جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

تأثير مستخلص التوت البري على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية للكلية في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم

رسالة مقدمة

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة /علم الحيوان

من قبل

شذى جلال عزيز

بكالوريوس تربية علوم الحياة / جامعة كربلاء2002

إشراف

أ.م.د.نصير مرزا حمزة

2020 م

1441هـ

بسم الله الرحمن الرحيم

صدق الله العلي العظيم

سورة يوسف : الآية (٧٦)

الإهداء

أهدي بحثي هذا إلى
من ربّتني على الهدى....
أمي
إلى من لم يضع تعبه
سدى.... أبي
إلى من أراد ارتقائي إلى
العلا.... زوجي
إلى قرت عيني
اولادي...محمدرضا و نوره
وفاطمة وزهراء ورقية

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيد المرسلين وخاتم النبيين سيدنا أبي القاسم محمد بن عبد الله وعلى آله الطيبين الطاهرين وبعد لا يسعني إلا أن أقدم وافر شكري وتقديري وامتناني إلى من كان سنداً لي أستاذي القدير والمشرف على رسالتي أ. م. د. نصير مرزا حمزة الزبيدي لما بذلة من جهود وما قدمه من توجيهات علمية سديدة كان لها الأثر الكبير في إتمام هذه الدراسة لهُ مني جزيل الشكل والاحترام. كما أتقدم بخالص شكري و تقديري إلى الأستاذ حسين علي عبد اللطيف لما أبداه من مساعدة في إتمام جميع العمليات الإحصائية الخاصة بالدراسة, و أتوجه بالشكر والامتنان إلى عمادة كلية التربية ورئاسة قسم علوم الحياة بأساتذتها ومنتسبيها , وأشكر الدكتور علاء حسين الصافي والأستاذ كرار حسين لما قدماه لي من مساعدة ومد يد العون لي , وختاماً أدعو من الله التوفيق و دوام الصحة لكل من مد يد المساعدة والتشجيع والنصيحة ومن فاتني ذكرهم والله ولي التوفيق .

الباحثة

شذى جلال عزيز الموسوي

اقرار المشرف على البحث

اشهد ان اعداد هذا الرسالة قد جرى تحت اشرافي في كلية التربية ـ للعلوم الصرفة- جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع :

المشرف : أ.م. د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

الاختصاص : تشريح مقارن

التاريخ : / /2020

بناء على التوصيات المتوفرة من قبل المشرف ارشح هذا الرسالة للمناقشة

التوقيع :

رئيس قسم علوم الحياة :أ.م. د نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

التاريخ : / / 2020

❁ اقرار المقوم اللغوي ❁

اشهد بأن رسالة الماجستير الموسومة (تأثير مستخلص التوت البري على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية للكلية في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم) قد تمت مراجعتها من الناحيتين اللغوية والتعبيرية من قبلي .

التوقيع :

الاسم: سليمان صباح محسن

المرتبة العلمية : مدرس مساعد

العنوان: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الانسانية

التاريخ : /5/2020

اقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد أطلعنا على الرسالة الموسومة (تأثير مستخلص التوت البري على المعايير الكيموحيوية والنسجية للكلية في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم) المقدمة من قبل الطالبة (شذى جلال عزيز الموسوي) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير /علم الحيوان /التشريح المقارن , وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير (مستوفي).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع

الاسم: أ. حسين علي عبد اللطيف

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التأريخ : /5 /2020

عضو اللجنة

التوقيع

الاسم: د. جاسم حنون هاشم

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية العلوم

التأريخ: /5 /2020

عضو اللجنة

التوقيع

الاسم: د. احمد جاسم حسن

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

مكان العمل: جامعة القادسية/كلية التربية

التأريخ : /5 /2020

عضواً و مشرفاً

التوقيع

الاسم: د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل:جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التأريخ: /5/ 2020

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

اصادق على ما جاء في قرار اللجنة اعلاه

التوقيع

الاسم: **د. حميدة عيدان سلمان**

المرتبة العلمية: **استاذ**

التأريخ: / 5 / 2020

الخلاصة

تناولت الدراسة الحالية الفعالية البيولوجية لخلاصة نبات التوت البري على التغيرات الحاصلة في بعض المعايير الكيموحيوية ومضادات الأكسدة مع دراسة التغيرات النسجية للكلى في الجرذان البيضاء المعرضة لفلوريد الصوديوم بجرعة مقدارها(20) ملغم / كغم من وزن الجسم تجرع فمويا لمدة (30) يوم على التوالي, في حين جرعة بقية المجاميع بفلوريد الصوديوم بنفس الجرعة المذكورة أضافه إلى خلاصة التوت البري بثلاث جرع مقدارها (225,150,75) ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة شهر على التوالي , بعد انتهاء فترة التجربة سحب الدم من القلب مباشرة بعد تخدير الحيوان بمادة الكيتامين ودرسة المعايير التي اشتملت على (وزن الجسم, تركيز الصوديوم, تركيز الكالسيوم, تركيز البوتاسيوم, تركيز اليوريا , تركيز الكرياتين , تركيز البروتين الكلي , تركيز الألبومين , تركيز الكلوبيولين) إضافة إلى مضادات الاكسده (SOD, CAT).

اظهرت نتائج الدراسة الحالية تباين واضح في المعايير المدروسة إذ لوحظ وجود ارتفاع معنوي في تركيز (الصوديوم, بوتاسيوم, الكالسيوم , كرياتين ,اليوريا) في حين لوحظ وجود انخفاض معنوي في تركيز (البروتين الكلي ,الألبومين,الكلوبيولين, وزن الجسم) فضلاًعن (SOD,CAT)عند مستوى معنوية ($P\leq0.05$) في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة.

أظهرت نتائج الفحص النسجي لكلى ذكور الجرذان البيض المعاملة بفلوريد الصوديوم بتركيز (20) ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 30 يوماً على التوالي حدوث تغييرات نسجية واضحة تمثلت بنزف دموي شديد في النسيج الكلوي مع ضمور واضح لبعض الكبيبات الكلوية وانسلاخ البطانة الداخلية للنبيبات الى جانب حدوث تنكس في الخلايا المبطنة للنبيبات مقارنة مع مجموعة السيطرة.

اظهرت نتائج المعاملة بخلاصة التوت البري بجرع مقدارها (225,150,75) ملغم / كغم من وزن الجسم وفلوريد الصوديوم بجرعة (20) ملغم/ كغم لاختبار فعالية المستخلص في التقليل من تأثير فلوريد الصوديوم على المعايير المدروسة, انخفاض معنوي في (تركيز الصوديوم, تركيز الكالسيوم ,تركيز البوتاسيوم , اليوريا , الكرياتين) وارتفاع معنوي في تركيز(البروتين الكلي , الألبومين, الكلوبيولين ,SOD,CAT,وزن الجسم) عند مستوى معنوية($P\leq0.05$) عند المقارنة بين مجموعة الفلوريد ومجاميع خلاصة التوت البري حيث أدت

تلك النتائج إلى عودة تلك المعايير اقرب إلى الحالة الطبيعية في مجموعة السيطرة السالبة ,كما أظهرت النتائج تحسن واضح في الفحوصات النسجية لكلى ذكور الجرذان البيض بعد المعاملة بالمستخلص مع فلوريد الصوديوم أذ لوحظ وجود الكبيبات بحجمها الطبيعي الى جانب قلة النزف الدموي وعدم ظهور التنكس في خلايا النبيبات الكلوية مع ملاحظة عدم وجود فروق معنوية بين تراكيز المعاملة بالمستخلص حيث اظهرت جميع تلك التراكيز تحسن واضح في المعايير المدروسة (الكيموحيوية والنسجية).

وتعد جرعة التوت البري والتي مقدارها ١٥٠ملغم/كغم من وزن الجسم افضل جرعة والتي ادت الى نتائج متقاربة جدا لمجموعة السيطرة السالبة .

يتضح من نتائج الدراسة الحالية إن خلاصة نبات التوت البري ذو فعاليه بايلوجية في مقاومة تأثير المواد السمية التي يتعرض إليها جسم الكائن الحي .

قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	أ
	قائمة المحتويات	ب
	قائمة المختصرات	جـ
	قائمة الصور والإشكال	د
	قائمة الجداول	هـ
1	الفصل الأول- المقدمة	1
2-1	هدف الدراسة	2
2	الفصل الثاني- استعراض المراجع	3
1-2	فلوريد الصوديوم	3
2-2	مصادر الفلوريد	3
3-2	توازن الفلوريد	5
1-3-2	تداخل وامتصاص الفلوريد	5
2-3-2	إفراز الفلوريد	7
4-2	آثاره على الحيوانات المختبرية	7
1-4-2	التعرض قصير المدى	7
2-4-2	السرطنة	7
5-2	الفلوريد في الدم	7
1-6-2	الفلوريد في الأنسجة الناعمة	8
2-6-2	الفلوريد في الأنسجة الصلبة	8

المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
2-7	الاستعمالات الرئيسية للفلورايد	8
2-8	الكلية	9
2-8-1	الوصف النسجي للكليتين	9
2-8-2	النبيب البولي	10
2-9	تأثير الفلوريد على الكلية	11
2-10	بعض المعايير الفسلجية في الكلية	12
2-10-1	اليوريا في الدم	12
2-10-2	الكرياتنين في مصل الدم	13
2-10-3	بروتينات الدم	14
2-10-4	الصوديوم	14
2-10-5	البوتاسيوم	15
2-10-6	الكالسيوم	15
2-11	بعض المعايير الأنزيمية المضادة للأكسدة	16
2-11-1	تقدير نشاط انزيم Superoxide Dismutase (SOD)	16
2-11-2	تقدير النشاط الإنزيمي للـ Catalase (CAT)	16
2-12	تأثير الفلوريد على الكبد	17
2-13	النباتات الطبية	18
2-14	التوت البري	19
2-14-1	التوت البري وصحة الجهاز البولي والخصائص المضادة للبكتريا	20
2-14-2	سعة مضادات الاكسدة	21
2-14-3	الصحة القلبية الوعائية	21
3	الفصل الثالث- المواد وطرائق العمل	22

المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
1-3	الاجهزة المستخدمة	22
2-3	المواد الكيميائية المستخدمة	23
3-3	المحاليل والملونات المستخدمة	24
1-3-3	محلول الفورمالين 10%	24
2-3-3	ملون هارس هيماتوكسلين	24
3-3-3	ملون الايوسين	24
4-3	الحيوانات المستعملة بالتجربة	25
5-3	مكونات الحصة الغذائية	25
6-3	المعاملة	26
7-3	تصميم التجربة	28
8-3	قياس وزن الجسم	28
9-3	تشريح الحيوانات وجمع الدم	28
10-3	تقدير شوارد الدم	29
1-10-3	تقدير مستوى ايونات الكالسيوم في مصل الدم	29
2-10-3	تقدير مستوى ايونات البوتاسيوم في مصل الدم	30
3-10-3	تقدير مستوى ايونات الصوديوم في مصل الدم	31
11-3	حساب مستوى الانزيمات المضادة للأكسدة	31
1-11-3	تقدير مستوى انزيم الكاتاليز	32
2-11-3	تقدير فعالية انزيم سوبراوكساید دسميوتيز	33
12-3	المعايير الكيموحيوية في الدم	35
1-12-3	تقدير مستوى اليوريا في مصل الدم	35
2-12-3	تقدير مستوى الكرياتنين في مصل الدم	36

المحتويات

التسلسل	العنوان	الصفحة
3-12-3	تقدير مستوى البروتين الكلي في مصل الدم	37
4-12-3	تقدير مستوى الالبومين في مصل الدم	38
5-12-3	تقدير مستوى الكلوبيولين في مصل الدم	38
13-3	الدراسة النسجية	38
14-3	التصوير	40
15-3	التحليل الاحصائي	40
4	الفصل الرابع : النتائج والمناقشة	41
1-4	تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على الكتروليتات الدم ووزن الجسم	41
2-4	تأثير فلوريد لصوديوم والتوت البري على مضادات الاكسدة (SOD,CAT)	46
3-4	تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على بروتينات الدم (البروتين الكلي , الالبومين , الكلوبيولين)وبعض النواتج الايضية (اليوريا , الكرياتنين)	49
4-4	تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على نسيج الكلى	54
	الاستنتاجات	63
	التوصيات	64
	المصادر العربية	65
	المصادر الاجنبية	66

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح الانكليزي
PAC-A	A-type proanthocyanidins
CAT	Catalase
DNA	Deoxy ribonucleic acid
F	Fluoride
GGT	Gamma-glutamyl Transferase
GDH	Glutamate dehydrogenase
GTS	Glutathion Transferase
HDL_C	High Density Lipoprotein_Cholesterol
HF	Hydrofluorid acid
LDH	Lactate dehydrogenas
LDL_C	Low Density Lipoprotein_Cholesterol
ROS	Reactive Oxygen Species
NaF	Sodium fluoride
Na_2SiF_6	Sodium Sulfate Fluoride
SOD	Super oxide dismutase
WHO	World health organization

قائمة الصور والأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
1	**شكل(4-1) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يظهر فيه منطقة القشرة(C) ومنطقة اللب(M) ((H & E stain). (100X)**	54
2	**شكل(4-2) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يظهر فيها منطقة القشرة(C) واللب (M)والمحفظة الكلوية(KC) والكبيبات الكلوية(G)((H & E stain) (100X)**	55
3	**شكل(4-3) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين منطقة الكبيبة(A) ومكوناتها التي تشمل محفظة بومان (B) والطبقة الجدارية (C) والطبقة الحشوية(D)و فسحة بومان (E) (H & E stain) (100X).**	55
4	**شكل (4-4) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين مقاطع في النبيب الملتوي الداني (PCT) والنبيب الملتوي القاصي (DCT) والحافة الفرشاتية (BB) (1000X) (H & E stain).**	56
5	**شكل (4-5) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين الاشعة اللبية (MR) ضمن منطقة اللب (M) (H & E stain) (100X)**	56
6	**شكل(4-6) مقطع مستعرض من نسيج كلية في الجرذان المعرضة للفلورايد نلاحظ كبر فسحة بومان (B)الى جانب تحطم جدران النبيبات الكلوية(T) مع ملاحظة وجود انحلال في النبيبات الكلوية (H & E stain) (400X) (D)**	57
7	**شكل(4-7) مقطع مستعرض من نسيج كلية في الجرذان المعرضة للفلورايد نلاحظ كبر فسحة بومان (B) الى جانب تحطم جدران النبيبات الكلوية (T) مع ملاحظة وجود النزف الدموي(C) (H & E stain) (400X) .**	58

الرقم	العنوان	الصفحة
8	**شكل (4-8) مقطع مستعرض من نسيج كلية لجرذ معامل بفلوريد الصوديوم نلاحظ انكماش واضح للكبيبة (G) مع توسع للنبيبات الملتوية الكلوية (T) , تنكس واضح للخلايا المبطنة(D) اضافة الى وجود خلايا التهابية (L) (400X) (H&E stain)**	59
9	**شكل(4-9) مقطع مستعرض في كلية الجرذ المعامل بخلاصة التوت البري والفلورايد حيث نلاحظ وجود كبيبات طبيعية مستدير(G) ونبيبات كلوية طبيعية (T) (H & E stain) (400X).**	60
10	**شكل(4- 10) مقطع مستعرض في كلية الجرذ المعامل بخلاصة التوت البري والفلورايد حيث نلاحظ وجود كبيبات طبيعية مستدير(G) وصغر فسحة بومان (B)مع ارتشاح لبعض كريات الدم الحمراء (C)(400X) (H & E stain)**	61

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
(1-3)	الاجهزة المستعملة في الدراسة الحالية وحسب المنشأ	22
(2-3)	المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة الحالية حسب المنشأ	23
(5-3)	مكونات الحصة الغذائية	25
(1-4)	تأثير فلوريد الصوديوم وتراكيز مختلفة من التوت البري على الكتروليتات الدم ووزن الجسم .	45
(2-4)	تأثير فلوريد الصوديوم وتراكيز مختلفة من التوت البري على مضادات الاكسدة	48
(3-4)	تأثير فلوريد الصوديوم و تراكيز مختلفة من التوت البري على بروتينات الدم (البروتين الكلي ,الالبومين, الكلوبيولين) وبعض النواتج الايضية (اليوريا,الكرياتنين)	53

1-1 المقـدمـة Introduction

تعد المركبات المعدنية من العناصر الرئيسة التي تحافظ على حالة الاستقرار في الجسم (hemostasis) وبالتالي فأنها تساهم في الحفاظ على الصحة والإنتاجية في الكائنات الحية المختلفة حين تكون ضمن حدودها الطبيعية ولكنها عندما تزداد او تنقص عن مستوياتها الطبيعية في الدم تؤدي إلى آثار سامه على الجسم نفسه(Bouaziz *etal*.,2006)،ويؤدي تلوث الأنظمة البيئية المائية والبرية بتلك المركبات المعدنية التي غالبا ما تكون نواتج نهائية للعديد من العمليات الحيوية التي تجري في البيئة ومنها عمليات الاحتراق وتزايد عدد المركبات وتلوث المياه الذي يرتبط بالجفاف وقلة المياه والتي تنتقل الى الجسم عن طريق مياه الشرب او تنفس الهواء او تناول الاطعمة المختلفة الملوثة بها يوميا الامر الذي اصبح يقلق العديد من الباحثين لأنها تهدد صحة الكائنات الحية على اختلاف انواعها المائية والبرية ويعد فلوريد الصوديوم احد هذه الملوثات (Chouhan and Flora,2010) .

الفلوريد من العناصر اللافلزية سالبة الشحنة ذات الطبيعة التفاعلية ، وهولا يوجد بشكل حر في الطبيعة بل متحد مع العناصر الأخرى باستثناء الأوكسجين والغازات النبيلة، وزنة الذري (19) وعدده الذري (9) . (Hoekstra *et al*.1974) ويعد من أكثر العناصر سمية في عائلة الهالوجينات(Glasser,1996).ويمثل خطرا بيئيا على البشر والحيوانات (Kumar and Aravindaksha , 2015) ويؤدي التعرض اليه الى حدوث العديد من المشاكل الصحية منها التسمم الكبدي وامراض الكلى الى جانب الامراض التناسلية التي تسبب العديد من حالات انخفاض معدل الولادة والعقم (Zhou *et al*.,2013) كما اشار Shivarajashankkara *et al*,(2002a) وجماعته إن التعرض لجرعات عالية التركيز من فلوريد الصوديوم ولمده طويلة في المراحل التطورية الأولى من حياة الكائن الحي تعزز الإجهاد التأكسدي في الدم.

أشارت منظمة الصحة العالمية (WHO,1994) الى ان الحدود المسموح بها من فلوريد الصوديوم في المياه الصالحة للشرب هو (1.5)ملغم/لتروفقاً للإرشادات إن التسمم بالفلوريد ينتج عن التعرض لكميات كبيرة منه أو احد مركباته لفترة طويلة من الزمن في مياه الشرب الحاوية على مستويات عالية منه او أثناء الاستنشاق المزمن للغبار أو التعرض لبعض المبيدات الحشرية ومبيدات القوارض والغازات الصناعية .(Zhan *etal*,2005)

تعد الكلية موقعا للسمية المحتملة للفلوريد مما يجعلها شديدة التعرض لأثار الفلوريد والذي قد يؤدي الى تلف كلوي في حالات التعرض المزمن (Shivashankara *et al*. ,2000; Shashi and Thapar, 2001; Zhan *et al*. ,2006).

وغالبا ما يرافق حدوث الخلل في وظيفة الكلى ازدياد نسبة العوامل السمية في الدم والتي منها فلوريد الصوديوم ويكون ذلك مصحوبا بالتهاب المسالك البولية التي تعد من المشاكل الشائعة في مرحلة الطفولة والتي تحدث بمعدل يتراوح بين(2% -8%) قبل بلوغ سن السابعة (Foxman *et al.* , 2000) الى جانب ذلك اصبح الاستعمال طويل الأمد للمضادات الحيوية ذوفعالية منخفضة في الوقاية من التهاب المسالك البولية (Williams and Craig, 2011)، مما حدى بالعديد من الباحثين الى البحث عن طرق بديلة لهذا الغرض ،منهم الباحث (Hosseini *et al.* , 2017) إذ اقترحوا استعمال علاجات بديلة مثل المركبات الطبيعية ومنها مستخلص التوت البري (*Vaccinium macrocarpon*)،والذي يستهلك بشكل شائع كجزء من النظام الغذائي للإنسان بأشكاله الطازجة والمعالجة على حد سواء، بالإضافة إلى ذلك تستعمل المستخلصات المشتقة منه بشكل أساسي كجزء في بعض المكملات الغذائية النباتية (Seeram *et al.*,2006)، اذ اثبت التوت البري انه مصدر ممتاز للمركبات النشطة بيولوجيا مثل الفلافونيد ومشتقات الأحماض الفينولية(Pappas and Schaich,2009).وبفضل هذه المركبات المعززة للصحة فقد ارتبط استهلاك المنتجات المعتمدة على التوت البري لعلاج عدوى المسالك البولية (Hisano *et al.*,2012;Kaspar *etal.*,2015)وقد أولى الطب البديل اهتماما خاصا باستعمال التوت البري للوقاية من الأمراض مثل السكري وأمراض المثانة وأمراض العيون والإصابات المختلفة ، كما اشارة كتب الطب البديل الى ان التوت البري يعتبر من المواد المغذية والمدرره للبول ومطهره للفم ويخفض نسبة السكر في الدم و يمكن استعمال هذا المنتج في علاج الأمراض الجلدية مثل الحروق والبثور (Noorani , 2005).

2-1 هدف الدراسة :

بيان الدور الوقائي لمستخلص نبات التوت البري ضد الأثار التي يسببها فلوريد الصوديوم على بعض معايير الدم الكيموحيوية ومضادات الاكسدة الانزيمية والنسجية ويتحقق ذلك من خلال :

1- بيان تأثير فلوريد الصوديوم المعطى مع ماء الشرب على مستوى الكتروليتات الدم والتي تشتمل على (صوديوم، بوتاسيوم ، كالسيوم).

2- بيان تأثير فلوريد الصوديوم المعطى مع ماء الشرب على بعض المعايير المضادة للأكسدة في الدم والتي تشمل (CAT, SOD).

3- بيان تأثير فلوريد الصوديوم على بعض المعايير الكيموحيوية والتي تشمل البروتين الكلي، الالبومين ،الكلوبيولين، اليوريا والكرياتنين .

4- بيان تأثير فلوريد الصوديوم المعطى مع ماء الشرب على نسيج الكلية.

استعراض المراجع Literature Review

2-1. فلوريد الصوديوم Sodium Fluoride

تتأثر البيئة المحيطة بالنمو السكاني غير المنتظم، و قد ينتج عنه كارثة بيئية، إذ تبين حسب بعض الدراسات أنّه كلما ارتفعت نسبة عدد السكان أدى ذلك إلى ترك أثرٍ سلبي على البيئة، ممّا يؤدي إلى تدهور صحة البيئة، ويأتي تأثير ذلك التزايد من خلال استهلاك العديد من الموارد التي قد ينتج عنها كميات كبيرة من النفايات التي تلوث الهواء والمياه، وكذلك المواد السامة، وغازات الاحتباس الحراري، ونتيجة للتزايد المستمر للسكان في الوقت الحالي والذي كان متبوع بالتطور والتنوع في الأنشطة الطبيعية والصناعية مما ادى إلى حدوث تلوث في مختلف الأنظمة البيئية والمائية والبرية بالمركبات العضوية واللاعضوية والمعدنية واللامعدنية ، لذلك فان نسبة كبيرة من السكان في العالم يتعرضون يوميا لأنواع مختلفة من الملوثات ويعد فلوريد الصوديوم واحد من هذه الملوثات (Chouhan and Flora ,2010).

فلوريد الصوديوم (NaF) مسحوق ابيض او عديم اللون والرائحة وذو قابلية ذوبانيه في الماء بحدود 4% في درجة حامضية 7.4 ودرجة حرارة 15 درجة سليزية ، ويتعرض الإنسان والحيوان له عن طريق تنفس الهواء أو تناول الطعام وشرب الماء ويوجد بتراكيز عالية في هواء مصانع إنتاج فلوريد الهيدروجين (Glasser, 1996).

يحدث التسمم الحاد بالفلوريد في الغالب نتيجة التعرض الى كميات كبيرة من مركبات الفلوريد السامة مثل فلوريد الصوديوم(NaF)، وفلوريد الهيدروجين (HF) واعتمادا على نوع مركب الفلوريد والجرعة ، مما يؤدي الى حدوث أنواع مختلفة من الاستجابات السلبية في الجسم ،أذ ينتج التسمم الحاد بالفلوريد متلازمة سريريه تتميز بالغثيان والإسهال والقيء وإلام البطن (Gessner *et al*., 1994).

2-2 مصادر الفلوريد Sources of fluoride

يعد الفلوريد من العناصر إل (13) الأكثر وفره في قشرة الأرض في شكل مركبات كيمائية مثل فلوريد الهيدروجين وفلوريد الصوديوم والتي تكون موجودة في المعادن المنتشرة على نطاق واسع في القشرة الارضية، ويعتبر من العناصر الضرورية للإنسان والحيوان على حدا سواء (Whitford and Dent 1983). تم العثور على الفلوريد بكميات صغيرة في جميع الأطعمة تقريبا ويدخل في جسم الإنسان بشكل رئيسي عن طريق الفم مع الطعام وشرب الماء وتنفس الهواء (Khandare *et al*.,2001)، وإن

احتراق الفحم الذي يحتوي على الشوائب الفلوريدية وكذلك المبيدات التي تحتوي على الفلوريد والفلوره الخاضعة للسيطرة على إمدادات مياه الشرب يؤدي إلى إفراز الفلوريد في البيئة (Shitaw,2015; IPCS 2002) ., وقد تؤدي أبار التعدين العميقة في الينابيع الى إفراز كمية كبيرة من الفلوريد في الغلاف الجوي ، كما يطلق الفلوريد في البيئة بشكل طبيعي من خلال انحلال المعادن التي تحتوي على الفلوريد مثل الفلوريت، والفوسفات الصخري ، والتوباز (Mishra and Arpradhan ,2007; Yadav and Garg , 2014 ; Shitaw ,2015) . .

كما اشار(2015), Shitaw الى ان الفلوريد يطلق في البيئة المحيطة من خلال الانبعاث الجوية من البراكين ومياه البحر وتتضح آثار الفلوريد في العديد من المياه أذ غالبا ما ترتبط بالتراكيز العالية منه بالمصادر الجوفية و في مياه البحر.

اشار(Shulman and Wells, 1997) الى أن تلوث الفلوريد يحدث من خلال إطلاق الغبار وأبخرة الفلوريد من الصناعات التي تستخدم حامض الهيدروفلوريك وأملاح الفلوريد عند احتراقها، وبنفس الاتجاه اشار (Cengeloglu *et al*.,2002) الى ان التلوث البيئي بالفلوريد يحدث من خلال مصدرين اساسين مصادر طبيعية ومصادر بشرية، واشار باحثين اخرين الى ان تناول الفلوريد (التسمم بالفلوريد) يحدث في شكلين التسمم بالفلوريدات المتعلقة بتناول مياه الشرب التي تحتوي على تراكيز عالية من الفلوريد (Li and Cao, 1994). والفلوريدات الصناعية المتعلقة بالتعرض للهواء الغني بمحتويات الفلوريد ; 1988 (Czerwinski *et al* Grandjean *et al*. 1985).وان جميع الفئات العمرية في العديد من البلدان تعاني من التسمم الشديد بالفلوريد بسبب ابتلاع فلوريد الصوديوم(2002, and Susheela Bhavnagar) وينتج الفلوريد الطبيعي في الماء والتربة الملوثة بالأسمدة غير المسيطر عليها والمواد البتروكيمياوية والمياه الجوفية الملوثة من فضلات المناطق الصناعية واستعمال المبيدات (Glasser , 1996).

