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

دراسة الدورالوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera* على بعض المعايير النسجية والوظيفية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين

رسالة مقدمة

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

قدمت بواسطة :

وفية شاكر عبد الحسين الخفاجي

بكالوريوس تربية -علوم الحياة - جامعة كربلاء 2003م

بإشراف

أ. د اشواق كاظم عبيد الطائي

2022 م **١٤٤٤هـ**

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

﴿ قُل لَّوْ كَانَ ٱلْبَحْرُ مِدَادًا لِّكَلِمَٰتِ رَبِّي لَنَفِدَ ٱلْبَحْرُ قَبْلَ أَن تَنفَدَ كَلِمَٰتُ رَبِّي وَلَوْ جِئْنَا بِمِثْلِهِۦ مَدَدًا ﴾ [الكهف: ١٠٩]

صدق الله العلي العظيم

سورة الكهف – الآية ١٠٩

الإهداء

إلى منجي البشرية بالهدى والفرقان ومدينة العلم .. أبي القاسم محمد صل الله عليه و آله وسلم سيد المرسلين..

إلى أهل البيت سفينة النجاة وركابها الذين أذهب عنهم الرجس وطهرهم تطهيرا.. الأئمة الطيبين الأطهار عليهم افضل الصلاة والسلام..

إلى الروح التي غادرت بعد ان خط طريق حياتي تاركاً لنا لوعة الفراق .. والدي رحمه الله.

إلى من أسهرت عينها في تربيتنا وصارعت مصاعب الحياة من أجلنا ومدتني بسر الحياة وبدعائها وفقني الله. . والدتي العزيزة .

إلى من اسقوني من عذب علمهم ... أساتذتي الكرام .

إلى رفيق الدرب والحياة وزرع فيَّ الأمل ... زوجي الحبيب سيد وسام .

إلى من أجد فيهم النجوى لنفسي... والصدى لروحي ... أخوتي وأخواتي .

إلى فلذات قلبي ونبض فؤادي أطفالي ... زهراء وحسين ونور

إلى كل من يحبني ... ويسعده نجاحي

إلى كل من له حق عليَّ ...

اهدي هذا الجهد المتواضع

وفية

شكر وتقدير..

الحمد لله الاول بلا اول قبله ولآخر بلا آخر يكون بعده الذي قصرت عن رؤيته ابصار الناظرين وعجزت عن نعته أوهام الواصفين والحمد لله على ما عرفنا من نفسه والهمنا من شكره وفتح لنا من أبواب العلم بربوبيته ودلنا عليه من الاخلاص له في توحيده وجنبنا من الالحاد والشك في أمره وصلى الله على محمد وال محمد.

اتقدم بوافر التقدير والشكر والإحترام إلى استاذتي الفاضلة الأستاذ الدكتورة أشواق كاظم عبيد الطائي لاقتراحها موضوع الرسالة ولأشرافها ومتابعتها العلمية الدؤوبة ورعايتها الكريمة لي طيلة مدة البحث ، فشكرًا على دعمها المستمر ودعائي لها بدوام التوفيق .

ويسرني أن أتقدم ببالغ شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة لأتاحتها الفرصة لإكمال دراستي وشكري الخاص لرئيس قسم علوم الحياة الأستاذ المساعد الدكتور نصير ميرزا حمزة والى الدكتورعلاء حسين الصافي لمساعدتي في اتقان الجانب العملي بجهد حثيث ومد العون لي ولجميع الباحثين راجياً من المولى عزوجل أن يوفقهم ويحفظهم لما فيه الخير. وجزيل الشكر والامتنان الى الأستاذ المساعد الدكتور قيصرعبدالسجادمحمد لما قدمه لي ولجميع الباحثين من النصح والتوجيه والأرشاد المتواصل طيلة مدة البحث .

كما اتقدم بالشكر الى كلية الصيدلة جامعة كربلاء لموافقتها على انجاز جزء من العمل في مختبراتها واخص بالذكر الأستاذ المساعد الدكتور مازن حامد الربيعي لما قدمه من العون والمساعدة فيما يتعلق بحساب الجرع .

واتقدم بالشكروالامتنان إلى زميلاتي فضاء عبد السادة ، رواء عبد الحميد ، سارة فاروق، لمساعدتي في تقديم النصيحة والدعم لأتمام هذا البحث وإلى جميع من اسدى لي عونا أو معروفا أو أملا وتشجيعا وحضر فضله وعمله ولم يرد ذكره ، سائلا" الله العلي القدير الموفقية للجميع .

وفية

إقـــــرار المشرف على الرسالة

أشهد إن إعداد هذه الرسالة الموسومة : (**دراسة الدور الوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera* على بعض المعايير النسجية والوظيفية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين**) قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع:
المشرف: أ. د. أشواق كاظم عبيد الطائي
المرتبة العلمية: أستاذ
مكان العمل: كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء
التأريخ: ١٥/ ٢/ 2022

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة الى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف ، احيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:
الاسم: د. نصير مرزا حمزة
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
مكان العمل: كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء
التأريخ: ١٥/ ٢/ 2022

إقـــــرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة (**دراسة الدورالوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera* على بعض المعايير النسجية والوظيفية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين)** 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: د. مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية: استاذ دكتور

مكان العمل: جامعة كربلاء – العلوم الإسلامية

التاريخ: 26/9/ 2022

إقرار لجنـة المناقشـة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة: **(دراسة الدورالوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera* على بعض المعايير النسجية والوظيفية في ذكورالجرذان البيض المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين)** المقدمة من قبل الطالبة (وفية شاكرعبد الحسين الخفاجي)كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير/علم الحيوان / علم الانسجة ، وبعد اجراء المناقشة العلنية وجد انه مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير (امتياز) .

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع :

الاسم : د. رشا عبد الأمير جواد

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : ٢/ ١٥/ 2022

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. سيناء جبوري محمد

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة كربلاء/ كلية الطب

التاريخ : ٢/ ١٥/ 2022

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. سمير أحمد عبد الرضا

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية / كلية الطب البيطري

التاريخ : 5/ ١٥/ 2022

عضوا ومشرفاً

التوقيع :

الاسم : د. اشواق كاظم عبيد

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : ٢/ ١٥/ 2022

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أُصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع :

الاسم : د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 9/ 10/ 2022

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية لمعرفة دراسة تأثيرالدورالوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا أوليفيرا (M.o) *Moringa oleifera* وبتركيزين مختلفين ضد الأضرارالكبدية والكلوية التي يسببها عقارليفوفلوكساسين (LFX) Levofloxacin في ذكورالجرذان البيضاء وذلك عن طريق دراسة بعض التغيرات النسجية والمعاييرالوظيفية .

أجريت الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة / جامعة كربلاء ومختبرات كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة /جامعة كربلاء للفترة من بداية شهر ايلول 2021 الى نهاية شهر شباط 2022 ، وتم استخدام 36 من ذكور الجرذ الابيض البالغة ، وزعت الجرذان عشوائياً الى ست مجاميع بواقع (6) حيوانات لكل مجموعة، تراوحت اوزانها (200-240) غم وأعمارها بين (12-14) أسبوع وجرعت فموياً لمدة 30 يوماً وعلى النحو التالي : (G1) المجموعة الأولى جرعت 1 مل ماء مقطر وعدت مجموعة سيطرة سالبة ،(G2) المجموعة الثانية جرعت بعقار ليفوفلوكساسين وبتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم بعد اذابته بالماء المقطروعدت مجموعة سيطرة موجبة ، (G3 وG4) المجموعتين الثالثة والرابعة جرعت بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيز (350و650) ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي اما المجموعتين الخامسة والسادسة (G5،G6) فجرعت بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا أوليفيرا وبتركيز(350،650) ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي قبل ساعتين من تجريعهم الليفوفلوكساسين وبتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم ، تم التضحية بالحيوانات بعد انتهاء مدة التجربة 30 يوماً .

جمعت عينات الدم في المجاميع الستة بعد مرور شهر من التجريع واخذت مقاطع نسجية للكبد والكلية لغرض دراسة التغيرات النسجية عليها والتي تشمل قياس كلا من اقطارالخلايا الكبدية واقطارالجيبانيات واقطارالوريد المركزي ، وقياس اقطارالكبيبة والنبيب الملتوي الداني والقاصي ، وقيست المعايير الاتية : مستويات انزيمات الكبد (ALP) Alkalinephosphatas و(AST) Aspartate transaminase و(ALT) Alanine transaminase وتقدير معدل تركيز البروتين الكلي (T.P) Total protein والالبومين (Alb.) Albumin والكلوبيولين (Globulin) ووظائف الكلى اليوريا (Urea) والكرياتنين (Creat.) Creatinine وقياس مستوى هرمون الإرثروبويتين Erythropoietin (EPO) ، والمالون ثنائي الديهايد (MDA) Malondialdehyde والكلوتاثيون glutathione (GSH) ، وقد حصلنا على النتائج التالية :

لقد أدى التجريع الفموي لذكور الجرذان بعقار ليفوفلوكساسين يومياً ولمدة 30 يوماً الى حدوث ارتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في معدل مستوى انزيمات الكبد (ALT ALP،AST) واليوريا والكرياتنين وMDA انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى البروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين وEPO وGSH .

كذلك حدوث تغيرات نسجية في الكبد متمثلة بتوسع في الجيبانيات الكبدية واحتقان وتوسع في الوريد المركزي وعدم انتظام شديد للحبال الكبدية وتنخرالخلايا الكبدية واحتقان وتوسع كبير في الوريد البابي مع ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية ، كما لوحظ وجود ارتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في معدل اقطار كل من الخلايا الكبدية والجيبانيات والوريد المركزي مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة. اما التغيرات النسجية للكلية متمثلة بضمورشديد في الكبيبة وزيادة فسحة بومان وتحطم في النبيبات البولية مع وجود نزف دموي بين النبيبات الكلوية وتنخر في بطانة النبيبات الكلوية مع ارتشاح الخلايا الألتهابية مع وجود احتقان دموي وانسلاخ ظهارتها المبطنة، مع حدوث انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في معدل اقطار كل من الكبيبة النبيب الملتوي الداني (القريب) والنبيب الملتوي القاصي (البعيد) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1).

كما ادى التجريع الفموي للجرذان بالمستخلص المائي البارد لبذور المورينجا أوليفيرا *Moringa oleifera* في المجموعتين الثالثة والرابعة (G3،G4) يوميا ولمدة 30 يوم الى حصول تغيرات فسيولوجية للمعاييرالوظيفية متمثلة بحصول ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والكلوتاثيون للمجاميع (G3وG4) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة والموجبة ، وحصول انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الالديهايد وفي مستوى الانزيمات (ALT،AST ALP)، ومستوى اليوريا والكرياتنين وMAD في المجاميع (G3وG4) مقارنة مع (G2) ، ووجود فروق معنوية لمعدل اقطار كل من الكبد والكلى لكلا المجموعتين (G3 وG4) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة.

واظهرالتجريع الفموي للجرذان بالمستخلص المائي البارد لبذورالمورينجا أوليفيرا في المجموعتين الخامسة والسادسة (G5،G6) حصول تغيرات فسيولوجية للمعاييرالوظيفية تمثلت بانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى انزيمات الكبد (ALP، AST،ALT) واليوريا والكرياتنين و MDA وارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين وGSH وEPO مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2) .

اما التغيرات النسجية لنسيج الكبد في المجموعة الخامسة (G5) تمثلت بوجود الجيبانيات وتوسع واحتقان الوريد المركزي مع انتظام جزء من الحبال والخلايا الكبدية وتنكس بسيط في بعض الخلايا اما في المجموعة السادسة (G6) يلاحظ فيها ان النسيج اقرب للطبيعي مع الوريد المركزي الطبيعي وانتظام الحبال الكبدية والخلايا الكبدية وانويتها مع توسع بسيط للجيبانيات حيث يظهر النسيج اقرب لمجموعة السيطرة السالبة (G1) اما معدل الأقطار لوحظ وجود انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في المجموعتين لمعدل أقطار كل من الخلايا الكبدية والوريد المركزي والجيبانيات مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) .اما فيما يخص نسيج الكلية تمثلت التغيرات النسجية في المجموعة الخامسة (G5) انكماش في الكبيبة وزيادة فسحة بومان مع البنية الطبيعية لبعض النبيبات اما المجموعة السادسة (G6) فلا يوجد ضرر واضح يلاحظ فيها الكبيبة والنسيج اقرب الى الطبيعي ووجود محفظة بومان وفسحة بومان مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية القاصي والداني مع تنكس بسيط لبعض الخلايا مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) والسالبة (G1) ، ووجود ارتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في معدل قطر كل من الكبيبة والنبيب الملتوي القريب والنبيب الملتوي البعيد مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) وعلى التوالي .

نستنتج من الدراسة الحالية ان المستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا أوليفيرا له القدرة في منع او تقليل السمية او التأثيرات الضارة الناتجة من تجريع ذكورالجرذان البيضاء بعقار ليفوفلوكساسين وكبح نشاط الجذورالحرة ومعادلة الاجهاد التأكسدي على نسيجي الكبد والكلى وبعض المعاييرالوظيفية من خلال خصائصه الحيوية ومكوناته الكيميائية الفعالة خاصةً المضادةللأكسدة.

