



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة كربلاء  
كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

دراسة التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لنبات  
حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض المعايير  
الكيموحيوية والنسجية لكلى الجرذان المصابة تجريبيا  
بالفشل الكلوي

أطروحة مقدمة إلى

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

من قبل الطالبة

شذى حسين كاظم العبيدي

بكالوريوس علوم الحياة/كلية التربية للعلوم الصرفة /

جامعة كربلاء 2006

ماجستير علوم حياة/كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء

2009

بإشراف

أ.د. رشا عبد الامير جواد

تشرين الثاني 2021م

ربيع الاول 1443 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ  
لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ  
إِلَّا بِإِذْنِهِ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ  
بِشَيْءٍ مِّنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ  
وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة / اية الكرسي (٢٥٥)

## إقرار المشرف على الأطروحة

أشهد بان إعداد هذه الأطروحة الموسومة (دراسة التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية لكلية الجرذان المصابة تجريبيا بالفشل الكلوي) قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة/ علم الحيوان

التوقيع:

الاسم: أ.د. رشا عبد الامير جواد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2021

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراساتها

وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2021

## إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (دراسة التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية لكلية الجرذان المصابة تجريبيا بالفشل الكلوي) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .

التوقيع:

الاسم :

المرتبة العلمية:

الكلية والجامعة:

التاريخ: / /



## الاهداء

الى النبي محمد خير الوري .. وا جلمم عند الله مكانا

قوم اذا اصفى هو اهم مؤمن .. يعطى غدا مما يخاف امانا..

الى قائد الامة وحامل لوائه واله الاطهار....  
عليهم السلام

الى من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب

الى من نزع الاشواك عن وبي ليحمد لي طريق العلم... ابي وامي (رحمهما الله)

الى من ينافس الغيث بالعطايا ويسبق الحياء في السجايا.. زوجي الغالي (و. مؤيد) (حفظه الله  
لنا)

الى من تسعد عيني بروياهم.... فلذة اكبادي... ابنائي (مرتضى & تقى)

الى من هم عضدي وساعدي واما وابدأ.... احبتي (اخوتي واخواتي)

الى كل من علمني حرفا

الى كل من ساندي ولو بالكلمة

اذرف لكم الاهداء حبا ورفعة وكرامة

## الشكر والتقدير

الحمد لله حمدا طيبا مباركا والصلاة والسلام على سيد الخلق اجمعين محمد بن عبد الله (صلى الله عليه وعلى اله وصحبه اجمعين)

أما بعد:

فأتقدم بجزيل الشكر والتقدير الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة لتقديمهم الارشادات والمساعدات خلال فترة الدراسة واختص بالشكر والعرفان الى الاستاذ الدكتورة (رشا عبد الامير جواد) مشرفتي الغالية لما قدمته لي من دعم واسناد وتوجيه أثناء الدراسة ووجهتني للطريق الصحيح وذللت العقبات وكذلك أتقدم بالشكر والتقدير إلى رئاسة قسم علوم الحياة /كلية التربية للعلوم الصرفة وبالاخص الاستاذ المساعد الدكتور(نصير مرزا حمزة) كما واتقدم بالشكر الى الأستاذ المساعد الدكتورة (هديل خلف محمد) لمساندتها لي وشرح المقاطع النسيجية وتقديم النصح والمعلومات القيمة .

ولا انسى ابدا سندي في هذه الحياة ومن واكبني خطوة بخطوة واخذ بيدي للنهاية وتحمل مشاق توفير متطلبات البحث حتى النهاية زوجي العزيز (الدكتور مؤيد مجبل عبيد الجبوري)

كما اتقدم بالشكر لكل من ساندي وقدم لي المساعدة ولو بالكلمة الطيبة من اهل وزملاء جزاهم الله عني خيرا.

الباحثة

شذى

## الخلاصة:

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة تأثير المستخلص الفينولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* على بعض معايير الدم الكيموحيوية والنسجية للكلية في ذكور الجرذان المعاملة بالجينتامايسين (Gn) لاستحثاث الفشل الكلوي بها .

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية/ الصيدلة / جامعة كربلاء، في المدة من ايلول 2020 إلى نيسان 2021 ، استعملت في هذه الدراسة 72 من ذكور الجرذان المختبرية البالغة ، وتم الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة / كلية العلوم /جامعة بابل. تراوحت أعمارها ما بين 3-4 أشهر ومعدل أوزانها ما بين (200-250) غرام، وقسمت هذه الجرذان الى 6 مجاميع وتضمنت كل مجموعة 12 جرذاً وكانت كالاتي :

1-مجموعة المحلول الفسلجي : ان جرذان هذه المجموعة جرعت محلول متعادل *normal saline* خلال مدة التجربة.

2- مجموعة السيطرة الموجبة (G2) : ان جرذان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120ملغم/كغم/يومياً جينتامايسين *gentamicin* لمدة اثني عشر يوماً متتالية.

3- مجموعة المستخلص الكحولي (G3) : ان جرذان هذه المجموعة جرعت فمويًا ب170ملغم/كغم/يومياً مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

4-مجموعة (الجينتامايسين+مستخلص كحولي)G4 : جرذان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120ملغم/كغم/يومياً جينتامايسين *gentamicin* لمدة اثني عشر يوماً متتالية ثم جرعت فمويًا ب170ملغم/كغم/يومياً مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

5- مجموعة (مستخلص كحولي +جينتامايسين) G5 : جرذان هذه المجموعة جرعت فمويًا ب170ملغم/كغم/يومياً مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية ومن ثم حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120ملغم/كغم/يومياً جينتامايسين *gentamicin* لمدة اثني عشر يوماً متتالية .

6- مجموعة (الجينتامايسين+مستخلص كحولي)G6 : جرذان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120ملغم/كغم/يومياً جينتامايسين *gentamicin* لمدة اثني عشر يوماً متتالية و في نفس الوقت جرعت فمويًا ب170ملغم/كغم/يومياً مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

جمعت عينات الدم واستئصال الكلية بعد الانتهاء من التجربة والحصول على مصل الدم لغرض قياس مستوى المعايير التالية: معدل الترشيح الكبيبي ، عدلات الجيلاتينيز ، الكرياتينين ، واليوريا ، حامض اليوريك، الألبومين ومضادات الاكسدة ( الكنتيليز ، الكلوتاثايون و كلوتاثايون بيروكسيديز) وفضلا عن الدراسة النسيجية المرضية للكلية بالمجهر الضوئي للمجاميع.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إلى إن استحثاث الفشل الكلوي المزمن بالجنتاميسين أدى انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى GFR ومستويات مضادات الاكسدة ( 2.38, 213.88, 38.07, 9.68, على التوالي و ارتفاعا معنوياً ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى الكرياتينين، واليوريا ، والألبومين، و عدلات الجيلاتينيز (13.62, 6.50, 80.38, 4.10) لجميع التراكيز على التوالي مقارنة مع مجموعتي السيطرة والمعاملة. إن إستحثاث الفشل الكلوي المزمن أدى إلى حصول تغيرات نسيجية في كلى الجرذان المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ ظهرت تغيرات في نسيج الكلية حصل بها احتقان دموي وتنكس النبيبات الكلوية ، تنخر ، والتهاب الكبيبي ، ارتشاح الخلايا الالتهابية، وجود المواد البروتينية في النبيبات ، الكلوية، وتوسع محفظة بومان، وزيادة خلوية بالكبيبي.

واستنتج من الدراسة اعلاه أن المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز له تأثيراً إيجابياً في إصلاح ما سببه التسمم بالجنتاميسين من أضرار على العديد من المعايير الفسلجية والنسجية وأعطى حماية للكلية من التأثيرات الضارة مع وجود تحسن واضح لنسيج الكلية عن طريق اختزال التغيرات التنكسية للكبيبي و اقتراب بنيتها من الشكل الطبيعي وكذلك زيادة القدرة على عمله كعوامل مضادة للأكسدة، وكذلك كعوامل مضادة للالتهاب.

## قائمة المحتويات List of contents

| رقم الصفحة                            | العنوان  | التسلسل |
|---------------------------------------|--|---------|
| I                                     | الخلاصة  |         |
| III                                   | قائمة المحتويات                                    |         |
| VI                                    | قائمة الجداول                                      |         |
| VII                                   | قائمة الأشكال والصور                               |         |
| X                                     | قائمة المختصرات                                    |         |
| <b>الفصل الاول – المقدمة</b>          |  |         |
| 1                                     | المقدمة  | 1-1     |
| 2                                     | الهدف من الدراسة                                   | 2-1     |
| <b>الفصل الثاني – استعراض المراجع</b> |  |         |
| 3                                     | نبات حب العزيز                                     | 1-2     |
| 3                                     | الوصف المظهري لنبات حب العزيز :                    | 1-1-2   |
| 6                                     | الاسماء الشائعة للنبات واماكن زراعته:              | 2-1-2   |
| 6                                     | المركبات الفعالة والزيوت الطيارة في نبات حب العزيز | 3-1-2   |
| 7                                     | التصنيف العلمي للنبات                              | 4-1-2   |
| 7                                     | مكونات نبات حب العزيز                              | 5-1-2   |
| 9                                     | الاستخدامات الطبية للنبات :                        | 6-1-2   |
| 11                                    | الجهاز البولي في الانسان                           | 2-2     |
| 12                                    | الفعاليات الحيوية للجهاز البولي                    | 1-2-2   |
| 13                                    | الفشل الكلوي                                       | 3-2     |
| 14                                    | الفشل الكلوي الحاد                                 | 1-3-2   |
| 14                                    | الفشل الكلوي المزمن                                | 2-3-2   |
| 15                                    | اعراض الفشل الكلوي                                 | 3-3-2   |
| 15                                    | اسباب الفشل الكلوي                                 | 4-3-2   |
| 16                                    | مراحل الفشل الكلوي                                 | 5-3-2   |
| 18                                    | اهم دلائل وظيفة الكلية                             | 4-2     |
| 18                                    | الكرياتينين  | 1-4-2   |
| 19                                    | الألبومين  | 2-4-2   |
| 20                                    | عدلات الجيلاتينيز المرتبطة بالليبوكالين            | 3-4-2   |
| 21                                    | معدل الترشيح الكبيبي                               | 4-4-2   |

|    |  |        |
|----|--|--------|
| 22 | (اليوريا) البولينا في الدم                         | 5-4-2  |
| 24 | حامض اليوريك                                       | 6-4-2  |
| 25 | انزيم الكتليرز                                     | 7-4-2  |
| 25 | الكلوتاثايون                                       | 8-4-2  |
| 27 | كلوتاثايون بيروكسيديز                              | 9-4-2  |
| 28 | الجينتاميسين                                       | 5-2    |
| 28 | التركيب  | 1-5-2  |
| 29 | ألية عمل الجينتاميسين                              | 2-5-2  |
| 30 | استخداماته الطبية                                  | 3-5-2  |
| 31 | الاضرار الجانبية للاستخدام طويل الامد للجينتاميسين | 4-5-2  |
| 33 | تأثير الجينتاميسين في نفرونات الكلية:              | 5-5-2  |
|    | <b>الفصل الثالث - المواد وطرائق العمل</b>          |        |
| 35 | 1 المواد والأجهزة المستخدمة                        | 1-3    |
| 38 | تصميم التجربة                                      | 2-3    |
| 39 | جمع عينات النبات الطبي                             | 3-3    |
| 39 | تحضير المستخلص الكحولي                             | 4-3    |
| 39 | كاشف الفينولات                                     | 5-3    |
| 40 | استحداث الفشل الكلوي                               | 6-3    |
| 40 | حيوانات التجربة                                    | 7-3    |
| 40 | مجاميع حيوانات التجربة                             | 8-3    |
| 41 | الحقن والتجريع                                     | 9-3    |
| 42 | التضحية بالحيوانات وجمع العينات                    | 10-3   |
| 42 | الفحوصات البايوكيميائية                            | 11-3   |
| 42 | قياس عدلات الجيلاتينيز                             | 1-11-3 |
| 46 | قياس تركيز الالبومين                               | 2-11-3 |
| 47 | قياس تركيز اليوريا                                 | 3-11-3 |
| 48 | قياس معدل الترشيح الكبيبي                          | 4-11-3 |
| 48 | قياس تركيز الكلوتاثايون                            | 5-11-3 |
| 52 | قياس تركيز الكلوتاثايون بيروكسيديز                 | 6-11-3 |

|    |                                 |        |
|----|---------------------------------|--------|
| 53 | قياس تركيز الكرياتينين          | 7-11-3 |
| 55 | ياس تركيز انزيم الكتلير         | 8-11-3 |
| 56 | قياس تركيز حامض اليوريك         | 9-11-3 |
| 57 | تحضير المقاطع النسيجية          | 12-3   |
| 57 | الانكاز والترويق                | 1-12-3 |
| 57 | التشريب                         | 2-12-3 |
| 58 | الطمر                           | 3-12-3 |
| 58 | التقطيع                         | 4-12-3 |
| 58 | التصبغ والتحميل                 | 5-12-3 |
| 59 | التصوير المجهرى                 | 6-12-3 |
| 59 | التحليل الاحصائي                | 13-3   |
|    | الفصل الرابع- النتائج والمناقشة |        |
| 60 | الدراسة الفسلجية                | 1-4    |
| 60 | المعايير الكيموحيوية            | 1-1-4  |
| 69 | مضادات الاكسدة                  | 2-1-4  |
| 70 | الدراسة النسيجية                | 2-4    |
| 89 | الاستنتاجات                     |        |
| 90 | التوصيات                        |        |
| 91 | المصادر                         |        |
| 91 | المصادر العربية                 | 1-5    |
| 92 | References                      | 2-5    |

## قائمة الجداول List of Tables

| رقم الصفحة | العنوان  | التسلسل |
|------------|--|---------|
| 8          | نسب مكونات درنة نبات حب العزيز   | 1-2     |
| 8          | نسب الاحماض الدهنية في درنة نبات حب العزيز   | 2-2     |
| 17         | تصنيف مراحل الفشل الكلوي المزمن  | 3-2     |
| 35         | المواد المستخدمة   | 1-3     |
| 36         | الاجهزة المستخدمة  | 2-3     |
| 37         | الادوات المستخدمة  | 3-3     |
| 60         | تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز على بعض الدلائل الكيموحيوية الخاصة بفعالية الكلية لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي .              | 1-4 أ   |
| 64         | تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز على بعض الدلائل الكيموحيوية الخاصة بفعالية الكلية لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي                | 1-4 ب   |
| 69         | تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز <i>Cyperus esculentus</i> في بعض مضادات الاكسدة لذكور الجرذان البيضاء المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي          | 2-4     |
| 70         | تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز في معدل قطر الكبيبة ،النفرون القريب والنفرون البعيد لكلية الجرذان المعاملة تجريبيا بالجنتاميسين 120 ملغم/كغم. | 3-4     |



## قائمة الاشكال والصور List of Figures

| رقم الصفحة | العنوان   | التسلسل |
|------------|---|---------|
| 3          | أ. نبات حب العزيز <i>Cyperus esculentus</i> ب. درنة طازجة لنبات حب العزيز <i>Cyperus esculentus</i>                   | ص 1-2   |
| 4          | درنات جافة لنبات حب العزيز <i>Cyperus esculentus</i>  | ص 2-2   |
| 5          | أ- درنة حب العزيز سوداء صغيرة الحجم ، ب- درنة حب العزيز صفراء اللون كبيرة الحجم ، ج- درنة حب العزيز جوزية صغيرة الحجم | ص 3-2   |
| 13         | مقطع طولي في نسيج الكلية الطبيعية   | ص 4-2   |
| 14         | الية حدوث الفشل الكلوي المزمن   | ص 5-2   |
| 17         | الفرق بين الكلية الطبيعية وكلية المصاب بالفشل الكلوي  | ص 6-2   |
| 29         | تركيب جزئي الجيتامايسين   | ص 7-2   |
| 30         | ميكانيكية عمل الجيتامايسين في القضاء على البكتريا   | ص 8-2   |
| 31         | الجيتامايسين بهيئتين: أ- حقنة ب- كريم   | ص 9-2   |
| 38         | مخطط تصميم التجربة  | ش 1-3   |
| 61         | تركيز حامض اليوريك في مجاميع الحيوانات المختبرية  | ش 1-4   |
| 61         | تركيز الكرياتينين في مجاميع الحيوانات المختبرية   | ش 2-4   |
| 62         | تركيز اليوريا في مجاميع حيوانات التجربة   | ش 3-4   |
| 65         | تركيز عدلات الجيلاتينيز في مجاميع التجربة   | ش 4-4   |
| 65         | مستوى معدل الترشيح الكبيبي في مجاميع الحيوانات المختبرية  | ش 5-4   |
| 66         | تركيز الالبومين في مجاميع الحيوانات المختبرية   | ش 6-4   |
| 79         | مقطع عرضي في كلية جرد طبيعي معامل بمحلول متعادل خلال مدة التجربة  | ص 1-4   |
| 80         | مقطع عرضي في كلية جرد تم تجريعه بالمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز لمدة شهر   | ص 2-4   |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 81 | مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتامايسين 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوم   | ص 3-4 |
| 82 | مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن 120 ملغم /كغم لمدة 12 يوم تظهر فيه منطقة النيببات الكلوية  | ص 4-4 |
| 83 | مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي ثم اعطي مستخلص كحولي من نبات حب العزيز  | ص 5-4 |
| 84 | مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي ومن ثم تم تجريعه بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز  | ص 6-4 |
| 85 | مقطع عرضي في كلية جرد مجرع مستخلص فينولي لنبات حب العزيز ثم مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتامايسين 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوم                           | ص 7-4 |
| 86 | مقطع عرضي في كلية جرد مجرع مستخلص كحولي لنبات حب العزيز ومن ثم تم استحثائه بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتامايسين   | ص 8-4 |
| 87 | مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتامايسين 120 ملغم/كغم ومجرع بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز معا تظهر فيه منطقة النيببات الكلوية | ص 9-4 |

|    |   |        |
|----|---|--------|
| 88 | مقطع عرضي في كلية مستحث بالفشل الكلوي بالحقن<br>بالجنتاميسين ومجرع بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز<br>معا | ص 10-4 |
|----|---|--------|

## List of abbreviations قائمة الاختصارات

| الاختصار | المصطلح                                |
|----------|--|
| AKI      | Acute Kidney Injury                    |
| ARF      | Acute Renal Failure                    |
| BUN      | Blood Urea Nitrogen                    |
| CHF      | Chronic Heart Failure                  |
| CKD      | Chronic Kidney Disease                 |
| Cr       | Creatinine                             |
| CRD      | Chronic Renal Disease                  |
| CRF      | Chronic Renal Failure                  |
| ED       | Epithelial Disorder                    |
| EDTA     | Ethylene Diamine Tetra Acetic acid     |
| ELISA    | Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay     |
| ER       | Endoplasmic Reticulum                  |
| ESKD     | End Stage Kidney Disease               |
| GFR      | Glomerular Filtration Rate             |
| Glu      | Glutathione                            |
| GPx      | Glutathione Peroxidase                 |
| H&E      | Hematoxylin & Eosin                    |
| HD       | Hemodialysis                           |
| HDL      | High Density Lipoprotein               |
| HIV      | Human Immunodeficiency Virus           |
| HP       | Horseradish Peroxidase                 |
| LDL      | Low Density Lipoprotein                |
| MI       | Myocardial infilteration               |
| mRNA     | Messenger RNA                          |
| MTX      | Methotrexate                           |
| NO       | Nitric Oxide                           |
| OP       | Optical density                        |
| PD       | Peritoneal Dialysis                    |
| PE       | Pulmonary Emphysema                    |
| ROS      | Reactive Oxygen Species                |
| rRNA     | Ribosomal RNA                          |
| RRT      | Renal Replacement Therapy              |
| SPSS     | Statistical Package for Social Science |
| SUA      | Serum Uric acid                        |
| TAA      | Trichloroacetic acid                   |
| tRNA     | Transfer RNA                           |
| VTE      | Venous thrombo embolism                |
| XO       | Xanthine Oxide                         |



## 1-1 المقدمة Introduction

إن الطب البديل أصبح شائع الاستخدام في علاج الكثير من الأمراض أو لتقليل حدة الاعراض، وإن المنتجات الطبية (اجزاء نباتية ومستخلصات ) أصبح لها مجالاً واسعاً في الطب والعلوم الصيدلانية وذلك لقلّة اثارها الجانبية مقارنة باستخدام الادوية والعقاقير المختلفة ولفترات طويلة (Crellin, 2001). وإن أهم التصنيفات التي على اساسها تدرس خصائص النباتات الطبية هي الطب البديل واستخدام المنتجات الطبية العشبية *phytotherapeutic medicine & phytotherapeutic products* (Anvisa, 2013). ومن أهم النباتات الطبية التي دخلت موسوعة النباتات الطبية ولكن بدراسات محدودة إذ ان العديد من خصائصها لم تكتشف بعد بالرغم من انه ذو تأثيرات ايجابية على الصحة بصورة عامة (Tsipias and Morphake , 2003) هو نبات حب العزيز *Cyperus esculentus*. ينتمي هذا النبات للعائلة السعدية *Cyperaceae* وهي شائعة في مصر وكذلك تعد درناته كوجبة اساسية في شمال افريقيا (Okladnikov *et al* , 1977) كما اثبتت الدراسات والبحوث قابليته الفعالة كمادة مانعة للتأكسد وله اهمية في الحماية من الامراض المزمنة (Rosello-soto *et al* , 2003; Johnson and Mullinix 2019 ; إذ أنه غني بالفلافونيدات والصابونينات والترينينات (El-Habashy, 1988) ، فضلاً عن الماء والالياف والقلويدات والزيوت (Addy and Eteshola , 1984) وعناصر الفسفور والبوتاسيوم والمغنيسيوم والحديد والزنك (Jeong *et al* , 2000). وقد اثبتت فاعليته في كفاءة النطف والخصى واعادة حيويتها للجرذان المعاملة بخلات الرصاص تجريبيا للجرذان (Al-Shaikh *et al* , 2013).

يتغير شكل الأمراض عالمياً بصورة مستمرة وتمثل الأمراض المزمنة حالياً الاسباب الرئيسية للاعاقات والوفيات ،ومن هذه الامراض مرض الفشل الكلوي وهو اصطلاح يطلق على حدوث خلل في عمل الكلية ، و ينتج عن المضاعفات لمرضي السكر وضغط الدم وخاصة في الدول النامية (Atkins, 2005). وهناك نوعان من الفشل الكلوي. الأولي هو فشل كلويّ حاد (الحالات التي تتطور بسرعة)، و الثاني فشل كلويّ مزمن (الحالات التي تدوم لفترة طويلة)و تشمل الأعراض: تورّم القدم، والشعور بالتعب، والتقيؤ، وفقدان الشهية، والارتباك، اما مضاعفات الفشل الكلويّ الحاد: وهو

ارتفاع مستوى البوتاسيوم في الدم أو زيادة حجم أحد حجرات القلب ، و أمراض القلب أو ارتفاع ضغط الدم أو فقر الدم.(Medline Plus, 2012 ; Claudio ,2012) ويرتفع حدوث هذا المرض في شمال افريقيا ونتيجة لزيادة معدل حوث الضغط والسكر بنسبة120%(Katz,2005) إذ يتراوح معدل حدوثه في المملكة العربية السعودية 80-120 (شخص لكل مليون شخص) ومصر 225 واوربا 975 (Shaheen and Al- (Khader , 2005).

إن تناول الادوية بصورة مفرطة وبدون استشارة الطبيب تؤدي الى تراكمها بالجسم ومن ثم حدوث خلل بالكلية وقد تتطور الى الفشل الكلوي ومن ضمن هذه الأدوية الجيتامايسين و هو احد المضادات الحيوية فقد وجد Branislava Medić وجماعته (2019) ان حقن 100ملغم /كغم من وزن الجسم يؤدي إلى فشل كلوي مزمن وكذلك الادنيين (Asadur et al ,2018).

ونظرا لقلّة الدراسات حول الخاصية الطبية لنبات حب العزيز وخصوصا حول تحسين كفاءة الكلية فلقد سلطنا الضوء حول التأثير العلاجي لهذا النبات في تحسين عمل الكلية.

## **1-2 الهدف من الدراسة:** تهدف الدراسة الحالية لمعرفة الدور الوقائي والعلاجي

للمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في علاج الفشل الكلوي وذلك عن طريق دراسة الاتي:

1- فحص دلائل كفاءة الكلية وهي:

أ- مستوى الكرياتينين Creatinin

ب- مستوى اليوريا Urea

ت- عدلات الجيلاتينيز urine neutrophil gelatinase-associated

lipocalin (uNGAL

ث- مستوى الالبومين Albumin

ج- معدل ترشيح الكبيبة GFR Glomerular Filtration Rate

ح- حامض اليوريك Uric acid

2- قياس مضادات الاكسدة(انزيم الكاتليز ، الكلوتاثايون ، الكلوتاثايون بيروكسيديز)

3- دراسة نسيجية للكلية قبل وبعد الإصابة بالفشل الكلوي وعند المعالجة بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز.

## 2- استعراض المراجع Literature review

### 1-2 نبات حب العزيز *Cyperus esculentus*

#### 1-1-2 الوصف المظهري لنبات حب العزيز :

يعود هذا النبات للعائلة السعدية Cyperaceae (Ezeh *et al.*, 2014). والتي تضم أكثر من 4000 نوعاً منتشرة في عدد كبير من دول العالم، إذ ينتشر في مناطق البحر المتوسط وإفريقيا والهند والمكسيك و أمريكا الشمالية والتي تعود لأجناس مختلفة وأهمها جنس *Cyperus* (CABI, 2020). وهو نبات عشبي حولي يصل طوله إلى 90 سنتيمتر ذو سيقان منفردة تنمو من الدرنة ويتكاثر بالبذور، الرايزومات أو بالدرنات (Stoller, 1981) وقد وصف كل من Halvorson (2003) & Burden (2009) المظهر الخارجي للنبات إذ وضحا ان الاوراق الناضجة لهذا النبات تكون بيضاء طويلة تميل للون الرصاصي يصل عرضها 3-10 ملمتر، واغصانها ذات لون احمر وتمتاز بالطول وقاعدة الشجرة شبيهة بالدرنة المستديرة وذات حجم يشبه الحمصة وهذه الدرنة لينة ولزجة وطعمها حلو يشبه طعم اللوز كما موضحة بالصور (2 - 1) و (2- 2). يحتوي هذا النبات على العديد من المركبات الفعالة مثل الفلافونويدات flavonoids والصابونيات saponins والتربينات terpen والتانينات tannins (Puratchikody *et al.*, 2006 & Nagulendran *et al.*, 2007).



صورة (1-2) أ. نبات حب العزيز *Cyperus esculentus* ب. درنة طازجة لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* (Maduka and Irel, 2018)





صورة(2-2) درنات جافة لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* (Maduka and Irel, 2018)

وبسبب طبيعتها العنقودية فإنها تحافظ على التربة من التلوث باي مسبب. أما سيقانها فتكون مثلثة الزوايا وتبدو اسطوانية بالمقطع العرضي وأوراقها يصل عرضها (3-10) ملمتر، ذات بذور بيضوية مع اربعة مخالب ويمكن للنبات الواحد ان ينتج 2420 بذرة (Pascual-Seva et al., 2013). واوراقه خشنة وليفية وهذا النبات لاينمو بدرجات الحرارة المنخفضة ولكن يزهر ويكثر نموه في درجات الحرارة التي تزيد عن 43 درجة مئوية لذلك تكثر زراعته في مصر وفي شرق اسيا وفي حوض البحر المتوسط (Warren, 2004). إن الأنواع التي يضمها جنس *Cyperus* بعضها لها أهمية اقتصادية كنبات البردي *Cyperus papyrus* وبعضها يمتلك أهمية طبية كنبات السعد *Cyperus rotundus* ونبات حب العزيز *Cyperus esculentus* اللذين استعملتا قديما وحديثا في علاج حالات مرضية مختلفة (Muthama et.al., 2001; Meena et. al., 2004).

هناك ثلاثة أنواع من درنات Tiger nut ويمكن بسهولة تمييزها بناءً على لون الدرنات وهي: الأصفر والبني والأسود. فقط اثنين من الأصناف - الأصفر والبني شائع في معظم الأسواق المحلية في نيجيريا. يتم تجميع الصنف الأصفر أيضاً في قسمين - الصنف الأصفر الكبير والأصفر الصغير متنوعة *Cyperus*. (Bamishaiye and Bamishaiye, 2011). *Cyperus esculentus* وهو نبات عشبي في حين أن *Cyperus esculentus* var. ساتيفوس يزرع عادة نتيجة لجذوره التي تنمو لتصبح درنات للاستهلاك البشري، الاسم النباتي

*Cyperus esculentus* هو شائع الاستخدام لهذا النبات بكل اصنافه. ولقد بين Adekanmi وجماعته (2009) الأنواع الأربعة المعروفة من نبات حب العزيز وهي كالآتي: *Cyperus esculentus* var. *hermannii* (Florida), *leptostachyus* (USA), *Cyperus esculentus* var. *macrostachyus* (USA) , *Cyperus esculentus* var. *sativus* (Asia) . كما موضحة بالصورة (2 – 3) ادناه.



(ب)



(أ)



(ج)

صورة ( 2 – 3 ) أ- درنة حب العزيز سوداء صغيرة الحجم ، ب- درنة حب العزيز صفراء اللون كبيرة الحجم ، ج- درنة حب العزيز جوزية صغيرة الحجم (Maduka and Irel, 2018).

## 2-1-2 الاسماء الشائعة للنبات واماكن زراعته:

إن سبب تسمية هذا النبات بهذا الاسم أنه كان المفضل لدى ملوك مصر القدماء (عزيز مصر) إذ استعملوه لأغراض عديدة واطلق عليه أيضا: بلوز الارض وسعد سلطان والدعيب والبربرية والزناط وعرفت بالسقيط في صعيد مصر اما مرادفاتها باللغة الانكليزية :

Chufa ,Tigernut ,Ground almond , Northern Nutgrass , Yellow nutgrass ,  
(Faith ,*et al.* ;2009 , Monago and Uwakwe, 2009).

## 3-1-2 المركبات الفعالة والزيوت الطيارة في نبات حب العزيز

ان المركبات الفعالة في هذا النبات عديدة من ضمنها alpha-corymbolol, alpha-cyperone, alpha-pinene, carophyllene oxide, corymbolone, cyperotundone, and mustakone.

وقد تم عزل بعض المركبات التي لها كفاءة عالية في تسكين الالام ولها تاثير مشابه للاسبرين Aspirin والايبوبروفين Ibuprofen

( Mary *et.al.*,2000;Puratchikody *et.al.*,2006;Nagulendran *et.al.*,2007)

أما بالنسبة للزيوت الطيارة Essential oil فانها تتضمن : Copadiene ,epoxyguaiene

Rotundone,cyperenol,cyperolone,eugenol,cyperol,isocyperol,  $\alpha$ -and  $\beta$ -

Rotunol,kobusone,isokobusone,d-cadinene and calamenone ,rhamnetin-

3-O-rhamnosyl-1,4rhamnopyranoside and  $\beta$ -sitosterol.  
(Renne and Tracy ,2006).

## 4-1-2 التصنيف العلمي للنبات Classification of plants

Kingdom: Plantae

Division : Magnoliophyta

Class: Liliopsida

Order: cyperales (poales)

Family: Cyperaceae (sedge family)

Genus: *Cyperus*

Species: *esculentus*

(Halvorson, 2003)

## 5-1-2 مكونات نبات حب العزيز

لقد أظهرت الأبحاث التي أجريت للتعرف على التركيب الكيميائي لنبات حب العزيز إلى أن المحتوى الرطوبي لهذه الدرنات بلغ (8.50%). وجد أن الكربوهيدرات هي المكون الأول في هذه الدرنات (45.73%) يليها محتوى الزيت (30.01%). وعلاوة على ذلك؛ بلغت نسبة البروتين والرماد والألياف الخام لدرنات حب العزيز (5.08%) و (2.23%) و (14.80%) على التوالي. أما محتوى النشا في درنات حب العزيز فكان (293.50 جم / كجم) متبوعاً بمحتوى السكر (99.35 جم / كجم) ومحتوى السكر المختزل (27.61 جم / كجم) (Arafat and Said, 2019؛ Roselló-Soto *et al.*, 2019). كما كانت الكمية العالية من المعادن في درنات حب العزيز هي البوتاسيوم والفوسفور والكالسيوم والمغنيسيوم والصوديوم والتي كانت 267.18 مجم / 100 جرام و 158.86 مجم / 100 جرام و 118.14 مجم / 100 جرام و 43.36 مجم / 100 جرام و 17.02 مجم / 100 جرام على التوالي (Suleiman *et al.*, 2018). وأشار كل من Toran and Farre-Rovira (2003) Algeria إلى أن نسب المواد المهمة التي تتألف منها درنة نبات حب العزيز هي كما موضحة بالجدول (2-1)

جدول (2-1) نسب مكونات درنة نبات حب العزيز

| Ratio % | Name of compounds |   |
|---------|-------------------|---|
| 20.8    | Moisture          | 1 |
| 19.6    | Lipid             | 2 |
| 7.1     | Fiber             | 3 |
| 4       | Protein           | 4 |
| 1.4     | Ash               | 5 |
| 12.4    | Total sugar       | 6 |
| 34.7    | Carbohydrate      | 7 |

اما ( Linssen *et al.*(1988) فقد بينوا بالجدول التالي نسب الاحماض الهنذية في زيت نبات حب العزيز :

جدول (2-2) نسب الاحماض الدهنية في درنة نبات حب العزيز

| Ratio % | Fatty acids   |   |
|---------|---------------|---|
| 13.4    | SFA           | 1 |
| 55.7    | MUFA          | 2 |
| 7.1     | DUFA          | 3 |
| 6.8     | Total n-6     | 4 |
| 0.3     | Total n-3     | 5 |
| 16.8    | Ratio n-6/n-3 | 6 |

## 6-1-2 الاستخدامات الطبية للنبات :

إن حب العزيز شائع الاستخدام في كثير من البلدان فهو غني بالعديد من المكونات (نشأ ،دهون ،سكريات بروتين) إضافة للمعادن الضرورية للاستخدام اليومي (الفسفور والبوتاسيوم) إضافة للزيوت حيث تحتوي على 18% من الدهون المشبعة مثل (حامض البالمتيك وحامض الستريك) و 82% من الدهون غير المشبعة (حامض اللانوليك وحامض الاولييك) (chowdhury *et al.* , 2005 ; Mohdaly, 2019.) كما لاحظ makarevicenc وجماعته (2013) ان محتوى الزيوت من الدرنه يقدر بنسبة(13-36)% . ان هذه النسبة العالية من الزيوت لها تاثيرات ايجابية على الصحة بصورة عامة (salim and Fukushimg ,2003) (Lemaure *et al.* , 2007) .; وأشار yokoyama and Origasa,2003 ان تناول الدهون المشبعة الموجودة في درنة نبات حب العزيز له تأثيرا ايجابية جمة على الفعاليات الحيوية للجسم ومنها خفض ضغط الدم .

وبين Liu وجماعته (1989)قابلية هذا النبات على زيادة افراز الصفراء وتثبيط التقلصات في القناة الهضمية .وكذلك له دور كبير في حماية الكبد من التسمم بكافة انواعه (Johnson and Mullinix ,2003;Nwawuba and Okechukwu ,2018).

إن المحتوى الزيتي لهذا النبات يمنع الذبحة الصدرية وتجلط الدم وكما يزيد من كفاءة الدورة الدموية ويزيد من كفاءة الخلايا المكونة للدم (Airadion and Ogbuagu ,2020) (Bamishaiy *et al* ,2010 . ان لهذا النبات دوراً مهماً في تقليل حدة مرض تصلب الشرايين أو قد يمنع حدوثه وهذا ما أكده كل من Labib وجماعته (2006) و Zhon وجماعته(2000) من خلال تجاربهم على الفئران المصابة تجريبيا بتصلب الشرايين إذ لاحظوا بعد تجريعها بمسحوق الدرنات إلى ازالة التصلبات في شرايين الفئران فضلا عن قلة حدة الاصابة .

إن المستخلص الكحولي لهذا النبات يقلل التشنجات -Ngo , 1984 , mahaillet (2001) , Bum *et al.* وأيضا بسبب محتواه العالي من فيتامين C&E(tocopherols and tocotrienol) فيعد كمكمل غذائي للاطفال خصوصا ولكبار السن والرياضيين عموما وهذا ما بينه كل من (Martines,2003 ;Belewu and Belewu ,2007; Maduka and Ire,2018; Yebaoh *et al.* ,2011) . وايضا يعد كمعجل للولادة حيث استخدم قديما عند القبائل الامزونية مثل قبيلة shibipo canibo و لمنع الحمل(Plowman *et al.* ,1990) . كما له دور كبير في علاج قرحة الفم (Mokady and Dolev ,2006)

وأشار كل من (2014) Gambo and Dau و (2017), Achoribo and Ong ان لهذا النبات تأثيراً في علاج القناة البولية ومنع سرطان القولون، وأيضا لمنع او تقليل نقل الكوليسترول السيء (LDL- cholesterol) وزيادة نقل الكوليسترول الجيد (HDL- cholestrol) من الشرايين للكبد لتمثيله (Mohamed , 2016) وايضا له دور كبير في منع السرطانات لاحتواءه على محتوى دهني عالي (Samuel et al. , 2012).

إن خاصية نبات حب العزيز كمضاد اكسدة له دور مهم في القضاء على أنواع عديدة من الحشرات وخاصة *Gallosobruchus masculatus* فعند استخدام مستخلص درنات نبات حب العزيز يعمل على تثبيط عمل الانزيم Glutathion s-transferase المهم Roselló- (Soto et al., 2019) في حياة الحشرة وهذا ما بينه kolawole وجماعته (2009) وايضا

تم استخدامه في التجارب الطبية الحديثة ، إذ أشار كل من Monago and Uwakwe (2009) و Joanne وجماعته (2009) بان استخدام المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز يكون له تأثير ايجابي في علاج حالات الملاريا و للوقاية من الإصابة بهذا المرض وذلك بعد ان لاحظوا ان الخلاصة الكحولية لدرنات النبات تحتوي على نوعين من التربينات المتعددة sesquiterpens هما *Corymbolone* و *Muatakone* اللذان لهما تأثيراً مميزاً ضد طفيلي الملاريا *Plasmodium* ، اذ يعمل مركب *Muatakone* بفعالية عالية أكثر بمقدار عشرة مرات من مركب *Corymbolone* ضد السلالات الحساسة من الجنس *Plasmodium falciparum* .