علاوة على ذلك يعد التسمم بالفلوريد مرض له مخاطر كبيرة على الصحة العامة وان استهلاك الفلوريد لفترة طويلة من الزمن يؤثر على الأنسجة الرخوة مثل الكبد، الكلى والجهاز الهضمي والعديد من الأجهزة التناسلية والغدد الصماء الأخرى (Shashi *et al*.2002; Zhan *et al*. , 2006) . كما اثبت سميته على خلايا الجهاز المناعي والجينات ويمكن أن يسبب اطلاق آفات في الدم (Lu *et al*., 2017)، وهناك دراسات حديثه أشارت إلى إن تناول كميات كبيرة من الفلوريد قد يسبب تأثيرات سامة في الإنسان والحيوان (Bhantagar, 2011).

على الرغم من إن الفلوريد موجود في كل مكان في البيئة ، فان المصادر الرئيسة للتعرض السكاني لمستويات مرتفعة من الفلوريد هي الماء ، الطعام ، الهواء ، المشروبات ، المكملات الغذائية ومنتجات الأسنان (Tokalioglu *et al*. 2004 ; Everett , 2011 Shitaw ,2015) ، يكون تركيزه عالي في المناطق التي يستعمل فيها الفحم داخل المنازل أو عندما يكون هناك فلوريد مرتفع في مياه الشرب يمكن أن يكون أعلى بكثير (IPCS ,2002) .، ومما تجدر الاشارة اليه ان ذوبان فلوريد الصوديوم أسرع في الماء من فلوريد الكالسيوم (Glasser , 1996).

يؤخذ الفلوريد من التربة ويتجمع في النبات أو يترسب في أجزاء النباتات العليا مع الغبار ، وتعتمد كمية الفلور التي يأخذها النبات على طبيعة التربة ونوع النبات وكمية الفلور وشكله في التربة ، مثلا نباتات الشاي يتجمع فيها الفلور في الأوراق (Levy and Guha , 1999 ; Lung *et al*. , 2003) .

كما يعتمد التركيز الطبيعي للفلوريد في المياه الجوفية على عوامل كثيرة منها الخصائص الجيولوجية والكيميائية والخصائص الفيزيائية للماء الذي يقوم بتجهيز تلك المنطقة ومسامية الصخور وقوام التربة والأس الهيدروجيني وعمق الآبار ودرجة الحرارة ، وتوجد المياه الجوفية الحاوية على تراكيز عالية من عنصر الفلور في أماكن عديدة من العالم ، إذ أنها تشمل أجزاء كبيرة من الصين وأفريقيا وجنوب آسيا (الهند وسيريلانكا) والشرق الأوسط ، وان أهم المصادر الطبيعية للتلوث بعنصر الفلور صخور الفوسفات والتي بدورها تستخدم في تصنيع الأسمدة الفوسفاتية (Glasser , 1996).

2- 3 توازن الفلوريد Fluoride homeostasis

ان تركيز ايون الفلوريد في بلازما الدم هو ضعف عما هو علية في خلايا الدم (Whitford , 1996). يتم توزيعه عبر بلازما الدم إلى جميع انسجة الجسم ، ,وأن نسبة الفلوريد الموجودة في الأنسجة الرخوة إلى الفلوريد الموجودة في البلازما تتراوح بين (0.4 - 0.9 %) ، باستثناء الغدة الصنوبرية ، الكلى ،الأنسجة الرخوة ،الأنسجة الدهنية والمخ ، يمكن للكلى إن تراكم الفلوريد إلى تراكيز أعلى من البلازما . (Taves *et al*. , 1983)

2-3-1 تداخل وامتصاص الفلوريد Interaction and absorption of

يستعمل الفلوريد على نطاق واسع بوصفة مضاد للعرق ، لكن الابتلاع المفرط للفلوريد قد يؤدي إلى سمية جهازية ، تعتمد آثاره البيولوجية على كمية ووقت التعرض والتعامل الايضي للفلوريد المبتلع . بعد ابتلاعه ، يتم امتصاص الفلوريد أولا في المعدة ، يتبعه توزيعه بواسطة الدم في الأنسجة اللينة والصلبة

وإفراز البول ، تحدث هذه الأحداث بطريقة تعتمد على الأس الهيدروجيني لان معامل نفاذية الأغشية ثنائية الطبقة الدهنية لفلوريد الهيدروجين أعلى بكثير من الفلوريد الأيوني لذلك يقود الفلوريد من خلال أغشية الخلايا مثل (HF) استجابة لتدرج الأس الهيدروجيني بين الأجزاء المجاورة ، حيث ينتقل من التراكيز الحامضية إلى المزيد من الأجزاء القلوية ، ويزداد تركيز الفلوريد بسرعة عالية في بلازما الدم بعد عملية ابتلاعه، نتيجة لامتصاصه السريع الذي يعتمد على الأس الهيدروجيني للمعدة ، وتساهم الأمعاء الدقيقة أيضا في امتصاص الفلوريد ، وهذا الحدث لا يعتمد على الأس الهيدروجيني ، تنخفض مستويات فلوريد في البلازما بسرعة بسبب امتصاص الفلوريد في الأنسجة الصلبة وإفرازات الكلى ، في حين يتم طرح الفلوريد غير الممتص في البراز ، وبالتالي فان تركيز الفلوريد في البلازما تحدده العلاقة بين مستويات الابتلاع ولامتصاص (Buzalaf *et al.* , 2015) .

تبدأ اعراض التسمم بالفلوريد او حامض الهيدروفلوريك من خلال تسببه في انخفاض مستويات المغنيسيوم (Hypomagnesaemia),الكالسيوم(Hypocalcaemia) وارتفاع في مستوى البوتاسيوم (Hyperkalemia) في الدم والتي تؤدي الى اضطرابات في الإيقاع القلبي (Su *et al.* , 2003) . وان معظم حالات التسمم بالفلوريد تحدث أثناء الابتلاع العرضي لمبيدات القوارض أو مبيدات الحشرات وان هناك العديد من الآليات للفلور لإحداث عملية التسمم إذ يعمل الفلور المبتلع على الطبقة المخاطية للأمعاء يتكون حامض HF في المعدة حيث يكون تهيج معدي - معوي ، ويعد الجهاز الهضمي أول الأعضاء وأكثرها تأثرا حيث يمتص الفلور حالاً ويتحد مع الكالسيوم وقد يحدث انخفاض في ايونات الكالسيوم (Hypocalcaemia) في الأسنان والعظام ومصل الدم , (World Health organization 1984). كما إن للفلور القدرة على تغير ايض الخلايا بوساطة تثبيط إنزيمات معينة ، إذ يحدث عطل في الفسفرة التأكسدية (Oxidative phosphorylation) وخلل في عمل النواقل العصبية (Neurotransmission) وتحلل السكريات (Glycolysis) (WHO, 1984). وقد يثبط الفلوريد عمل إنزيمات البوتاسيوم والصوديوم (K^+/Na^+-ATPase) مما يحدث ارتفاع في مستوى البوتاسيوم في الدم (Hyperkalemia) بإطلاق ايونات البوتاسيوم خارج الخلية ، وللفلور اثر كبير في تنشيط إنزيم (Acetyl cholinesterase) والمسؤول جزئيا عن زيادة التقيؤ والإسهال واللعاب وقد تنشا النوبات القلبية من نقصان كل من المغنسيوم والكالسيوم ، ويؤدي التسمم الحاد بالفلور عجز في غالبية الأعضاء ، وبالتالي يؤدي إلى الوفاة بسبب عجز في القلب أو عجز في التنفس ، (Shalman and Well , 1997).

2-3-2 إفراز الفلوريد Excretion of fluoride

الفلوريد الممتص الذي لايودع في الأنسجة المتكلسة يفرز بشكل حصري تقريبا عن طريق الكلية . وتبلغ نسبة الفلوريد الممتص التي تفرز عن طريق الكلى حوالي 50% في الشباب الأصحاء والبالغين في منتصف العمر ، في الرضع والأطفال الصغار يمكن ان يكون 10- 20% فقط ، في المسنين اعلى من 50% ، ويفرز حوالي 10-25% من المدخول اليومي من الفلوريد عن طريق البراز (WHO, 1994).

2-4. آثاره على الحيوانات المختبرية Effects on Laboratory Animals

2-4-1. التعرض قصير المدى Short-term exposure

أظهرت الدراسات عن الفئران التي تلقت الفلوريد عن طريق الفم لفترات تتراوح من ثلاثة الى خمسة أسابيع بجرعات تزيد عن 16 ملغم / لتر زيادة في هشاشة العظام عند 64 ملغم / لتر . وقد لوحظ تغيرات في إعادة تشكيل العظم ، كثره الصفيحات الكبدية، والنخر أو انحطاط النبيبات المنوية في الخصية في الفئران المعاملة بالفلوريد في مياه الشرب (≤ 4.5 ملغم /كغم من وزن الجسم يوميا على مدى 6 أشهر (IPCS , 2002 ; Fawell , 2004)

2-4-2. السرطنة Carcinogenicity

هناك العديد من الدراسات الوبائية المتاحة حول الارتباط المحتمل بين الفلوريد في مياه الشرب ومعدلات السرطان بين السكان ، وقد قامت الوكالة الدولية لبحوث السرطان (IARC) بتقييم هذه الدراسات في عامي 1982 و 1987 وعدت أنها قدمت أدلة غير كافيه عن السرطنه للبشر .لاحقا ، نظر IPCS(2002) في جميع البيانات الجديدة وخلص إلى أن الدليل الشامل على إن السرطنة في حيوانات المختبر غير مقنع وان وزن الأدلة لايدعم الفرضية القائلة بان الفلوريد يسبب السرطان عند البشر . ومع ذلك ، فان البيانات المتعلقة بسرطان العظام محدودة نسبيا ; US EPA , 1985a ; IPCS ,1984) Janssen *et al*., 1988)

2-5.الفلوريد في الدم (Fluoride in blood)

يتوزع الفلوريد في الدم بطريقة متماثلة بين الخلايا الدموية والبلازما ، إذ يكون تركيزF في البلازما ضعف تركيزه في الخلايا الدموية (Whitford,1996). وقد لوحظ حوالي 57% من تركيز الفلوريد في الدم موجود في البلازما، وان 15- 70% من الفلوريد كان بشكل ايوني ، وحوالي 5% من هذا الفلوريد

يرتبط بالبروتين في الدم (WHO,1970; NAS, 1980). ولوحظ إن هناك علاقة ايجابية بين الفلوريد في العظم والبلازما، فضلا عن وجود العلاقة ذاتها بين العمر عند الإنسان وبين تراكيز الفلوريد في البلازما (Parkins *et al*. ,1974)،حيث تزداد ببطء تراكيز الفلوريد في البلازما عند التقدم بالعمر (NRC,1993)

2-6-1. الفلوريد في الأنسجة الناعمة Fluorid in sooft tissue

تراكيز الفلوريد في الأنسجة الناعمة تنعكس على تراكيز الفلوريد في الدم ،يتوزع من البلازما لجميع الأنسجة والأعضاء، وتحدد معدلات التوزيع عموما بواسطة تدفق الدم الى الأنسجة المعنية . ويتم تحقيق حالة من الاستقرار لتراكيز الفلوريد بسرعة اكبر بين الأنسجة ذات الترشيح الجيد والبلازما مثل الكلى والكبد ، وتعد الكلية الطريق الرئيسي لإزالة الفلوريد، ويكون الفلوريد البولي أفضل مؤشر للتعرض لمركبات الفلورين، وهو عادة يرتبط ارتباطا وثيقا بمستوى الفلوريد في مياه الشرب (Inkielewicz and Krachniack, 2003)، لا تزداد تراكيز الفلوريد في الأنسجة الناعمة مع مدة التعرض للفلورايد أو تقدم العمر (Underwood , 1971).

2-6-2 الفلوريد في الأنسجة الصلبة

تراكيز الفلوريد في العظام تختلف مع اختلاف الجنس والنوع والعمر والجزء المعين من العظم ومدة التعرض للفلورايد (WHO,2002). حيث يترسب الفلوريد المتبقي في الجسم في الأسنان والعظام حيث كمية الفلوريد تزداد في هذه الأعضاء مقارنتا بكمية الفلوريد المتبقية والمأخوذة في الجسم ، وعادةً تحتوي العظام الخالية من الدهن والجافة على الفلوريد بنسبة 1000 جزء لكل مليون جزء من العظم ، ويكون الحد الأعلى في العظام هو 3000 جزء من الفلوريد لكل مليون جزء في الحيوانات التي لاتعاني من آثار التسمم بالفلور Fluorosis (Rahway , 1979).

2- 7 الاستعمالات الرئيسية للفلورايد

تستعمل مركبات الفلورين غير العضوية في الصناعة لمجموعة واسعة من الأغراض ،حيث تستعمل في إنتاج الألمنيوم وفي صناعة الزجاج والبلاط والسيراميك .يتم استعمال حامض الفلوروسيليك ، سداسي فلوريد الصوديوم وفلوريد الصوديوم في خطط فلورة المياه البلدية (IARC, 1982; IPCS,2002). ولأغراض الاستعمال ، يمكن أن تحتوي مستحضرات الفلوريد على نسبة

منخفضة(0.251-1ملغم لكل قرص , 1000- 1500 ميلي غرام من الفلوريد لكل كيلو غرام من معجون الأسنان) (Slooff *et al*.,1988; Fawell *et al*.,2004).

2-8 الكلية The kidney

هي عبارة عن تركيب بيضوي الشكل متطاول ذات لون احمر داكن تشبه حبة الفاصوليا تقع على الجدار الخلفي للجهة البطنية خارج الجوف الجسمي على جانبي العمود الفقري وأحيانا تكون الكلية اليسرى أعلى من اليمنى بسبب وجود الجزء الأكبر من الكبد liver في الجهة اليمنى (Bowder, 2002). للكلية دور فعال في المحافظة على توازن وثبات الوسط الداخلي Internal Envirement في الجسم وذلك من خلال قيامها بوظائف متعددة مثل ترشيح بلازما الدم والجزيئات الصغيرة بواسطة الكبيبات Glomeruli وعملية إعادة الامتصاص الاختياري Selective Reabsorption لبعض المواد ، كذلك المحافظة على تركيز ايون الهيدروجين لذلك تحافظ الكلية على التوازن ألحامضي- القاعدي كما تعمل على تنظيم توازن الكالسيوم في الجسم كذلك تحافظ على توازن الماء وطرح الأملاح والماء والمواد الضارة مثل المواد السامة والعقاقير من الجسم ، كما تساعد على تنظيم ضغط الدم في الجسم من خلال إفرازها هرمون الالدوسترون Aldosteron كما تفرز هرمون الرنين في حالة انخفاض الضغط ، كذلك تقوم الكلية بتثبيط عمل بعض العناصر النشطة بوساطة إنزيمات خاصة مثل تثبيط عمل الهستامين Histamineبوساطة إفرازها إنزيم الهستامينيز وكما تقوم الكلية بتكوين مادة بروتينية تدعى Erythropoietin شبيهة بالهرمون تحفز نخاع العظم في الجسم لتوليد الكريات الحمراء (العمري، 2001).

1-8-2 الوصف النسجي للكليتين Histological of the kidneys

تتكون الكلية نسجياً من :

1- المحفظة الكلوية Renal Capsule

2- القشرة واللب Cortex and Medulla ويحتويان على النبيبات البولية Uriniferous tubules (فريحات ، 2009)وتمثل القشرة الطبقة النسجية الخارجية للكلية يبلغ سمكها 2-5 مليمتر، وتكون بشكل طبقة حمراء غير متجانسة حبيبية وذلك لاحتوائها على الجسيمات الكلوية Renal Corpuscles وبعض من النبيبات البولية الملتوية ، تحتوي على مناطق شعاعية مخططة تدعى بالأشعة اللبية أو القشرية Medullary or cortical rays يكون ظهورها المخطط ألشعاعي بسبب

تواجد القنوات الجامعة Collecting tubules فيها المستقيمة المظهر والأجزاء المستقيمة من الأوعية الدموية والنبيبات البولية (أبو زينه ، 2005). أما اللب هو الجزء الداخلي للكلية حيث يحتوي على تراكيب مخروطية الشكل تدعى الاهرامات اللبية Medullary pyramids عددها 10-18 والتي تكون قواعدها مجاورة للقشرة أما قممها تشكل حليمات تسمى بالحليمات الكلوية Renal papillae تبرز هذه في حوض الكلية (الذي يشكل البداية المتوسعة للحالب) ، يحتوي حوض الكلية على فروع من 2-3 تدعى بالكؤوس الكبيرة Major calyces وبدورها تنقسم إلى فروع اصغر تدعى الكؤوس الصغيرة Minor calyces (العلوجي ، 2007).

2-8-2 النبيب البولي Uriniferous tubule

تتألف الكلية من أعداد كبيرة من النبيبات البولية وكل نبيب يتكون من جزئيين رئيسين :

أولا- النفرون Nephron

ثانياً- القناة الجامعة Collecting duct والذي يصب فيها نفرونها (زيتون ، 1999).

أولا- النفرون وتسمى أيضا بالوحدة الكلوية : هي الوحدة الوظيفية والتركيبية للكلية .تحتوي كل كلية في الإنسان على ما يقارب 1 مليون نفرون ، أما في الحيوانات قد تزداد أعدادها أو تقل عما عليه في الإنسان تبعا لحجم الحيوان ، ويتكون النفرون من قمع صغير له ساق طويلة جدا ذات التواءات كثيرة يبلغ طوله 30-40 ملميتر. ويتكون النفرون من عدد من الأجزاء المختلفة في الوظيفة والتركيب والموقع وهي :

- الجسيمات الكلوية Renal-corpuscles أو جسيمات مالبيجي Malpighian Corpuscles والتي تتكون من الكبيبة Glomerulus وهي شبكة شعرية متجمعة من الشعيرات الدموية والملتفة مع بعض بواسطة شعيرات اصغر منها تنشأ من الشرين الوارد Afferent arteriole ويصلها الدم من خلاله ويخرج عن طريق الشرين الصادر Efferent arteriole (الحسيني ،2004).تحيط بالكبيبة طبقة من الخلايا الظهارية تدعى محفظة بومان Bowman's capsule أو تسمى بالمحفظة الكبيبية Glomerulus Capsule ويسمى جزء جدار محفظة بومان الملتصق على الكبيبة بالطبقة البطانية أو الحشوية Visceral Layer ، أما الجزء الخارجي لجدار محفظة بومان فيسمى الطبقة الجدارية الخارجية Parietal Layer والذي يتكون من الخلايا الطلائية الحرشفية البسيطة ، ويسمى التجويف الواقع بين الطبقتين

الجدارية والحشوية بفسحة بومان Bowman's space تدعى أيضا بالفسحة المحفظة Capsular space (Krogh, 2000).

- النبيب الملتوي الداني أو القريب Proximal Convoluted tubule هو عبارة عن نبيب طويل كثير الالتواء يرتبط بمحفظة بومان بوساطة منطقة ضيقة للجسيمة الكلوية تدعى العنق الذي ينتهي بشكل مستقيم إلى اقرب شعاع لبي ليرتبط مع عروة هنلي (Lesson *et al.*, 1985).
- عروة هنلي Henle's loop تكون الأجزاء المستقيمة للنبيبات القاصية والدانية مع القطعة الرقيقة (النحيفة) وتكون بشكل أنبوب رقيق تشبه حرف U وتتكون من ذراع نازل سميك Thick descending Limb وذراع صاعد سميك Thick ascending Limb .
- النبيب الملتوي البعيد أو القاصي Distal Convoluted tubule يكون مسار هذا النبيب متعرجا وقصيرا في القشرة الكلوية و ينتهي في الشعاع أللبي مرتبطاً بالنبيب الجامع ويكون أقصر طولا وأقل التواءا وأضيق من النبيب الملتوي الداني (Dellmann and Brown , 1987).

ثانيا – النبيبات الجامعة Collecting tubules عبارة عن نبيبات مستقيمة ودقيقة تربط النبيبات الملتوية البعيدة (Dellmann, 1993).

2-9. تأثير الفلوريد على الكلية

الإفراز الكلوي الفلوريدي هو واحد من أهم الآليات لتنظيم مستويات الفلوريد في الجسم

(Buzalaf , 2011). يتم أخراج حوالي 45% - 60% من الفلوريد المبتلع يوميا في البول من البالغين الأصحاء والأطفال على التوالي (Villa *et al.*,2010).

يمكن أن تتعرض الكلية لتركيز عالٍ نسبياً من الفلوريد ،كما أن الفشل الكلوي الحاد يمكن أن يؤدي إلى تراكم الفلوريد (Chinoy and Shah , 2004) . يوجد هناك علاقة بين جرعة الفلوريد وإصابة الأنسجة الكلوية (Dote *et al.* , 2000). تولد أملاح الفلوريد جزيئات خالية من الأوكسجين التي تسبب بيرو كسيد الدهون (LPO) مما أدى إلى ضرر غشاء الخلية والسمية (Inam *et al.* , 2015) . يتم امتصاص الفلوريد بسرعة وعلى نطاق واسع من الجهاز الهضمي، ويرتبط معدل امتصاص المعدة عكسيا مع الرقم الهيدروجيني لمحتويات المعدة و يتم تقليل الامتصاص الكلي بواسطة الكالسيوم وبعض

الكاتيونات الأخرى ومستويات الفلوريد البلازمية المرتفعة و يحدث إزالة الفلوريد من البلازما عن طريق امتصاص الأنسجة المتكلسة وإفراز البول **(Whitford , 1994)** .

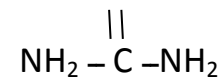
أظهرت دراسات مختلفة أن مستويات مرتفعة من المصل الكبدي والإنزيمات الكلوية تم العثور عليها بعد التسمم بالفلوريد مما يشير إلى أضرار التهابية تنكسيه في الكبد والكلى (Shivashankara *et al*.,2000; Shashi and Thapar,2001 ; Wang and Li,2002).

والكلى هي الجهاز الرئيس المعني بإفراز واستبقاء الفلوريد بعد التسمم المزمن بالفلوريد (Kono *et al*.,1987). وقد لوحظت العديد من التغيرات الهيكلية والوظيفية في كلى الحيوانات التي تلقي كميات متزايدة من الفلور تحت ظروف مختلفة (Guan *et al*.,2000). تسبب السمية الكلوية بالفلوريد تغيرات مرضية في الكبيبة ، النبيب الداني البعيد ، والأنابيب الجامعة (Lim *et al*.,1975;Takagi and Shirake, 1982) . إن تأثيره على الوظيفة الكبيبية هي اقل شدة في حين إن الإصابة الأنبوبية القريبة هي أكثر وضوحا من خلال تحليل المسالك البولية مؤشرات بيوكيميائية مثل *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase; α-glutathione-S- transferase and creatinine (Usuda *et al*., 1998) . على الرغم من إفراز الفلوريد البولي قد يستعمل على نطاق واسع كمؤشر على تناول الفلوريد والتعرض(Guan *et al*.,2000) . تقارير بشان المؤشرات الحيوية البولية لتقييم الضرر الكلوي الناجم عن الفلوريد هي محدودة جدا . فرط الفلوريد المستحث الناتج من تليف الكلى هو عارض رئيسي (Whitford and Taves 1971;Whitford and Taves 1973). وقد أشارت دراسات عديدة إلى إن F يستحث الموت المبرمج للخلايا الكلوية عن طريق الزيادة الحاصلة للجهد التأكسدي Oxidative stress وتأثيره على بيرو كسدة الدهون lipid peroxidation والذي يؤدي إلى زيادة في مستويات الكلوتاثيون glutathione الناتجة عن الزيادة المفرطة لأنواع الاوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS) في المايتوكندريا والذي يسبب تحطيم محتويات الخلية ; (Karube *et al*., 2009 Barbier *et al*.,2010).وأشارت العديد من الدراسات إلى أن التراكيز المرتفعة للفلوريد قد تسبب أضرار كبيرة في الكلية (Inkiele and kreshnink, 2003).

2-10 بعض المعايير الفسلجية في الكلية

2-10-1. اليوريا في الدم Urea

للكلية دور مهم في طرح النواتج النيتروجينية ، حيث تشكل اليوريا الغالبية العظمى منها ، وتقدر نسبة النتروجين حوالي 6-46% من اليوريا الموجودة في الكبد ويحتوي تركيب اليوريا على ذرتي نتروجين كما مبين :



تكون اليوريا حوالي 60% من المواد النتروجينية ، حيث يتم تكوين غالبية اليوريا من الامونيا في الكبد حيث يعد هذا التخليق الحيوي طريقا رئيسا لطرح الناتج النهائي من تقويض البروتين مع الادرار Meyer and Harvey,1998).

تتواجد اليوريا في معظم أنسجة وسوائل الجسم ، حيث تتنافذ عبر جدران خلاياه باستثناء المثانة لأنها لاتسمح بنفاذ اليوريا عبر جدران خلاياها. يتم ترشيح اليوريا بسهولة في الكبيبات ويكون تركيز اليوريا في الراشح الكبيبي مقاربا لتركيز اليوريا في البلازما . تتم إعادة امتصاص الماء منه عند مرور الراشح الكبيبي في النبيب الداني وبذلك يزداد تركيز اليوريا فيه ، وبالتالي إعادة امتصاص 50% من اليوريا بطريقة النقل الفعال (Vander , 1980)، ويزداد تركيز اليوريا في الراشح عند وصوله إلى النبيب القاصي حيث يزداد تركيزه ليصل ضعف تركيزه في نهاية النبيب الداني ويكون سبب هذه الزيادة قابلية القنوات الجامعة في إعادة امتصاص الماء واليوريا إلى السائل الخلالي . سوف تؤدي هذه العملية إلى زيادة اليوريا في السائل ألخلالي، وانتقالها إلى عروه هنلي الصاعدة ، وتتأثر إعادة امتصاص اليوريا بسرعة جريان الراشح الكبيبي ، يعاد امتصاص حوالي 60% من اليوريا عندما يكون جريان الراشح الكبيبي بطيئا ، بينما يعاد امتصاص 40% من اليوريا عندما يكون جريان الراشح الكبيبي سريعا (First , 1987) .

2-10-2 الكرياتينين في مصل الدم Creatinine in Blood serum

يمكن تقسيم المركبات الحاوية على النتروجين إلى مجموعتين ، الأولى مركبات ناتروجينية بروتينية والثانية غير بروتينية ، حيث ينتمي الكرياتينين إلى المركبات النتروجينية غير البروتينية ، وهو عبارة عن منتوج عديم الفائدة يتم طرحة بالبول من الدم بوساطة الكليتين ينشأ بعد فقدانه جزيئه ماء من الكرياتنين .

ينشأ الكرياتنين في الكبد ومن ثم ينتقل إلى العضلات بوساطة الدم حيث يخزن بشكل كرياتين الفوسفات والذي بدوره يساعد العضلات في توفير الطاقة لها لأداء وظيفتها إذ يتحول إلى كرياتنين عند انطلاق الطاقة ويطرح إلى مجرى الدم ويزال بوساطة الكلى (Varley *et al.* , 1980) .

يعد الكرياتنين في مصل الدم ثابت إلى درجة كبيرة وهو اقل المركبات النتروجينية تغيراً كما تكون الكمية المطروحة يوميا ثابتة في الشخص الطبيعي (Henry, 1996). إذ يتم تشخيص أمراض الجهاز البولي والكلى بوساطة قياس الكرياتنين في مصل الدم وتقدير مدى إصابة الأنسجة والأعضاء . ان ظهور ارتفاع بسيط في مستوى الكرياتنين قد يبين ان المرض في مراحله الأولى، ويصل مدى الكرياتنين في الأشخاص الطبيعيين إلى 0.3 – 1.1 ملغم/100مل دم ، حيث يكون عند النساء اقل مما هو في الرجال (البدران ، 1998).

2-10-3 بروتينات الدم Blood protein

يتكون مصل الدم من العديد من البروتينات المختلفة في وظائفها واصلها ، إذ ينخفض مستوى البروتينات الكلي عند زيادة حجم الدم مع ثبات نسبة الألبومين إلى الكلوبيولينات ويزداد في حالة الجفاف الناشئة عن التقيؤ والإسهال . إن زيادة مستوى الكلوبيولينات ينتج عنه زيادة في مستوى البروتينات الكلي إلا إن كمية الألبومين تبقى ثابتة أو تقل أحيانا ، أما في حالة نقصان الألبومين ينتج عنه نقصان في مستوى البروتين الكلي مع بقاء مستوى الكلوبيولينات في حالة ثابتة أو قد يزداد قليلاً (Henry , 1996).