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	I
قائمة المحتويات	IV
قائمة الجداول	VIII
قائمة الاشكال والصور	IX
قائمة المختصرات	XI
الفصل الأول / المقدمة (Introduction)	**3-1**
1.1. المقدمة	1
2.1. الهدف من الدراسة	3
الفصل الثاني / استعراض المراجع (Literature Review)	**23 - 4**
1.2. النباتات الطبية	4
1.1.2. نبذة تأريخية	4
2.1.2. النبات المستعمل في الدراسة	6
1.2. 3. التصنيف العلمي لنبات المورينجا أوليفيرا	6
4.1.2. الوصف النباتي للمورينجا	6
5.1.2 . التسمية والموطن الأصلي	8
6.1.2. الأهمية الطبية لنبات المورينجا أوليفيرا	9
7.1.2. المكونات الكيميائية الفعالة في بذور نبات المورينجا أوليفيرا	11
2.2. عقار الليفوفلوكساسين	12
1.2.2. الوصف العام	12
2.2.2. التسمية	13
1.2.2.2. الاسم العلمي للعقار	13
2.2.2.2. الاسم التجاري	13
3.2.2.2. التركيب الكيميائي	13
3.2.2. الصفات الفيزيائية والكيمائية	13
4.2.2. ألية عمل عقار ليفوفلوكساسين	14
5.2.2. الحركة الدوائية	16
1.5.2.2. الامتصاصية	16
2.5.2.2. التوافرالحيوي	16
3.5.2.2. التوزيع	16
4.5.2.2. الايض الحيوي	17
6.2.2. الاشكال الدوائية	17

7.2.2. الاستخدامات العلاجية لعقار ليفوفلوكساسين	17
8.2.2. الاثار الجانبية لعقارليفوفلوكساسين	18
9.2.2. التداخلات الدوائية لعقار ليفوفلوكساسين	19
3.2. الكبد	21
4.2. الكلية	22
الفصل الثالث/ المواد وطرائق العمل Materials and Methods	**50-24**
1.3. المواد والأجهزة المستعملة	24
1.1.3. المواد الكيميائية المستعملة	24
2.1.3. الأدوات المستعملة	26
3.1.3. الأجهزة المستعملة	27
2.3. طرائق العمل	28
1.2.3. حيوانات التجربة	28
2.2.3. تهيئة بذور نبات المورينجا أوليفيرا	28
3.2.3 تحضير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا	29
4.2.3. تحضير جرعة عقار ليفوفلوكساسين	29
5.2.3. تصميم التجربة	30
6.2.3. جمع عينات الدم	32
7.2.3. جمع عينات الأنسجة	32
3.3. التحضيرات النسجية	33
1.3.3. تثبيت العينات	33
2.3.3. الأنكاز	33
3.3.3. الترويق	33
4.3.3. التشريب	33
5.3.3. الطمر	34
6.3.3. التشذيب والتقطيع	34
7.3.3. التصبيغ	35
8.3.3. التحميل	36
4.3. الفحص والتصويرالمجهري	36
5.3. القياسات النسجية	37
6.3. التحليل الاحصائي	37
7.3. قياس بعص المعايير الكيموحيوية	38
1.7.3. قياس فعالية الانزيمين الناقلين لمجموعة الامين ALT وAST	38
2.7.3. قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعديALP	39
3.7.3. قياس مستوى البروتين الكلي Total protein في الدم	40

4.7.3. قياس مستوى الألبومين Albumin في المصل	41
5.7.3. قياس مستوى الكلوبيولين Globulin في مصل الدم	41
6.7.3. قياس مستوى الكرياتنين Creatinine في مصل الدم	41
7.7.3. قياس مستوى اليوريا Urea في مصل الدم	43
8.7.3. تقدير مستوى هرمون الإرثروبويتين في المصل	44
9.7.3. تحديد اختزال الجلوتاثيون (GSH) في المصل	46
10.7.3. قياس تركيزالمالون ثنائي الديهايد (MAD) في مصل الدم	49
الفصل الرابع/ النتائج والمناقشة	**103-50**
1.4. الدراسة النسجية	51
1.1.4. الفحص والقياسات النسجية للكبد	51
1.1.1.4. تأثير المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1)	51
1.1.4. 2. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا أوليفيرا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1)	57
1.1.4. 3. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيزين(650,350)ملغم/كغم ضد الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة	60
1.4. 2 الفحص والقياسات النسجية للكلية	64
1.2.1.4. تأثير المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1)	64
2.2.1.4. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1)	68
3.2.1.4. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور االمورينجا اوليفيرا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم ضد الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2)	70
2.4. الدراسة الوظيفية	74
1.2.4. تأثير االمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم /كغم على مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة	74
2.2.4. تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (650,350) ملغم /كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين على مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة	77

3.2.4. تأثير االمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم /كغم على مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة	81
4.2.4 . تأثير المستخلص المائي لبذورالمورينجا اوليفيرا بتركيزين (350, 650) ملغم /كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	83
5.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم على مستوى اليوريا والكرياتنين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	86
6.2.4. تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (350, 650) ملغم /كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى اليوريا والكرياتنين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	88
7.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم على مستوى هرمون الإرثروبويتين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	92
8.2.4. تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين(350, 650) ملغم /كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى هرمون الإرثروبويتين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة	95
9.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم /كغم على مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	98
10.2.4. تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين(350, 650) ملغم /كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة.	100
الاستنتاجات والتوصيات	**105-104**
الاستنتاجات	104
التوصيات	105
المصادر	**146-106**
المصادر العربية	106
المصادر الأجنبية	107
الخلاصة باللغة الإنكليزية	**I**

قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجداول	رقم الصفحة
1-2	المكونات الكيميائية الفعالة في البذور	11
1-3	المواد الكيميائية المستعملة مع أسم الشركة والمنشأ	24
2-3	الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ	26
3-3	الأجهزة المستعملة بحسب المنشأ والشركة المصنعة	27
1-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيراعلى بعض القياسات النسجية لنسيج الكبد لذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة باللليفوفلوكساسين	63
2-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا على بعض القياسات النسجية لنسيج الكلية لذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقارلليفوفلوكساسين	73
3-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا في فعالية انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة و المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين	80
4-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيراعلى مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين	85
5-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا على مستوى اليوريا والكرياتنين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقارليفوفلوكساسين	91
6-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا على مستوى هرمون الإرثروبويتين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين	97
7-4	تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا على مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين	103

قائمة الاشكال والصور

رقم الصورة	عنوان الصورة	رقم الصفحة
1-2	صورة توضح نبات المورينجا أوليفيرا وبذوره	7
2-2	التركيب الكيميائي للفلوروكينولينات	12
3-2	التركيب الكيميائي للمضاد الحيوي Levofloxacin	14
4-2	مخطط يوضح ألية عمل الليفوفلوكساسين	15
1-3	مخطط تصميم التجربة	31
2-3	جهاز المايكروتوم وعملية التقطيع النسجي	34
3-3	المنحني القياسي لهرمون الارثروبيويتين	46
4-3	يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB	47
5-3	المنحنى القياسي لحساب تركيز الكلوتاثيون	49
6-3	تفاعل محلول الثايوباربيتيوريك مع المالون ثنائي الديهايد	49
1-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة (H & E stain 200X)	54
2-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة (H & E stain 200X)	55
3-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 200X)	55
4-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 200X)	56
5-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 400X)	56
6-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا أوليفيرا بتركيز 350 ملغم / كغم(H & E stain 200X)	59
7-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم / كغم(H & E stain 200X)	59
8-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 350 ملغم / كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 200X)	62
9-4	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 650 ملغم / كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain	62

	200X)	
10-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة (H & E stain 200X)	66
11-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم(H & E stain 200X)	66
12 -4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم(H & E stain 200X)	67
13-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 350 ملغم / كغم(H & E stain 200X)	69
14-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم / كغم(H & E stain 200X)	69
15-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز350 ملغم / كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 200X)	72
16-4	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم / كغم مع بتركيز 10ملغم / كغم (H & E stain 200X)	72

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ALP	Alkaline Phosphatase
AST	Aspartate Transaminase
ALT	Alanine Transaminase
MDA	Malondialdyhde
EPO	Erythropoietin
GSH	Glutathione
H&E	Hematoxylene and Eosin
D.P.X	Destrin Plasticizer Xylen
L.S.D	Least Significant Deference
L.F.X	Levofloxacin
M.o	*Moringa oleifera*
LPO	Lipid Peroxidation
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Superoxide dismutase
BBB	Blood Brain Barrier
GFB	Glumerular Filtration Barrier
HIF-2	Hypoxia inducible facters

الفصل الأول
المقـــــدمة
Introduction

1.1. المقدمة Introduction

تعد النباتات الطبية من المصادر المهمة والرئيسية لاستخلاص العلاجات الدوائية والعقاقير الطبية (Nankaya *et al*.,2020)، وبينت منظمة الصحة العالمية بأن 80% من سكان العالم مازالوا يرغبون بأستخدام الأعشاب كمصدررئيسي للوقاية والعلاج والشفاء من الامراض، إضافة الى التطورالكبير في ميادين االصيدلة والكيمياء وصناعة الادوية الكيميائية ،ويشمل طب الأعشاب استخدام المركبات الطبيعية التي تحتوي المكونات النشطة والمعقدة نسبياً مع أثار جانبية وبدرجات متفاوتة (Jamshidi-Kia *et al*., 2018 ; Am Ende & Am Ende, 2019).

كما أشارت الدراسات الحديثة الى الفعالية الدوائية للمركبات النباتية التي تحمل الصفات المضادة للأكسدة اذ أصبحت هذه النباتات مصدراً أكثر اماناً لصناعة الادوية ومصدراً وقائياً من حدوث العديد من الامراض ومنها السرطان عند الانسان وانخفاض في معدل الإصابة بالأمراض المزمنة عند الناس الذين يعتمدون على الفواكه والخضروات في نظامهم الغذائي اليومي (Abdullahi *et al*.,2018; Dwivedi *et al*., 2019; Siew *et al*., 2019). وفي الوقت الحالي هناك انتعاش للأهتمام بالعلاجات المعتمدة على الأدوية العشبية على مستوى العالم لذلك فان العمل بين علماء الأدوية والنبات، وعلماء الكيمياء والأطباء أمر ضروري لتحقيق نتائج جيدة ومثمرة في أبحاث النباتات الطبية لضمان الحصول على المعلومة الدقيقة حول فعالية هذه النباتات في علاج المشاكل الصحية المختلفة التي يعاني منها البشر (Saad *et al*.,2017). إذ تم تداول العديد من النباتات كعلاج بديل في العديد من الأمراض وذلك بسبب التأثيرات الطفيفة لها على عكس أستخدام الأدوية الكيميائية المصنعة التي تظهر تأثيرات جانبية خطرة والتي قد تظهر بصورة تراكمية بمرور الوقت (Al-awad & Jaccob, 2020)

تحتوي النباتات الطبية على المواد الكميائية النباتية الفعالة المضادة للأكسدة التي تقلل من الضررالتأكسدي الناجم عن الجذورالحرة ، ومنع حدوث المزيد من الامراض المختلفة التي يمكن ان تحدث بسبب الأجهاد التأكسدي oxidative stress مثل السرطان والزهايمروالسكري ، أذ يؤدي الضرر التأكسدي Oxidative damage سواء في الخلايا أو في الأنسجة الى نشوء بعض الأمراض المختلفة عند الانسان وذلك نتيجة لحدوث اضراركبيرة في المكونات الحية للخلية (Souliotis *et al*.,2019) .

ومن بين هذه النباتات الطبية وأكثرها فعالية هو نبات المورينجا أوليفيرا *Moringa oleifera* وهو نبات طبي ينتمي الى عائلة Moringace ويعرف النبات عالميًا باسم "الشجرة المعجزة" نظرًا لقيمتها الغذائية العالية ، وتمتلك أجزاء نبات المورينجا أهمية غذائية وطبية منذ أقدم العصور، اذ تم استخدام المورينجا أوليفيرا على نطاق واسع وتمتاز بتكوينها الفريد من الموادالكيميائية النباتية مثل الأحماض الفينولية والفلافونويد والكاروتينات القلويدات والعفص والليكتين والتربينويدات وهذه المواد تتميز بأحتوائها على العديد من الخصائص مثل حماية الكبد ومضادات الأكسدة ومضادات الميكروبات (Abdel-Latif *et al*.,2022). ويستهدف الباحثون تطويرعقاقير من مصادر طبيعية بدلاً من العقار االصناعي لأن المصادر الطبيعية لها آثارجانبية أقل من الصناعية، وقد أثبت العلماء النيجيريون أن *M.oleifera* هوعشب مفيد ولا يسبب أي ضررمرضي للجسم (Adebola et al.,2021).إذ يستخدم نبات المورينجا أوليفيرا كمكمل غذائي ممتاز لكل من الحيوان والإنسان (Brar *et al*.,2022).

كما استعمل النبات في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض المختلفة كخافض للسكر والدهون والضغط والحرارة ومنشط للمناعة والقلب والدورة الدموية والاكتئاب والجراثيم والفطريات ومضاد للأكسدة والأورام والالتهابات والشيخوخة والقرحية والتشنجات ومدرر للبول ومعالج لأمراض الكبد (Abdull Razis *et al*.,2014 ; Jahan *et al*., 2018). وإن بذورالمورينجا تميزت بأحتوائهاعلى مكونات نباتية فعالة كالفلافونويدات ، القلويدات ، الستيرويدات ، الكلايكوسيدات ، السكريات المختزلة ، الستيرويدات ، اليوجينولات ، التانينات ، الصابونيات (Iliyasu *et al*.,2020).إضافة الى محتواها العالي من الكاربوهيدرات ،الفيتامينات ،البروتينات والمعادن (Gopalakrishnan *et al*.,2016).

يعد عقار ليفوفلوكساسين Levofloxacin مضاد حيوي من مجموعة الكولينات المفلورة Flurooquinles ويمثل الجيل الثالث من عائلة الفلوروكينولونات. يستخدم بشكل شائع في علاج العديد من الالتهابات البكتيرية ،وله نشاط واسع الطيف ضد البكتيريا، وبالإضافة إلى بعض مسببات الأمراض الأخرى مثل كلاميديا Chlamydia ، المايكوبكتريا Mycobacteria ، المايكوبلازما Mycoplasma (Neda *et al*.,2017).وتشمل الآثارالجانبية الخطيرة للفلوروكينولونات ضعف الكبد والتهاب الكبد والكلى الناجم عن الأدوية ، فضلاعن ذلك قد تسبب الفلوروكينولونات أيضًا فشل كلوي حاد (Bird *et al*.,2013) ، يعمل الليفوفلوكساسين عن طريق تثبيط topoisomerase II أوإنزيمات gyrase (DNA) الحامض النووي المهم لنمو البكتريا وتصنيع الحامض النووي البكتيري إذ يعمل على اضطراب

في تكرارالحامض النووي ، ويؤدي في النهاية إلى الموت البكتيري (Hooper & Jacoby, 2016) . وإن إساءة استخدام المضادات الحيوية يؤدي إلى تلف خلايا الكبد وخلايا العضلات. إذ لوحظ تنكس ونخر في خلايا الكبد وارتشاح الخلايا الالتهابية ، كما أظهر القلب احتقانًا معتدلًا في الأوعية الدموية (Abdullah *et al*.,2021) .

2.1.الهدف من الدراسة Aim of this study

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة الدور الوقائي على المعاييرالنسجية والوظيفية للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا بجرعات مختلفة في ذكورالجرذان البيض المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين عن طريق دراسة :

اولاً: الجانب النسجي ويشمل :

1- دراسة القياسات النسجية للكبد وتشمل معدلات أقطار كل من الخلايا الكبدية والجيبانيات ومعدل اقطارالوريد المركزي.

2- دراسة القياسات النسجية للكلية وتشمل معدلات أقطار كل من النبيبات الكلوية والنبيب الملتوي الداني والنبيب الملتوي القاصي.

3- دراسة التغيرات النسجية الناتجة من تأثير عقار ليفوفلوكساسين في نسجي الكبد والكلية ومعرفة الدور الوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينجا أوليفيرا على هذه التغييرات النسجية.

ثانياً: الجانب الوظيفي ويشمل :

1- قياس مستوى أنزيمات الكبد وتشمل : قياس مستوى تركيزالأنزيمات الكبدية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) والانزيمين الناقلين لمجموعة الامين (ALT) و (AST).

2- معرفة التغيرات في بعض المعايير الكيموحيوية في المصل والتي تشمل البروتين الكلي ،الكلوبيولين والالبومين ، وقياس مستوى اليوريا ، الكرياتنين ، ومستوى هرمون الارثروبويتين (EPO)

3- قياس تركيزمؤشرالأكسدة المالون ثنائي الديهايد (MDA) ومضاد الأكسدة الكلوتاثيون (GSH) في مصل الدم .