أما أهميته الاقتصادية فكانت من استعماله لزيادة وزن الحيوانات الداجنة كالطيور عند اعطائه كجزء من العليقة وبالتالي زيادة اوزانها بزيادة المحتوى الدهني في لحومها بسبب المحتوى الدهني العالي في الدرنات (mathiesen and stoller, 2006).

ان هذا النبات كان يستعمل في بعض الشعوب للاكل كفاكهة او يؤكل بعد طبخه وكذلك يستعمل كمشروب بعد تخفيفه مضافا له الماء والسكر ويستعمل مسحوق الدرنه في صنع البسكويت والاييس كريم ويمكن أن يمزج مع السلطة (sanhec-zapata, et al. ,2012) (Achoribo and Ong, 2017).

في نيجيريا الشمالية يعرف ب *aya* ويؤكل طازج واحيانا يجفف ومن ثم يستخدم كمشروب بعد مزجه مع التمر ويدعى *kunun aya* (sanhec-zapata,E et al. ,2012).

إن شراب الهورشتا horchata de chufa شائع الاستخدام في اسبانيا و في كثير من الدول ما هو الا عبارة عن عصارة نبات حب العزيز ويسمى ايضا حليب حب العزيز Tiger milk وقد يغني عن شرب الحليب (Ejoh and Djomdy,2006;Oladele and Aina ,2007;Otunola et al.,2009)

ولا يخفى ذكر العلماء والاطباء القدامى لمنافعه فقد ذكره داوود الانطاكي بأنه مسمن فعال وينشط الكلى ويقلل حرقه البول ويعالج السعال إذ يستعمل بمقدار كف اليد لمدة 12 يوما او تنقع الدرنات لليلة واحدة ويشرب ماء النقع مع اضافة القليل من السكر هذا ما اشر اليه( حمود، 2009) و(خليفة، 2010)، وذكره ابن سينا إذ قال انه طيب الطعم ويزيد في الخصوبة.

واشار كل من عقيل( 2006) و Mohdaly (2019) الى ان هذا النبات يعالج العديد من الامراض الجلدية ويزيد في كفاءة النطف (المرشدي ، 2012 و عبدالكريم ،2018) وهو ايضا مدرر للبول والطمث وهو شبيه بزيت الزيتون في العديد من الصفات (Barninas et al. ,2005). , cortes et al. , 2001. . ولقد تم استخدامه كمنشط جنسي ومحسن للكفاءة الجنسية ومنشط للجهاز التناسلي (Ogbuagu and Airaodion ,2020 ; Izunwanne et al. , 2020)

## 2-2 الجهاز البولي في الانسان Urinary system

ان الجهاز البولي يتكون من الكليتين والحالب والمثانة فضلا عن الإحليل، تقع الكلى على جانبي الجسم في منطقة خلف الصفاق وتتكون الكلية من طبقتين اساسيتين هما: القشرة cortex والتي هي الطبقة الخارجية التي تحتوي على أجزاء النفرون nephron الكبيبات، والنبيبات القريبة، والأجزاء القشرية لعرووات هنلي، والنبيبات البعيدة، وقنوات التجميع القشرية (Lynelle and Carima , 2011)، واللب medulla الذي هو الطبقة الداخلية التي تشمل الأهرامات الكلوية وكل أجزاء اللب لعرووات هنلي وأجزاء اللب من قنوات الجمع، وتوجد في الأهرامات الكلوية، ويتكون الكأس الصغير من خلال دمج العديد من الأهرامات، والكأس الكبير مكون من اندماج عدة كؤوس صغيرة والكؤوس الكبيرة ملتحمة وتدخل الحوض الكلوي (شكل قمع) الذي يجمع البول ويوجهه إلى الحالب (Clapp, 2009; Lynelle, and Carima, 2011)، أو النفرون هو الوحدة الوظيفية والتركيبية للكلية، وهو يتكون من الكبيبة، ومحفظة بومان، والنبيب الملتوي الداني proximal tubule، وعروة هنلي henle loop، والنبيب



(Martin and conduct collection الجامعة البعيد distal tubule، والقنوات الجامعة Bartholomew 2010 ; Lynelle and Carima ,2011).

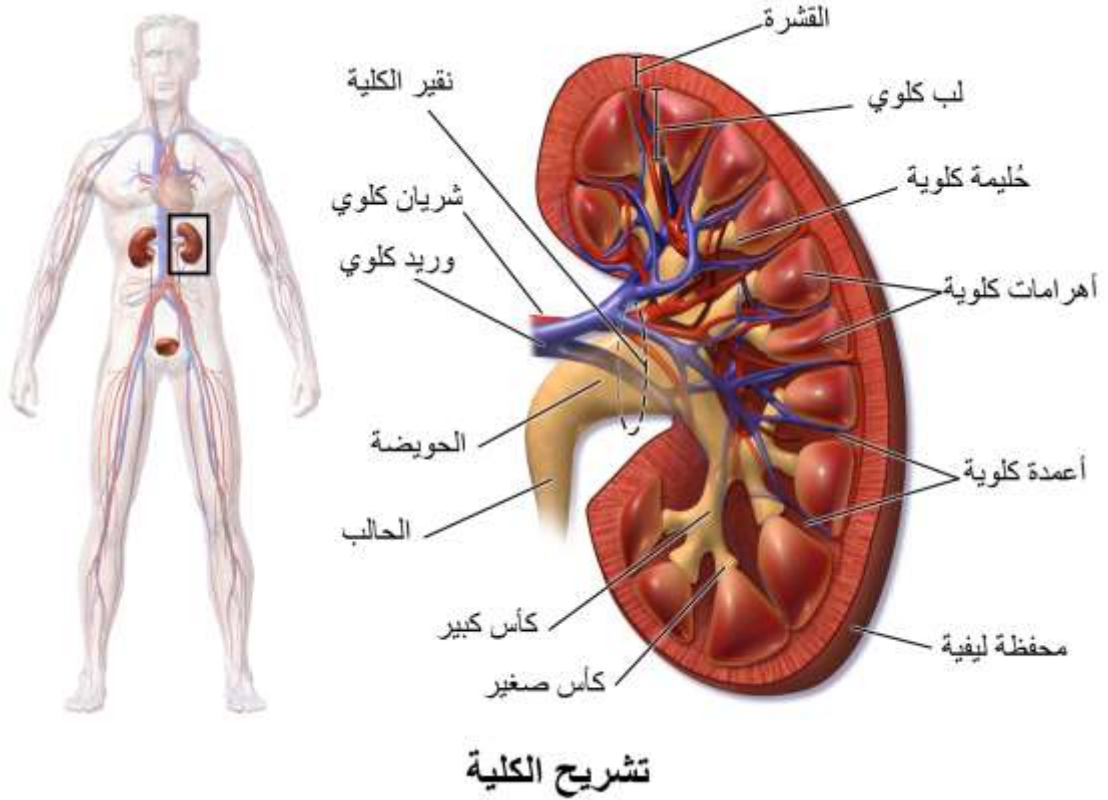
ان النفرون يقسم بحسب موقعه داخل كتلة الكلى إلى نوعين: النفرون القشري (نفرون العروة القصيرة) له الكبيبات الموجودة في القشرة الخارجية، والنفرون جانب اللب juxtamedullary (نفرون العروة الطويلة) ضمن عمق القشرة ، بالقرب من اللب (Jennette *et al.*, 2007)، وتشكل النفرونات القشرية 85% من النفرونات ووظيفتها إخراجية وتنظيمية، بينما تشكل 15% الباقية نفرونات جانب اللب juxtamedullary ووظيفتها هي تركيز وتخفيف البول (Lynelle and carima ,2011).

## 1-2-2-2 الفعاليات الحيوية للجهاز البولي

لقد بين كل من Sahay وجماعته (2012) ، Niemczyk وجماعته (2012) و Eaton and Pooler (2009) اهم وظائف الجاز البولي وهي كالاتي:

1. المحافظة على نسبة إلكتروليات الدم بشكل متوازن مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم والكلوريد وبيكربونات والفوسفات.
2. تنظيم أزموزية البلازما؛ بسبب سيطرتها المباشرة على كمية الماء والأيونات التي تطرح أي تأثيرها على حجم الدم الكلي والتي لها تأثير على ضغط الدم.
3. تنظيم الاس الهيدروجيني PH مع الرنتين.
4. ترشيح الدم من المنتجات الأيضية والمواد الغريبة مثل الفضلات النيتروجينية.
5. إفراز الهرمونات مثل الرينين الذي يعمل كمحفز للألدوستيرون من القشرة في الغدة الكظرية، هذا الهرمون يعزز إعادة امتصاص الصوديوم في الكلى.
6. إفراز هرمون الإرتروبويتين المسؤول عن إنتاج كريات الدم الحمر في نخاع العظم وفيتامين

د .



صورة(2- 4) مقطع طولي في نسيج الكلية الطبيعية (Wikimedia, 2014)

### 2-3 الفشل الكلوي

إن الفشل الكلوي مصطلح يطلق على فشل الكلية في أداء وظائفها في تصفية الجسم من الفضلات (Medline Plus, 2012) ويتضمن اعراض الفشل الكلوي او قصور الكلى تورم القدمين والشعور بالتعب وفقدان الشهية ( National institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease,2017) وايضا في بعض الحالات المرضية المتقدمة كارتفاع نسبة اليوريا بالدم وارتفاع نسبة البوتاسيوم والفوسفات اضافة لزيادة حجم ردهات القلب(Blakeley, 2010)وهناك نوعان من الفشل الكلوي وهما الفشل الكلوي الحاد Acute renal failure (ARF) (Medline Plus, 2012) والذي على الرغم من كون تأثيراته حادة على الجسم بصورة عامة والكلية بصورة خاصة إلا أنه يمكن علاجه والعودة بالكلية لوظيفتها

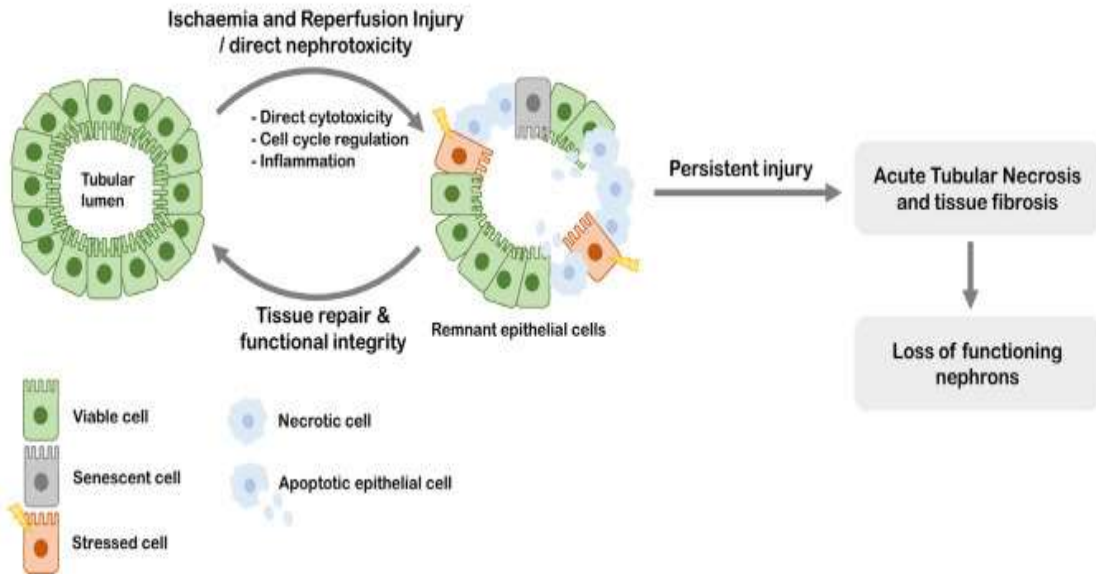
الطبيعية، والنوع الاخر هو الفشل الكلوي المزمن (CRF) والذي تكون اعراضه اقل حدة من النوع الاول ولكن الضرر الحاصل في الكلية لا يمكن اصلاحه ( Johns ,2017).

### 2-3-2 الفشل الكلوي الحاد

ان سبب تسمية الفشل الكلوي بهذا الاسم وذلك لأنه يؤدي الى فقدان السريع لوظائف الكلية (Hawkins , 2011) ويتميز بقلة البول إذ ينخفض الى 400 مل يوميا عند البالغين وعند الاطفال 0.5 مل /كغم/ساعة (Medical Encyclopedia .2012) فضلاً الى فقدان الوزن وهناك عدة اسباب تؤدي الى حدوث الفشل الكلوي الحاد منها الكلية نفسها وقد تحتاج الى غسيل كلية باستمرار لتفادي الخلل في عمل الكلية .

### 2-3-2 الفشل الكلوي المزمن

ان هذا النوع من الفشل الكلوي ينتج عن تراكمات لعدة مواد وادوية ونظام غذائي غير صحي او الاصابة بامراض مزمنة كالسكري وارتفاع ضغط الدم مع ذلك فمن الصعب التمييز بين النوعين الحاد والمزمن فالاعراض متشابهة ولكن بالمتابعة مع الطبيب لمختص يمكن تشخيص نوع الفشل الكلوي (Yu, 2003).



صورة (2-5) الية حدوث الفشل الكلوي المزمن (Adam Thomas,2017)

## 2-3-3 أعراض الفشل الكلوي

هنالك عدة اعراض للفشل الكلوي واهمها :

- 1- التقيؤ او الاسهال
- 2- فقدان الوزن
- 3- التبول لدموي (خروج الدم مع الادرار)
- 4- البيلة البروتينية
- 5- التبول الليلي
- 6- تراكم الفوسفات في لدم وعدم ترشيحها للخارج يؤدي الى تلف العظام وصعوبة التحام العظام المكسورة وتشنج العضلات
- 7- زيادة مستوى البوتاسيوم بالدم يؤدي الى شلل العضلات وعدم انتظام ضربات القلب
- 8- تورم بالساقين والقدمين والوجه واليدين
- 9- فقر الدم نتيجة نقصان افراز هرمون الايرثروبويتين erythropoietin الذي يفرز من الكلية ومسؤول عن تحفيز عملية صنع كريات الدم الحمر فيسبب فقر الدم. (Hawkins, 2011).

## 2-3-4 اسباب الفشل الكلوي

ان الاصابة الحادة للكلية تحدث عند الانقطاع المفاجيء للدم عن انسجة الكلية او اجهاد الكلية وتكدسها بالسموم كالتعرض للحوادث والاصابات ومضاعفات العمليات الجراحية إذ يقل امداد الكلية بالدم عن المستوى الطبيعي الذي تحتاجه وايضا من اهم اسباب الفشل الكلوي الحاد هو تناول جرعات زائدة من الادوية مثل البراسيتامول والايبو بروفين (Perneger et al., 1994) وكذلك الجينتاميسين (Branislava et al., 2019). وقد لاحظ Koeda وجماعته (1988) ان تجريب بعض الادوية كالادنيين يؤدي الى الاصابة الكلوية بسبب ترسب 2,8dihydroxyadenine والذي بدوره تنتج عنه بلورات نيبية تترسب بالكلية، او التعرض للمركبات الكيميائية الخطرة بكميات كبيرة (كلوريد الكاديوم او بروميد البوتاسيوم) (الموسوي، (2019)، Airadion et al., 2018; Badreldin et al., 2020). وكذلك الاستخدام المفرط من مبيدات الحشرات يؤدي الى استحداث الفشل الكلوي

كما بينه Airaodion AI وجماعته (2020) ،اضافة الى تأثير التراكمي للمعطرات الجوية.(Airaodion *et al.* ,2020).

تعد متلازمة الهرس احد الاسباب العرضية للاصابة بالفشل الكلوي ( NKUDI, 2012)عندما يحدث نقص فجائي بالتروية الدموية لانسجة الكلية. ان الاصابة بالامراض المزمنة كداء السكري او ارتفاع ضغط الدم يؤديان بالنهاية الى الاصابة بالفشل الكلوي المزمن وايضا مرض الكلى متعددة التكييسات يعد سبب اخر للفشل الكلوي المزمن .

ان الاستعداد الوراثي له دور مهم فان الجين المقترح صميم البروتين الشحمي APOL1 يشكل خطرا كبيرا على الافراد ذات الاصول الافريقية وغير المصابين بالسكري فيحدث لديهم اعتلال الكلية نتيجة الاصابة بفيروس الايدز HIV ( ; 2010, Tzur *et al.* ) ، اما الاعتلال الخاص بالكلية نفسها بعد اصابتها وعدم قدرتها على تنقية الدم من الفضلات او حدوث ضمور او خراج الكلى او هبوط الكلية عن موضعها(علي ودياب، 2012).

### 2-3-5 مراحل الفشل الكلوي Stages of renal failure

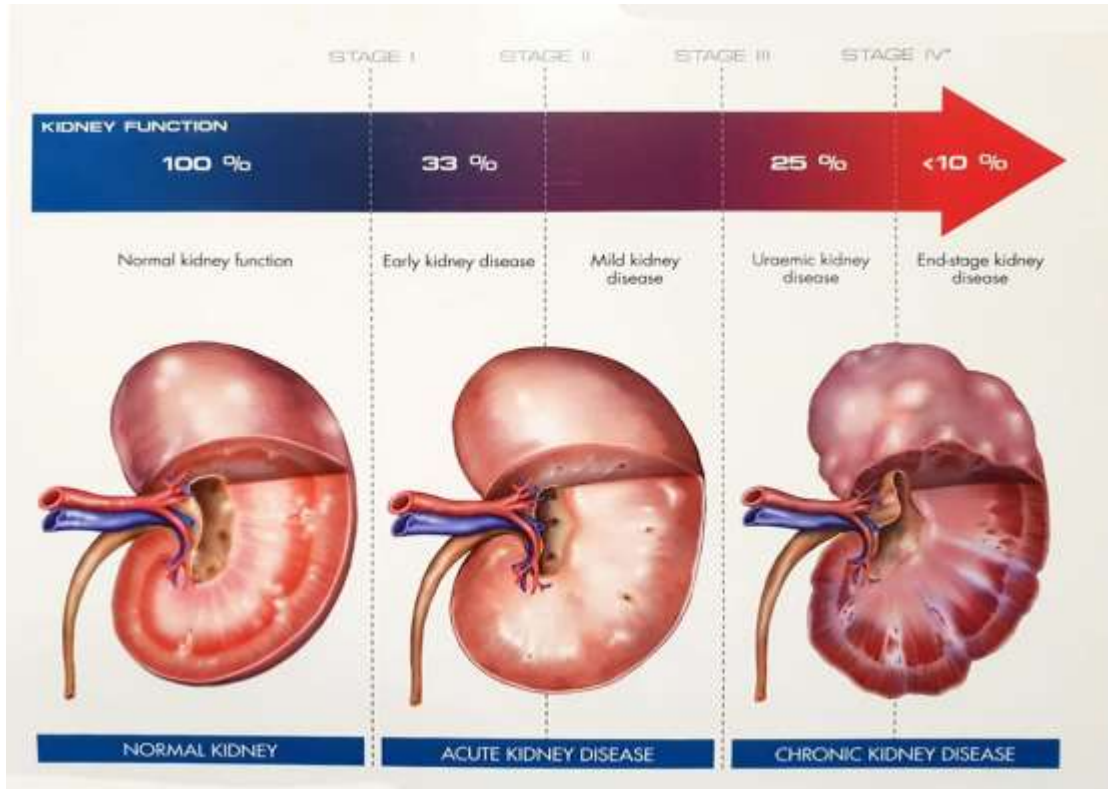
يمر الفشل الكلوي بخمسة مراحل، والتي ترتبط باستعمال مصطلح معدل ترشيح الكبيبة GFR للمريض:

المرحلة الاولى: هو انخفاض طفيف في وظيفة الكلى، مع علامات مميزة قليلة.

اما المرحلتان الثانية والثالثة زيادة في مستويات الرعاية من المشرف الطبي لتقليل ومعالجة اختلال وظائفهما الكلوية، اما المرحلتان الرابعة والخامسة فيحتاج المريض دائماً إلى التخطيط للعلاج الفعال للبقاء على قيد الحياة. اذ تمثل المرحلة الاخيرة المرحلة الخامسة CRF بكونها مرض شديد وتحتاج إلى عدة أنواع من العلاج ببدائل الكلى (غسيل الكلى) أو زرع الكلى كلما كان ذلك ممكناً (Rule and Larson,2008) ، الجدول (2-2) خمس مراحل من CRD تقدمية كما وصفت من قبل (Baumgarten and Gehr, 2011) .

جدول (2-3): تصنيف مراحل الفشل الكلوي المزمن (CRF)

| Stage | Renal Damage              | GFR (ml / min/ 1.73m <sup>2</sup> ) |
|-------|---------------------------|-------------------------------------|
| 1     | Normal or highly GFR      | (≥ 90)                              |
| 2     | Mild decreased in GFR     | (60-89)                             |
| 3     | Moderate decreased in GFR | (30-59)                             |
| 4     | Severe decreased in GFR   | (15-29)                             |
| 5     | Renal failure             | < 15 (treatment by dialysis)        |



صورة (2-6) الفرق بين الكلية الطبيعية وكلية المصاب بالفشل الكلوي، Wikimedia,

(2014)

لقد بين كل من Rose and Rennke (1994) ان الفشل الكلوي الحاد على عكس الفشل الكلوي المزمن إذ أنه يتطور بسرعة لعدة أيام أو أسابيع نتيجة الخلل الذي يتكون بسبب انقطاع التجهيز المباشر للدم لأنسجة الكلية.

إن المرحلة النهائية الفشل الكلوي تتمثل بحدوث تلف تدريجي لا رجعه فيه في عمل الكلية وتسمى (End-Stage Kidney Disease (ESKD إذ إن المؤشر النسيجي يكون أقل من 10% لعمل النفرون فضلا عن غزاره البول وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي GFR (Michael and Gabriel, 2004) ، وتزداد الاعراض حده وتكرارا في هذه الفترة اذ يحدث للمريض اجهاد شديد كما اوضح كل من (Clarkson and Robinson (2010) .

ان اهم العلاجات خلال هذه الفترة هو العلاج ببدائل الكليه RRT(Renal Replacement Therapy) وتتضمن:

- 1- غسيل الكلى (HD(Hemodialysis)
- 2- الغسيل البروتيني (PD(Peritoneal dialysis)
- 3- زرع الكلى ويعتبر زرع الكلى اخر احتمال يلجا له بسبب خطورته وعدم توفر الكليه المناسبه للمريض فلذلك ان غسيل الكلى بنوعيه (HD ,PD) هو الاكثر استخداما (USRDS ,2002)

## 4-2 اهم دلالات وظيفة الكلية Markers of kidney functions

تعد اليوريا اول مؤشر يستخدم لتقدير وظيفه الكلية و هي الشكل الرئيسي الفضلات النيتروجينية كما انها تعد اهم نواتج الايض لحظه التي تطرح البروتينات والاحماض الامينية في الادرار يوميا. وقد بين ريتشارد برايت عام 1827 تزامن تراكم اليوريا في الدم ما قلنتها في الادرار للمرضى المصابين بأمراض الكلى لذلك إصطلح نايتروجين اليوريا في الدم Blood Urea Nitrogen(BUN) وادخله في الطب السريري كنوع من الاختبارات لتشخيص كفاءه الكلية ، وعلى الرغم من كونه مؤشرا جيدا لكفاءه الكلى لكنه في بعض الاحيان يرتفع بدون التغير في قيمة معدل الترشيح الكبيبي GFR لذلك يعد suboptimal وقد تكون الزيادة تزامنا مع زياده البروتينات المتناوله او زياده الايض وكذلك استعمال الستيرويدات القشرية لذلك فان قيمة نيتروجين يوريا الدم يجب ان يترافق معها فحص سريري ولذلك يتم احيانا الاستعاضه عنها بكل بقياس الكرياتينين (Ferguson and waikar, 2012) .

### 1-4-2 الكرياتينين Creatinine

ان الكرياتينين ينتج من تحلل منتج الكرياتين (الأحماض الأمينية) في العضلات بطريقة غير أنزيمية إذ يؤدي الكبد دوراً مهماً في تكوين الكرياتينين عن طريق ميثيل حمض

الغانيين الأميني (Amin *et al.*, 2014)، وهو عبارة عن حامض عضوي نتروجيني يحدث عادة في الفقريات ويعد مصدر طاقة للعضلات، ويعد سلفاً للكرياتينين في الجسم، ويستمد الكرياتين من الجلايسين glycine ، والأرجنين L-arginine والميثيونين L-methionine بشكل أولي في الكبد والكلية، ثم يتم نقله في الدم للاستفادة من خلايا العضلات (Sapna *et al.*, 2013).

و ينتشر الكرياتينين عن طريق الماء الكلي للجسم، ويتم التخلص منه من الدم من خلال الكلى بعد طرحه مع البول دون إعادة امتصاصه بواسطة خلايا الأنبوب البعيد (Methven and Shona, 2012)، إذ ان هناك ارتباطاً معنوياً بين مستوى الكرياتينين في البلازما و كتلة العضلات وبدوره يرتبط بشكل غير مباشر بـ GFR، لذا فإن أي فشل في GFR سيؤدي إلى زيادة مستوى الكرياتينين في البلازما (Perirea *et al.*, 2005, Burtis *et al.*, 2008).

## 2-4-2 الألبومين Albumin

يعد الألبومين من أكثر البروتينات وجوداً في بلازما الدم، فهو يشكل حوالي 50 % من مجموع البروتين، إذ يتألف من نوع واحد من سلسلة متعدد الببتيد ويحتوي على 580 حامض أميني ويمتلك وزناً جزيئياً 66 k Da كيلو دالتون (Quinlan *et al.*, 2005).

ان الخلايا الكبدية تعد الموقع الرئيس لتخليق الألبومين الذي تطلقه مباشرة إلى مجرى الدم دون تخزينه بالكبد، ومن ثم يتوزع بتراكيز مختلفة في سوائل الجسم، فيوجد مثلاً في الصفراء، وسائل النخاع الشوكي، والإفرازات البنكرياسية، والدموع، ومصل الدم كما بينه كل من (Bernardi *et al.*, 2012; Quinlan *et al.*, 2005; Searcy, 1969).

لقد بين Farhan (2013) ان مصل الدم يحتوي على العديد من البروتينات المختلفة من ناحية المنشأ والوظيفة والتي تنتج من قبل الكبد، وإن وظيفتها الأساسية هي الاستجابة للعديد من الحالات مثل الالتهاب Inflammation، ومراقبة توزيع السوائل خارج الخلايا Extracellular Fluid، ومصدر التغذية للأنسجة.

يقوم الألبومين بحمل المواد الغير الذائبة مثل الاحماض الدهنية Fatty Acids، والهرمونات، والعناصر، والأدوية خلال البلازما، له دوراً مهماً في الحفاظ على الضغط الأزموزي والتوازن المائي (Bernardi *et al.*, 2012)، وإن المستوى الطبيعي للألبومين هو



(g/dl 50-35) ولكن هذا المستوى يتأثر بافراز الألبومين، وحجم التوزيع، والتحلل (Bashardoust *et al.*, 2015)، و يشير مصطلح Hypoalbuminemia الى قلة انتاج الألبومين والذي يكون مترافق مع حالات عديدة مثل أمراض الكلى، وسوء التغذية، والصدمات، أما مصطلح Hyperalbuminemia فهو يشير إلى زيادة انتاج الألبومين والذي يكون مترافقاً مع الجفاف الحاد (Acute dehydration) (Al-Lami *et al.*, 2013)، وإن المستويات المختلفة من البروتين الكلي تكون مترافقة مع اختلاف الألبومين؛ وذلك بسبب العديد من الحالات منها زيادة خروج الألبومين أثناء التبول في حالة العجز الكلوي المزمن (Ferguson *et al.*, 2007).

### 3-4-2 عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين Neutrophil Gelatinase Associated Lipocallin (NGAL)

ان عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين، هو بروتين صغير (25kDa) كيلو دالتون ومتعلق بعائلة بروتين lipopolin، والذي ينتج في الخلايا الظهارية والعدلات في معظم الأنسجة، وهو علامة على الإصابة النسيجية للكلية (Cowland *et al.*, 2003)، ويدعى أيضاً NGAL، lipocalin-2 osteopontin (بروتين الفوسفور العظمي)، الموجود في العدلات المنشطة، وينسق مع وظيفته كعامل فطري أو أصيل مضاد للبكتيريا عن طريق التدخل في امتصاص الحديد البكتيري (Zhao *et al.*, 2016)، ويعد كمؤشر حيوي مناسب للتنبؤ (Prabhu *et al.*, 2010 ; Ratnayake *et al.*, 2019) بدء إصابة الكلى (AKI(Acute Kidney injury) *et al.*, 2019) قد يكون لـ NGAL دوراً مهماً في التنبؤ بالفشل الكلوي الحاد، ولكن أيضاً الفشل الكلوي المزمن (Bolignano *et al.*, 2008).

عُرف NGAL لأول من قبل Allen and Venge في عام 1989 كجزء معزول عن الخلايا العدلة البشرية تحديداً من حبيبات ثانوية (Xu *et al.*, 1994; Lim and Tesch., 2012).

أن NGAL يمكن تحديده في بداية طرح أو إخراج البول بعد نقص التروية، في كل من نماذج الفئران والجرذان للفشل الكلوي الحاد (Mishra *et al.*, 2003)، اذ بين Mori وجماعته (2005)، بأنه يتجمع في النسيجات القشرية للكلية البشرية وفي البول والدم بعد الإصابة الكلوية .

وقد وضح كل من Cullen وجماعته (2012) و Feldkamp وجماعته (2011) أن (NGAL) يزداد بشكل كبير في البلازما والبول في المرضى الذين يعانون من AKI، وقد

يحدث ارتفاع إنزيم NGAL خلال المدة 24-48 ساعة قبل ارتفاع Cr في مصل الدم (Rostami and Lessan-Pezeshki, 2010). ، والذي تم تحرره بكميات كبيرة في إصابة كلوية إقفارية في نماذج حيوانية (Mishra *et al.*, 2004)، وقد أثبتت الدراسات أن NGAL هو علامة لها حساسية عالية ونوعية للتنبؤ بالـ ARF (Muratoglu *et al.*, 2016). وفي الآونة الأخيرة تبين ان NGAL مؤشر جيد للإصابة الكلوية الحادة الناجمة عن تعاطي المخدرات (Phillips *et al.*, 2016). ومع ذلك، فقد ثبت أيضاً أن NGAL مرتفع في الحالات المزمنة، مثل CKD (Poniatowski *et al.*, 2009)، وأيضاً في حالة قصور القلب المزمن CHF (Jungbauer *et al.*, 2011)، مما يفترض أنه يعكس تلف مزمن للخلايا النيبية، بغض النظر عن معدل الترشيح الكبيبي (Damman *et al.*, 2011; Maisel *et al.*, 2011)، وقد تعكس مستويات NGAL أيض الحديد أيضاً نظراً؛ لأن مسار NGAL يعمل كبديل لمسار توصيل الحديد بوساطة transferrin-mediated عن طريق توصيل الحديد السائتوبلازمي في الخلايا المستهدفة (Yang *et al.*, 2002).

أن مستويات NGAL المنخفضة لدى مرضى غسيل الكلى يعكس نقصاً في توافر الحديد، وانخفاض مستويات ferritin وارتفاع مستويات hepcidin (Malyszko *et al.*, 2010;) وهكذا، قد تعكس مستويات NGAL التهاب وتلف نيبية أو انخفاض توافر الحديد أو نقص الحديد له دور حاسم أو خطير في الفسيولوجيا المرضية CRF و CHF (Okonko *et al.*, 2011).

#### 4-4-2 معدل الترشيح الكبيبي (GFR)

يقاس معدل الترشيح الكبيبي بإزالة أو ترشيح البول أو البلازما كمؤشر للترشيح المثالي (Stevens *et al.*, 2006)، ويتميز AKI و CRF بالهبوط المفاجئ في GFR والذي يتم تقديره عادة باستعمال الواسمات الخارجية أو الذاتية المنشأ، وهي الطرق التي تستعمل علامات خارجية للوظيفة الكلوية مثل إزالة الأنولين. وهناك قيود مهمة على الأساليب التي تستعمل علامات داخلية المنشأ، مثل الكرياتينين أو اليوريا (Royackers, 2014)، ومن الصعب قياس GFR في الممارسة السريرية، ويقدر معظم الأطباء GFR من تركيز مصل الكرياتينين، ومع ذلك فإن دقة هذا التقدير محدودة؛ لأن تركيز مصل الكرياتينين يتأثر بعوامل أخرى غير ترشيح الكرياتينين (Levey *et al.*, 1999)، ولا يزال مصل الكرياتينين يعاني من عدد من أوجه القصور بما في ذلك تداخل الفحوصات، وتغيير الأيض من الكرياتينين في AKI و CRF،

والتخفيف خلال الحمل الزائد في الحجم، والتحويلات في التخليص من بعض الأدوية (السيميبيدين ، الجزيئات العضوية).

يعد GFR مهماً في الكشف عن أمراض الكلى، ومراقبة تحسنها، واتخاذ قرارات العلاج (Pavkov and Nelson 2014)، إذ تبلغ القيم الطبيعية حوالي 130 مل لكل دقيقة لكل 1.73 متر مربع لدى الشباب و120 مل في الدقيقة لكل 1.73 متر مربع للنساء الشباب (Stevens *et al.*, 2006).

يعد GFR أفضل مؤشر شامل لوظائف الكلى في مجال الصحة (Levey *et al.*, 2009)، وهو مهم للكشف عن CKD وتنظيمه، وتحديد جرعات الدواء، ومخاطر التطابق (Earley *et al.*, 2012)، ولا يمكن قياس GFR بسهولة في الممارسة السريرية، بدلاً من ذلك يتم تقديرها من خلال المعادلات باستعمال مستوى مصل الكرياتينين والعمر والعرق والجنس وحجم الجسم (Levey *et al.*, 2009)، وهذه المعادلات، Cockcroft-Gault وتعديل التمثيل الغذائي لمرض الكلى هي عملية مقارنة مع الطرق التقليدية لقياس GFR، والتي تتطلب جمع البول في الوقت المناسب، إذ تتطلب هذه المعادلات فقط مصل الكرياتينين وعدد قليل من المؤشرات الأخرى المتاحة بسهولة، أي خطأ في القياس في مصل الكرياتينين سوف يترجم إلى أخطاء في eGFR عندما يتم تحويل قيم مصل الكرياتينين إلى المستويات المقدرة من GFR باستخدام معادلة تقدير التمثيل الغذائي لمرض الكلى أو غيرها من المعادلات، وهذا لن يؤدي فقط إلى سوء التصنيف لوظيفة الكلى للأفراد، ولكن في أخطاء تقدير انتشار CKD عند أفراد المجتمع في الدراسات الوبائية (Joffe *et al.*, 2010)، وتؤدي المعادلات التي تعتمد على مستوى مصل الكرياتينين والعمر والجنس وغيرهما من المتغيرات إلى تحقيق نتائج أفضل بكثير في توقع GFR من مستوى مصل الكرياتينين وحده (Coresh *et al.*, 2002)، وقد تكون تقديرات GFR المستندة إلى مصل الكرياتينين غير دقيقة في الأشخاص الأصحاء الذين يتناولون كميات كبيرة أو منخفضة من اللحوم ، وبناء العضلات وفي المرضى الذين يعانون من أمراض معقدة بسبب سوء التغذية (Stevens *et al.*, 2009).

## 2-4-5 اليوريا في الدم

ان اليوريا هي احد المكونات الاساسية اي الاساسية للبول وهي تعد فائض النواتج النهائية لتهديم الاحماض الامينية والبروتينات في الدم وتفرز في البول.(Richet, 1988). اكتشف اليوريا للمرة الاولى بين عامي 1797 و1808 . وتعد من اهم المؤشرات الحيوية على كفاءة الكلتيين في

الحالات الطبيعية والمرضية (Tsai, 2019). وايضا تعد اهم المظاهر السريرية لحالات الفشل الكلوي. اليوريميا Uremia ، وهي حالة سريرية مرتبطة بتدهور وظائف الكلى ، تتميز باختلالات السوائل والكهارل والهرمونات بالإضافة إلى الاضطرابات الأيضية. المعنى الحرفي للتبول في الدم هو "البول في الدم" ، وتتطور الحالة بشكل أكثر شيوعاً في حالة المرض الكلوي المزمن والمرحلة النهائية (الداء الكلوي بمراحله الأخيرة) ، ولكنها قد تحدث أيضاً نتيجة إصابة الكلى الحادة (Tsai, 2019 ; Wang et al ,2018 ;Mair et al. ,2018)

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

ان السبب الرئيسي لمرض الداء الكلوي بمراحله الأخيرة في الولايات المتحدة هو مرض السكري. تشمل الأسباب الإضافية ، المدرجة بترتيب انخفاض الحدوث ، ارتفاع ضغط الدم والتهاب كبيبات الكلى والمرض الخلالي والتهاب المثانة والأورام. (Martins and Magrico, 2018 ;Puentes et al. ,2018) قد تتجم اليوريا أيضاً عن إصابة الكلى الحادة إذا كانت الإصابة تتضمن زيادة مفاجئة في اليوريا أو الكرياتينين .عندما لا تعمل الكلى بشكل صحيح ، يمكن أن يحدث خلل في التوازن الحمضي القاعدي ، وتنظيم السوائل والكهارل ، وإنتاج الهرمونات وإفرازها ، والتخلص من النفايات. إجمالاً ، يمكن أن تؤدي هذه التشوهات إلى اضطرابات التمثيل الغذائي وفي النهاية حالات مثل فقر الدم ، قصور الغدة الدرقية ، ارتفاع ضغط الدم ، حامض الدم ، فرط بوتاسيوم الدم ، وسوء التغذية.(Perna et al. ,2017)

يحدث فقر الدم المرتبط بأمراض الكلى عادة نتيجة لانخفاض إنتاج إرثروبويتين من قبل الكلى المتضررة (Gedney N and Kalautar, 2018). يرتبط هذا بمعدل الترشيح الكبيبي (GFR) أقل من 50 مل / دقيقة (ما لم يكن المريض مصاباً بداء السكري ، فقد يعاني من فقر الدم عند معدل الترشيح الكبيبي أقل من 60 مل / دقيقة) أو عندما يكون الكرياتينين في الدم أكبر من 2 مجم / مل (Bentata. et al. ,2018 ; Raghavan,2018). تميل تبول الدم المصحوب بأعراض إلى الحدوث بمجرد انخفاض تصفية الكرياتينين إلى أقل من 10 مل / دقيقة ما لم يتطور الفشل الكلوي بشكل حاد ، وفي هذه الحالة ، قد يصاب بعض المرضى بأعراض عادة ما

يشكو المرضى الذين يعانون من التبول في الدم من الغثيان والقيء والتعب وفقدان الشهية وفقدان الوزن وتشنجات العضلات والحكة أو تغيرات في الحالة العقلية. يمكن تفسير العرض السريري لبوليون الدم من خلال الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالحالة (Kingma et al., 2017). يعتبر التعب الناتج عن فقر الدم أحد المكونات الرئيسية لمتلازمة اليوريمي. قد يبلغ المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من مرض السكري عن تحسن في التحكم في نسبة السكر في الدم ولكنهم أكثر عرضة للإصابة بنوبات سكر الدم مع تدهور وظائف الكلى. قد يتطور ارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين وتضييق الصمامات والقصور وفشل القلب المزمن والذبحة الصدرية نتيجة لتراكم السموم بالببول و الوصول للمراحل الأخيرة من الفشل الكلوي وايضاً قد يحدث نزيف الجهاز الهضمي (Massy and Liabeuf, 2017).