يتكون البروتين الكلي من بروتينات الكلوبيولينات والتي تتألف من عدة أنواع وهي كلوبيولينات بيتا (Beta globulin) وقد تزداد هذه مع حالات التهاب الكلى ،وكلوبيولينات كاما (Gamma – globulin وكلوبيولينات Alpha-2-globulin والكلوبيولينات Alpha-1-globulin. إضافة إلى بروتين الألبومين ، تنشا غالبية البروتينات في الكبد مثل بروتين الألبومين إذ يقل مستواه في الدم بسبب خسارة الألبومين وذلك نتيجة لأمراض الكلى المختلفة حيث يفقد الألبومين بكميات كبيره عن طريق الترشيح خلال الكبيبات بسبب صغر جزيء الألبومين نسبياً ، أما البروتينات الأخرى لاتفقد إلا في حالة وجود أضرار كبيرة في أنسجة الكلى (Varley *et al*., 1980).

2-10-4 الصوديوم Sodium

يعتمد تركيز الصوديوم المتواجد في بلازما الدم على التوازن النسبي للماء في جسم الكائن الحي إذ يحوي السائل خارج الخلايا على ما يقارب ثلثي الصوديوم في الجسم أما ما تبقى فيوجد مرتبطا بالهيكل العظمي لذلك يُعد السائل خارج الخلايا حاويا على معظم الصوديوم المتغير وان نقص الصوديوم يسبب قلة حجم السائل خارج الخلايا (Elliott and Elliott ,1997) من ناحية أخرى تؤدي الزيادة في المحتوى الأيوني للصوديوم الى اتساع حجم السائل خارج الخلايا والذي

يؤدي بدوره إلى ارتفاع ضغط الدم (Dow *et al*.,1987) ويحدث نقصه في حالات القيء والإسهال وعدم انتظام عمل الكلية واستخدام الأدوية المدررة التي تؤدي إلى فقدان الصوديوم عن طريق البول (Lakritz *et al*.,1992) . كذلك يحدث نقصه في الجسم من نقصه في الغذاء المتناول وخاصة في الحيوانات التي تقتات على الأعشاب التي يكون محتواها من الصوديوم قليلاً جداً (Aitken,1976)، أما زيادة معدل الصوديوم في الجسم فأنه يتزامن مع حدوث أمراض نقص الالبومين في الدم وعجز القلب وتليف الكبد والتي تؤدي بدورها الى فقدان القابلية على صيانة حجم السائل الدوراني الفعال والذي يؤدي بدوره الى حدوث احتباس كلوي للصوديوم (Schrier and Martin, 1998).

2-10-5. البوتاسيوم Potassium

يشغل البوتاسيوم حيزا داخل الخلايا بنسبة عالية جداً ويلعب البوتاسيوم المتوزع على أغشية الخلايا دورا ضرورياً في إدامة التهيج القلبي والتحفيز العصبي العضلي مما يجعل الجهد الغشائي مستقراً عند حدوده الضيقة (Tannen,1984)، وأن نقص البوتاسيوم في الجسم يزيد من الجهد الغشائي مما ينتج عنه انسداد عالي القطبية يؤدي إلى حالة من الترهل والشلل، يجري امتصاص هذا الايون في الأمعاء الدقيقة و القولون وتقوم الكلية بطرح أكثر من 90% من البوتاسيوم المستحصل (Tasker, 1967) .

تُعد أمراض الفشل الكلوي والقيء والإسهال إحدى أهم أسباب نقص البوتاسيوم في الجسم و أن العلامات السريرية المرافقة لنقص البوتاسيوم تشتمل على الرعشة والترهل العضلي والروماتزم القلبي (Dow *et al*.,1987)، في حين تحصل الزيادة في نسبته من خلال حصول خلل في الوظائف الكلوية (Weldon *et al*.,1992).

2-10-6. الكالسيوم Calcium

يوجد الكالسيوم في الجسم بكميات أكثر من أي عنصر معدني آخر ، وان نسبة 99% منه توجد في الهيكل العظمي على شكل ترسبات من فوسفات الكالسيوم في القالب الليفي الطري (Soft fibrous matrix) أما الكمية القليلة المتبقية منه فموجودة في سوائل الجسم على شكل أيونات وتلعب دوراً أساسيا في عملية تجلط الدم والمحافظة على الشكل الطبيعي وقابلية تهيج القلب والعضلات والأعصاب ، ويعد الغذاء المصدر الرئيسي للكالسيوم (Krishna Das,2002) ، إذ تحتوي خلايا الدم على كمية قليلة من الكالسيوم ولهذا فان معظم كالسيوم الدم موجود في البلازما و بثلاثة أشكال : الكالسيوم المنتشر وغير المنتشر (مربوط الزلال) وكمية قليلة معقدة من المحتمل أن تكون على شكل سترات و تكون هذه الأنواع جميعها في حالة توازن فيما بينها وعند تعيين كمية الكالسيوم تقاس هذه الأجزاء جميعها سوية ، ويمتلك الكالسيوم عدة ادوار فسلجية تتضمن تقلص العضلات و انتقال

الايعازات العصبية و النقل عبر الأغشية الخلوية و التفاعلات الإنزيمية و الإفراز الهرموني وتجلط الدم وأن ارتفاع الكالسيوم المعروف بـ (Hypercalcemia) له تأثير في تكون حصى الكلى وضعف العضلات ، أما نقصان الكالسيوم و المعروف بـ (Hypocalcemia) فهو يسبب اختلاجات عصبية وتشنجية (Tripathi,2003).

2- 11. بعض المعاير الأنزيمية المضادة للأكسدة Antioxydants

2-11-1. تقدير نشاط انزيم Superoxide Dismutase (SOD)

SOD عبارة عن بروتين معدني يمنع تشكل جذر الهيدروكسيل انطلاقا من أنيون فوق الأكسيد حيث يحفز تحويل O_2^- الى H_2O_2 كما هو موضح في التفاعل التالي:

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{SOD} O_2 + H_2O_2$$

وبالتالي، فهو يعتبر إنزيم هام في مضادات الأكسدة المدافعة في جميع الخلايا تقريبا .أهم وظيفة لهذا الإنزيم هو استعادة حيوية الخلايا، وتقليل سرعة تدميرها. ويقوم بمعادلة نوع من الجذور أو الشقوق الحرة يسمى السوبر أكسيد، ويعد أكثر أنواع الشقوق الحرة شيوعا، وربما أكثرها خطورة . ومستويات هذا الانزيم تميل الى الانخفاض التدريجي مع التقدم في السن (في الوقت الذي يزيد فيه انتاج الجذور الحرة) وقدرته كعلاج مضاد للشيخوخة هي امر قيد البحث حالياً.

يوجد SOD بصورة طبيعية في الحبوب وبالأخص القمح والشعير وكذلك في الكرنب والاوراق الخضراء (Milane,2004) .

2-11-2 تقدير النشاط الإنزيمي لـ Catalase (CAT)

هو انزيم شائع في جميع الكائنات الحية المعرضة للأوكسجين مثل (البكتيريا والنباتات والحيوانات) فهو يحفز تحلل بيروكسيد الهيدروجين الى الماء والاوكسجين ولكي يتم هذا التفاعل فانه يحتاج الى جزيئين من بيروكسيد الهيدروجين حيث يعمل الاول كمستقبل للإلكترونات والثاني كمعطي لها ، بالإضافة الى ذلك فانه يقوم بأمداد الانسجة بالأوكسجين الجزيئي حيث يصعب وصول ذلك الاوكسجين الى هذه الانسجة

الكاتاليز انزيم مهم في حماية خلايا الاكسدة التفاعلية من انواع الاوكسجين التفاعلية (ROS) ويحتوي الكاتاليز على واحد من اعلى ارقام الانجراف لجميع الانزيمات ،يمكن ان تحول جزيئة واحده من الكاتاليز

5 مليون جزيئه من بيروكسيد الهيدروجين في الدقيقة . ينتشر الكاتاليز في الانسجة النباتية ومعظم الكائنات الهوائية وبعض الكائنات اختيارية اللاهوائية (مصطفى حلمي ،2003).

$$2H_2O_2 \xrightarrow{CAT} 2H_2O + O_2$$

12-2. تأثير الفلوريد على الكبد

إن الكبد عضو نشط جدا إنه يشارك في عملية الايض والقضاء على المواد السامة من الجسم ، إن البارامترات الهيدروجينية والكيميائية الحيوية مهمة جدا لكشف سمية المواد الكيمائية ، وفي وقت لاحق ، يكون الكبد عرضه لسمية الفلوريد (Deng *et al*., 2016). وقد أظهرت بعض الدراسات أن تراكم الفلوريد يؤدي إلى تقليل الأيض الهوائية وتغيير التمثيل الغذائي الجذري في الكبد والكلى فبالإضافة إلى ذلك ، فإن تناول الفلوريد يثبط دورة كريب ويؤدي إلى السمية في الكبد والكلى ; Bogin *et al*.,1976) (Saralakumaria *et al*., 1988 ;Suketa and Terui , 1980. وقد وجد إن التلوث يسبب آثار جانبيه شديد ليس فقط على أجزاء الهيكل العظمي من الجسم(Finkelman *et al*. ,1999; Wei ,1979) وأيضا في الأنسجة الرخوة مثل الدماغ ، الكلية ، الكبد والحبل ألشوكي ; Guan *et al*.,1998) Wang *et al*.,2004وقد وجد إن التسمم بالفلوريد يسبب الورم الوعائي الدموي الكبدي ، ورم سرطاني ، ورم غدي كبدي ، أورام الرئة المنتشرة (Bogdanffy *et al*.,1995). كما إن الفلوريد يسبب تغيرات سلبية في الطبقات الدهنية لأغشية الخلية والتموت الخلوي necrosis والموت المبرمج apoptosis للخلايا الكبدية (He and Chen , 2006) .

الكبد هو العضو المسؤول عن إزالة سمية الفلوريد وبذلك يكون عرضة للتسمم بالفلوريد (Wang and Li , 2002). وقد تبين إن زيادة التعرض لأيون الفلور يساعد على حث إجهاد الأكسدة oxidative stress في الكبد ، وأيضا في الطبقة المخاطية الفموية في الجرذان (He and Chen , 2006).

والكبد هو العضو الرئيس المسؤول عن إزالة السمية والذي يحتوي على خصائص كيموحيوية فريدة إضافة إلى التوالد الضخم الكامن ولهذا السبب يتميز النسيج البرنكيمي للكبد بمقاومة عالية لفلوريد الصوديوم (Machalinska *et al*. , 2002) .

وأشار ShashiوThapar (2001) إلى إن حقن الأرانب بمادة فلوريد الصوديوم يؤدي إلى تنخر في الخلايا الكبدية وتضخم الكبد وتغيرات تنكسيه وتموت خلوي بالوريد المركزي إضافة إلى تفحي في الخلايا الكبدية . ولوحظ أيضا حدوث احتقان في الكبد في جميع الأغنام المعطاة جرعة مفردة من الفلوريد وبنسبة

9. 5 ملغم / كغم لوزن الجسم داخل المعدة Intragastric .كما لوحظ وجود زيادة قليلة في إنزيمات الكبد في مصل الدم وهي Gamma-glutamyl transferase(GGT) و Glutamate dehydrogenase (GDH) عند الأغنام المعطاة من الفلوريد بنسبة 38 ملغم / كغم من وزن الجسم (Kessabi *et al.*,1985). وقد بينت بعض البحوث إن الزيادة الحاصلة في تركيز ايون الفلوريد في الخلايا الكبدية البشرية للجنين يسبب تلف الحامض النووي DNA (Ha *et al.*,2004) . كما بينت دراسة الباحثة يونس (2009) إثناء تجربة أجرتها على الأرانب وبتركيز مختلفة من الفلوريد حدوث احتقان في الجيوب الكبدية لكريات الدم الحمراء وحصول احتقان قليل للأوردة الكبدية النهائية إضافة إلى تجمع بسيط للألياف الغراوية كذلك لوحظ ظهور خلايا التهابية وتنخر لخلايا الكبد وتوسع في الأوردة وانحلال شحمي ووجود صبغة البليروبين خارج القنوات . وقد أشار الباحثان Vani و Reddy (2000) إلى إن معاملة الفئران بالفلوريد أدى إلى انخفاض في فعالية الكتاليز CAT والكلوتاثايون ترانسفيرز GTS .

13-2 النباتات الطبية Medicinal plants

تحتوي النباتات على عدد كبير من المركبات الكيمائية مما جعلها ذات أهمية كبيرة ، إضافة إلى كونها مصدرا غذائيا للإنسان ومصدرا للدواء والكساء ، وقد استعمل مصطلح النباتات الطبية على بعض النباتات لاحتوائها على مركبات كيميائية مهمة تستعمل لإغراض طبية (Morozumi, 1978). وعندما يتم اختيار النبات طبيا يفهم ضمنا إن النبات المذكور مفيد كعقار أو عامل علاجي أو عامل نشط في إعداد طبي . ويمكن تعريف النباتات الطبية بأنها مجموعة من النباتات التي تمتلك العديد من الخصائص الخاصة أو ميزات تؤهلها للأغراض الطبية ، الطب العشبي له تاريخ طويل وفيما يتعلق بالسجلات فان ذلك يبين إن الملك حمو رابي ملك بابل(1800 قبل الميلاد) وصف استخدام القرنفل في زمنه النعناع من اجل الاضطراب الهضمي لكن أول سجل مكتوب في الأعشاب المستخدمة في الطب كان أكثر من 500 سنة من قبل السومريين في بلاد مابين النهرين القديمة (العراق ألان) (Ghani,1998).

وفي أنحاء مختلفة من العالم ، كان لاستخدامات النباتات الطبية دائما مكان هام في المنتجات العلاجية للبشرية. ولا يزال الطب العشبي يمثل ظاهرة هامة جدا في الثقافات التقليدية . ومع ذلك ، فان استخدام المنتجات الصيدلانية ذات المنشأ النباتي ، هو منطقة متنامية في علاج عدة أمراض وتنافس مع الطب الشعبي . ومع ذلك، في بعض المناطق الريفية ، العلاجات التقليدية لاتزال تستخدم على نطاق واسع وذهب جنبا إلى جنب مع استخدام الأدوية الحديثة وفي كثير من الأحيان وخاصة في حالات المرض الطفيف فإنها تحل محلها تماما . يعتمد ما يصل إلى 80%من السكان في البلدان النامية على النباتات العشبية في

رعايتهم الصحية الأولية (Ferreira et al., 2006). وقد لوحظ على نطاق واسع استخدام الطب التقليدي والنباتات الطبية في معظم البلدان النامية ، كمصدر معياري للحفاظ على الصحة الجيدة (UNESCO, 1996). بالإضافة إلى الاعتماد المتزايد على استخدام النباتات الطبية من قبل الناس ، تعزى استخراج وتطوير العديد من الأدوية والعلاجات الكيميائية للطبيب من هذه النباتات وكذلك من الطب العشبي الريفي المستخدم تقليديا (UNESCO, 1998).

ونتيجة للتكاليف الباهظة للطب الإرشادي، تم تشجيع وتطوير العلاج التقليدي والاعتماد عليه وتستعمل الأدوية التقليدية أو الشعبية على نطاق واسع لعدة قرون ، وظلت مصدرا هاما لاكتشاف مركبات حيوية جديدة. وقد تبين لفريق من الخبراء من الأدلة العلمية على إن النظم الغذائية النباتية ولاسيما تلك الغنية بالخضروات والفواكه تحمي من السرطان (Basu *et al*., 1999).

2-14. التوت البري

التوت البري هو نبات عشبي صغير له أزهار بيضاء وثمار ذات ألوان زاهية عند النضج ، لا يزيد ارتفاعه عن 40 سم ،الاسم العلمي له هو *Vaccinium macromcrpon*. ولعظم فائدته الغذائية فقد زرع على نطاق واسع في أمريكيا الشمالية . تحتوي ثمار التوت على حامض الكوينيك Quinic acid إضافة إلى كميات كبيرة من فيتامين C وسكر الفراكتوز والبايوفلافونيدات و Anthocyanin الذي يعد أهم مركبات هذه المجموعة والذي يعزى إليه معظم التأثيرات الدوائية . كذلك يحتوي التوت البري على مضاد حيوي يمنع تكاثر البكتريا في المجاري البولية والمثانة ، كما يحتوي على مركب يدعى كامفيرول الذي له دور كبير في الوقاية ضد أمراض الشرايين . ولكون ثمار التوت حمضية لذا ينصح الأطباء من يعانون من التهابات في المجاري البولية والتهابات المثانة كميات كبيرة من فيتامين C والذي يعد احد المركبات الرئيسية في التوت البري (القحطاني ، 2012). تأثير التوت البري المضاد للميكروبات يرجع إلى حد كبير إلى وجود A-type proanthocyanidins (PAC-A) المركب المهيمن في الكر انبري (Howell *et al*., 2005).

إن التوت البري يوفر فوائد صحية كبيرة بسبب احتوائه على محتوى الفلافونيد Flavonoid و المواد الغذائية phytonutrient (Howell ,2002; Sun *et al*., 2002). وهذه المركبات التي تحدث بصورة طبيعية لها فوائد مضادات الأكسدة ومضادات الميكروبات التي تتجلى في التجويف ألفمي والجهاز الهضمي والجهاز البولي (Howell, 2002) . كما يوفر العديد من الفوائد القلبية الوعائية وقد تبين أنها تقلل من كثافة الدهون المنخفضة – الأكسدة (LDL)، والحفاظ على أو تحسين مستويات الدهون العالية

الكثافة (HDL) ، والحد من تجميع الصفائح الدموية وتحسين وظائف الأوعية الدموية (Mckay and Blumberg ,2007; Neto, 2007).

2-14-1.التوت البري وصحة الجهاز البولي والخصائص المضادة للبكتريا

يحتوي التوت البري على مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية النباتية ، بما في ذلك برونثوسيانيدينس Proanthocyanidins ، التي يمكن ان توفر فوائد صحية (Howell , 2007). وما يقارب من ربع جميع الدراسات البحثية المنشورة عن التوت البري تتعلق بعدوى المسالك البولية والفوائد المضادة للبكتريا . أكثر من 70 دراسة تشمل المختبرات والحيوانات والتجارب السريرية البشرية تم نشرها تبين دور عصير التوت البري ومستخلصات التوت البري الأخرى أو المكملات الغذائية في الحفاظ على صحة المسالك البولية . كانت فعالية التوت البري في العديد من الدراسات المختبرية وكذلك النماذج الحيوانية تساعد في الوقاية من التهاب المسالك البولية (Sobota , 1984; Avorn *et al*., 1994).

أشارت العديد من الدراسات السريرية للإنسان إلى إن معظم السكان يتعرضون إلى التهاب المسالك البولية المتكررة ، مثل الحبل ألشوكي المرضي ، الذي يعانون من الآم الحوض المزمنة والنساء الحوامل والنساء المعرضات للعدوى المتكررة ، والرجال الذين يعانون من ظروف صحية معروفة للبروستاتا (Park *et al*.,2005; Wing *et al*., 2008; Dugoua *et al*., 2008; Vidlar *et al*., 2010) . كما يعتقد ألان وعلى نطاق واسع ان التوت البري يقوم بمنع البكتريا من الالتصاق بالمثانة ، وبالتالي عرقلة قدرة *E.coli* من أن تصيب المسالك البولية (Howell *et al*., 2010;Howell and Foxman , 2002; Jepson and Crig,2008) .

وقد تمتد فوائد منع الالتصاق للتوت البري إلى أنسجة أخرى من الجسم للمساعدة على منع العدوى . وفي الآونة الأخيرة ، أجرت عدة دراسات تقييما للمنتجات الفموية المحتوية على التوت البري للمساعدة في الوقاية ضد تسوس الأسنان وغيرها من البكتريا عن طريق الفم . بما فيها تلك المسؤولة عن أمراض اللثة ، الذي يؤدي إلى فقدان الأسنان مع تقدمنا بالعمر (Weiss *et al*., 2002;Weiss *et al*., 2004) . تظهر البيانات الأولية إن PACS تساعد على خفض عدد البكتريا في التجويف ألفمي ، ولكن هناك حاجة إلى المزيد من البحوث لتأكيد فوائد التوت البري في منع البكتريا الفموية وبكتريا اللثة (Gotteland *et al*., 2008; Zhang *et al*., 2005).

2-14-2 سعة مضادات الأكسدة Antioxidant Capacity

مضادات الأكسدة تساعد على تحييد الجذور الحرة ، ويعتقد العلماء أنها يمكن إن تضر حامض النووي DNA الجسم أو الجينات ، تداخل مع الايض الدهني الطبيعي وتشجع الالتهاب ، مما يزيد من خطر بعض السرطانات والأمراض المزمنة (Neto *et al*., 2008). التوت البري يحتوي على مركبات تحدث طبيعيا والتي لها خصائص قوية مضادة للأكسدة . من بين هذه المركبات Flavonoids. فلافونيدات التوت البري تنتمي إلى ثلاث مجاميع: فلافونيدات flavonoid، بروانثوسيانيدس proanthocyanidins وانثوسيانين و anthocyanin (Neto,2007). وقد كشفت الدراسات التي استخدمت مقاييس مختلفة لنشاط مكافحة الأكسدة إن التوت البري ومنتجات التوت البري من بين أعلى سعة لمكافحة الأكسدة من الفواكه وعصائر الفاكهة (Sun *et al*., 2002).

2-14-3 الصحة القلبية الوعائية Cardiovascular Health

أشارت دراسات عديدة إلى إن polyphenols قد تساهم في الحد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ، الحفاظ على أو تحسين مستوى البروتين ألدهني عالي الكثافة (HDL) ، والحد من تراكم الصفائح الدموية ، كما يساعد على تحسين وظيفة الأوعية الدموية وخفض ضغط الدم ، وفوائد أخرى للقلب والأوعية الدموية (Mckay,2007; Neto,2007). وتبين النتائج المنشورة إن تكميل عصير التوت البري القصير الأجل يرتبط بزيادة كبيرة في طاقة البلازما المضادة للأكسدة وانخفاض في تركيز الدورة المؤكسدة LDL (Ruel *et al*., 2005).

3 - المواد وطرائق العمل Materials and Methods

3-1. الأجهزة المستخدمة

استعملت في الدراسة الحالية الأجهزة والأدوات في الجدول(3-1)

جدول 3-1 الأجهزة والادوات المستعملة في الدراسة الحالية وحسب المنشأ

ت	اسم الجهاز	الشركة المصنعة	المنشا
1	اغطية شرائح cover slides	Huke	صيني
2	أنابيب اختبار وأنابيب حفظ الأمصال	Lab-Tech	صيني
3	انابيب بلاستك Blastic Tubes	Lab - Tech	كوري
4	جار تصبيغ زجاجي Staining Gar	Harshman	ألماني
5	جهاز التقطيع النسيجي Microtome	Histo - line	ايطالي
6	جهاز الحمام المائي Water Path	Lab - Tech	كوري
7	جهاز الطرد المركزي	Apple	ياباني
8	جهاز المطياف Spectrophotometer	Appl	ياباني
9	سلة جار تصبيغ	Harshman	ألماني
10	سيت تشريح	Apple	ياباني
11	شرائح زجاجية microscope slide	yuanhang	صيني
12	صفيحة ساخنة	Lab -Tech	كوري
13	فرن كهربائي	Lab - Tech	كوري
14	مجهر ضوئي مركب	Human	ألماني
15	مجهر ضوئي مع كاميرا	Meiji	ياباني
16	ميزان الكتروني حساس	Sartorius	ألماني

3-2 المواد الكيميائية المستخدمة :

استعملت في الدراسة الحالية المواد الخاصة بالتحضيرات النسجية والفحوصات الخاصة بمعايير الدم :

جدول (3-2) المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة الحالية حسب المنشأ

ت	اسم المادة	الشركة	المنشأ
1	اوكسيد الزئبق الأحمر	BDH	الانكليزية
2	التوت البري Cranberry	Queisser	الألمانية
3	حامض ألخليك الثلجي	Scharlau	الألمانية
4	زايليين(Xylene)	Scharlau	الألمانية
5	شب البوتاسيوم	Mark	الألمانية
6	شمع البرافين (Paraffin wax)	Histo - line	الايطالية
7	صبغة الايوسين (Eosin)	BDH	الانكليزية
8	صبغة الهيماتوكسلين (Hematoxylin)	BDH	الانكليزية
9	عدة قياس البوتاسيوم Potassium	Spinreact	الاسبانية
10	عدة قياس الصوديوم sodium	Spinreact	الاسبانية
11	عدة قياس الكالسيوم Calcium	Randox	البريطانية
12	عدة قياس الكرياتنين Creatinine	Linear chemicals	الاسبانية
13	عدة قياس اليوريا Urea	Randox	البريطانية
14	فلوريد الصوديوم Sodium Fluoride	BDH	الانكليزية
15	فورمالين مختبر(Formalin)تركيز37-40%	BDH	الانكليزية
16	كحول ايثانول صناعي (96%)	محلي الصنع	بغداد
17	كحول ايثانول مطلق (99%)	Scharlau	الألمانية
18	محلول التحميل (D.P.X)Dibutylphthalate Polystyrene Xylene	Thomas Baker	الهندية

3-3 المحاليل والملونات المستعملة The Used Solutions and Stain

3-3-1 محلول الفورمالين 10% Formalin Solution

حضر بإضافة 90 مل من ماء الحنفية إلى 10 مل من الفورمالين ألمختبري بتركيز (40%) (Bancroft and Stevens, 1982).

ت	المادة	الكمية
1	فورمالين Formalin ذو تركيز 40%	10 مل
2	ماء حنفية Tap Water	90 مل

3-3-2 ملون هارس هيماتوكسلين Harrs Hematoxylin Stain

المحضرة وفقا لطريق (Suvarna *et al*.,2013) وكالاتي:

ت	المادة	الكمية
1	اوكسيد الزئبق الأحمر Red Mercuric Oxide	1.25 غم
2	حامض ألخليك الثلجي Glacial Acetic acid	20 مل
3	شب البوتاسيوم $AIK(SO_4)_{2.12}H_2O$ أو شب الامونيا $NH_4Al(SO_4)_{2.12}H_2O$	50 غم
4	كحول اثيلي مطلق	25 مل
5	ماء مقطر دافئ	500 مل
6	مسحوق الهيماتوكسلين	2.5 غم

أذيب الهيماتوكسلين بالكحول المطلق ثم أضيف إلى الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ ووضع المزيج على النار حتى درجة الغليان ثم أضيف إليه اوكسيد الزئبق الأحمر , وبرد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج في الماء البارد وأضيف إليه حامض ألخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

3- 3- 3. ملون الايوسين (Eosin Stain):

حضر طبقاً لطريقة (Suvarna *et al*.,2013) وكالاتي :

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الايوسين	1 غم
2	كحول اثيلي تركيزه 70%	99 مل
3	حامض ألخليك الثلجي Glacial Acetic acid	1 مل

أذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم أضيف إليه حامض ألخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي .

3- 4. الحيوانات المستعملة في التجربة The animal used in Experiment

استعملت في هذه الدراسة 50 من ذكر الجرذان البالغة تم الحصول عليها من البيت الحيواني , في كلية الصيدلة جامعة كربلاء , وكانت أوزانها تتراوح بين 150-215 غم وبأعمار تتراوح بين 2-4 اشهرفي بداية التجربة , وضعت في البيت الحيواني لكلية الصيدلة في جامعة كربلاء في أقفاص بلاستيكية خاصة مغطاة بمشبك معدني محكم وفرشة أرضية الأقفاص بنشارة خشب نظيفة مع استبدال الفرشة القديمة بفرشة جديدة مرتين في الأسبوع وتم تامين الظروف المختبرية المناسبة من التهوية والإضاءة 12ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام طول مدة التجربة ودرجة حرارة 22-28 درجة مئوية وزودت بالغذاء والماء بواسطة قناني خاصة بشكل مستمر أثناء فترة التجربة .