الفصل الثاني

استعـراض المراجــع

Literatures Review

1.2 النباتات الطبية : Medical plants

1.1.2 نبذة تاريخية : Historical view

استخدمت النباتات الطبية للمعالجة التقليدية للامراض التي تصيب البشرفي أجزاء مختلفة من العالم منذ الألاف السنين ، إذ توارثت المجتمعات البشرية في أستخدام النباتات للسيطرة على الامراض او الوقاية منها على مدى قرون عديدة ، فقد كان السومريون والاكديون أول من سجل أستعمال النباتات علاجا للعديد من الأمراض في حوالي عام 2600 قبل الميلاد ، كما تعد الأعشاب الطبية مصدرا غذائياً من جهة ودوائياً ضد الامراض المختلفة من جهة أخرى وذلك لما تحتويه بعض أجزائها النباتية من مركبات كيميائية لها أهمية كبرى لتاثيرها الوظيفي ونشاطها العلاجي للإنسان والحيوان (Hussein & El-Anssary ,2019**)**.وشكلت الرعاية الصحية في كافة انحاء العالم منذ الأيام الأولى للبشرية وما زالت كثيرة الاستخدام لآهميتها في البحث الدوائي وتطورالآدوية (Ahmad *et al*.,2006; Hussain & Ghani,2008) .

بحث الناس منذ العصور القديمة عن الادوية بالطبيعة في محاولة لأنقاذ مرضاهم فكانت بدايات استعمال النباتات الطبية غريزية في ذلك الوقت بالرغم ان المعلومات لم تكن كافية حول أسباب المرض أو كيفية استخدام العلاجات والعقاقير من النباتات وغيرها (AL-Salman,2008). لكن كل شيء يخضع الى المحاولات والتجارب وتراكم الخبرات ومع استمرارالوقت خرج استخدام النباتات الطبية من الاطار التجريبي واصبح مستندا الى حقائق علمية ثابتة وبمرور الزمن وظهور الكيمياء العضوية في القرن السادس عشر تزايد انتاج العلاج بالمستخلصات النباتية وذلك لقلة تأثيراتها الجانبية ووجود المواد الفعالة فيها مثل الفينولات والكلايكوسيدات والتربينات والفلافونات والاحماض العضوية والكاروتينات وغيرها بحيث يتقبلها جسم الإنسان بصورتها الطبيعية ولهذا السبب فان النباتات الطبية تتميز بقابليتها في معالجة الكثيرمن الامراض المستعصية والتقليل من حدتها (Petrovska, 2012).

تعد النباتات الطبية في العالم العربي موارد مهمة للرعاية الصحية وذلك لانها عناصر بارزة في الطب النبوي وعلى الرغم من أن الاستخدام البشري للنباتات الطبية قد زاد في العالم، إلا أن المعرفة في هذا المجال قليلة ، ولاسيما في آلية العلاج وايض النباتات وكشفت الدراسات الدوائية الحديثة أن حوالي 250 نباتًا تستخدم في العالم العربي تستعمل كدواء معتاد لعلاج الأمراض المختلفة (Aati *et al*., 2019) .

ان الاعشاب الطبية هي الدواء أو الطب الشعبي القائم على استخدام النباتات او المستخلصات النباتية فضلا عن ذلك يعرف أيضاً بطب العقاقير النباتية أوعلم الأعشاب أو العلاج بالنباتات، وقد اتجه العلماء والباحثون في السنوات الأخيرة نحو استخدامها لعلاج الأمراض عن طريق استخدام اجزاء مختلفة سواء كانت الجذورأم السيقان أم الأوراق أم الثمارعن طريق استخدام مستخلصاتها بدلا من المركبات الصناعية التي تنتج اضرارا (Roy *et al.,*2018 ; Shakya , 2016)

إن النباتات الطبية على الرغم من قلتها في الوقت الحالي وانقراض أنواع عديدة منها الا أن المتواجد منها يسد الحاجة إذا ما استغلت بشكل جيد (موسى واخرون، 2015) . إذ استخدمت النباتات الطبية من قبل الانسان في علاج الامراض والاضطرابات الصحية منذ العصورالقديمة بما في ذلك الامراض المختلفة مثل أرتفاع درجة حرارة الجسم ، الالتهابات ، العقم ، المغص الكلوي ، نزلات البرد والعديد من الأمراض الأخرى (Shakya,2016) . وكمضادة للاكسدة ومضادات للبكتريا والفطريات ، واستعملت أيضاً لتحفيز وظائف الجهازالهضمي من خلال زيادة انتاج الانزيمات الهاضمة وتعزيز فعالية الكبـــــــــــــــد والبنكرياس والأمعاء الدقيقة . (Cheema & Singh, 2021)

كما تحتوي النباتات الطبية على العديد من المركبات المضادة للاكسدة ، وبما أن وظائف الجسم ترتبط بتفاعلات الأكسدة التي تنتج جزيئات الأوكسجين النشطة خلال العمليات الخلوية الطبيعية أوعند التعرض لحالات الإصابة ، أذ يمكن حماية الجسم من أضرارالجزيئات عن طريق مضادات الأكسدة التي تعمل على تثبيط الانزيمات المتداخلة في اكسدة وأزاحة الجذور الحرة الناتجة ، وبالتالي تؤدي الى تخفيض الأضرار (Petrovska, 2012) .

ومن أشهرالنباتات الطبية هو نبات المورينجا أوليفيرا إذ تشتهرأنواع المورينجا بأنشطتها المضادة للأكسدة والالتهابات والسرطان ومضادات ارتفاع السكر في الدم ومعظم نشاطهم البيولوجي ناتج عن محتواهم العالي من قلويدات Alkaloids ، صابونين Ssaponins ، كلايكوزينولات Glucosinolates ، تانين Tannins ، أحماض فينولية Phenolic acids ، فلافونيدات flavonoids ، كلايكوسيدات Glucoside (Abd Rani *et al* .,2018)

2.1.2 النبات المستعمل في الدراسة : نبات المورينجا اوليفيرا (M.o) *Moringa oleifer*

3.1.2 التصنيف العلمي لنبات المورينجا اوليفيرا classification Scientific of the Moringa oleifera plant

صنف نبات المورينجيا اوليفيرا كالاتي وحسب (USDA ,2016)

Kingdom: Plantae – Plants

Division: Magnoliophyta – Flowering plants

Class: Magnoliopsida – Dicotyledons

Order: Capparales (Brassicales)

Family: Moringaceae – Horse-radish tree family

Genus: *Moringa* Adans. – moringa

Species: *oleifera* Lam. – horseradish tree

4.1.2 الوصف النباتي للمورينجا Morphology

المورينجا من الأشجار السريعة النمو وهي أحد الانواع من عائلة Moringaceae (Iliyasu *et al* .,2020) .وتعد من النباتات مغطاة البذور angiosperm ، اسمها العلمي *Moringa oleifera Lam* وهي شجرة صغيره الى متوسطة الحجم يبلغ ارتفاعها 3-12متر تقريبا وقطرها 20 -40 سنتمتر ولها ساق قائم وهش brittle وقلف أبيض ناعم يميل إلى الرمادي وتحتوي على أفرع متدليه droping branches الصورة (1-2a)، أصل شجرة المورينجا اوليفيرا من الهند حيث تنمو في المناطق الأستوائية وشبه الأستوائية وتزرع في جميع انحاء العالم بمعدل سقوط امطار 760- 250 ملم سنويا ، وبدرجة حراره (40-18) درجه مئوية ، ودرجة الحموضة PH بين (4 ، 5-8)،وان جميع أجزاء شجرة المورينجا (الأوراق والأزهاروالجذوروالبذور) مناسبة للاستهلاك البشري . (Leone *et al*.,2015).

إن لشجرة المورينجا جذر رئيسي متدرن tuberous tab root والذي يساعدها في مواجهة ظروف الجفاف وتحمل قلة المياه (Zhigila,2014) . واشار Gopalakrishna وجماعته (2016) إن نبات المورينجا حساس للرياح لأنه لا يملك نظام جذري جيد وعميق .

كما ذكرChoudhary وجماعته (2016) إن الجذور الناتجة من زراعة العقل (الاقلام) تكون أقل عمقا من تلك الناتجة من زراعة البذور.

أما أوراقها تكون متبادلة من نوع ورقه مركبه مضاعفه decompound leaf تتمثل بأحتوائها على محوررئيسي طويل (30- 75) سنتمتر، وفرع مشترك ، وتكون بسويقات طويله مع (8- 10) أزواج من الوريقات كل زوج له ورقتين متقابلة بيضوية ووريقة مفرده في القمه والتي تكون بيضوية مقلوبه وهي الاكثرطولا والزوج السفلي من الوريقات ثلاثي وحافة الوريقات تكون غيرمسننه، وغالبا ما يكون الاعتقاد الخطأ بأن شجرة المورنجيا أوليفيرا تعود للنباتات البقولية بسبب أوراقها التي تشبه أوراق البقوليات (Qureshi & Solanki ,2015)

ازهارها تكون صغيرة بيضاء اللون ثنائية الجنس Bisexual لها خمس أوراق كأسيه وخمس أوراق تويجية تحيط بخمس أسديه stamens وخمس staminodes ، وتحتوي مبيض واحد بداخله عدد من البويضات ، وتكون الازهار محمولة على حامل زهري في نورات طولها 10-25 سنتمتر وقطرها 2.5 سنتمتر ذات رائحه زكية وتكون متدليه (Kalappurayil & Joseph ,2017) ، أما الثمارعلى الغالب بشكل كبسولات ، وكثرا ما يشار إليها كقرنات ، والثمرة غير الناضجه لونها أخضر أما عند نضوجها يصبح لونها بني وتكون مضلعة ومتدلية لها ثلاث زوايا محتوية 5 - 20 بذرة ، كما أن البذوركما في الصوة (1-2b) مستديره تحتوي على ثلاث زوايا وأجنحة ممتدة من الأعلى إلى الأسفل

(Abdul Basit *et* al., 2015 ; Abu Taher *et al*.,2017)

a- شجرة نبات المورينجا أوليفيرا

b - بذور المورينجا أوليفيرا

صورة (2-1) توضح نبات المورينجا اوليفيرا وبذوره (Hyde *et al*.,2015)

5.1.2 التسميه والموطن الأصلي

الموريجيا أوليفيرا شجرة سريعة النمو من عائلة Moringaceae وهي الجنس الوحيد في هذه العائلة التي تضم 14 نوعاً اسمها العلمي *Moringa oleifera* Lam. واتخذت المورينجا تسميات عديدة بسبب فوائدها العديدة، أذ تسمى" شجرة الحياة " بسبب أهميتها الأقتصادية وتسمى الشجرة المعجزة Miracle Tree بسبب أهميتها الغذائية والطبية والصناعية (Brar et al.,2022 ; Hegde & Hegde , 2015) أو تسمى شجرة اليسرأو الحبة الغالية أو شجرة الرواق أو البان الزيتوني ، وفي الإنكليزية تدعى شجرة عصا الطبل Drumstick Tree لطول قرناتها او شجرة فجل الحصان Horsera dish Tree بسبب طعم جذورها الذي يشبه طعم جذورالفجل (Doerr *et al*.,2009)، كما تسمى شجرة البنزويل بسبب الزيت الذي يشتق من بذورها (Alden *et al*.,2009) ، وفي الهند تسمى Munaga او Shigrjju أو Sohanjana أو 'muringo' التي أشتقت من اللغة الماليالامية Malayalam (Sanjay & Dwivedi,2015 ; عثمان ، 2012) .

شجرة المورينجيا والتي تنتمي إلى رتبة أحادية الجنس للأشجاروالشجيرات، أرتفاعها بين 6-15 متر والقطر من 40 – 20 سنتمترلها ساق قائمة منتشرة ،أغصائها خضراء اللون تنمو فروعها بشكل غير منتظم وتمثل شكل مظلة شمسية ، تتحمل المورينجا المدى الواسع في ظروف الجو ، تنمو في درجات حرارة تتراوح ما بين 25-35 درجة مئوية ، البذورالمجففة الناضجة بالكامل مستديرة أو مثلثة ، النواة محاطة بقشرة خشبية خفيفة بثلاثة أجنحة ورقية (AbuTaher *et al*.,2017) موطنها مناطق شبه الهيمالايا في بنغلاديش والهند وباكستان وأفغانستان. يتم زراعتها أيضًا في بلدان مختلفة من العالم مثل غرب وشرق وجنوب إفريقيا وآسياالاستوائية وأمريكا اللاتينية ومنطقة البحرالكاريبي وفلوريد وجزرالمحيط الهادي (Leone *et al*.,2015) ، اما في العراق فقد زرعت في مناطق عديده ومن ضمنها المشتل التابع للعتبات المقدسه في كربلاء .

6.1.2. الاهمية الطبية لنبات المورينجيا اوليفيرا

تعد واحدة من أكثر الأشجار فائدة في العالم ، لأن كل جزء تقريبًا من الشجرة يحتوي على بعض الخصائص الغذائية والطبية (Luqman *et al*.,2012)، وتحتوي أجزاء مختلفة من *M. oleifera* على كميات عالية من فيتامين C والمعادن (Ahmed *et al*., 2016 ; Ahmed *et al*., 2018) ، ولها مميزة طبيه مثل علاج مرض الروماتزم ،تحسن الوظائف القلبية، ، أمراض الدم ، وظائف الكبد والكلى، وعلاج الالتهابات إذ أن لها تأثيرات وقائية للكبد ومضادات للأكسدة Hepatoprotective and Antioxidant effects (Anwar *et al*.,2007)، كما تعمل على منع انتشار الخلايا السرطانية في الانسان وذلك بسبب ارتفاع النشاط المضاد للأكسدة في النبات (Gopalakrishna et al.,2016) .

