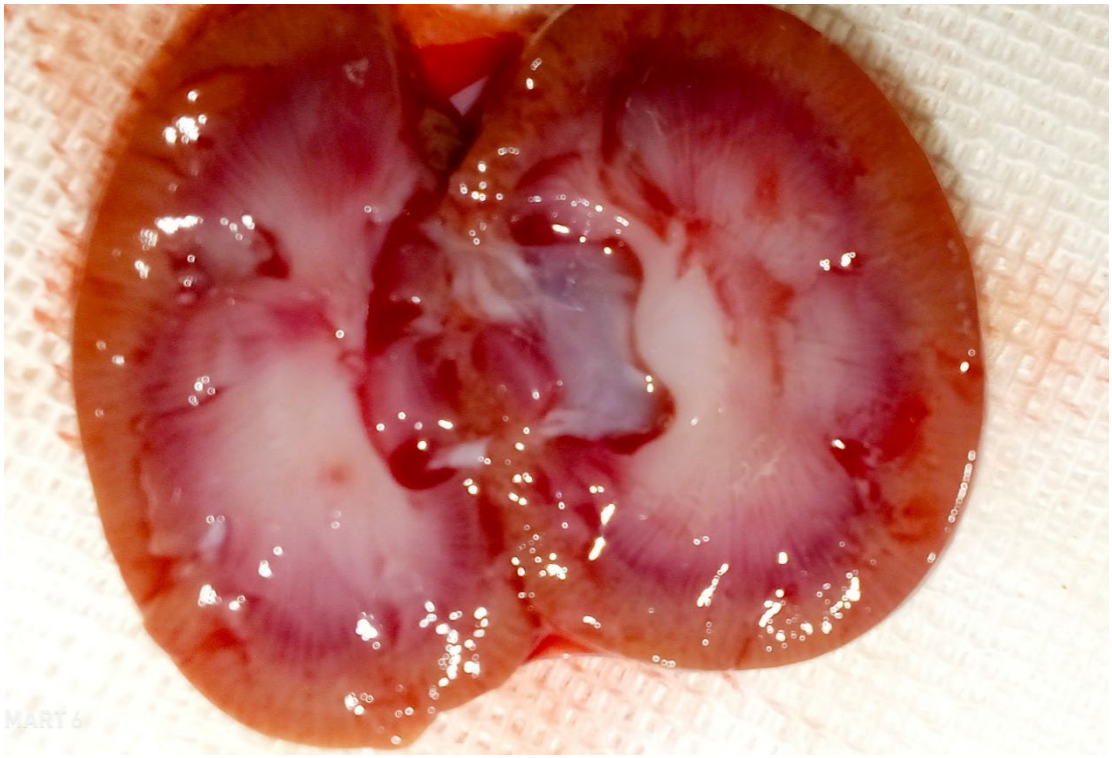
التغيرات التشريحية والعيانية لنسيج الكلية

الشكل (١) يوضح النسيج الطبيعي للكلية بشكل طولي

طول الكلية : ٢,٢ سم – قطرها ١,٣ سم – لا يلاحظ أي تغيرات على الشكل الخارجي .

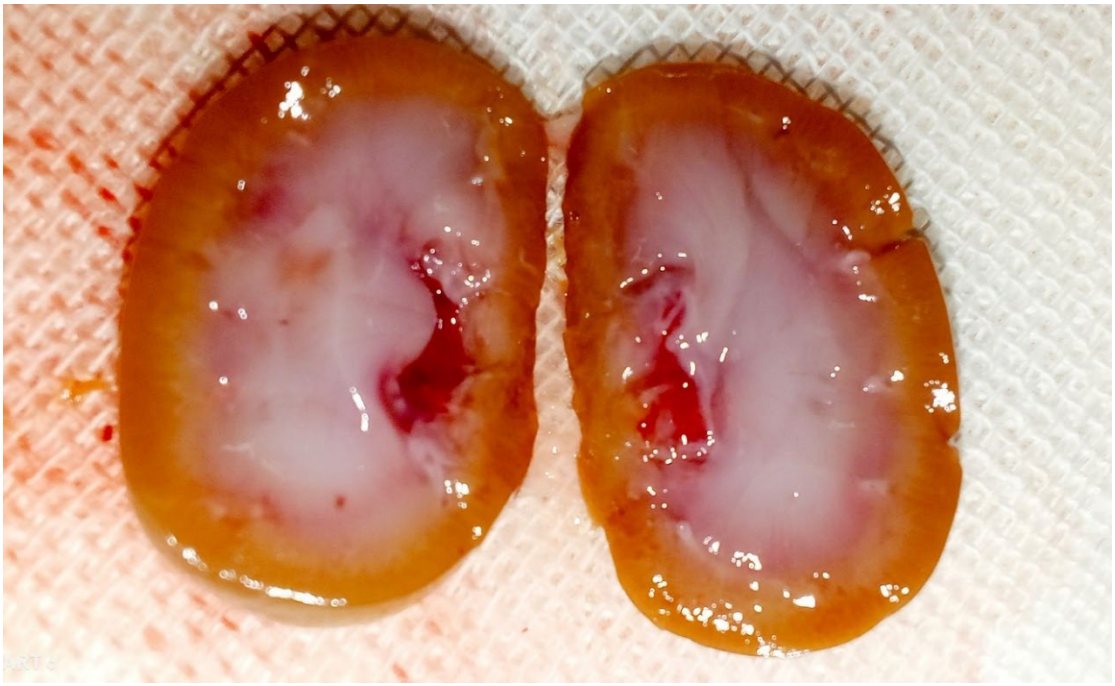
الشكل (٢) يوضح النسيج الطبيعي للكلية بشكل عرضي

النسيج طبيعي لايلاحظ أي تغيرات تطرأ على العضو



الشكل (٣) يوضح السمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين

أهم التغيرات : طول الكلية ٢,٦سم ، وقطرها ٢,١ – تضخم في نسيج الكلية – لوحظ احتقان ونزف في لب الكلية – تضخم واحتقان في أهرامات مالبيكي .

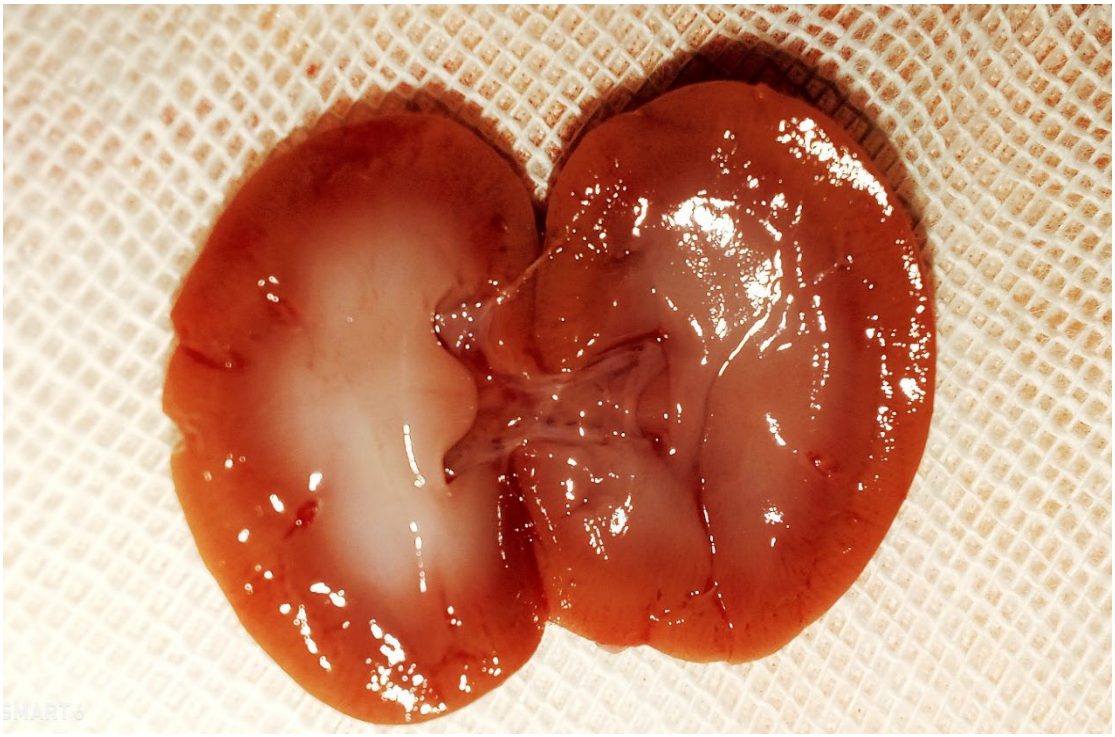


الشكل (٤) يوضح التغيرات في نسيج الكلية عند معالجتها في الجنتامايسين وإعطاء المستخلص الكحولي للحبة السوداء بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغ من وزن الجسم