#### 6-4-2 حامض اليوريك Uric acid

حامض اليوريك هو المنتج النهائي لانشاط البيورين المحفز بواسطة أوكسيديز الزانثين (XO). في عملية استقلاب البيورين ، يتم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ، بما في ذلك الأوكسيد الفائق ، بالتزامن مع إنتاج حمض اليوريك. أنيون الفائق المتولد بشكل مفرط (O<sub>2</sub> O) المصاحب لزيادة إنتاج حمض اليوريك يتفاعل مباشرة مع أكسيد النيتريك (NO) ، مما يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي لأكسيد النيتروجين (Maruhashi, et al. 2018)

في الوقت الحاضر تعد الزيادة المفرطة عامل خطر لأمراض القلب والأوعية الدموية. ربطت الدراسة التجريبية ارتفاع مستويات حمض اليوريك في الدم (SUA) مع ضعف بطانة الأوعية الدموية (ED) ، والالتهاب ، وحالة التجلط. الغرض من هذه المراجعة هو تلخيص الدليل الحالي الذي يؤكد الدور المحتمل لحمض البوليك كمؤشر حيوي لحالة تخثر الدم (Lin, et al. 2019) لقد ربطت عدد كبير من التجارب السريرية مستويات SUA بكل من الحالات الحادة والمتكررة من الجلطات الدموية الوريدية (VTE) ، بغض النظر عن عوامل الخطر المربكة الأخرى. (Saito , et al. 2020)

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

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

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

يتدخل الالتهاب في نظام التخثر ، عن طريق تعزيز التخثر وتقليل نشاط آليات منع تخثر الدم ، وقمع انحلال الفايبرين. و الحالات الالتهابية هي عوامل خطر كبيرة لكل من تطور تصلب الشرايين وتشكيل الجلطة في الجهاز الوريدي (Li *et al.*, 2018 ; Chiu, *et al.*, 2016).

#### 7-4-2 انزيم الكتلينز Catalase enzyme

يعد انزيم الكتلينز من اهم الإنزيمات الصناعية الأكثر انتشارًا مع أعلى معدل دوران وعدد كبير التطبيقات الصناعية والتشخيصية والعلاجية (Sooch *et al.*, 2014). ان انزيم الكتلينز يحتوي على دم ينتمي إلى فئة أوكسيدوروكتازات. ان الكتلينز من بين أول الإنزيمات التي تم تمييزها في الكيمياء الحيوية (Loew، 1900). ان الكتلينز يتكون اثناء انشطار بيروكسيد الهيدروجين (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) للأوكسجين والماء ويشكل مكونًا مهمًا آلية دفاع الخلية ضد الإجهاد التأكسدي (Foyer and Noctor، 2000). يوجد في مجموعة واسعة من النباتات والحيوانات والكائنات الحية الدقيقة. بجانب قدرته على تحفيز تحلل بيروكسيد الهيدروجين (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ، فأنها تسبب العديد من أنواع تفاعلات الأوكسدة والاختزال الأخرى. ومع ذلك ، فإن الآليات الدقيقة لأنشطة أوكسيديز وبيروكسيداز لم يتم تحديدها تجريبيًا. في حين الدراسات الميكانيكية جارية ، مزيد من استكشاف واستغلال الكتلينز في العدي من الاليات (Wolf *et al.* 2010) ؛ (Williams *et al.*, 2012). ان هذا الانزيم يعتبر مضاد للاكسدة ويزداد تركيزه عند حدوث الالتهابات والاصابة بالأمراض المزمنة (Aimo, *et al.* 2020).

#### 8-4-2 الكلوتاثيون

يعد الجلوتاثيون ، أحد أكثر أنواع مجموعة الثيول غير البروتينية وفرة في الملي مولار من التركيزات في أنسجة الثدييات ، تشارك في عدد كبير من الوظائف الناشئة من مكافحة الإجهاد

التأكسدي إلى وظيفة المناعة والتليف . (Hill *et al.*, 2016 ; Lv and Zhang, 2019 . (Becker and Hewitson, 2013). GSH موجود في أشكال مختصرة وثنائية الكبريتيد المؤكسدة (GSSG) (Diwan, L. *et al.*, 2018). في ظل الظروف الفسيولوجية ، فإن GSH المنخفض هو الشكل الرئيسي ويمثل < 98% من إجمالي GSH (T.Yyokozawa *et al.*, 2004).

حوالي 80-85% من GSH الخلوي موجود في العصارة الخلوية ، و 10-15% مرتبط بالميتوكوندريا ، مع جزء صغير موجود في الشبكة الإندوبلازمية (ER) والنواة (Ali *et al.*, 2020; Makhloufi *et al.*, 2014). على الأغلب من هذه المقصورات ، يوجد GSH عادةً في حالة منخفضة للغاية ، ولكن في ER ، يتأكسد جزء كبير ، بينما في السيتوبلازم عادة ما يكون الشكل المؤكسد في وضع التشغيل ترتيب حوالي 1% من الإجمالي أو أقل (Yang *et al.*, 2017; Ali *et al.*, 2020).

ومن المحتمل أن تكون الحاجة إلى كميات كبيرة من GSH بسبب دورها في عمليات متعددة ، بما في ذلك حماية البروتينات أثناء الإجهاد التأكسدي من خلال الانعكاس الجلوتاثيونيل للثيول النشط. يحافظ GSH أيضًا على الشكل المختزل للأنزيمات المتعددة المضادة للأكسدة من خلال عملية دورة الأكسدة والاختزال ، والتي تتضمن تقليلاً متكررًا - تفاعلات الأكسدة (SH) إلى (SS) في بقايا السيستين النشطة في الموقع الدور الرئيسي لهذا النظام المضاد للأكسدة هو القضاء على البيروكسيدات الضارة ، مثل بيروكسيد الهيدروجين والأكاسيد الفوقية العضوية ، عن طريق اختزالها بواسطة بيروكسيداز (GPx) (GSH) ، مع عمل GSH كعامل مساعد. يتم إنتاج الشكل المؤكسد (GSSG) في الغالب عن طريق تحفيز GPx (GSH peroxidase) (Nemmar *et al.*, 2016).

ويمكن إعادة تدوير GSSG مرة أخرى إلى GSH بواسطة نيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات (NADPH) - اختزال GSH المعتمد (GR) أو الجلوتاريكوكسين (GRX) بحيث يتم تقليل تجمع GSH بشكل ملحوظ مع وجود مستويات منخفضة من GSSG (Lutz *et al.*, 2014). *al.* وبالتالي ، يعتبر قياس نسبة GSSG إلى GSH أحد أفضل مؤشرات الأكسدة الخلوية (Mathew *et al.*, 2017).

## 9-4-2 كلوتاثيون بيروكسيداز Glutathione Peroxidase

الجلوتاثيون بيروكسيداز هو الاسم العام لعائلة إنزيم مع نشاط البيروكسيداز الذي يتمثل دوره البيولوجي الرئيسي في حماية الكائن الحي من الضرر التأكسدي. تتمثل الوظيفة الكيميائية الحيوية للجلوتاثيون بيروكسيداز في تقليل هيدروبيروكسيدات الدهون إلى الكحولات المقابلة لها وتقليل بيروكسيد الهيدروجين الحر إلى الماء. (Epp, 1983)

يتم ترميز العديد من الانزيمات بواسطة جينات مختلفة ، والتي تختلف في الموقع الخلوي وخصوصية الركيزة. الجلوتاثيون بيروكسيداز 1 (GPx1) هو الإصدار الأكثر وفرة ، الموجود في السيتوبلازم لجميع أنسجة الثدييات تقريباً ، والذي يفضل بيروكسيد الهيدروجين. يحتوي الجلوتاثيون بيروكسيداز 4 (GPx4) على تفضيل كبير لهيدروبيروكسيدات الدهون ؛ يتم التعبير عنه في كل خلية من خلايا الثدييات تقريباً ، وإن كان بمستويات أقل بكثير. الجلوتاثيون بيروكسيداز 2 هو إنزيم معوي وخارج الخلية ، بينما الجلوتاثيون بيروكسيداز 3 خارج الخلية ، وخاصة في البلازما. (Muthukumar and Nachiapa, 2011)

ثبت أن Mammalian GPx1 و GPx2 و GPx3 و GPx4 عبارة عن إنزيمات تحتوي على السيلينيوم ، في حين أن GPx6 عبارة عن بروتين سيلين في البشر مع تماثلات تحتوي على السيلينيوم في القوارض. GPx1 و GPx2 و GPx3 عبارة عن بروتينات متجانسة الشكل ، في حين أن GPx4 له بنية أحادية. نظرًا لأن سلامة الأغشية الخلوية وتحت الخلوية تعتمد بشكل كبير على الجلوتاثيون بيروكسيداز ، فإن نظام الحماية المضاد للأكسدة نفسه يعتمد بشكل كبير على وجود السيلينيوم (Muthukumar K et al., 2011) .

تم إثبات أن المستويات المنخفضة من الجلوتاثيون بيروكسيداز كما تم قياسها في المصل قد تكون عاملاً مساهماً في الإصابة بالبهاق (Razygaey et al., 2018). لوحظ أيضاً انخفاض مستويات الجلوتاثيون بيروكسيداز في البلازما في المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 2 الذين يعانون من بيلة الألبومين الكبيرة ، وكان هذا مرتبطاً بمرحلة اعتلال الكلية السكري (Zedan et al., 2015).. اما Yang S. وجماعته (2014) فقد أكدوا انه تم العثور على نشاط الجلوتاثيون بيروكسيداز في المرضى المصابين بتصلب الشرايين. اقترحت إحدى الدراسات أن الجلوتاثيون بيروكسيداز يلعب دوراً في تطور مرض الاضطرابات الهضمية. (Socha K. et al., 2014)



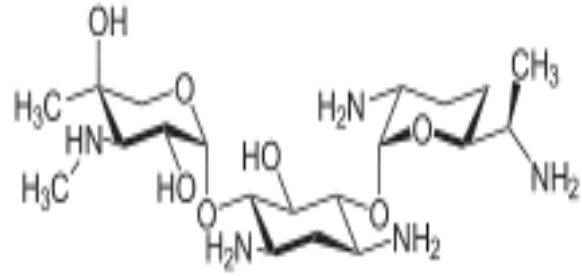
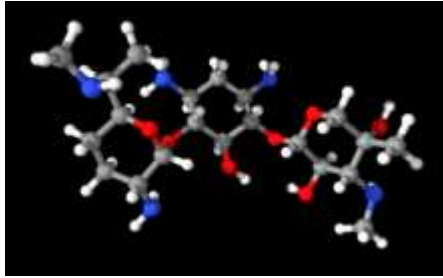
## 5-2 الجنتاميسين

إن الجنتاميسين مضاد حيوي بكتري يستخدم بصورة شائعة لعلاج الاصابات البكتيرية وتم اكتشافه من قبل Weinstein وجماعته (1963) عند اجرائهم لاختبارات على عينات مأخوذة من التربة وكان العمل في شركة شيرينغ في ولاية بلومفيلد Bloomfield (Weinstein *et al.*, 1963). ومن ثم تم تنقيته تشخيص مكوناته الثلاثة من قبل cooper وجماعته ، وبعدها طور ومن ثم تم اعتماده بعد اجراء العديد من التجارب لمعرفة خصائصه وفعاليتيه في القضاء على البكتريا عام 1971 م كحقنة وريدية IV.

وهذا العقار مستخرج من نوع خاص من البكتريا *Micromonospora Purpurea* وهي بكتريا غرام الموجبة gram-positive bacteria والتي تعد واسعة الانتشار في البيئة (التربة ، الماء) وقد استخلص العديد من الادوية منها بالاضافة للجنتاميسين مثل (verdamicin , mutamicin, sisomicin, netilmicin, and retymicin) اذ طورته منظمة الصحة العالمية WHO واعتبرته دواء مهم في الطب البشري (WHO, 2019) ويعد حالياً دواء عام متوفر بالصيدليات (Burchum ,2014).

## 5-2-1- التركيب

يعد الجنتاميسين نوعا من أنواع aminoglycosides ويتكون من عدة تراكيب أو مكونات تتفاوت بفعاليتها المضادة للميكروبات antimicrobial potency (Weinstein ,*et al.* ,1967), وهذه الاجزاء عبارة عن مركبات مشتقة من gentamicin C وهي : Gentamicin C1, Gentamicin C1a and Gentamicin C2 إذ أن المركب الأخير يشكل 80% من تركيب جزيء الجنتاميسين الرئيسي وله فعالية عالية للقضاء على البكتريا وكذلك توجد اجزاء ثانوية مثل Gentamicin a, b, x والتي تشكل نسبة 20% من تركيب جزيء الجنتاميسين . (Isoherranen *et al.* , 2000 ; Vydrin , 2003) يتركب الجنتاميسين من 21 ذرة كربون مرتبطة مع 43 ذرة هيدروجين و5 جزيئات نيتروجين و7 جزيئات اوكسجين كما مبين بالصورة (2 – 7) ادناه.



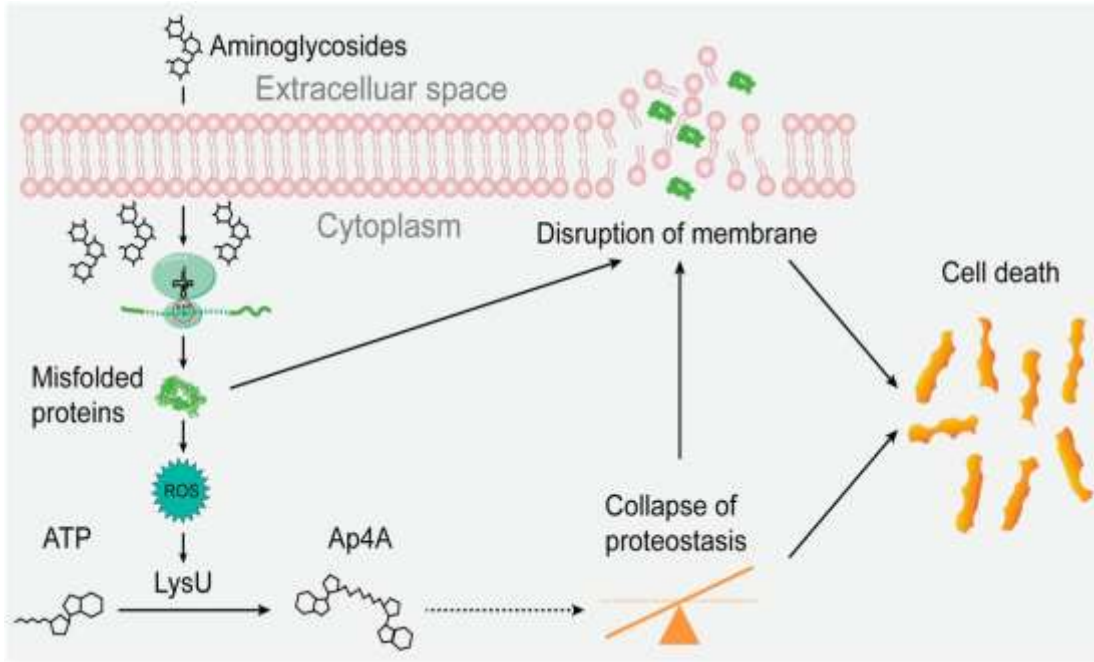
صورة (2-7) تركيب جزيء الجينتاميسين

## 2-5-2 آلية عمل الجينتاميسين

إن آلية عمل الجينتاميسين تتمثل بارتباط جزء (30S) من الرايبوسوم البكتيري بـ tRNA (الناقل) الغير مناسب وبالتالي تكوين بروتين ذو خصائص تختلف نهائيا عن البروتين البكتيري الفعال وذلك يؤدي الى قتل البكتريا والقضاء عليها، إن الية صنع البروتين تتم بصورة طبيعية تتم داخل الرايبوسوم حيث يقوم mRNA (المراسل) بنقل tRNA (الناقل) الخاص بصنع بروتين معين ويرتبط الشفرة المتوافقة معه من الرايبوسوم (aminoacyl site) لربط الأحماض الأمينية مع بعضها وتكوين البروتين المطلوب ( Dao et al. (2018). لذلك فالية عمل هذا المضاد الحيوي تتلخص بالارتباط بجزء 16S الخاص بالرايبوسوم والذي من المفترض أن ترتبط به الشفرة الخاصة بـ tRNA اذا فهو يربط بين aa-tRNA و mRNA (Wilson , 2014.) مما يؤدي الى حدوث خلل في الرايبوسوم فيرتبط مع tRNA الغير مناسب وبالتالي يصنع بروتين ولكن باحماض امينية غير المطلوبة وذلك يعني بروتين غير فعال فيؤدي الى هلاك البكتريا ((Garrett et al. ,2000).

وهناك الية ثانوية يعمل بها الجينتاميسين تتعلق بتركيبه الكرسالي الشكل من خلال ارتباطه بالموقع 69 من RNA الرايبوسومي (rRNA) مع الموقع 44 الخاص بالبروتينات التي تحوي شفرة التوقف بعد اكتمال صناعة البروتين فتعمل على تثبيطها فيقوم الرايبوسوم بالاطالة واضافة

الأحماض الأمينية بدون توقف حتى بعد الانتهاء من صناعة البروتين المخصص وبالتالي يصبح البروتين أكثر تعقيدا و الرايبوسوم يصبح غير فعال في اعادة صنع بروتين اخر وبذلك يفقد وظيفته ويؤدي الى هلاك البكتريا. ( Borovinskaya, *et al.* ( 2007).



صورة(2-8) ميكانيكية عمل الجنتاميسين في القضاء على البكتريا ( Xia *et al.*,2019 )

## 3-5-2 استخداماته الطبية

إن اهم الاستخدامات الطبية للجنتاميسين هو استخدامه في علاج الأمراض الناتجة عن الاصابات البكتيرية (ASHSP, 2015)، وكذلك له دور كبير في علاج اصابات العظام والغدد والتهابات الحوض فضلا عن اصابات القناة البولية ويعطى اما حقن بالعضلة او بالوريد وله دور كبير في علاج الحروق لمنع اصابة الجلد المحروق بالبكتريا (Bartlett , 2013) اذ ان له قدرة كبيرة على تثبيط بناء البروتين داخل البكتريا وبالتالي يؤدي الى قتلها.

ويستخدم في علاج المسالك التنفسية والسحايا meningitis والسيلان gonorrhea واصابات كلاميديا chlamydia infections (Jeyasingham, Moulds, and ). ويمكن استخدام ككريم لعلاج الحروق او الاصابات الخارجية للعين وفي الطب الحديث واكتشاف ادوية جديدة ذات اعراض جانبية اقل مما قلل استخدام هذا الدواء الا عند الضرورة فقد يستخدم خلال الزرع البكتيري مع ادوية اخرى لمدة يومين حتى معرفة اي نوع اكثر تأثيرا على تثبيط النمو البكتيري (Melanie, Jeyasingham, Moulds, 2010). والجرعة يجب ان تحدد وفق ارشادات الطبيب والفحوصات الدموية (ASHSP, 2015).



ب



أ

صورة (2- 9) الجينتاميسين بهيئتين: أ- حقنة ب- كريم (ويكيبيديا)

## 2-5-4 الاضرار الجانبية للاستخدام طويل الامد للجينتاميسين side effects of long term of gentamicin :

ان معظم الاثار الجانبية تظهر على المريض نتيجة تناول جرعة مفرطة من الدواء او الاستمرار لفترات طويلة على تعاطي هذا الدواء ومن اهمها المشاكل التحسسية اي فرط التحسس Allergic reactions ومشاكل عضلية-عصبية

Neuromuscular problem ،اختلال الاعصاب neuropathy ،مشاكل في الكلية nephrotoxicity

اضافة للاضطرابات السمعية Ear disorders المتمثلة بعدم التوازن وفقدان السمع احيانا كما وضحه (ASHSP, 2015).

إن تأثير الجنتامايسين على النفرونات يعتبر قوي وغير قابل للرجعة حسب ما بينه Polat وجماعته (2006) اذ ان (10-25)% من الناس الذين يتعاطون الجنتامايسين لفترات طويلة يحصل لديهم مشاكل في الكلية ( Karatas, et al. ,2004; Ghaznavi, et al. ,2005). وان خطر الاصابة بتسمم النفرون متعلق بالجرعة المأخوذة ومدة العلاج والتداخلات الدوائية بين الجنتامايسين وادوية اخرى يتناولها المريض مثل : (NSAIDs, diuretics, cisplatin, ciclosporin, cephalosporins, amphotericin n, iodide contrast media, and vancomycin) Lopez وجماعته (2011).

هنالك عدد من العوامل التي تزيد التلف النفروني اثناء تناول الجنتامايسين منها: زيادة العمر ،قلة كفاءة الكلية والحمل. ( Lopez. et al.,2011) لذلك فن الجنتامايسين يجب ان لاينصح به بالنسبة للاشخاص الذين لديهم تاريخ مع التحسس المفرط مثل anaphylaxis ، او احدى التفاعلات التسممية المفرطة التي تتداخل مع الية عمل الجنتامايسين ( Lopez. et al.,2011). فضلا عن ذلك الاشخاص الذين يعانون من الامراض العصبية -العضلية مثل الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis .

هناك عدد من الفئات التي يجب الحذر والمراعاة عند تناولهم للجنتامايسين :

#### 1- الحوامل والمرضعات

إن الجنتامايسين لا ينصح به الحوامل إلا اذا كانت فوائده تفوق الاعراض الجانبية بالنسبة للأمهات حيث ممكن ان يمر عبر المشيمة وكذلك لوحظ انه يسبب حالات الصمم الخلقي الثنائي في الاطفال. وان الحقن العضلية للأمهات قد يسبب وهن واعياء العضلات للاطفال حديثي الولادة " (Product Monograph,2015)، اذ لوحظت كميات محسوسة من الجنتامايسين في حليب الامهات وايضا عند اطفال الممرضات.

#### 2- كبار السن Elderly

ان كبار السن يجب التأكد من سلامة وظائف الجهاز البولي قبل البدء بالعلاج  
 واثناء العلاج بسبب انخفاض معدل الترشيح الكبيبي Glomerular  
 Filtration Rate (GFR) حيث ان مستويات الجنتاميسين تبقى عالية في  
 اجسامهم ("Gentamicin, 2015").

### 3- الاطفال Children

هذا العقار غير مناسب للطفل وخاصة الرضع إذ وضحت الدراسات بقاء تراكيز  
 عالية في اجسامهم ولفترات طويلة. (Sato , 1997) وكذلك يجب فحص وظائف  
 الكلية قبل البدء واثناء مدة العلاج . وقد يسبب فقدان السمع لهم ومشاكل في اتوازن  
 واحيانا يؤدي الى hypocalcemia وضعف العضلات كما سجلته العديد من  
 الدراسات (2015.) "Gentamicin"

### 2-5-5 تأثير الجنتاميسين في نفرونات الكلية:

ان احد أهم الآثار الجانبية لاستخدام المضادات الحيوية أمينوغليكوسايد ، على وجه  
 الخصوص الجنتاميسين ، هو السمية كلوية (Lopez,et al., 2017). اذ وجد في نسبة  
 انتشار امراض الكلى ، وقد واجه العلماء التحديات لإيجاد طرق حماية جديدة لهذه  
 التأثيرات الضارة للجنتاميسين (Thomas et al., 2008). وفي دراسة أجريت على  
 الجرذان المتعرضة للجنتاميسين لمدة 21 يوماً ادت الى احداث الفشل الكلوي الحاد  
 (Gomaa et al. 2018)، اذ يؤثر هذا الدواء على فعالية الكلية وخصوصا نشاط  
 النفرونات مما يسبب nephrotoxicity وهذا يؤدي الى قلة كفاءة الكلية في ترشيح الدم  
 من الفضلات وبالتالي يزداد تركيز هذه المعايير في الدم اكثر من حدها الطبيعي ومن  
 جانب اخر فان اي خلل في كفاءة الكلية يسبب قلة في كمية البول المطروحة وبالتالي  
 نقصان في معدل الترشيح الكبيبي ،وتتفق هذه النتائج مع الدراسة التي اجراها  
 Branislava Medicl وجماعته (2019) الذي بين مدى التأثير السمي للجنتاميسين  
 على نفرونات الكلية مما يسبب التنخر للنفرونات وخلل في وظيفة الكلية . Velković  
 (2016). et al. الذين لاحظوا أن الأنابيب الملتوية القريبة أظهرت نخراً وتفككاً في  
 السيتوبلازم وتقسراً في الظهارة بعد علاج الجنتاميسين. يؤخذ في الاعتبار أنه في هذا  
 العمل تتأثر خلايا كل من الأنابيب الملتفة القريبة والبعيدة. ومع ذلك ، تمت ملاحظة أن  
 الأنابيب البعيدة أقل تأثراً بشكل ملحوظ بالتأثيرات السامة للخلايا للجنتاميسين

(Fujiwara *et al.* 2009). تم تفسير هذه النتيجة في تجربتنا من خلال دراسة  
(Toubeau *et al.* (2008) الذين ذكروا أن الجنتاميسين يمكنه الوصول إلى الأنابيب  
البعيدة مع فترة علاج أطول.

### 3- المواد وطرائق العمل Material and Methods

#### 1-3 المواد والاجهزة والأدوات المستخدمة Materials ,Tools and

**Devices:** تم استخدام العديد من المواد الكيميائية والأجهزة والادوات لإتمام التجربة والمدرجة بالجدول (3-1)، (3-2) و (3-3) على التوالي:

#### جدول (3-1)

| ت  | المادة material   | الشركة company                 | المنشأ origin |
|----|---|--------------------------------|---------------|
| 1  | كحول مثيلي مطلق   | Scharlau                       | Spain         |
| 2  | خلات الرصاص   | Himedia laboratories Pvt. Ltd. | India         |
| 3  | ماء مقطر  |                                |               |
| 4  | عدة فحص الكرياتنين  | Elabscience Biotechnology      | China         |
| 5  | عدة فحص اليوريا   | Biosystems                     | china         |
| 7  | عدة فحص Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin Rat (NGAL) ELISA Kit | Elabscience Biotechnology      | China         |
| 8  | عدة فحص حامض اليوريك  | Biosystems                     | china         |
| 9  | عدة فحص الكلوتاتايون بيروكسيديز   | Elabscience Biotechnology      | China         |
| 10 | عدة فحص الكلوتاتايون  | Elabscience Biotechnology      | China         |
| 11 | عدة فحص الالبومين   | Elabscience Biotechnology      | China         |
| 12 | كلوروفورم   | Scharlau                       | Spain         |
| 13 | فورمالين 10%  | Iraqi co.                      | Iraq          |
| 14 | صبغة الهيماتوكسلين والايوسين Hemotoxyline & Eosin                       | BDH                            | Enghland      |
| 15 | مادة DPX  | Himedia Lab. Put. Ltd          | India         |



|        |                        |  |    |
|--------|------------------------|--|----|
| canada |                        | حقن جينتاميسين<br>gentamicin<br>ampule | 16 |
| Spain  | Scharlau               | زايلين<br>Xylene                       | 17 |
| Italy  | Histo-Line<br>Lab,Owax | شمع البارافين<br>Paraffin Wax          | 18 |

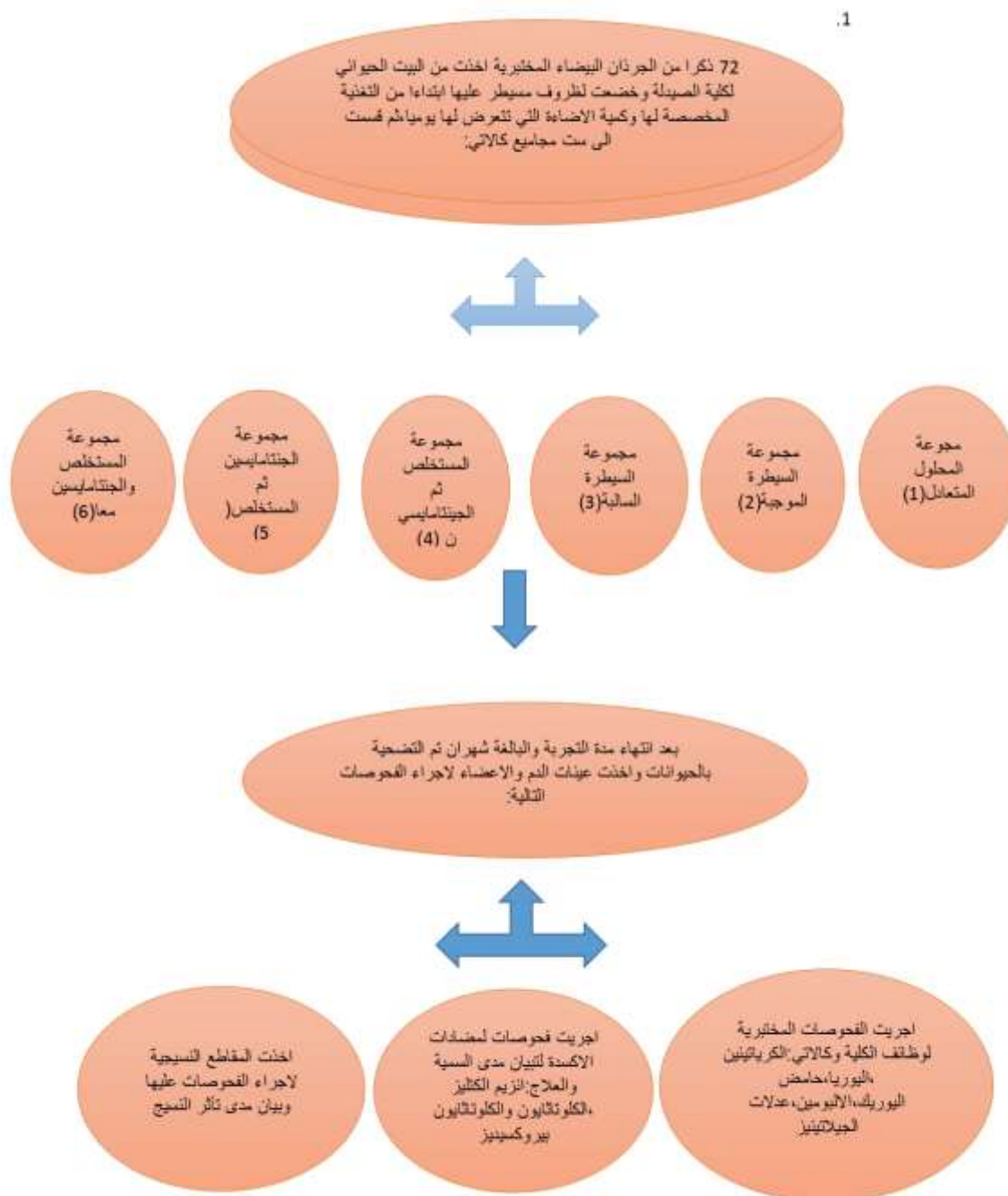
### (2 - 3) الاجهزة المستخدمة Devices:

| المنشأ<br>origin | الشركة<br>company                | اسم الجهاز<br>Devices | ت  |
|------------------|----------------------------------|-----------------------|----|
| Germany          | Sartorius                        | ميزان كهربائي         | 1  |
| Germany          | Sartorius                        | ميزان حساس            | 2  |
| Germany          | Hettich Co.                      | جهاز طرد مركزي        | 3  |
| Korea            | DaihanLabtech                    | حاضنة                 | 4  |
| Korea            | Memmert Co.                      | فرن كهربائي           | 5  |
| France           | Concord                          | ثلاجة                 | 6  |
| Japan            | Apple 203                        | جهاز المطياف الضوئي   | 7  |
| Germany          | Olympus                          | مجهر ضوئي             | 8  |
| Japan            | MEIJI                            | مجهر تشريحي مع كاميرا | 9  |
| Italy            | Histo-Line Lab.<br>Mod. MRS 3500 | المشراح الدوار        | 10 |
| Germany          |                                  | ماكينة طحن الأعشاب    | 11 |
| Korea            | DAIHAN<br>LABTECH Co.<br>LTD.    | حمام مائي             | 12 |
| Korea            | DAIHAN<br>LABTECH Co.<br>LTD.    | جهاز تنقية الماء      | 13 |

(3- 3) الادوات المستخدمة:Tools

| ت  | الأداة                                | الشركة       | المنشأ   |
|----|---------------------------------------|--------------|----------|
| 1  | اداة تجريع                            |              | USA      |
| 2  | محاقن 5 مل                            | Medical ject | S.A.R.   |
| 3  | محاقن انسولين                         | Medical ject | S.A.R.   |
| 4  | ماصة 10 مل                            | Medical ject | S.A.R.   |
| 5  | سليندر 250 مل                         | Medical ject | S.A.R.   |
| 6  | دورق مخروطي 500مل                     | Medical ject | S.A.R.   |
| 7  | قمع زجاجي                             | Medical ject | S.A.R.   |
| 8  | شاش طبي                               | Medical ject | S.A.R.   |
| 9  | محرار سوائل                           | Albet        | Germany  |
| 10 | انابيب جيلاتينية                      | Albet        | Germany  |
| 11 | انابيب بلاستيكية                      | Gold star    | Jordan   |
| 12 | كفوف طبية                             | Medical ject | S.A.R.   |
| 13 | سيت تشريح                             | S.I.E.       | Pakistan |
| 14 | قناني بلاستيكية لحفظ المقاطع النسيجية | Gold star    | USA      |
| 15 | قطن                                   | Papatya      | Turkey   |

## 2-3 تصميم التجربة:



### 3-3 جمع عينات النبات الطبي:

لقد تم شراء العينات الخاصة بدرنات نبات حب العزيز *Cyperus esculentus* من سوق الاعشاب في محافظة كربلاء في شهر اذار لعام 2019 ومن ثم بعد جمعها تم تصفيتها من الشوائب وبعد ذلك غسلت جيدا وجففت ومن ثم طحنت يدويا للحصول على مسحوق ناعم من درنات النبات ووضع المسحوق في علب بالثلاجة بدرجة حرارة 4 مئوية لحين استخدامها في تحضير المستخلص الكحولي. وقد شخص النبات من قبل الدكتورة بان عبد الحسين (جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة /قسم علوم الحياة).

### 4-3 تحضير المستخلص الكحولي Phenolic extract preparation :

لقد تم استخلاص المركبات الكحولية من نبات حب العزيز *Cyperus esculentus* وذلك بأخذ 1 غرام من مسحوق درنات النبات ووضع في ورق زجاجي سعة 1000 مليلتر ومن ثم أضيف إليه 250 مليلتر من كحول الميثانول 80%. وتمت عملية الاستخلاص في حمام مائي بدرجة حرارة 70 م لمدة 40 دقيقة. بعدها تم تبريد المحلول ومن ثم رشح باستعمال قطعة من الشاش، ثم وضع الراشح في الفرن الكهربائي بدرجة حرارة 40 مئوية لمدة 24 ساعة للحصول على المستخلص الجاف ثم وضع في الثلاجة لحين الاستعمال (Sato et al., 1990).

### 5-3 كاشف الفينولات phenolic reagents (كاشف 1% خلات الرصاص lead acetate)

تمت عملية الكشف عن المركبات الكحولية في مستخلص مسحوق الدرنات باضافة كمية من محلول مائي أو كحولي من 1% خلات الرصاص إلى كمية مساوية لها من المستخلص الكحولي. يظهر راسب ابيض هلامي القوام دلالة على وجود المركبات الكحولية وذلك حسب طريقة السلامي (1998).

### 3-6 استحداث الضرر الكلوي المزمن بالجنتاميسين

لقد تم استحداث الفشل او الضرر الكلوي الحاد في حيوانات التجربة بواسطة الحقن تحت البريتوني في الجرذان بالجنتاميسين gentamicin ampule من شركة ryvispharma /canda وبتركيز 120 ملغم/كغم/يوم من وزن الجسم والمثبتة تجريبيا بالبحوث العلمية حسب ما بينه Branislava Medić وجماعته (2019) ولمدة اثني عشريوما متواليه لاحداث الضرر في نسيج ومؤشرات الكلية.