إن لنبات المورينجيا أوليفيرا أستخدامات واسعة كمنتج غذائي ذا قيمة عالية ومهمة ويظهر ذلك بشكل واضح عند مقارنته مع غيره من المواد الغذائية يمكن استخدامها في الكثير من الأمراض وتستخدم في طب الأعشاب من قبل الافارقة والهنود ، وإن وجود المواد الكيميائية النباتية يؤدي الى جعلها عامل طبي جيد ، ولها أستخدامات وفوائد طبية عديدة إذ تستخدم كمنشط للدورة الدموية ومضاد للأورام وخافض للحرارة ومضاد للصرع ومضاد للألتهاب والقلق ومضاد للتقلصات العضلية ومدرر للبول وخافض لضغط الدم وخافض للكولسترول ومضاد للأكسدة ولعلاج السكري ومضاد للبكتريا والفطريات (Jahan *et al*., 2018). وأيضا للمورينجا استخدامات واسعة كمنتج غذائي ذا قيمه عالية ومهمه عند مقارنته مع غيره من المواد الغذائية ، اذ تحتوي المورينجا على محتوى عالي من الكاربوهيدرات والبروتينات والمعادن الضرورية للجسم مثل المغنيسيوم والكالسيوم والبوتاسيوم والزنك والفسفور (Burham ,2017; Sodamade *et al*.,2017)، فضلا عن الفيتامينات ومنها فيتامين C وفيتامين A وفيتامين E ومجموعة فيتامين B (B3،B2،B1) وكذلك مصدر للأحماض الأمينية ، فهي تمتلك قيمة غذائية جيدة وبالتالي يتطلع إلى ان تكون مصدر للمكملات الغذائية في المستقبل إذ تؤدي إلى تغذية متوازنة (Pawaskar & Sasangan ,2017) ، كما أن المستخلص المائي للمورينجا اوليفيرا يسبب تثبيط لأنواع عديده من البكتريا المرضية *Staphylococcus aureus* ، *Bacillus subtilis* ، *Pseudomonas* (Raubilu *et al*.,2019)، ويستخدم زيت بذور المورينجا في علاج الأمراض مثل التهاب المفاصل وارتفاع ضغط الدم والروماتيزم (Aviara *et al*.,2015) ، كما يمتلك زيت بذورها

على فعالية ضد الفطريات والبكتريا (Chuang *et al.*,2007;Nigussie *et al*.,2021) ، أما أزهارها واوراقها لها القدرة على السيطرة على الطفيليات الدودية (Nepolean *et al*.,2009; Meireles *et al*.,2020)، ومضادة لتأثيرات مرض السكر Anti-diabetic effect (Fidrianny *et al*.,2021). ومضادة للربو Antiasthmatic (Agrawal & Mehta, 2008) ، اما الازهار والبذورتتميز بأنها مضادة للحساسية ، وتقلل من نسبة الدهون في الجسم، فيما تتميزأزهارها وجذورها بأنها مضادة للالتهابات، أما اللحاء مضاد للتقرحات (Bhattacharya et al.,2018) .

وإن أجزاء مختلفة من المورينجا معروفة بشكل عام بتأثيراتها الدوائية المتعددة بما في ذلك مضاد الأورام ومضاد للسرطان والألتهابات (Gopalakrishnan et al.,2016) ، ولها أيضا أستخدامات طبية والعديد من الفوائد الغذائية العالية الأخرى ، كما تُنسب الخصائص الطبية إلى التركيبات الكيميائية النباتية لأجزاء مختلفة من المورينجا مثل الجذوروواللحاء والأوراق والزهوروالفواكه والبذور (Kumar *et al*.,2010 ; Pandey *et al*.,2019).

اما صناعياً لنبات المورينجا استعمالات عديدة تتمثل بأستخدام منتجات بذورالمورينجا لمعالجة المياه وتنقية مياه الشرب كمخثر حيوي لإزالة العكارة والمواد العضوية الطبيعية وهذا له دور في عدم أستخدام المواد الكيميائية إضافة الى التكلفة المنخفضة،وسهولة التنفيذ (Virk *et al*.,2019 ; Nhut *et al*.,2021)

كما أستخدم مستخلص البذورالخام بدلاً من الشب من قبل النساء الريفيات لمعالجة مياه النيل شديدة التعكر بسبب الخوف التقليدي من الشب الذي يسبب أضطرابات معدية معوية ومرض الزهايمر (Khayra *et al.*, 2020) . فضلاً عن استخدام المورينجا في صناعة الصابون (منتجات غسل اليدين) والشامبو ومواد التجميل بأستخدام الحامض الدهني المشبع الموجود فيها الستيارك Stearic acid (Zauro *et al*.,2016) ، وترجع أسباب أستخدام المورينجا في صناعة منتجات التنظيف لكونها متاحة وفعالة في البلدان النامية للسيطرة على الجراثيم والطفيليات المسببة للأمراض التي تنتقل عن طريق الأيدي الملوثة (Torondel *et al* .,2014) .

7 .1. 2 المكونات الكيمائية الفعالة في بذور نبات المورينجا اوليفيرا

بذور المورينجا اوليفيرا تتميز باحتوائها على المكونات الكيميائية الفعاله والتي يرجع اليها الفضل في الصفات الطبية التي تمتاز بها وهي مبينه في الجدول التالي :

جدول (2- 1) المكونات الكيمائية الفعالة في البذور (Aja *et al*., 2014)

المكونات الكيمائية	النسبة%
L-(+)-ascorbic acid -2,6 –dihexadecanote	9.80
Oleic acid	84
9-octaecenoic acid	1.88
Methyl ester-hexadeanoic acid	1.31
Octadecenamide	0.78

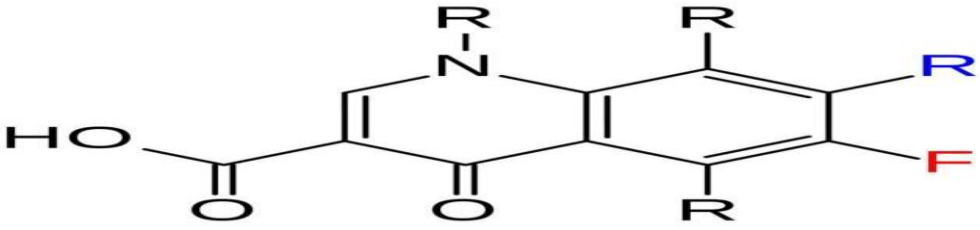
فضلا عن ذلك فقد اظهر التحليل التقريبي لمركبات بذور المورينجا وجود مستويات عالية من الدهون والبروتينات ، إذ بين Abdul karim وجماعته (2005) إن نسبة البروتين في البذور عالية ، إذ تحتوي البذور المجففة على 18-25% من البروتين وتمثل ضعف الكميه الموجودة في الحبوب تقريبا، وإنها تحتوي على الأحماض الدهنية المشبعة منها arachidic acid ، stearic acid ، palmitic acid ، benic acid ، فضلا على أحتوائها على أهم الاحماض الدهنية الغير المشبعة Oliec acid ، إذ يصل إلى نسبة عالية (67.9 - 70 %) نظرًا لارتفاع نسبة الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة إلى نسبة الأحماض الدهنية المشبعة ، يمكن أن يكون زيت بذور المورينجا بديلاً مقبولاً للزيوت الأحادية غير المشبعة مثل زيت الزيتون (Gutierrez-Luna *et al*.,2022) وهذه الزيوت تحتوي على كميات عالية من االاحماض الدهنية غير المشبعة (نوع الأوليك) والمرغوبة بسبب ارتباطها بانخفاض خطر الأصابة بأمراض القلب التاجية (Chhikara *et al*.,2020). من ناحية أخرى تُظهر بذور M. oleifera نشاطًا جيدًا مضادًا للأكسدة (Jahan *et al*., 2018)، ويستخدم نبات M. oleifera في عدة أغراض مثل الاستهلاك البشري ، والأدوية ، وعلف الحيوانات ، وتنقية المياه ، والأسمدة ،وزراعة المحاصيل ، ومبيدات (Bashir *et al*., 2016) ، ولوحظ أيضا وجود مكونات نباتية فعاله في مستخلص البذور لنبات المورينجا أوليفيرا كالقلويات alkaloids ،الفلافونويدات flavonoids،الستيرويدات steroids ، الفينولات

phenolics، التانينات tannins، الصابونينات saponines ، الأيزوثيوسيانات ، Isothiocyanates ، الثيوكربامات theocarbamates ، إذ يساعد فحص هذه المكونات لإعادة تقييم المكونات الكيمائية للنبات وأي منها يسود على الآخر، وأيضا تساعد على البحث عن العوامل النشطة بيولوجيا كانطلاقه لمنتج يستعمل بشكل جزئي في بعض الأدوية المفيدة (Vergara- Jimenez *et al*., 2017) .

2.2. عقار الليفوفلوكساسين Levofloxacin (LFX)

1.2.2 الوصف العام

ليفوفلوكساسين Levofloxacin (LFX) هو احد المضادات الحيوية التي تعود إلى عائلة الفلوروكينولونات ويعود الليفوفلوكساسين الذي تم تطويره في منتصف التسعينات الى الجيل الثالث من الكولينات المفلورة والذي تشمل حاليا فضلا عن الليفوفلوكساسين، الموكسيفلوكساسين ، الجاتيفلوكساسين ، والسبافلوكساسين بسبب نشاطها الواسع ضد الجراثيم المختلفة Abdel-Alim *et al*.,2017)) . ويمتلك هذا المضاد الحيوي نشاط عالي ضد معظم الكائنات الحية الهوائية الموجبة لصبغة كرام وخاصة في الرئة والمقاومة لمضاد البنسلين ، في حين يظهر نشاط معتدل ضد الكائنات اللاهوائية وأيضا مقاوم جيد ضد *Mycoplasma*، C*hlamydia* (Maitre *et al*.,2017;Yilmaz *et al*.,2018). ويستخدم عقار الليفوفلوكساسين بشكل شائع لعلاج الالتهابات مثل الالتهاب الرئوي والتهاب الجيوب الأنفية والتهابات الجهاز البولي التناسلي عند مقارنته مع الفلوروكينولونات الأخرى (Olayink *et al*.,2015) . كما ان له تأثيراً قوياً مضاداً للبكتيريا جنبًا إلى جنب مع البكتيريا موجبة كرام وسالبة كرام (Al- Soufi *et al*.,2019) ، ويستعمل لعلاج أنواع عديدة من الامراض التي تسببها الجراثيم الحساسة ضد هذه المضادات الحيوية ويستخدم بشكل شائع في التهابات الجهاز التنفسي والمسالك البولية والتهاب البروستات (Ara *et al*.,2020) .



شكل (2-2) يوضح التركيب االكيميائي للفلوروكينولينات (Hossameldin *et al*.,2021)

2.2.2 التسمية The nomenclature

1.2 2.2 الاسم العلمي للعقار :- Levofloxacin

2.2.2.2. الاسم التجاري :- Brand names

Levaquin Tavanic ,Quixi ,Felsin ,Voflan, Levoxa (Koeppe *et al*.,2011)

3.2.2.2. التركيب الكيميائي :- Chemical names

(-)-(S)-9-fluoro2,3-dihydro-3-methyl-10-(methyl-1-1-piperazinyl-7-oxo-pyldo(1,2,3-de)-nzoxazine-6-carboxylicacidhemihydrate. (RxList,2013)

3.2.2. الصفات الفيزيائية والكيميائية

physical and chemical properties

عقار ليفوفلوكساسين هو تركيب بلوري أبيض فاتح اللون او ابيض مصفر صيغته الكيميائية ($C_{18}H_{20}FN_3O_4.½H_2O$) (Rxlist,2013)، وله وزن جزيئي حوالي (370.38)غم/مول ،غير قابل الذوبان في الماء وقابل الذوبان في الكلوروفورم وحامض الخليك الثلجي،وتقدرقابلية ذوبانه في الماء 25ملغم/مل في الماء،تعتمد قابلية ذوبان عقارليفوفلوكساسين على الأس الهيدروجيني PH وتقدر قابلية الذوبانية له بحوالي 200ملغم/مل عندما تكون درجة الحموضة بين (5 -2) وتزداد ذوبانية العقار كلما زادت درجة الأس الهيدروجيني pH (Martin *et al*.,1998 ; Roberton *et al*.,2005) ، وغالبا ما يتم وصف عقار ليفوفلوكساسين بالكولينات المفلورة ذات حلقة ثلاثية لانه له تركيب حلقي فريد وأيضا وجود مجموعة الكاربوكسيل ومجموعة واحدة أو أكثر من الأمين يجعله مركب Amphoterie كما في الشكل (2-3) وانه متناظرا بصريا له القدرة على تدويرالضوء المستقطب بأتجاه عقارب الساعة (L-levorotary) فيكون نشاطه في تثبيط نموالبكتريا الموجبة لصبغة كرام أكبر من المتناظرالبصري الذي يدير الضوء المستقطب في عكس أتجاه عقارب الساعة D-levorotary وتأتي الاختلافات في قوة تأثيرالمركبات المتناظرة بصريا في

نوع البكتريا من اختلاف قابليتهم على تثبيط أنزيم الحامض النووي البكتيري DNN gyrase (Hayashi *et al*.,2004).

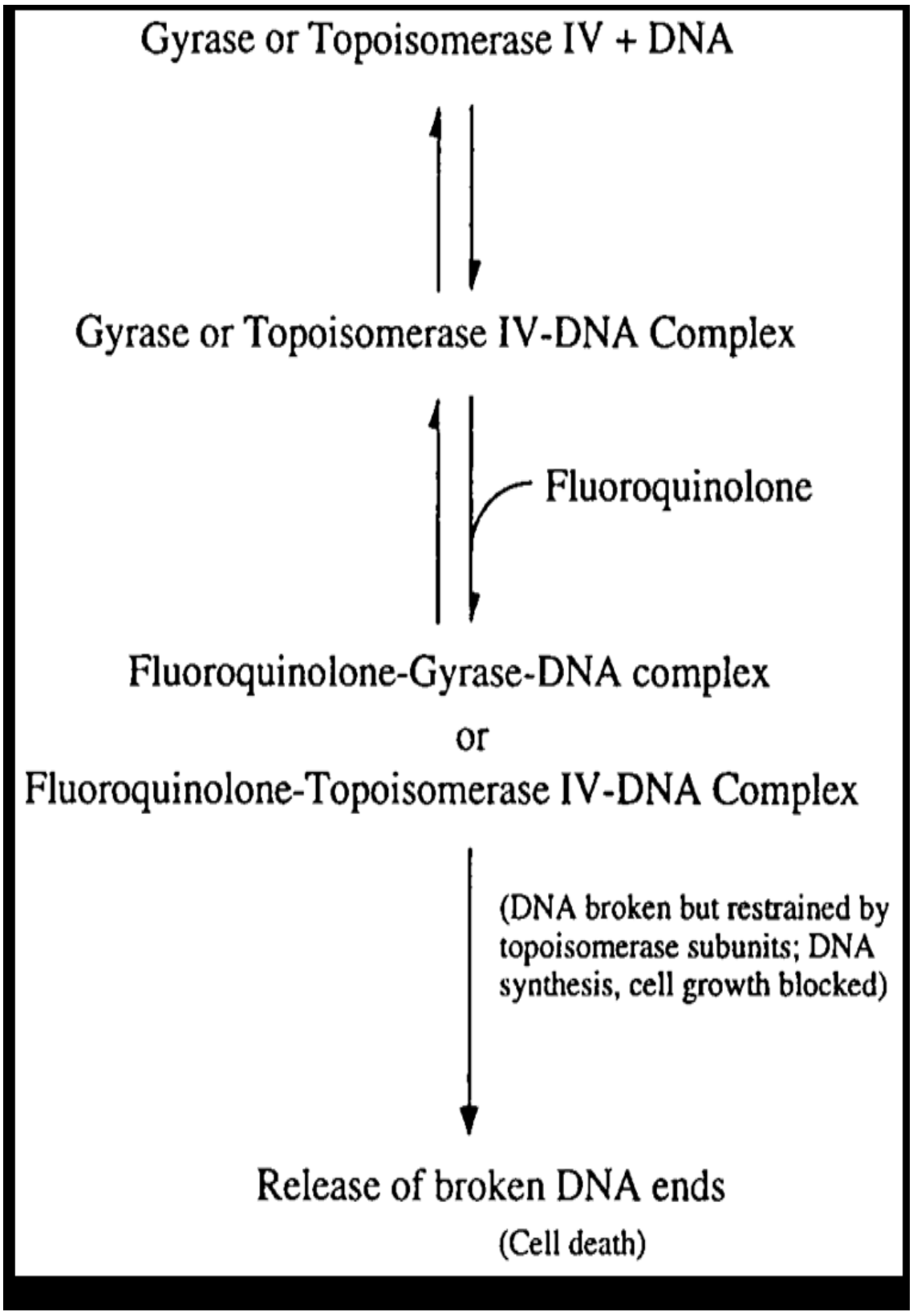
يعد عقار ليفوفلوكساسين من اكثر الكولينات المفلورة نشاطا ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام كما انه متناظر بصريا من (L-Ofloxacin) مما يجعله مفيد ضد مسببات الأمراض ، كما أن الليفوفلوكساسين يكون ثلاثي الأشكال المتعددة وهي الفا، بيتا ، كاما ، ويعتمد تكوينه على درجة التداخل بينهما في عملية التصنيع (Niddam *et al* .,2006).