أهم التغيرات العيانية : طول الكلية ٢,٤ ، قطرها ١,٦ – نزف في حويضة الكلية – كما لوحظ نزف نقطي في أهرامات مالبيكي ممتدة للقشرة .

الشكل (٥) يوضح التغيرات في نسيج الكلية عند معالجتها في الجنتامايسين وإعطاء المستخلص الكحولي للحبة السوداء بتركيز ٤٠٠ ملغ /كغ من وزن الجسم

أهم التغيرات العيانية : طول الكلية ٢,٣ سم – قطرها ١,٦ – احتقان في الحويضة – تضخم في القشرة الكلوية



الشكل (٦) يوضح التغيرات في نسيج الكلية عند معالجتها في الجنتامايسين وإعطاء زيت الحبة السوداء بجرعة ١ مل /كغ من وزن الجسم .

أهم التغيرات العيانية: طول الكلية ٢,٢ ، قطرها ١,٤ سم – احتقان بسيط في حويضة الكلية – الأهرامات لم يلاحظ أي تغير .

الفصل الخامس

المناقشة

CHAPTER FIVE

DISCUSSION

5- المناقشة

إن المعايير الدموية (الكرياتينين – اليوريا – حمض اليوريك) تعد المؤشر الأساسي لكفاءة عمل الكلية لذلك أي خلل في عمل الكلية يؤثر على التراكيز والمعايير الدموية هذه لذلك نرى أن التأثير السمي للجرعة المفرطة من الجنتامايسين ، قد أثر هذا على فعالية الكلية وخصوصاً نشاط النفرونات ممايسبب Nephrotoxicity وهذا يؤدي إلى قلة كفاءة الكلية في ترشيح الدم من الفضلات وبالتالي يزداد تركيز هذه المعايير في الدم أكثر من حدها الطبيعي ، من جانب آخر فأن أي خلل في كفاءة الكلية يسبب قلة في كمية البول المطروحة وبالتالي نقصان في معدل الترشيح الكبيبي ، وتتفق هذه النتائج مع الدراسة التي أجرها (Branislava Medic *etal.*,2019) الذي يبين التأثير السمي للجنتامايسين على نفرونات الكلية مما يسبب التنخر للنفرونات وخلل في وظيفة الكلية .

أما الباحثان(Nguyen and Devarajan,2008) فقد بينا في دراستهم التي أجروها على الفئران أن ازدياد تركيز الكرياتينين واليوريا في الدم يحصل بعد أن يصل الضرر في الكلية إلى أكثر من ٥٠٪ من وظيفتها الطبيعية .

لقد اتفقت نتائج دراستنا التي حصلنا عليها في مستوى الكرياتينين واليوريا التي بلغت قيمته (2.27 – 56.86 mg/d) مقارنة مع مجموعة الشاهد الطبيعي التي بلغت قيمة (0.81 – 27.43 mg/dl) مع نتيجة الباحثين (Xuan *et al.*,2015) الذين أوجدوا ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين واليوريا (3.02 – 58.12 mg/dl) في مصل الدم عند المقارنة مجموعة السيطرة (الشاهد السلبي) التي بلغت قيمتها (1.45 – 29.32 mg/dl) .

كما اتفقت نتائجنا في مستوى الكرياتينين واليوريا والتي بلغت قيمة (2.27 – 56.86 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشاهد الطبيعي التيس بلغت قيمة (0.81 – 27.43mg/dl) مع نتيجة دراسة الباحثين (Yuang *et al.*,2015) الذين وجدوا ارتفاعاً معنوياً في مستوى الكرياتينين واليوريا (4.13 – 63.00 mg/dl) في مستوى مصل الدم لمجموعة التسمم الكلوي المحدث بالجنتامايسين عند المعالجة بجرعة (100 mg/kg) ولمدة (10) أيام عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة (الشاهد السلبي) التي بلغت قيمتها (1.08 – 32.18 mg/dl) .

لقد أشارت العديد من الدراسات إلى أن التغيرات في مستوى الكرياتينين في مصل الدم ومستويات اليوريا يمكن أن تكون ثانوية للتغيرات النخرية في نسيج الكلية (Pier,1987 ; Fung and Clark ,2004) فاليوريا تعتبر كناتج عرضي ينتج عند هضم البروتينات ويتم التخلص منها عن طريق الادرار وبذلك الزيادة المفرطة في الدم تعتبر كمؤشر على حدوث خلل في الكلية نتيجة التسمم بالجنتامايسين وحدوث التسمم في الكلية .

وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحثين (Zhang *et al.*,2015 ; Ali *et al.*,2015) الذين وجدوا ارتفاعاً معنوياً واضحاً في تركيز اليوريا في مستوى مصل الدم بشكل ملحوظ مع مجموعة الأدنين، وارتفاع تركيز اليوريا في مجموعة الشاهد الإيجابي المستحدث تجريبياً عند الأرانب المعالجة بالجنتامايسين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الشاهد السلبي)، وذلك بسبب إيقاف إفراز المركبات المركبات النيتروجينية في المجموعة المعاملة بالأدنين عن طريق إيقاف تكوين بلورات ٢- ٨ ديهيدروكسي أدينين (2- 8 dihydroxyadenine) في النبيب والتي

تؤدي إلى تراكم مركبات Guanidine المختلفة : ميثيل كوانيدين Methyl guanidine وحمض الكانيدينويك Gannidinosuric acid واليوريا (Ali *et al*.,2014) .

كما يمكن أن تؤدي المستويات المرتفعة لليوريا خللاً في وظيفة النقل للخلايا الظهارية في النبيبات الجامعة والضعف المنتشر في وظائف النبيبات الملتوية القريبة (Gowda and Ledoux ,2008) وبالتالي حدوث ارتفاع تركيز اليوريا في مستوى مصل الدم .

لقد اتفقت نتائجنا التي حصلنا عليها في مستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك (2.27 – 56.86 – 2.17) mg/dl مع الدراسة التي أجرها الباحثون (ALZaabi *et al* ., 2015) حيث لاحظوا ارتفاعاً معنوياً في مستوى اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك (3.85 – 68.05 – 4.18) mg/dl في مصل الدم عند الأرانب المعالجة بالجنتامايسين لمدة (12) يوماً وبجرعة (80mg/kg) .

كما لوحظ أن التسمم بالجنتامايسين قد أدى إلى تكوين الجذور الحرة في الجسم وزيادة الإجهاد التأكسدي وهذه النتائج التي حصلنا عليها تتفق مع نتائج الباحث (Abderrahim *et al*.,2021) من خلال ارتفاعاً معنوياً في مستوى المؤشرات البيوكيميائية كاليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك الإجهاد التأكسدي وذلك بازدياد تكوين الجذور الحرة في الجسم وكنتيجة لذلك تقل تراكيز مضادات الأكسدة لإزالة الضرر أو التقليل منه والتخلص من الجذور الحرة .