3-5. مكونات الحصة الغذائية

تركيب الحصة المستخدمة في الدراسة ملخص جدول 3-5 من شركة سهول الخيرات لإنتاج الأعلاف , بغداد, العراق.

جدول (3-5) يبين مكونات الحصة الغذائية

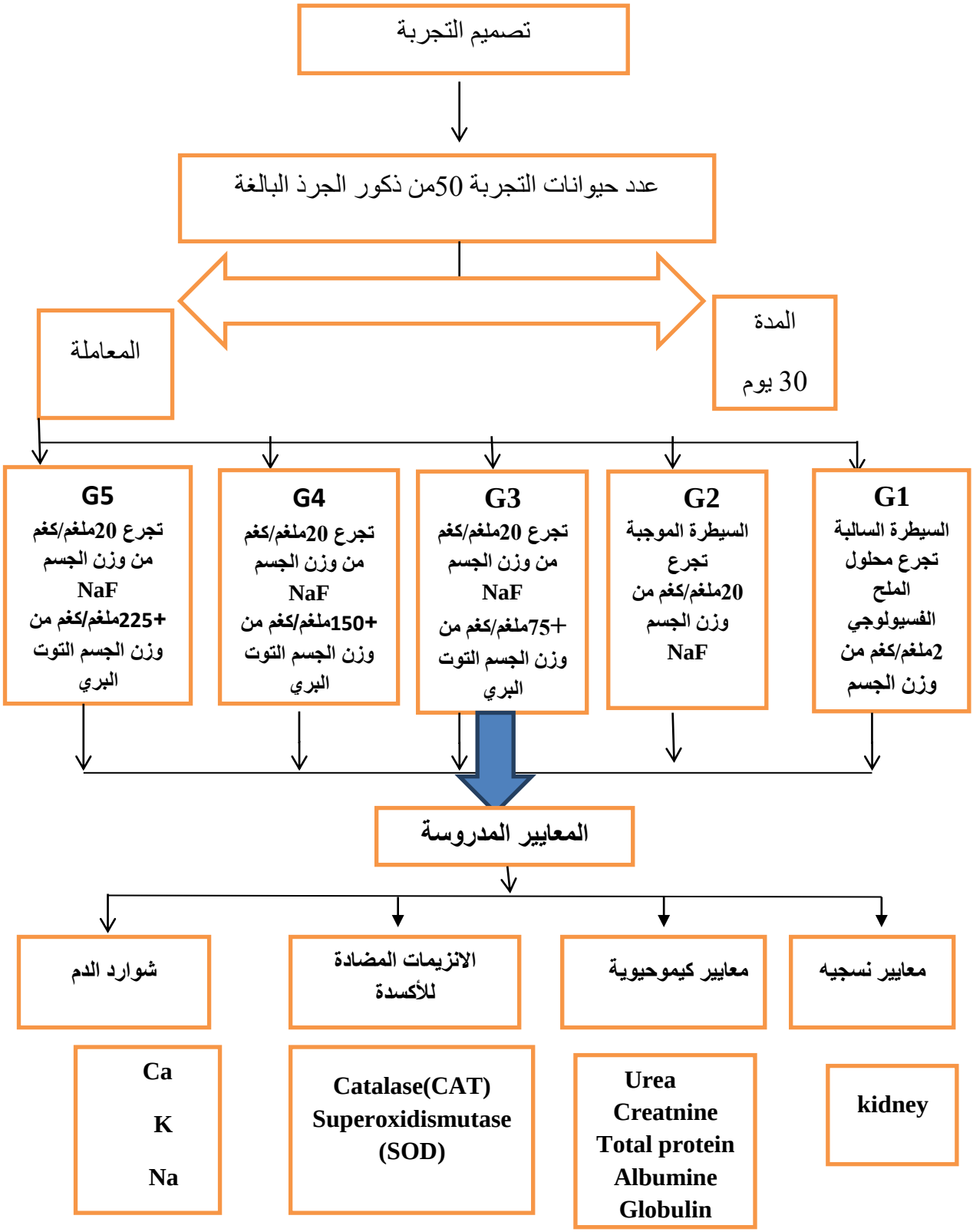
المكون	الكمية
M.E Poultry	3150
Protein	20%
Moisture	11%
Lysine	1.31%
Methienine	0.46%
Meth + Cyst	0.86%
Theronine	0.72%
Av.p	0.44%
Calcium	0.85%
Na	0.16%
C.L	0.20%
K	0.74%
Ca/P	2.03%
Na+K+CL	199-518%
Me/cp	162.066
Fat	5.2%
Fibre	3.2%
Ash	7.1%
Antioxidant	Add
Phytase	add
Nsp	add

3-6. المعاملة Treatment

تم تهيئة الحيوانات للتجربة وتم تحضير التراكيز المطلوبة من فلوريد الصوديوم (Sodium Fluoride) والتوت البري التي تم شرائها من الصيدلية وذلك بعمل سلسلة من التخافيف بحسب التراكيز المطلوبة إذ أضيفت ثلاث تراكيز مختلفة من مادة التوت البري وهي 75ملغم / كغم و150ملغم / كغم و225 ملغم / كغم من وزن الجسم , وتركيز واحد من مادة فلوريد الصوديوم 20 ملغم / كغم من وزن الجسم (Purohit *et al*., 1999).بدأت هذه التجربة من 24كانون الأول 2018 وحتى 24 كانون الثاني 2019 (30 يوم) . حيث تم تحضير الجرعة المطلوبة من مادة فلوريد الصوديوم من خلال المعادلة التالية : (Abdel-Maksoud *et al*.,2013)

$$\text{الوزن المطلوب} = \frac{20\ mg/\text{kg} \times \text{وزن الحيوان}}{1000}$$

وبالطريقة نفسها تم تحضير الجرعات المطلوبة من مادة التوت البري وبعد ذلك تمت المباشرة بعملية تجريع الحيوانات فمويا ولمدة شهرا كاملا.



3-7. تصميم التجربة Experiment Design

تم تقسيم حيوانات التجربة عشوائيا إلى خمس مجاميع (10 حيوانات لكل مجموعة) كما يأتي

1 - مجموعة المعاملة الاولى G1 : تم تجريع الحيوانات المحلول الفسيولوجي Normal saline

2 ملغم/كغم من وزن الجسم يوميا طول مدة التجربة وعدت مجموعة سيطرة سالبة .

2 - مجموعة المعاملة الثانية G_2 :- تم تجريع الحيوانات مادة فلوريد الصوديوم وبتركيز 20 ملغم / كغم من وزن الجسم (Purohit *et al*., 1999) يوميا طوال مدة التجربة وعدت مجموعة سيطرة موجبة.

3- مجموعة المعاملة الثالثة G3 :- جرعت الحيوانات تركيز 20ملغم / كغم من وزن الجسم فلوريد الصوديوم أضافه إلى تجريعها التوت البري بتركيز 75 ملغم / كغم من وزن الجسم Abdel-Maksoud) (*et al*.,2013 يوميا طوال مدة التجربة .

4 - المجموعة المعاملة الرابعة G4 :- تم تجريع الحيوانات فلوريد الصوديوم بتركيز 20 ملغم / كغم من وزن الجسم أضافة الى تجريعها التوت البري بتركيز 150ملغم /كغم من وزن الجسم -Abdel) (Maksoud *et al*.,2013 يوميا طوال مدة لتجربة.

5 - مجموعة المعاملة الخامسة G5 :- جرعت الحيوانات فلوريد الصوديوم بتركيز 20 ملغم / كغم من وزن الجسم أضافة الى تجريعها التوت البري وبتركيز 225 ملغم / كغم من وزن الجسم يومياً طوال مدة التجربة.

8-3 قياس وزن الجسم Body Weight measurement

تم قياس أوزان جميع حيوانات التجربة قبل الجرعة الفموية واخذ الأوزان خلال كل أسبوع طوال مدة التجربة باستخدام ميزان الكتروني نوع Sartorius ومن ثم أخذت معدلات الأوزان (أربعة أسابيع).

9-3. تشريح الحيوانات وجمع الدم

تم تشريح الحيوانات بعد الفترة الكاملة للتجريع (30 يوم) وذلك بعد تخديرها بمادة الكيتامين Ketamin و XYL-M2 عن طريق الحقن . ثم سحبت كمية معينة من الدم من القلب بصورة مباشرة بواسطة طعنة القلب Heart Punctur .

تم اخذ مقدار 3 مل من عينة الدم في أنابيب اختبار معقمه وخالية من مادة مانعه للتخثر وتركت لمدة 15-20 دقيقة وبدرجة حرارة المختبر ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي Centerfuge وبسرعة 3000

دورة في الدقيقة لمدة 15دقيقة للحصول على مصل الدم الذي تم حفضه في درجة حرارة منخفضة -20 مْ لحين نقلها إلى المختبر لقياس معايير الدم .

10-3 تقدير شوارد الدم

1-10-3 تقدير مستوى ايونات الكالسيوم في مصل الدم

تم تقدير مستوى الكالسيوم في المصل باستخدام طريقة (Ste and Lewis, 1957).

المبدأ الأساسي :

يعتمد قياس ايونات الكالسيوم في المصل على أساس تكوين المعقد اللوني بين ايونات الكالسيوم و (O-Cresolphtalein) في وسط قاعدي وفق المعادلة التالية :-

$$Ca^{+2} + O - \text{Cresolphthalein} \xrightarrow{OH^{+}} red\ complex$$

Reagent type	Material	Concentration
Reagent (1) Buffer solution	(2 amino-2methyl-1-propanol)	500 mmol/L, PH 7.
Reagent(2) Chromogen solution	Cresolphthalein complex 8-hydroxyquinoline	0.62 mmol/L 69 mmol/L
Reagent (3) standard	Calcium standard	2.5 mmol/L

طريقة العمل :

محلول العمل Working Reagent

تخلط حجوم متساوية من (R1) مع (R2).

Reagents	Blank	Standard	Sample
Working Reagent	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Standard	////	20 µl	////
Sample	////	////	20 µl

تمزج الأنابيب جيدا وتترك لمدة (5 min), بعدها يتم قياسها طيفيا على طول موجي (570nm) بعد تصفير الجهاز بواسطة البلانك.

الحسابات: تركيز الكالسيوم $(mg/dl) = n \times \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية القياسي}}$

N = تركيز القياسي.

3-10- 2 تقدير مستوى ايونات البوتاسيوم في مصل الدم

تم تقدير مستوى ايونات البوتاسيوم في المصل باستعمال طريقة (Tietz,2006).

المبدأ الأساسي:

يتفاعل ايون البوتاسيوم الحر في الوسط القاعدي مع رباعي فينايل بورون الصوديوم (Sodium tetraphenylboron) لينتج معلق عكر من رباعي فنيايل يورون البوتاسيوم (Potassium tetraphenylboron) ,تعتمد هذه العكورة الناتجة كقياس لتركيز البوتاسيوم عند القياس الضوئي.

Reagent type	Material	Concentration
PREC (Precipitant)	Trichloroacetic acid (TCA)	0.3 mol/L
Reagent 1(TPB)	Sodium tetraphenylboron (TPB – NA)	0.2 mol/L
Reagent 2(NAOH)	Sodium hydroxide (NaOH)	2.0 mol/L
STD.	Standard potassium (K^+)	5.0 mmol/L

طريقة العمل:

تحضير الراشح Supernatant

يتم مزج (50 µl) من مصل النموذج مع (500 µl) من (PREC) في أنبوبة زجاجية ويخلط بعناية ويدور باستخدام جهاز الطرد المركزي (Centrifuge) بسرعة (6000 RPM) لمدة (5- 10 min).

محلول العمل Working Reagent

ويتم تحضيره بمزج نسب متساوية من (R1) و(R2) في أنبوبة زجاجية ويترك لمدة (15- 30 min) قبل الاستعمال.

Reagents	Blank	Standard	Sample
Working reagent	1ml	1ml	1ml
Standard	////	0.1ml	////

Supernatant	////	////	**0.1ml**

يمزج ويترك لمدة (5 min) , بعدها يتم قراءة الامتصاصية على الطول الموجي (578nm)

الحسابات: تركيز البوتاسيوم $(\boldsymbol{mmol/l}) = \boldsymbol{n} \times \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية القياسي}}$

n = تركيز القياسي.

3-10-3. تقدير مستوى ايونات الصوديوم في مصل الدم

تم تقدير مستوى أيونات الصوديوم في المصل باستخدام طريقة (Henry,1974).

المبدأ الأساسي:

يترسب الصوديوم مع خلات يورانيل المغنيسيوم (Mg- uranyl acetate). إذ يكون ايون اليورانيل مع حامض ثايوكلايكول(Thioglycolic acid) معقداً اصفر- بني اللون.

Reagent type	Material	Concentration
PREC (Precipitant solution)	**Uranyl acetate** **Magnesium acetate**	**19 mmol/L** **140 mmol/L**
R1	**Ammonium thioglycolate** **Ammonia**	**550 mmol/L** **550 mmol/L**
STD.	**Standard sodium (Na^+)**	**150 mmol/L**

طريقة العمل:

Reagent	blank	Standard	Sample
Standard	////	20 µl	////
Serum	////	////	20 µl
PREC	////	1000 µl	1000 µl

تغلق الأنابيب وتمزج وتترك لمدة 5 دقائق في (25Cº), بعدها ترج الأنابيب لمدة (30 sec) وتترك لمدة (30 min), تدور الأنابيب في جهاز الطرد المركزي (Centrifuge) بسرعة (6000 RPM) لمدة (5-10 min).

Reagent	blank	Standard	Sample
PREC	**20 µl**	////	////
Clear	////	**20 µl**	**20 µl**

Supernatant			
Reagent 1	**1000 µl**	**1000 µl**	**1000 µl**

تخلط جيدا لمدة (5 min) بدرجة حرارة الغرفة , ويتم قراءة الامتصاصية على الطول الموجي(410).

الحسابات: تركيز الصوديوم $(mmol/l)$ $= n \times \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية القياسي}}$

n = تركيز القياسي.

11-3 حساب مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة

1-11-3 تقدير مستوى انزيم الكاتاليز Determination of Catalase Level

تقدير مستوى انزيم الكاتاليز باستخدام طريقة (Hadwan and Abed ,2016)

المبدأ الأساسي : $2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O+O_2$

تم تقيم نشاط الكاتاليز بتحضير الانزيمات في 1.0مل المادة المتفاعلة (65 مللي مول/مل من بيروكسيد الهيدروجين في 60 مللي مول /1 فوسفات صوديوم- بوتاسيوم PH7.4) عند 37 درجة مئوية لمدة ثلاث دقائق, تم وقف العمل مع موليبدات الامونيوم , يقاس الامتصاص في المركب الأصفر في المولبيدات وبيروكسيد الهيدروجين عند 374nm مقابل الفراغ.

تحضير الكواشف

1- محلول الفوسفات المنظم Phosphate buffer بتركيز (50 mM,PH7.4) :

ويحضر محلول الفوسفات المنظم وذلك بمزج 390ml من محلول A مع 630ml من المحلول B ثم يضبط عند PH=7.0. التي يتم تحضيرها من :

محلول A يتكون من KH_2PO_4 50 µm حيث وزن 6.81 من المحلول ويذاب في لتر ماء مقطر

محلول B يتكون من $Na_2HPO_4.2H_2O$ حيث وزن 6.90 من المحلول ويذاب في لتر ماء مقطر

2- بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 30%

يحضر أنيا بتخفيف 20.34- بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 30% من الفوسفيت المنظم إلى حجم 100ml.

طريقة العمل

خفف المصل بنسبة 1:10 من محلول المنظم وبحسب الخطوات الآتية :

الكواشف	العينة	الكفء
محلول الفوسفيت المنظم	----	1ml
مخفف المصل	2.0ml	2.0ml
بيرو كسيد الهيدروجين	1ml	-------
يبدأ التفاعل بإضافة بيروكسيد الهيدروجين إلى الأنابيب ثم يقاس باستعمال جهاز المطياف الغير مرئي (القارئ للأشعة غير المرئي)UV- Spectrophotometer وبطول موجي 240.		

تسجل القراءة الأولى بعد تصفير الجهاز عند نقطة الصفر, والقراءة الثانية تأخذ بعد 15ثانية , للتعبير عن قياس الفعالية إنزيم الكاتليز ب unti (U) يستخدم الرمز K الذي يمثل معدل سرعة التفاعل من المرتبة الأولى وبحسب المعادلة الأتية:

$$K=\frac{2.3}{\text{الزمن معدل}} \text{لوغارتم} \frac{\text{بعد صفر ثانية كثافة الضوئية}}{\text{بعد 15 ثانية كثافة الضوئية}} = 9.2 \times \text{لوغارتم القرائتين}$$

Determination of superoxide dismutase(SOD)activity .2-11-3

تقدير فعالية انزيم سوبراوكساید دسميوتيز حسب طريقة (Marklund and Marklund,1979)

المبدأ الأساسي Basic Principle

تم قياس فعالية (SOD) في المصل باستخدام طريقة التفاعل الكيميائي – الضوئي

Nitroblue tetrazolium (NBT) باستخدام السيانيد الصوديوم كمثبط للبيروكسديز.

المحاليل الكيميائية:

1- محلول الفوسفات المنظم وتحضر من 50Mn و ph=8 يحتوي على 0.1Mn و triton -100 (A.025) وتحضر كالتالي :

a- محلول A فوسفات الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم K_2HPO_4 هذه المحاليل جهزت بإذابة 8.709 غرام من K_2HPO_4 في 250 ماء منزوع الايونات وإكمال الحجم إلى 1لتر .

b- محلول B فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين 50mn وتحضر من إذابة 6.805 غرام من KH_2PO_4 في 250 ماء منزوع الايونات وإكمال الحجم إلى 1لتر ثم خلط 800 مل من المحلول A مع 200 مل من المحلول B مع ضبط الحموضة عند PH=7.8.

2- Triton 1%يذاب في ماء منزوع الايونات.

3- Nitroblue tetrazolium – 2HCL (1.37nm) وجهزت بإذابة 0.0141 غم من NBT-2HCL في 10مل من الماء منزوعات الايونات.

4- محلول المثيونين L-Methionine solution (0.2m) وحضر بإذابة 0.3 غم من L-Methionine solution في 10مل من الماء منزوع الايونات.

5- محلول سيانيد الصوديوم Sodium cyanide (2nm) وحضر من إذابة 0.011 غم من سيانيد الصوديوم في 10مل من الماء منزوع الايونات.

6- محلول رايبوفلافين Riboflavin solution (117nm) وتم تحضيره بإذابة 0.0011 غم Riboflavin في 25 مل من الماء منزوع الايونات.

7- خليط التفاعل Reaction mixture solution وتم تحضيره من مزج 117 مل من محلول فوسفات المنظم و0.75 مل من Triton و 1mlمن NBT-2HCL و 1.25مل من محلول المثيونين.

طريقة العمل

تم تجهيز ثلاثة من الأنابيب على النحو التالي :-

sample	Control	Blank	Reagent
3ml	3ml	3ml	خليط التفاعل
0.04ml	0.04ml	0.04ml	سيانيد الصوديوم
0.15ml	----------	----------	العينة
0.25ml	0.67	0.67	محلول العمل
مزجت جيدا ثم اضيف لها			
0.038ml	0.038ml	0.038ml	رايبوفلافين

مزجت جميع الانابيب وقرأت امتصاصية العينة والسيطرة عند طول موجي 560 نانوميتر باستخدام جهاز spectrophotometer.

عرضت كل الأنابيب عدا Blank الى مصدر ضوئي محكم لمدة عشر دقائق بعد نهاية مدة الإضاءة تم قراءة الامتصاصية عند طول موجي 560 نانوميتر .

الحسابات:

وتم حساب تركيز الأنزيم وفق المعادلات الآتية :

Inhibitionl= % CI-ITI/IC IX 100

3- 12 المعايير الكيموحيوية للدم

3-12 -1 تقدير مستوى اليوريا في مصل الدم (Urease) على وفق المعادلة التالية :

تم تقدير مستوى اليوريا في المصل بحسب طريقة (Patton and Crouch,1977).

المبدأ الأساسي :

يعتمد على التحلل المائي لليوريا بوجود إنزيم اليوريز

$$\text{Urea} + H_2O \xrightarrow{\text{Urease}} 2\,NH_3 + CO_2$$

ايون الامونيوم يتفاعل مع السليكات (Salicylate) ووالهايبوكلوريت (Hypochlorite) ليكون معقداً اخضر اللون من 2-2 ثنائي كاربوكسيل اندوفينول (2.2 dicarboxylindophenol) .

Reagent Type	Material	Concentration
Reagent (1) a	Urease	≥5000µ/L
Reagent (1) b	Phosphate buffer Sodium salicylate Sodium nitroprusside EDTA	120 mmol/L,PH7 63.4 mmol/L 500 mmol/L 1.5mmol/L 18 mmol/L
Reagent (2)	Sodium Hypochlorite Sodium Hydroxid	18 mmol/L 750 mmol/L
CAL.	Standard	

ريقة العمل :

محلول العمل Working Reagent

ويتم تحضيره بمزج R1a مع R1b.

Reagent	Blank	Standard	Test

Standard	////	10 µL	////
Serum	////	////	10 µL
Working Reagent	1 ml	1 ml	1 ml

يمزج وتحضن الأنابيب لمدة (3 min) في حمام مائي بدرجة (37 درجة سليزية)

Reagent (2)	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml

يمزج وتحضن الأنابيب لمدة (5 min) في حمام مائي وبدرجة (37 درجة سليزية) , بعدها يتم قراءة الامتصاصية على الطول ألموجي (600 mn).

الحسابات : تركيز اليوريا $(\boldsymbol{mg/dl}) = \boldsymbol{n} \times \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية القياسي}}$

n = التركيز القياسي

2-12-3 تقدير مستوى الكرياتنين في مصل الدم

تم تقدير مستوى الكرياتنين في المصل باستعمال طريقة (Tietz,1995)

المبدأ الأساسي :

ليكون معقداً لونياً احمر (Picric acid) يعتمد على تفاعل الكرياتنين في وسط قاعدي مع حامض البكريك

$$\textbf{Creatinine} + \textbf{Picric acid} \xrightarrow{\textbf{PH>12}} \textbf{Red complex}.$$

Reagent Type	Material	Concentration
Reagent (1)	Picric acid	25 mmol/L
Reagent(2)	Alkaline buffer (phosphate buffer) SDS	300 mmol/L 2.0 g/L
CAL	Standard	

طريقة العمل

Working Reagent محلول العمل

يمزج ويترك لمدة 25 دقيقة في 25 درجة سليزية , ثم يتم قراءة الامتصاصية على الطول ألموجي (510 nm) بعد (30 sec) (A1) بعدها تأخذ الامتصاصية الثانية بعد مرور (60 sec) (A2).

يمزج ويترك لمدة 25 دقيقة في 25 درجة سليزية , ثم يتم قراءة الامتصاصية على الطول ألموجي (510 nm) بعد (30 sec) (A1) بعدها تأخذ الامتصاصية الثانية بعد مرور (60 sec) .(A2)

الحسابات :

تركيز الكرياتنينين $(mg/dl) = n \times \frac{(A_1 - A_2)}{(B_1 - B_2)}$

A1 = الامتصاصية الأولى للنموذج . A2 = الامتصاصية الثانية للنموذج.

B1 = الامتصاصية الأولى للقياسي . B2 = الامتصاصية الثانية للقياسي.

N = تركيز القياسي.

3-12-3 تقدير مستوى البروتين الكلي في مصل الدم

قدر مستوى البروتين الكلي في مصل الدم بالطريقة اللونية وفقا لطريقة البايوريت Biuret Method والتي أشار إليها Young (2001). إذ تعتمد هذه الطريقة على تفاعل ايون النحاس الموجودة ضمن تركيب كاشف البايوريت (وهو محلول قاعدي) مع ببتيدات البروتين (الأواصر الببتيدية للحوامض الأمينية) الموجودة في البروتين في وسط قاعدي وتكوين معقد بنفسجي – ازرق اللون .

طريقة العمل: يبين الجدول الآتي طريقة قياس البروتين الكلي في مصل الدم.

	Blank	Standard	ample
R(μL)	**1.0**	**1.0**	**1,0**
Standard(μL)	**---**	**25**	**---**
Sample (μL)	**---**	**---**	**25**

مزجت محتويات الأنابيب جيدا وحضنت لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة37 درجة مئوية أو 10دقائق بدرجة حرارة الغرفة (15-25) درجة مئوية.

الحسابات

قرأت الامتصاصية للنماذج (وهي للعينة والمحلول القياسي) بوساطة جهاز المطياف الضوئي وعلى طول موجي قدرة 540 نانوميتر , ويقاس تركيز البروتين الكلي وفقا للمعادلة الآتية :

$$\textbf{Total Protein Conc. (g/dl) } = \frac{(A)SamPle}{(A)Standard} \textbf{ x7 (Standard Conc.)}$$

3-12-4 تقدير مستوى الألبومين في مصل الدم

قدر مستوى الألبومين في مصل الدم بالطريقة اللونية واعتمادا على قابلية الألبومين على الارتباط مع صبغة Bromocresol Green (BCG) , إذ يتغير اللون من الاصفر المخضر إلى الأزرق المخضر وحسب طريقة Young (1995).

طريقة العمل: يبين الجدول الآتي طريقة قياس الألبومين في مصل الدم

	Blank	Standard	Sample
R(μL)	1.0	1.0	1.0
Stan dard(μL)	---	5	---
Sample (μL)	---	---	5

مزجت محتويات الأنابيب جيدا وحضنت لمدة 10دقائق بدرجة حرارة الغرفة (15-25) درجة مئوية .

الحسابات

قرأت الامتصاصية للنماذج (وهي للعينة والمحلول القياسي) بوساطة جهاز المطياف الضوئي وعلى طول موجي قدرة (630) نانوميتر, وقيس تركيز الألبومين في مصل الدم حسب المعادلة الآتية:

$$\textbf{Albumin ConC. (g/dl) } = \frac{(A)SamPle}{(A)Standard} \textbf{ x5 (Standard Conc)}$$

3-12- 5. تقدير مستوى الكلوبيولين في مصل الدم

قيس مستوى الكلوبيولين في مصل الدم بطريقه غير مباشرة وذلك بعد قياس مستوى الألبومين في المصل بعدها يطرح الناتج من ناتج قياس البروتين الكلي وحسب المعادلة الآتية :

Globulin Concentration (g/dl) =Total protein - albumin (Tietz ,1995) .

3-13. الدراسة النسجية Historical Study

ثبتت عينات الكلى بعد استئصالها من الحيوان وغمرها في محلول الفورمالين بتركيز 10% للحفاظ على الحالة الطبيعية للنسيج والتركيب الخلوي ثم استخرجت من الفورمالين بعد مرور يومين (48 ساعة) وغسلت بماء الحنفية لمدة 3-6 ساعات وبعدها أجريت عليها مجموعة من العمليات المتسلسلة اعتمادا على طريقة Presnell and Schreibman (1997) لعمل المقاطع النسيجية وكما يأتي :

1- الانكاز والترويق Dehydration and Clearing

مُررت العينات بسلسلة تراكيز تصاعدية من محلول الكحول الاثيلي 70% , 80%, 90 % و 100% ولمدة ساعتين لكل تركيز لغرض سحب الماء الموجود في النسيج بعدها روقت النماذج وذلك بوضعها في الزايلين النقي لمدة ساعتين .

2- التشريب Infiltration

بعد انتهاء عملية الترويق Clearing نقلت العينات إلى قناني حاوية على مزيج من شمع البرافين Paraffin wax الذائب بدرجة انصهار تتراوح بين 57-60 مْ والزايلين بنسبة 1:1 وترك لمدة نصف ساعة في فرن كهربائي وبدرجة حرارة 60 مْ لإبقاء الشمع منصهرا , وكذلك ضمان عملية التشريب بالكامل للعينات بالشمع بعدها نقلت إلى قناني أخرى نظيفة حاوية على شمع البرافين داخل الفرن أيضا ولمدة ساعة واحدة ونقلت مرة أخرى إلى قناني جديدة حاوية على شمع البرافين كذلك لمدة ساعة واحدة وبنفس درجة الحرارة .