Levofloxacin

شكل (2-3) التركيب الكيميائي للمضاد الحيوي Levofloxacin (Sharma *et al.,* 2020)

4.2.2. ألية عمل عقار ليفوفلوكساسين Mechanisim of action

تتلخص ألية عمل الليفوفلوكساسين بقدرته على تثبيط الحامض الحامض النووي DNA المستنسخ في الخلية البكتيريه (Drlica & Zhao,1997)، بعد دخوله إلى داخل الخلية بعملية النقل الفعال عن طريق القنوات البروتينية المليئة بالماء الموجودة في الغشاء الخارجي للخلية وذلك بالتداخل في عمل أنزيمات Topoisomerse IV، DNAgyrase خلال عمليتي النمو البكتيري والتكاثر (Mutschier *et al*.,2001)، إذ تعمل أنزيمات Topoisomerseعلى تغير شكل الحامض النووي DNA بعدة أليات منها العبوروأعادة التوصيل ، ويؤدي أرتباط الكولينات المفلورة بالانزيمين DNA gyrase وأنزيم Topoisomeraseالى تشكيل معقد ثلاثي يثبط مرحلة أعادة التوصيل ، إذ يعمل على فصل DNA المتكون حديثا مما يسبب الموت السريع للخلية البكتيرية وتحللها نتيجة تقطيع وأنقسام DNA (Fan *et al*., 2018) ، واثبتت بعض الدراسات ان في البكتريا السالبة لصبغة كرام مثل E.coli يكون تثبيطها لانزيم DNA gyrease اكثر فعالية من التثبيط لانزيم Topoisomerase IV، ولكن العنقوديات مثلا وهي البكتريا الموجبة لصبغة كرام يحدث العكس (Zhao *et al*.,2020) .



الشكل (2 -4) مخطط يوضح ألية عمل عقار ليفوفلوكساسين (Chen *et al*.,1996)

2. 5.2. الحركة الدوائية Pharmacology

2. 2. 5 .1. الامتصاصية Absorption

يعد ليفوفلوكساسين عقار سريع الامتصاص من القناة الهضمية بعد تناول الجرع فمويا ، إذ تصل تراكيزه إلى ذروتها في البلازما وعادة يحصل الامتصاص بعد حوالي (2-1) ساعة بعد الجرعة الفموية ، في الظروف المستقرة عند تناول قرص من 500 أو 750 ملم يوميا عن طريق الفم فأن الامتصاص يصل 99 % وفي حالة تناول أقراص الليفوفلوكساسين مع الطعام فأن ذلك يؤثر على وقت الوصول إلى ذروة الامتصاص تقريبا ساعة . بينما تركيز ذروة العقار تقل الى ما بين 25-14% عند اخذ المحلول الفموي ، لذا يجب أخذه قبل الطعام بحوالي (2-1) ساعة على الأقل ، يرتبط حوالي 30-40% من ليفوفلوكساسين ببروتينات المصل ويصل الى مرحلة الثبات خلال ثلاثة أيام . (National Committee, 2003)

2.5.2.2 التوافر الحيوي Bioavailability

إن التوافرالحيوي المطلق لعقار ليفوفلوكساسين (99 -100) %تقريبا ، ففي القرص ذو الجرعة 500 ملغم ، 750 ملغم من ليفوفلوكساسين يكون التوافرالحيوي المطلق في كلاهما حوالي 99% في حالة تناولها عن طريق الفم وهذا دليل على الامتصاص الكامل للعقار ، وأن عقارليفوفلوكساسين يتميز بنصف عمره الطويل يتراوح بين (8-6) ساعة ، لذلك يكون تناول العقار فمويا بشكل أقراص بجرعة 750 ملغم واحدة يومياً (OMP Division , 2006)

3.5.2.2 التوزيع Distribution

يتوزع عقار ليفوفلوكساسين بصورة واسعة في جميع انحاء الجسم وإن معدل حجم توزيعه يصل الى حوالي 1.1 لتر/ كغم وهذا يعني انه مخترق جيد لمعظم سوائل الجسم وأنسجته كأنسجة الرئة وأنسجة العظام وغيرها ونسبة أختراقه لبروتينات البلازما في الدم تقدربحوالي 38-24% (Katzung ,2018)، وان هذا العقارمهم لعلاج البكتيريا التي تصيب الرئة وذلك لان نسبة توزيع الليفوفلوكساسين في انسجة الرئة أعلى منها في الانسجة الدهنية والعضلات لان تدفق الدم فيها أعلى بالرئة منه في الأنسجة الرخوة المحيطية ، فهو مخترق فعال وجيد لانسجة الرئة لذلك يفضل استخذمه لعلاج الأمراض الرئوية والتي تسببها انواع بكتريا *S. pheumoniae* ، *staphylococcus aureus* (Noreddin *et al*.,2011) ،وأن تركيزات الليفوفلوكساسين في أنسجة الكبد أعلى بثلاث مرات من تلك الموجودة في مصل الدم (Weinrich *et al*.,2006)

4.5.2.2 الايض الخلوي Metabolism

ليفوفلوكساسين عقار مستقر كيميائيا في البول والبلازما ويتم أستقلاب عقاقير الفلوروكولينات ومنها عقارليفوفلوكساسين في الكبد بصورة رئيسية ودرجة أستقلابه قليلة جدا،وتصل نسبة مستقلباته حوالي 5% من كمية جرع العقارالمطروحة مع الأدراروتكون عملية طرح ليفوفلوكساسين من الجسم بشكل رئيسي عن طريق الجهاز البولي عن طريق أزالته بعملية الترشيح الكبيبي في الكلية ، وأن متوسط الازالة للعقاربواسطة نبيبات الكلية تتراوح بين 69 -142 مل الى الخارج بدون حدوث أي تغيرات فيه بنسبة 80 % ، وأن قصور وظائف الكلية يؤدي الى قلة الطرح والتصفية الكلوية لليفوفلوكساسين مما يؤدي الى أطالة نصف العمرله ليصبح حوالي 27 ساعة عندما تكون تصفية الكرياتنين تتراوح بين 20- 40 مل/ دقيقة (Zhang *et al*.,2014)

6.2.2 الاشكال الدوائية

يوجد علاج ليفوفلوكساسين بأشكال علاجية متعددة مثل الأقراص (الحبوب) تؤخذ عن طريق الفم بجرع 250 ملغم 500 ملغم و750 ملغم ، ويتوفر العقار أيضا بشكل محلول جاهز للحقن الوريدي بتراكيز 50 ،100، 150 ، 500 ، 750ملغم / مل ، وأيضا يستعمل كمحلول للعين بنسبة 0.5 % (Zaman, 2017) .

7.2.2. الاستخدامات العلاجية لعقار ليفوفلوكساسين

لعقار ليفوفلوكساسين أهمية في علاج مرض التدرن الرئوي الذي يترافق تواجده مع مرض نقص المناعة (الايدز) والذي كان سابقا مقاوماً للأدوية لذلك تم تطويرعدد من الفلوروكينولونات منها سيروفلوكاسين وفلوكاسين وليفوفلوكساسين والتي يكون أمتصاصها جيدا من قبل انسجة الرئة وذلك لقدرتها على أختراق أنسجتها لذلك أستعمل للمرضى المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري مع أضافة أدوية أخرى مضادة للجراثيم والتي تثبط عمل انزيم DNA gyrase (Hooper & Jacoby,2016).

إن عقار ليفوفلوكساسين يعززالنشاط ضد العصيات الهوائية السالبة كرام المعوية مثل *Klebsiella spp* والمكورات العنقودية الذهبية ، ونشاطا ضد المسببات التنفسية شديدة الحساسية بما في ذلك *Haemophilus influenza* , *Moraxella catarrhalis* (Nakai *et al.,* 2018; Nagai *et al.,* 2019) ويستخدم عقار الليفوفلوكساسين لمعالجة

ألتهاب الجهاز التنفسي Respiratory system كألتهاب الرئة التي تسببها بعض أنواع البكتريا مثل *S.pneumoniae* , *Staphylococcus aureus* ،والتهاب الشعب الهوائية الحادة ، والتهاب الجيوب الانفية (Sarkar *et al*.,2015 ; Areej *et al*.,2021) . ويستعمل العقار كذلك في علاج المسالك البولية الجرثومية المختلفة كألتهاب المثانة Cystitis ، والتهاب الإحليل Urethritis ، والالتهاب الحاد لحوض الكلية ، وتعد البكتريا المصدر الرئيسي لاصابات المسالك البولية مسببة تجرثم الدم (Forsyth *et al*.,2018). واستخدام العقار أيضا في علاج إصابات الجلد وتشمل الخراجات abscesse ، والتهاب النسيج الضام تحت الجلد ، الدمامل furuncle ، أضافة لعلاج التهابات البروستات الجرثومي المزمن الذي تسببه البكتريا *Escherichia Coli* والمكورات المعوية الابرازية *Enterococcus faecali* (Zollner-Schwetz & Krause, 2015; Akankshya Sahu, 2020) . ويستخدم أيضا لعلاج مرض الجمرة الخبيثة الاستنشاقية عند التعرض الى عصيات الجمرة الخبيثة وكذلك التهابات ملتحمة العين البكتيري ، وأيضا أمكانية استخدامه في العلاج والوقاية من الإصابة بمرض الطاعون للأطفال من عمر 6 سنوات والبالغين والطاعون الذي تسببه بكتريا *Yersinia Pestis* (Foxman,2014) .

2. 8.2. الاثار الجانبية لعقار ليفوفلوكساسين Side effects of Levofloxacin

على الرغم من الفوائد العلاجية لعقار ليفوفلوكساسين الا أن له تاثيرات جانبية على الكثير من أعضاء الجسم ، وان من اهم التاثيرات هو تاثيره على الجهاز العصبي المركزي كالدوخة ، الأرق ، الصداع ، الضغط العصبي داخل الجمجمة ، الاختلال العقلي ، واضطراب النوم وتظهرالاثار الجانبية أيضا في قصوروظائف الجهازالتنفسي ، الربو، السعال ، انسداد القصيبات الهوائية ، التهاب الحنجرة ، كذلك له تاثيرعلى العين ووضوح الرؤية (Farinde, 2019) .

أما تاثيراته على جهاز الدوران تتمثل بفقر الدم المتسبب عن أنخفاض العدد الكلي لكريات الدم الحمراء ، أختلال في الصفائح الدموية ، أنخفاض مستويات البروثرومبين ، وحدوث الرعاف ، خلايا دم بيض غير طبيعية ، واضطرابات في العقد اللمفاوية فضلا عن التهابات الاوعية الدموية ، وعدم انتظام ضربات القلب (Douros *et al*.,2015) .

كما يوثر على الجهاز البولي خصوصا الكليتين مسببا التهاب الكليتين والفشل الكلوي، أضافة الى تأثيرات الجانبية العديدة على الجهاز الهضمي منها العطش إذ يؤثر على عملية

التمثيل الغذائي ، ويحفز أرتفاع أنزيمات الكبد ، التهاب المرارة ، ،اليرقان والغثيان ،الأسهال ،الألأم البطن، صعوبة البلع ، جفاف الفم ،التهاب المريْ والمعدة وأنسدادها، التهاب الفم واللسان الآثارالجانبية المعدية المعوية مثل الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن ،هي الآثارالجانبية الأكثر شيوعًا للفلوروكينولونات (Lexicomp,2016). فضلا عن أنخفاض مستويات الالكتروليتات في الدم كالبوتاسيوم ، والمغنيسيوم ، والصوديوم ، وأيضاً يحفز العقار التاثيرات الجانبية على الجلد مثل تهيج الجلد ، وارتفاع وانخفاض سكر الدم (Saad *et al* .,2021). وتميل الفلوروكينولينات أيضا إلى زيادة خطر الإصابة بالتهاب الأوتاروتمزقها وكذلك يؤثر ليفوفلوكساسين على الجهاز الهيكلي من خلال الم الظهر (Arabyat et *al.,* 2015 ; Wang *et al*.,2018) ، أما في النساء يسبب عسر في الطمث وداء المبيضات المهبلي ، وقلة أفراز الحليب ، أما تاثيراته على الحمل والرضاعة فلا توجد دراسات كافية توضح سلامة استعمال العقار في الجنين ، كما وجد أن العقار يفرز بكميات قليلة في حليب الام أثناء الرضاعة لذا يجب الحذر الشديد مع استشارة الطبيب المختص عند أستعمال العقار في مرحلتي الحمل والرضاعة ، فضلا عن السمية الكبدية والكلوية لعقار ليفوفلوكساسين ، إذ يجب تعديل جرعة العقار وفقًا لوظيفة الكلى للمريض لتقليل مخاطر السمية (Cojutti *et al*.,2017). وتسبب الليفوفلوكساسين في فشل كبدي حاد ، مما يؤدي إلى وفاة المريض (Gulen *et al*.,2015).

9.2.2 التداخلات الدوائية لعقار ليفوفلوكساسين Interactions of drug

هناك العديد من العقاقير التي يتداخل فعلها مع عقاقير الفلوروكولينات بصورة عامة وعقار ليفوفلوكساسين بصورة خاصة مثل مضادات الحموضة كعقارسوكرالفات Sucralfate التي تقلل من أمتصاص العقار في المعدة المحتوية على الايونات الثنائية والثلاثية كأملاح الحديد والالمنيوم لانها تقلل أمتصاصه ، كما أن أستعمال العقاقيرالمضادة للالتهاب غير الستيرويدية كالأندوميثاسين ، الايبوبروفين ، والاسبرين والديكلونين ، الميلوكسيكام تسبب تشنجات عند أستعمالها مقترنة مع الكينولونات (Shiba *et al*.,1992) ، وأن تناول الادوية المستخدمة لعلاج القرحة في المعدة والاثني عشري التي تحوي في تراكيبها الكميائية على عناصرمعدنية متمثلة بأيونات بالزنك ، والكالسيوم ، والحديد وغيرها عندما يتم تناولها مع جرعة ليفوفلوكساسين يؤدي إلى تقليل أمتصاص ليفوفلوكساسين بنسبة تصل 50%، لذا يجب تناول

هذه العقاقير قبل ساعتين على الأقل قبل او بعد أخذ جرعة العقار (Lexicomp,2016) . كما أن العقاقيرالمضادة للصفائح الدموية ومضادات التخثر يمكن أن تزيد من ألاحتمالية لحدوث النزف عند أستعمالها مع عقارليفوفلوكساسين (Shelvan *et al*.,2021).وتداخل العقاقيرالموسعة للشعب الهوائية الحاوية على مركبات الثيوفيللين مع عقار الليفوفلوكساسين مما يزيد من ظهور الاعراض الجانبية في الجهاز العصبي المركزي او قد يسبب حدوث خلل في ضربات القلب.