### 3-7 حيوانات التجربة Experimental animals

استخدم في هذه الدراسة 72 جرذا من ذكور الجرذان المختبرية البيضاء النرويجية البالغة *Rattus norvegicu* بعمر تراوح ما بين 3-4 اشهر والتي تم شرائها من المراكز البحثية وتراوحت أوزانها ما بين ( 250- 300) غرام . وضعت هذه الحيوانات في أقفاص خاصة مصممة خصيصا لها ومفروش بنشارة الخشب ولكل قفص غطاء معدني مشبك مزود بفتحة للماء ومكان لوضع الغذاء ،حيث قسمت على الاقفاص، بعد الأعتناء بنظافة الاقفاص وتنظيفها وتعقيمها بين الحين والآخر بالمطهرات ، وقد تمت تربية هذه الحيوانات تحت ظروف مسيطر عليها من ماء وتهوية مناسبة وتحت درجة حرارة 25 درجة مئوية ومدة إضاءة 12 ساعة ضوء 12 ساعات ظلام طول مدة التجربة. تركت الحيوانات لمدة 10 أيام للتأقلم مع الظروف الجديدة . وزودت الحيوانات بالماء و الغذاء مرتين يوميا . واستعملت العليقة المركزة عالية البروتين في تغذية الجرذان وبشكل حر *ad libitum*. خضعت الحيوانات لظروف مختبرية مسيطر عليها مئوية (El-Missilry et al., 2000).

### 3-8 مجاميع حيوانات التجربة The groups of experimental animals

بعد تقسيم الحيوانات إلى ستة مجاميع وتركها 10 أيام للتأقلم مع البيئة ، تم البدء بالتجربة وتجريع الحيوانات كالتالي:

1-مجموعة المحلول الفسلجي (G1) normal saline group: ان جرذان هذه المجموعة جرعت محلول متعادل normal saline خلال مدة التجربة.

2- مجموعة السيطرة الموجبة (G2) positive control group : ان جردان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120 ملغم/كغم/يوميا جينتاميسين gentamicin لمدة اثني عشر يوماً متتالية.

3- مجموعة المستخلص الكحولي (G3) phenolic extract group : ان جردان هذه المجموعة جرعت فمويًا ب170 ملغم/كغم/يوميا مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

4- مجموعة (الجينتاميسين+مستخلص كحولي) G4 : جردان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120 ملغم/كغم/يوميا جينتاميسين gentamicin لمدة اثني عشر يوماً متتالية ثم جرعت فمويًا ب170 ملغم/كغم/يوميا مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

5- مجموعة (مستخلص كحولي +جينتاميسين) G5 : جردان هذه المجموعة جرعت فمويًا ب170 ملغم/كغم/يوميا مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.ومن ثم حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120 ملغم/كغم/يوميا جينتاميسين gentamicin لمدة اثني عشر يوماً متتالية.

6- مجموعة (الجينتاميسين+مستخلص كحولي) G6 : جردان هذه المجموعة حقنت داخل الغشاء البريتوني ب120 ملغم/كغم/يوميا جينتاميسين gentamicin لمدة اثني عشر يوماً متتالية و في نفس الوقت جرعت فمويًا ب170 ملغم/كغم/يوميا مستخلص كحولي لنبات حب العزيز لمدة 30 يوماً متتالية.

### 3-9 الحقن والتجريب Administration and Injection

إن عملية حقن الجينتاميسين تمت وفق طريقة Branislava Medić وجماعته (2019) مع اجراء بعض التعديلات وذلك بحقن 120 ملغم/كغم/يوم وذلك بعد حساب وزن الجسم وكانت حقنت يومياً تحت الغشاء البريتوني لمدة اثني عشر يوماً .

أما عملية التجريب فتمت وفق طريقة المرشدي (2012) وذلك بحساب الجرعة الوسطية المؤثرة للمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز وكانت 170 ملغم/كغم/يوم من المستخلص الكحولي الجاف مذوباً ب0,5 مل من الماء المقطر وهي الكمية التي يمكن أن يتجرعها الجرذ بدون ان تؤذي معدته ولا يخرجها خارج الجسم لمدة 30 يوماً .

### 10-3 التضحية بالحيوانات وجمع العينات Scarified animals and collecting of samples

بعد انتهاء مدة التجربة تم قتل الحيوانات ،ثم سحب الدم من القلب مباشرة بما يسمى طعنة القلب Heart puncture لاستخلاص المصل لعمل الفحوصات البايوكيميائية حيث وضع الدم في انابيب جيلاتينية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر وتركت 15 دقيقة ليتخثر الدم قبل بدء الفصل ووضعت بجهاز الطرد المركزي على قوة 5000 دورة/دقيقة ولمدة 10دقيقة ومن ثم سحبت طبقة المصل في انابيب ابندروف بدون مانع تخثر وحفظت في الثلجة بدرجة حرارة -4 درجة مئوية. وكذلك تم استئصال الكلية لاجراء الفحص النسيجي ومن ثم غسلها بماء الحنفية ووضعت بقنينة بلاستيكية تحتوي فورمالين 10% لحين تحضيرها للتقطيع النسيجي.

### 11-3 الفحوصات البايوكيميائية Biochemical Tests

#### 1-11-3 قياس Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin Rat (NGAL)

##### مبدأ الاختبار Test principle

تستعمل مبدأ تقنية الأليزا ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay على طريقة شطيرة الأليزا Sandwich-ELISA . تزود كل عدة قياس بصفيحة دقيقة plate micro-ELISA تحوي كل صفيحة على حفر wells كل حفرة تحوي على جسم مضاد أولي specific pre-antibody لعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Ngal) Rat. حيث عند اضافة العينات samples و المحاليل القياسية standers في الحفر المناسبة للصفيحة، سوف ترتبط المستضدات الموجودة في مصل العينة مع الجسم المضاد الأولي المتخصص، ثم يضاف الجسم المضاد للبيروكسيداز الكاشف biotinylated detection antibody والمتخصص لعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Ngal) Rat مع المحلول الرابط Conjugate Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) داخل الحفر وتحضن في الحاضنة. تزال المكونات الحرة غير المرتبطة عن طريق الغسل بعد ذلك يضاف المحلول الأساس Substrate solution لكل حفرة داخل الصفيحة سوف يظهر اللون الأزرق في الحفر الحاوية فقط على عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Ngal) Rat Rat، الأجسام المضادة للكشف عن biotinylated و Avidin-HRP conjugate ستظهر باللون الأزرق الجسم المضاد الكاشف

Avidin- Conjugate والمحلول الرابط و biotinylated detection antibody Horseradish Peroxidase (HRP). أضيف محلول التوقف Stop solution والذي ينهي التفاعل وهو بدوره محلول مكون من حامض الكبريتيك الذي يحول الحفر من اللون الأزرق الى اللون الأصفر تقاس الكثافة الضوئية (OD) طيفيا عند الطول الموجي 450 نانومتر وان قيمة الكثافة الضوئية هي مقياس لتركيز عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبوكالين Rat (Ngal). ويحتسب تركيز عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبوكالين (Rat (Ngal) للعينات من خلال مقارنة قيمة الكثافة الضوئية OD للعينات مع المنحني القياسي standard curve.

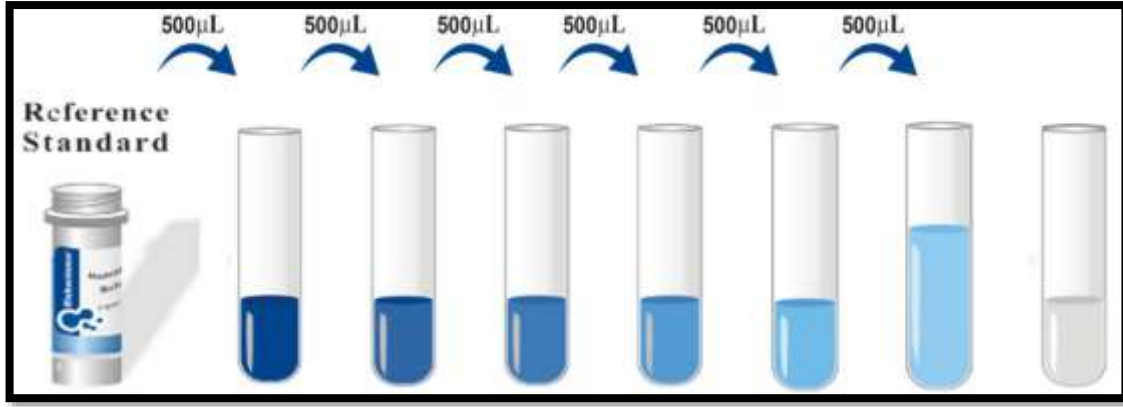
### تحضير الكاشف Reagent preparation:

- 1- حضرت جميع الكواشف بدرجة حرارة الغرفة (18 ~ 25 مئوية) قبل الاستخدام. اتبع دليل قارئ الصفيحة الصغيرة Microplate لإعداده وتسخينه لمدة 15 دقيقة قبل قياس OD.
  - 2- محلول الغسل Wash Buffer: خفف 30 مل من محلول الغسل المركز مع 720 مل من الماء منزوع الأيونات أو الماء المقطر لتحضير 750 مل من محلول الغسل.
  - 3- المحلول القياسي: جهاز الطرد المركزي القياسي عند  $10,000 \times g$  لمدة 1 دقيقة. أضيف 1.0 مل من المعيار القياسي وعينة التخفيف، اتركه يتوقف لمدة 10 دقائق واقبله بلطف عدة مرات. بعد أن يذوب بشكل كامل، مزجه جيدا بواسطة ماصة.
- إجريت التخفيفات التسلسلية حسب الحاجة:

-طريقة التخفيف في معيار NGAL: أخذت سبعة أنابيب، وأضيف إليها 500 ميكروليتر من المعيار القياسي لعينة التخفيف إلى كل أنبوب باستعمال الماصة 500 ميكروليتر من المحلول القياسي للحصول على 4000 بيكوغرام/ مل في الأنبوب الأول، وتخفف لإنتاج محلول 2000 بيكوغرام / مل للوصول الى التدرج الموصى به هو كما يأتي: 2000، 4000، 1000، 500، 250، 125، 62.5، 0 بيكوغرام / مل.

الشكل التوضيحي أدناه يمكن الرجوع إليه خلال عمل التخفيف NGAL.





شكل (2-3) يوضح عمل التخفيف, NGAL,

4- المحلول الكاشف **Biotinylated Detection Ab**: حساب الكمية المطلوبة قبل التجربة (100 ميكرو لتر / حفرة) في التحضير، إذ ينبغي أن تحضر كمية أكثر بقليل من الكمية المحسوبة. إجراء الطرد المركزي للأنبوب المخزون قبل الاستعمال، يخفف  $100 \times$  المحلول الكاشف المركز **Biotinylated Detection Ab** إلى  $1 \times$  محلول العمل مع المحلول الكاشف المخفف **Biotinylated Detection Ab Diluent**.

5- المحلول الرابط **HRP Conjugate**: حساب الكمية المطلوب قبل التجربة (100 ميكرو لتر / حفرة). في التحضير، ينبغي تحضير كمية أكثر بقليل من الكمية المحسوبة. يخفف  $100 \times$  تركيز **HRP** المرتبط إلى  $1 \times$  محلول الرابط مع المخفف **HRP Concentrated Conjugate Diluent**.

### إجراء عملية الفحص Assay procedure

وحسب خطوات شركة Elabscience المصنعة:

1- إضافة العينة **Add sample**: أضيف 100 مايكرو لتر من المحلول القياسي standard ، blank او العينة لكل حفرة ، أضيف blank مع المحلول القياسي الأساسي References standard solution والعينة المخففة diluted sample اذ أضيفت جميع المحاليل أسفل الحفرة للصفحة plate الخاصة بعدة القياس لتقنية الأليزا Kit مع تجنب ملامسة جدران الحفر لتجنب حدوث الرغوة داخلها بعد ذلك غطيت الصفحة بسدادة sealer بلاستيكية شفافة مرفقة مع العدة الخاصة بالقياس Kit وحضنت لمدة 90 دقيقة وعند درجة حرارة 37 مئوية .

2- إضافة محلول البيروكسيديز الكاشف **Biotinylated Detection**: أزيل السائل من كل حفر الصفيحة دون غسل مباشرة وأضيف 100 مايكروليتر من محلول البيروكسيديز الكاشف **Biotinylated Detection** لكل حفرة ثم غطيت بسدادة **Sealer** بلاستيكية شفافة وحضنت لمدة ساعة عند درجة حرارة 37<sup>0</sup> مئوية.

3- **الغسل Wash**: فرغت محتويات الحفر وغسلت ثلاث مرات وذلك بأضافة محلول الغسل (حوالي 350 مايكروليتر) إلى كل حفرة. تعد إزالة السائل بشكل تام من الحفر خطوة ضرورية جداً، وبعد آخر عملية غسل يجب إزالة محلول الغسل المتبقي في الحفر بشكل كامل عن طريق النضح أو الطرح من خلال قلب الصفيحة وطرقها على ورق نشاف نضيف وجاف مثبت على سطح صلب.

4- إضافة المحلول الرابط **HRP Conjugate**: أضيف 100 مايكروليتر من المحلول الرابط **HRP Conjugate** لكل حفرة ثم غطيت الصفيحة بالسدادة وحضنت لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة 37<sup>0</sup> C.

5- **الغسل Wash**: أعيدت عملية الغسل كما في الخطوه الثالثة مع تكرار عملية الغسل 5 مرات.

6- إضافة المحلول الأساس **Substrate**: أضيفت 90 مايكروليتر من إضافة المحلول الأساس **Substrate** لكل حفرة وهنا غطيت الصفيحة بسدادة جديدة وحضنت لمدة 15 ثانية تحت درجة حرارة 37<sup>0</sup> C وتمت حماية من الضوء، ويمكن أن يزداد وقت التفاعل تبعاً الى الوقت ودرجة حرارة الحضان شرط ألا يزداد الوقت عن 30 دقيقة وعندما يظهر ميل التدرج اي التغيير في اللون في الحفر القياسية يمكن ان يستعمل كدليل لنهاية التفاعل إذ يبدوا اللون في الحفر أزرق إذ تختلف شدة اللون باختلاف التركيز.

7- إضافة محلول التوقف **Stop solution**: تم إضافة 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة ولوحظ توقف التفاعل من خلال تغير اللون إلى الاصفر مباشرة.

8- **القياس OD Measurement**: حددت الكثافة الضوئية لكل حفرة وتمت القراءة بأستعمال الطول الموجي 450 نانومتر لقياس تركيز **NGAL**.

### 3-11-2 قياس الالبومين Albumin concentration

ان الالبومين يتم قياس تركيزه اعتمادا على مبدأ اتحاده بصيغة BromoCresolGreen BCG بدرجة حامضية pH=4 ويتم ذلك بواسطة جهاز Beckman Albumin Analyzer وايضا باستخدام مجموعة من الكواشف على طول موجي 620 نانوميتر ويتم اخذ القراءة الموجودة في لوح العداد الرقمي والذي يقيس بوحدة غرام لكل 100 مل من الدم .

مبدأ الطريقة:

ان الالبومين له الفة عالية بلارتباط بصيغة BCG ليكون معقد لوني (اللون الازرق والاخضر) وكلما زاد لون المعقد دل ذلك على زيادة تركيز الالبومين في العينة.

الكواشف :

أ-محلول فسلسي درجة الحامضية  $4,66 \pm 0,1$  .

ب-السطح surfactant .

ج-مكونات غير فعالة ومثبتات.

د- BromoCresolGreen 0,15 غم/لتر .

طريقة العمل:

1-اخذ 0,1 مل من الكاشف في كل انبوب.

2-نقل 0,1 مل (10 مايكروليتر) من العينة الى انابيب الكاشف وتمزج جيدا.

3-تبقى الانابيب بدرجة حرارة الغرفة لمدة دقيقة واحدة.

4-يصفر الجهاز اولا على انبوبة فارغة .

5-توضع الانابيب تباعا وتسجل القراءات.

### 3-11-3 قياس تركيز اليوريا Urea concentration

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

| المحلول   | انبوبة العينة | انبوبة المحلول   | انبوبة الكفؤ Blank |
|---|---------------|------------------|--------------------|
|   | Sample        | القياسي Standard |                    |
| المحلول القياسي Standard  | -             | 10               | -                  |
| العينة Sample   | 10            | -                | -                  |
| المحلول الدارئ Reagent R1   | 1.0 ml        | 1.0 ml           | 1.0 ml             |
| رجت الانابيب جيدا ثم تركت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف لكل من هذه الانابيب |               |                  |                    |
| محلول هايپوكلوريد R2  | 200           | 200              | 200                |

طريقة العمل:

تم رج الأنابيب جيدا لمدة 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة ومن ثم قرأت الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي spectrophotometer على طول موجي 600 نانوميتر.

الحسابات:

تم قياس مستوى اليوريا في المصل وفق المعادلة التالية:

$$C_{sample}(mg/dl) = \frac{A_{sample}}{A_{standard}} \times C_{standard} (48.38)$$

إذ يمثل كل من:

C = التركيز (للعينة ، للمحلول القياسي).

A = الامتصاص الضوئي (للعينة ، للمحلول القياسي).

### 4-11-3 قياس معدل الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration Rate(GFR)

لقياس معدل لترشيح الكبيبي GFR استخدمت المعادلة التالية وفق طريقة Cockcroft-Gault formula ، (Cockcroft-Gault ,1976) .

$$(140-age) \times weight (Kg)$$

$$eGFR = \frac{\text{-----}}{72 \times s.cr}$$

\* s.cr= serum Creatinin clearance

age=Weeks

weight= (Kg)

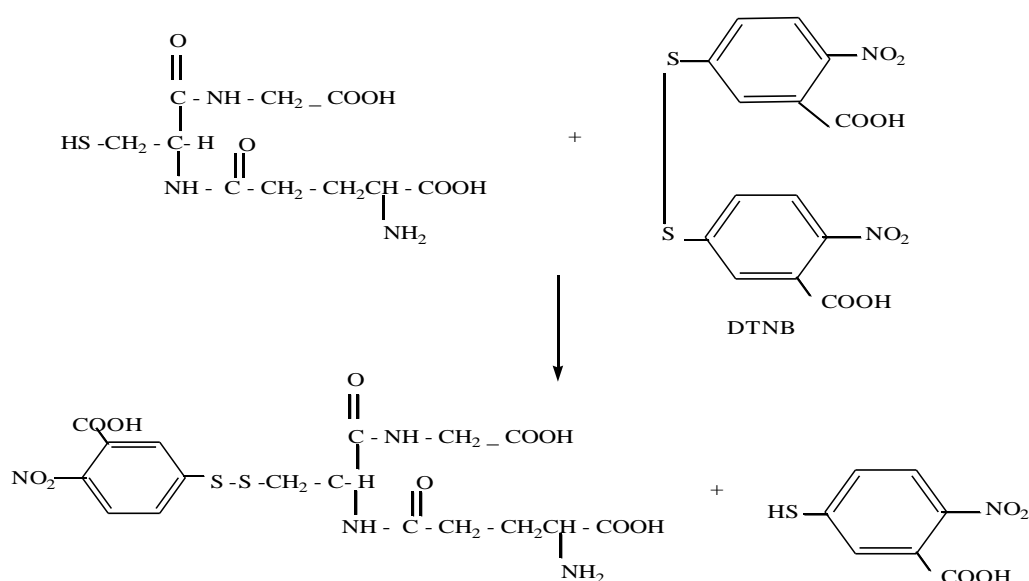
### 5-11-3 قياس تركيز الكلوتاثايون Glutathione concentration

1. هنالك العديد من الطرق المستخدمة لقياس معدل الكلوتاثايون و جميعها تعتمد على نشاط

مجموعة sulfhydryl وهي طريقة لونية، انزيمية، وكذلك تعتمد تقنية HPLC .

المبدأ:

ان مركب 5,5-Dithiobis (2-nitro benzoic acid)(DTNB) هو عبارة عن حامض chromogen الذي يكون جاهزا للاختزال بواسطة مجموعة **sulfhydryl** التابعة لجزيئة الكلوتاتايون لانتاج مركب اصفر اللون ذو قوام كثيف . ان عملية الاختزال لمركب chromogen تتم اقصى امتصاصية لها عند 412 نانوميتر والذي يمثل تركيز الكلوتاتايون بالعينة .



المواد المستخدمة:

1- محلول الترسيب :حامض (trichloroacetic acid (TCA) 50% والذي يحضر من اذابة 50 غرام من TCA في ماء مقطر ليصل الحجم نهائي 100مل من محلول الترسيب.

2- حامض الخليك ثنائي الامين (EDTA- ethylene di amine tetra acetic acid) والذي يحضر من اذابة 148,9 غرام من EDTA في ماء مقطر ليصل الحجم النهائي 1 لتر .

- 3- المحلول المنظم (Tris-EDTA buffer) (0,4) (حامضية=8,9) ويحضر من اذابة 48,458 غرام من المادة المنظمة في 800 مل من الماء المقطر ثم يكمل الحجم الى 1 لتر وتنظم الحامضية لتصل الى (8,9) وذلك باضافة حامض الهيدروكلوريك.
- 4- كاشف DTNB (0,01 مولاري) يحضر من اذابة 0,099 غرام من DTNB كحول الميثانول المطلق ويكمل الحجم الى 25 مل (يبقى هذا المحلول صالحا للعمل لمدة 13 اسبوع بدرجة حرارة 4 سيليزية).
- 5- المحلول القياسي للكلوتاتايون يحضر المحلول الاساس من الكلوتاتايون (0,001 مولاري) من اذابة 0,0307 غرام من المحلول القياسي للكلوتاتايون باستخدام محلول EDTA (0,4 مولاري) ويكمل الحجم الى 100 مل .
- التخافيف المصنوعة من محلول EDTA هي (2,5,10,20,30، 40 مايكرو مول) ويجب تحضير هذه التخافيف انيا لانها سريعة التلف.

طريقة العمل:

تركيز الكلوتاتايون يستخرج باستخدام الطريقة المحورة التي تعتمد على استهلاك كاشف ايلمان (DTNB) Ellman والمتمثلة بالاتي:

تضاعف الحجم للعينات كافة (محلول قياسي، مصل الدم) وحسب الجدول الاتي:

| الكواشف            | Sample<br>μL | Reagent black μL | Standard μL |
|--------------------|--------------|------------------|-------------|
| العينة             | 100          | -----            | -----       |
| المحلول<br>القياسي | -----        | ----             | 100         |
| DDW                | 800          | 900              | 100         |
| TCA                | 100          | 100              | 100         |

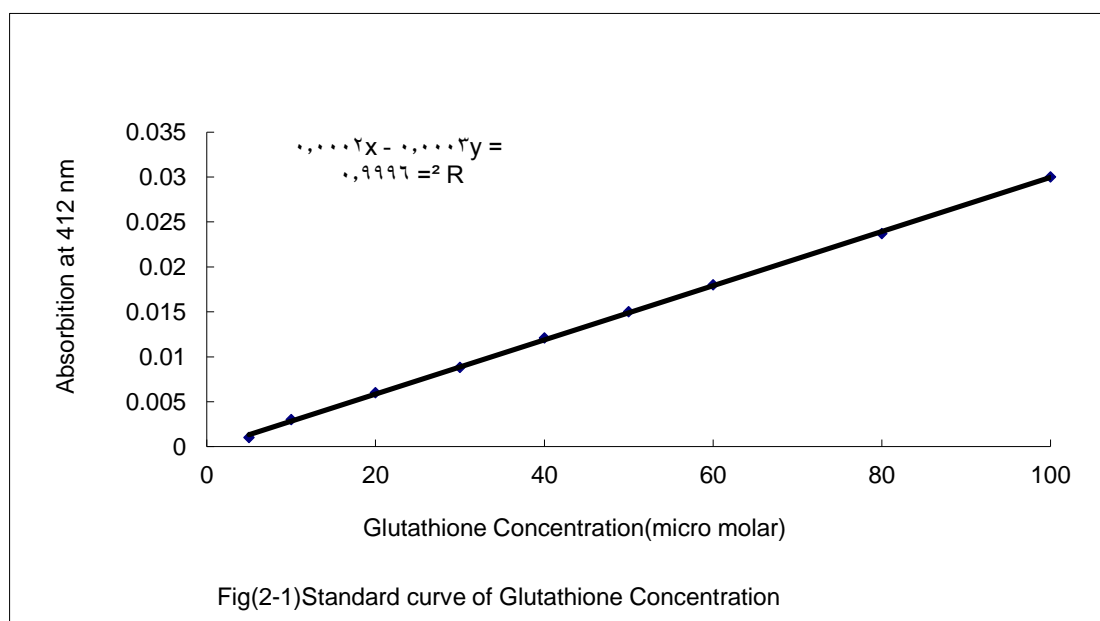
تمزج الانابيب جيدا بالفورتكس لحوالي 10-15 دقيقة ومن ثم تطرد مركزيا لمدة 15 دقيقة على التعجيل الارضي 300 ومن ثم تسحب الحجم التالية لانابيب الاختبار كالاتي:

| Reagents         | Sample<br>μL | Reagent<br>blank μL | Standard μL |
|------------------|--------------|---------------------|-------------|
| Supernatant      | 400          | 400                 | 400         |
| Tris EDTA buffer | 800          | 800                 | 800         |
| DTNB reagent     | 20           | 20                  | 20          |

تمزج الانابيب بالفورتكس وتدخّل جهاز المطياف الضوئي وتقاس العينات مقابل البلانك على طول موجي 412 نانوميتر وتقرأ النتائج بمدة لا تتجاوز 5 دقائق بعد اضافة DTNB .

الحسابات:

تركيز الكلوتوثايون يعرف من المنحني المعياري القياسي للعينات:

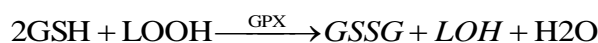




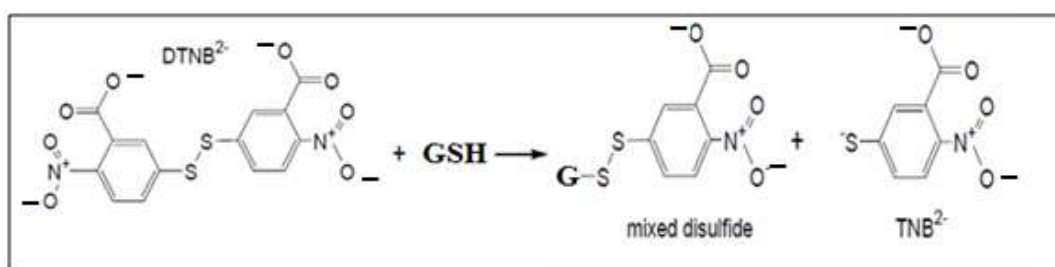
### 6-11-3 قياس تركيز الكلوتاثايون بيروكسيديز Glutathione Peroxidase concentration

المبدأ: حسب طريقة (Rotruck . et al. ,1973)

ان الكلوتاثايون بيروكسيديز يدخل كعامل مؤكسد في المعادلة الآتية:



ان اختزال تركيز الكلوتاثايون يمكن ان يكشف عنه باستخدام مركب Ellmans reagent



#### الكواشف:

- 1- المحلول أ: فوسفات الصوديوم الهايدروجينية (0,4 مولاري) وتحضر من اذابة 55,6 غرام من فوسفات الصوديوم في لتر من الماء.
- 2- المحلول ب : فوسفات ثنائي الصوديوم الهايدروجينية (0,1 مولاري) وتحضر من اذابة 107,12 غرام في لتر من الماء.
- 3- محلول ازيد الصوديوم NaN<sub>3</sub> (10 ملي مول) ويحضر من اذابة 0,06501 غرام من ازيد الصوديوم في 100 مل من الماء المقطر.
- 4- بفر فوسفات الصوديوم (الحامضية 7)(0,4 مولاري) ويحضر من مزج 39 مل من محلول أ و 61 مل من محلول ب ويخفف الى 200مل باستخدام ماء مقطر محتويا على 0,0744 غرام من EDTA .
- 5- الكلوتاثايون المختزل (2ملي مولاري) ويحضر من اذابة 0,0614 غرام من الكلوتاثايون في 100 مل من محلول EDTA .
- 6- نترات الصوديوم (0,1%)

7- محلول DTNB ويحضر من اذابة 19,8 ملي غرام في 100 مل من نترات الصوديوم (0,1%).

8- فوسفات الاصوديوم المائية والي تحضر من اذابة 5,68 غرام من المادة في 100 مل من الماء المقطر.

9- تترابوتيلهايدروكسيد (2.5mM) Tetra-butylhydroperoxide

طريقة العمل:

| الكواشف   | مايكروليتر Test | مايكروليتر STD | Blank<br>مايكروليتر |
|---|-----------------|----------------|---------------------|
| بفر الصوديوم  | 400             | 400            | 400                 |
| ايزيد الصوديوم  | 100             | 100            | 100                 |
| الكلوتاثايون المختزل  | 200             | 200            | -----               |
| ماء مقطر  | 200             | 250            | 450                 |
| العينة  | 50              | -----          | -----               |
| تنتيرابوتيل هايدروبروكسيد   | 200             | 200            | 200                 |
| <p>يمزج بالفورتكس ويحضر بالحاضنة مدة 3 دقائق على درجة حرارة 37 سيليزية وبعد ذلك<br/>ويطرد مركزيا لمدة 15 دقيقة بتعجيل TCA يحدث التفاعل باضافة 0,5 مل من 10%<br/>وبعد ذلك يؤخذ 2 مل من المحلول ويضاف له التالي xg ارضي 300</p> |                 |                |                     |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | 3مل             | 3مل            | 3مل                 |
| DTNB  | 1مل             | 1مل            | 1مل                 |

ان التغيير باللون بالعينات يقاس على طول موجي 412 نانوميتر خلال 3 دقائق.

الحسابات:

يحسب معدل الكلوتاثايون بيروكسيديز من المعادلة التالية:

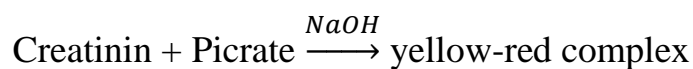
$$\text{Se - GPX activity } (\mu\text{mol of GSH utilized/min}) = \frac{\text{Conc. of GSH in STD} - \text{Conc. of GSH in test}}{\text{time(3min)}} * D.F.$$

### 7-11-3 قياس الكرياتينين في مصل الدم Creatinin concentration

ان قياس مستوى الكرياتينين في مصل الدم تتم حسب الطريقة اللونية والتي تعتمد على ترسيب البروتين (Tietz , 1986) .

المبدأ:

ان الكرياتينين يتفاعل مع حامض الكريك وسط محلول قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم NaOH ليكون معقد لوني (اصفر-اخضر).



الكواشف المستخدمة :

1-الكاشف الاول R1 حامض الكريك 38 ملي مول/لتر

2-الكاشف الثاني R2 هيدروكسد الصوديوم 1,6 ملي مول /لتر

3-الكرياتينين القياسي 2 ملغم/ديسي لتر او 177 ملي مول/لتر

ايضا هنالك كاشف اضافي وهو حامض الخليك ثلاثي الكلور 1,2 مول /لتر

طريقة العمل:

1-تم اضافة 0,5 مل من TCA الى انابيب الطرد المركزي.

2-تم اضافة 0,5 مل من مصد الدم الى الانبوب.

3-تمزج جيدا لتكوين الراسب بواسطة اداة المزج glass stirrer .

4-تم فصل الراشح بجهاز الطرد المركزي على سرعة 3000 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق .

5-اخذ 1,0 مل من الراشح ووضع في انبوبة اختيار نظيفة ومن شم اهمل الرسب.

6-اخيرا اخذ 1 مل لكل من R1 و R2 ومزجا معا لعمل خليط متجانس واخذ 1 مل من الخليط

واضيف الى انابيب العينات وترك بعد المزج لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ثم بعد ذلك تم

قياس الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي على طول موجي 546 نانوميتر .

جدول (3-) الكواشف المستخدمة لتقدير مستوى الكرياتينين

| المحاليل | الكاشف | القياسي | العينة |
|----------|--------|---------|--------|
| ماء مقطر | ml0.5  |         |        |

|       |       |       |              |
|-------|-------|-------|--------------|
|       | ml0.5 |       | القياسي      |
|       | ml0.5 | ml0.5 | TCA          |
| ml1.0 |       |       | الراشح       |
| ml1.0 | ml1.0 | ml1.0 | خليط التفاعل |

الحسابات :

تم حساب مستوى الكرياتنين وفقا للمعادلة التالية: -

$$\text{مستوى الكرياتنين (ملغم/ديسيلتر)} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{2 \times \text{امتصاصية الـStandard}}$$

### 3-11-8 قياس الكاتليز في مصل الدم Catalase concentration

تم قياس تركيز الكاتليز في مصل الدم وفق طريقة (Hadwan MH and kadhum Ali S, 2018)

الكواشف:

-حامض الكبريتيك بتركيز (0,5 مولاري) ويتم تحضيره من تخفيف حامض الكبريتيك المركز في 200 مل من الماء المقطر.

-ميتافانادات الامونيوم بتركيز (0,01 مولاري) والذي يحضر من اذابة 0,2925 غم من الامونيوم في 200 مل من (0,5 مولاري) من حامض الكبريتيك .

-محلول بيروكسيد الهيدروجين (10 ملي مول) ويحضر من مزج 0,1134 مل من 30% بيروكسيد الهيدروجين مع 100 مل من بفر الفوسفات ويعدل تركيز المحلول الى (10 ملي مول) باستخدام معامل الانقراض المولي لبيروكسيد الهيدروجين على مستوى امتصاصية 240 نانوميتر (43.6 مول<sup>-1</sup> . سينتمتر<sup>-1</sup>) .

-بفر الفوسفات (50 مولاري ،حامضية 7,0 ) ويحضر من مزج محلول أ مع محلول ب بنسبة 1:1,5 .

محلول أ : يحضر من اذابة فوسفات البوتاسيوم المائية 6,81 غم في لتر من الماء المقطر.  
محلول ب: يحضر من اذابة بفر فوسفات الصوديوم المائية 9,80 غم في لتر من الماء المقطر.

### طريقة العمل:

| Reagents  | Test    | Standard | Blank   |
|---|---------|----------|---------|
| العينة  | 100 µl  | -----    | -----   |
| بفر الفوسفات  | 900 µl  | 1000 µl  | 3000 µl |
| بيروكسيد الهيدروجين   | 2000 µl | 2000 µl  | -----   |
| تمزج بالفورتكس وتحضن بالحاضنة عند درجة حرارة 37° لمدة دقيقتين وبعد ذلك يضاف :                                   |         |          |         |
| Vanadium reagent  | 2000 µl | 2000 µl  | 2000 µl |
| بعد ذلك تحفظ العينات بدرجة 25 لمدة 10 دقائق ،ثم تقاس الامتصاصية على طول موجي 452 نانو ميتر ضد امتصاصية البلانك. |         |          |         |

الحسابات:

تقاس فعالية انزيم الكتليرز وفق المعادلة الآتية:

$$\text{Catalase Activity of test kU} = \frac{2.303}{t} * \log \frac{S^{\circ}}{S} \quad \text{--- (1)}$$

حيث  $S^{\circ}$  امتصاصية المحلول القياسي

$S$  امتصاصية العينة

### 9-11-3 قياس تركيز حامض اليوريك Assessment of Uric acid

تم قياس نسبة حامض البوليوريك في مصل الدم في حيوانات التجربة جميعاً تبعاً لطريقة المرفقة مع عدة المجهز من الشركة الاسبانييت Spinreact وهي كالاتي:

تم تحضير ثلاثة انابيب اختبار الاول Blank ويستعمل لتصفير فقط يوضع فيه واحد مل من

R1 والثاني Sample نموذج المصل وي وضع فيه واحد مل من R1 ويضاف اليه 20 مايكرو لتر من المصل اما الانبوب الثالث Standard وفيه نضع واحد مل من R1 ونضيف اليه 20 مايكرو لتر من Cal. Standard بعدها تمزج جيدا وتترك لمدة خمس دقائق بدرجة حرارة 73 م ° لغرض التفاعل بعدها يتم اخذ القراءة بواسطة جهاز المطياف الضوئي على الطول الموجي 520 نانومتر بعد ان يتم تصفير الجهاز لم Sample و ال Standard ضد ال Blank اي يصفر عليه ,يتدرج اللون من وردي الى بنفسجي كلما ا ازدادت شدة اللون يعد اشارة على زيادة حامض البوليك.

### 3-12-12- تحضير المقاطع النسجية Tissue processing

حفظت العينة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفور مالين بتركيز 10% واستخرجت بعد 48 ساعة من الفور مالين وغسلت عدة مرات بالكحول الايثيلي بتركيز 70% بعدها اجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (Suvarna et al ; 2013).

### 3-12-3-1 الانكاز والترويق: Dehydration and Clearing

تم سحب الماء من النسيج بتمرير النماذج في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 95%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة ساعتين.

### 3-12-3-2 التشريب Infiltration:

نقلت النماذج بعد الانتهاء من عملية الترويق إلى قناني حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م° المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م° وذلك لابقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن أيضاً لمدة ساعة واحدة ثم نقلت مرة أخرى إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعة واحدة أيضاً.

### 3-12-3 الطمر Embedding:

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات، وذلك بصب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب، ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

### 3-12-4 التقطيع Sectioning:

استعمل جهاز المشراح اليدوي Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسلك تراوح ما بين 5-6 مايكروميتر، ثم حملت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد ان وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م°.

### 3-12-5 التصبغ والتحميل Staining and Mounting:

صبغت المقاطع النسجية جميعها باستعمال صبغة هيماتوكسولين-ايوسين Haematoxylin-Eosin stain إذ وضعت الشرائح في الزايلين لمدة 5 دقائق للتخلص من الشمع ثم مررت بسلسلة تراكيز تنازلية من الكحول الايثيلي (100%، 100%، 90%، 80%)، 70%، 50%) لمدة دقيقتين في كل تركيز، بعدها صبغت بصبغة الهيماتوكسولين لمدة دقيقة، واحدة ثم غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين، بعدها غطست بالكحول الحامضي لمرتين أو ثلاث مرات لإزالة الصبغة الزائدة، ثم صبغت بصبغة الايوسين لمدة ربع دقيقة، ونقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (50%، 70%، 80%، 90%، 95%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة 5 دقائق، ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة 10 دقائق، وبعدها أجريت عليها عملية التحميل باستعمال بلسم كندا Canada Balsam لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة 8 ساعات لتكون جاهزة للفحص .