3- الطمر Embedding

تم عمل أنواع خاصة من القوالب من الشمع حاوية على العينات وذلك بصب شمع البرافين في قوالب بلاستيكية خاصة Plastic Blocks تم طمر العينات فيها وتركت لتتصلب بدرجة حرارة المختبر ثم فصلت عن القالب وتم حفظها حتى وقت تقطيعها.

4- التقطيع Sectioning

استخدام جهاز المشراح الدوار Rotaring Microtome (شركة Histo line) لتقطيع العينات بشكل مقاطع شريطية Ribbon بسمك 5 مايكروميتر , ونقلت الأشرطة على شرائح زجاجية نظيفة وفرشة شريحة الشريط النسيجي على الشريحة الزجاجية باستعمال مادة لاصقة مادة ألبومين مايرز Mayers

Albumin بعد إن تم وضعها في حمام مائي بدرجة حرارة من (45-50) مْ لمدة (1-2) دقيقة وذلك لضمان فرش المقاطع ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف بدرجة حرارة 37 مْ.

5- التلوين Staining

تم تصبيغ جميع المقاطع النسجية بالصبغة المعروفة بصبغة الهيماتوكسلين – ايوسين حيث وضعت الشرائح في الزايلين ولمدة 5 دقائق لإزالة الشمع ثم مررت بسلسلة من التراكيز التنازلية من كحول الاثيلي تبدأ من 100%و 100%و90%و80%و70%و50% لمدة دقيقتين في كل واحد من التراكيز بعدها صبغة بصبغة الهيماتوكسلين ولمدة عشر دقائق وغسلت بماء الحنفية ولمدة دقيقتين بعدها غمرت بالكحول ألحامضي المحضر من 1 ملليتر من HCL مع 99 ملليتر من الكحول وبتركيز 70% لمرتين أو ثلاث مرات للتخلص من الصبغات الزائدة ثم صبغت بصبغة الآيوسين لمدة 30 ثانية بعدها غسلت بماء الحنفية ثم مررت بسلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الاثيلي 50%و70%و80%و90%و100%و100% لمدة دقيقتين لكل تركيز ماعدا التركيز الأخير تم وضعه فيه لمدة 5 دقائق بعدها روقت بالزايلين بمرحلتين كل مرحلة 10 دقائق .

6- **التحميل Mounting**

تم التحميل على المقاطع النسجية بعد تلوينها بإضافة مادة التحميل Dibutylphthalate Polystyrene Xylene(.D.P.X) لتثبيت غطاء الشريحة وتركت على صفيحة ساخنة وتركت تجف لتكون جاهزة لعملية الفحص ألمجهري (Luna, 1968) .

14-3 التصوير Photography

تم تصوير الشرائح المجهرية بعد فحصها في المجهر الضوئي المركب (Compound light microscope) نوع (Meiji) , استعمل المجهر الضوئي والمزود بكاميرا تصوير نوع (canon) لتصوير المقاطع النسجية الخاصة بالكلية .

3- 15.التحليل الاحصائي statistical analysis

تم اجراء تحليل التباين وفق التصميم العشوائي الكامل (C.R.D) لدراسة تأثير مستخلص نبات التوت البري على المعايير المدروسة واختيار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differences (L.S.D) (الساهوكي ووهيب , 1990).

4 -النتائج والمناقشة Results and Discussion

اظهرت نتائج الدراسة الحالية أن التعرض المستمر لفلوريد الصوديوم بتراكيز عالية يؤدي الى حدوث تأثيرات سمية على الجسم ويبدو ذلك واضحاً عند دراسة شوارد الدم ومضادات الأكسدة الأنزيمية والمعايير الكيموحيوية والنسجية في الجسم ، اذ تعد الكلى من الاعضاء التي تأثرت عند تعرض الجسم له مما سبب العديد من التغيرات منها ما يلي :

4-1 . تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على الكتروليتات الدم ووزن الجسم

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود فروقات واضحة في تركيز الكتروليتات الدم التي تشتمل على (صوديوم، بوتاسيوم، كالسيوم) ، إذ لوحظ ارتفاع معنوي واضح في تركيز تلك المعايير عند مستوى معنوية ($P\leq0.05$) بعد المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة مقدارها (20) ملغم / كغم من وزن الجسم لمجموعة السيطرة الموجبة عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة وكان تركيزها في مجموعة السيطرة السالبة مساويا إلى(0.60±134.1;0.07±30.3; 0.40±10.5) وكان تركيزها (0.50±141.6 ;7 0.0±56.3 ; 0.70±13.29)في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بالفلورايد على التوالي جدول (4- 1) .

أشار الباحثون (Lou *et al.*, 2017) في دراستهم لتأثير فلوريد الصوديوم على المعايير التأكسدية في الفئران إلى إن الفلورايد يؤدي إلى حدوث ضرر كلوي يمكن الاستدلال عليه من خلال ارتفاع تركيز العوامل التأكسدية ومنها (reactive oxygen species) و (malondialdehydde) و (protein carbonyls) والتي يرتبط إنتاجها بشكل مباشر بالضرر الذي تتعرض له الكلى مثل (degeneration, necrosis of tubular cells) وان ارتفاع هذه المعاير التأكسدية من شانه أن يتسبب في ارتفاع تراكيز الكتروليتات الدم وعدم انتظام تراكيزها في المصل والذي يرتبط بشكل رئيسي بقلة كفاءة الكلى في تخليص الجسم من الفضلات السامة.

ويأتي ذلك تأكيد لما أشار إليه (Welling and Welling, 1988) في دراسته للعلاقة الخطية بين تركيب الكلى ووظيفتها إذ أشار إلى إن وظيفة الكلى تعتمد بشكل أساسي على تركيبها النسجي وان أي ضرر يلحق بنسيج الكلى يصاحبه انخفاض في كفاءة الكلى والتي تنعكس سلبا على تركيز الكتروليتات الدم.

كما أشار(Buckley *et al.*, 1995) إلى إن تعرض نسيج الكلى للضرر يرافق الارتفاع في إنتاجية عوامل الإجهاد التأكسدي في الدم والتي منها (reactive oxygen species) والتي بدورها تتحد مع اللبيدات والبروتينات الموجودة في تركيب الغشاء البلازمي للخلايا الحية إلى جانب تعطيل الخاصية النفوذية للغشاء وبالتالي حدوث خلل في توازن السؤال داخل أعضاء الجسم.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض معنوي واضح عند مستوى معنوية ($P\leq0.05$) في وزن الجسم في مجموعة الفلوريد عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة حيث كان وزن الجسم مساويا إلى (213.50±5.60) غم في مجموعة السيطرة السالبة في حين انخفض ليصل الى (172.5 ±5.00)غم في مجموعة الفلورايد السيطرة الموجبة جدول (4- 1) .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار إليه الباحثون (Jerrold *et al.*, 1995) في دراستهم لتأثير تناول فلوريد الصوديوم مع ماء الشرب إلى إن التعرض لفلوريد الصوديوم يعمل على تلف الانسجة والتي يأتي في مقدمتها الكبد والكلى، إذ تأخذ الكلى على عاتقها تخليص الجسم من جميع العناصر السمية الأمر الذي ترتب عليه قلة تناول ماء الشرب في حيوانات التجربة وبالتالي حدوث خلل في السوائل الجسمية وانخفاض معدل التمثيل الغذائي لدى الحيوانات من ثم انخفاض وزن الأعضاء (الكبد، الكلى، الكتلة العضلية) وهذه بدوره يرتبط بانخفاض وزن الجسم.

في حين أشار الباحثون (Wang *et al.*, 2009) في دراستهم الى إن التعرض للفلوريد ترافقه انخفاض في وزن الكلى وان ذلك يرتبط بتعرضها إلى الضرر النسجي الذي يمثل موت الخلايا وعدم قدرتها تأدية وضيفتها بشكل جيد ومن ثم ضمورها وصغر حجمها.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن استخدام خلاصة التوت البري في الوقاية من التسمم الناجم من التعرض لفلوريد الصوديوم أدت إلى حدوث انخفاض معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز جميع الكتروليتات الدم التي تشتمل على (الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم) بعد المعاملة بالتوت البري بتراكيز (75 ,150 ,225) ملغم/كغم مع الفلوريد بتركيز (20) ملغم /كغم من وزن الجسم عند المقارنة مع مجموعة الفلورايد .اذ كان تركيز تلك المعاير التي تشمل (صوديوم، بوتاسيوم، كالسيوم) مساوية الى (141.6±0.50 ;56.3±0.07 ; 13.29±0.70) في مجموعة الفلورايد في حين انخفضت معنويا في المجاميع المعاملة بالتوت البري وكانت تراكيزها مساوية الى (137.80±0.80 ;49.3±0.05 ;11.5±0.50) في مجموعة التوت البري الاولى (136.50±0.40; 43.5±0.10 ; 10.4±0.40) مجموعة التوت البري الثانية .

و (136.90±1.99 ;49.4±0.80 ; 12.5±0.50) في مجموعة التوت البري الثالثة وان تلك النتائج كانت مقاربة للنتائج التي تم الحصول عليها في مجموعة السيطرة السالبة مع ملاحظة حدوث انخفاض معنوي في وزن الجسم في جميع المعاملات بفلوريد الصوديوم عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة حيث كان وزن الجسم مساويا لـ (213.5±5.60) في مجموعة السيطرة السالبة وانخفض الى (172.5±5.00) في مجموعة الفلورايد وارتفع في المجاميع المعاملة بالتوت البري الى (187.80±2.90;184.10 ±2.33;179.20±1.99) على التوالي جدول (4-1) .

أشارت نتائج الدراسة الحالية ان خلاصة نبات التوت البري ساهمت في رفع مستوى الوزن الكلي للجسم في حيوانات الدراسة بعد ان انخفض الوزن في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفلوريد الصوديوم لوحده .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة العديد من الباحثين الذين أشاروا الى ان تعرض الجسم الى الاجهاد التأكسدي (oxidative stress) يرافقه خسارة واضحة في الكتلة العضلية اذ أشار الباحثون (Zacarias *et al*.,2018) في دراستهم لتأثير الاجهاد التأكسدي على الكتلة العضلية في الجسم الى ان ارتفاع تركيز الجذور الحرة يؤدي الى قلة تركيز الانزيمات المضادة للأكسدة وأشاروا الى ان السبب الرئيسي في تناقص كتلة العضلات الهيكلية هو ازدياد تراكيز بيروكسيد الدهون حيث كل زيادة مقدارها (0.1 μ mol) في تركيز بيروكسيد الدهون تقابلها نقصان او خسارة في كتلة العضلات الهيكلية بما يساوي (3.03) وحدة واذا اخذنا بنظر الاعتبار ان خلاصة نبات التوت تحتوي على العديد من المركبات المضادة للأكسدة ضمن تركيبها حسبما أشارت اليه العديد من المصادر منها دراسة (Cote *et al*.,2011) ودراسة (Szajdek and Borowska,2008) تكون امكانية زيادة الوزن في الاشخاص الذين يتناولون المواد المضادة للأكسدة هي الارجح .

تتفق نتائج دراسة الباحث (Elizabeth,2014) مع نتائج الدراسة الحالية أذ اشارة الى ازدياد وزن الجسم كان تربطه علاقة خطية طردية مع زيادة تناول المواد المضادة للأكسدة في الاطفال

تتلخص الفعالية البايلوجية لمركبات التوت البري بالتناقص في مستويات الكتروليتات الدم والتي تتضمن (صوديوم، بوتاسيوم ،كالسيوم) في المجاميع المعاملة بالتوت البري عند المقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة الباحثين (Xiao and Ko-lin,2012) في دراستهم على التأثيرات الجانبية للأجهاد التأكسدي على وظيفة الكلية ، اذ أشارت الى ان ازدياد نسبة الجذور الحرة في الدم يرافقها ضرر واضح في وظيفة وتركيب الكلية النسجي وان ازدياد تركيز الانزيمات المضادة للأكسدة يرافقها تحسن وظيفة الكلية وتقليل الضرر التي تعرض له نسيج الكلية .

وتأتي نتائج الدراسة الحالية تأكيداً لنتائج دراسة (Giuseppe *et al*., 2019) لتأثير ازدياد نسبة الجذور الحرة في الدم حيث ان ازديادها في الدم يؤدي الى احداث ضرر كبير في مضادات الأكسدة وبالتالي انخفاض تركيزها في الدم ، وغالباً ما يكون الضرر ناجم من منتجات بيروكسيد الدهون والتي منها (4-hydroxyinonenal 6 F_{2-}) حيث ينعكس ضرر زيادتها على اختلال عمل الكلية وبالتالي ارتفاع تركيز الكتروليتات الدم.

جدول (4-1) تأثير فلوريد الصوديوم وتراكيز مختلفة من التوت البري على الكتروليتات الدم ووزن الجسم

المعاملات / وزن الجسم والكتروليتات الدم	مجموعة السيطرة السالبة G_1	فلورايد 20ملغم/كغم مجموعة السيطرة الموجبة G_2	فلورايد20ملغم/ كغم+ 75ملغم/كغم مستخلص توت G3	فلورايد20ملغم/كغم +مستخلص توت 150ملغم/كغم G4	فلورايد20ملغم/كغم +مستخلص توت 225ملغم/كغم G5
وزن الجسم (غم)	213.5±5.60 A	172.5±5.00 B	187.80±2.90 C	184.10±2.33 D	179.20±1.99 E
تركيز الصوديوم mmol/L	134.1±0.60 A	141.6±0.50 B	137.80±0.80 C	136.50±0.40 CD	136.90±1.99 ED
تركيز البوتاسيوم mmol/L	30.3±0.07 A	56.3 ±0.07 B	49.3±0.05 C	43.5±0.10 D	49.4±0.80 E
تركيز الكالسيوم mg/dL	10.5±0.40 A	13.29±0.70 B	11.5±0.50 CA	10.4±0.40 DA	12.5±0.50 E

المعدل± الخطأ القياسي

ملاحظة :- 1- الحروف المتشابهة في الاتجاه الافقي تعني عدم وجود فروق معنوية.

2- الحروف المختلفة في الاتجاه الافقي تعني وجود فروق معنوية.

4-2. تأثير فلوريد لصوديوم والتوت البري على مضادات الاكسدة (SOD,CAT)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان التعرض المستمر لفلوريد الصوديوم سبب حدوث اختلافات معنوية واضحة في تركيز الانزيمات المضادة الأكسدة والتي منها (CAT, SOD)في الدم، إذ لوحظ انخفاض معنوي واضح في تركيز تلك المعايير عند مستوى معنوي ($P\leq0.05$) بعد المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة (20 ملغ/كغم) من وزن الجسم عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة، حيث كان تركيز كل من (CAT, SOD) مساويا إلى (11.70±0.15; 81.60±0.65) في مجموعة السيطرة السالبة على التوالي في حين انخفض ليصل الى (8.70±0.30 ; 77.70±0.62)على التوالي في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفلوريد الصوديوم فقط (جدول 4-2).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار إليه الباحثان (Lakshmi and Pratap, 2000) في دراستهما لتأثير التعرض لفلوريد الصوديوم على بعض معايير الاكسدة ،أذ أشاروا إلى حدوث انخفاض في تركيز (SOD) و (CAT) عند التعرض لفلوريد الصوديوم وان ذلك ناجم من زيادة تحرر الجذور الحرة من الانسجة المتضررة والتي بدورها تساهم في خفض تركيز الأنزيمات المضادة للأكسدة مما يجعل الأنسجة أكثر عرضة للإصابة السمية.

وفي ذلك الاتجاه اشارة دراسات (Eraslan , *et al.* 2007; Altintas, *et al.* 2010; Luo *et al.* 2012) الى اعتبار (SOD) الإنزيم الأساسي المضاد للجذور التأكسدية أذ يعمل على تحويلها الى بيروكسيد الهيدروجين، في حين يعمل انزيم (CAT)على تحطيم بيروكسيد الهيدروجين وحماية الأنسجة من السمية المحتملة لجذور الهيدروكسيل، وبالتالي فان تأثير (CAT , SOD) تكمل بعضها بعضاً.

وبالاتجاه نفسه أشار الباحثون (Qin *et al.*, 2017) أن التعرض للفلورايد يمكن أن يعزز الضرر التأكسدي في الجسم وان ذلك يرتبط بزيادة إنتاج جذور الاوكسجين التفاعلية (ROS) والتي يترافق معها تقليل القدرة على إزالة تلك الجذور الحرة من خلال خفض انشطة الانزيمات المضادة للأكسدة والتي بدورها تسبب فشل الكلية واختلال وظائفها.

وتأتي نتائج الدراسة الحالية تأكيدا لدراسة (Takahashi *et al.*, 2011) التي اشارة الى أن التعرض للفلورايد يقلل من مستويات (SOD وCAT) في الدم وصولا الى الحد الادنى من الانشطة لتلك لأنزيمات .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن استعمال خلاصة التوت البري في الوقاية من التسمم الناجم من التعرض لفلوريد الصوديوم كانت ذات تأثيرات معنوية حيث قللة من التأثيرات لفلوريد الصوديوم وبالتالي ساهمت في اعادة تراكيز بعض المعايير المدروسة اقرب ما يمكن للحالة الطبيعية أذ أدت إلى حدوث زيادة معنوية عند مستوى ($p\leq 0.05$) في تركيز إنزيمات الأكسدة (CAT،SOD) بعد المعاملة بمستخلص التوت البري بتراكيز (225, 150, 75) ملغم/كغم على التوالي عند المقارنة مع مجموعة الفلورايد إذ كان تركيز (CAT،SOD)في مجموعة الفلورايد مساويا إلى (77.70±0.62, 8.70±0.30)على التوالي وأرتفع تركيزها في مجموعة التوت البري المعاملة الأولى إلى,(79.70±0,46,10.20±0.20) وفي مجموعة التوت البري المعاملة الثانية مساوي إلى (80.50±0.66, 10.50±0.27) في حين ظهر إن تركيزها في مجموعة التوت البري المعاملة الثالثة مساويا إلى (79.90±0.95, 11.10±0.23) على التوالي وكانت تلك النتائج مقاربة للتراكيز في مجموعة السيطرة السالبة جدول (4- 2) .

تتفق نتائج الدراسة الحالية فيما يخص معايير الاكسدة مع ما اشارة اليه العديد من الدراسات السابقة والتي منها دراسة الباحث (Neto, 2007) التي اشار بها إلى أن التوت البري يحتوي على مركبات ذات خصائص قوية مضادة للأكسدة التي تنتمي إلى ثلاث مجاميع : تشتمل على (flavonoid، proanthocyanidins , anthocyanin) والتي لها القدرة على خفض نشاط الجذور الحرة وأكسدة الأوكسجين بالجسم.

الى جانب ذلك كشفت الدراسة التي استخدمت مقاييس مختلفة لنشاط مكافحة الأكسدة إن منتجات التوت البري تعتبرمن بين أعلى سعة لمكافحة الأكسدة من الفواكه وعصائر الفاكهة (Sun *et al.*, 2002) .

كما اشار الباحثون (Noda *et al.*, 1998) في دراستهم الى ان نشاط مضادات الاكسدة في مستخلص التوت البري يأتي من وجود مركبات (anthocyanin) التي تمتلك القدرة المضادة للأكسدة التي يمتلكها المركب والتي تأتي من قدرته على إزالة الجذور الحرة من الدم.

من جانب أخر أشار الباحثون (Chant *et al.*, 2012) إلى أهمية مركبات (polyphenol) والتي تحتوي على مجاميع (hydroxyl) في إزالة العناصر السمية التي يتعرض لها الجسم من خلال تكوين معقدات معها.

وتشير دراسة (Sarma and Sharm, 1999) إلى إن خلاصة التوت البري تحتوي على مواد فعالة تساهم في خفض الضرر الذي يتعرض له الجسم نتيجة تعرضه للمواد السمية وتشمل

هذه المواد على (Vitamin C, anthocyanin, Catechin, total phenol) والتي تقترن بالفعالية المضادة للأكسدة، إذ يعمل anthocyanin على منع تأكسد (Ascorbic acid) التي تحدث من خلال تعرض الجسم إلى ايونات معدنية وذلك بعمل مركب معقد من (copigment) يتكون من (Ascorbic acid) (anthocyanin) (metal).

جدول (4-2) تأثير فلوريد الصوديوم وتراكيز مختلفة من التوت البري على مضادات الاكسدة

المعاملات / معايير مضادات الاكسدة	مجموعة السيطرة سالبه G_1	فلورايد 20ملغم/كغم مجموعة السيطرة الموجبة G_2	فلورايد20ملغم/ كغم+ 75ملغم/كغم مستخلص توت G3	فلورايد20ملغم/كغم + مستخلص توت 150ملغم/كغم G4	فلورايد20ملغم/كغم + مستخلص توت 225ملغم/كغم G5
SOD KU/L	11.70±0.15 A	8.70±0.30 B	10.20±0.20 C	10.50±0.27 CD	11.10±0.23 D
CAT KU/L	81.60±0.65 A	77.70±0.62 B	79.70±0.46 C	80.50±0.66 C	79.90±0.95 AC

المعدل± الخطأ القياسي

ملاحظة :- 1- الحروف المتشابهة في الاتجاه الافقي تعني عدم وجود فروق معنوية.

2- الحروف المختلفة في الاتجاه الافقي تعني وجود فروق معنوية.

3-4. تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على بروتينات الدم (البروتين الكلي ، الالبومين ، الكلوبيولين)وبعض النواتج الايضية (اليوريا ، الكرياتنين)

اظهرت نتائج التحليل الإحصائي اختلافا واضحا في تركيز بروتينات الدم (البروتين الكلي، الألبومين، الكلوبيولين) في دم الجرذان المعرضة للفلورايد ، إذ لوحظ انخفاض معنوي واضح في تركيز تلك المعايير عند مستوى معنوية ($P\leq0.05$) بعد المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة مقدارها (20 ملغم/كغم) من وزن الجسم عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة وكان تركيزها في مجموعة السيطرة السالبة مساويا إلى

(65.80±0.25 ;46.20±0.33 ;23.20±0.39) على التوالي في حين كان تركيزها مساويا إلى (61.65±0.30 ;37.60±0.37 ;20.10±0.38) في مجموعة الفلورايد للسيطرة الموجبة على التوالي في حين لوحظ ارتفاع معنوي في تركيز كل من اليوريا والكرياتنين عند مستوى معنوية ($P\leq0.05$) بعد المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة (20 ملغم/كغم) من وزن الجسم عند المقارنة بمجموعة السيطرة السالبة وكان تركيزها في مجموعة السيطرة السالبة مساويا الى (39.86±0.10 ;26.5± 0.02) في حين كان تركيزها مساويا الى (43.45±0.50 ;55.6±0.02) في مجموعة الفلورايد للسيطرة الموجبة جدول(4-3).

نتائج الدراسة الحالية تتفق مع ما أشار إليه الباحثون (Bouasla *et al.* 2014) في دراستهم لتأثير تناول الفلورايد مع الغذاء أذ اشاروا الى حدوث انخفاض معنوي في مستويات البروتين في الدم عند تناول نسب مفرطة من الفلورايد مع الغداء وان تلك التغيرات حدثت كنتيجة للتغير في معدل تخلق البروتين أو التمثيل الغذائي في الجسم أذ يؤدي استخدام (NaF) إلى قمع نشاط Na-K- ATPase وهو إنزيم أساسي لاستيعاب الأحماض الأمينية بواسطة الأنسجة وتثبيط دمج الأحماض الامينية في البروتين

في حين اشار (Yamaguti *et al.*, 2013) إلى أن الاختزال في البروتين الكلي ناتج عن انخفاض تخليق البروتين أو زيادة تحلل البروتين وعدم التوازن الازموزي الناجم عن وجود اطلاق تراكيز مرتفعة من بيروكسيد الدهون في الدم نتيجة التعرض للفلورايد.

كما أشار الباحثون (Kaczor *et al.*, 2005) في دراستهم لتأثير تناول فلوريد الصوديوم مع ماء الشرب الى أن ارتفاع أنشطة انزيمات الكبد في البلازما (LDH, AST, ALT) مما

يسبب انخفاض مستويات البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين من خلال زيادة نفاذية الأغشية السايتوبلازميه أو قد يكون بسبب التلف الناجم عن تنخر خلايا الكبد.

من جانب آخر أشار الباحثون (Giri *et al.*, 2015) إلى أن تناول NaF عن طريق الفم بثلاث جرعات لمدة 28 يوما في الفئران سبب ارتفاع معنوي في إنزيمات بلازما الدم رافقها نقص في مستويات بروتينات الدم وتركيز السكر بالدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

في حين لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار اليه الباحثون (Al-Harbi *et al.*, 2014) في دراستهم لإعطاء ذكور الفئران (NaF) بنسبة 10.3 ملغم /كغم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع أذ أشاروا ازدياد في مستويات (AST, ALT) والبروتين الكلي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

جاءت نتائج الدراسة الحالية تأكيدا لدراسة (Xiu *et al.*, 2006) التي اشارت الى ان التعرض لفلوريد الصوديوم رافقت ارتفاع في تركيز الكرياتنين في مصل الدم نتيجة عدم قدرة الكلى على التخلص من الفضلات السامة في الدم والذي يرتبط بحدوث تغيرات مرضية في نسيج الكلية بعد تعرضها المزمن لفلوريد الصوديوم.

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار إليه الباحثون (Zhan *et al.*, 2006) في دراستهم لتأثير تناول الفلورايد مع الغذاء أذ أشاروا إلى أن التعرض للفلورايد يؤدي إلى ارتفاع مفرط في تركيز يوريا الدم إلى جانب الكرياتنين وان ذلك ناتج من قلة كفاءة الكلى في طرد النواتج السمية وإعادة امتصاص الايونات المعدنية وغير المعدنية.

في حين أشار (Mohan *et al.*, 2010) أن ارتفاع مستوى الكرياتنين حدث بسبب انخفاض مستويات الانزيمات المضاد للأكسدة والتي تشمل (SOD,CAT) والذي يرتبط بزيادة توليد الجذور الحرة التي لها القابلية على توليد بيروكسدة الدهون في الكلية ونقص مستوى الإنزيمات المضادة للأكسدة.

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن استخدام خلاصة التوت البري في علاج التسمم الناجم من التعرض لفلوريد الصوديوم أدت إلى حدوث ارتفاع معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز بروتينات الدم التي تشتمل على (البروتين الكلي، الألبومين، الكلوبيولين) بعد المعاملة بخلاصة التوت البري بتراكيز (75, 150, 225) ملغ / كغم عند المقارنة مع مجموعة الفلورايد إذ كانت تراكيزها في مجموعة الفلورايد مساويا إلى (0.30±61.65, 0.37±37.60،

20.10±0.38) على التوالي في حين ظهر أن تركيزها في مجموعة التوت البري المعاملة بـ 75 ملغم / كغم مساوية إلى (63.80±0.20 ,42.50±0.31 ,21.60±0.37) على التوالي في حين ظهر تركيزها في مجموعة التوت البري المعاملة بـ 150ملغم/كغم مساويا إلى

(64.10±0.23 ,43.90±0.18 ,22.70±0.37) وفي مجموعة التوت البري المعاملة بـ 225ملغم/ كغم مساويا إلى (64.60±0.24 ,45.20±0.25 ,23.00±0.33) على التوالي وكانت تلك النتائج مقاربة للتراكيز في مجموعة السيطرة السالبة جدول (4 - 3) .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان هناك ارتفاع معنوي في تركيز بروتينات الدم والتي تشمل (البروتين الكلي ، الالبومين ،الكلوبيولين) بعد انخفاضها في المجاميع السمية ويبدو ان ذلك الارتفاع ترافق مع انخفاض الجذور الحرة للأوكسجين بعد تجريع الحيوانات بخلاصة التوت البري كونها ساهمت في تقليل الضرر الناجم من التأثيرات السمية والتي ترافق معه حدوث ارتفاع معنوي في تركيز الانزيمات المضادة للأكسدة (CAT , SOD) في الدم .