كما أن تناول العقاقير المضادة للسكري فموياً مقترنة مع عقار ليفوفلوكساسين يمكن أن يسبب تقليل أو أرتفاع مستوى السكر بالدم ،كما يزيد عقار السيكلوسبورين الخطورة على الكلى لذلك يجب أستخدامه بجرعات أقل في الأشخاص الذين يتناولون عقار ليفوفلوكساسين، وعقاقير مضادات الاكتئاب، والأدوية المضادة للسرطان التي يمكن عند استعمالها مع العقار أن تزيد من خطورة ظهورالأعراض الجانبية لهم، وقد يؤثرويغيرالحركة الدوائية عند تناول الأعشاب الطبيعية مع الادوية ولفترة طويلة كما في الليفوفلوكساسين ، قد تحدث ردود فعل سلبية تهدد الحياة (Federico *et al*., 2006 ; Aruna & Naidu,2007). كما أن تناول الفيتامينات ومكملاتها مقترنة مع المضادات الحيوية كالفلوروكولينات تخفض الحركيات الدوائية بنسبة % 19-66لانها تحتوي على المعادن كالحديد ، والكبريت وتناول الأطعمة الحاوية على الكالسيوم كالحليب ومشتقاته وعصيرالبرتقال وغيرها يتزامن مع الفلوروكينولينات يؤثر سلبا على عملية الامتصاص للمضادات الحيوية مسبباً فشل العلاج ، وأن أغلب الأعشاب الطبية تحتوي على المكونات ذات الخصائص المضادة للاكسدة التي بدورها تعمل على تقليل فعالية الادوية وبالتالي تودي الى فشل العلاج ، فضلاً عن التفاعل التأزري التضادي بين الأعشاب الطبية والأدوية ناتج عن المنافسة بينهم على نفس الهدف العلاجي لذلك من المهم تحديد نوع الدواء المستخدم والمركبات الموجودة في الأعشاب الطبية والجرعة العلاجية (Borse *et al*.,2019) .

2. 3. الكبد Liver

الكبد هو أكبر عضو في جسم الثديات ، يقع تحت الحجاب الحاجز مباشرة في الجهة اليمنى من الجزء العلوي للجوف البطني ، ويبلغ وزنه بين (1-2) كغم من وزن الجسم (Scanlon & Sanders ,2018) ، يتكون الكبد من فصين ويمتاز الفص الأيمن بكونة اكبر من الفص الايسر (2009،الزيادي) ، يتالف من وحدات وظيفية صغيرة تدعى فصيصات الكبد Liver lobules ، توجد بين أعمدة الخلايا الكبدية قنوات وعائية غير منتظمة الشكل تسمى الجيبانيات Sinuses ، يحتوي كل جيب على حوالي 82% من الدم الوريدي البابي و20% من الدم الشرياني الكبدي، تتلامس الخلايا الكبدية مع مبعثر الدم الجيبي على طول عمود خلايا الكبد بشكل موحد ولكن بشكل ضئيل حول خلايا كوبفر Kupffers cells وهي خلايا بلعمية (أي قادرة على ابتلاع المواد الغريبة) التي تصل الى الكبد عبر الدم ، وتعد جزءاً شبكياً بطانياً (Waugh & Grant ,2010).

على المستوى المجهري، الفصيصات التشريحية سداسية الشكل ويتم تصريفها بواسطة الأوردة المركزية، يتكون محيط كل من الأشكال السداسية من ثلاثة هياكل تُعرف على نطاق واسع باسم البواب الثلاثي والذي يتكون مما يلي:

1- شرين Arteriole - فرع من الشريان الكبدي يدخل الكبد.

2- وريد Venule - فرع من الوريد البابي الكبدي يدخل الكبد.

3- القناة الصفراوية Bile duct - فرع من القناة الصفراوية يخرج من الكبد (King,2010).

تقع القناة الصفراوية بين طبقتين من عمود خلية الكبد، تتدفق الصفراء من الخلايا الكبدية إلى القناة ثم تتدفق نحو القناة الصفراوية الأكبر التي تقع عند الحافة الخارجية من فصيص الكبد. بهذه الطريقة، يتم فصل العصارة الصفراوية دائمًا بصف واحد من خلايا الكبد عن الجيب. تقع ايضاً على حافة الفصيص، بجانب القنوات الصفراوية، فروع الوريد البابي والشريان الكبدي. تسمى هذه الهياكل الثلاثة بثلاثيات البوابة. العديد من ثلاثيات البوابة تخدم فصًا واحداً، الدم يتسرب عبر الجيوب الكبدية نحو الوريد المركزي، تستخرج الخلايا الكبدية وخلايا كوفر المواد من الدم وتحرر المواد في الدم. بمجرد وصول الدم إلى الوريد المركزي يجب تنظيفه من السموم ويكون غنياً بإفرازات الكبد مثل الهيبارين والفيبرينوجين والبروثرومبين. يتحد الوريد الكبدي المركزي الصغير ليشكل أوعية أكبر بحيث تصب في النهاية ثلاثة أوردة كبدية كبيرة ، وتتحد القناة

الصفراوية لتشكل قنوات أكبر تدريجياً حتى تنضم في النهاية قناتان صفراويتان رئيسيتان (تسمى كل منهما القناة الكبدية) معاً في منطقة الكبد البابي لتشكيل القناة الكبدية المشتركة (Davis,2007).

يساعد الكبد على هضم الطعام وبالتالي أنتاج العناصر الغذائية الحيوية وإخراج الفضلات من الجسم، يلعب الكبد العديد من الأدوار الحيوية مثل استقلاب نواتج الهضم وإزالة السموم الضارة بالجسم ، ويوفر الكبد ايضاً المواد الأساسية المنتجة للطاقة، ويتحكم في أنتاج وإفراز الكوليسترول ويحول الكحول إلى سم خفيف، كما أنه يؤدي العديد من الوظائف المهمة بما في ذلك تخزين الحديد، الحفاظ على التوازن الهرموني، وأنتاج عوامل المناعة، وتنظيم تخثر الدم وأنتاج الصفراء (Sibulesky,2013) ، يأخذ الكبد الدم من الوريد البابي (80%) والذي يأتي من الجهاز الهضمي والشريان الكبدي (20%) الذي يحمل الدم المؤكسج. يتخلص الكبد من الدم عن طريق ثلاثة أوردة كبدية تصب في الوريد الأجوف السفلي.

4.2. الكلية kidney

الكلى هي أعضاء وعائية معقدة للغاية تلعب دوراً رئيسياً في الحفاظ على التوازن الايوني في الكائن الحي من أجل بناء بيئة مستقرة لاستقلاب الخلية. وبالتالي ، ترشح الكلى الدم وتعمل على توازن المذيبات ونقل الماء ، بينما تفرزالفضلات الأيضية والمواد الغريبة الحيوية ، وتحافظ على العناصرالغذائية (Wallace ,1998). الكلى مهمة ايضاً للتحكم في ضغط الدم وتخليق فيتامين د ، تمعدن العظام ، وتعزيز نموكرات الدم الحمراء عن طريق أنتاج إرثروبويتين (Scott & Quaggin,2015).

تتكون الكلية من القشرة واللب ،الوحدة الوظيفية للكلية هي النيفرون وهي مسؤولة عن معظم وظائف الكلى ، إذ تحتوي الكلية البشرية البالغة على مليون نيفرون في المتوسط ، ويحتوي النيفرون على أكثرمن عشرين نوعاً فريداً من الخلايا (Yengej *et al*.,2020) ، يمكن تقسيم النيفرون وظيفياً إلى وحدة ترشيح ، والتي تُعرف باسم الجسيم الكلوي أو الكبيبة ، ومقصورة امتصاص أنبوبي مجزأة ، والتي يمكن تقسيمها إلى أربعة أقسام مختلفة، وهي النبيبات الدانية ، عروة هنلي ، النبيبات القاصية وقناة التجميع (Scott & Quaggin, 2015).

الكبيبة عبارة عن خصلة شعرية عالية التخصص تقع في الجزء القريب من النيفرون وتتمثل وظيفتها في ترشيح الدم الوارد عن طريق إزالة الماء الزائد وجزيئات النفايات الأيضية لتكوين البول (Greka & Mundel,2012). تحتوي الكبيبة على أربعة أنواع من الخلايا: الخلايا البطانية الكبيبية Glumerular Endothelial CellS (GECs)، Podocyte، الخلايا الظهارية الجدارية لمحفظة بومان، وخلايا ميسانجيل Mesangial cell (Scott and Quaggin,2015). يتكون حاجز الترشيح الكبيبي Glumerular Filtration Barrier (GFB) من طبقة داخلية من GECs التي تواجه تجويف الشعيرات الدموية، بينما يتم ترتيب Podocyte على الطبقة الخارجية التي تواجه الكبسولة البولية ويتم فصل كلا النوعين من الخلايا عن طريق الغشاء القاعدي الكبيبي، GFB عبارة عن منخل جزيئي أنتقائي يعتمد على الحجم والشكل يتحكم في ترشيح الجزيئات الكبيرة مع السماح بمرور الجزيئات الصغيرة والماء على أساس الحجم والشحنة (Wang *et al*.,2017). يتم الاحتفاظ بخلايا الدم الحمراء والبروتينات عالية الوزن الجزيئي مثل الألبومين في الأوعية الدموية ، بينما يتم ترشيح الماء والجزيئات الصغيرة مثل اليوريا والجلوكوز والأحماض الأمينية والأيونات Scott & Quaggin, 2015). تمر هذه المنتجات المرشحة عبر الحاجز إلى الكبسولة الكبيبية، والمعروفة ايضاً باسم محفظة بومان، وتتدفق إلى الأجزاء الأنبوبية الكلوية (Wang *et al*.,2017). النبيب الملتوي الداني يتكون من ضهارة تحتوي على عدد كبير من الناقلات المتخصصة التي تتحكم في إعادة امتصاص المركبات المختلفة، بما في ذلك الإلكتروليت، البيكربونات والمغذيات. بالإضافة إلى ذلك، يحدث إفراز المواد الغريبة الحيوية والسموم ايضاً في هذا الجزء. المقطع التالي هوعروة هنلي ذلك هو قسم أنبوبي طويل على شكل حرف U، يمتد أولاً إلى أسفل إلى النخاع الكلوي ثم يصعد مرة أخرى إلى القشرة الكلوية. يشارك الطرف النازل من عروة Henle بشكل أساسي في إعادة امتصاص الماء، في حين أن الطرف الصاعد والجزء التالي، النبيبات القاصية. الحجرة الأنبوبية الطرفية هي قناة التجميع وتتكون من نوعين من الخلايا: الخلايا الرئيسية والخلايا المقسمة. الخلايا الرئيسية هي الأكثرعدداً، وتحت تنظيم الألدوستيرون والفازوبريسين aldosterone and vasopressin ، فأنها تعيد امتصاص الماء والصوديوم (مقابل البوتاسيوم)، وبالتالي تساهم في تركيز البول. من ناحية أخرى، تلعب الخلايا المقحمة دوراً رئيسياً في الحفاظ على التوازن الحمضي القاعدي عن طريق التحكم في إفرازالبروتون والبيكربونات (Yengej *et al*.,2020). تتلاقى قنوات التجميع في النهاية في حالب واحد يعمل كمخرج أحادي الاتجاه للبول المنتج في النيفرون (Naganuma & Nishinakamura,2019).

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل
Materials and Methods

3 . المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3. المواد والأجهزة المستعملة Material and Device

1.1.3. المواد الكيميائية المستعملة :

جدول (3-1) المواد الكيميائية المستعملة مع أسم الشركة والمنشأ

ت	المواد Materials	المنشأ Origin	الشركة Company
1	اوكسيد الزئبق الأحمر Mercuric Oxide	Switzerland	Fluka, AG,Buch,
2	أيثانول مطلق تركيز99% absolute Ethanol	France	CARLO ERBA
3	حامض الخليك الثلجي Glacial Acetic acid	England	BDH, Chem, Ltd, Pool
4	حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA	England	BDH
5	حامض ثايوباربيتيورك TBA	England	BDH
6	زايلين Xylene	Spain	Scharlau
7	شب البوتاسيوم والألمنيوم Aluminum- Potassium Alum	England	BDH, Chem, Ltd, Pool
8	شمع البارافين Paraffin	Spain	Scharlau
9	صبغة الايوسين Eosin	England	. BDH, Chem, Ltd, Pool,
10	صبغة الهيماتوكسلين Hemotoxyline	England	BDH, Chem, Ltd, Pool,
11	عدة فحص إنزيم الفوسفاتيز القلوي (ALP Kit)	France	Biomerieux
12	عدة فحص انزيم ناقل امين الألنين (ALT Kit)	United Kingdom	Randox
13	عدة فحص انزيم ناقل امين الأسبارتيت (AST kit)	United Kingdom	Randox
14	عدة فحص البروتين الكلي (Total (protein kit	France	Biolabosa
15	عدة فحص الالبومين (Albumin Kit)	Spain	Biosystems
16	عدة فحص اليوريا (Urea kit)	France	Biomerieux

Biomerieux	France	عدة فحص الكرياتنين (Ceratnine (kit	17
ILP. International GMBH	Germany	عدة فحص هرمون الإرثروبويتين Rat erythropoietin ELISA Kit	18
Solarbio	China	عدة فحص الكلوتاثيون(GSH kit)	19
Solarbio	China	عدة فحص المالونداياالديهايد MDA (kit)	20
BDH	England	فورمالين Formalin	21
Scharlau	Spain	كحول ايثانول صناعي 96 % Ethanol	22
BDH, Chem, Ltd, Pool	England	كلوروفورم Chloroform	23
Himedia Lab. Pvt. Ltd	India	مادة (D.P.X)	24
------	------	ماء مقطر Distilld water	25
Sanofi Aventis	French	ليفوفلوكساسين levofloxacin	26

2.1.3 الأدوات المستعملة :

جدول (3-2) الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ.