كما توافقت نتائج دراستنا التي حصلنا عليها في مستوى الكرياتينين و اليوريا وحمض اليوريك عند مجموعة الشاهد الإيجابي التي بلغت القيم (2.27 – 56.86 – 2.17) mg/dl مع نتائج الباحثين (Ali *et al*.,2013 ; Nemmar *et al*.,2017) الذين وجدوا أن التسمم الكلوي المحدث نتيجة المعالجة بالجنتامايسين لمدة (8) أيام وبجرعة (100mg/kg) يزيد من الإجهاد التأكسدي إضافة لزيادة المؤشرات والدلائل البيوكيميائية : الكرياتينين، اليوريا ، حمض اليوريك (4.17 – 61.12 – 3.55) mg/dl في مستوى مصل الدم التي تدل على كفاءة عمل ووظيفة الكلية .

كما وجد الباحثون (Aimo ,2020 ; Biswas,2016) أن الفشل الكلوي يزيد من الإجهاد التأكسدي من خلال زيادة إنتاج الجذور الحرة في الجسم مؤدياً في زيادة تراكيز المؤشرات البيوكيميائية كاليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في مصل الدم التي تدل كمؤشر على تدهور عمل ووظيفة الكلية .

إن للجنتامايسين تأثيراً كبيراً إذ يحدث الضرر في جميع أجزاء النفرون ، أي الكبيبة ، ومحفظة بومان ، والنبيب الداني ، والنبيب القاصي في الكبيبة ، كما أن النخر يسبب للخلايا الطلائية حدوث فجوة أكبر من منطقة بومان ، كما لوحظ حدوث تنخر في محفظة بومان خصوصاً في منطقة الجدار من المحفظة والنبيبات الملتوية القريبة والنبيبات الملتوية البعيدة ، كما لوحظ تنخراً أنبوبياً حاداً (Acute tubular necrosis (ATN) (Ahmad *et al*.,2020) .

يمكن أن يؤدي إعطاء جرعات عالية من الجنتامايسين ولمدة طويلة إلى تلف في بنية النفرون الذي يتميز بنخر وتقشر للخلايا الظهارية في الكبيبة الكلوية ، محفظة بومان ، والأنبوب الداني ، والأنبوب القاصي الذي سيؤثر على وظائف الكلى مؤدياً إلى ارتفاع معنوي في مستوى المؤشرات البيوكيميائية كاليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في مصل الدم كما ترافق تلك

التغيرات ضعف وظيفة الكلية في الترشيح الكبيبي والامتصاص والإفراز النبيبي في الكلى ، كما أن الجانب الرئيسي للسمية الكلوية هو جنتامايسين أنبوبي السمية الخلوية ، كما أثبت الدراسات أن العلاج الحيواني بالجنتامايسين مرتبطاً بالتحلل الخلوي (الاستماتة) (Li *et al.*,2009) وكذلك حدوث نخر في الخلايا الظهارية (Edwards *et al.*,2007)

كذلك يسبب الجنتامايسين تسمم في الخلايا حيث يتراكم في الكلى وخصوصاً في الخلايا الطلائية الأنبوبية القريبة (verpootenetal *et al.*,1989) بينما الخلايا الأنبوبية البعيدة والقنوات الجامعة تتأثر بشكل محلوظ وبالتأثيرات السامة للخلايا (Fujiwarak *et al.*,2009) ثم يتم نقل الدواء إلى الجسيمات الحالة ، وجهاز غولجي ، والشبكة الإندوبلازمية (Silverblatt,1982) .

إن الجنتامايسين يرتبط بالغشاء الخلوي للخلايا (الفوسفولبيد) مؤدياً إلى تغيرفي وظيفته والتسبب في حالة تعرف باسم داء الفوسفولبيد في الإنسان (Broe *et al.*,1984) وحيوانات التجارب (Noncleracq ,1992) .

ينتج داء الفوسفوليبدات اليزوزمي عن اضطرابات في مسار إشارات فوسفوتيديل إينوزيتول (Ramsammy *et al.*,1988) والحد من دوران الفوسفولبيد وتراكمه في غشاء البلاسما .

يرتبط داء الفوسفولبيد ارتباطاً مباشراً بسمية الجنتامايسين (Kaloyanides,1992) ومع ذلك ، تحدث تغيرات مماثلة تم اكتشافها في أنواع الخلايا الأخرى التي تعرضت للجنتامايسين ولكن دون حدوث تلف كبير وموت للخلايا . وعندما تصل تراكيز الجنتامايسين في الإندوسومات إلى مستوى معين ويكون الغشاء قد تعطل وتحررت محتوياته بما في ذلك الجنتامايسين في السيتوبلاسما (Regec,1989) .

لاحظ (Morales *et al.*,2010) إن الجنتامايسين يعمل على الميتوكوندريا بشكل مباشر وغير مباشر من خلال تنشيط موت الخلايا المبرمج الجوهري المسار ، وكسر السلسلة التنفسية ويقلل من تخليق ATP ويسبب الإجهاد التأكسدي المؤدي إلى تكوين الأينونات الفائقة وجذور الهيدروكسيل كما وضحه (Guzzocrea *et al.*,2002) وبالتالي موت الخلايا المبرمج .

إن التراكيز العالية من الجنتامايسين تسبب تحللاً هائلاً في البروتين مما يؤدي إلى حدوث تنخر وخصوصاً في حال نقص ATP في الشبكة الإندوبلازمية ، يثبط تخليق البروتين ويتداخل مع دقة ترجمة وتعديل البروتينات اللاحقة للترجمة (Horibe *et al.*,2004) .

كما أن التراكيز العالية من الجنتامايسين تسبب إجهاد في الشبكة الإندوبلازمية مؤدياً إلى تنشيط وموت الخلايا المبرمج (Peyrou *et al.*,2007)

اليوريا تتكون في الكبد نتيجة لأيض المواد البروتينية وذلك من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية ، وتفرز إلى الدم لغرض إزالتها والتخلص منها بواسطة الكليتين (Provan and Krentz,2002)

بينما يتكون الكرياتينين نتيجة لتحطم قوسفات الكرياتينين في العضلات وتقوم الكليتين بترشيحها ولايعاد امتصاصها ، لذلك يعتبر قياس مستويات اليوريا والكرياتينين من المؤشرات المهمة للتأكد من كفاءة الأداء الوظيفي للكلى (Aydog *et al.*,2006)

أما حمض اليوريك فهو الناتج النهائي لأيض الأحماض النووية (Nucleic acid) ويعود سبب ارتفاعه إلى زيادة هدم البيورينات والبيريميدات أو إلى الإنتاج المفرط منه وعدم القدرة على الإفراز (Wolf,1972 ; Abdelmoniem and Eldeib,2012 & AL-yahya *et al.*,2013) .

تحتوي النباتات على مركبات فعالة تختلف فيما بينها في التركيب والتأثيرات البيولوجية ، يعود التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلصات النباتية لوجود مركبات تتميز بخصائصها الفعالة كمضادات للأكسدة (Djeridane *et al.*,2006) .

وقد أوضحت الدراسات السمية الحديثة أن المستخلصات الخام لبذور الحبة السوداء وبعض المكونات الفعالة يكون لها تأثير وقائي ضد السمية الكلوية التي تسببها المواد الكيميائية (Ali and Blunden,2003)

لقد أظهرت نتائج دراستنا أن معالجة أرانب مجموعات التجربة بالجنتامايسين قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي P≤0.05 في مستوى كل من الكرياتينين واليوريا (2.27 mg/dl – 56.86) أما إعطاؤنا لزيت الحبة السوداء لهذه الأرانب المصابة بالتسمم الكلوي نتيجة المعالجة بالجنتامايسين فقد أدى إلى حدوث انخفاض معنوي P≤0.05 واضحاً في مستوى الكرياتينين واليوريا (1.24 mg/dl – 37.00)

وقد توافقت نتائجنا هذه مع نتائج الباحث (Uzma *et al.*,2012) الذي أعطى الأرانب المصابة بالتسمم الكلوي المعالجة بالجنتامايسين زيت الحبة السوداء عن طريق الفم انخفاضاً واضحاً في مستوى الكرياتينين واليوريا (1.51 mg/dl – 40.02) في مستوى مصل الدم .