### 3-12-6 التصوير المجهرى Microphotography:

صورت المقاطع النسجية باستعمال مجهر ضوئى نوع MEIJI light microscope مزود  
بكاميرا مجهر Digital Camera نوع Canon عالية الدقة. بعدها تمت ملاحظة التغيرات  
الانسجية فى الكلى.

### 3-13 التحليل الاحصائى Statistical Analysis

تم تحليل النتائج باستخدام نظام التحليل الاحصائى SPSS (Statistical Package for the  
Social Science) إصدار 25 وبرامج Excel 2019. وتم التعبير عن النتائج بدلالة المتوسط  
والخطأ القياسى ( $mean \pm SE$ ) ، وكذلك اقل فرق معنوي LSDبالاضافة لاستخدام برنامج  
تحليل التباين (ANOVA).



## 4- النتائج والمناقشة Results and Discussion

### 1-4 الدراسة الفسلجية Physiological study

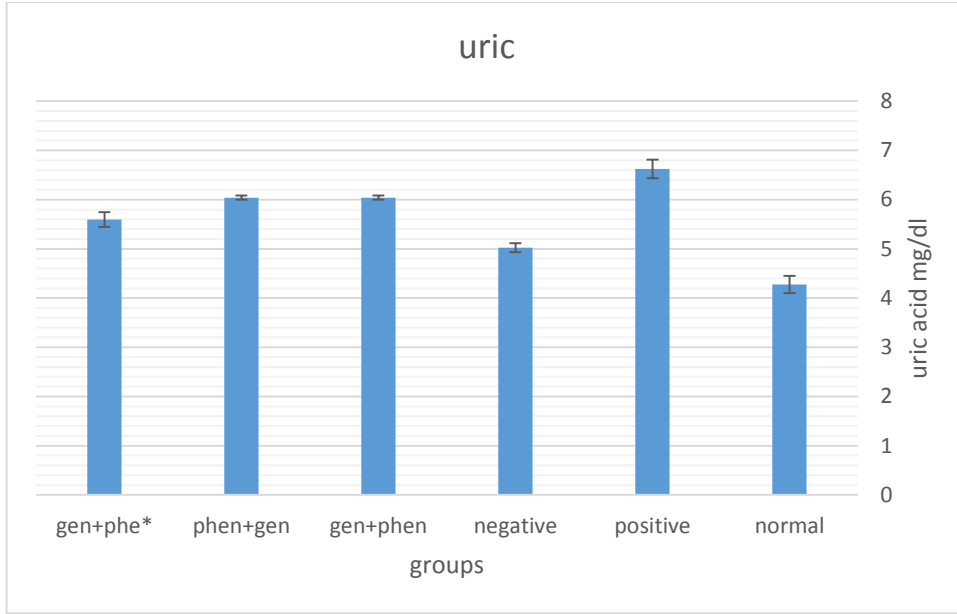
#### 1-1-4 الدلائل الكيموحيوية:

الجدول (4- 1أ) تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض المعايير الوظيفية لذكور الجرذان المختبرية المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي وقد تم التعبير عن النتائج بالمعدل  $\pm$  الخطأ القياسي وقيست النتائج على مستوى معنوية  $p \leq 0.05$ .

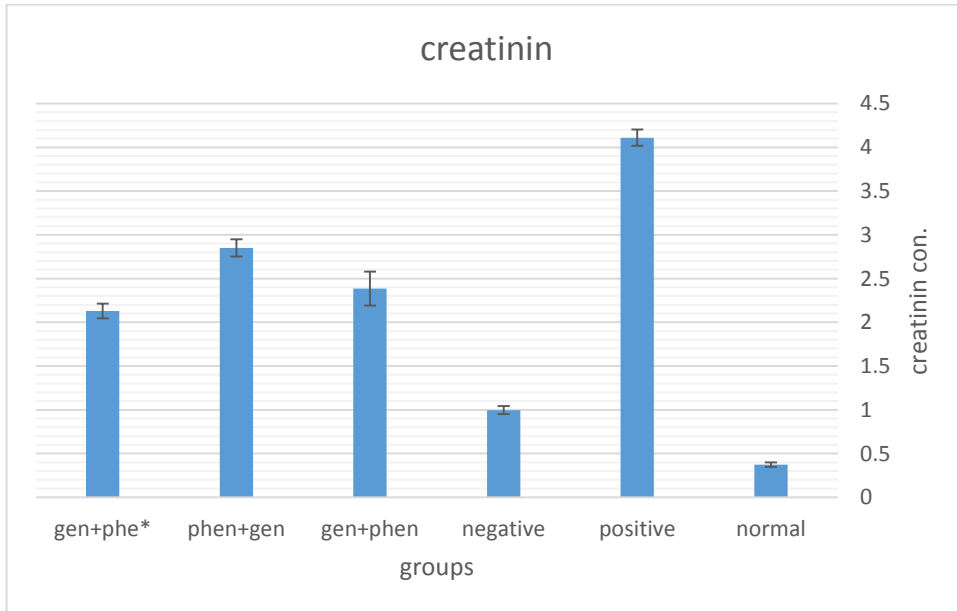
جدول (4- 1أ) تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز في بعض الدلائل الكيموحيوية الخاصة بفعالية الكلية (كرياتينين، يوريا ، حامض اليوريك) لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي .

| كرياتينين mg/dl                             | يوريا mg/dl         | حامض اليوريك mg/dl |                   |
|---|---------------------|--------------------|-------------------|
| مجموعة المحلول الفسلجي                      | $4.7 \pm 0.02^c$    | $25.14 \pm 0.78^c$ | $4.27 \pm 0.17^c$ |
| مجموعة السيطرة الموجبة                      | $4.10 \pm 0.09^a$   | $80.38 \pm 1.93^a$ | $6.62 \pm 0.18^a$ |
| مجموعة المستخلص الكحولي                     | $1.09 \pm 0.04^c$   | $30.16 \pm 1.04^c$ | $5.02 \pm 0.08^b$ |
| مجموعة (الجينتاميسين+المستخلص الكحولي)      | $2.38 \pm 0.19^b$   | $55.58 \pm 0.43^b$ | $6.04 \pm 0.04^a$ |
| مجموعة (المستخلص الكحولي+الجينتاميسين)      | $2.8502 \pm 0.09^b$ | $49.08 \pm 1.39^b$ | $6.04 \pm 0.04^a$ |
| مجموعة (الجينتاميسين+المستخلص الكحولي)(معا) | $2.12 \pm 0.08^c$   | $29.75 \pm 0.88^c$ | $5.59 \pm 0.15^a$ |
| L.S.D.                                      | 1.085               | 13.347             | 0.562             |

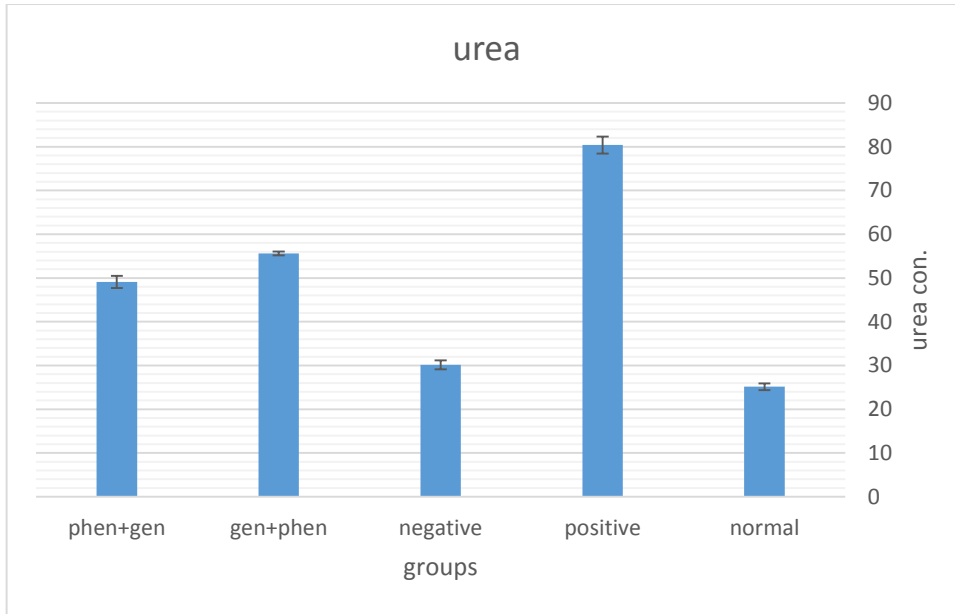
- الحروف الإنجليزية المختلفة مابين المجاميع تعطي فرق معنوي تحت مستوى معنوي  $p \leq 0.05$  بالمقارنة مع قيمة L.S.D
- اجري التحليل الاحصائي على مستوى معنوية  $P \leq 0.05$  .



شكل (1- 4) تركيز حامض اليوريك في مجاميع الحيوانات المختبرية



شكل (2- 4) تركيز الكرياتينين في مجاميع الحيوانات المختبرية



شكل (4-3) تركيز اليوريا في مجاميع حيوانات التجربة

اشارت نتائج الدراسة الفسلجية الحالية من خلال النتائج الكيموحيوية للجدول (4-1) والرسوم البيانية (4-3،2،1) نرى الارتفاع المعنوي في مستويات كل من المعايير (الكرياتينين ، اليوريا ، حامض اليوريك ) في مجموعة السيطرة الموجبة مقارنة بالمجاميع الاخرى اذ ان هذه المعايير تعد المؤشر الاساس لفعالية الكلية واي خلل في عمل الكلية يؤثر بالتالي على تراكيز هذه المعايير في الدم فلذلك نرى التأثير السمي للجرعة المفرطة من الجينتاميسين ،اذ يؤثر هذا الدواء على فعالية الكلية وخصوصا نشاط النفرونات مما يسبب nephrotoxicity وهذا يؤدي الى قلة كفاءة الكلية في ترشيح الدم من الفضلات وبالتالي يزداد تركيز هذه المعايير في الدم اكثر من حدها الطبيعي ومن جانب اخر فان اي خلل في كفاءة الكلية يسبب قلة في كمية البول المطروحة وبالتالي نقصان في معدل الترشيح الكبيبي ،وتتفق هذه النتائج مع الدراسة التي اجراها Branislava Medic وجماعته (2019) الذي بين مدى التأثير السمي للجينتاميسين على نفرونات الكلية مما يسبب التنخر للنفرونات وخلل في وظيفة الكلية .

. اما Nguyen and Devarajan (2008) فقد بينوا في دراستهم التي اجروها ان ازدياد تركيز الكرياتينين واليوريا في الدم يحصل بعد ان يصل الضرر في الكلية الى اكثر من 50% من وظيفتها الطبيعية . وكذلك تتفق النتيجة الحالية مع دراسة Xuan وجماعته ( 2015 ) والتي وجدت أن هناك ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وكذلك دراسة (Yang) وجماعته (2015) الذين وجدوا أن هناك ارتفاعاً في كرياتينين المصل لمجموعة الفشل الكلوي المستحثة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

وقد أشارت العديد من الدراسات الى أن التغييرات في كرياتينين مصل الدم ومستويات اليوريا، يمكن أن تكون ثانوية للتغيرات التنخرية في نسيج الكلية (Pier, 1987; Fung and Clark, 2004) ، وكذلك نلاحظ الارتفاع المعنوي في تركيز اليوريا وحامض اليوريك فاليوريا تعتبر كنتاج عرضي ينتج عند هضم البروتينات ويتم التخلص منها عن طريق الادرار وبذلك فالزيادة المفرطة في الدم تعتبر كمؤشر على حدوث خلل في الكلية نتيجة التسمم بالجينتاميسين وحدث الفشل الكلوي الحاد في الكلية، وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Zhang وجماعته (2015) و Ali وجماعته(2015) إذ وجدوا تركيز اليوريا مرتفعاً بشكل ملحوظ في مجموعة الأدينين وارتفاع تركيز اليوريا في مجموعة الفشل الكلوي المستحث مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وذلك بسبب إيقاف إفراز المركبات النيتروجينية في مجموعة الفئران المعاملة بالادينين عن طريق إيقاف تكوين بلورات 8، - 2ديهيدرووكسي ادنين 2,8-dihydroxyadenine في النبيب، والتي تؤدي إلى تراكم مركبات Guanidino المختلفة مثل: ميثيل كوانيديين Methylguanidine ، وحامض الكايدنيوريك Gaunidinosuric acid ، واليوريا (Alia et al., 2014) .

كما يمكن أن تؤدي المستويات المرتفعة لليوريا خللاً في وظيفة النقل للخلايا الظهارية في النيبات الجامعة والضعف المنتشر في وظائف النيبات الملتوية القريبة (2008, Gowda and Ledoux ) ، وارتفاع تركيز اليوريا في المجموعة التي يسببها مرض الكلى المزمن CRD بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وتتفق هذه الدراسة مع العديد من الدراسات (Al Za'abi et al., 2015; Zhang et al., 2015 ; Imarah, 2017; ALqutub, 2019) الدراسة التي أجريت على الفئران بحقنها بجرعة واحدة داخل البريتون بمادة الميثوتريكسيت (Methotrexate (MTX، وظهرت زيادة كبيرة )  $P < 0.001$  ( في مستويات الكرياتينين في المصل بالمقارنة مع جرذان السيطرة (Mahmoud et al., 2018).

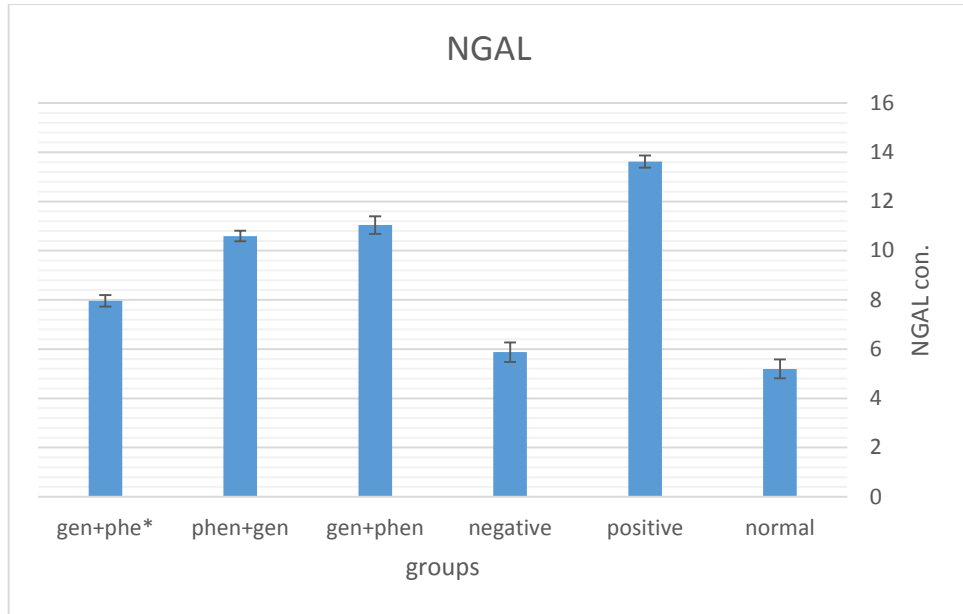
لقد اثبتت النتائج الفعالية العلاجية والوقائية لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* وذلك بانخفاض مستويات (الكرياتينين ، اليوريا،حامض اليوريك والالبومين) وعودتها الى مايقارب مستواها الطبيعي في الجسم وذلك بسبب احتوائها على الدهون الغير مشبعة بكثرة والتي وظيفتها الرئيسية هي الحفاظ على الخاصية الترشيحية للكبيبة وهذا ما أكده Siqun وجماعته (2013) إذ بينوا في دراستهم ان لهذه الدهون الغير مشبعة اهمية كبيرة في الحفاظ على وظيفة الكلية الطبيعية. ولقد اوضح Nwawuba and Okechukwu (2018) ان زيت نبات حب العزيز له اهمية كبيرة في تحسين وظائف الكبد والكلية وذلك لاحتواءه على فايستيروسولات

وفيتامين E والبيتا كاروتين وهذه المواد ذات فعالية مضادة للاكسدة وتحسن عمل الاعضاء المهمة بالجسم(الدماغ، القلب، الكبد والكلية).

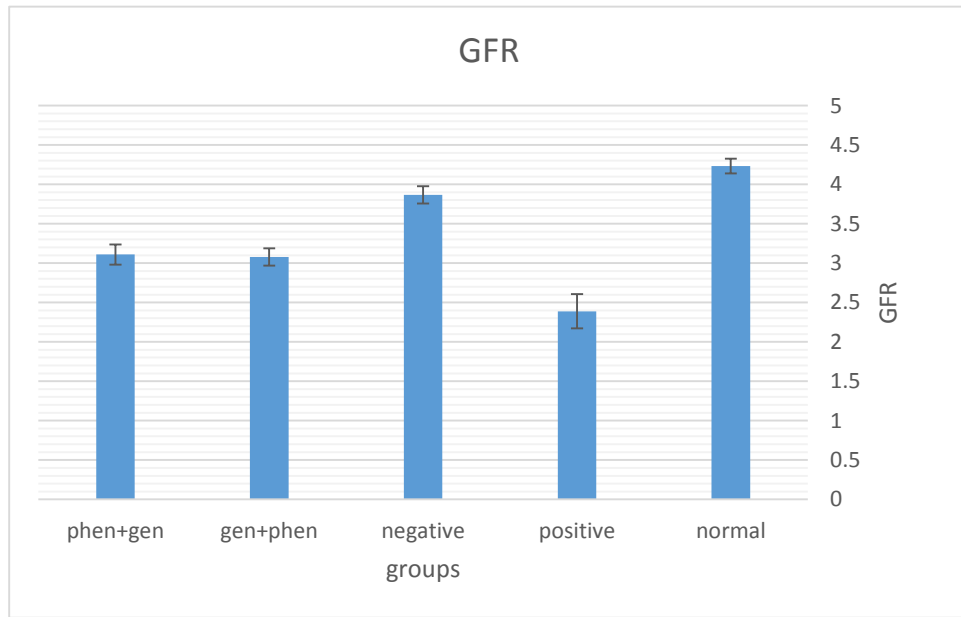
الجدول (4- 1ب) تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز على الدلائل الكيموحيوية الخاصة بفعالية الكلية(الالبومين، عدلات الجيلاتينيز، معدل الترشيح الكبيبي) لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي .

| معدل الترشيح الكبيبي mg/dl | عدلات الجيلاتينيز U/L    | الالبومين Mg/dl        | المعايير<br>المجاميع                        |
|----------------------------|--------------------------|------------------------|---|
| 4.23±0.09 <sup>a</sup>     | 5.198±0.381 <sup>c</sup> | 2.70±0.13 <sup>c</sup> | مجموعة المحلول الفسلجي                      |
| 2.38±0.21 <sup>d</sup>     | 13.62±0.24 <sup>a</sup>  | 6.50±0.17 <sup>a</sup> | مجموعة السيطرة الموجبة                      |
| 3.86±0.11 <sup>b</sup>     | 5.87±0.39 <sup>c</sup>   | 3.06±0.20 <sup>c</sup> | مجموعة المستخلص النباتي                     |
| 3.07±0.11 <sup>c</sup>     | 11.04±0.35 <sup>b</sup>  | 4.79±0.13 <sup>b</sup> | مجموعة (الجينتاميسين+المستخلص الكحولي)      |
| 3.10±0.12 <sup>c</sup>     | 10.59±0.21 <sup>b</sup>  | 4.94±0.12 <sup>b</sup> | مجموعة(المستخلص الكحولي+الجينتاميسين)       |
| 4.15±0.09 <sup>a</sup>     | 7.95±0.23 <sup>c</sup>   | 2.79±0.13 <sup>c</sup> | مجموعة (الجينتاميسين+المستخلص الكحولي)(معا) |
| 0.501                      | 2.103                    | 0.975                  | L.S.D                                       |

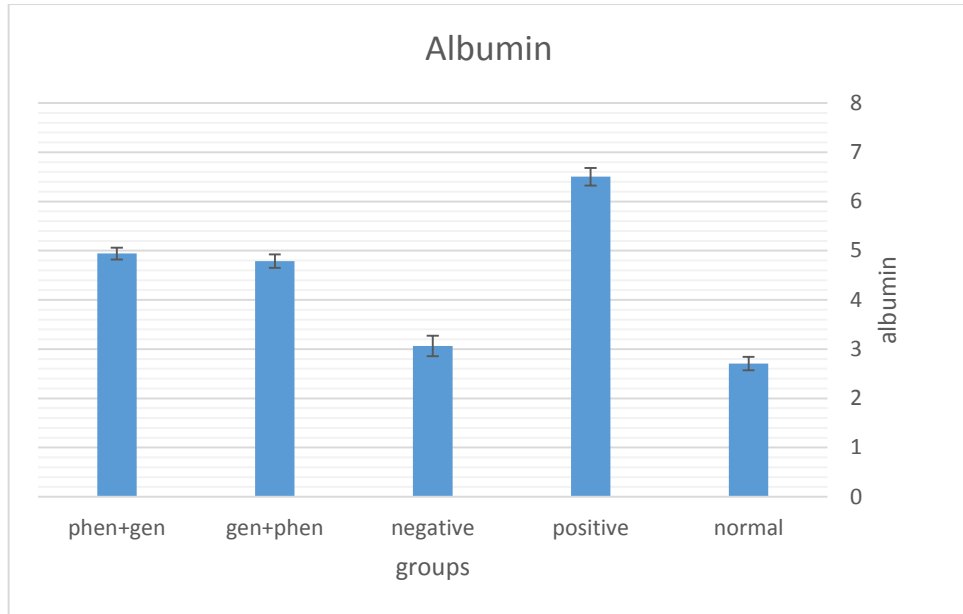
- الحروف الإنكليزية المختلفة تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع والمتشابهة تعني عدم وجود فرق معنوي
- المعدل الأعلى من قيمة L.S.D. ذو فرق معنوي
- اجري التحليل الاحصائي على مستوى معنوية  $P \leq 0.05$  .



شكل (4-4) تركيز عدلات الجيلاتينيز في مجاميع التجربة



شكل (4-5) مستوى معدل الترشيح الكبيبي في مجاميع الحيوانات المختبرية



شكل (4-6) تركيز الالبومين في مجاميع الحيوانات المجتبرية

الجدول (4-1ب) اعلاه يوضح تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز بتركيز (170 ملغم /كغم ) على الدلائل الكيموحيوية الخاصة بفعالية الكلية لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي بالحنثامايسين 120 ملغم/كغم وكالاتي: .

1-تأثير الجنثامايسين بتركيز 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوما على المعايير الفسلجية (الالبومين ،عدلات الجيلاتينيز ، معدل الترشيح الكبيبي ) :

لقد اشارت النتائج بالجدول (4-1ب) والرسوم البيانية (4-4،5،6) ادناه الى وجود زيادة (مستوى الالبومين ،عدلات الجيلاتينيز) بصورة معنوية عن مستواها الطبيعي في مجموعة السيطرة الموجبة مقارنة ببقية المجاميع وترجع هذه الزيادة نتيجة حصول خلل في الوظيفة الترشيحية للكبيبة وبالتالي سوف تنفذ الجزيئات الكبيرة ذات الاوزان الجزيئية العالية كالالبومين من خلال الكبيبة وكذلك زيادة تركيز عدلات الجيلاتينيز كدليل على الالتهاب الكلوي والذي حصل جراء التسمم بالجينثامايسين .

ان ازدياد تركيز الألبومين كمؤشر تحذير لأمراض الكلى والقلب والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني، كما أنها تعد أول إشارة على اعتلال الكلية السكري وترتبط بتلف الكبيبية الكبير. (Khalaf, 2015). اذ تشير الدراسات إلى أن تركيز الالبومين لا يعكس بالضرورة ضعف الكلى، فضلا عن ذلك أن التلف المبكر للبنية في كل من

تركيب النيبب والكبيبة قد يكون موجوداً في الألبومين الطبيعي (Papadopoulou *et al.*, 2015)، لذلك هناك حاجة لإيجاد مؤشرات حيوية جديدة تساعد في تحديد مخاطر الإصابة بالمرض للمرضى ومتابعة الآثار الوقائية والعلاجية، وتتوافق النتائج المتحصل عليها مع دراسة Alam-Eldeen وجماعته (2016) إذ سجل ارتفاع معنوي في مستويات الألبومين وتغيرات نسجية واضحة في أنسجة الكلى المعاملة برابع كلوريد الكاربون 4CCI وكانت قيمتها  $g/dl.42$  وظهرت بشكل مناطق متتخرة وارتشاح خلوي وضمور بالكبيبات وانحلال بطانة النيببات الكلوية فضلاً عن توسع في حوض الكلية.

اما Gila وجماعته (2016) فقد اشاروا ان عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين NAGL تعتبر كمؤشر حيوي لتشخيص الفشل الكلوي المزمن CRF بسبب ارتفاع تركيزها نتيجة استحداث CRF بالادنين بشكل ملحوظ مقارنةً مع مجموعة السيطرة، وكانت هذه النتائج مماثلة للدراسة الحالية، كما تتفق الدراسة الحالية مع دراسة اخرى التي تشير إلى ارتفاع NAGL التي تعكس حالة الكلى وهناك زيادة مرتبطة بإصابة الكلى (Bolignano *et al.*, 2008)، في حين يتم التعبير عن NGAL بدرجة عالية من البروتين في الإصابة الإقفارية الكلوية المرتبطة بالمادة السمية في النماذج الحيوانية التجريبية (Mishra *et al.*, 2004) وفي الإنسان (Mishra *et al.*, 2005)، ووضح Mitsnefes وجماعته (2007) أن تركيز NGAL في المصل يعد بمثابة مؤشر حيوي حساس ومحدد للتشخيص وعلامة حيوية جديدة ل CKD، ومن خلال معرفة فعالية إنزيمات مضادات الأكسدة داخلية المنشأ والإجهاد التأكسدي في البلازما والأنسجة الكلوية، وطرح البول البروتيني النيببي والتي تعد كمرشح للمؤشرات الحيوية المبكرة للإصابة النيببية،

(Arellano-Buend'ia *et al.*, 2014). وقد اشار Luo وجماعته (2016) الى ان عدلات الجيلاتيناز تزداد في الجرذان المتعرضة للجرعة المؤثرة للجينتاميسين كنتيجة للتسمم الكلوي وفقدان الكلية لوظيفتها، إذ ان هذا المؤشر يتحسس باي خلل في وظيفة الكلية وتزداد نسبتها في الدم مما يعتبر كدليل قوي على الضرر الحاصل في الكلية وخصوصا النفرونات.

اما معدل الترشيح الكبيبي GFR فيعد المعيار الأكثر استعمالاً للتقييم النوعي والكمي لقدرة إفراز او طرح الكلية ويتم الحصول عليه بشكل أكثر دقة في الممارسة السريرية من ترشيح الكرياتينين استناداً إلى عينة البول التي جمعت خلال 24 ساعة (El-Minshawy *et al.*, 2010)، وتسبب العديد من أمراض الكلى انخفاضاً دائماً وأحياناً تدريجياً في GFR عن طريق تحليل تركيز وإفراز البلازما (إزالة الكلى) من Inulin الذي هو جزيء يتم ترشيحه بحرية من خلال الكبيبة ولا يتم امتصاصه أو إفرازه في النيببات، ومع ذلك فإن الطريقة مرهقة للأداء، وبالتالي في أماكن العملية



كما هو الحال في المستشفيات وفي معظم الدراسات البحثية يتم إجراء تقدير لتقدير معدل الترشيح الكبيبي (eGFR) GFR باستعمال معادلة تشمل الكرياتينين في الدم أو مصل Cystatin C (Wijkstrom, 2017).

من الجانب الآخر نلاحظ الفعالية العلاجية والوقائية لنبات حب العزيز في هذه معايير اذ اظهرت المجاميع التي تم معاملتها بالمستخلص الكحولي سواء قبل او بعد استحداث المرض اوخلال فترة الحقن بالجينتاميسين الى انخفاض مستويات (الالبومين وعدلات الجيلاتينيز)وارتفاع مستوى معدل الترشيح الكبيبي الى مايقارب الحد الطبيعي مما يشير الى عودة الكلية لوظيفتها الطبيعية وذلك بسبب كونه غني بالدهون الغير مشبعة والتي تعمل بدورها على الحفاظ على المعدل الطبيعي للترشيح الكبيبي وهذا ماتم تأكيده بحسب الدراسة التي اجراها J. Siquin وجماعته (2013) اذ بينوا في دراستهم ان لهذه الدهون الغير مشبعة اهمية كبيرة في الحفاظ على وظيفة الكلية الطبيعية. ولقد اوضح Nwawuba and Okechukwu (2018) ان زيت نبات حب العزيز له اهمية كبيرة في تحسين وظائف الكبد والكلية وذلك لاحتواءه على فاييتوستيرولات وفيتامين E والبيتا كاروتين وهذه المواد ذات فعالية مضادة للاكسدة وتحسن عمل الاعضاء المهمة بالجسم(الدماغ،القلب،الكبد والكلية).

ان لنبات حب العزيز اهمية كبيرة في علاج الكثير من الحالات المرضية وتحسين وظائف الاعضاء الرئيسية فلقد اوضح (2019) Mohdaly اهمية درنات حب العزيز لبناء العظام واصلاح الانسجة والعضلات المتضررة والنازفة وذلك لاحتوائها على تراكيز عالية من الكالسيوم والفسفور.وان لحليب بذور نبات حب العزيز قيمة غذائية عالية تستخدم كمصدر جيد للطاقة (Oyetero et al .,2019).

و يعد هذا النبات من افضل مضادات الاكسدة التي يمكن استخدامه لعلاج الكثير من حالات زيادة الاجهاد التأكسدي بفعل المواد السامة او الأمراض الشائعة كالفشل الكلوي وذلك لاحتوائه على polyunsaturated fatty acids & gamma tocopherol (Mohdaly ,2019)

## 2-1-4 مضادات الاكسدة Antioxidants

يوضح الجدول (2-4) ادناه تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض مضادات الاكسدة لذكور الجرذان البيضاء المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي. فقد لوحظ التأثير العلاجي للمستخلص الكحولي في عودة مستويات هذه المعايير الى حدها الطبيعي بالجسم بعد استحداثها بسبب الفشل الكلوي وتحرر الجذور الحرة بالدم نتيجة الحقن بدواء الجينتاميسين.

الجدول (2-4) تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في بعض مضادات الاكسدة لذكور الجرذان المستحثة تجريبيا بالفشل الكلوي

| كلوتوثايون<br>بيروكسيديز<br>mg/dl | كلوتوثايون<br>mg/dl      | الكاتاليز<br>mg/dl       | مضادات الاكسدة<br>المجاميع  |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| 233.00±4.84 <sup>c</sup>          | 47.35±1.90 <sup>b</sup>  | 13.03±0.10 <sup>b</sup>  | المحلول الفسجلي<br>السيطرة السالبة                                  |
| 213.88±5.50 <sup>c</sup>          | 38.073±1.14 <sup>c</sup> | 9.681±0.30 <sup>a</sup>  | السيطرة الموجبة (الجنتاميسين<br>120 ملغم/كغم)                       |
| 310.70±5.40 <sup>b</sup>          | 55.098±1.97 <sup>b</sup> | 12.140±0.28 <sup>a</sup> | المستخلص الكحولي 170<br>ملغم/كغم                                    |
| 364.627±8.20 <sup>a</sup>         | 54.098±1.17 <sup>b</sup> | 16.776±0.20 <sup>a</sup> | الجنتاميسين 120 ملغم/كغم<br>+المستخلص الكحولي 170<br>ملغم/كغم       |
| 359.41±6.96 <sup>b</sup>          | 68.437±1.18 <sup>a</sup> | 14.773±0.21 <sup>a</sup> | المستخلص الكحولي 170<br>ملغم/كغم +الجنتاميسين<br>120 ملغم/كغم       |
| 332.29±4.42 <sup>b</sup>          | 71.760±2.16 <sup>a</sup> | 16.300±0.30 <sup>a</sup> | الجنتاميسين 120 ملغم/كغم<br>+المستخلص الكحولي 170<br>ملغم/كغم (معا) |
| 41.388                            | 8.335                    | 2.731                    | L.S.D.  |

- المعدل الأعلى من قيمة L.S.D ذو فرق معنوي مقارنة ببقية المجاميع

- اجري التحليل الاحصائي على مستوى معنوية  $P \geq 0.05$

من خلال النتائج في الجدول ادناه والرسوم البيانية (9،8،7-4) نلاحظ تأثير التسمم بالجينتاميسين وحدوث الفشل الكلوي الحاد مما ادى الى تكون الجذور الحرة في الجسم وزيادة الاجهاد التأكسدي وهذه النتائج تتفق مع ما توصل اليه Abderrahim وجماعته (2021) الذي استنتج ان الفشل الكلوي المستحث بالفئران يؤدي الى زيادة الاجهاد التأكسدي وذلك بازدياد تكون الجذور الحرة بالجسم وكنتيجة لذلك تقل تراكيز مضادات الاكسدة لازالة الضرر او تقليله والتخلص من الجذور الحرة .وايضا تتفق الدراسة مع (Ali et al (2013), Nemmar,(2016), Nemmar,et al (2017)،الذين وجدوا ان الفشل الكلوي المزمن يزيد الاجهاد التاكسدي اضافة لزيادة تراكيز الدلائل الكيموحيوية للكلية .

ان العديد من الدراسات والابحاث اكدت ان الاجهاد التأكسدي يزداد في حالات الالتهابات الحادة والمزمنة وخصوصا في امراض الكلى والقلب (Aimo , 2020 ; Biswas, 2016).

إن استخدام هذا المستخلص ادى الى التخلص من الجذور الحرة واصلاح الضرر وكنتيجة لذلك عودة المواد المضادة للتأكسد لتركيزها الطبيعي،وذلك بسبب احتواءه على العديد من المواد فعالة سواء دهون غير مشبعة او عناصر ومعادن مهمة، وهذه النتائج تتفق مع Rosello-Soto et al.(2019) الذين بينوا ان نبات حب العزيز يعتبر الخيار الامثل لمضادات الاكسدة حيث يسمح بامتصاص الحديد ويساعد في تنظيم مستويات فيتامين E المهم في الاستجابات المناعية والحفاظ على اجهزة وانسجة الجسم . اما David,2005 فقد اوضح ان المحتوى العالي من فيتامين B1 الموجود ضمن مكونات درنة نبات حب العزيز *Cyperus esculentus* تلعب دورا مهما في تحفيز الجهاز العصبي المركزي وتقوية الجسم لمواجهة اي نوع من الاجهادات .

ومن الجدير بالذكر فان حامض الاوليك هذا الحامض الدهني الشهير الموجود بنسبة عالية في درنات النبات يعتبر مادة مستقرة وغير متهيجة او متأكسدة فيعمل على تحجيم الاجهاد التأكسدي بالجسم فله خواص متشابهة الى حد ما مع زيت الزيتون (Modaly,2019). وهذه الدراسة تتفق مع دراسات كثيرة تؤكد اهمية النبات كمادة مضادة للاكسدة ومصلحة للاضرار الخلوية والنسيجية (Krichene et al., 2016 ;Taha and Sahane ,2020).

## 2-4 الدراسة النسيجية Histopathological study

- تأثير الجنتاميسين في معدل اقطار الكبيبة، النفرون القريب والنفرون البعيد :

لقد اوضحت النتائج بالجدول ادناه تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز المعاملة تجريبيا بالجنتاميسين قبل وبعد واثناء المعاملة وكانت النتائج متمثلة بالمعدل  $\pm$  الخطأ القياسي.

جدول (4-3) تأثير المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز في معدل قطر الكبيبة، النفرون القريب والنفرون البعيد لكلية الجرذان المعاملة تجريبيا بالجنتاميسين .

| معدل قطر النفرون البعيد<br>مايكروميتر | معدل قطر النفرون القريب<br>مايكروميتر | معدل قطر الكبيبة<br>مايكروميتر | المعايير<br>المجاميع   |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|
| 2.77±0.06 <sup>a</sup>                | 3.08±0.02 <sup>a</sup>                | 8.708±0.83 <sup>a</sup>        | المحلول الفسلجي  |
| 2.22±0.07 <sup>b</sup>                | 2.10±0.12 <sup>b</sup>                | 6.64±0.15 <sup>b</sup>         | السيطرة الموجبة<br>(الجنتاميسين 120<br>ملغم/كغم)                       |
| 2.77±0.05 <sup>c</sup>                | 2.916±0.06 <sup>c</sup>               | 8.16±0.14 <sup>c</sup>         | المستخلص الكحولي 170<br>ملغم/كغم                                       |
| 2.54±0.11 <sup>c</sup>                | 2.91±0.07 <sup>c</sup>                | 7.10±0.16 <sup>c</sup>         | الجنتاميسين 120<br>ملغم/كغم +المستخلص<br>الكحولي 170 ملغم/كغم          |
| 2.20±0.10 <sup>c</sup>                | 2.437±0.07 <sup>c</sup>               | 7.416±0.10 <sup>c</sup>        | المستخلص الكحولي<br>170 ملغم/كغم<br>+الجنتاميسين<br>120ملغم/كغم        |
| 2.64±0.08 <sup>c</sup>                | 2.875±0.10 <sup>c</sup>               | 7.95±0.13 <sup>c</sup>         | الجنتاميسين 120<br>ملغم/كغم +المستخلص<br>الكحولي 170 ملغم/كغم<br>(معا) |
| 0.463                                 | 0.802                                 | 1.516                          | L.S.D.   |

- المعدل الأعلى من قيمة L.S.D ذو فرق معنوي مقارنة ببقية المجاميع .

- اجري التحليل الاحصائي على مستوى معنوية  $P \leq 0.05$  .

### -تأثير الجينتاميسين بتركيز (120 ملغم/كغم) في نسيج الكلية في ذكور الجرذان المختبرية:

الصورة (4-1) بينت نتائج الفحص النسجي نسيجاً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض لمجموعة السيطرة لوحظ فيها وجود اعداد من النفرونات الاعتيادية التي تحتوي على كرية مالبجي التي تتكون من محفظة بومان والكبيبة ولوحظ في المقطع العرضي للكلية النبيبات البولية الملتوية القريبة والبعيدة مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة.

أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-2) و(4-3) والجدول (3-4) (4-4) مقطوعاً نسيجاً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض من المجموعة المعاملة بدواء الجينتاميسين بعد 12 يوم من الاصابة لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة منسلخة، مع وجود التهاب، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات الانحلالية Degeneration في النبيبات الكلوية واحتقان Congestion شديد بالأوعية الدموية إذ لوحظ تنخر Necrosis في خلايا جدران النبيبات الكلوية وكذلك ارتشاح الخلايا الالتهابية inflammation مقارنة بمجموعة السيطرة.

اما نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-4) والجدول (4-3) مقطوعاً نسيجاً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب وعدم وجود اي تغيرات النسجية فكان النسيج شبيه بالنسيج الطبيعي للكلية.

كما أوضحت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-5) و(4-6) والجدول (4-3) مقطوعاً نسيجاً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بالجينتاميسين لمدة 12 يوم ثم المستخلص الكحولي لمدة شهر إذ لوحظت الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، ووجود التهاب متوسط، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية وعدم وجود احتقان بالأوعية الدموية، وعدم وجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية احياناً لوحظ وجود المواد البروتينية Casts في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة لكنها اقل عدداً.

كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-7) و (4-8) والجدول (3-4) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بالجينتاميسين بعد العلاج بالمستخلص الكحولي ولوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية، و وجود التهاب بسيط، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية، وعدم وجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية احيانا لوحظ وجود المواد البروتينية Casts في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة.

وضحت نتائج الفحص النسجي في الصورة (4-9) و (4-10) والجدول (3-4) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بالجينتاميسين و العلاج بالمستخلص الكحولي معا وكان التأثير واضحا جدا لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية وعدم وجود التهاب وعدم وجود التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان بسيط بالأوعية الدموية مقارنة بالمجموعة المصابة.

من خلال الجدول و الصور شوهدت تغيرات نسيجية مرضية مقارنة بمجموعة السيطرة السلبية اذ تتآكل الخلايا البطانية الكبيبية ، وتحدث كبسولة بومان نخرًا ومساحة بومان يصبح أكثر هشاشة. كانت حدوث تنخر للخلايا الأنبوبية القريبة ، والذي يتضح من خلال تقشر الخلايا وانحلال السيتوبلازم ونواة الخلية التي تختفي. تم العثور على الخلايا الالتهابية في النبيبات القريبة حول الخلايا الظهارية الأنبوبية تتميز بواسطة خلايا دائرية كبيرة ذات لون أرجواني مسود كلما زادت جرعات الجنتاميسين ، كان الضرر الكلوي أكثر حدة وهذه النتائج تتفق مع الدراسة التي اجراها (Ahmad Fauzi1 et al., 2020) حيث ان احد أهم الآثار الجانبية لاستخدام المضادات الحيوية أمينوغليكوسايد ، على وجه الخصوص الجنتاميسين ، هو السمية كلوية (Lopez-Nova et al., 2017). بالإضافة إلى انه بسبب ارتفاع نسبة انتشار المرض الكلى المزمن ، يواجه العلماء تحديات إيجاد طرق حماية جديدة لهذه الحالة المرضية (Thomas et al., 2008). في الدراسة التي اجراها Gomaa وجماعته (2018) بينوا استخدام الجنتاميسين لاستحثاث نموذج الفشل الكلوي. اذ اظهرت نتائج الدراسة أن كلى الفئران المختبرية تضررت بعد إعطاء الجنتاميسين لمدة 21 يوماً حيث أظهرت آفات مدمرة ملحوظة في شكل انكماش من الكريات الكلوية مع اتساع المساحات الكلوية. وكذلك النتائج التي توصل إليها محمود وآخرون (Mahmoud et al., 2014)، الذين لاحظت ضمور كامل في بعض الكبيبات وانكماش من الشعيرات الدموية الكبيبية

في الكبيبات الأخرى في الجنتاميسين الفئران المعالجة. فيما يتعلق بخلايا النيبب القريب و أظهرت هذه الدراسة أن الأنابيب الملتفة البعيدة ملحوظة السيتوبلازم المفرغ والنواة المتجمعة.

يمكن رؤية التنخرات والتحللات في الكلية و كان هذا متفقا مع (Velković *et al.* 2016) الذين لاحظوا أن الأنابيب الملتوية القريبة أظهرت نخراً وتفككاً في السيتوبلازم وتفسراً في الظهارة بعد علاج الجنتاميسين. يؤخذ في الاعتبار أنه في هذا العمل تتأثر خلايا كل من الأنابيب الملتفة القريبة والبعيدة. ومع ذلك ، فقد لوحظ أن الأنابيب البعيدة أقل تأثراً بشكل ملحوظ بالتأثيرات السامة للخلايا للجنتاميسين (Fujiwara *et al.* 2009). وايضاً تم تفسير هذه النتيجة في تجربتنا من خلال دراسة (Toubeau *et al.* 2008) الذين ذكروا أن الجنتاميسين يمكنه الوصول إلى الأنابيب البعيدة مع فترة علاج أطول.

أظهرت بعض مناطق القشرة الكلوية تسلاً خلويًا أحادي النواة متوافقاً مع [Katary M and Salahuddin A, 2017] اللذين بحثا في الدور المهم للالتهاب في الإصابة الكلوية التي يسببها الجنتاميسين وأظهرت المستويات المرتفعة من السيتوكينات الالتهابية IL-6 و TNF- $\alpha$  في المناطق المتضررة، من المعروف أن الجنتاميسين يقلل بشكل كبير من مستوى بروتين مثبط NF- $\kappa$ B (IkB- $\alpha$ ) مما يؤدي إلى تحفيز السيتوكينات الالتهابية ؛ توليف TNF- $\alpha$  و IL-6 Anandan (2012) فقد بين ان العلاج بالجنتاميسين إلى زيادة تحفز البلعميات الالتهابية ويحفز إفراز الإنترلوكين 6 بواسطة البلاعم التي بدورها تنظم الاستجابات الالتهابية والمناعة [Fielding C *et al.* 2008]. و لوحظ وجود فراغات فارغة في أقسام الهيماتوكسيلين والأبوسين وكانت تتفق مع [El-Safti and Mohammed ,2017] اللذين لاحظا بوضوح مساحات فارغة متعددة منتشرة في القشرة الكلوية في نموذج الفشل الكلوي المزمن الناجم عن الأدينين.

كما بينت الدراسة التي اجراها (Hala & Merry 2021) وجود العديد من الجسيمات الحالة المتضخمة ، وكان هذا متوافقاً مع (Toubeau *et al.* 1991) الذين أدركوا وجود ليسوسومات متضخمة غير منتظمة في فحص أقسام سيميئين من القشرة الكلوية للفئران المعالجة بالأميكاسين. يمكن تفسير ذلك من خلال حقيقة أن الجنتاميسين يؤدي إلى حالة تسمى داء الفسفوليبيد الليوزومي. ينتج هذا عن تفاعل بين الفوسفوليبيد الغشائي والأمينوغلوكوزيد الموجب وهي المرحلة الأولية لتطویر السمية الخلوية للجنتاميسين. نتيجة لذلك ، تطلق الليوزومات إنزيماتها المائية لأنها تعمل بشكل غير صحيح. يرتبط هذا ارتباطاً وثيقاً بموت الخلايا (Cuzzocrea *et al.* 2002) ، (Quiros *et al.* ,2011).

في هذه الدراسة ، أظهرت انحلال خلايا كل من الأنابيب الدانية والملفوفة السيتوبلازم المفرغ. كانت هذه بالاتفاق مع (Kohn *et al.*, 2002) ومحمود (2017) الذي أفاد بأن خلايا الأنابيب الملتوية القريبة بعد علاج الجنتاميسين بدت متدهورة وهو ما ظهر من خلال تفرغ السيتوبلازم والجسم النخاعي وتراكم الليوزومات ، وتغيرات الميتوكوندريا ، وفقدان كل من الحويصلات الدقيقة والقاعدية .

ان للجنتاميسين تأثيراً كبيراً إذ يحدث الضرر في جميع أجزاء النيفرون ، أي الكبيبة ، كبسولة بومان ، النيبب الداني والنيبب القاصي. في الكبيبة ، يتسبب النخر في الخلايا البطانية في حدوث فجوة أكبر في منطقة بومان ، شوهدت كبسولات بومان تنخرًا في جدار المحفظة والنيبيات الملتوية القريبة والأنابيب الملتوية البعيدة شوهدت نخرًا أو تميزت بها تنخر أنبوبي حاد Acute tubular necrosis (ATN) ، كان هيكل جدار الخلية الحرشفية البسيط نخرًا ويظهر متقشر في هيكلها النسيجي. في المقاطع الأنبوبية شوهد الكثير من أحادي النواة الخلايا الالتهابية في الخلايا تخضع للنخر. (Ahmad *et al.*, 2020)

يمكن أن يؤدي إعطاء جرعات عالية من حقن الجنتاميسين إلى تلف بنية النيفرون تتميز بنخر وتقشر الخلايا الظهارية في الكبيبة ، كبسولة بومان والأنبوبي الذي سيؤثر على وظيفة الكلى الضعيفة من الترشيح الكبيبي وإعادة الامتصاص وإفرازات في الكلى أنبوبي. الجانب الرئيسي من السمية الكلوية جنتاميسين أنبوبي السمية الخلوية. وأحيانا يؤدي العلاج الحيواني بالجنتاميسين مرتبطاً بالاستماتة (Li. *et al.*, 2009) وكذلك تنخر الخلايا الظهارية ( Edwards *et al.*, 2007). وكذلك يسبب الجنتاميسين تسمم الخلايا في الخلايا حيث يمكن أن يتراكم. في الكلى ، وعادة ما تكون الخلايا الطلائية الأنبوبية القريبة (verpooten *et al.*, 1989) بينما الخلايا الأنبوبية البعيدة و تتأثر قنوات التجميع بشكل ملحوظ بالتأثيرات السامة للخلايا (Fujiwarak *et al.*, 2009). ثم يتم نقل الدواء إلى اللاليسوسوم (الجسيمات الحالة) ، وجهاز كولجي ، والشبكة الإندوبلازمية (Silverblatt, 1982). ان الجنتاميسين يرتبط بغشاء الفسفوليبيد ، وتغيير وظيفته والتسبب في حالة تعرف باسم داء الفوسفوليبيد في الانسان (Broe *et al.* 1984) وحيوانات التجارب (Noncleracq, 1992). وينتج داء الفسفوليبيدات الليوزومي عن اضطرابات في مسار إشارات فوسفاتيديلينوسيتول (Ramsammy *et al.* 1988) ، والحد من دوران الفوسفوليبيد و تراكم في غشاء البلازما.

يرتبط داء الفسفوليبيد ارتباطاً مباشراً بسمية الجنتاميسين (Kaloyanides, 1992). ومع ذلك ، تغييرات مماثلة تم اكتشافه في أنواع الخلايا الأخرى التي تعرضت للجنتاميسين ولكن دون



تلف كبير وخلايا الموت. عندما تصل تركيزات الجنتاميسين في الإندوسومات إلى مستوى معين ، يكون الغشاء كذلك تعطلت وتحرر محتوياته بما في ذلك الجنتاميسين في السيتوبلازم ( Regec 1989). في السيتوبلازم ،

ولقد لاحظ Morales وجماعته (2010) ان الجنتاميسين يعمل على الميتوكوندريا بشكل مباشر وغير مباشر وينشط موت الخلايا المبرمج الجوهري المسار ، يكسر السلسلة التنفسية ، ويقلل من تخليق ATP ويسبب الإجهاد التأكسدي بواسطته أدى تكوين الأنيونات الفائقة وجذور الهيدروكسيل كما وضحه (Cuzzocrea. et al. (2002 وبالتالي يؤدي إلى موت الخلايا.

ان التراكيز العالية من الجنتاميسين يسبب تحللاً هائلاً للبروتين مما يؤدي إلى نخر ، خاصةً في حالة نقص ATP . في الشبكة الإندوبلازمية ، يثبط الجنتاميسين تخليق البروتين ، ويتداخل مع دقة ترجمة وتعديل البروتينات اللاحقة للترجمة (Horibe. et al. ,2004). وينتج عنه إجهاد الشبكة الإندوبلازمية وتنشيط موت الخلايا المبرمج (Peyrou. et al. , 2007).

نتائج هذه الدراسة مماثلة لنتائج البحث الذي أجراه Lintong (2012). إذ بين ان إعطاء الجنتاميسين لجرذان المختبر بجرعة 10-20 مجم / كجم من وزن الجسم تسبب اتغيرات المميزة والملاحظة في الجسيمات الحالة للخلايا الظهارية الأنوبوية القريبة . هؤلاء التغيرات هي خلل في وظيفة النيببات. يفصل عن حدود الفرشاة ويطلق الإنزيمات الحالة ؛ تقليل إعادة امتصاص البروتين والكالسيوم والمغنيسيوم والبوتاسيوم والجلوكوز . كما يؤدي تناول الجنتاميسين بجرعات أعلى من 40 مجم / كجم من وزن الجسم إلى إحداث تحفيز سريع نخر في القشرة الكلوية يرافقه ضعف كلوي.

لقد بينت الدراسة التأثير الفعال لنبات حب العزيز في اصلاح الانسجة وتقليل الضرر الناتج عن سمية الجنتاميسين ، إذ ان نبات حب العزيز يتميز بهذا التأثير بسبب المكونات النباتية الغني بها كما بينها Oguwike et al. 2019 هذه نتيجة تتفق مع نتائج and Nwawuba Okechukwu (2018) اللذان ذكرا أن نبات *cyperus esculentus* يؤدي دوراً مفيداً في التخفيف ضعف الكلى الناجم عن تعرض الفئران إلى نظام غذائي عالي الدهون وجرعة منخفضة من الستيربتوزوسين.

لقد تم ملاحظة التأثير الوقائي و العلاجي للمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* فقد لوحظ تأثيره في نسيج الكلية بعد استحاثها بالفشل الكلوي وتمثل التأثير بانحسار المناطق الالتهابية وتوقف النزيف في الشعيرات الدموية شفاء واصلاح التخرات في الكبية

والنفرونات وذلك بسبب محتواه العالي من الدهون غير المشبعة والعناصر المفيدة ومضادات الأكسدة، ان درنات نبات حب العزيز غنية بالمعادن مثل الفوسفور والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم والحديد. كما أنه غني بفيتامينات E و C وكمية جيدة من فيتامين B1 (Maduka and Ire,2018). وكذلك يساعد في استقرار الجهاز العصبي المركزي ويساعد الجسم على التكيف مع الإجهاد (David,2005). علاوة على ذلك ، فهو يدافع عن الآليات الداخلية ويمنع الإمساك والإسهال (Maduka and Ire ,2018).

ونظرا لإحتوائه على العديد من المعادن والطاقة وحمض الأوليك. يحتوي على نسبة عالية من الأرجينين الذي يحرر الهرمون الذي ينتج الأنسولين ، إلى جانب محتواه من الكربوهيدرات مع قاعدة من السكروز والنشا (Bamishaiye and Bamishaiye ,2011). تعتبر درنات حب العزيز مفيدة للعظام وترميم الأنسجة والعضلات ومجرى الدم ونمو الجسم نظرًا لغناها بالفوسفور والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم والحديد (Mohdaly ,2019).

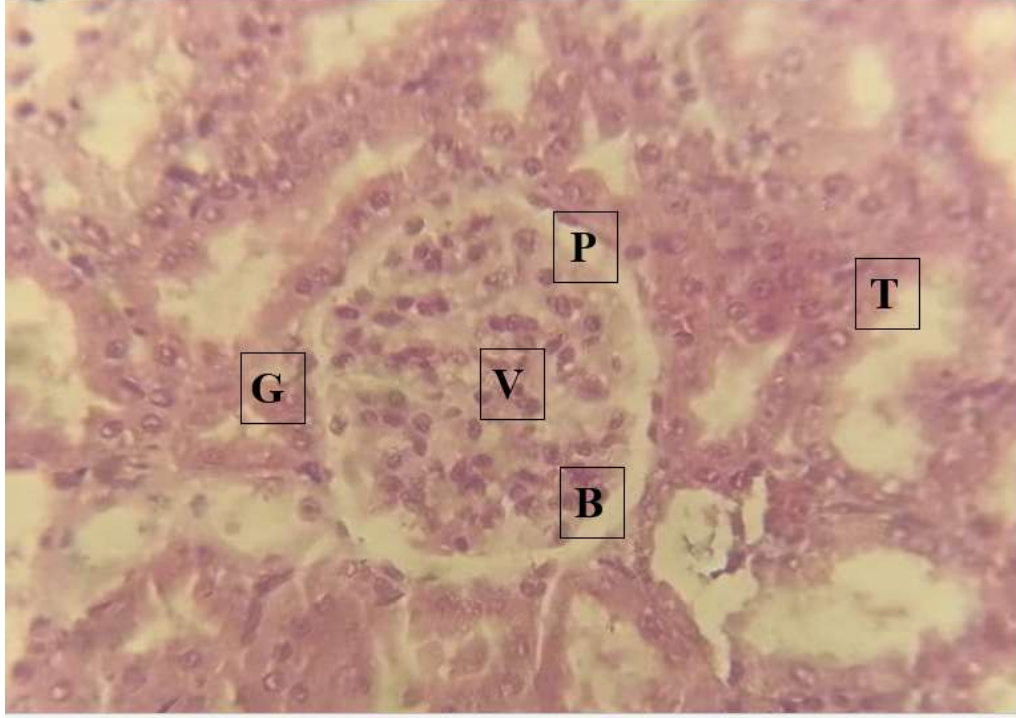
يشكل الفوسفور والكالسيوم ، كعناصر أساسية في درنات حب العزيز ، الجزء الأكبر من المادة المعدنية للعظام والأسنان. له تأثير في تكوين ATP ، وهو مركب حيوي ضروري "لتنشيط" الجلوكوز والدهون غير المشبعة وما إلى ذلك (Achoribo and Ong ، 2017). يؤدي البوتاسيوم دورًا في العديد من الاستجابات الأنزيمية والعمليات الفسيولوجية الهامة مثل التوصيل العصبي وإيقاع القلب وتقلص العضلات (Mohdaly ، 2019). أيضا ، يعتقد أن درنة حب العزيز لها تأثير وقائي ضد أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان بسبب محتواها من فيتامين E الذي يلعب دورًا في تكوين وعمل خلايا الدم الحمراء. (جامبو وداو ، 2014).

كما ان فيتامين C الموجود في درنات حب العزيز هو أحد مضادات الأكسدة الجيدة ، ويعزز امتصاص الحديد ويساعد في الحفاظ على مستويات فيتامين E الضرورية للجهاز المناعي والحفاظ على الأنسجة (Roselló-Soto et al. ,2019). نظرًا لإحتوائه على كمية عالية من فيتامين ب 1 ، يساعد نبات حب العزيز في تعديل الجهاز العصبي المركزي ويشجع الجسم على التكيف مع الإجهاد (ديفيد ، 2005). تم الإبلاغ عن احتواء Tiger nut على نسبة عالية من الألياف الغذائية ، وهي فعالة في العلاج والوقاية من العديد من الأمراض مثل سرطان القولون وأمراض الشريان التاجي واضطرابات الجهاز الهضمي والسمنة ومرضى السكر (Achoribo and Ong , 2017).

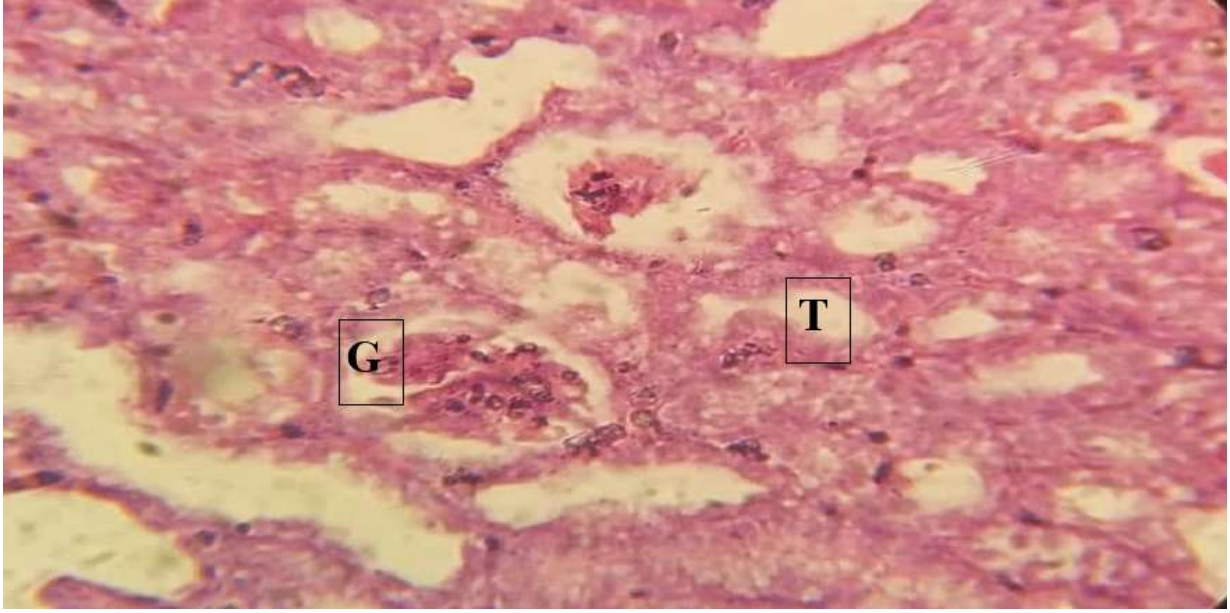
إلى جانب ذلك ، فهو معزز للطاقة الجنسية ، مدر للبول ، مطمث ، كما أنها تستخدم في علاج انتفاخ البطن وعسر الهضم والإسهال والعطش المفرط (Adejuyitan, 2011). يتميز زيت الدرنه بلونه الذهبي البني وطعمه الغني بالبندق ، وهو أحد أعلى محتويات حمض الأوليك حيث يحتوي على مكونات دهنية وأحماض دهنية تشبه إلى حد بعيد زيت الزيتون يحتوي على نسبة عالية من حمض الأوليك وقليل من الأحماض الدهنية غير المشبعة وحموضة منخفضة ، مما يجعله ممتازاً للبشرة. لديها ثبات أكسدة أعلى من الزيوت الأخرى ، بسبب وجود الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (Mohdaly, 2019). أيضاً ، يوصى باستخدامه على الزيوت الأخرى لأنه أكثر مقاومة للتحلل الكيميائي في درجات الحرارة المرتفعة.

و يعد زيت *C. esculentus* غنياً بالمحتوى المعدني ، وخاصة الفوسفور والبوتاسيوم وكمية عالية من فيتامين E (alpha-tocopherol) (Mohdaly, 2019؛ Roselló-Soto *et al.*, 2019). ولقد اثبت إن زيت نبات حب العزيز ؛ مضاد للأكسدة ، ومضاد لالتهاب المفاصل ، ومضاد للالتهابات ، ومسكن ، ومضاد للبكتيريا ، ومضاد لتصلب الشرايين ومضاد للاختلاج (Krichène *et al.*, 2016).

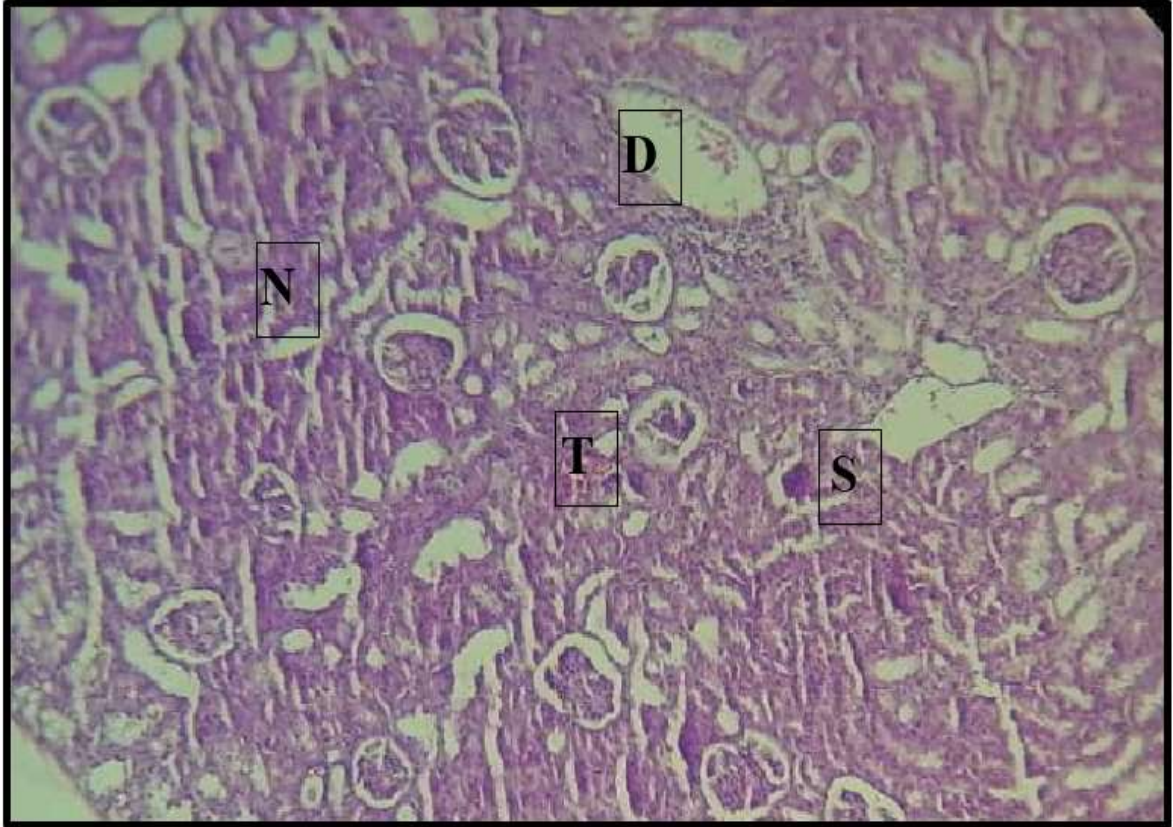
حليب نبات حب العزيز مغذي للغاية ويعمل كمصدر جيد للطاقة (Oyetero *et al.*, 2019). وهو مصدر غني بالمعادن مثل الحديد والمغنيسيوم والكريهيدرات أكثر من حليب البقر ، بالإضافة إلى الفوسفور والبوتاسيوم والكالسيوم والدهون غير المشبعة والبروتينات وبعض الإنزيمات التي تساعد على الهضم. من ناحية أخرى ، لا يحتوي على اللاكتوز أو الكازين أو السكر أو بروتينات الحليب أو الكوليسترول ، وبالتالي فهو مشروب مثالي للأشخاص الذين لا يتحملون الغلوتين أو حليب البقر (Bamishaiye and Bamishaiye, 2011). يحتوي حليب درنة نبات حب العزيز على فيتامين إي الذي يؤخر شيخوخة الخلايا ويزيد من مرونة الجلد ويساعد على تخفيف ظهور التجاعيد. إلى جانب ذلك ، فهو ضروري للخصوبة لدى كل من الرجال والنساء ، إلى جانب أنه يعتبر منشط للقلب ، ومنشط للكبد ، ويشرب لشفاء آلام المعدة الخطيرة ، ولتعزيز الدورة الشهرية الطبيعية (Mohdaly, 2019).



صورة (1- 4) مقطع عرضي في كلية جرد طبيعي معامل بمحلول متعادل خلال مدة التجربة تظهر فيه الكبيبات Glomeruli طبيعة الحجم والشكل Bowman capsule وكذلك النبيبات الكلوية Tubules وكذلك طبقات الكبيبة هي الجدارية Parietal layer والحشوية Visceral layer (E&H ,400x)

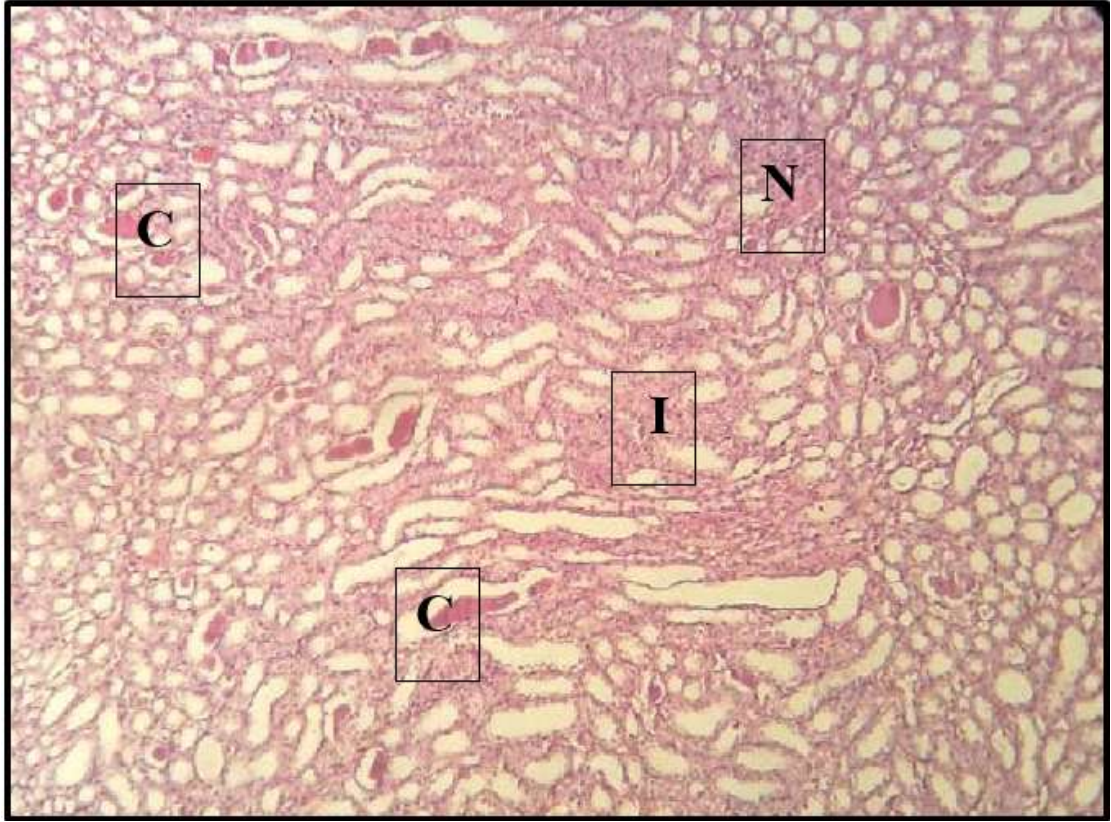


صورة (2-4) مقطع عرضي في كلية جرذ تم تجريعه بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز لمدة شهر تظهر فيه الكبيبة محتفظة بشكلها الطبيعي Glomeruli مع وجود النبيبات Tubules (E&H ,400x)

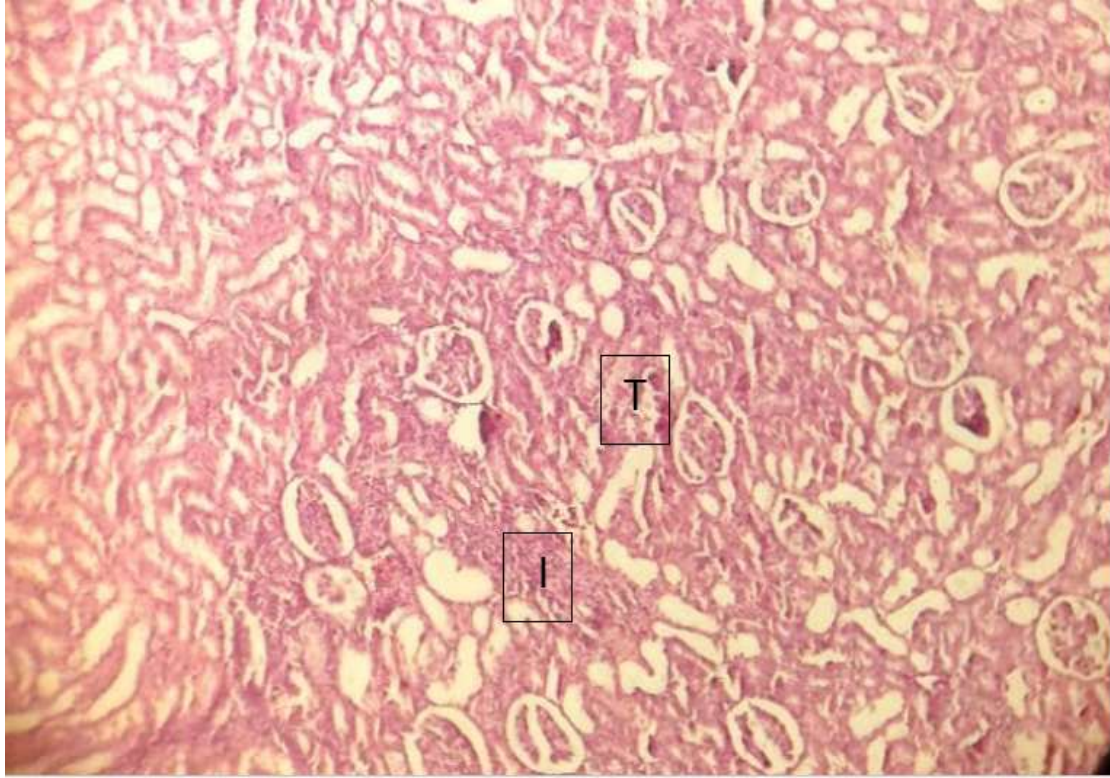


صورة (3- 4) مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجينتاميسين 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوم تظهر فيه منطقة القشرة محتوية على مناطق خلايا منحلة Degeneration وخرثرات دموية Thrombosis وانكماش وصغر حجم الكبيبة Shrinkage وتنخر بالخلايا Necrosis (H&E قوة تكبير X100 )



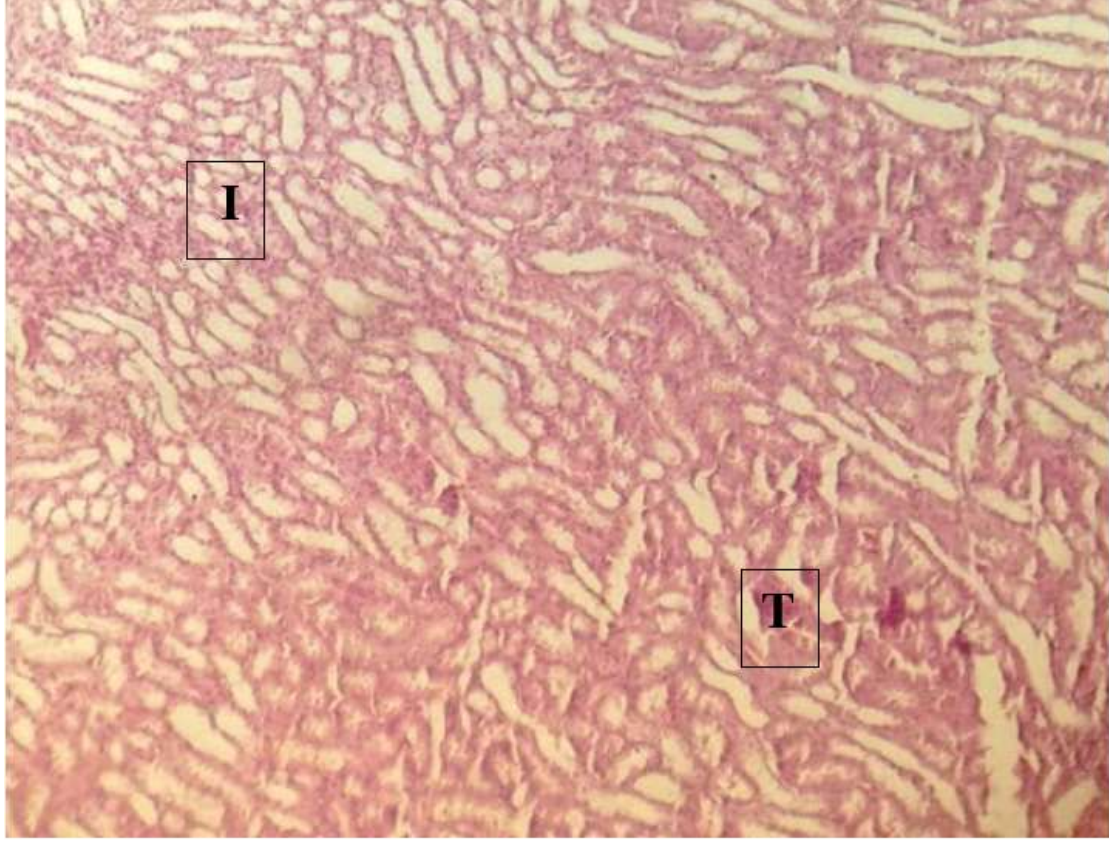


صورة(4- 4)مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن 120ملغم /كغم لمدة 12 يوم تظهر فيه منطقة النبيبات وهي تحتوي القوالب الضبابية Cloudy Cast وارتشاح الخلايا الالتهابية Inflammation وتنخر بالخلايا Necrosis (H&E قوة تكبير (X100