ت	الأدوات Tools	المنشأ Origin	الشركة Company
1	اداة تجريع Gastric tube	USA	Oxford
2	ادوات بلاستكية مختلفة الاحجام	Denmark	Nunclon
3	أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر Gel test tube	Jordan	Gold star
4	جار تصبيغ زجاجي Staining Gar	Germany	Harshman
5	حامل شرائح	China	
6	زجاجيات مختلفة الاحجام Pyrex	England	Volac
7	شاش طبي	Turkey	Kardelen Hidrophile
8	شرائح زجاجية واغطيتها Slides and cover	China	China MHEC
9	عدة تشريح dissecting	Pakistane	S.I.E.
10	قطن طبي Medical cotton	Turkey	Papatya
11	ماصة Micropipette	Germany	ALBET
12	محاقن طبية Disposable Syringe	S.A.R.	Medical ject-
13	ورق ترشيح	Belgium	Zelpa

3.1.3. الأجهزة المستعملة:

جدول (3-3) يوضح الأجهزة المستعملة حسب المنشأ والشركة المصنعة

ت	الأجهزة Devices	المنشأ Origin	الشركة Company
1	ثلاجة	France	Concord
2	جهاز الطرد المركزي	Germany	Hermile Lab
3	حمام مائي water bath	USA	Chicago Surgical & Electrical USA co
4	خلاط كهربائي blender	Japan	Sanyo
5	صفيحة الساخنة Hot plate	India	Lassco
6	فرن كهربائي Electric oven	Germany	Xmta
7	كاميرا Digital Camera Eyepiece (DCE-PW1)	JAPAN	Canon
8	مجهر ضوئي Microscope	Germany	Human scop
9	المشراح الدوار rotatory microtome	Italy	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500
10	المطياف الضوئي Spectrophotometer	England	Biotech Engeneering
11	ميزان الكتروني	Germany	AG GOTTNGEN Sartorius

3. 2. طرائق العمل

3. 2. 1. حيوانات التجربة

استخدمت في هذه الدراسة 36 من ذكور الجرذان المختبرية البيض البالغة والتي تراوحت أوزانها (200- 240) غرام وأعمارها بين (12-14) أسبوع تقريبا ، تم تربيتها في البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة / جامعة كربلاء للمدة من بداية شهر ايلول 2021 إلى نهاية شهر شباط 2022 ، وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية خاصة أبعادها (15×40×25) سنتمتر مغطاة بأغطية معدنية ، فرشت أرضيتها بنشارة الخشب الناعمة وتمت العناية بنظافة الأقفاص وتبديل الأرضية باستمراروتعقيمها بالمطهرات وكذلك العناية المستمرة بنظافة قناني الإرواء وغرفة الإيواء ، كما خضعت جميع حيوانات التجربة إلى ظروف مختبريه ملائمة من حيث درجة حرارة (20- 25) درجة مئوية ومدة الإضاءة 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام والتهوية الجيدة ، كما زودت الحيوانات بالماء والعليقة القياسية بصورة حرة *Ad libitum* طيلة مدة البحث حسب التركيبة المبينة ، تتكون من (35 %حنطة ،34 % ذرة ، 20 % فول الصويا ، 10 % بروتين حيواني ، 1%حليب مجفف يضاف اليها 50 غراماً مواد حافظة ومواد مضادة للفطريات (الجنابي، 2008) تركت الجرذان لمدة اسبوعين للتكيف مع الظروف قبل إجراء التجربة وللتأكد من خلوها من الأمراض .

3. 2. 2. تهيئة بذور نبات المورينجا

تم شراء بذور نبات االمورينجا من محلات لبيع الأعشاب والبذورفي محافظة كربلاء المقدسة وتم تشخيصها من قبل وتم تصنيفها من قبل الأستاذ المساعد الدكتورة نيبال المطيري اختصاص تصنيف نبات في جامعة كربلاء ، تم غسل البذورمن الأتربة والشوائب العالقة بها وجففت جيداً في الظل مع التقليب المستمر لحين الحصول على بذور جافة ، ثم طحنت بطاحونة الأعشاب الطبية المختبرية لحين الحصول على مسحوق ناعم جداً وحفظ المسحوق في أكياس نايلون في الثلاجة الى حين الأستخدام في عملية الاستخلاص.

3.2.3 تحضير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا preparation *Moringa Oleifera* Aqueous extract

تم أخذ (20)غم من المسحوق الجاف ومزج مع (400) مل من الماء المقطر باستعمال الخلاط الكهربائي وترك لمدة (24) ساعه بدرجة حرارة الغرفة ثم رشح الخليط باستخدام طبقات عديده من الشاش الطبي لغرض التخلص من العوالق ،بعد ذلك طرد مركزيا بسرعة (3000) دوره / دقيقه لمدة (10) دقائق ، ثم رشح المستخلص باستخدام أوراق ترشيح للحصول على محلول رائق ، ثم جفف في الفرن بعد وضعه في اطباق زجاجية معقمة ونظيفة بدرجة 40 درجة مئوية، ثم جمع المستخلص الناتج وحفظه في الثلاجة في أوعية زجاجيه معقمه ومحكمة الاغلاق لحين الاستعمال وحضر منه الاوزان المطلوبة في التجربة 350 ملغم /كغم ،650 ملغم /كغم وحسب أوزان الحيوانات تم جرعت فموياً بعد أذابتها بالماء المقطر لكل وزن بأستخدام أداة التجريع (Hernandez *et al*.,1994).

3 .2 .4 . تحضير جرعة عقار ليفوفلوكساسين Paraparation : the dose of Levofloxacin

تم الحصول على المضاد الحيوي ليفوفلوكساسين Levofloxacin على هيئة أقراص (حبوب) بجرعة 500 ملغم/كغم(وهي جرعة مستخدمة في الانسان) من الصيدليات في محافظة كربلاء المقدسة ، وتم تحضير تركيز الجرعة الدوائية المطلوبة في الدراسة الحالية بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم مرة واحدة يومياً وتم تجريع الحيوانات بها فمويا بعد أذابتها ب1مل من الماء المقطر لكل تركيز بأستخدام أداة التجريع (Ebenzer *et al.,* 2015) .

5.2.3. تصميم التجربة : Design of Experiement

وزعت 36 من الحيوانات التجريبية عشوائيا إلى ست مجاميع وبواقع ستة ذكور من الجرذان لكل مجموعة وعلى النحو التالي :

- المجموعة الأولى (G1) : مجموعة السيطرة السالبة إذ جرعت يومياً 1مل من الماء المقطر ولمدة 30 يوما وعدت مجموعة سيطرة .

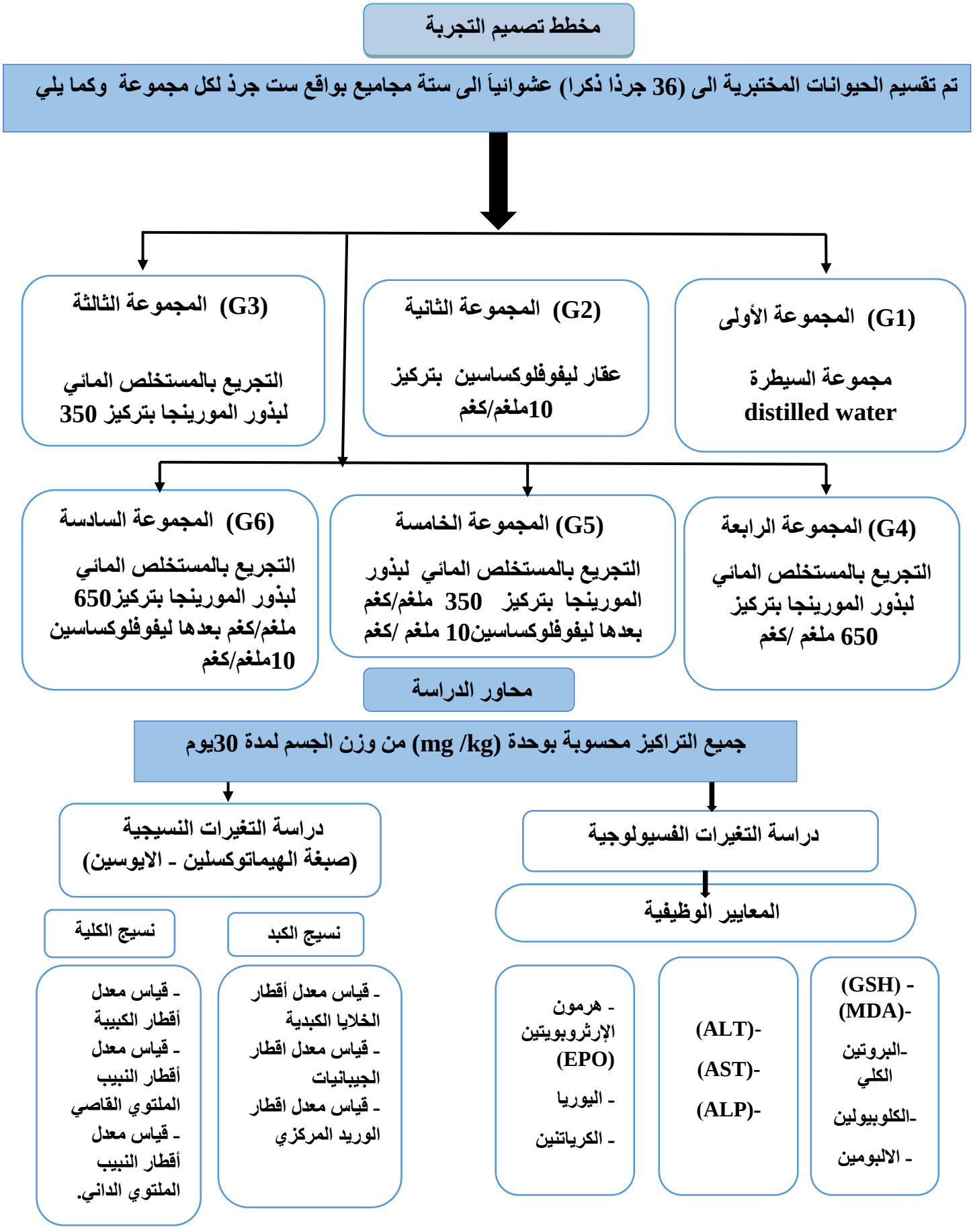
- المجموعة الثانية (G2) : حيوانات جرعت يومياً بعقار ليفوفلوكساسين فمويا وبتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة 30 يوماً وعدت مجموعة السيطرة الموجبة .

- المجموعة الثالثة (G3) : حيوانات جرعت يومياً بالمستخلص المائي البارد لبذور المورينجا وبتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة 30 يوماً.

- المجموعة الرابعة (G4) : حيوانات جرعت يومياً بالمستخلص المائي البارد لبذور المورينجا وبتركيز 650 ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة 30 يوم.

- المجموعة الخامسة (G5) : حيوانات جرعت يومياً بالمستخلص المائي البارد لبذور المورينجا وبتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم قبل ساعتين من تجريعها عقار ليفو فلوكساسين وبتركيز10 ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة 30 يوم .

- المجموعة السادسة (G6) : حيوانات جرعت يومياً بالمستخلص المائي البارد لبذورالمورينجا وبتركيز 650 ملغم/كغم وزن الجسم قبل ساعتين من تجريعها عقار ليفو فلوكساسين وبتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة 30 يوم .



شكل (3-1) مخطط تصميم التجربة

6.2.3. جمع عينات الدم Blood sample collection

خدرت الحيوانات باستعمال قطعة من القطن حاوية على كمية من مادة التخدير(الكلوروفورم) وضعت في علبة شفافة محكمة الغلق ثم حمل الحيوان ووضعه بسرعة داخلها واعيد احكام الغطاء وبعد التأكد من تخديره تم إخراجه وسحب الدم من القلب مباشرةً عن طريق طعنة القلب Heart puncture باستعمال محقنة طبية معقمة نبيذه سعة 5 مل للحصول على اكبر كمية من الدم ووضعت عينات الدم مباشرة في انابيب اختبار معقمة خالية من المادة المانعة للتخثر Gel tubes، ثم نقلت الأنابيب الى جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة / دقيقة ولمدة 15 دقيقة لغرض الحصول على المصل وبعدها نقلت الى انابيب بلاستيكية صغيرة Eppendorf tubes نظيفة جافة ومعلمة وحفظت الامصال في الثلاجة Refrigerator بدرجة حرارة منخفضة -20 درجة مئوية لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية عليها والتي تشمل معايير وظائف الكبد (ALP, ALT, AST) وبعض المعاييرالوظيفية للكلية (Urea، Creatinine ،EPO) وبعض معايير الدم (Total protein ، Glubulin ، Albumin)، وقياس تركيز المالون ثنائي الديهايد Malondialdehyde (MDA) ، قياس تركيز الكلوتاثيون المختزل Reduced Glutathion (GSH) .

7.2.3. جمع عينات الأنسجة Collection of tissue samples

بعد الانتهاء من عملية سحب الدم من ذكور الجرذان شرحت مباشرةً عن طريق شق التجويف البطني من الاسفل باتجاه القلب وتم استئصال الكبد والكلى بعد ازالة الانسجة الدهنية والرابطة المحيطة بها ، ثم غسلت بالماء لإزالة الدم الموجود عليها، بعدها تم تجفيفها من خلال وضعها على ورق ترشيح ، تم تقطيع هذه الاعضاء الى قطع صغيرة بشكل طولي وعرضي لسهولة حفظها مع ضمان وصول المادة الحافظة اليها ، ثم حفظت الاعضاء في الفورمالين بتركيز10% في عبوات بلاستيكية نظيفة بعد تعليمها وتغلق بأحكام ، لمدة 48 ساعة لحين إجراء التقطيع النسجي عليها.

3.3. التحضيرات النسجية Histological preprations

حضرت المقاطع النسجية تبعا لطريقة (Bancroft & Stevens, 2010) .

1.3.3. تثبيت العينات Sample Fixation

تم تثبيت العينات المراد دراستها نسجيا والمتمثلة (بالكبد والكلية) بعد استئصالها باستخدام محلول الفورمالين بتركيز 10 % وبعد 48 ساعة استخرجت العينة من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالماء .

2.3.3. الانكاز Dehydration

مررت العينات بسلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الاثيلي بدءاً بتركيز (70% و 80% و 90% و 100% و 100%) ولمدة ساعتين لكل تركيزلغرض سحب الماء الموجود داخل النسيج بصورة تدريجية .

3.3.3.الترويق Clearing

روقت العينات بمحلول الزايلين Xylene مرتين لمدة خمس دقائق بكل مرة لجعل العينات أكثر شفافية وإزالة محلول الانكاز .