لقد أوضحت نتائج دراستنا أن إعطاء مجموعة أرانب التجربة المصابة بالتسمم الكلوي بالجنتامايسين، لزيت الحبة السوداء بمقدار (1 ml/kg) من وزن الجسم قد أدى إلى حدوث انخفاضاً معنوياً في مستويات الكرياتينين واليوريا (1.24 mg/dl – 37.00) عندها . وتتفق نتيجتنا التي حصلنا عليها مع ماأشار إليه الباحث (B.H.Ali ,2004) بأن إعطاء زيت الحبة السوداء عن طريق الفم وبتراكيز (0.5 - 1 - 2) مل /كغ من وزن الجسم بالتزامن مع المعالجة بالجنتامايسين وبتركيز 80 ملغ /كغ من وزن الجسم ، قد أدى إلى حدوث انخفاضاً واضحاً في مستوى اليوريا والكرياتينين (1.38 mg/dl – 39.03) في مصل الدم عندها

.مما يشير إلى أن زيت الحبة السوداء يمتلك خصائص مضادة للأكسدة أبدت فعالية ضد السمية الكلوية المحدثة بالمعالجة بالجنتامايسين .

كما اتفقت نتائجنا مع نتائج الباحثان (Yaman and Balicki,2010) عند دراسة تأثير مستخلص الحبة السوداء وزيت الحبة السوداء كدور وقائي ضد السمية الكلوية المحدثة بالجنتامايسين ، حيث لوحظ ارتفاعاً واضحاً في مستوى الكرياتينين و اليوريا و حمض اليوريك (3.19 mg/dl – 64.29 – 5.21) في مجموعة الشاهد الإيجابي المعالجة بالجنتامايسين وهذا يتوافق مع النتائج التي حصلنا عليها لمستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك (2.27 mg/dl – 56.86 – 2.17) .بينما الدور الوقائي للمستخلص الكحولي بجرعة (200 mg/kg) أدى إلى انخفاض مستويات الكرياتينين واليوريا و حمض اليوريك (2.93 mg/dl – 55.16 – 3.11) في مستوى مصل الدم وهذا يتوافق مع نتائجنا التي حصلنا عليها عند استخدام المستخلص الكحولي لتحسين السمية الكلوية عند المعالجة بالجنتامايسين (1.87 – 46.00 – 1.34) ،لكن تجريع زيت الحبة السوداء أدى إلى انخفاض واضح في مستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك (1.81 mg/dl – 41.03 – 2.10) وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا التي حصلنا عليها لمستوى الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك (1.81 mg/dl – 41.02 – 2.16) في مستوى مصل الدم عند استخدام زيت الحبة السوداء كدور وقائي ضد السمية الكلوية .

يعد عقار Doxorubicin من الأدوية المسببة للسمية الكلوية فكان للثيموكينون ، حيث أدى إعطاء مجموعة من ذكور الفئران جرعة بمقدار (3.5) ملغ/كغ من وزن الجسم من هذا الدواء مرتين أسبوعياً لوحظ ارتفاعاً في مستوى : اليوريا – الكرياتينين في مصل الدم عندها وزيادة إفراز الألبومين في البول أيضاً ، لكن عند إعطاء الثيموكينون بجرعة (50) ملغ/كغ كمكمل غذائي عن طريق الفم ولمدة (3) أسابيع بدون إعطاء Doxorubicin ، قد أدى إلى حدوث انخفاض في مستوى اليوريا والكرياتينين ونقص إفراز الألبومين في البول يشير ذلك إلى الدور الوقائي للثيموكينون كمضاد للأكسدة والتقليل من الإجهاد التأكسدي (Nehal and Mohamed,2014)

كما توافقت نتائجنا مع نتائج الباحثان (Sayed and Nagi,2007) عند دراسة التأثير الوقائي للثيموكينون ضد السمية الكلوية عند الفئران المعالجة بالجنتامايسين ،أظهرت النتائج أن الجنتامايسين أدى إلى ارتفاع واضح في مستوى الكرياتينين واليوريا

(3.51mg/dl – 59.04) في مصـل الدم عندها. وهذا يتوافق مع النتائج التي حصـلنا عليها عند المعالجة بالجنتامايســين (2.27 mg/dl – 56.86) ،لكن الدور الوقائي للثيموكينون أدى إلى انخفاض واضـح في مسـتوى اليوريا والكرياتينين (1.9 mg/dl – 39.5) في مصـل الدم وهذه النتائج تتوافق مع النتائج التي حصـلنا عليها عند تجريع المسـتخلص الكحولي وزيت الحبة الســوداء (1.24 mg/dl – 37.00) في مســتوى مصــل الدم ، وهذه الدراســة أثبتت أن للثيموكينون دوراً وقائياً في منع حصـول التسـمم الكلوي الناجم عن المعالجة بالجنتامايسـين من خلال القدرة على تقليل الإجهاد التأكسدي والحفاظ على نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة .

الفصل السادس

الاستنتاجات والتوصيات

CHAPTER SIX

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

6- الاستنتاجات

١- إعطاء الجنتامايسين بتركيز 80 ملغ /كغ من وزن الجسم أدى إلى حدوث تسمم كلوي من خلال ارتفاع المؤشرات البيوكيميائية الدالة على كفاءة عمل ووظيفة الكلية : اليوريا – الكرياتينين – حمض اليوريك في مستوى مصل الدم عند الأرانب .

٢- نلاحظ أن الخلاصة الكحولية للحبة السوداء بتركيزها المختلفين (200 – 400)ملغ /كغ من وزن الجسم أدت إلى انخفاض في مستوى المؤشرات البيوكيميائية : اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في مصل الدم .

٣- كما لاحظنا أن تجريع الحبة السوداء عن طريق الفم بجرعة (1) مل لكل كغ من وزن الجسم أدى إلى انخفاض معنوي واضح في المؤشرات البيوكيميائية الكلوية : اليوريا – الكرياتينين – حمض اليوريك لدى الأرانب المصابة بالتسمم الكلوي بشكل أفضل من المستخلص الكحولي للحبة السوداء بتركيزه المختلفين .

7- التوصيات

١- نوصي بإجراء دراسات كيميائية لتحديد المكونات الفعالة للحبة السوداء لمعرفة تأثيرها بشكل دقيق .
٢- نوصي بإجراء دراسات نسيجية للكلى المحدث فيها التسمم بالجنتامايسين ، ودراسة نسيجية للكلى المحدث فيها التسمم بالجنتامايسين والتي أعطيت الخلاصة الكحولية وزيت الحبة السوداء.

الفصل السابع

المراجع العلمية

CHAPTER SEVEN

REFERNCES

المراجع العربية

١- العاني ، أوس هلال (١٩٩٨)دراسة مكونات الحبة السوداء المحلية وتأثير مستخلصاتها في بعض الأحياء المجهرية - رسالة ماجستير . الجامعة المستنصرية . كلية العلوم . .قسم علوم الحياة – فرع الأحياء المجهرية .

٢- العلوجي ، صباح ناصر. (٢٠١٤ .)علم وظائف الأعضاء . مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر، عمان ، الأردن

٣- القماطي, أحمد المجدوب. (٢٠٠٧) وظائف الأعضاء العام . منشورات جامعة الفاتح. دار الكتاب الجديد. المتحدة

٤- جواد، رأفت عبد الحسن محمد.(٢٠١١) . دراسة التأثير التثبيطي للمستخلصات المائية والزيتية والكحولية لبذور نبات الحبة السوداء على أنواع مختارة من البكتيريا المرضية . مجلة أبحاث البصرة.