الى جانب ذلك أشار الباحثين (Sitar *et al*., 2013) في دراستهم للعلاقة الخطية بيت تركيز (Albumin) والضغط التأكسدي الى ان بروتينات الدم وخاصة الالبومين تشارك في العديد من النشاطات البايلوجية داخل الجسم والتي تشتمل على تنظيم الضغط الازموزي وتشكيل الجزيئات الفعالة وكذلك في الدفاعات المضادة للأكسدة خارج الخلية وان الفعالية البايلوجية لتلك المواد البروتينية تعزى الى هيكلها الكيميائي الحيوي الفريد ، حيث يزداد تلف تلك البروتينات بازدياد تركيز الجذور الحرة للأوكسجين حيث تتم اكسدة كمية كبيرة من الالبومين وبالتالي فان انخفاض مستوى الجذور الحرة في الدم ترافقه زيادة واضحة في تركيز بروتينات الدم .

كما تشير الدراسات السابقة والتي منها دراسة الباحثين (Hayashi *et al*., 2006) الى ان السبب الرئيس الذي يعمل من خلاله التوت البري على خفض نشاط الضغط التأكسدي الناجم عن التعرض للمواد السمية يأتي من معادلة الجذور (الحرة Free radicals.) وتثبيط تحطم الحامض النووي (DNA) والبروتينات في الجسم وبالتالي الحفاظ على توازن البروتينات في الجسم..

كما أكد الباحثون (Jacobs *et al*., 2010) في دراستهم للمواد الفعالة في التوت الى أن احتواء التوت البري على الفلافونويدات جعله ذات فعالية كبيرة في منع تلف الكبد المزمن حيث تمتلك الفلافونيدات قدرة كبيرة على كبح تفاعل الجذور الحرة بالكامل وبالتالي المحافظة على توازن المعادن والمركبات والبروتينات في الكبد.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن استخدام خلاصة التوت البري في الوقاية من التسمم الناجم من التعرض لفلوريد الصوديوم أدت إلى حدوث انخفاض معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز اليوريا والكرياتنين بعد المعاملة بالتوت البري بتراكيز (225, 150, 75) ملغم/كغم مع الفلوريد بتركيز (20) ملغم /كغم من وزن الجسم عند المقارنة مع مجموعة الفلورايد ، اذ كان تركيز تلك المعايير والتي تشمل اليوريا والكرياتنين والتي يمكن اعتماده في تحديد كفاءة الكلى مساوية الى (50 .0±43.45 , 0.02±55. 6) في مجموعة الفلورايد في حين انخفضت معنويا في المجاميع المعاملة بالتوت البري وكانت تراكيزها مساوية الى (37.3±0.02;40.99±0.80) في مجموعة التوت البري المعاملة بـ 75 ملغم/ كغم (41.90±0.28 ; 42.2±0.01)في مجموعة التوت البري المعاملة بـ 150 ملغم / كغم و(41.60±0.64 ; 37.2±0.02) في مجموعة التوت المعاملة بـ 225 ملغم/ كغم وأن تلك النتائج كانت مقاربة للنتائج التي تم الحصول عليها في مجموعة السيطرة السالبة جدول (4-3).

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود فعالية معنوية لمستخلص نبات التوت البري على كل من اليوريا والكرياتنين ، وتأتي نتائج الدراسة مكملة لنتائج العديد من الدراسات السابقة في مجال الكلية والعناصر المعدنية المرتبطة بها ويبدوا ان فعالية مستخلص نبات التوت تأتي من احتواء هذا المستخلص على العديد من المركبات الفينولية (Cote et al., 2011) الى جانب مركبات (anthocyanins) والتي تلعب دوراً اساسياً في كبح الفعالية الامراضية الناجمة من زيادة فعالية الجذور الحرة للأوكسجين والتي تطلق الى الدم من عمليات الايض الطبيعية او نتيجة لتعرضه الى المواد السمية التي تسبب ضرر واضح في اغلب انسجة الجسم .

جدول (4-3) تأثير فلوريد الصوديوم و تراكيز مختلفة من التوت البري على بروتينات الدم (البروتين الكلي ،الالبومين، الكلوبيولين) وبعض النواتج الايضية (اليوريا،الكرياتنين)

المعاملات / معايير الكيموحيوية	مجموعة السيطرة سالبه G_1	فلورايد 20ملغم/كغم مجموعة السيطرة الموجبة G_2	فلورايد20ملغم/ كغم+ 75ملغم/كغم مستخلص توت G3	فلورايد20ملغم/كغم+ مستخلص توت 150ملغم/كغم G4	فلورايد20ملغم/كغم + مستخلص توت 225ملغم/كغم G5
البروتين الكلي g/dL	65.80±0.25 A	61.65±0.30 B	63.80±0.20 C	64.10±0.23 D	64.60±0.24 D
الألبومين g/dL	46.20±0.33 A	37.60±0.37 B	42.50±0.31 C	43.90±0.18 D	45.20±0.25 E
الكلوبيولين g/dL	23.20±0.39 A	20.10±0.38 B	21.60±0.37 C	22.70±0.37 A	23.00±0.33 A
اليوريا Mg/dL	39.86±0.10 A	43.45±0.50 B	40.99±0. 80 CA	41.90±0.28 DA	41.60±0.64 E
الكرياتنين Mg/dL	26.5 ±0.02 A	55.6 ±0.02 B	37.3 ±0.02 C	42.2 ±0.01 D	37.2 ±0.02 C

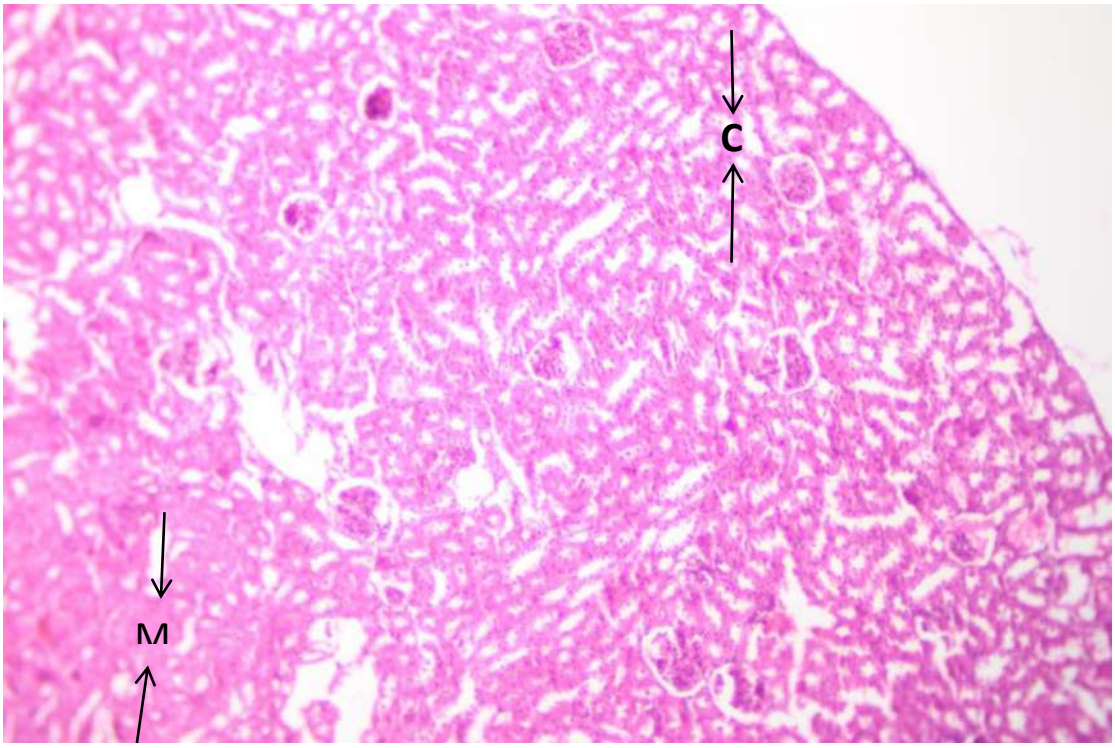
المعدل± الخطأ القياسي

ملاحظة :- 1- الحروف المتشابهة في الاتجاه الافقي تعني عدم وجود فروق معنوية.

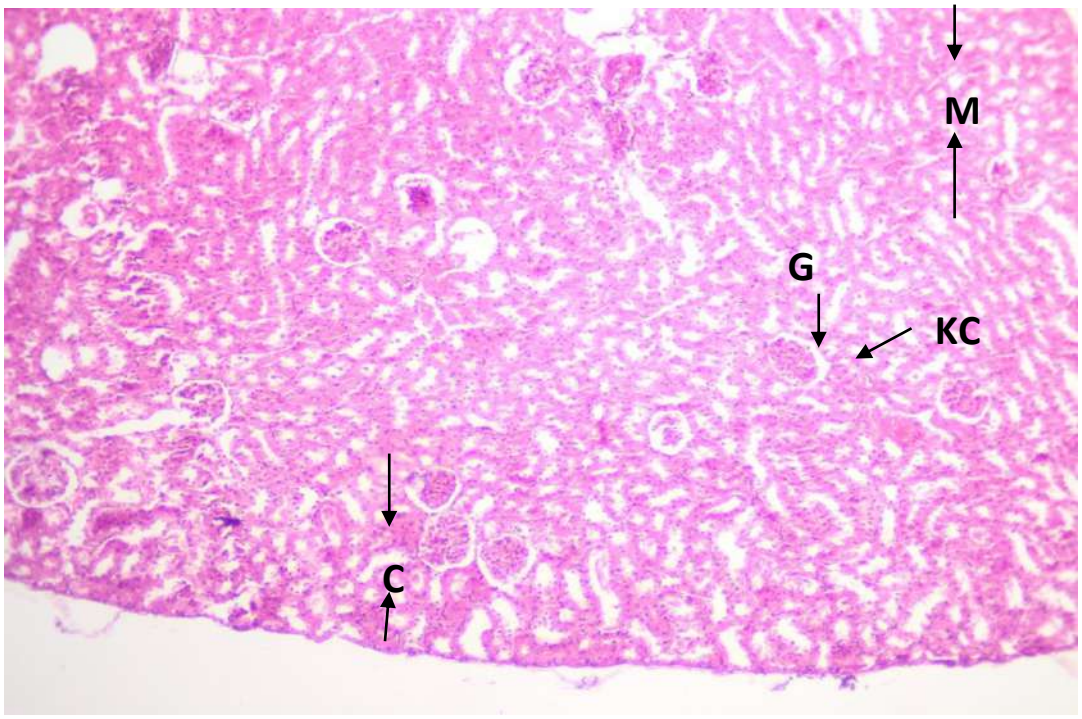
2- الحروف المختلفة في الاتجاه الافقي تعني وجود فروق معنوية.

4-4. تأثير فلوريد الصوديوم والتوت البري على نسيج الكلى

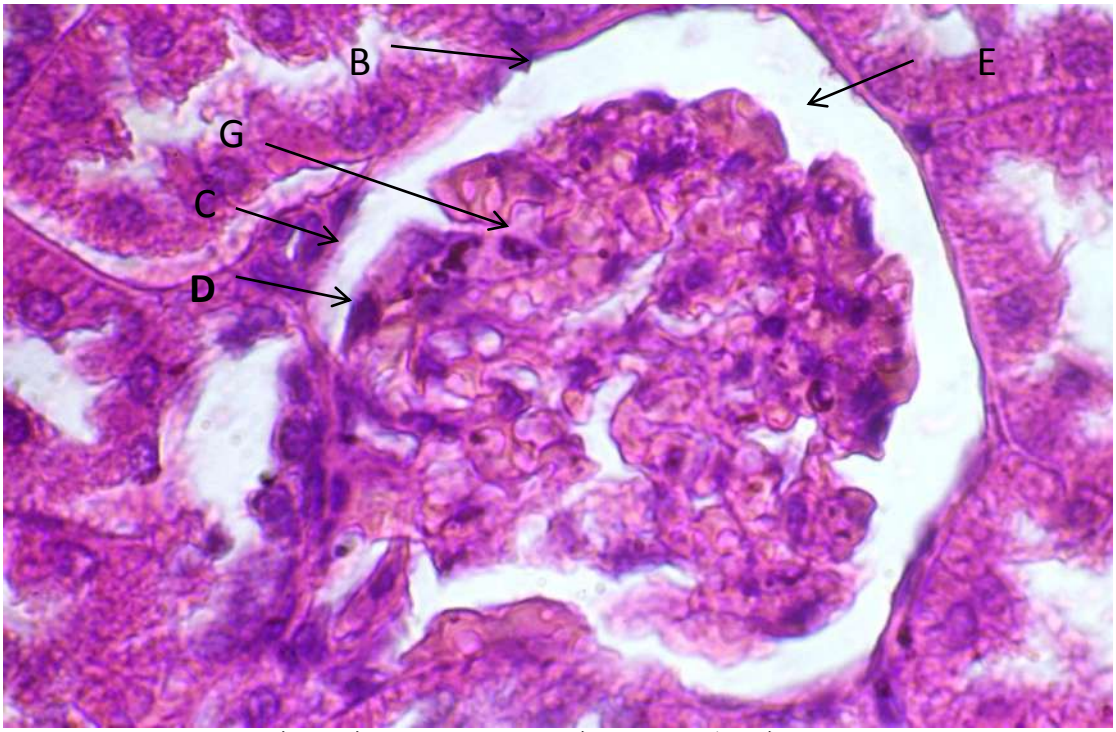
أظهرت نتائج الدراسة الحالية النسجية أن نسيج الكلى يتكون من طبقتين هما (Cortex) الخارجية والى الداخل منها توجد منطقة اللب (Medulla) وتكون الكلى محاطة بمحفظة (Capsule) مكونة من نسيج ضام (Loose connective tissue) . وتحتوي منطقة القشرة على كبيبات (Glomeruli) تتوزع بشكل كثيف في جميع مناطقها كما يمكن ملاحظة مقاطع النبيبات الدانية (PCT) واخرى للنبيبات القاصية (DCT) في حين يشغل اللب الجزء الوسطي من نسيج الكلة وتبرز فيه مقاطع للقطعة النحيفة والسميكة من عروة هنلي (Thick and thin segment of Henley's Loop) فضلاً عن مقاطع النبيبات الجامعة (Collecting tubules) التي تتخذ تركيباً شعاعياً مكون الاشعة اللبية (شكل 1, 2, 3, 4, 5)



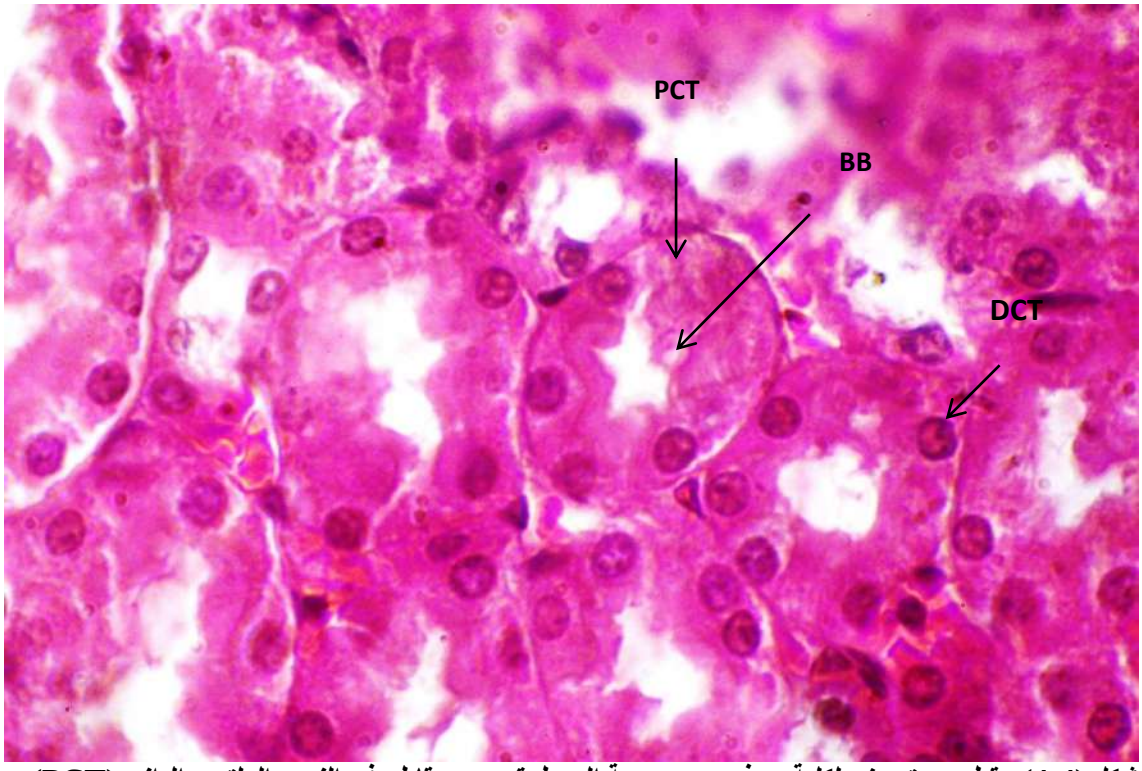
شكل(4-1) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يظهر فيه منطقة القشرة(C) ومنطقة اللب(M) (100X) (H & E stain).



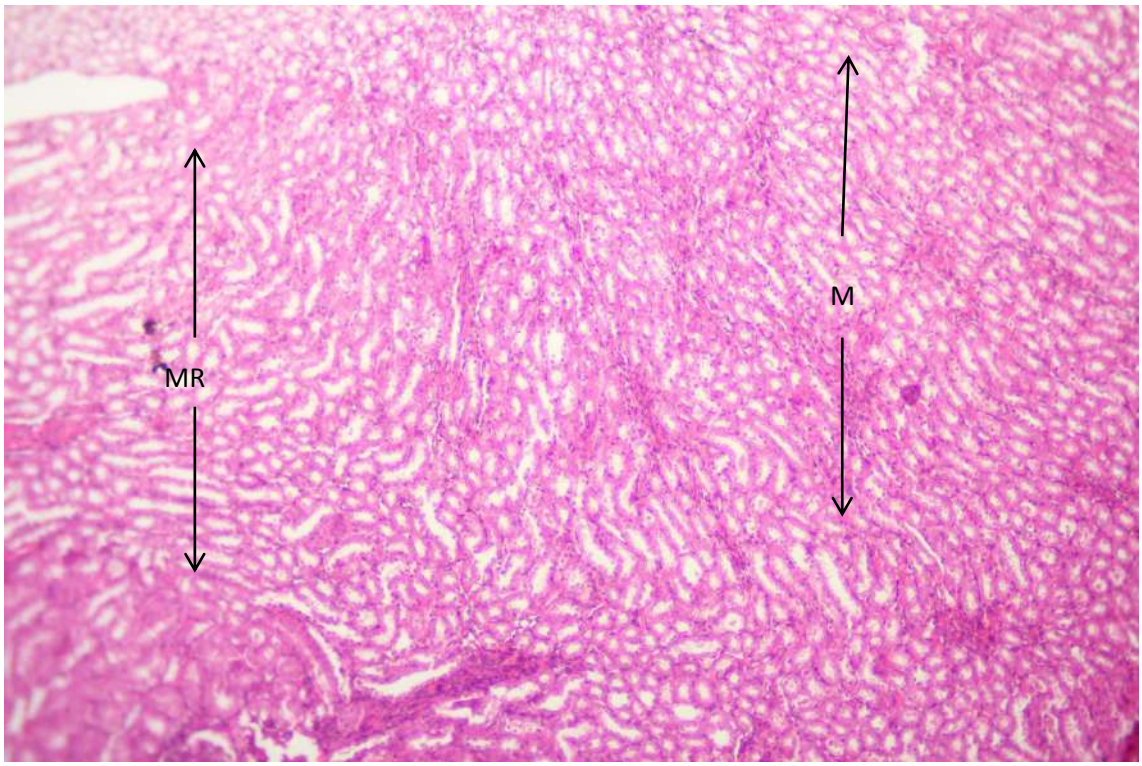
شكل(4-2) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يظهر فيها منطقة القشرة(C) واللب (M)والمحفظة الكلوية(KC) والكبيبات الكلوية(G)(100X) (H & E stain)



شكل(4-3) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين منطقة الكبيبة(G) ومكوناتها التي تشمل محفظة بومان (B) والطبقة الجدارية (C) والطبقة الحشوية(D)و فسحة بومان (E) (H & E stain) .(100X)

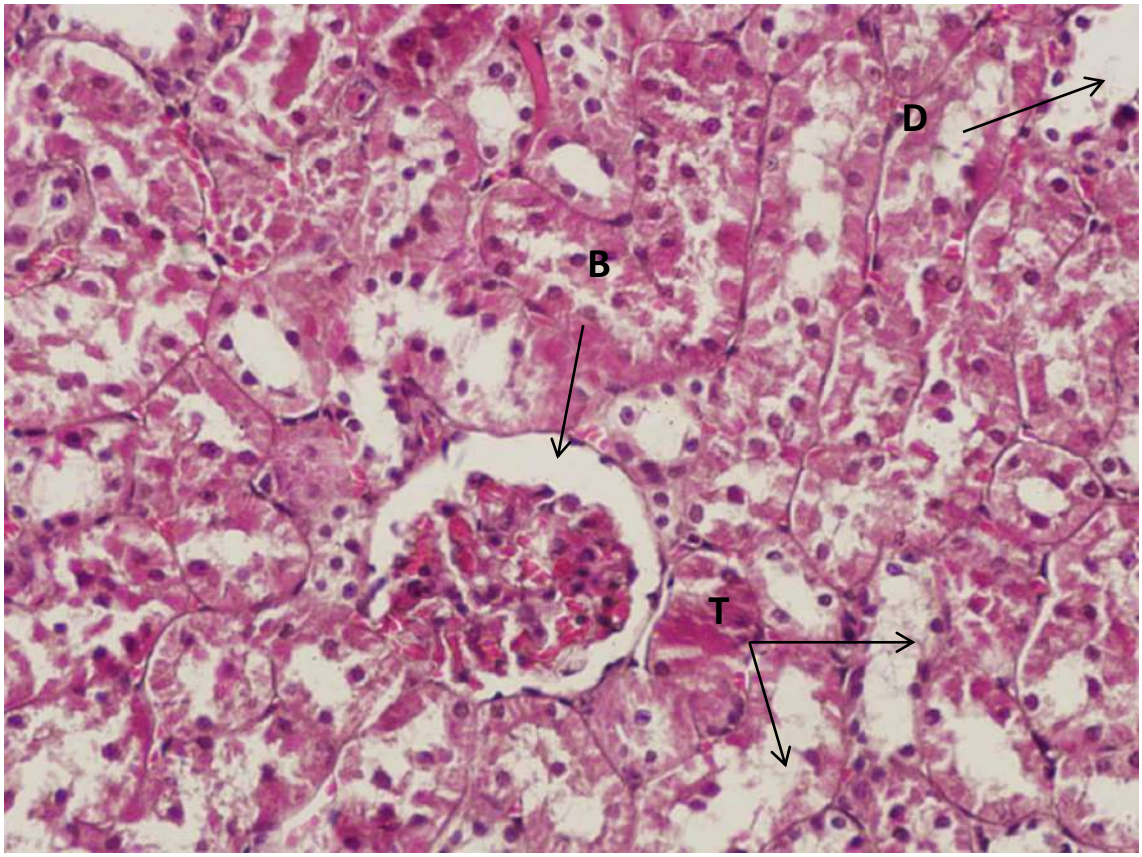


شكل (4-4) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين مقاطع في النبيب الملتوي الداني (PCT) والنبيب الملتوي القاصي (DCT) والحافة الفرشاتية (BB) (1000X) (H & E stain).

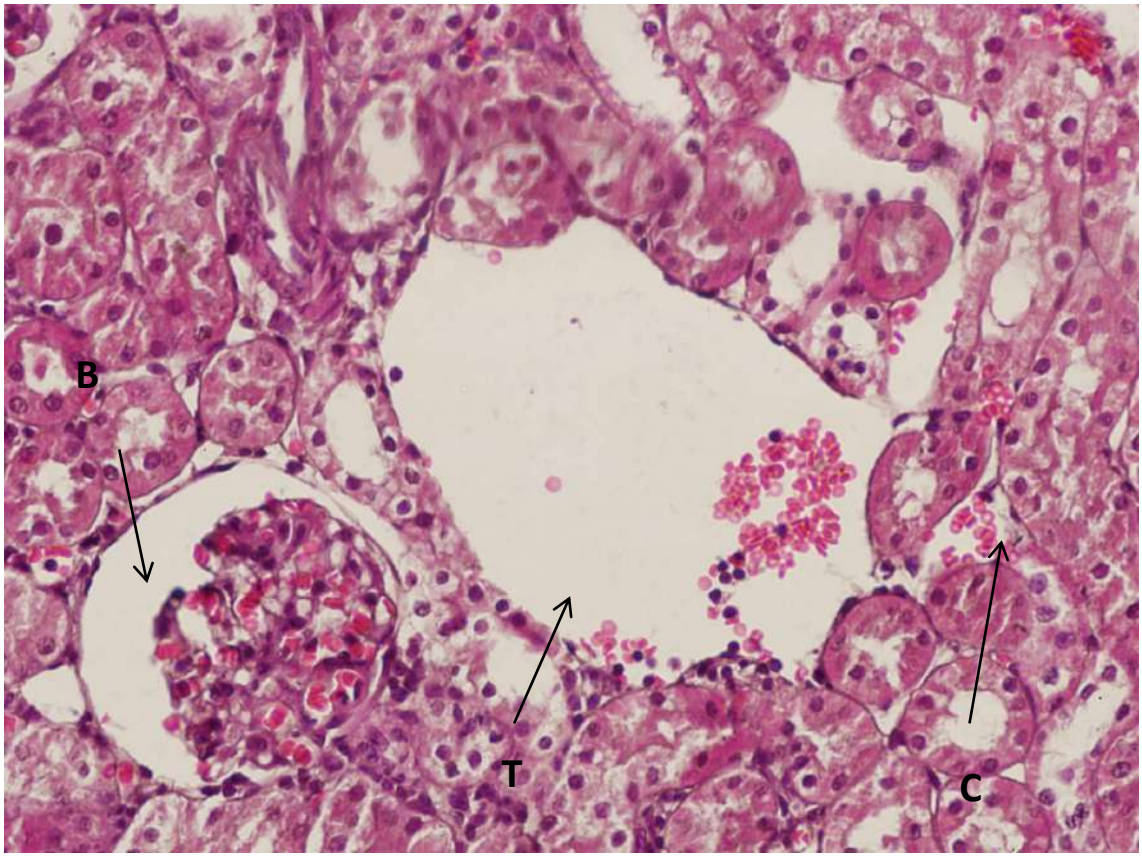


شكل (4-5) مقطع مستعرض لكلية جرذ من مجموعة السيطرة يبين الاشعة اللبية (MR) ضمن منطقة اللب (M) (100X) (H & E stain).