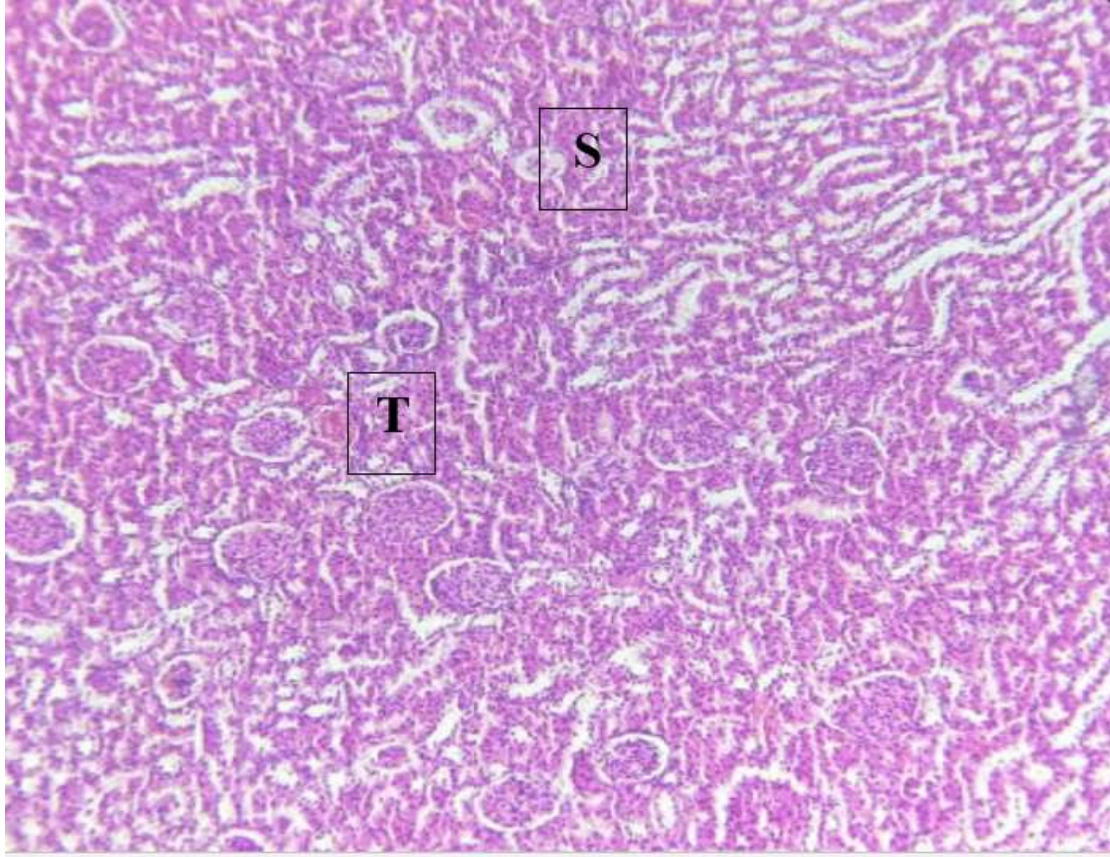


صورة (4-5) مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي ثم اعطي مستخلص كحولي من نبات حب العزيز نلاحظ في القشرة في منطقة الكبيبة الكلوية حدوث ارتشاح للخلايا الالتهابية Inflammation بنسب اقل من مجموعة السيطرة الموجبة وظهور الخثرات الدموية Thrombosis ولكن بنسب اقل (E&H ,100x)

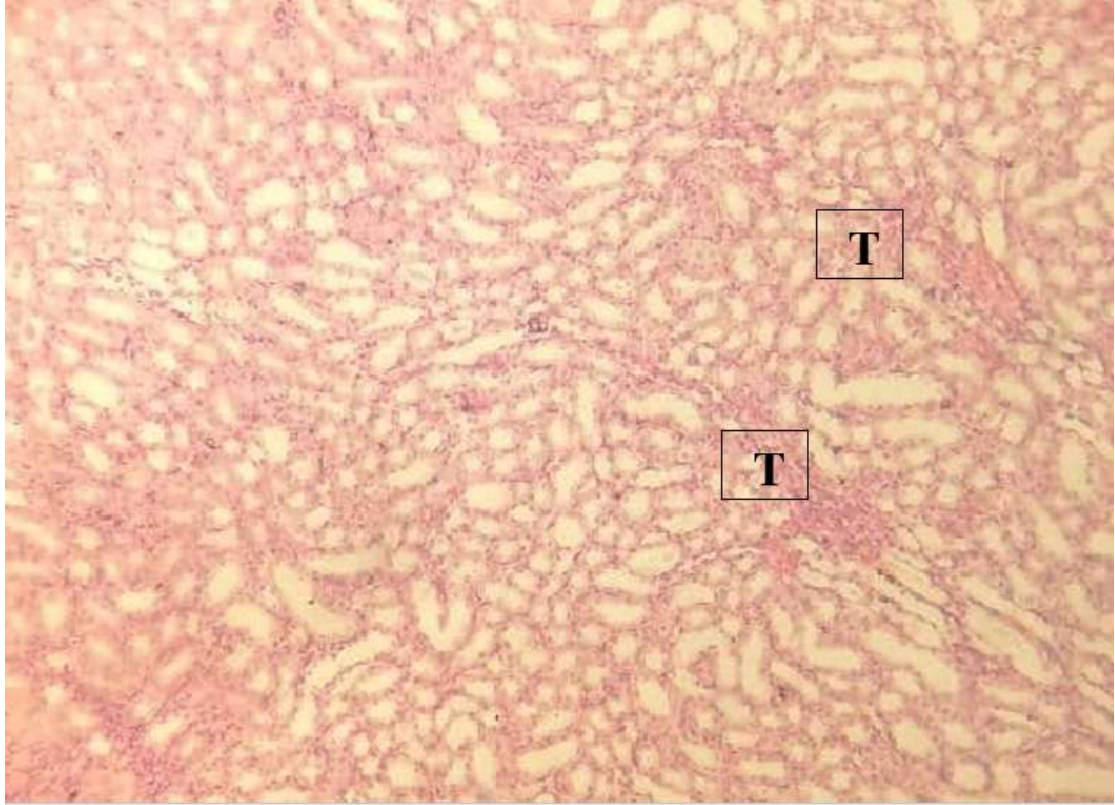




صورة (4-6) مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي ومن ثم تم تجريعه بالمستخلص الكحولي لنبات العزير تظهر فيه منطقة النبيبات الكلوية فيها بعض الخثرات وارتشاح الخلايا الالتهابية (E&H,100x) Inflammation Thrombosis

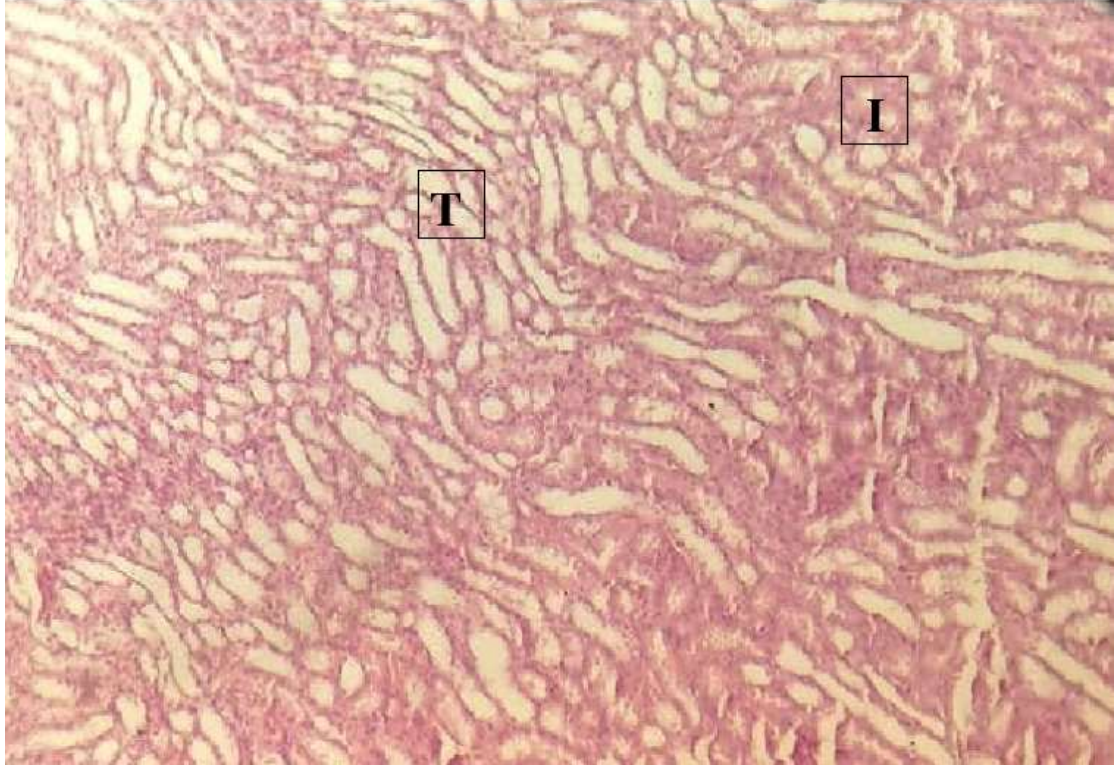


صورة (4-7) مقطع عرضي في كلية جرد مجرع مستخلص كحوللي لنبات حب العزيز ثم مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجينتاميسين 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوم تظهر فيه طبقة القشرة حيث ان عدد قليل من الكبيبات منكمشة بالحجم Shrinkage ووجود بعض التخثرات Thrombosis مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة مع بقاء العدد الاكبر من الكبيبات محتفظة بمظهرها الخارجي (E&H ,100x)

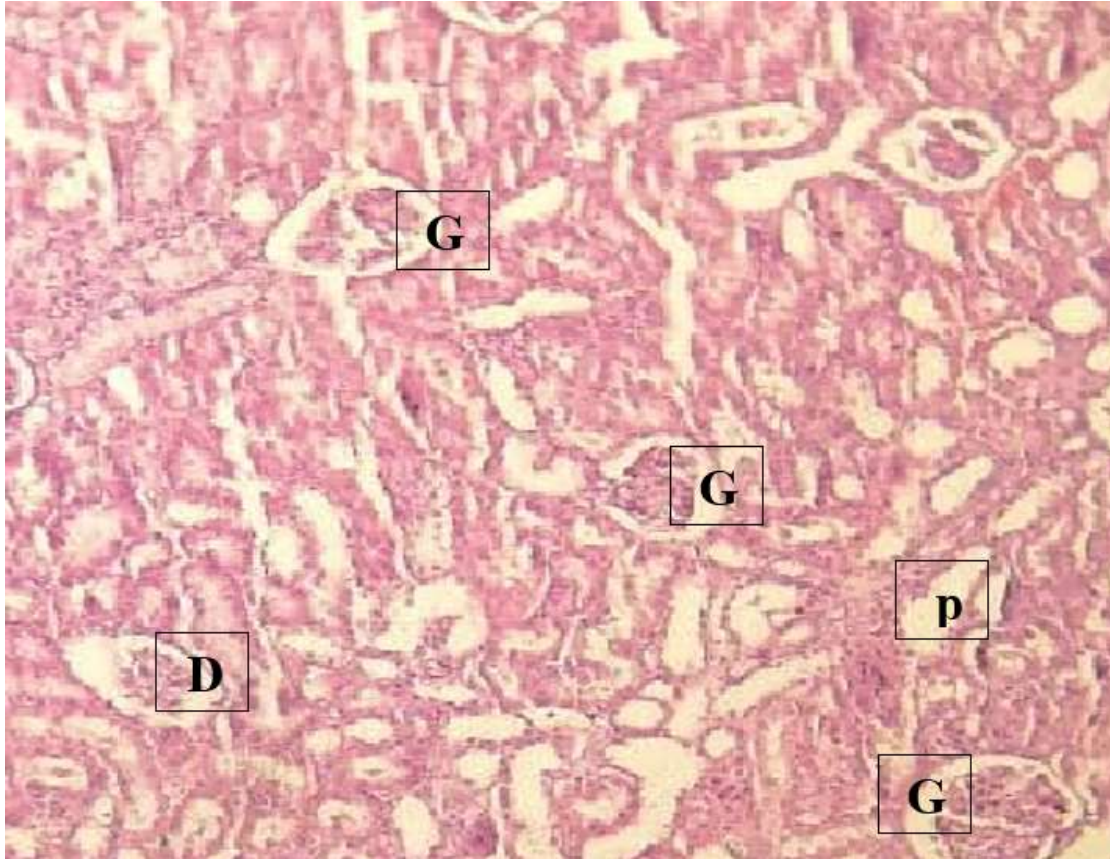


صورة (4-8) مقطع عرضي في كلية جرذ مجرع مستخلص كحولي لنبات حب العزيز ومن ثم تم استحثائه بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتاميسين 120 ملغم/كغم لمدة 12 يوم تظهر منطقة النبيبات تحتوي على بعض التخثرات thrombosis مع الحفاظ على بقية مناطق النسيج سليمة بدون ضرر (E&H 100x)





صورة (4- 9) مقطع عرضي في كلية جرد مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجينتاميسين  
120ملغم/كغم ومجرع بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز معا تظهر فية منطقة النبيبات  
الكلوية وهي محتوية بعض المناطق الالتهابية inflammation مع بقاء النبيبات  
Tubules محتفظة بشكلها ومظهرها الخارجي (E&H ,100x)



صورة (4- 10) مقطع عرضي في كلية مستحث بالفشل الكلوي بالحقن بالجنتاميسين ومجرع بالمستخلص الكحولي لنبات حب العزيز معا يظهر طبقة القشرة حيث الشكل الطبيعي للكبيبة Glomeruli مع النبيب القريب Proximal tubules مع بعض المناطق المتضررة الخلايا Degeneration لكن بفرق معنوي كبير عن نسيج الكلية في مجموعة السيطرة الموجبة (الفشل الكلوي) (E&H, 100x)

## الاستنتاجات: نستنتج من هذه الدراسة ما يلي:

1- تعد NAGL كمؤشرات حيوية جيدة للتنبؤ بالفشل الكلوي المستحث بالجينتاماميسين بشكل مبكر بدلاً عن المؤشرات الشائعة (اليوريا والكرياتينين).

2- أدى استحداث الفشل الكلوي المزمن بالجينتاماميسين في ذكور الجرذان الى انخفاض في مستوى معدل الترشيح الكبيبي ، وارتفاع في اليوريا، والكرياتينين، والألبومين، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين، في حين أدت المعاملة بالمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز الى ارتفاع في مستوى معدل الترشيح الكبيبي ، وانخفاض في مستوى اليوريا، والكرياتينين، والألبومين، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين .

3- أدى استحداث الفشل الكلوي المزمن بالجينتاماميسين في ذكور الجرذان الى انخفاض معنوي في قيم مضادات الاكسدة كالكلوتاتايون وانزيم الكتليرز ووالكلوتاتايون بيروكسيديز في حين ادت المعاملة بالمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز الى عودة مستويات هذه المضادات الى حالتها الطبيعية في الجسم

3- سبب الفشل الكلوي المزمن ضرراً في نسيج كلية الحيوانات التجريبية، تسبب بنزيف موضعي كبير، واحتقان في الأوعية الدموية، وتنخر في حين أدت المعاملة بالمستخلص الفينولي لنبات حب العزيز الى تحسن في نسيج الكلية .

4- سبب الجينتاماميسين ضرراً بالغاً وتضمن احتقان دموي، وتورم قيحي للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية وانسلاخها داخل التجويف، وتنكس النبيبات الكلوية، وارتشاح الخلايا الالتهابية، وأوضحت الدراسة الحالية أكثر المناطق النسجية تأثراً في الكلية هي القشرة والكبيبات اذ تبدو ضامرة ومنكمشة، والتهاب الكبيبية، وتوسع محفظة بومان، وأول خلل حصل في النبيبات الكلوية القريبة من القشرة.

وكنتيجة لما سبق توصلنا في هذه الدراسة الى ان استعمال المستخلص الكحولي لنبات حب العزيز يعمل على تقليل حدوث التغيرات الكيموحيوية والنسجية التي سببها الفشل الكلوي المزمن.

## التوصيات:

- 1- إجراء المزيد من الدراسات على المركبات الفعالة بصورة منفردة لنبات حب العزيز لبيان فعاليتها العلاجية في الحيوانات المختبرية و إجراء عزل Fraction للمركبات الرئيسية الفعالة في كل من المستخلصين لمعرفة المجموعة الأكثر فاعلية في التأثير على مرض الفشل الكلوي.
- 2- دراسة مقارنة لتأثير المستخلصات المائية والكحولية لنبات حب العزيز في بعض معايير الدم الوظيفية والكيموحيوية في الحيوانات المختبرية المستحث بها الفشل الكلوي.
- 3- دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لنبات حب العزيز على بعض مضادات الأكسدة كالميلاتونين Melatonin وعلى بعض أجهزة الجسم كالجهاز التنفسي والهضمي وعلى بعض هرمونات الغدد الدرقية والكظرية والنخامية.

## 5- المصادر

### 5-1 المصادر العربية:

السلامي، وجيه مظهر . 1998. تأثير مستخلصات نبات المديد *Convolvulus arvensis* ونبات الهندال *Ipomea cairica* في الاداء الحيوي لحشرة الحنطة *Scizaphis graminum*. اطروحة دكتوراه. كلية العلوم. جامعة بابل.

الموسوي، احمد نعمة . 2019. دراسة مقارنة لتأثير المستخلص المائي لمادتي *commiphora* و *molmol L.* و *Boswellia serrata L.* على بعض المعايير الكيموحيوية و النسيجية في ذكور الجرذان البيض المستحث بها الفشل الكلوي. اطروحة دكتوراه. كلية التربية للعلوم الصرفة. جامعة كربلاء.

المرشدي ، منار محمد حسن عبد الجليل. 2012. تأثير المستخلص الفينولي والتربيني لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* في معايير السائل المنوي وبعض اجزاء الجهاز التناسلي لذكور الارانب *Oryctolagus cuniculus*. اطروحة دكتوراه . كلية العلوم . جامعة بابل.

حمود، محمد. 2009. معجم النباتات الطبية مطبعة الدار الوطنية بابل.

خليفة، حسن. 2010 . علاج العليل بالطب البديل والوصفات الشعبية المجربة. مطبعة بوابة الفن- عمان.

عبد الكريم، زينب حيدر. 2018 . دراسة الدور الوقائي للمستخلص المائي لنبات حب العزيز *Cyperus esculentus* على بعض المعايير الفسلجية ونسيج الخصى لذكور الارانب المعاملة بخلات الرصاص. رسالة ماجستير. كلية التربية للعلوم الصرفة. جامعة كربلاء.

عقيل ، محسن . 2006 . العلاج بالاعشاب . الطبعة الثانية . مؤسسة الاعلمي للمطبوعات . بيروت. 217-218.



## 5-2 References:

**Abderrahim Nemmar , Suhail Al-Salam, Sumaya Beegam, Nur Elena Zaaba, Javed Yasin, Naserddine Hamadi, and Badreldin H. Ali. (2021).**Cardiac Inflammation, Oxidative Stress, Nrf2 Expression, and Coagulation Events in Mice with Experimental Chronic Kidney Disease . *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Article ID 8845607, 10 .  
<https://doi.org/10.1155/2021/8845607>

**Achoribo ES, Ong MT. (2017.)** Tiger nut (*Cyperus esculentus*): Source of natural anticancer drug? Brief review of existing literature. *EuroMedit Bioml J*, (12): 91–94.

**Adam ThomasAugust . (2017.)**CRACKCast, Podcast: This episode of CRACKCast covers Rosen’s Chapter 97, Renal Failure. This chapter covers an approach to acute and chronic kidney injuries, including causes, complications and treatments.

**Addy E O, Eteshola E. (1984).** Nutritive value of a mixture of tigernut tubers (*Cyperus esculentus* L.) and baobab seeds (*Adansonia digitata* L.). *J. Sci. of Food and Agric.* 35(4): 437-440

**Adejuyitan JA. (2011).** Tigernut Processing: Its Food uses and Health Benefits. *American J Food Tech*, 197-201.

**Adekanmi OK, Oluwatooyin OF, Yemisi AA.(2009.)** Influence of processing techniques on the nutrients and antinutrients of tiger nut (*Cyperus esculentus* L.). *World J. Dairy Food Sci.* ;4(2):88-93.

**Ahmad Fauzi1, Nurina Titisari, Sutarso and Venny Mellisa .(2020).**

Gentamicin Nephrotoxicity in Animal Model: Study of Kidney Histopathology and Physiological Functions. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* **465** 012005

**Aimo A. , V. Castiglione, C. Borrelli et al. .( 2020.)** “Oxidative stress

and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies,” *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 27( 5):494–510.

**Airaodion AI and Ogbuagu EO. (2020.)** Consumption of tiger nut

(*Cyperus esculentus* L.) improves haematopoiesis in Wistar rats. *International Journal of Research and Report in Hematology.* ;4(5):1-9.

**Airaodion AI, Alabi OJ, Ogbuagu EO, Atiba FA and Olawoyin**

**DS,.(2020.)** Nephro and hepatotoxic effect of air freshener in Wistar rats. *Asian Journal of Research in Nephrology.* 2020;3(2):1-9.

**Airaodion AI, Megwas AU, Ekenjoku JA, Ngwogu KO and Ngwogu**

**AC.(2020).** Nephro- and hepato-toxicity of common household insecticides used in Nigeria. *International Research Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 3(2):21-28.

**Al Za’abi, M.; Al Busaidi, M.; Yasin, J.; Schupp, N.; Nemmar, A.,**

**and Ali, B. H. (2015).** Development of a new model for the induction of chronic kidney disease via intraperitoneal adenine administration, and the effect of treatment with gum acacia thereon. *American. J. of trans.res,* 7(1):28.

**Alegría-Torán A and Farré-Rovira R. (2003.)** Horchata y salud: Aspectos nutricionales y dietéticos. In: Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, editor. Jornada Chufa y Horchata: Tradición y Salud. Valencia, Spain: *Conselleria de Agricultura, Pesca y Alimentaci*: 55–70

**Ali B. H., I. Inuwa, M. al Za'abi et al. (2014.)** “Renal and myocardial histopathology and morphometry in rats with adenine - induced chronic renal failure: influence of gum acacia,” *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 34 (3): 818–828.

**Ali B. H., M. al Za'abi, Y. al Suleimani et al. (2020).** “Gum Arabic reduces inflammation, oxidative, and nitrosative stress in the gastrointestinal tract of mice with chronic kidney disease,” *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 393 (8): 1427–1436.

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

**Ali, B. H.; Al Za'abi, M.; Ramkumar, A.; Yasin, J., and Nemmar, A. (2014).** Anemia in adenine-induced chronic renal failure and the influence of treatment with gum acacia thereon. *Physiol. research*, 63(3).

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

**Al-Lami, A.A.; Alwachi, S.N. and AL-Saedi, A. J.** (2013). Effect of Erythropoietin on Haematological and Biochemical Indices in Patient with Chronic Kidney Disease. M.Sc.Thesis. College of Science / University of Baghdad.

**Alm-Eldeen, A. A.; El-Naggar, S. A.; El-Boray, K. F.; Elgebaly, H. A. and Osman, I. H.** (2016). “Protective role of commiphora molmol extract against liver and kidney toxicity induced by carbon tetrachloride in mice,” *Trop. J. of Pharmac Res*, 15. (1), : 65–72.

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

**Al-Shaikh MN, Abdul Wahab TA, Abdul Kareem SH, Hamoudi SR.**2013. Protective effect of chufa tubers (*Cyperus esculentus*) on induction of sperm abnormalities in mice treated with lead acetate. *Int J Drug Dev Res.*; 5:387–92

**Amin, N., Mahmood, R. T., Asad, M. J., Zafar, M. And Raja, A. M.** (2014). Evaluating urea and creatinine levels in chronic renal failure pre and post dialysis. *Journal of cardiovascular disease vol.2( 2):* 2330-4596.

**Anandan R and Subramanian P.**2012. Renal protective effect of hesperidin on gentamicin induced acute nephrotoxicity in male Wistar albino rats. *Redox Rep.*17:219–226.

**Anvisa, 2013.** Consulta Pública No 34 de 6 de Agosto de , Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, em 7 de Agosto de .

**Arafat ,SA.** and Said , AM. 2019.Nutritional Value of Tiger Nut(*Cyperus esculentuse*) Tubers and its products. *J Biol Chem. and Envirion. Sci.* : 301-318.

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

**Atkins RC .2005.**the epidemiology of chronic kidney disease .*Kidney international suppelement* ,94:14-8.

**Augustine Lishiliniye Udefaa,\***, Ernest Atelhe Amamaa, Efiok Aniekan Archibonga, Justina Nwandimma Nwangwaa, Sebastian Adamaa, Vincent Ukam Inyanga, Gladys Unye-uti Inyaka, Glory Jean Ajua, Sunday Okpaa and Inah Onete Inahb. 2020.Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of hydro-ethanolic extract of *Cyperus esculentus* L. (tigernut) on lead acetate-induced testicular dysfunction in Wistar rats; *Biomedicine & Pharmacotherapy journal* homepage.

**Badreldin H Ali, Mohammed Al Za'abi, Turan Karaca, Yousuf Al Suleimani, Khalid A Al Balushi, Priyadarsini Manoj, Mohammed Ashique, Abderrahim Nemmar.2018.** Potassium bromate-induced kidney damage in rats and the effect of gum acacia thereon

**Bamishaiye E, Bamishaiye, O. 2011.** Review article on tiger-nut: as a plant, its derivatives and benefits. *African J Food, Agri, Nutrition and Devel*, 11: 5157–5170.

**Bamishaiye, E.I; N.O. Muhammad; and O.M. Bamishaiye (2010).** Assessment of biological value of tiger nut (*Cyperus esculentus*)

tuber oil meal-based diet in rats. *Annals of Biological Research*. 1 (4): 274 - 280.

**Barninas ,J.T.;Mana, H.M. ;Tahir, S.; Kubmarwa, D. ;and Tsware, K. .(2001) .** Apreliminary investingation into the biofeul characteristics

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

**Bashardoust, B.; Gavami, M. and Maleki, N. (2015).** Mortality and Nutritional Status in Patients Undergoing Hemodialysis. *Shiraz E-Med J*. 16(2): 22-33.

**Baumgarten, M., Gehr, T. (2011).** Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam. Physician.*; 84:1138–1148.

**Becker G.J. and T. D. Hewitson . 2013.** “Animal models of chronic kidney disease: useful but not perfect,” *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol. 28 (10): 2432–2438.

**Belewu,M.A.and Belewu, K.Y. .(2007).**Comparative physico-chemical evaluation of tigernut ,soybeen and coconut milk sources . *International J.Agriculture and Biology* ,5:785 – 787.

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

**Bentata Y, Hamdi F, Chemlal A, Haddiya I, Ismaili N, El Ouafi N.2018.** Uremic pericarditis in patients with End Stage Renal

Disease: Prevalence, symptoms and outcome in 2017. *Am J Emerg Med.* ;36(3):464-466.

**Bernardi, M.; Maggioli, C.; and Zaccherini, G.** (2012). Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Critical Care.* (211): 1-7.

**Blakeley, Sara** , **2010** .(Renal Failure and Replacement Therapies Springer Science & Business Media. :19.

**Bolignano, D., Lacquaniti, A., Coppolino, G., Campo, S., Arena, A. and Bue, mi.** (2008a). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* ;31(4):255-258.

**Borovinskaya MA, Pai RD, Zhang W, Schuwirth BS, Holton JM, Hirokawa G, et al. (August 2007).** "Structural basis for aminoglycoside inhibition of bacterial ribosome recycling". *Nature Structural & Molecular Biology.* **14** (8):727–32. doi:10.1038/nsmb1271. PMID 17660832.

**Bostrom, M. A.; Freedman, B. I. (2010).** "The Spectrum of MYH9-Associated Nephropathy." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* .(6).5 :13-1107.

**Branislava Medić, Marko Stojanović, Branislav Rovčanin, Dušan Kekić, Sanja Radojević Škodrić, Gordana Basta Jovanović, Katarina Savić Vujović, nevena Divac, Radan Stojanović, Miroslav Radenković & Milica prostran. 2019.** pioglitazone attenuates kidney injury in an experimental model of gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *1Scientific Reports* . Article Nu.13689. 9(1): 1-10.

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

**Burden ,D.(2009)** .Chufa . An overview .Iowa State University .

**CABI .2020.** invasive species compendium.Wallingford ,UK : CAB International .URL:www.cabi .org/isc.(access date:26.6.2020).

**Chelikani, P., Fita, I. and Loewen, P.C. 2004.** Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61: 192-208.

**Chiu, C.C.; Chen, Y.T.; Hsu, C.Y.; Chang, C.C.; Huang, C.C.; Leu, H.B.; Li, S.Y.; Kuo, S.C.; Huang, P.H.; Chen, J.W.; et al.2016.** Association between previous history of gout attack and risk of deep vein thrombosis - a nationwide population-based cohort study. *Sci. Rep.* ( 6): 26541.

**Chowdhury JU, Yusuf M, Nandi NC, Uddin M, Hossain ME. 2005.** Constituents of tuber essential oil of *Cyperus rotundus* L from Bangladesh. *Ind. Perfumer*, 49(4): 453-456

**Clapp, W. L. (2009).**"Renal Anatomy". In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. New York: Cambridge University Press.

**Clarkson, K. A., and Robinson, K. (2010).** Life on dialysis - a lived experience. *Nephrol. Nursing. J.* 37 (1): 29-35.

**Claudio (2012).** "New insights in acute kidney failure in the critically ill". *Swiss Medical Weekly*. 142: w13662. PMID 22923149. doi:10.4414/smw.2012.13662.



**Cockcroft, D. W., and Gault, H. (1976).** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31-41.

**Cockcroft, D. W., and Gault, H. (1976).** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31-41.

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

**Cortes.C.;Esteve,M.;Frigola,A.and Torregrosa,S.(2005).**physical and chemical properties of different commercially available types of "horchata de chufa"*Italian J.Food Sci.*16(1):113-121

**Cowland, J.B., Sorensen, O.E., Sehested, M., et al., (2003).** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J. Immunol.* ; 171: 6630–6639.

**Crellin, J.K., 2001.** Social validation: an historian's look at complementary/ alternative medicine. *Pharm. Hist. (Lond)*. 31, 43-51.

**Cullen, M.R., Murray, P.T., Fitzgibbon, M.C. (2012).** Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Annal. Clin. Biochem.*;49(2):190-193.

**Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, et al.2002.** A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *European Journal of Pharmacology.*;450(1):67- 76.

**D. I. Izunwanne<sup>1\*</sup>, J. N. Egwurugwu<sup>1</sup> and C. L. Emegano<sup>1</sup>.**  
**2020.**Effect of Tiger Nut Meal on Some Sex Hormones and Sperm Cells in Androgen-induced Benign Prostate Hyperplasia in Adult Male Wistar Rats . *32(14): 74-82. Article no.JAMMR.57911.*

**Damman, K., Masson, S., Hillege, H.L., Maggioni, A.P., Voors, A.A., Opasich, C., van Veldhuisen, D.J., Montagna, L., Cosmi, F., Tognoni, G., Tavazzi, L., Latini, R. (2011).** Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur. Heart J. ;32:2705-2712.*

**Dao EH, Poitevin F, Sierra RG, Gati C, Rao Y, Ciftci HI, et al. (December 2018).** "Structure of the 30S ribosomal decoding complex at ambient temperature". *RNA. 24 (12): 1667–1676. doi:10.1261/rna.067660.118. PMC 6239188. PMID 30139800.*

**David AB. 2005.** Tiger nut. *A Dictionary of Food and Nutrition.* URL: <https://www.encyclopedia.com/education/dictionaries-thesauruses-pictures-and-press-releases/tiger-nut>. (access date: 21.02.2020).

**De Broe ME, Paulus GJ, Verpooten GA, Roels F, Buysens N, Wedeen R, et al.** Early effects of gentamicin, tobramycin, and amikacin on the human kidney. *J Kidney international. 1984;25(4):643-52.*

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

**Eaton, D., Pooler, J. (2009).** Vander's Renal Physiology, Seventh Edition,6-8.

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

**Ejoh,R.and Djomdi,N.(2006).**Characteristics of tigernut *Cyperus esculentus* tubers and their performance in the production of a milky drink *J.Food Pro.Preserv.*30(2):145-163

**El- Missiry, M. A. and El-Gindy, A. M. (2000).** Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of *Eruca sativa* seeds - *Ann. Nutr. Metab.*, 44 (3): 97 - 100.

**El- Missiry, M. A. and El-Gindy, A. M. (2000).** Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of *Eruca sativa* seeds - *Ann. Nutr. Metab.*, 44 (3): 97 - 100.

**El-Habashy I E M.1988.** Taxonomical and Chemosystematic Studies on *Cyperus* (Cyperaceae) in Egypt. Ph. D. Thesis, Fac. Sci., Mansoura Univ. 254-258.

**El-Safti FE-N, Mohammed S. 2017.**Light and electron microscopic studies of chronic renal failure using an adenine rat model. *Menoufia Med J.* 30(1):271.

**Epp O, Ladenstein R, Wendel A (June 1983).** "The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution". *European Journal of Biochemistry.* **133** (1): 51–69.

**Eyer P, Podhradský D.1986.** Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*. 1986 Feb 15;153(1):57-66.

**Ezebor F. 2005.** Comparison of the physico-chemical characteristics, oxidative and hydrolytic stabilities of oil and fat of *Cyperus esculentus* L. (yellow nutsedge) and *Butyrospermum parkii* (shea nut) from Middle-Belt States of Nigeria. *Nigerian Food J.*, 23: 33-39.

**Ezeh ,O ;Gordan ,M.H. and Niranja ,K. (2014).**Tiger nut oil/ (*Cyperus esculentus* L.) areview of its composition and physico-chemical properties .*Eur. j. Lipid Sic. Technol.* ;116: 783-94.

**Farhan, O.L. (2013).** Determanation of Several Biochemical Markers in Sera of Patients with Kidney Diseases. *Journal of Al-Nahrain University*. 16 (3). Pp: 40-45.

**Fatih,ER.;Mehmet,M.O.;Ahmet,G.;Derya,A.and Ahmet,U.(2009).** The influence of planting time and planting closeness of ground almond (*Cyperus esculentus*)population on some agronomic and quality properties.*World App.Sci.J.*6(5):616-623

**Fauzi A, Salasia SIO and Titisari N.2016.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a potential biomarker for early detection of acute renal failure. *J Comparative Clinical Pathology*. 25(2):387-92.

**Feldkamp, T., Bienholz, A., Kribben, A.(2011).** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dialysis Transplant.*;26(5):1456.

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

**Ferguson, M. A.; Vaidya, V. S. and Bonventre, J. V. (2007).** Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicol* 245: 182-193.

**Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, et al. 2008.**IL-6 regulates neutrophil trafficking during S.A. acute inflammation via STAT3. *J Immunol.* 181 (3):2189–2195

**Foyer, C.H. and Noctor, G. 2000.** Oxygen processing in photosynthesis: Regulation and signalling. *New Phytologist*, 146(3): 359-388.

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

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

**Gambo A, and Da’u A. 2014.** Tiger nut (*Cyperus esculentus*): composition, products, uses and health benefits – a review. *Bayero J Pure and App Sci*, 7: 56-61.

**Gambo, A.; and A. Da’u (2014).** Tiger nut (*Cyperus esculentus*): Composition, products, uses and health benefits – a review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences.* 7 (1): 56 – 61

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

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

**Gendler, S. and Kaplan, A.** (1984). Clinical Chemistry: Uric acid. Mosbyco. And Louis. *Toronto. Princeton.* : .1268-1273.

**Genovese, Giulio; Friedman, David J.; Ross, Michael D.; Lecordier, Laurence; Uzureau, Pierrick; Freedman, Barry I.; Bowden, Donald W.; Langefeld, Carl D.** 2010 ." (Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans ."Science. (5993) 329:45-841 .

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

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

**Gila, A.; Brodb, V.; Awadc, H.; Heymand, S. N.; Abassic, Z. and Frajewickia, V.** (2016). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in a triphasic rat model of adenine-induced kidney injury. *renal failure*, 38, (9): 1448–1454.

**Gomaa A, Abdelhafez AT, Aamer HA.**2018. Garlic (*Allium sativum*) exhibits a cardioprotective effect in 36 H. Z. MOHAMED AND M. B. SHENOUDAexperimental chronic renal failure rat model by reducing oxidative stress and controlling cardiac  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase activity and  $\text{Ca}^{2+}$  levels. *Cell Stress Chaperones.* 23(5):913–920.

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

**Hadwan MH, kadhum Ali S.**2018. New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical biochemistry.* Feb 1;542:29-33.

**Hala ZE Mohamed and Merry BK .**2021. Ameliorationof renal cortex histological alterations by aqueous garlic extract in gentamicin induced renal toxicity in albino rats: a histological and immunohistochemical study .*Alexandria journal of medicine* .57; (1):28-37.

**Halvorson,William L.(2003).***Cyperus esculentus* .U.S.Geological survey .National park service,Arizona

**Hawkins, R.** (2011). New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean. J. Lab. Med.*; 31: 72-80.

**Hill N. R., S. T. Fatoba, J. L. Oke et al.,** “Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 11( 7)., article e0158765, 2016.

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

**Imarah, A. A.** (2017). Protective effect of *Eruca Sativa* leaves oil extract against induced renal failure in rats according to certain

physiological and histopathological criteria. A Thesis Submitted to the Council of the Faculty of Science University of Kufa.

**Isoherranen N, Lavy E, Soback S (June 2000).** "Pharmacokinetics of gentamicin C(1), C(1a), and C(2) in beagles after a single intravenous dose". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **44** (6): 1443–7. doi:10.1128/aac.44.6.1443-1447.2000. PMC 89894. PMID 10817690.

**Jagiela, J.; Bartnicki, P.;Rysz, J.2021.** Nephrotoxicity as aComplication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 4618. [https:// doi.org/10.3390/ijms22094618](https://doi.org/10.3390/ijms22094618)

**Jennette, J. C., Olson, J. L., Schwartz, M.M., Silva, F.G. (2007).** *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins;1-72.

**Jeong SJ, Miyamoto T, Inagaki M, Kim YC, Higuchi R. Rotundines A-C, .2000.** three novel sesquiterpene alkaloids from *Cyperus rotundus*. *J. Nat. Prod.*; 63(5): 673-675.

**Joanne,B.;Michel,F.and Quetin,J.(2009).**Antimalarial compounds isolated from plants used in traditional medicine *.J.Pharm.*61:1401-1433

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

**Johns Hopkins Medicine .2017.**"What is renal failure ."?



**Johnson W.C., Mullinix B.G. 2003.** Yellow nutsedge (*Cyperus esculentus*) interference in peanut (*Arachis hypogaea*). *Peanut Sci.*, 30: 15-19.