٥- دهن، سحر محمود جواد. (٢٠١٧) . دراسة فسلجية ونسيجية لتأثير المستخلص الإيثانولي لأوراق الشاي الأسود و الأخضرفي اناث الجردان البيض المستحدثة بالمضاد الحيوي الجنتاميسين . رسالة ماجيستير جامعة الكوفا، العراق

٦- سلهب، عبد العظيم سيمور ، ماضي توفيق الجغبير، منير ناصر غرايبة ومنيب موسى الساكت (١٩٩٠) .علم السموم الحديث ، دار المستقبل للنشر و التوزيع ، عمان ، الأردن ص -٢٥٧ .٢٦٥

٧- سعد , شكري ابراهيم و عبدالله القاضي و عبد الكريم محمد صالح (١٩٨٨) النباتات الطبية والعطرية والسامة في الوطن العربي . جامعة الدول العربية . المنظمة العربية للتنمية الزراعية . الخرطوم . السودان.

٨- شنشل , سجى ناظم محمد (٢٠٠٤) دراسة التأثير الوقائي لمستخلص بذور الحبة السوداء غلى بعض الوظائف الخصوية في الفئران المعرضة لأشعة كاما . رسالة ماجستير . كلية التربية . جامعة الموصل . العراق .

٩- فارس معز الإسلام (١٩٩٨) : **الحبة السوداء وقيمتها الصحية وفوائدها الغذائية – ماجستير تغذية الإنسان – كلية الصيدلة والعلوم الطبية المساندة جامعة البترا – العدد الأول .**

١٠-مجيد ، سامي هاشم ومحمود ، مهند جميل (١٩٨٨). النباتات والاعشاب العراقية بين الطب الشعبي والبحث العلمي. ط،١. مجلس البحث العلمي ، مركز بحوث علوم الحياة.

المراجع الأجنبية

1- Abduelah, H. and Zaninal-abidin, A. (2007).In vivo anti malarial test of nigella sative (black seed).different extract .American J. pharmacol toxico; (2) :46-50.

2- Abderrahim Nemmar , Suhail Al-Salam, Sumaya Beegam, Nur Elena Zaaba, Javed Yasin, Naserddine Hamadi, and Badreldin H. Ali. (2021).Cardiac Inflammation, Oxidative Stress, Nrf2 Expression, and Coagulation Events in Mice with Experimental Chronic Kidney Disease . Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity Article ID 8845607, 10 .

3- Ahmad Fauzi1, Nurina Titisari, Sutarso and Venny Mellisa .(2020). Gentamicin Nephrotoxicity in Animal Model: Study of Kidney Histopathology and Physiological Functions. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 465 012005

4- Aimo A. , V. Castiglione, C. Borrelli et al. .(2020.) “Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies,” European Journal of Preventive Cardiology, vol. 27(5):494–510

5- Al–Jassir , M.S. (1992) Chemical compostion and Microflora of black cumin (Nigella sativa L.) seeds growing in Saudi Arabia . Food Chemistry 45:239 – 242.

6- Al-Jishi SA, Abuo Hozaifa B. Effect of Nigella sativa on blood hemostatic function in rats. Ethnopharmacol. 2003 Mar;85(1):7-14

7- Ali, B. and Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of Nigella sativa. Phytotherapy Research; 17(4):299-305.

8- Ali B. H., S. al-Salam, M. al Za'abi et al. 2013. “New model for adenine-induced chronic renal failure in mice, and the effect of gum acacia treatment thereon: comparison with rats,” Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, vol. 68 (3): 384–393.

9- Ali B. H., I. Inuwa, M. al Za'abi et al. (2014.) “Renal and myocardial histopathology and morphometry in rats with adenine - induced chronic

renal failure: influence of gum acacia," Cellular Physiology and Biochemistry, vol. 34 (3): 818–828.

10- Ali, B.H.; Al Balush, K.; Al-Husseini, I.; Mandel, P.; Nemmar, A.; Schupp, N. and Ribeiro, D.A. (2015). Gum acacia mitigates genetic damage in adenine-induced chronic renal failure in rats; Eur. J. Clin. Inves. 45 (12): 1221–1227.

11- Ali mohammadi S, Hobbenaghi R, Javanbakht J, Kheradmand D, Mortezaee R, Tavakoli M, Khadivar F, Akbari H. (2013). Protective and antidiabetic effects of extract from Nigella sativa on blood glucose concentrations against streptozotocin (STZ)-induced diabetic in rats: an experimental study with histopathological evaluation. Diagn Pathol, 8: 137

12- AL-Qutub, A. H. A. (2019). Evaluate some coagulation factors in rats with induced- chronic renal failure and possible protective role of tomato powder. MSc. Thesis University of Kerbala College of Veterinary Medicine

13- Annr-Marie **, G**.: Arden ,F. Ralph, G.(1971) " Pharmacokinetics 0f gentamicin , Distribution & plasma renal clearance " . J .infect . Dis . (124) pp 570 – 576 .

14- Anwar-ul-H .G.,Qaiser and A.U. Muhammad (2004) : Pakitan jornal o iological Sciences ,7 (4) 441 – 451 .

15- Arice,M.Sagdic , O.and Gecge, U (2005) : An bacterial e ect of Turkish black cumin (Nigella Sativa) olis . Turkey Vol.56.fasc:259-262.

16- Ashraf SS, Rao MV, Kaneez FS, Qadri S, Al-Marzouqi AH, Chandranath IS, Adem A. 2011. Nigella sativa extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress.J Chromatogr Sci, 49:321-326

17- ASHSP,The American Society of Health-System Pharmacists .2015. Gentamicin sulfate". Archived from the original on 16 August 2015. Retrieved 15 August 2015.

18- AL-dahmash Bader Abdullah .,Ahmad. K., Khaled., w (2016) .Reno-protective effects of propolis on gentamicin-induced acut renal toxicity in swiss albino mice. Nefrologia 36(6):643 – 652

19- Bahman . Ni,* Faraz .M , Katayoun . J , and Mohammad A .R (2003): Chemical- Composition of the Fixed and Volatile Oils of Nigella sativa L.from Iran58c,629 D 631.

20- BaligaR, Ueda N, Walker PD, Shan SV.(1999).Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure .Drug Metab 31 , 971 – 97.

21- Bentata Y, El Maghraoui H, Benabdelhak M, Haddiya I.2018. Management of hypercalcaemic crisis in adults: Current role of renal replacement therapy. Am J Emerg Med. 2018 Jun;36(6):1053- 1056.

22- Bommas, Teubner, & Voss. (2008). Cours d'anatomie. Traduction de l'édition allemande par Antoine Dhem. Editions DE Boeck. Paris, P287.

23- Borovinskaya MA, Pai RD, Zhang W, Schuwirth BS, Holton JM, Hirokawa G, et al. (August 2007). "Structural basis for aminoglycoside inhibition of bacterial ribosome recycling". Nature Structural & Molecular Biology. 14 (8):727– 32.

24- Boubchir, M. A. (2002). Abrégé de néphrologie. Edition ELAMEL. Tizi-ouzou, P21-23.

25- Bartlett J (2013). Clinical Ocular Pharmacology (s ed.). Elsevier. ISBN 9781483193915. Archived from the original .214

26- Branislava Medić, Marko Stojanović, Branislav Rovčanin, Dušan Kekić, Sanja Radojević Škodrić, Gordana Basta Jovanović, Katarina Savić Vujović, nevena Divac, Radan Stojanović, Miroslav Radenković & Milica prostran.(2019). pioglitazone attenuates kidney injury in an experimental model of gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. 1Scientific Reports . Article Nu.13689. 9(1): 1-1

27- Burchum J (2014). Lehne's pharmacology for nursing care. Elsevier Health Sciences. p. 1051. ISBN 9780323340267. Archived from the original on 11 March 2016.

28- Chakraverty , H. L. (1976) . Plant wealth of Iraq , a dictionary of economic plant . Vol . (1) P.387-388, ministry of Agriculture and Agrataon Reform , Baghdad . Iraq .

29- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. (2009). Anti-inflammatory effects of the Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells.HBP (Oxford), 11: 373-381

30- Christèle, M. (2008). Les 5 fonctions vitales (anatomo-physiopathologie). Edition Lammare, P186 -191.

31- Claudia C.M.C,Cristina M and Daniela H.(2007) . Pharmacolgical Study of the Anti-Flammatory Action of Vegtal Products obtained From the Aerial Parts and Seedes of Nigella Sativa and Damascene J. Ethnopharmacol 99: 131-138 .

32- Coresh, J., Astor, B.C., McQuillan, G., Kusek, J., Greene, T., Van Lente, F; et al., 2002. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. American Journal of Kidney Diseases, 39(5):920-929.

33- Daniel .Z. and Maria .H, (2000): Domes ca on of plants in the old world, Black Seed Botanical and Historical Information : third edition Oxford : University Press, pag.206.

34- Dao EH, Poitevin F, Sierra RG, Gati C, Rao Y, Ciftci HI, et al. (December 2018). "Structure of the 30S ribosomal decoding complex at ambient temperature". RNA. 24 (12): 1667– 1676. doi:10.1261/rna.067660.118. PMC 6239188. PMID 3013980 0.

35- De Broe ME, Giuliano RA, Verpooten GA (1989) : Aminoglycoside nephrotoxicity : Mechanism and prevention . Adv Exp Med Biol 252 : 233 – 245

36- Despopoulos A and Stefan S .(2003). Color Atlas of Physiology. 5th edition, Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart, Germany.

37- Earley, A., Miskulin, D., Lamb, E.J., Levey, A.S. and Uhlig, K., 2012. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Annals of internal medicine, 156(11):785-795 -

38- Edson RS ,Terrell CL., (1999) .The aminoglycosides Mayo Clin Proc 74, 519 – 28 .

39- Edwards JR, Diamantakos EA, Peuler JD, Lamar PC, Prozialeck WC.2007. A novel method for the evaluation of proximal tubule epithelial cellular necrosis in the intact rat kidney using ethidium homodimer. J BMC physiology.7(1):1.

40- Eggert,M.J.,Haring ,Ross.M.R.,Weinstein , M.J.Williamson (1963) . Gentamicin sulfate-90 day dermal toxicity in rabbits .Unpublish Report No : P3410

41- El- Sayed, A.M ; A.H. Hussiney and A.I.Yussa.(1997) . Constituents of Nigella sativa oil and evaluation of its inhibitory effect on growth and a flotation production by Aspergillms parasiticus Deutsche leben smittle . Rund so han , 93 (5) : 144-52 .

42- El-Dakhakhny, M.; M. Barakat,; M. A. El-Halim and S. M.Aly.(2000) Effect of Nigella sativa oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. J. Ethano. Pharmacol., 72(1-2):299-304.

43- El – Faham and Sawsan. (1994). Comparative studies on chemical composition of Nigella sativa L. Seeds and its cake .J. Agric. Sci. Mansoura . Univ . 19:2283 – 2289.

44- Elgabaly H.(2007). Monograph for herbal medicinal products. MOHP:1

45- Eroschenko, VP.(2008).Difiores Atlas Of Histology: With Functional Correlations.11th ed, Printed in the United States of America, Chapter 16, 355

46- Fallah Huseini H, Amini M, Mohtashami R, Ghamarchehre ME, Sadeqhi Z, Kianbakht S, Fallah Huseini A. 2013. Blood pressure lowering effect of Nigella sativa L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytother Res, 27: 1849-1853.

47- Favier A.(2003). Le stress oxydant Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. l'actualité chimique, 108-115.

48- Ferguson M. A. and Waikar S. S. (2012). Established and Emerging Markers of Kidney Function. Clinical Chemistry, 58(4): 680-689.

49- Fujiwara K, Shin M, Matsunaga H, Saita T, Larsson L-I.2009. Light microscopic immunocytochemistry for gentamicin and its use for studying the uptake of the drug in the kidney. J Antimicrobial Agents Chemotherapy. 53(8):3302-7.

50- Fung, F., and Clark, R. F. (2004). Health effects of mycotoxins: a toxicol overview. J. of Toxicol: Clin Toxicol, 42(2), 217-234.

51- Garrett R, Douthwaite S, Liljas A, Matheson A, Moore P, Harry N (2000). The Ribosome. ASM Press. pp. 419–429. ISBN 978-1- 55581-184-6.

52- Gedney N, Kalantar-Zadeh K.2018. Dialysis Patient-Centeredness and Precision Medicine: Focus on Incremental Home Hemodialysis and Preserving Residual Kidney Function. Semin Nephrol. J. 38(4):426-432.

53- Gentamicin" (PDF).2015 Baxter Corporation. Archived from the original (PDF) on 4 March 2016. Retrieved 2 November 2015.

54- Ghaznavi, R., Faghihi, M., Kadkhodaee, M., Shams, S. & Khastar, H.2005. Effects of nitric oxide on gentamicin toxicity in isolated perfused rat kidneys. J. Nephrol. 18(5), 548–52 .

55- Godman M, Bostick R M, Kucuk O, and Jonas DP.(2011).Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present and future. Free Radic. Biology and Medicin Journal, 51(5) : 1068-1084.

56- Gomaa A, Abdelhafez AT, Aamer HA.2018. Garlic (Allium sativum) exhibits a cardioprotective effect in 36 H. Z. MOHAMED AND M. B. SHENOUDAexperimental chronic renal failure rat model by reducing oxidative stress and controlling cardiac Na+/ K+-ATPase activity and Ca2+ levels. Cell Stress Chaperones. 23(5):913–920.

57- Gowda, N.K.S. and Ledoux, D.R. (2008). Use of antioxidants in amelioration of mycotoxin toxicity: a review. Anim. Nutr. Feed. Technol. 8, 1–11.

58- Halliwell B and Gutteridge J M C. (2007). Cellular reponses to oxidative stress : adaptation, damage, repair, senescence and death. In : Free Radical Biology and Medicine. Oxford : Oxford University Press, pp. 187-267.

59- Hemdez,M,Iopez,R,Abanas,R,(1994).Antimicrobial activity of visnea mocanera leaf extracts ,Paris,J,Ethnopharmacology,41,115-119 .

60- Horibe T, Matsui H, Tanaka M, Nagai H, Yamaguchi Y, Kato K, et al.2004. Gentamicin binds to the lectin site of calreticulin and inhibits its chaperone activity. J Biochemical Biophysical Research Communications. 323(1):281-7.

61- Hosseinian S, Khajavi Rad A, Hadjzadeh M, Mohamadian Roshan N, Havakhah SH, Shafiee S. The protective effect of Nigella sativa against

cisplatin induced nephrotoxicity in rats. Avicenna J Phytomed 2016; 6 (1): 44-54.

62- Imarah, A. A. (2017). Protective effect of Eruca Sativa leaves oil extract against induced renal failure in rats according to certainphysiological and histopathological criteria. A Thesis Submitted to the Council of the Faculty of Science University of Kufa

63- Jamal, A; Nasser, S; Alaa,J; Luai, A. and Ali, A. (2008). The role of nigella sativa and number of its constituents towards azoxymethane-induced genotoxic effects and colon cancer in rats. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre .

64- Huber W.(1998) ."Aminoglycosides, Macrolids, Lincosamides, Polymxins, Chlormphenicol and other antibacterial drug "In: veterinary pharmacology McDonald .L .E> : lowa state university press pp 822 – 832 .

65- Jee J, Lim S, Park J. and Kim C.(2006). Stabilization of all trans retinol by loading lipophilic antioxidant in solid lipid nanoparticles. Eur. Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics, 63(2):134-139.

66- Joffe, M., Hsu, C.Y., Feldman, H.I., Weir, M., Landis, J.R. and Hamm, L.L., 2010. Variability of creatinine measurements in clinical laboratories: results from the CRIC study. American journal of nephrology, 31(5), pp.426-434.