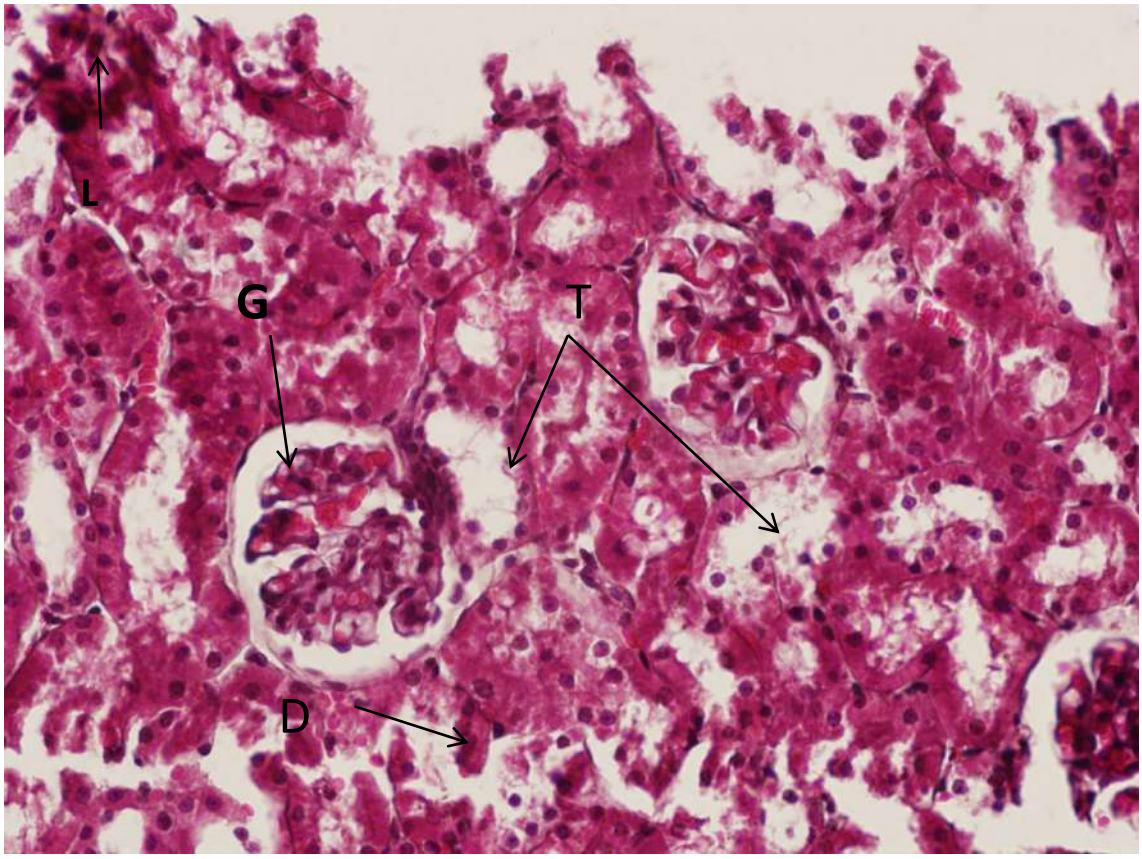
في حين اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان نسيج الكلى في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة (20 ملغم / كغم) لمدة (30) يوم وجود توسع واضح في فسحة بومان (Bowman space) والذي ترافق مع حدوث ضمور في بعض الكبيبات وصغر حجمها (Glomerular shrinkages)، الى جانب ذلك لوحظ وجود انحلال (Degeneration) وتنكس (Necrosis) في بعض خلايا النبيبات الملتوية والذي رافقة توسع في تجويف النبيبات (شكل6,7, 8)



شكل(4-6) مقطع مستعرض من نسيج كلية في الجرذان المعرضة للفلورايد نلاحظ كبر فسحة بومان (B)الى جانب تحطم جدران النبيبات الكلوية(T) مع ملاحظة وجود انحلال في النبيات الكلوية (D) (H & E stain) (400X) .



شكل(4-7) مقطع مستعرض من نسيج كلية في الجرذان المعرضة للفلورايد نلاحظ كبر فسحة بومان (B) الى جانب تحطم جدران النبيبات الكلوية (T) مع ملاحظة وجود النزف الدموي(C) (400X) (H & E stain).



شكل (4-8) مقطع مستعرض من نسيج كلية لجرذ معامل بفلوريد الصوديوم نلاحظ انكماش واضح للكبيبة (G) مع توسع للنبيبات الملتوية الكلوية (T) ، تنكس واضح للخلايا المبطنة(D) اضافة الى وجود خلايا التهابية (L) (400X) (H & E stain) .

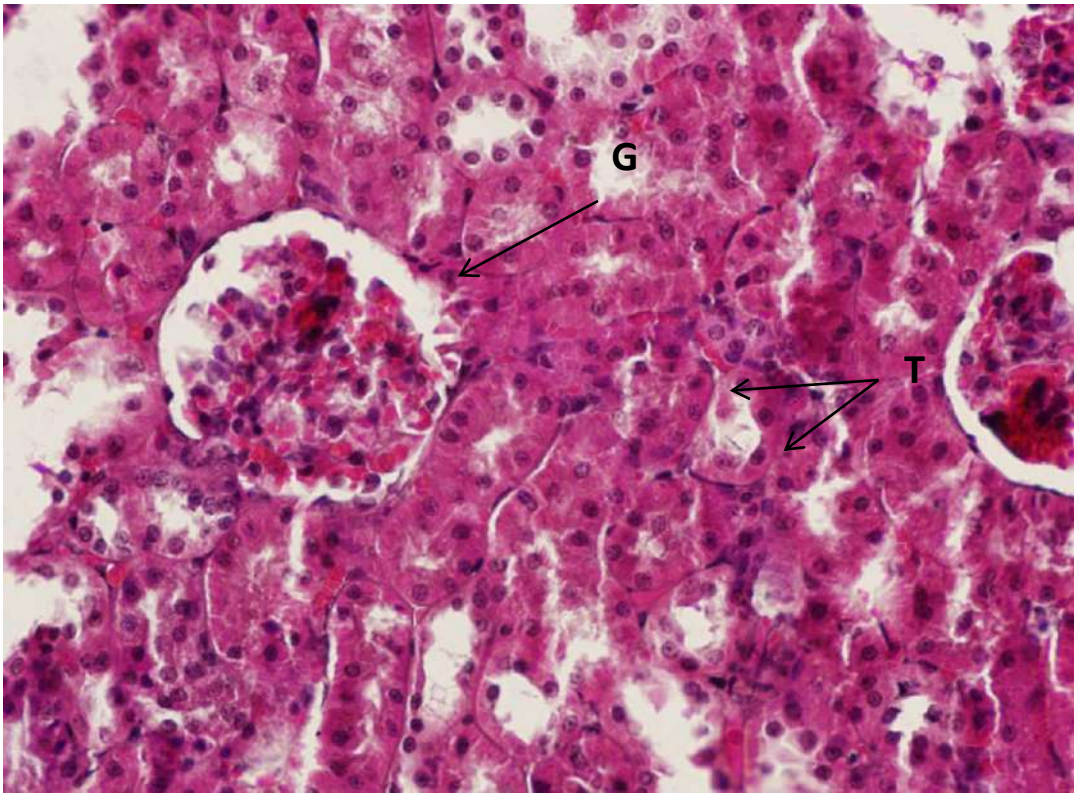
تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما اشار اليه الباحثون (Lano *et al.*, 2014) الى ان التغيرات الحاصلة بنسيج الكلية ناتجة من التسمم بفلوريد الصوديوم الذي يؤدي إلى إنتاج بيروكسيد الدهون والذي يعمل على تقليل فعالية (glutathione peroxidase) و (catalase) و (superoxide dismutase) كما يعمل على خفض الانزيمات المضادة للأكسدة والذي يؤدي الى الموت المبرمج مع تحلل خلايا النبيبات الكلوية في الكلى والذي يؤدي بدوره إلى حدوث الفشل في عمل الكلية وتلف أنسجتها.

كما أشار الباحثون (Vavakova *et al.*, 2015) إلى إن عدم التوازن الحادث بين المعايير التأكسدية ومضادات الأكسدة نتيجة تعرض الجسم للفلوريد يؤدي إلى حدوث تلف في الأنسجة الكلوية في الجسم.

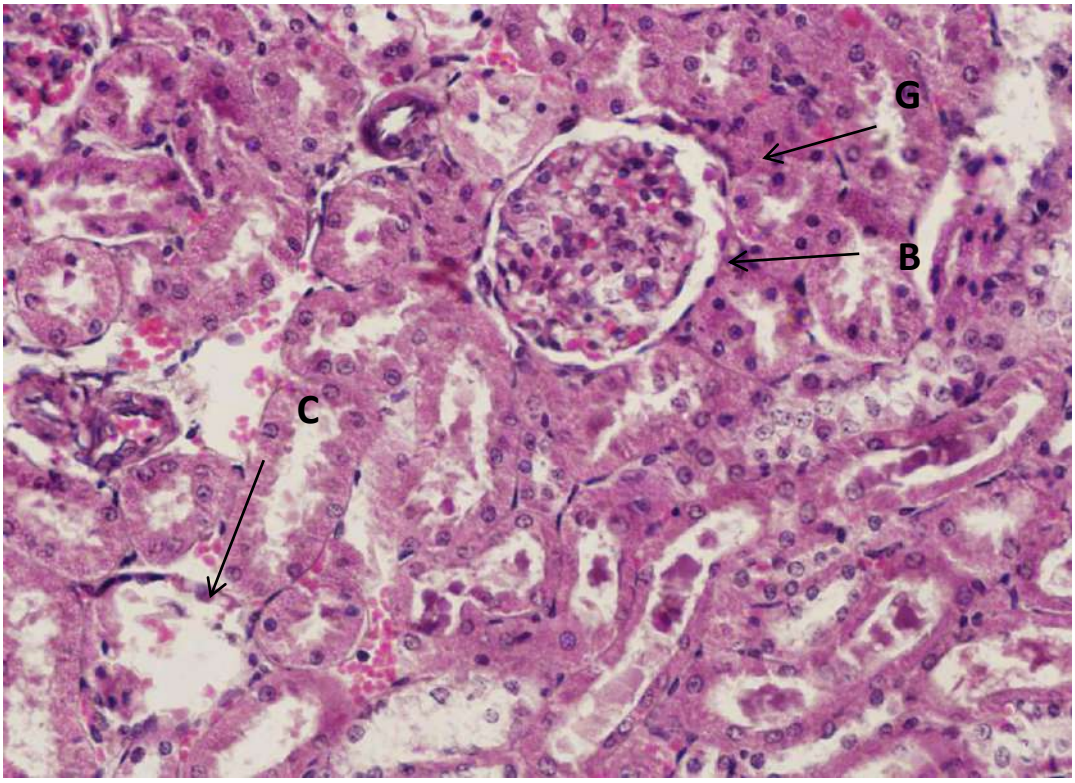
وبالاتجاه نفسه أشارت دراسة الباحثين (Kehrer and Klotz, 2015) إلى ان انخفاض أنشطة انزيمات الاكسدة (SOD) و (CAT) يؤدي إلى تراكم جذور الهيدروكسيل في الكلى مما يعزز الإجهاد التأكسدي وتلف الأنسجة الكلوية (Eraslan *et al.*, 2007).

من جانب آخر أشار الباحث (Abdel-Wahabi, 2013) إلى أن ارتباط استهلاك الفلورايد بإنتاج الجذور الحرة التي يمكن أن تتفاعل مع الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة لإنتاج هيدروكسيد البروتينات الدهنية والتي بدورها تؤدي إلى تلف مؤكد في غشاء الخلية.

اظهرت نتائج الدراسة الحالية للمقاطع النسجية للكلى في العينات المعاملة بخلاصة التوت البري بجرعة(150,75،225) ملغم/كغم انها اقل تأثر بسمية الفلورايد عند مقارنتها بمجموعة الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة(20)ملغم/كغم من وزن الجسم أذ لوحظ فيها وجود كبيبات مستديرة متوسعة طبيعية مع نبيبات ذات تجويف ضيق ومبطن بخلايا طبيعية مع ملاحظة ارتشاح لبعض خلايا الدم شكل (10,9)



شكل(4-9) مقطع مستعرض في كلية الجرذ المعامل بخلاصة التوت البري والفلورايد حيث نلاحظ وجود كبيبات طبيعية مستدير(G) ونبيبات كلوية طبيعية (T) (H & E stain) (400X).



شكل(4- 10) مقطع مستعرض في كلية الجرد المعامل بخلاصة التوت البري والفلورايد حيث نلاحظ وجود كبيبات طبيعية مستدير(G) وصغر فسحة بومان (B)مع ارتشاح لبعض كريات الدم الحمراء (C)(400X) (H & E stain) .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار إليه الباحثون (Abdel-Maksoud *et al.*, 2015) في دراستهم للدور الوقائي للتوت البري ضد العوامل السمية التي يتعرض لها الجسم إذ أشاروا إلى أن التوت البري يعتبر من المركبات المضادة للأكسدة والتي تساهم في الحد من انتشار الجذور الحرة داخل الجسم، حيث يساهم التوت البري بتنظيم مستوى السكر والهيموكلوبين في الدم.

وبالاتجاه نفسه أشارة دراسة الباحثين (Howard and Kritchevsky, 1997) إلى أهمية مركبات (polyphenol) الموجودة ضمن تركيب التوت البري في حماية الدهون الموجودة في أغشية الخلايا من تفاعلات الجذور الحرة وبالتالي منع تكوين بيروكسيدات سامة داخل الخلية والتي تسبب حدوث تغيرات عنيفة في تركيب الخلايا والأنسجة، بالإضافة إلى قدرتها في تقليل خطر الدهون التي تتعرض إليه الأوعية الدموية القلبية من خلال خفضها لتركيز الكولسترول في الدم.

وفي هذه الجانب أشار (Kannampalli *et al.*, 2008) إلى الدور الكبير الذي يلعبه (polyphenol) في خفض المستويات المرتفعة من (reactive oxygen species) المتكونة في الكلى من خلال منع تكون بير وكسيدات الدهون الناتجة من التعرض للمواد السامة وبالتالي حماية الجسم.

الاستنتاجات

1- أدت المعاملة بفلوريد الصوديوم إلى حدوث انخفاض معنوي في أوزان الحيوانات .

2- أدت المعاملة بفلوريد الصوديوم إلى حدوث تغيرات نسيجية في كلى الحيوانات تضمنت ظهور خلايا التهابية و احتقان دموي وموت الخلايا الى جانب انكماش الكبيبات .

3- أدت المعاملة بفلوريد الصوديوم حدوث انخفاض معنوي في بروتينات الدم ومضادات الأكسدة عند المعاملة.

4- أدت المعاملة بفلوريد الصوديوم إلى حدوث ارتفاع معنوي في الكتروليتات الدم (الصوديوم , البوتاسيوم,الكالسيوم,اليوريا ,الكرياتين) .

5- ادت المعاملة بمستخلص التوت البري إلى حدوث تغيرات ايجابية واضحة ضد التأثيرات السمية في المعايير الكيموحيوية ومستوى الكرياتينين واليوريا والكتروليتات الدم.

6- أن المعاملة بمستخلص التوت البري أدت إلى وقاية في أنسجة الكلية من التأثيرات السمية لفلوريد الصوديوم.

التوصيات

1- إجراء دراسة لتقدير مستوى فلوريد الصوديوم في التربة وماء الشرب والنباتات للحد من التعرض المفرط لفلوريد الصوديوم .

2- إجراء دراسة كاملة لمعرفة تأثير فلوريد الصوديوم على أعضاء وأجهزة الجسم ومدى ارتباطه بالإصا به بأمراض سرطانية.

3- إجراء دراسة بيولوجية تفصيلية عن المركبات الفعالة في مستخلص التوت .

4- اجراء دراسة تحدد مدى فعالية المواد الفعالة في مستخلص التوت على التأثيرات السمية للمركبات الاخرى .

5- عمل دراسة لقياس مستوى الفلوريد في الدم.

6- عمل دراسة نسجية لمعرفة تأثير فلوريد الصوديوم على الدماغ والعظام والبنكرياس والقلب والرئتين.

المصادر العربية

أبو زينة , سامح (2005). موسوعة الأمراض الشائعة . دار أسامة للنشر والتوزيع . الأردن- عمان : ص 155-156.

البدران، عمار مولى حمود (1998). دراسة مقارنة البايوكيميائية المهمة لمرضى العجز الكلوي المزمن رسالة ماجستير, كلية التربية (ابن الهيثم) - جامعة بغداد.

الحسيني, إسماعيل عباس (2004). موسوعة الطب الباطني , الطبعة الاولى , دار اسامة للنشر والتوزيع, الأردن:ص 305.

زيتون , عايش (1999). علم حياة الإنسان,الطبعة الثانية. دار الشروق للنشر والتوزيع . الأردن: ص 419-423.

الساهوكي,مدحت وهيب ,كريمة محمد (1990) تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب ,جامعة بغداد.

العلوجي , صباح ناصر (2007). علم وظائف الأعضاء . الطبعة الثانية . دار الفكر للطباعة والنشر والتوزيع : ص 262-263.

العمري, محمد رمزي (2001). الكيمياء السريرية العملي . مديرية دار الكتب للطباعة والنشر . جامعة الموصل.

فريحات , حكمت عبد الكريم (2009). فسيولوجيا جسم الإنسان . مكتبة دار الثقافة للنشر والتوزيع . الأردن :ص 248-250.

القحطاني , جابر سالم (2012). التوت البري يمنع ويعالج التهاب المسالك البولية . مجلة الرياض , العدد 16128, السعودية

مصطفى, مصطفى حلمي (2003). انزيمات الاكسدة والاختزال في مسارات تنفس النبات وطرق تقديرها. كلية الزراعة ,جامعة عين شمس ,مكتبة أوزوريس .

يونس , سحر داخل(2009). التغيرات النسجية لفلوريد الصوديوم في بعض أعضاء الأرانب المحلية *coryctologus cuniculus*. رسالة ماجستير , كلية العلوم , جامعة القادسية .

المصادر الأجنبية

-Abdel-Maksoud,H.A.;Hussein,M.A.;Mohammed,R.R.and Zayed , H.T.(2015).Cranberry Extract Enhance Antioxidant Potential in Ehrlich's Ascites Carcinoma-Bearing Femal Albino Mice. World Journal of Pharmaceutical Scinces;3(3):484-491.

- Abdel-Maksoud, A. Hussien; Mohammed ,Abdalla Hussein; Afaf D. Abd El Mageed1 and Amira, M. Abdel-Baky (2013). Biochemical Effect of Cranberry Extract on Experimental Toxicity with Iron**.** Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Benha University, 13736 Moshtohor,Qalioubeya, Egypt. Biochemistry Department, Faculty of Pharmacy, October 6th University, 6th of October City, Egypt.

- Abdel-Wahab, W.M. (2013). Protective Effect of Thymoquinone on Sodium Fluo-ride-Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Rats. The Journal of Basic and Applied Zoology, 66, 263-270.

- Aitken, F.C.(1976). Sodium and potassium in nutrition of mammals, technical communication No.26, Commonwealth Bureau of Nutrition, Commonwealth Agricultural Bureaux. Fornham Royal, England.

- Al-Harbi, M.S.; Hamza, R.Z. and Dwari, A.A. (2014) .Ameliorative Effect of Sele-nium and Curcumin on Sodium Fluoride Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Male Mice. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 6, 984-998.

- Altintaş, L.; Eşsiz ,D.; Eraslan, G.; Ince, S.and Arslanbaş, E.(2010). Prophylactic effect of N-acetylcysteine against sodium fluoride-induced blood oxidative stress in mice. Food Chem Toxicol; 48:2838–41.

- Avorn, J.; Monane, M.; Gurwitz, JH.; Glynn, RJ.; Choodnovskiy I.and Lipsitz ,LA.(1994). Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*.;271(10):751-754.

- Barbier, O.; Arreola-Mendoza L.and Del Razo, L. M. (2010).Molecular mechanisms of fluoride toxicity Chemico-Biological Interactions 188 (2):319–333.

- Bancroft, J, D and stevens, A. (1982). Theory and practice of histological techniques. 2nd ed. Churchill, Livingston. London: 66-xiv.

- Basu, K. T.; Temple, J. N. and Garag, J. N. (1999). Antioxidants in human health and disease. CABI Inter.

- Bhatnagar, A.; E. Kumar, and M. Sillanpää (2011).Fluoride removal from water by adsorption—a review. Chem. Eng. J. 171(3):81

- Bogdanffy, M. S.; T. G. Makovec, and S. R. Frame (1995). Inhalation oncogenicity bioassay in rats and mice with vinyl fluoride. Toxicol. Sci.

- Bogin, E. M. Abrams; Y. Avidar and B. Israeli,(1976). Effect of **fluoride** on enzymes from serum, liver, kidney, skeletal and heart muscles of mice Fluoride, 9: 42-6 .

- Bouasla A, Bouasl aI, Boumendjel A, Elfeki A, Messarah M. Hepatoprotective(2014). role of gallic acid on sodium fluoride –induced liver injury in rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 29(2):14-18.

- Bouaziz, H.; Ketata, S.; Jammoussi, K.; Boudawara, T.; Ayedi, F.; Ellouze, F., Zeghal, N.(2006). Effects of sodium fluoride on hepatic toxicity in adult mice and their suckling pups. Pest. Bio. Phy. 86: 124–130.

- Bowder, B. (2002). Veterinary anatomy & physiology a work book for students. Philadelphia: 147-150.

- Buckley,DJ.;Morrissey, PA. and Gray, JI.(1995). Influence of dietary vitamin E on the oxidative stability and quality of pigment. J Anim Sci.;73:3122-30.

- Buzalaf, C.P.; Leite, A.D.L. and Buzalaf, M.A.R. (2015). Fluoride Metabolism. In: Preedy, V.R., Ed., Food and Nutritional Components in Focus No. 6, Fluorine: Chemistry, Analysis, Function and Effects, Royal Society of Chemistry, Chapter 4.

- Buzalaf, M.A. and Whitford, G.M. (2011). Fluoride Metabolism. Monographs in Oral Science, 22, 20-36.

- Cengeloglu ,Y.; Esengul ,K.and Ersoz, M., (2002). Removal of fluoride from aqueous solution by using bauxite wastes. Sep & Pur Tech 28: 81-86.

-Chant,A.;Milenkovic,D.;Manach,C.; Mazur, A.and Morand, C.(2012).Citrus flavavones: What is theirrole in cardiovascular protection , J.Agnic. Food Chem.60: 8809-8822.

-Chinoy, N.J. and Shah, S.D. (2004). Beneficial Effects of Some Antidotes in Fluoride and Arsenic Induced Toxicity in Kidney of Mice. Fluoride, 37, 151-161.

-Chouhan,S. and Flora,S.J.S.(2010).Arsenic and fluoride:two major ground water pollutanat.Indian J.Exp.Biol.48:666-678.

- Cote j.; Doyon G. ;Sylvain J-F. and Stephan Caillet(2011). Antioxidant and antiradical properties of cranberry juice and extracts . Food ResearchInternational 44(5):1408-1413.

- Czerwinski, E.; J. Nowak; D. Dabrowska; A. Skolarczyk; B. Kita, and M. Ksiezyk (1988). Bone and jointpathology in fluoride-exposed workers. Arch. Environ. Health 43(5):340-343 .

- Dellmann, H.D. and Broen, E.M. (1987). Textbook of veterinary histology (urinary system).3rd ed . Philadelphia. :264-278.

- Dellmann, H.D.(1993).Textbook of veterinary histology .3rd ed. Philadelphia:210-220.

- Deng, H.; Kuang, P.; Cui, H.; Chen, L.; Luo, Q. and Zhao, L. (2016).Sodium fluoride (NaF) induces the splenic apoptosis via endoplasmic reticulum (ER) stress pathway in *vivo* and in *vitro*. Aging , 8:3552–3567.

- Dote, T.; Kono, K.; Usuada, K.; Nishiura, H.; Tagawa, T. and Shimahara, M. (2000). Pharmacokinetic Parameters in Rats with Acute Renal Damage Caused by Intra-venous High Dose of Fluoride. Fluoride, 33, S9-S10.

- Dow, S.W.; Le Couteur, B.A.; Fettman, M.J. and Spurgeon, T.L.(1987). Potassium concentration in blood. J. Am. Vet. Med Assoc., 191:1569-1568.

- Dugoua, JJ.; Seely, D.; Perri, D.; Mills, E.and Koren, G.(2008). Safety and efficacy of cranberry (vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 15(1):e80-6.

- Elizabeth K. Imboden(2014). Association of Antioxidant Intake and Body Mas

Index in Pre-to-Early Adolescent Children.Nutrition Theses.Department of Nutrition.

- Elliott, W.H. and Elliott, D.C.(1997) . Biochemistry and cell biology. Oxford university Press, Oxford, Pp. 18-22.

- Eraslan, G.; Kanbur, M.and Silici, S. (2007).Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride. Pestic Biochem Physiol. 88:273–83.

- Everett, E.T. (2011). Effects of Fluoride on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. Journal of Dental Research, 90, 552-560.

- Fawell, J.K.; Ohanian, E.; Giddings, M.; Toft, P.; Magara, Y. and Jackson, P. (2004). Fluoride in Drinking-Water, Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. 3rd Edition, World Health Organization, Geneva.

- Ferreira, A.; Proenca, C.; Serralheiro, M. L. M. and Araujo, M. E. M. (2006). 'The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal', J. Ethnopharmacology, 108, (1), pp. 31-37.

- Finkelman, R. B.; H. E. Belkin, and B. Zheng (1999). Health impacts of domestic coal use in China. Proc. Natl. Acad. Sci. 96(7):3427-3431.

- First, M.R. (1987). Renal function. In: Clinical chemistry Kaplan, L. A. and Pesce, A.J. (Ed) 2nd ed., Chap. 22, P: 346 – 358. The C.V. Mosby Company St. Louis Baltimore. Toronto.

- Foxman, B.; Barlow, R.; Arcy, HD.; Gillespie, B.and Sobel ,JD.(2000). Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Annals of epidemiology. 10(8):509-15.

- Gessner, DB.; Beller, M.; Middaugh, JP.and Whitford ,GM.(1994). Acute fluoride poisoning from a public water system. ;330(2):95-9.

- Ghani, A.(1998). Medicinal plants of Bangladesh: Chemical constituents and uses. Asiatic society of Bangladesh, Dhaka.

- Giri, D.K.; Ghosh, R.C.; Kashyap, D.K.; Dewangan, G. and Maiti, S.K. (2015). Hae-mato-Biochemical Alterations in Subacute Oral Toxicity of Sodium Fluoride in Wistar Rats. Journal of Animal Research, 5, 595-598.

- Giuseppe Coppolino ;Giuseppe Leonardia and Davide Bolignano (2019).Oxidative Stress and kidney Function: A Brief Update.Article in Current pharmaceutical Design.

-Glasser,G.(1996).Fluoride: Atoxic Tort perspective-panacea or poison.3ed ,*DES*:J.

- Gotteland, M.; Andrews, M.; Toledo, M.; Munoz, L.; Caceres, P.; Anziani, A.; Wittig, E.; Speisky, H.and Salazar G.(2008). Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberry juice and Lactobacillus johnsonii La1 in children. *Nutrition*.;24(5):421-426.

- Grandjean, P.; K. Juel, and O. M. Jensen (1985).Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure. Am. J. Epidemiol. 121(1):57-64.

- Guan, Z.-Z.; K.-Q. Xiao; X.-Y. Zeng; Y.-G. Long; Y.-H. Cheng; S.-F. Jiang, and Y.-N. Wang (2000). Changed cellular membrane lipid composition and lipid peroxidation of kidney in rats with chronic fluorosis. Arch. Toxicol. 74(10):602- 608.

- Guan, Z.-Z.; Y.-N. Wang; K.-Q. Xiao; D.-Y. Dai; Y.-H. Chen; J.-L. Liu; P. Sindelar, and G. Dallner (1998). Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain. Neurotoxicol. Teratol. 20(5):537-542

- Ha, J.; Chu, Q.; Wang ,A.; Xia ,T.and Yang, K. (2004).Effects on DNA damage and apoptosis and p53 protein expression induced by fl- uoride in human embryo hepatocytes. Wei Sheng Yan Jiu; *33*: 400-402.

-Hadwan, M.H. and Abed, H.N. (2016). Data supporting the spectrophotometric method for the estimation of catalase activity . Data in Brief 6 : 194- 199.

- Hayashi, T.; Watanbe, Y.; Kumano, K.; Kitayama, R.; Yasuda, RT.and Saikaw I., et al.(2006). Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. Antimicro Agents Chemother 1988;32:912-8.

- He, L.F.and Chen, J.G.(2006). DNA damage, apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes. World J. Gastroenterol. , 12, 1144–1148.