**Johnson W.C., Mullinix B.G. 2003.** Yellow nutsedge (*Cyperus esculentus*) interference in peanut (*Arachis hypogaea*). *Peanut Sci.*, 30: 15-19.

**Jungbauer, C.G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., Endemann, D., Banas, B., Mack, M., Boger, C.A., Riegger, G., and Luchner, A. (2011).** Kidney injury molecule-1 and n-acetyl-ss-d-glucosaminidase in chronic heart failure: Possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur. J. Heart Failure*; 13:1104-1110.

**K. Yang, C. du, X. Wang et al. 2017.** “Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease associated thrombosis in mice,” *Blood*, vol. 129 (19): 2667–2679.

**K.and Mansi V. (2010).** Areview on *Cyperus rotundus* - Apo-ential herb .*International Journal of Pharmaceutical andclinicalResearch*.2(1):20-22. 87-89

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

**Kapetanaki, S.M., Zhao, X., Yu, S., Magliozzo, R.S. and Schelvis, J.P. 2007.** Modification of the active site of *Mycobacterium tuberculosis* KatG after disruption of the Met-Tyr-Trp cross-

linked adduct. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(3): 422-433.

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

**Katar M, Ozugurlu AF, Ozyurt H, Benli I (February 2014).** "Evaluation of glutathione peroxidase and superoxide dismutase enzyme polymorphisms in celiac disease patients". *Genetics and Molecular Research.* **13** (1): 1030–7.

**Katary M and Salahuddin A.2017.** Ameliorative effect of gossypin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci .* 176:75–81.

**Katz I.2005.** Kidney and kidney related chronic diseases in South Africa and chronic dis- ease intervention program experiences. *Advances in chronic kidney diseases*, 12(1):14–21.

**Khalaf, H. Youssef. (2015).** Association between Microalbuminuria and glycosylated hemoglobin, some oxidative stress biomarkers and Atherogenicity in type 2 diabetes women. College of medicine and committed of postgraduate studies at AL. Mustansiriya university.

**Kidney Failure.2017**”National institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease ..

**Kingma JG, Simard D, Rouleau JR, Drolet B, Simard C.2017.** The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *J Cardiovasc Dev Dis.* 4(4) .

**Koeda, T., Wakaki, K., Koizumi, F., Yokozuna, T. and Oura, H. (1988).** Early changes of proximal tubules in the kidney of adenine-ingesting rats, with special reference to biochemical and electron microscopic studies. *Jpn. J. Nephrol.*;30(3):239-246.

**Kohn S, Fradis M, Ben-David J, et al. 2002.** Nephrotoxicity of combined treatment with cisplatin and gentamicin in the guinea pig: glomerular injury findings. *Ultrastruct Pathol.* 26(6):371–382.

**Kolawole,A.O.;Ralphael,E.O. and Joshuda,O.A. (2009).**Inhibition of Glutathione –S-Transferase (GST)activity from Cowpea storage bruchid (*Callosbrochus maculates* ) by some plant extracts

**Krichene D, Artieda DA, Zarrouk M, Astiasarán I. 2016.** Review on *Cyperus esculentus*: from food safety to pharmacotherapeutics. *Int J Pharmacy*, 3(1): 211–216.

**Krichène D, Artieda DA, Zarrouk M, Astiasarán I.2016.** Review on *Cyperus esculentus*: From food safety to pharmcotherapeutics. *Int. J. Pharm.* 6(2):71-81.

**Labib,S.M.;Monsen,Z.and Maizumi,K.(2006).**Diatary supplementation with chufa (*Cyperus esculentus* L.) tubers attenuated atherosclerosis lesion in apolipoprotein E knockout mouse associated with inhibition of inflammatory cell response .*Am.J.Imm.*1(1):60-67

**Lanaspá, M.A.; Sanchez-Lozada, L.G.; Choi, Y.J.; Cicerchi, C.; Kanbay, M.; Roncal-Jimenez, C.A.; Ishimoto, T.; Li, N.; Marek, G.; Duranay, M.; et al.2012.** Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: Potential

role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J. Biol. Chem.* 287, 40732–40744.

**Lapham J, Drennan DSH.**1990. The fate of yellow nut sedge (*Cyperus esculentus*): Seed and seedlings in soil. *Weed Sci.* 38:125-128.

**Lemaure B, Touche A, Zbinden I, Moulin J, Courtois D, Mace K, Darimont C.** 2007 Administration of the *Cyperus rotundus* tubers extracts prevents body weight gain in obese Zucker rats. *Phytother. Res.*, 21(8): 724-730.

**Levey, A.S.; Bosch, J.P.; Lewis, J.B.; Greene, T.; Rogers, N. and Roth, D.,** (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*, 130(6), :461-470.

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

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

**Li, Z.; Shen, Y.; Chen, Y.; Zhang, G.; Cheng, J.; Wang, W.**2018. High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress. *Cell. Physiol. Biochem.* 45, 1156–1164.

**Lim, A.K. and Tesch, G.H.** (2012). Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators of Inflammation* ,vol. 2012, Article ID: 146154:12 pages.

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

**Linszen JPH, Cozijnsen JL, Pilnik W.** 1989. Chufa (*Cyperus esculentus*): a new source of dietary fiber. *J Sci Food Agric* 49:291–6.

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

**Liu GQ, Wang QJ, Xie ZQ.** 1989. Pharmacology research on Xiang Fu volatile oil. *J. Chin. Pharma.China.*, 20(1): 48-51.

**Loew, O.** 1900. A new enzyme of general occurrence in organism. *Science*, 11: 701-702.

**Loewen, P.C., Villanueva, J., Switala, J., Donald, L.J. and Ivancich, A.** 2015. Unprecedented access of phenolic substrates to the heme active site of a catalase: Substrate binding and peroxidase-like reactivity of *Bacillus pumilus* catalase monitored by X-ray crystallography and EPR spectroscopy. *Proteins*, 83(5): 853-866.

**Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ (January 2011).** "New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of

view". *Kidney International*. **79** (1): 33–45. doi:10.1038/ki.2010.337. PMID 20861826.

**Luo, Q. H. et al.2016.** Evaluation of KIM-1 and NGAL as Early Indicators for Assessment of Gentamycin-Induced Nephrotoxicity *In Vivo* and *In Vitro*. *Kidney Blood Press Res.* 41(6): 911–918, <https://doi.org/10.1159/000452592>

**Lutz J., J. Menke, D. Sollinger, H. Schinzel, and K. Thürmel .2014.** “Haemostasis in chronic kidney disease,” *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol. 29( 1): 29–40.

**Lv J.C.and L. X. Zhang .2019.** “Prevalence and disease burden of chronic kidney disease,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. (1165): 3–15.

**Lynelle,L., Carima,D. (2011).** Human physiology nlaukimdak.wikispaces.com/12. +Urology.3-4.

**Maduka N, Ire SF. 2018.** Tigernut Plant and Useful Application of Tigernut Tubers (*Cyperus esculentus*) - A Review. *Current J App Sci and Tech*, 29(3): 1–23.

**Mahaillet,Jean B.;Gabriel;Bondy, F.R, and Jean P.(1984) .** Pharmaceutical compositions containing a fraction extracted from mandassi (*Cyperus esculentus* L.) tubers .United State Patent 4(483) 852

**Mahmoud AM, Ahmed OM, Galaly SR.2014.** Thymoquinone and curcumin attenuate gentamicininduced renal oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Excli J.* ;13:98–110.

**Mahmoud YI. 2017.** Kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in albino mice via the activation of

Nrf2 and the inhibition of NF-κB (Kiwi & gentamicin-induced nephrotoxicity). *Biomed Pharmacother* . (94):206–218.

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

**Maisel, A.S., Mueller, C., Fitzgerald, R., Brikhan, R., Hiestand, B.C., Iqbal, N., Clopton, P. and van Veldhuisen, D.J.** (2011). Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The ngal evaluation along with b-type natriuretic peptide in acutely decompensated heart failure (gallant) trial. *Eur. J. Heart Failure* ;13:846-851.

**Makareviciene, Violeta; Gumbyte, Milda; Yunik, Anatolii; Kalenska, Svitlana; Kalenskii, Viktor; Rachmetov, Dzhamal; Sendzikiene, Egle** (2013). "Opportunities for the use of chufa sedge in biodiesel production". *Industrial Crops and Products*. **50**: 633–637. doi:10.1016/j.indcrop.2013.08.036. ISSN 0926-6690.

**Makhloufi C., L. Crescence, R. Darbousset et al.**2020. “Assessment of thrombotic and bleeding tendency in two mouse models of chronic kidney disease: adenine-diet and 5/6th nephrectomy,” *TH Open*, vol. 4(2): e66–e76.

**Malyszko, J., Malyszko. J.S., Kozminski, P., Koc-Zorawska, E., Mysliwiec, M., Macdougall, I.** (2010). Possible relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin, hepcidin, and inflammation in haemodialysed patients. *Nephron. Clin. Practice*. ;115:c268-c275.

**Martin, F. H. and Bartholomew, E.F.** (2010). *Essential of Anatomy & Physiology*. Pearson Beajamin Cummings, San Francisco, USA.

- Martines,V.(2003).** Scientific analysis of effects of tigernut on heart disease and related aspects .Tigernut and health . 1-2
- Martins JM, Magriço R.** 2018 . Uremic Frost in End-Stage Renal Disease. N Engl J Med. Aug 16;379(7):669.
- Maruhashi, T.; Hisatome, I.; Kihara, Y. and Higashi, Y.**2018. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* .278, 226–231.
- Mary,L.Parker ; Annie,Ng; Andrew, C.Smith and Keith ,W.Waldron.(2000).**Esterified phenolics of the cell walls of chufa (*Cyperus esculentus*) tubers and their role in texture.J.Agri.Food Chem.48(12):6284-6291
- Massy ZA, Liabeuf S.** 2017. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* ;191:8-17.
- Matthiesen, R.L.;and Stoller,E.W.(2006).** Tuber composition in yellow nuytsedge (*Cyperus esculentus* L.) variants.Weed Rsearch Journal. 6 (18): 373-377 .
- Medical Encyclopedia , A.D.A.M. .2012."**.(Acute kidney failure ."U.S. National Library of Medicine .
- Medline Plus ,2012"** .(Kidney Failure ."National Institutes of Health .
- Meena,A.;Yadar,K.;Niranjan,S.;Brijendra,U.;Singh,A.; Nagariya Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J. and Devarajan, P.** (2004). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity; *Am. J. Nephrol.*, vol. 24 (3): 307–315.



- Michael, I. O. and Gabreil, O. E. (2004).** Chronic renal failure in children of benin, Nigeria. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 15 (1): 79-83.
- Mishra, J.; Dent,C. and Tarabishi, R. (2005).** Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery; *The Lancet*, 365 (9466) : 1231–1238.
- Mishra, J.; Mori, K.; Ma, Q.; Kelly, C.; Barasch, J. and Devarajan, P. (2004).** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity; *American J. Nephrol.*, vol. 24 (3) : 307–315.
- Mishra, M. A., Qing, A. P. et al. (2003).** “Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury,” *J.Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 10, pp. 2534–2543.
- Mitsnefes, M. M.; Kathman, T. S. and Mishra, J. (2007).** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease, *Pediatric Nephrol.*, 22, (1): 101–108.
- Mohamed, M.S. (2016).** Hypocholesterolemia effects of oil and moringa leave extract. M.Sc. Thesis, Fac. of Agric., Assiut Univ. Egypt
- Mohdaly AARAA. 2019.** Tiger Nut (*Cyperus esculentus* L.) Oil. In: Ramadan MF, editor. *Fruit Oils: Chemistry and Functionality*. Egypt: Springer International Publishing .p: 243-269.
- Mokady,S.and Dolev,A.(2006).**Nutritional evaluation of tubers of *Cyperus esculentus* .*J.Sci.Food &Agri.*21(4):211-214

**Monago,C.C;and Uwakwe,A.A.(2009).** Proximate composition and invitro anti-sickling property of Nigerian (*Cyperus esculentus* L.).

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

**Mori, K., Lee, H.T., Rapoport, D., Drexler, I.R., Foster, K., Yang, J., Schmidt-Ott, K.M., Chen, X., Li, J.Y., Weiss, S., Mishra, J., Cheema, F.H., Markowitz, G., Suganami, T., Sawai, K., Mukoyama, M., Kunis, C., D'Agati, V., Devarajan, P. and Barasch, J.** (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 115:610-621.

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

**Muratoglu, M., Kavalci, C., Kilicli, E., Findik, M., Kayipmaz, A.E. and Durukan, P.** (2016). Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Early Detection of Contrast-Induced Nephropathy. *Clin. Invest. Med.;* 38:3: 88-94.

**Muthama,A.;Muasya,D.;Simpson,A.andMark,W.Chase,K.(2001).** Generic relationships and character evolution in *Cyperus* (Cyperaceae).*Syst.Geog.*71:539-544

**Muthukumar K, Nachiappan V (December 2010).** "Cadmium-induced oxidative stress in *Saccharomyces cerevisiae*". *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* 47 (6): 383–7. .

**Muthukumar K, Rajakumar S, Sarkar MN, Nachiappan V (May 2011).** "Glutathione peroxidase3 of *Saccharomyces cerevisiae* protects phospholipids during cadmium-induced oxidative stress". *Antonie van Leeuwenhoek.* **99** (4): 761–71.

**Nagulendran,KR.;Velavan,S.;Mahesh,R. and Hazeena,B.(2007).**In vitro antioxidant activity and total polyphenolic content of *Cyperus rotundus* rhizomes.*J.Chem.*4(3):440-449

**National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse(NKUDI) 2012 ."** (The Kidneys and How They Work ."National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases .

**Nemmar A. , T. Karaca, S. Beegam et al. .2016.** “Prolonged pulmonary exposure to diesel exhaust particles exacerbates renal oxidative stress, inflammation and DNA damage in mice with adenine-induced chronic renal failure,” *Cellular Physiology and Biochemistry, vol. 38( 5):1703–1713.*

**Nemmar A., T. Karaca, S. Beegam, P. Yuvaraju, J. Yasin, and B. H. Ali, .2017.** “Lung oxidative stress, DNA damage, apoptosis, and fibrosis in adenine-induced chronic kidney disease in mice,” *Frontiers in Physiology, vol. (8): 896.*

**Ngo-Bum,E .;M.Schmutz; C.Meyer;A.Rakotonirina; M.Bopelet; C.Porle;A.Jeker;S.V.Rakotonirina;H.R.Olpe and P.L.Herrling . (2001).** Anticonvulsant properties of methanolic extract *Cyperus articulatus* (cyperaceae) :76 (2),pp 1450150

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

**Niemczyk, S., Niemczyk, L. and Romejko, C.K. (2012).** Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol*, 63 (3): 250–257.

**Nonclercq D, Wrona S, Toubeau G, Zanen J, Heuson-Stiennon J-A, Schaudies RP, et al.1992.** Tubular injury and regeneration in the rat kidney following acute exposure to gentamicin: a time-course study. *J Renal Failure*.14(4):507-21.

**Nwawuba SU, Okechukwu FC.** The effect of *Cyperus esculentus* (Tiger nut) oil on liver, kidney and hematological biomarkers in low dose streptozocin and high fat diet exposed male Wistar rats. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2018;3(4):148-152. 25. Hassan HA. The potential

**Nwawuba SU, Okechukwu FC.2018.** The effect of *Cyperus esculentus* (Tiger nut) oil on liver, kidney and hematological biomarkers in low dose streptozocin and high fat diet exposed male Wistar rats. *International Journal of Food Science and Nutrition*. ;3(4):148-152.

**Ogbuagu EO, Airaodion AI. 2020.** Tiger nut (*Cyperus esculentus* L.) boosts fertility in male Wistar rats. *Asian Research Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 3(3): 8-18.

**Oguwike FN, Eluke BC, Eze RI, Asika CM, Nwosu PN, Nwafor C, Onumonu C.** The effects of *Cyperus esculentus* (Tiger nut) on haematological and biochemical profile of male Hypercholesteremic Subjects in Uli, Anambra State Nigeria. *Greener Journal of Medical Sciences*. 2017;7(4): 036-041.

**Okladnikov I, Vorkel L, Trubachev I, Vlasova N, Kalacheva G. 1977.** Inclusion of chufa in the human diet as a source of polyunsaturated fatty acids. *Voprosy Pitaniia*, 3: 45-48.

**Okonko, D.O., Mandal, A.K., Missouriis, C.G. and Poole-Wilson, P.A.** (2011). Disordered iron homeostasis in chronic heart failure:

Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J. Am. Coll. Cardiol. 58:1241-1251.

**Oladele ,A.K. and Aina, J.O. . (2007) .** Chemical composition and functional properties of flour produced from two varieties of tigernut .African Journal of biotechnology , 6:2473-2476

**Otunola,J.;Adejuyitan,J.;Akande,E.;Bolarinwa,I.and Oladokun,F .(2009).**Some physiochemical properties of flour obtained from tigernut *Cyperus esculentus* sourced from a market in Ogbomoso.Nigeria.African J.Food Sci.3(2):51-55

**Oyetero AOA, Ogundipe OO, Adeyeye SAO, Akande EA, Akinyele AB. 2019.** Production and evaluation of tigernut (*Cyperus esculentus*) milk flavored with moringa oleifera leaf extract. Current Res in Nutr and Food Sci, 7: 265–271.

**Papadopoulou-Marketou, N.; Skevaki, C.; Kosteria, I.; Peppas, M.; Chrousos, G.P. and Papassotiriou, I. (2015).** NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. Hormones (Athens, Greece), 14(2) ; 232-40.

**Pascal, M.; Siorat, F.; Lorvelec, O.; Yésou, P. and Simberloff, D. (2005).** A pleasing Norway rat eradication consequence: two shrew species recover. Diversity and Distribution 11:193-198.

**Pascal, M.; Siorat, F.; Lorvelec, O.; Yésou, P. and Simberloff, D. (2005).** A pleasing Norway rat eradication consequence: two shrew species recover. Diversity and Distribution 11:193-198.

- Pascual-Seva N., et al. 2013.** Furrow-irrigated chufa crops in Valencia (Spain) Spanish Journal of Agricultural Research 11(1), 258-267.<http://revistas.inia.es/index.php/sjar/article/view/3385/1803>.
- Pavkov, M.E. and Nelson, R.G., 2014.** Improved early risk stratification with cystatin C-based estimated GFR. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 63(5):745-748.
- Perirea, B. J.; Sayegh, M. H. and Blake, P. (2005).** Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation. 2nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, Pennsylvania.
- Perna AF, Pizza A, Di Nunzio A, Bellantone R, Raffaelli M, Cicchella T, Conzo G, Santini L, Zacchia M, Trepiccione F, Ingrosso D. 2017.**ADAM17, a New Player in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. J Ren Nutr. Nov .27(6):453-457.
- Perneger, Thomas V.; Whelton, Paul K.; Klag, Michael J. (1994).** "Risk of Kidney Failure Associated with the Use of Acetaminophen, Aspirin, and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs ."New England Journal of Medicine .331(25): 79-1675.
- Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE.2007.** Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. J Toxicological Sciences. 99(1):346-53.
- Phillips, J.A., Holder, D.J., Ennulat, D., Gautier, J.C., Sauer, J.M., Yang, Y., et al. (2016).** Rat Urinary Osteopontin and Neutrophil gelatinase-associated lipocalin Improve Certainty of Detecting Drug-Induced Kidney Injury. Toxicol. Sci. Jun.,151(2):214-223.

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

**Plowman ,C.T. ;Adran , L. ; Carol , B. and Keith , C.** .(1990).Significance of the fungus *Balansia cyperi* infecting medicinal species of *Cyperus* ( cyperacea ) from Amazonia .  
*J.Economic Botany* 44 (4): 452 – 462

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

**Poniatowski, B., Malyszko, J., Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J.S. and Dobrzycki, S.** (2009). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res*; 32:77-80.

**Prabhu, A., Sujatha, D.I., Ninan, B. and Vijayalakshmi, M.A.** (2010). Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Annal. Vasc. Surg.*;24(4):525-531.

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

**Puentes SS, Dunstan M.** Escherichia coli Complications in Pediatric Critical Care. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018 Mar;30(1):149-156.

**Puratchikody,A.;Nithya,C.D. and Nagalakshmi,G.(2006).**Wound healing activity of *Cyperus rotundus*.Indian J.Pharm.Sci.68(1):97-101.

**Quinlan, G. J.; Martin, G. S.; and Evans, T. W. (2005).** Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*; 41: 1211–1219.

**Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, et al.2011.** An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicol Sci.* 119(2):245–256.

**R. O. Mathew, S. Bangalore, M. P. Lavelle et al.,** “Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review,” *Kidney International*, vol. 91, no. 4, pp. 797–807, 2017.

**Raghavan R, Eknayan G.2018.** Uremia: A historical reappraisal of what happened . *Clin Nephrol.* ;89(5):305-313.

**Rahman A, Yamazaki D, Sufiun A, Kitada K, HitomiH, Nakano D, et al. (2018)** A novel approach to adenine-induced chronic kidney disease associated anemia in rodents. *PLoS ONE* 13(2): e0192531

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

**Ratnayake I, Mohamed F, Buckley NA, Gawarammana IB, Dissanayake DM, Chathuranga U, et al. (2019)** Early identification of acute kidney injury in Russell’s viper (*Daboia*



*russelii*) envenoming using renal biomarkers. PLoS Negl Trop Dis 13(7): e0007486. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007486>

**Razygraev AV, Yushina AD, Titovich IA (August 2018).** "Correction to: A Method of Measuring Glutathione Peroxidase Activity in Murine Brain: Application in Pharmacological Experiment". Bulletin of Experimental Biology and Medicine. **165** (4): 589–592

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

**Renne, Ian J.; Tracy, Benjamin F. (2006-08-30).** "Disturbance persistence in managed grasslands: shifts in aboveground community structure and the weed seed bank". Plant Ecology. **190** (1): 71–80. doi:10.1007/s11258-006-9191-7. ISSN 1385-0237.

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

**Rohdewald PA. 2002.** Review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 40(4): 158-168.

**Rose, B. D. and Rennke, H. G. (1994).** Signs and symptoms of chronic renal failure. Renal Pathophysiol - The essentials. Baltimore, Williams and Wilkins, P. 276-300.

**Roselló-Soto E, Garcia A, Fessard A, Barba FJ, Munekata PES, Jose ML, Remize F.** 2019. Nutritional and microbiological quality of tiger nut tubers (*Cyperus esculentus*), derived plant-based and lactic fermented beverages. *Ferment*, 5(1): 3.

**Rostami, Z. and Lessan-Pezeshki, M.** (2010). Role of NGAL for the Early Detection of Acute Kidney Injury. *Nephro-Urol Mon*;2(3):387-389.

**Royackers, A.A.N.M.,** 2014. Biological markers for kidney injury and renal function in the intensive care unit.

**Rule, A.D. and Larson. T.S.** (2008). Do we need another equation to estimate GFR from serum creatinine in renal allograft recipients? *Nephrol Dial Transplan.*

**S. K. Biswas** .2016.“Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?,”*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Article ID 5698931, 9 pages, 2016.

**S´anchez-Zapata E, Fuentes-Zaragoza E, Viuda-Martos M, Fern´andez-L´opez J, Sendra E, Sayas E, P´erez-Alvarez JA.** 2012. Reclaim of the by-products from “horchata” elaboration process. *Food Bioprocess Technol.* 5:954–63

**Sahay, M., Karla, S. and Bandgar, T.** (2012). Renal endocrinology: new the frontier. *Indian J. Endocr. Metab.*, 16: 154-155.

**Saito, Y.; Tanaka, A.; Node, K.; Kobayashi, Y.**2020. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J. Cardiol.* [[CrossRef](#)]

**Salim EI, Fukushima S. 2003.** Chaemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr. Cancer*, 45(2): 195-202.

**Samuel, O.Y.; C.M. Yulita; C.N. Jane; W. Ludger; and S. Juergen (2012).** Compositional and structural studies of the oils from two edible seeds: Tiger nut and asiato, *pachirainsignis*, from Ghana *Food Research International*. 47: 259 - 266.

**Sánchez-Zapata, Elena; Fernández-López, Juana; Pérez-Alvarez, José Angel (2012-07-01).** "Tiger Nut (*Cyperus esculentus*) - Commercialization: Health Aspects, Composition, Properties, and Food Applications". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. **11** (4): 366–377.

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

**Sato Y (February 1997).** "Pharmacokinetics of antibiotics in neonates". *Acta Paediatrica Japonica*. **39** (1): 124–31. doi:10.1111/j.1442-200X.1997.tb03569.x. PMID 9124044.

**Searcy, R. L., (1969).** *Diagnostic biochemistry*. Mc Graw – Hill Book Company; USA: 510 - 550.

**Searcy, R. L., (1969).** *Diagnostic biochemistry*. Mc Graw - Hill Book Company; USA: 510 - 550.

**Shaheen FA and Al-Khader AA.** Preventive strategies of renal failure in the Arab world. *Kidney international supplement*, 2005, 98:S37–40.

**Silverblatt F.**1982. Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. *J Reviews of infectious diseases*. 4(Supplement\_2):S360-S5.

**Socha K, Kochanowicz J, Karpińska E, Soroczyńska J, Jakoniuk M, Mariak Z, Borawska MH (June 2014).** "Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis". *Nutrition Journal*. **13**: 62. .

**Sooch, B.S., Kauldhar, B.S. and Puri, M.** 2014b. Recent insights into microbial catalases: Isolation, production and purification. *Biotechnology Advances*, 32(8): 1429-1447.

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

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

**Stoller, E.W. (1981).** Yellow Nut Sedge: A Menace in the Corn Belt (No. 1642). US Department of Agriculture, Agricultural Research Service.

**Suvarna, S. K. ; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. ( 2013) .**  
Bancroft's Theory and practice of histological technique.  
Seven ed. Elsevier Limited., China. xiv- 604.

**Suvarna, S. K. ; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. ( 2013) .**  
Bancroft's Theory and practice of histological technique. Seven ed.  
Elsevier Limited., China. xiv- 604.

**T. Yokozawa, P. D. Zheng, H. Oura, and F. Koizumi . 2004.** “Animal  
model of adenine-induced chronic renal failure in rats,” Nephron,  
vol. 44, pp. 230–234.

**Tabacco, A.; Meiattini, F.; Moda, E. and Tarli, P. (1979).** Simplified  
enzymic/ colorimetric serum urea nitrogen determination. Clin.  
Chem., 25: 336- 337.

**Tabacco, A.; Meiattini, F.; Moda, E. and Tarli, P. (1979).** Simplified  
enzymic/ colorimetric serum urea nitrogen determination. Clin. Chem.,  
25: 336- 337.

**Taha BAZINE1, Şahane Funda ARSLANOĞLU.2020.** TIGER NUT  
(*CYPERUS ESCULENTUS*); MORPHOLOGY, PRODUCTS,  
USES AND HEALTH BENEFITS . Review ;Volume 3 - Issue 4:  
324-328 .

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

**Tietz N.W.** 1982. Fundamentals of Clinical Chemistry, W. B. Saunders  
Company, Philadelphia, PP: 562-698.

**Tietz, N.W.** (1986). Textbook of clinical chemistry.,W . B. Sounders  
Philadelphia, : .1271-1281.

- Toubeau G, Maldague P, Heuson-Stiennon JA, et al.** Morphological alterations in distal and collecting tubules of the rat renal cortex after aminoglycoside administration at low doses. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 2008;51(1):475–485.
- Toubeau G, Nonclercq D, Zanen J, et al.**1991. Distribution of epidermal growth factor in the kidneys of rats exposed to amikacin. *Kidney Int.* 40(4):691–699.
- Tsai HM.**2019. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia. *Am J Med.* ;132(2):161-167.
- Tsipas G, Morphake P. 2003.** Beneficial effects of a diet rich in a mixture of n-6/n-3 essential fatty acids and of their metabolites on cyclosporine - nephrotoxicity. *J. Nutr. Biochem.,* 14(8):480-486
- Tzur, Shay; Rosset, Saharon; Shemer, Revital; Yudkovsky, Guennady; Selig, Sara; Tarekegn, Ayele; Bekele, Endashaw; Bradman, Neil. 2010.** " (Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene ." *Human Genetics .* (3)128 :50-345.
- USRDS, US Renal Data System.** (2002). Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- V. Diwan, L. Brown, and G. C. Gobe.**2018. “Adenine-induced chronic kidney disease in rats,” *Nephrology (Carlton),* vol. 23(1):5–11.
- Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME.** Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *J Clinical Pharmacology Therapeutics.* 1989;45(1):22-7.

**Vydrin AF (2003).** "Component Composition of Gentamicin Sulfate Preparations". *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **37**(8): 448–449. doi:10.1023/a:1027372416983.

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

**Warren ,W .(2004) .** *Botanica* .Random House Australia Pty Ltd . Italy: 281.

**Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, et al. (July 1963).** "Gentamicin,1a New Antibiotic Complex from *Micromonospora*". *Journal of Medicinal Chemistry*. **6** (4): 463–4. doi:10.1021/jm00340a034. PMID 14184912.

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

**Wijkstrom, Julia.** (2017). *Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Central America and Sri Lanka- Renal Morphology and Clinical Characteristics*. PhD. Thesis Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden p (2).

**Williams, C., Aksam, E.B., Gunkel, K., Veenhuis, M. and van der Klei, I.J.** 2012. The relevance of the non-canonical PTS1 of

peroxisomal catalase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1823(7): 1133-1141.

**Wilson DN (January 2014).** "Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance". *Nature Reviews. Microbiology*. **12** (1) 35–48. doi:10.1038/nrmicro3155. PMID 24336183.

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

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

**Xia Ji, Jin Zou, Haibo Peng, Anne-Sophie Stolle, Ruiqiang Xie, Hongjie Zhang, Bo Peng, John J. Mekalanos, and Jun Zheng.**2019. Alarmone Ap4A is elevated by aminoglycoside antibiotics and enhances their bactericidal activity Contributed by John J. Mekalanos, February 25, 2019 .reviewed by James J. Collins and Colin Manoil. *PNAS* May 7, 2019 116 (19) 9578-9585; first published April 19,.

**Xu, S.U , Carlson, M., Engström, A., Garcia, R., Peterson, C. G. B. and Venge, P.** (1994). "Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils," *Scandinavian J.Clin.Lab. Inves.*vol. 54, no. 5, pp. 365–376.



- Xuan, Z.; Baoqin, H.; Xianxian, S.; Rui, H. and Wanshun ,L. (2015).**  
Effects of Low-Molecular-Weight-Chitosan on the Adenine-Induced Chronic Renal Failure Rats *in vitro* and *in vivo*; *J. Ocean Univ. China* 14 (1): 97-104.
- Yang S, Jensen MK, Rimm EB, Willett W, Wu T (November 2014).** "Erythrocyte superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase activities and risk of coronary heart disease in generally healthy women: a prospective study". *American Journal of Epidemiology*. **180** (9): 901–8.
- Yang, C.; liu, c.; zhou, q.; pie, y. c.; qiu, x. m. and feng, x. (2015).**  
effect of atracylodes rhizome polysaccharide in rats with adenine-induced chronic renal failure. *indian J. Pharm. Sci.*,77(1):103-107
- Yang, J., Goetz, D., Li, J.Y., Wang, W., Mori, K., Setlik, D., Du, T., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Strong, R. and Barasch, J. (2002).** An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*; 10:1045- 1056
- Yasutake, Y.; Tomita, K.; Higashiyama, M.; Furuhashi, H.; Shirakabe, K.; Takajo, T.; Maruta, K.; Sato, H.; Narimatsu, K.; Yoshikawa, K.; et al.2017.** Uric acid ameliorates indomethacin-induced enteropathy in mice through its antioxidant activity. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32, 1839–1845.
- Yeboah SO, Mitei YC, Ngila JC, Wessjohann L, Schmidt J. 2011.**  
Compositional and structural studies of the oils from two edible seeds: Tiger nut, *Cyperus esculentum*, and asiato, *Pachira insignis*, from Ghana. *Food Res Inter.* doi:10.1016/j.foodres.2011.06.036.

**Yeboah SO, Mitei YC, Ngila JC, Wessjohann L, Schmidt J. 2011.**

Compositional and structural studies of the oils from two edible seeds: Tiger nut, *Cyperus esculentum*, and asiato, *Pachira insignis*, from Ghana. *Food Res Inter.* doi:10.1016/j.foodres.2011.06.036.

**Yokoyama M, Origasa H. 2003.** Effects of eicosapentaenoic acid on

cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA lipid intervention study (JELIS). *Am. Heart J.*, 146(4): 613-620

**Yu, H.T. (2003).** Progression of chronic renal failure. *Archives. Intern.*

*Med.* 163: 1417-1429.

**Yu, W.; Cheng, J.-D.2020.** Uric Acid and Cardiovascular Disease: An

Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front. Pharm.* 11, 582680.

**Zamocky, M., Furtmuller, P.G. and Obinger, C. 2008.** Evolution of

catalases from bacteria to humans. *Antioxidants and Redox Signaling*, 10(9): 1527-1548.

**Zedan H, Abdel-Motaleb AA, Kassem NM, Hafeez HA, Hussein MR**

(Mar 2015). "Low glutathione peroxidase activity levels in patients with vitiligo". *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* **19** (2): 144–8.

**Zhang, He Yuan; Hanna, Milford A; Ali, Yusuf; Nan, Lu (1996).**

"Yellow nut-sedge tuber oil as a fuel". *Industrial Crops and Products.* **5** (3): 177–181. doi:10.1016/0926-6690(96)89446-5.

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

**Zhao, J.B., Liu, Y., Wu, D.X., Chen, J.Y., Duan, C.Y., Chen, S.Q; et al., 2016.** Contrast Volume to Cystatin C-Based Glomerular Filtration Ratio Predicts the Risk of Contrast-Induced Nephropathy After Cardiac Catheterization. *Angiology*, 68, p. 1-9

**Zhon,P.G.;Tornquist,E.and Hansson,G.(2000).** Oligoclonal Tcell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice .*Arterioscler Thromb Vasc Biology* 20(1):10-7.

## Summary:

This study aimed to know the effect of the phenolic extract of *Cyperus esculentus* on some biochemical and histological parameters of kidneys in male rats treated with gentamicin (Gn) to induce renal failure.

This study was conducted in the animal house of the College / Pharmacy / University of Karbala, during the period from September 2020 to April 2021, 72 adult male laboratory rats were used, and they were obtained from the animal house of the Department of Life Sciences / College of Science / Babylon University . Their ages ranged between 3-4 months and their average weight ranged between (200-250) grams, and these rats were divided into 6 groups, and each group included 12 rats and they were as follows:

- 1- Physiological solution group: The rats of this group were fed a normal saline solution during the duration of the experiment.
- 2- 2- Positive control group (G2): The rats of this group were injected intraperitoneally with 120 mg/kg/day gentamicin for twelve consecutive days.
- 3- 3- Alcoholic extract group (G3): The rats of this group were dosed orally with 170 mg/kg/day alcoholic extract of chervil for 30 consecutive days.
- 4- 4- Group (Gentamicin + alcoholic extract) G4: Rats of this group were injected intraperitoneally with gentamicin 120 mg/kg/day for twelve consecutive days, then they were given orally administered with 170 mg/kg/day alcoholic extract of chervil for 30 consecutive days.
- 5- 5- Group (alcoholic extract + gentamicin) G5: rats of this group were dosed orally with 170 mg/kg/day alcoholic extract of chervil for 30 consecutive days. Then they were injected intraperitoneally with gentamicin 120 mg/kg/day for twelve consecutive days.
- 6- 6- Group (Gentamicin + alcohol extract) together G6: Rats of this group were injected intraperitoneally with 120 mg/kg/day of gentamicin for twelve consecutive days and at the same time were given orally administered 170 mg/kg/day alcoholic extract of cherry blossom for 30 consecutive days.
- 7-

Blood and nephrectomy samples were collected after completion of the experiment and blood serum was obtained for the purpose of measuring the level of the following parameters:

glomerular filtration rate, neutrophils gelatinase, creatinine, urea, uric acid, albumin and antioxidants (calyase, glutathione and glutathione peroxidase) as well as histopathological study of the kidneys. group light microscopy.

The results of the current study showed that the induction of chronic renal failure by gentamicin led to a significant ( $P \leq 0.05$ ) decrease in the level of GFR and levels of antioxidants (2.38, 9.68, 38.07, 213.88), respectively, and a significant increase ( $P \leq 0.05$ ) in the level of creatinine, urea, And albumin, and gelatinase neutrophils (4.10, 80.38, 6.50, 13.62 for all concentrations, respectively, compared with the control and treatment groups. The induction of chronic renal failure led to

Histological changes occurred in the kidneys of treated rats compared to the control group, as there were changes in the tissue of the kidneys that occurred with blood congestion and degeneration of the renal tubules, necrosis, glomerulitis, infiltration of inflammatory cells, the presence of protein substances in the tubules, kidneys, expansion of Bowman's capsule, and cellular increase in the glomerulus.

It was concluded from the above study that treatment with the alcoholic extract of the cherry tree has a positive effect in repairing the damage caused by gentamicin poisoning on many physiological and histological parameters and gave protection to the kidneys from harmful effects with a clear improvement of the kidney tissue by reducing the degenerative changes of the glomerulus and its structure approaching The natural form as well as increased ability to act as antioxidant agents, as well as anti-inflammatory agents.

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



**The study of the preventive and therapeutic effect of alcoholic extract of *Cyperus escul* on some biochemical and histopathical parameters of kidneys of male rats induced renal failure**

A Thesis

Submitted to the College of Education for Pure Science,  
University of Karbala

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree  
of Doctorate of Philosophy Ph.D. in Biology / Zoology

By

**Shatha Hussein Kadhim**

**B. Sc. Biology / College of Education for Pure Science /  
Karbala University - 2006**

**M. Sc. Biology / College of Education for Pure Science /  
Karbala University – 2009**

Supervised by

**Prof. Dr. RASHA ABDULAMEER JAWAD**

Rabi' al-Awal 1443 A.H.

November 2021 A.D.