67- Kazeem Alkinyinka Akinwumi ,Afuast Jubril , Yusuf Yusuf Umar (2020). Eathanol extract of Nigella sativa has antioxidant and ameliorative effect against nickel chloride- induced hepato- renal injury in rats .

68- Kalus U et al.,(2003).Effect of Nigella sativa on subjective feeling in patients with allergic diseases. Phytother Res .

69- Kaloyanides G.1997. Drug-phospholipid interactions: role in aminoglycoside nephrotoxicity. J Renal Failure. 14(3):351-7.

70- Kanter M, Meral l, Dede S, Gunduz H, Cemek M, Ozbek H, Uygan I(2003) . Effect of Nigella sativa L. and Urtica dioica L.on lipid peroxidation , antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCL_4 –treated rats.. J Vet Med A Phyisol Pathol Clin Med. Jun: 50 (5) :264 – 268

71- Karatas, Y. et al.2004. Effect of tempol (4-hydroxy tempo) on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Fundam. Clin. Pharmacol. 18(1): 79–83

72- Lakshmi M.S, Reddy U.K, and Rani S.R.K.S. (2012). A Review on Medicinal Plants for Nephroprotective Activity. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research , 5 : 8-14.

73- Lanaspa, M.A.; Sanchez-Lozada, L.G.; Choi, Y.J.; Cicerchi, C.; Kanbay, M.; Roncal-Jimenez, C.A.; Ishimoto, T.; Li, N.; Marek, G.; Duranay, M.; et al.2012. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: Potentialrole in fructose-dependent and -independent fatty liver. J. Biol. Chem. 287, 40732–40744.

74- Leila Benazzouz Samil, Sabiha Achat, Fatiha Brahmi, Mostapha Bachir – bey, Radia Arab'' Biological propties, phenolic profile and Botanical Aspect of Nigella Sativa l.and Nagilla damascema L.seed .,Molecules (2023). 28(2),571.

75- Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F. and Feldman, H.I. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine, 150(9) : 604-612.

76- Li J, Li Q-x, Xie X-f, Ao Y, Tie C-r, Song R-j. 2009.Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. European journal of pharmacology. 620(1-3):97-104.

77- Lin, K.-M.; Lu, C.-L.; Hung, K.-C.; Wu, P.-C.; Pan, C.-F.; Wu, C.-J.; Syu, R.-S.; Chen, J.-S.; Hsiao, P.-J.; Lu, K.-C.2019. The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis. Nutrients . (11)2111.

78- Lintong PM, Kairupan CF, Sondakh PL.2012. Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin. Jurnal Biomedik.4(3).

79- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, LopezHernandez FJ (January 2011). "New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view". Kidney International. 79 (1): 33– 45

80- Mair RD, Sirich TL, Meyer TW.2018. Uremic Toxin Clearance and Cardiovascular Toxicities. Toxins (Basel). Jun 02;10(6)

81- Martinez-Salgado C, Elenon N, Tavares P, Rodriguez-Barbero A, Garcia-Criado J, Bolanos JP, Lopez-Novoa JM.,(2002). Involvement of reactive oxygen species on gentamicin-induced mesangial cell activation .Kidney Int 62 , 1682 – 92.

82- Marieb, E. N. (2008). Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie. 8ème édition. Traduction française coordonnée par René Lachaine. Canada Quebec, P544-545 ,547,552

83- Martins JM, Magriço R. 2018 . Uremic Frost in End-Stage Renal Disease. N Engl J Med. Aug 16;379(7):669.

84- Massy ZA, Liabeuf S. 2017. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease. Contrib Nephrol. ;191:8-17.

85- Mclaughlin, M. R.,Fish, R. E.(1994). Clinical Biochemistry and Hematology Values in Normal Rabbits .In : The Biology of The Laboratory Rabbit ,2nd edition

86- Mohamad,A.R.B.(2009) . Amelioration of chroic relapsing experimental autoimmune encephalomyetitis (cr-eae) using thymoquinone-biomed Abbottabab:20(2).

87- Mohamed M Sayed – Ahmad , Mahmaud N Nagi .(2007) . Thymoquinon Supplementation prevents The development of gentamicin – induced acute renal Toxicity rats .

88- Mahmood MS, Gilani AH, Khwaja A, Rashid A, Ashfaq MK. The in vitro effect of aqueous extract of Nigella sativa seeds on nitric oxide production. . Phytother Res. 2003 Sep;17(8):921-4.

89- Mohammed M.H.Al-Gayyar ,Hanan M. Hassan ,Abdullah Alyoussef ,Ahmad Abbas ,Mohamad M. Darweish (2016). Nigella sativa oil attenuates chronic nephrotoxicity induced by oral sodium nitrite .Pages 50 -60

90- Morci NM. 2000. Antimicrobial effect of crude extracts of Nigella sativa on multiple antibiotics-resistant bacteria. Acta Microbiol Pol. 49: 63-74.

91- Morales AI, Detaille D, Prieto M, Puente A, Briones E, Arévalo M, et al. 2010. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. J Kidney international. 77(10):861-9.

92- Moulds, Robert; Jeyasingham, Melanie (October 2010). "Gentamicin: a great way to start". Australian Prescriber(33): 134–135. Archived from the original on 13 March 2011.

93- Muhammed Ali ,.Nickavara , B.Mojab , Z. and Javidnia , k (2003) : Chemical Composition of the Volatile Oils of Nigella Sativa L.from Iran.

94- Nagai J, Takano M.,(2004). Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxic .Drug Metab Pharmacokinet 19 , 159 – 70 .

95- Naghma, K.; S. Sonia and S. Sarwat. (2003). Nigella sativa (black cumin) ameliorates potassium bromate-induced early events of carcinogenesis: diminution of oxidative stress. Hum. Exp. Toxicol. 22:193-203.

96- Nagi, M. N ; Alam, K. and Badary, O. A. (1999) . Thymoq4suinone protects against carbontetrachloride hepatotoxicity in mice via an anti- oxivant mechanism. Biochemstry and Molecular Biology Inter- national; 47 (1) : 153 – 159 .

97- Nagi Alhaj,.Shamsudin , M . Zamri , H. and Abdullah , R(2008) : Extraction of Essential Oil from Nigella Sativa Using Supercritical Carbon Dioxide : Study of Antibacterial Activity . American Journal of Pharmacology and Toxicology 3 (4) :225 – 228 .

98- Nehal M Elsherbiny, Mohamed EL-Sherbiny (2014) . Thymoquinone at tenuates Doxorubicin indced nephrotoxicity in rats .Nov5:223 : 103 – 8 .doi:10 .

99- Nguyen MT, Devarajan PJPn.2008 Biomarkers for the early detection of acute kidney injury.;23(12):2151

100- O . A. Badary (2000). The in fluence of Thymoquinone on doxorubicin in duced hyperlipidemic nephropathy in rats .

101- Paller MS. (1990). Drug Induced Nephropathies. Medical Clinics of North America, 74 : 909-917.

102- Pannu,A;Goyal,R.K;Ojah,S;Nadave,M.(2019) . Therapeutic Potential of Thymoquinone in Treatment of Rheumatoid Arthritis and Related Autoimmune Diseasws.33:575-587.

103- Pattyn VM, Verpooten GA, Giuliano RA, Zheng F, Debroe ME (1988): Effect of hyperfiltration ,proteinuria and diabetes mellitus on the uptake kinetics of gentamicin in the kidney cortex of rats . J Pharmacol Exp Ther 244: 694 –698 .

104- Pavkov, M.E. and Nelson, R.G., 2014. Improved early risk stratification with cystatin C-based estimated GFR. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 63(5):745-748.

105- Perbert, F. (2003). Anatomie physiologie pharmacologie générale. 6ème édition.

106- Perna AF, Pizza A, Di Nunzio A, Bellantone R, Raffaelli M, Cicchella T, Conzo G, Santini L, Zacchia M, Trepiccione F, Ingrosso D. 2017.ADAM17, a New Player in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. J Ren Nutr. Nov .27(6):453-457Edition heures de France. Paris, P289-290.

107- Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE.2007. Cisplatin, gentamicin, and paminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. J Toxicological Sciences. 99(1):346-53.

108- Pier, A. C. (1987). Aflatoxicosis and immunosuppression in mammalian animals. In US Universities-CIMMYT Maize Aflatoxin Workshop, El Batan, Mexico (Mexico), 7-11. CIMMYT.

109- Polat, A. et al.2006. Protective role of aminoguanidine on gentamicin induced acute renal failure in rats. Acta. Histochem. 108(5), 365 71, https://doi.org/10.1016/j.acthis.2006.06.005 .

110- Porter GA and Bennett WM. (1981) Nephrotoxic Acute Renal Failure Due to Common Drugs. American Journal of Physiology, 241: 252-256.

111- Product Monograph".2015. (PDF). Sandoz Canada Inc. Archived from the original (PDF) on 12 April 2015.

112- Puentes SS, Dunstan M. Escherichia coli Complications in Pediatric Critical Care. Crit Care Nurs Clin North Am. 2018 Mar;30(1):149.

113- Rahmani,A. and Aly, S.M. (2015). Nigella sativa and its active constituents thymoquinone shows pivotal role in the diseases prevention and treatment. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research; 8(1):48-53.

114- Ramsammy LS, Josepovitz C, Kaloyanides GJ.1988. Gentamicin inhibits agonist stimulation of the phosphatidylinositol cascade in primary cultures of rabbit proximal tubular cells and in rat renal cortex. J Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics. 247(3):989-96.

115- Ratnam D V, Ankola D D, Bhardwaj V, Sahana D K, and Kumar N. M. V. R.(2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. Journal Controlled Release, 113(3) : 189-207.

116- Regec AL, Trump BF, Trifilis AL.1989. Effect of gentamicin on the lysosomal system of cultured human proximal tubular cells: Endocytotic activity, lysosomal pH and membrane fragility. J Biochemical Pharmacology. 38(15):2527-34

117- Richet, Gabriel (1988). "Early history of Uremia". Kidney International. 33 (5): 1013–1015 .

118- Royakkers, A.A.N.M., 2014. Biological markers for kidney injury and renal function in the intensive care unit.

119- Saito, Y.; Tanaka, A.; Node, K.; Kobayashi, Y.2020. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. J. Cardiol.

120- Sapna, S. , Patel, M.Z. , Molnar, J.A. , Tayek, J. H. , Ix, N. N., Benner, D., Heymsfield, S., Joel, D., Csaba, K.P. and Kalantar Zadeh, K.K. (2013).Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease. J. Cachexia Sarcopenia. Muscl.,; 4(1): 19–29

121- Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV (2009): Gentamicin-associated acute kidney injury . QJM 102: 873 – 880 .

122- Sharma PM and Srivastava CN.(2006). Phyto extract induced developmental deformities in malaria vector. Bioresource Technology, (97) : 1599-1604.

123- Silverblatt F.1982. Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. J Reviews of infectious diseases. 4(Supplement_2):S360-S5.

124- Sisein EA. (2014). Biochemistry of free radicals and antioxidants. Scholar Academic Journal of Biosciences, 2(2) : 110-118.

125- Stevens, L.A., Coresh, J., Greene, T. and Levey, A.S., 2006. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. New England Journal of Medicine, 354(23), pp.2473-2483.

126- Stevens, L.A., Schmid, C.H., Greene, T., Li, L., Beck, G.J., Joffe, M.M; et al., 2009. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney international, 75(6), pp.652 660.

127- Sundararajan R, Bharampuram A and Koduru R. (2014). A Review on Phyto Constituents for Nephroprotective Activity. J- Pharm, 5: 160-182.

128- Suckow,M.A.,Stevens, K.A., Wilson, R.P.(2012). The Laboratory Rabbit , Guinea Pig, Hamster , and other Rodents (Second Edition).

129- Szkudelski , T., Szkudelski , K.(2010). Metabolic responses of Rabbits to fasting and refeeding.Comparative Biochemistry and physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 155(2), 191 -197.

130- Thomas R, Kanso A, Sedor JR. 2008.Chronic kidney disease and its complications. Prim Care.35(2):329–vii.

131- Tilger Sharol ND . (2001) .Urinary kidney support, medical herbalism. clinical articles and case studies .10(2) : 5-13

132- Tsai HM.2019. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia. Am J Med. ;132(2):161-167.

133- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, and Mahajan RT. (2009). Oxidative Stress and Neurodenerative Diseases.A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. Current Neuropharmacology, 7(1) : 5-74.

134- Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. J Clinical Pharmacology Therapeutics. 1989;45(1):22

135- Wang AY, Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Wee PT, Kovesdy CP, Price SR, Kopple JD.2018. Precision Medicine for Nutritional Management in End-Stage Kidney Disease and Transition to Dialysis. Semin Nephrol. 38(4):383-396.

136- Weinstein MJ, Wagman GH, Oden EM, Marquez JA (September 1967). "Biological activity of the antibiotic components of the gentamicin complex". Journal of Bacteriology. 94 (3): 789 90. doi:10.1128/JB.94.3.789 790.1967. PMC 251956. PMID 4962848.

137- Wilson DN (January 2014). "Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance". Nature Reviews. Microbiology. 12 (1)

138- World Health Organization (2019). Critically important antimicrobials for human medicine (6th revision ed.). Geneva: World Health Organization. hdl:10665/312266. ISBN 9789241515528. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

139- WHO. (World Health Organization). (1998).Quality Control Methods for Herbal Materials. Geneva, Switzerland,WHO.

140- Wolf, J., Schliebs, W. and Erdmann, R. 2010. Peroxisomes as dynamic organelles: Peroxisomal matrix protein import. The FEBS Journal, 277(16): 3268–3278

141- Xuan, Z.; Baoqin, H.; Xianxian, S.; Rui, H. and Wanshun ,L. (2015). Effects of Low-Molecular-Weight-Chitosan on the AdenineInduced Chronic Renal Failure Rats in vitro and in vivo; J. Ocean Univ. China 14 (1): 97-104.

142- Yaman I, Balikci E. 2010. Protective effects of Nigella sativa against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Exp Toxicol Pathol, 62: 183-19

143- Yasutake, Y.; Tomita, K.; Higashiyama, M.; Furuhashi, H.; Shirakabe, K.; Takajo, T.; Maruta, K.; Sato, H.; Narimatsu, K.; Yoshikawa, K.; et al.2017. Uric acid ameliorates indomethacin-induced enteropathy in mice through its antioxidant activity. J. Gastroenterol. Hepatol. 32, 1839–1845.

144- Yang, C.; liu, c.; zhou, q.; pie, y. c.; qiu, x. m. and feng, x. (2015). effect of atracylodes rhizome polysaccharide in rats with adenine-induced chronic renal failure. indian J. Pharm. Sci.,77(1):103-107

145- Yu, W.; Cheng, J.-D.2020. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. Front. Pharm. 11, 582680.

146- Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of Nigella sativa fixed oil on blood homeostasis in rat. J Ethnopharmacol. 2002 Jan; 79(1):23-6.

147- Zhang, Z.; Wei, F.; Vaziri, N. D.; Cheng, Xian-Long.; Bai, X.; Lin, R. and Zhao, Y. (2015). Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial fibrosis; Sci. Rep. 5, 14472

Syrian Arab Republic

University Of Hama

Faculty Of Veterinary Medicine

Department Of Physiology

Study of the Protective Effect of Alcoholic Extract of the Nigella Sativa against Nephrotoxicity of Rabbits Treated with Gentamicin

A These is presented by

Ahmad ALkhweled

For

The Degree of Master in Veterinary Medical Science

(veterinary Pharmacology)

Under The Supervision of

Dr.Salwa aldibs

Doctor of Pharmacology and Toxicology

2025