- Henry, J. B. (1996). Clinical diagnosis and management by laboratory method 19th ed p220-250.

- Hisano,M.; H. Bruschini; A. C. Nicodemo and M. Srougi,(2012) .Cranberries and lower urinary tract infection prevention.67(6):661-8.

- Henry, R.J.(1974). Clinical chemistry. (2nd ed). Harper and Row New York.

- Hoekstra, W.G.; Suttie, J.W.; Ganther, H.E.; and Martz, W. (1974). Trace element metabolism in animals - 2. (eds.), University Park Press. Baltimore, Maryland.

- Hosseini, M.; Yousefifard, M.; Ataei, N.; Oraii ,A.; Razaz, JM.and Izadi, A.(2017). The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. Journal of Pediatric Urology.:[In press].

- Howard,B.V.and Kritchevsky,D. (1997).Phtochemicals and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from Amenican heart associa tion, Circulation . 95: 2591-2593.

- Howell, AB.; Botto, H.; Combescure, C.; Blanc-Potard, A-B.; Gausa, L.; Matsumoto, T.; Tenke, P.; Sotto, A.and Lavigne, JP.(2010). Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*.;10:94.

- Howell, AB.and Foxman, B.(2002). Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. JAMA.;287(23):3082-3.

- Howell, AB.; Reed, JD.; Krueger, CG.; Winterbottom, R.; Cunningham, DG.and Leahy, M.(2005). A-type cranberry proanthocyanidins and uropathog- enic bacterial anti-adhesion activity. Phytochemistry. 66 (18):2281-2291. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022 PMID: 16055161

- Howell, AB.(2007). Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*.;51 (6):732-7.

- Howell, AB.(2002). Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr*.;42(3 Suppl):273-8.

- IARC (1982). Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Lyon, International Agency for Research on Cancer,

- IARC (1987). *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42*.Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 208–210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).

- Inam, F.; Tahir, M.; Lone, K.P. and Latif, W. (2015). Protective Effect of Vitamin E on Fluoride Induced Hepatotoxicity. Biomed, 31, 1-6.

- Inkiele wicz, I. and Krechniak, J. (2003). Fluoride Content in Soft Tissues and Urine of Rats Exposed to Sodium Fluoride in Drinking Water. *Fluoride*, 36, 263-266.

- IPCS (1984). Fluorine and Fluorides. International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 36), World Health Organization, Geneva.

- IPCS (2002). *Fluorides*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 227).

- IPCS (2002). Fluorides. International Programme on Chemical Safety (Environ-mental Health Criteria 227), World Health Organization, Geneva.

- Jacobs, H.; Moalin, M.; Bast, A.; van der Vijgh, W.J.F.and Haenen, G.R.M.M., (2010). An essential difference between the flavonoids monoHER and quercetin in their interplay with the endogenous antioxidant network. PLoS One 5 (11), e13880.

- Janssen, PJCM.; Janus, JA.and Knaap ,AGAC. (1988). *Integrated criteria document fluorides — effects.* Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Appendix to Report No.

- Jerrold, j. Heindel; Hudson ,K.,Batesp Catherine, J. Price;Melissa C.Marr; Christina, B. Myers,and Bernard A. Schwetz. (1995). Developmental Toxicity Evaluation of Sodium Fluoride Administered to Rats and Rabbits in Drinking Water . Fundamental and Applied Toxicology 30 , 162-177.

- Jepson, RG.and Craig, JC.(2008). Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev.;(1):CD001321.

- Kaczor, J.J.; Ziolkowski, W.; Popinigis, J. and Tarnopolsky, M. (2005). Anaerobic and Aerobic Enzyme Activities in Human Skeletal Muscle from Children and Adults. Pediatric Research, 57, 331-335.

- Kannampalli,P.; Sang,HP.and Kyong,C.K.(2008).Hesperidin aflavanoglyconc. Protects ugainst-irradiation in duced hepato caiiular damagc and oxidative stress in Spragua Dawley rats, Eur. J. Pharmacol. 587: 273-280.

- Karube, H.; Nishitai, G.; Inageda, K.; Kurosu, H. and Matsuoka, M. (2009). NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells, J. Dent. Res. 88 .

. Kaspar K.L., A. B. Howell and C. Khoo, Food Funct., 2015,6, 1212–1217.

- Kessabi, M.; Hamliri, A.; Braun, JP.;(1985). Experimental acute sodium fluoride poisoning in sheep : Renal, hepatic, and metabolic effects. Fundam Appl toxicol 5:1025-1033.

- Kehrer, JP.and Klotz, LO.(2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. Crit Rev Toxicol.; 45:765–98.

- Khandare, A.L.; P. U. Kumar and N. Lakshmaiah,(2001). National Institute of Nutrition, 22 .

- Kono, K.; Yoshida ,Y.; Yamagata, H.; Watanabe, M.; Shibuya, Y. and Doi, K.(1987) Urinary fluoride monitoring of industrial hydrofluoric acid exposure. Environ Res .;42:415-20.

- Krishna Das, K.V. (2002). Textbook of medicine. (4th ed). New Delhi: 2.

- Krogh, D. (2000). Biology Aguide to the natural word. Printed in U.S.A. :557-562.

-Kumar, P.S., Aravindaksha, C.M. .(2015). Industrial fluorosis and its effects on serum biochemistry and haemogram in cattle of Kerala. India. Proc Natl Acad. Sci Indi. Sect B: Biol Sci.

- Lakritz, J.; Madigan, J. and Carlson , G.p. (1992). Clinical Biochemistry. J.Am. Vet, 200:1114-1116.

- Lakshmi Vani M.and Pratap Reddy K.(2000). Effects of Fluoride Accumulation on some enzymes of Brain and Gastroenemius muscle of mice. 33(1):17-26.

- Lano,FG.;Ferreira, MC.;Quaggio, GB; Fernandes, MS.; Oliveira, RC.; Ximenes, VF. And Buzalaf, MA.(2014). Effects of chronic fluoride intake on the antioxidant system of the liver and kidney in rats.J Fluor.;168:212-17.

- Lesson, C.R.; Lesson, T.S. and Paparo, A.A. (1985).Textbook of histology . 4th ed . :409-431.

- Levy, SM. And Guha – chowdhury, N. (1999). Total fluoride intake and implications for dietary fluoride supplementation. Journal of public Health Dentistry . ; 59: 211 - 233.

- Li, J. and S. Cao (1994). Recent studies on endemic fluorosis in China. Fluoride 27(3):125-128.

- Lim, JK.; Jansen ,GK.and King, RHJ Jr.(1975). Some toxicological aspects of stannous fluoride after injection as a clear, precipitate free solution compared to sodium fluoride. J Dent Res;54:615-24.

- Lu, Y.; Luo, Q.; Cui, H.; Deng, H.; Kuang, P.; Liu, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J; Li ,Y.; Wang, X. and Zhao, L(2017). Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. Aging, 9(6):1623-1639.

- Luna, L.G.(1968). Manual of histological staining method of the armed forces institute of pathology . 3rd . ed. New York – McGraw- Hill company.

- Lung, SC et al.(2003). Fluoride concentration in three types of commercially packed tea drinks in Taiwan. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.; 13 (1): 66- 73 .

- Luo ,Q.; Cui ,HM.; Peng, X.; Fang, J.; Zuo, ZC.; Liu, J.; Wu ,BY.; Wang, HS.; Deng, YB.and Huang, JY.(2012). Intestinal oxidative stress in broilers caused by high dietary fluorine. Fluoride; 45:349–56.

- Luo,Qin; Cui, Hengmin; Deng, Huidan; Kuang,Ping;Lin, Huan; Fang, Jing and Zhao,Ling.(2017) Histopathological findings of renal tissue induced by oxidative stress due to different concentration of fluoride. J of oncotarget .8(31): 50430-50446.

- Machalinska,A.; Wisziewska, B.; Tarasuiuk,J.; Machalinka, B.and,S.(2002). Morphological effect of sodium flouraide on hematopoietic organs in Mice.Dep.of histology and embryology.univ.of szczecin,poland,*Fluoride*.Vol:*35*.No. 4:231- 238.

- Marklund,S. and Marklund , G.(1979).Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and aconvenient assay for superoxide dismutase . European Journal of Biochemistry, 47(3),469-474.

- McKay, DL.and Blumberg, JB. (2007).Cranberries (Vaccinium macrocarpon) and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Rev*. 65(11): 490 -502.

- Meyer, D.J. And Harvey, J.W. (1998). Veterinary laboratory medicine 2nd ed., Saunder, W.B. Company Philadelphi pp: 240 – 247.

- Milane H .(2004) .La quercétine et ses dérivés: Molécules à caractère prooxydant au capteurs de radicaux libres. Etudes et applications thérapeutique .thése de doctorat de l'université de louis pasteur. PP.13

- Mishra, P.C. and Arpradhan, K. (2007). Prevalence of Fluorosis among School Children and Cattle Population of Hirakud Town in Orissa. The Bioscan, 2, 31-36.

- Mohan, M.; Kamble, S.; Gadhi, P., and Kasture, S. (2010). Protective Effect of Solanum torvum on doxorubicin-induced nephrotoxicity in Rats.Food and Chemical Toxicology, 48(1),436-440.

- Morozumi, S. (1978). Isolation , Purification and antibiotic activity of omethoxy cinnamaldehyde from cinnamon. APPI and Environ, Microbiol.,36(4):577-583.

- National Academy of Sciences (NAS, US). (1980). Mineral tolerance of domestic animals. Committee on animal nutrition, Subcommittee on mineral toxicity in animals, National Research Council. Washington, D.C. Pp: 184-226.

- National Research Council (NRC). (1993). Health effects of ingested fluoride. Committee on toxicology, Subcommittee on health effects of ingested fluoride. National Academy Pres. Washington, D.C. Pp: 15-166.

- Neto, CC.; Amoroso, JW.and Liberty ,AM.(2008). Anticancer activities of cranberry phytochemicals: an update. *Mol Nutr Food Res*.;52(Suppl 1):S18-27.

- Neto, CC. (2007).Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutr Food Res*.;51(6):652-64.

- Noda, Y.; Kaneyuki, T.; Igarashi, K.; Mori,A.and Packer, L.(1998). Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant, Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology 102:175-187.

- Noorani ,M.(2005). Islamic medicine encyclopedia. Qom, Iran: Armaghan-E-Yousuf; p.468.

- Park, SJ.; Yoon ,HN.and Shim ,BS.(2005). Prevention of relapse with the cranberry juice in chronic pelvic pain syndrome. Korean J Urol.;46(1):63-7.

- Parkins, F.M.; Tinaoff, N.; Moutinho, M.; Anstey, M.B.; and Waziri, M.H. (1974). Relationship of human plasma fluoride to age. Calcif. Tissue Res. 16: 335-338.

- Pappas, E. and K. M. Schaich,(2009). Crit. Rev. Food Sci. Nutr.,49,741-781.

- Patton, C.J. and Crouch, S.R.(1977). For the quantitative invitro determination of urea in serum, plasma and urine. Anal. Chem., 49:464-469.

- Presnell, J.K. and Schreibman, M.P. (1997). Humason's animal tissue techniques. 5th.ed. John Hopkins university press. Bal fimor.: 546.

- Purohit, S.; Gupta, R.; Mathur, A.; Gupta, N.; Jeswani, I.; Choudhary, V., and Purohit, S. (1999). Experimental pulmonary fluorosis. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences, 41*(1), 27-34.

- Qin luo;Hengmin Cui;Huidan Deng; Ping Kuang; Huan liu; Yujiao Lu; Jing Fang; Zhicai Zuo; Junlaing Deng; Yinglun Li;Xun Wang and Ling Zhao.

(2017). Histopathological Findings of renal tissue induced by oxidative stress due to different concentration of fluoride.8 (31):50430- 50446.

- Rahway, N.J. (1979). The merck veterinary manual: a handbook of diagnosis and therapy for the veterinarian. (5th ed.), MERCK & CO., Inc. USA.

- Ruel, G.; Pomerleau, S.; Couture, P.; Lamarche, B.and Couillard, C.(2005). Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism*.;54(7):856-61.

- Saralakumari D., N. C. Varadacharyulu and R. P. Rao(1988). Arogya J. Health Sci., 14, 24 .

- Sarma, A.D.and Sharma,R. (1999). Anthocyunin- DNA copigmentation complex : mutual protection uyainst oxidative damaye. Phy to chemistry 52: 1313-1318.

- Seeram , N.P., L. S. Adams; Y. Zhang; R. Lee ; D. Sand;H. S. Scheuller and D. Heber, (2006). Food Chem., 54(25),9329–9339 .

- Schrier , R.W. and Martin, P. (1998). Recent advances in the understanding of water Metalbolism in heart failure adv. Exp. Med. Biol L, 40:415-449.

- Shalman , J.D. and Wells,L.M.(1997).Acute fluoride toxicit. from ingesting home –use dental products in children ,birth to 6 years of ago.,J.*Public health Dent*.;*57*(3)150-158.

- Shashi, A. and S. Thapar (2001). Histopathology of fluoride-induced hepatotoxicity in rabbits. Fluoride 34(1):34-42.

- Shashi, A.; J. P. Singh and Thapar,S. P.(2002). Toxic Effects of fluoride on Rabbit Kidney, Fluoride, 35, 38 .

- Shitaw, K.N. (2015). Studies on the Levels of Fluoride in Selected Spices Cultivated and Consumed in Ethiopia. Master of Science in Analytical Chemistry, Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Addis Ababa Universtiy, Addis Ababa.

-Shivarajashankara,Y.M.,;Shivashankara,A.R.;Bhat,P.G. and Rao ,S.H.(2002a).Brain lipid peroxidation and antioxidant systems of young rats in chronic fluoride intoxication.Fluoride ,53(3): 197- 203.

- Shivashankara, A.; Y. S. Shankara; S. H. Rao, and P. G. Bhat (2000). A clinical and biochemical study of chronic fluoride toxicity in children of Kheru Thanda of Gulbarga district, Karnataka, India. Fluoride 33(2):66-73.

- Shulman ,J.D.and L. M. Wells, J.(1997). Public Health Dent, 57, 150.

- Sitar, Mustafa Erinc; Seval Aydin and Ufuk Cakatay(2013). Human Serum Albumin and Its Relation with Oxidative Stress. Department of biochemistry, Cerrahpasa Faculty of Medicine ,Istanbul University , Fatih,34098 Istanbul , Turkey.

- Slooff, W.; Eerens, H.C.; Janus, J.A.; Ros, J.P.; Janssen, P.J.; Knaap, A.G.; Lagas, P.; Matthijsen, A.J.; Reijnders, H.F.; Struijs, J. and van de Wiel, H.J. (1988). Basis Doc-ument Fluoriden. National Institute of Public Health and Environmental Protec-tion, Bilthoven, Report No. 758474005.

- Sobota, AE. (1984).Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infection. J Urol.;131(5):1013-6.

- **Srilakshmi, B. (2006).** ***Nutrition Science*** (2nd). New Age International.318 .

-Ste, J. and Lewis, W.H.(1957). Guide to laboratory Tests. Clin. Chim. Act, 2:576.system. N. Engl. J. Med. 1994;330(2):95-9.

- Su,M. ;Chu, J. ;Howland, AM. ;Nelson, LS. And Hoffman, RS. (2003). Amiodarone Attenuate Fluoride . Induced Hyperkalemia in vitro. Acad. Emerg . Med. ;10 (2) : 105-109

- Suketa Y.and Y. Terui,(1980). Fluoride, 24(1), 23.

- Sun, J.; Chu, YF.; Wu, X.and Liu, RH. (2002).Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem*.;50(25):7449-54.

- Susheela, A.K.and M. Bhatnagar,(2002). Mol. Cell. Biochem, 234(235), 335 .

- Suvarna, S.K.; Layton , C.and Bancroft, J.D.(2013).Bancroft's Theory and practice of Histological Techniques. Elsevier.

- Suwalsky, M.; Norris, B.; Villena, F.; Cuevas, F.; Stomayor, P.; and Zatta, P. (2004). Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes. Food Chem. Toxicol. 42(6):925-33.

- Szajdek, A., & Borowska, E. J. (2008). Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: A review. Plant Foods for Human Nutrition, 63, 147–156.

- Takagi, M.and Shiraki, S.(1982). Acute sodium fluoride toxicity in the rat kidney. Bull Tokyo Med Dent Univ 1982;29:123-30.

- Takahashi ,H.; Suzuki ,T.; Shirai, A.; Matsuyama, A.; Dohmae, N.and Yoshida M.(2011). Mitochondrial localization of fission yeast manganese superoxide dismutase is required for its lysine acetylation and for cellular stress resistance and respiratory growth. Biochem Biophys Res Commun. 406:42–46.

- Tannen,K.L.(1984).Fluids and electrolytes.J.Cornell.Vet.,57:677-998.

- Tasker, J.B. (1967). Fluids and electrolytes. J. cornell. Vet., 57:677-998.

- Taves DR.; Forbes N.; Silverman D. and Hicks D. (1983). Inorganic fluoride concentrations in human and animal tissues. In: Fluorides: Effects on Vegetation, Animals and Humans. Shupe J, Peterson H, Leone N (eds) Paragon Press, Salt Lake City, Utah, pp. 189-193.

- Tietz, N.W.(1995). Clinical Guide to Laboratory Tests (3rd ed). W.B. Saunders Co. Philadelphia.

- Tietz,N.W.and *et al*.(2006).clinical Guide to Laboratory tests.3th.ed.AACC Press.

- Tokalioglu, S.; Kartal, S. and Sahin, U. (2004) Determination of Fluoride in Various Samples and Some Infusions using a Fluoride Selective Electrode. Turkish Journal Chemistry, 28, 203-211.

- Tripathi K.D. (2003). Essentials of Medical Pharmacology.(5th ed). Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi: 587-588.

- UNESCO, (1996). Culture and Health, Orientation Texts-World Decade for Cultural Development 1988 - 1997, Document CLT/DEC/PRO-1996, Paris, France, pgs. 129.

- UNESCO, (1998). FIT/504-RAF-48 Terminal Report: Promotion of Ethnobotany and the Sustainable Use of Plant Resources in Africa, pgs. 60, Paris, 1998.

- Underwood, E.J. (1971). Fluorine. In: Trace elements in human and animal nutrition. (eds.) 3rd ed., Academic Press, New York, Pp:369-406.

- US EPA (1985a). Drinking water criteria document on fluoride. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water (TR-823-5).

- Usuda, K.; Kono, K.; Dote, T.; Nishiura, K.; Miyata, K.and Nishiura H, *et al*.(1998). Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity. Arch Toxicol .72:104-9.

- Vander, A.J. (1980). Renal physiology 2nd ed. McGraw Hill Book Company. Pp: 1 – 58, 90 – 123.

- Vani ,ML.and Reddy, KP.(2000). Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. Fluoride;33:17-26.

- Varley, H.; Go Wenlock, A.H. & Bell, M. (1980). Practical Clinical Biochemistry Vol. (1) 5th ed. P. 451-487.

- Vavakova,M.; Durackova, Z.; Trebaticka,J.;(2015). Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. Oxid Med cell Longev.:898393.

- Vidlar ,A.; Vostalova, J.; Ulrichova, J.; Student, V.; Stejskal, D.; Reichenbach, R.; Vrbkova, J.; Ruzicka, F.and Simanek V.(2010). The effectiveness of dried cranberries (Vaccinium macrocarpon) in men with lower urinary tract symptoms. *Br J Nutr*. 2010;104(8):1181-9.

- Villa, A.; Anabalon, M.; Zohouri, V.; Maguire, A.; Franco, A.M. and Rugg-Gunn, A. (2010). Relationships between Fluoride Intake, Urinary Fluoride Excretion and Flu-oride Retention in Children and Adults: An Analysis of Available Data. Caries Re-search, 44, 60-68.

- Wang, A. G.; T. Xia; R. Ru; J. Yuan; X. Chen; K. Yang, and K. Yang (2004). Antagonistic effect of selenium on oxidative stress, DNA damage, and apoptosis induced by fluoride in human hepatocytes. Fluoride 37(2):107-116.

- Wang, J.; Zhang, Y. ; Zhang,H.; Zhang,K.;Zhang,Z.L.,J.(2009). Toxic effects of fluoride on reproductive ability inmale rats. Res. Report Fluoride, 42(3)174-178.

- Wang, W. and Y. Li (2002). Environmental epidemiology of fluorine and its effects on health. Soil Environ. Sci. 11(4):383-387.

- Wei, Z. (1979). Endemic food-borne fluorosis in Guizhou, China. Prev Med J 13:148-151.

-. Weiss, EL.; Lev-Dor, R.; Sharon, N.and Ofek ,I.(2002). Inhibitory effect of a high-molecular-weight constituent of cranberry on adhesion of oral bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*.;42(3 Suppl):285-92.

- Weiss, EI.; Kozlovsky, A., Steinberg D.; Lev-Dor R; Bar Ness Greenstein, R.; Feldman M; Sharon, N.and Ofek I. A (2004).high molecular mass cranberry constituent reduces mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. *FEMS Microbiol Lett.*;232(1):89-92.

- Weldon, A.D.; Moise, N.S. and Rebhun, W.C.(1992). Biochemical consequences of chronic renal failure. J. Vet. Int. Med., 6:294-297.

- Welling, LW.and Welling DJ.(1988). Relationship between atructure and function in renal proximal tubule. J Electron Microse Tech.;212-17.

- Whitford, G. (1996). The metabolism and toxicity of fluoride. 2nd revised edition. Monographs in Oral Science, Vol. 16, pp 156.

- Whitford, GM. (1994). Intake and Metabolism of Fluoride.

- Whitford ,GM.and Taves, DR. (1971).Fluoride-induced diuresis: plasma concentrations in the rat. Proc Soc Exp Biol Med .;137:458-60.

- Whitford, GM.and Taves DR.(1973). Fluoride-induced diuresis: renal-tissue solute concentrations, functional, hemodynamic, and histologic correlates in the rat. Anesthesiology;39:416-27.

- Whitford ,G.M.and Dent. Hyg.,(1983).Sodium Fluoride indused Histopathalogical Changes in Liver and Kidney of Alino Mice 57, 16 .

-WHO,.(1994). Expert committee on oral health status and fluoride use. Fluoride and oral health. WHO technical report series, 846. World Health Organization, Geneva, pp 1-37.

- WHO (World Health Organization) (1994). Report of an Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use. Fluorides and Oral Health. WHO Technical Report Series No 846, Geneva.

- WHO,(1984). Guidelines for Drinking water equality .World Health Organization, Geneva.; 2 :249.

- Williams ,G.and Craig, JC.(2011). Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev.; (3):CD001534.

- Wing, DA.; Rumney, PJ.; Preslicka, C.and Chung ,JH.(2008). Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol*.;27(2):137-42.

-World Health organization. (who) (1999). Laboratory manual for the examination of human semen " and sperm cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge university press.

- World Health Organization (WHO). (1970). Fluorides and human health. Geneva.

- World Health Organization (WHO). (2002). Fluorides. Environmental Health Criteria 227. Geneva. (Internet File).

- Xiao Chun and Ko-lin Kuo(2012).Oxidative stress in chronic kidney disease. Renal Replacement Therapy ,4:57.

- Xiu-An Zhan; Min Wang ; Zi-Rongxuand Jian-xin Li.(2006). Toxic Effects of fluoride on kidney function and Histo logical strut ure in young Pias.J.fluoride, 39(1): 22-26.

- Yadav, B. and Garg, A. (2014) Impact and Remedial Strategy of Fluoride in Ground Water—A Review. International Journal of Engineering Research and Applications, 4, 570-577.

- Yamaguti, PY.; Simões ,A.; Ganzerla, E.;Souza ,DN.;Nogueira, FN.and Nicolau ,J.(2013).Effects singleexposure of sodium fluoride on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in salivary glands of rats. Oxidative Medicine and Cell Longevity: 674593.

- Young, D.S.(1995). Effects of drugs on clinical Lab. Test. 4th. ed. AACC Press.

- Young,D.S.(2001).Effects of disease on clinical Lab.Tests.4th.ed. AACC. Press.

- **Zacarias-Flores; Sanchez-Rodriqez MA; Garcia-Anaya OD and Mendoza-Nunez VM (2018**). Relationship between oxidative stress and muscle Mass loss in early postmenopause: an exploratory study. Endocrinol Diabetes Nutr **;**65(6):328-334.

- Zhan, XA.;Li Jx;wang, M.and Xu, ZR.(2006).Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs.Fluorids;39(2):95-100.

- Zhang, L., Ma J; Pan, K.; Go VL; Chen ,J.and You. WC. (2005). Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*.;10(2):139-45.

- Zhou, Y.; Qiu, Y.; He, J.; Chen, X.; Ding, Y.; Wang, Y.and Liu ,X. (2013). The toxicity mechanism of sodium fluoride on fertility in female rats. Food Chem Toxic.; 62:566-572.

- Zhan,M.; X. Wang; Z. Xu and J. Li, Fluoride(2006). 39, 22 (- pp. 237–303 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans).

- Zhan, Xiu-An; Zi- rong ,Xu; Jian- xin LI ; Wang, M.(2005).Effects of fluorosis on lipid peroxidation and antioxidant system in young pigs.Fluoride;38(2):157-61.

Abstract

The present study included the biological activity of cranberry extract on changes in some biochemical and antioxidant parameters, in addition to the study of kidney histological changes in white rats exposed to sodium fluoride renal toxicity at a dose of (20) mg / kg body weight. Oral doses for (30)days Respectively.

While the other groups were trated with sodium fluoride with the same dosage added to the extract of cranberry with three doses of (75,150,225) mg / kg body weight for one month, after the end of the experiment periodthe animals were sacrificed and draw blood from the heart immediately after animal anesthesia by ketamine and studied the criteria that included (Body weight, sodium concentration, calcium concentration, potassium concentration, urea concentration, creatine concentration, total protein concentration, albumin concentration, globulin concentration) as well as antioxidants (SOD, CAT).

The results of the present study showed a significant variation in the studied parameters. There was a significant increase in the concentration of (sodium, potassium, calcium, creatine, urea) while there is a significant decrease was observed in the concentration of (total protein, albumin, globulin, body weight) in addition to (SOD, CAT) in sodium fluoridetreated group when compared to control group.

Histopathological examination of kidney of male rats treated with sodium fluoride at does (20 mg / kg) of body weight for 30 days, respectively showed histological changes marked by severe hemorrhage in renal tissue with apparent atrophy of some renal glomeruli and dissection of endometrial tubules causing the expansion of diameter along with the occurrence of degeneration in the cells lining the tubules compared to the control group.

The results of the present study showed that the treatment with Cranberry extract in a dose of (75,150,225)mg/kg body weight and sodium fluoride at a dose of (20) mg / kg to test the effectiveness of the extract in reducing the toxic effect, sodium fluoride on the studied parameters, . A significant decrease was observed in (sodium concentration, calcium concentration, potassium concentration, urea,

creatine) and significant increase in concentration (total protein, albumin, clobulin, SOD, CAT,body weight). At the level of significance ($P \leq 0.05$) when comparing the fluoride group with the cranberry extract groups where these results led to the return of these parameters closer to the normal state in the control group, were the result showed a clear improvement in histological tests for kidney male albino rats after treatment with sodium fluoride. Glomeruli were observed in their normal size along with low blood bleeding and lack of degeneration in renal tubule cells. There were no significant differences between the concentrations of the extract. Concentrations of improvement is evident in the studied parameters biochemical and histologic.

A cranberry dose of 150 mg/kg of body weight is regarded as the best dosage that led to results that were so close to those of negative control group.

It was obvious from the results of current study,that cranberry extract is of a very high biological activity in resisting the effect to toxic substances for which the body of living creature is exposed to.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Kerbala
Education College for Pure Science
Biology Department

The Effect of Cranberry extract on some biochemical and histological parameters of the kidney in the Albino Rat treated with sodium fluoride

A Thesis Submitted

To Council of Education College for Pure Science / University of Kerbala In Partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of master in Biology-Zoology

by

Shatha Jalal Aziz

(B.SC. Biology/2002)

Supervised by

Assist. Prof. Dr. Nasser Merza Hamza

2020 AD **1441 AH**