4.3.3.التشريب Infiltration

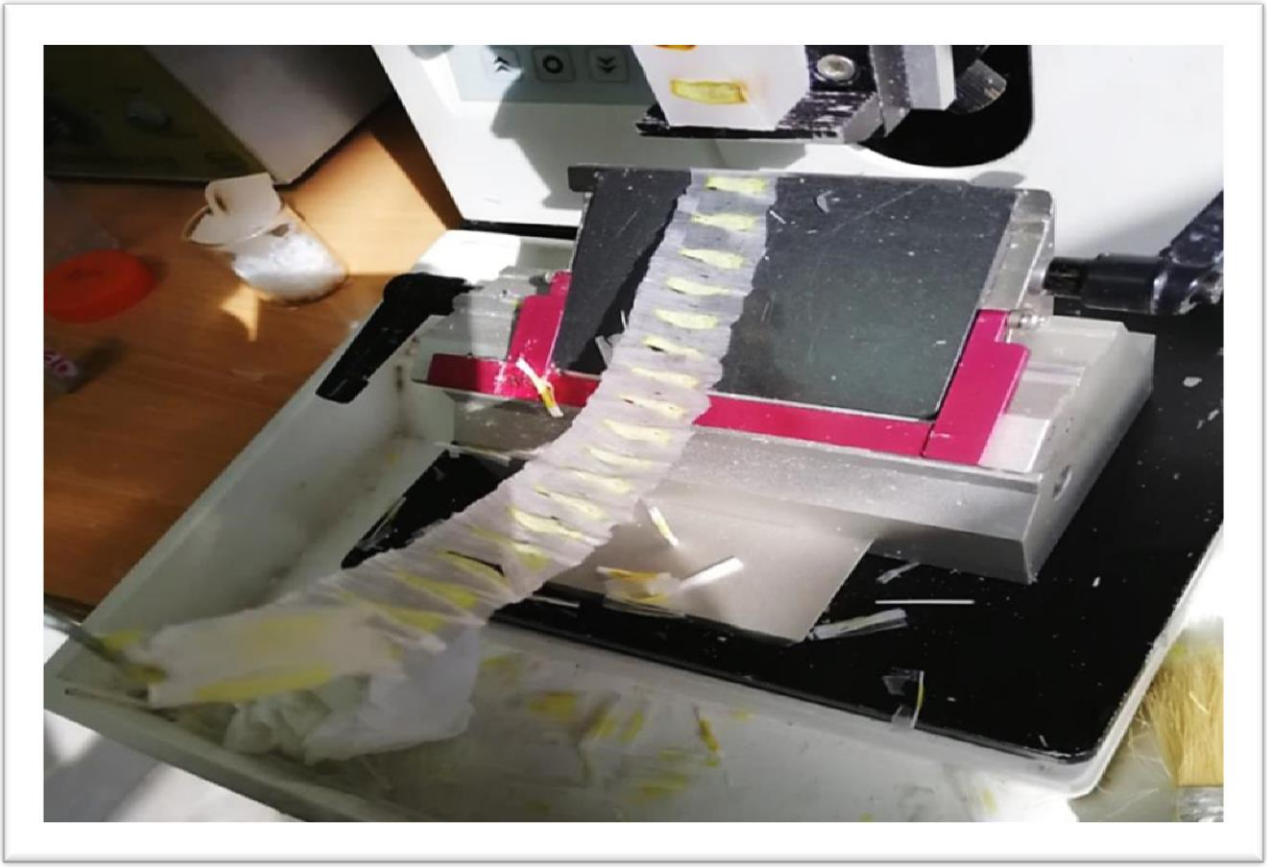
بعد الانتهاء من الترويق تم نقل العينات الى قناني زجاجية حاوية على شمع البرافين paraffin wax المنصهر والزايلين بنسبة 1:1 في فرن كهربائي درجة حرارته 59- 60 درجة مئوية ثم نقلها ال قناني اخرى تحوي شمع البرافين المنصهر ويبدل الشمع مرتين ولمدة (1 – 1.5) ساعة لكل مرة لضمان تشرب العينات.

5.3.3. الطمر Embedding

تم طمرالعينات في قوالب حديدية خاصة بواسطة شمع البرافين واستخدمت ابرة ساخنة على لهب لإزالة الفقاعات حول العينة وتركت بدرجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها .

6.3.3. التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning

شذبت قوالب الشمع الحاوية على النماذج بمشرط حاد ، بعدها ثبت القالب الشمعي لغرض التقطيع في جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome وقطعت بسمك 5 مايكرومتر ثم نقلت الأشرطة المقطعة إلى حمام مائي درجة حرارته 45 درجة مئوية لضمان فرش النسيج جيدا بعدها حملت المقاطع النسجية على شرائح زجاجية نظيفة بعدها تركت الشرائح لتجف على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة ساعة ثم تركت بدرجة حرارة المختبرلليوم التالي.



شكل (3-2) جهاز المايكروتوم وعملية التقطيع النسجي

7.3.3. التصبيغ Staining

صبغة هيماتوكسلين هارس Harris, Hematoxylin Stain

إن صبغة الهيماتوكسلين هارس من الصبغات القاعدية التي تستعمل بصورة عامه لتلوين النواة بلون أزرق غامق dark blue ، مكونات الصبغة كما يلي :

ت	المادة	الكمية
1	**مسحوق الهيماتوكسلين**	**2.5 غم**
2	**كحول اثيلي مطلق**	**25 مل**
3	**شب البوتاسيوم $AlK(SO_4)_2.12H_2O$ اوشب الامونيا $NH_4Al(SO_4)_2.12H_2O$**	**50 غم**
4	**ماء مقطر دافئ**	**500 مل**
5	**اوكسيدالزئبقيك الاحمر Red mercuric oxide**	**1.25 غم**
6	**حامض الخليك الثلجيGlacial acetic acid**	**20 مل**

حضر الملون حسب الخطوات التالية اعتمادا على Suvarna وجماعته،(2013)

أذيب الهيماتوكسلين في الكحول المطلق بعدها اضيف الى الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ ووضع المزيج على النار حتى درجة الغليان ثم اضيف الية اوكسيد الزئبقيك الاحمر ، ثم بردَ المزيج مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد وأضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال لتصبح الصبغة جاهزة للاستخدام .

صبغة الأيوسين الكحولي Eosin stain

حضرت الملون حسب الطريقة التالية واعتمادا على Suvarna وجماعته،(2013)

ت	المادة	الكمية
1	**مسحوق الأيوسين**	**1 غم**
2	**الكحول الاثيلي بتركيز 70 %**	**99 مل**
3	**حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid**	**1 مل**

أذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح بورق الترشيح قبل الاستعمال في اليوم التالي. لونت الشرائح باستعمال ملون الهيماتوكسلين- ايوسين وكما يلي :

1 – ازيل الشمع من الشرائح الزجاجية باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة 5 دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الاثيلي ابتداءً من (100 % ، 100 % ،90 % ، 80 % ،70 %) ولمدة ثلاث دقائق لكل تركيز .

2 - وضعت الشرائح بصبغة الهيماتوكسلين هارس لمدة 4-5 دقائق .

3 – غسلت الشرائح الزجاجية بالماء الجاري لمدة خمس دقائق .

4 – لونت الشرائح بصبغة الايوسين الكحولي لمدة 30 ثانية .

5 – ثم غسلت الشرائح بالماء المقطر لمدة دقيقتين .

6 – بعدها نقلت الشرائح الزجاجية الى سلسلة تصاعدية من الكحول الاثيلي (70 % ، 80 % ، 90 % ،100 % ،100 %) لمدة دقيقتين لكل تركيز ماعدا التركيز الاخيروضعت فيه لمدة 5 دقائق ، ثم روقت بالزايلين وعلى مرحلتين في كل مرحلة لمدة 5 دقائق .

8.3.3. التحميل Mounting

استخدمت للتحميل مادة Distrine Plasticizer Xylene D.P.X لتثبيت أغطية الشرائح الزجاجية ، ثم تركت الشرائح الزجاجية بدرجة حرارة المختبر لمدة 24 ساعة للتجفيف بعدها تم فحصها بالمجهر الضوئي .

4.3. الفحص والتصوير المجهري Microscopic examination and Photomicrography

تم فحص الشرائح الزجاجية لتحديد التغيرات في مقاطع الأنسجة المدروسة باستعمال المجهر الضوئي Light microscope بقوى تكبير مختلفة ، وتم تصوير الشرائح الزجاجية باستخدام المجهر الضوئي نوع (Meiji) والمزود بكاميرا رقمية نوع Canon عالية الدقة موصلة إلى جهاز حاسوب وتحت القوة 40X و 20X .

5.3. القياسات النسجية Histological morphomtry

تم حساب القياسات النسجية للشرائح المحضرة من نسيج الكبد والكلى بواسطة المقياس العيني المتري الدقيق (Ocular micrometer, OM) (Galigher & Kozloff, 1964) المثبت في المجهر الضوئي . بعد معايرة الـ Ocular على Micrometer stage لكل قوة تكبير تم قياس معدل اقطار الخلايا الكبدية والوريد المركزي والجيبانيات والكبيبة الكلوية والنبيب الملتوي الداني (القريب) والنبيب الملتوي القاصي (البعيد) تحت قوة تكبير 20X.

6.3. التحليل الاحصائي Statistical Analysis

حللت نتائج البحث احصائياً باستخدام التصميم تام العشوائية Design Randomized Completey واختبرت معنوية الفروق بين المعدلات باستخدام أقل فرق معنوي Least significant difference (L.S.D) عند مستوى المعنوية ($P\leq0.05$) اذ حللت النتائج احصائيا بواسطة تحليل التباين Analysis of Variance (ANOVA) واستخراج الخطأ القياسي Standard Error (SE) والمعدل± Mean وحللت البيانات باستخدام برنامج SAS (SAS,2012)

7.3. قياس بعض المعايير الوظيفية

1.7.3. قياس فعالية الانزيمين الناقلين لمجموعة الامين ALT وAST

Alanine transaminase(ALT) & Aspartate transaminase(AST)

تم قياس مستوى فعالية إنزيمي ALT ،AST في دم الجرذان باستخدام عدة تقدير جاهزة Kit وعلى أساس التفاعلين الآتيين :

$$\alpha\text{-oxoglutarate} + \text{L-alanine} \xrightarrow{ALT} \text{L-glutamate} + \text{Pyruvate}$$

$$\alpha\text{-oxoglutarate} + \text{L-aspartate} \xrightarrow{AST} \text{L-glutamate} + \text{Oxaloacetate}$$

إذ يعتمد تقدير فعالية الانزيم ALT على البايروفيت المتحرر من التفاعل المحفز بوساطة تفاعل الإنزيم مع ثنائي فنيل الهايدرازين. وكذلك تم تقديرفعالية الانزيم AST من الاوكزالوأسيتيت المتحرر من التفاعل المحفز بوساطة الإنزيم مع ثنائي فنيل الهايدرازين (Bergmeyer & Rej,1985)، وأجريت التجربة و كما يأتي (جميع الحجوم محسوبة بالمليلتر).

المحاليل Solutions	العينة Sample	المحلول الكفء Blank
العينة	0.1 ml	-----
محلول الفوسفات الدارئ	0.5 ml	0.5 ml
مزجت محتويات الانابيب جيدا وحضنت لمدة30 دقيقة بدرجة حرارة 37 م°		
محلول ثنائي فنيل الهايدرازين العينة	0.5 ml	0.5 ml
مزجت محتويات الأنابيب وحضنت لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة 20-25 م°		
محلول هيدروكسيد الصوديوم	5.0 ml	5.0 ml

بعد مزج محتويات الأنابيب جيدا تترك لمدة خمس دقائق في درجة حرارة الغرفة ، وبعدها يتم قياس الامتصاص لها عند طول موجي 546 نانومتر.

واستعملت المحاليل في التجربة وتشمل :

1- محلول الفوسفات الدارئ:

A- لإنزيم ALT ويتكون من الانين (200mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0 mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4).

B- لإنزيم AST ويتكون من حامض الاسبارتيك (100 mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0 mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4).

2- محلول 4.2 ثنائي نايتروفنيل هايدرازين (2.0 mM).

3- محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.4 N): خفف هذا المحلول عشر مرات بوساطة الماء المقطر قبل استعماله .

4- محلول البايروفيت القياسي (2.0 mM) .

2.7.3. قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي phosphatase ALP Alkaline

تم تقدير مستوى فعالية إنزيم ALP باستعمال طريقة انزيمية وذلك اعتمادا على طريقة Belfield & Golderg, (1971) وهي طريقة لونية تستند على استعمال المادة الأساس Substrate التي يعمل عليها إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase إذ يضاف محلول Phenyl phosphate للمادة الأساس إلى المصل ويحضن التفاعل لمدة ربع ساعة في درجة حرارة 37 درجة مئوية فيقوم الإنزيم بتحويل المادة الأساس إلى الفينول الذي يمكن الكشف عنه وتقديره كميا ذلك بإضافة المحلول 4-amino-anti pyrine والذي يكون معقداً أحمر اللون يعرف بالكينون وهو ذو شدة تتناسب طرديا مع فعالية الانزيم في المصل .ويمكن قراءة الامتصاصية لمركب الكينون عند طول موجي قدره 510 نانوميتر باستعمال جهازالمطياف الضوئي . ويمكن توضيع التفاعل بالمعدلات الاتية :

$$\text{Phenyl phosphate} \xrightarrow{\text{Alkaline phosphate}} \text{Phenol} + \text{Phosphate ion}$$

$$\text{Phenol} + \text{4-amino-anti pyrine} \xrightarrow[\text{NaHCO3}]{\text{K3Fe(CN)6}} \text{Red Quinone (Color Complex}$$

طريقة العمل:

تم وضع 2 مليلتر من المحلول المنظم كاربونات – بيكاربونات الصوديوم بتركيز mmol/L 1-50 وبدالة قاعدية 10 المحتوى على المادة الأساس فوسفات الفنيل الثنائية الصوديوم mmol/L 5 في أنبوبة اختبار في حمام مائي بدرجة حرارة 37 درجة مئوية مدة 5 دقائق بعد ذلك يضاف اليها 50 مايكرولتر من مصل الدم ثم تمزج وتترك في حمام مائي مدة 15 دقيقة ، بعدها يضاف 0.5 مليلتر من كاشف 4-amino-anti pyrine 6 mmol/L . وصوديوم ارسينت g/l 70 ويمزجان جيدا ، اما بالنسبة للمحلول الكفئ يضاف 50 مايكرولتر من الماء المقطر بدل المصل

ثم توضع جميع الأنابيب في مكان مظلم ولمدة 10 دقائق إذ يتكون لون وردي يميل إلى الأحمرار ذو شدة تتناسب طرديا مع تركيز الإنزيم في الدم . تقاس شدة اللون الوردي عند طول موجي 510 نانوميتر مقابل محلول الكفئ ومحلول قياس 500 µl من المحلول القياسي .

الحسابات Calculations :

تم حساب فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق القانون الآتي :

$$\text{Activity of enzyme} = \frac{\text{oD Serum sampl} - \text{oDserm blank}}{\text{oD standard}} \text{Xn(UL)}$$

3.7.3. قياس مستوى البروتين الكلي Total protein في الدم

يقاس مستوى البروتين الكلي في مصل الدم بالطريقة اللونية وفقا لطريقة البايوريت Biuret Method ، إذ تعتمدهذه الطريقة على تفاعل ايون النحاس الموجودة ضمن تركيب كاشف البايوريت (وهومحلول قاعدي) مع ببتيدات البروتين (الأواصرالببتيديةللحوامض الأمينية)الموجودة في البروتين في وسط قاعدي وتكوين معقد بنفسجي - أزرق اللون (Young & Friedman,2001)

طريقة العمل:

يبين الجدول الآتي طريقة قياس البروتين الكلي في مصل الدم.

	Blank	Sample
R(μL)	1.0	1.0
Standard(μL)	---	---
Sample (μL)	---	25

مزجت محتويات الأنابيب جيدا وحضنت لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة 37 درجة مئوية أو 10 دقائق بدرجة حرارة الغرفة.(25) درجة مئوية.

الحسابات Calculations :

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

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

4.7.3. قياس مستوى الألبومين Albumin في المصل

يقاس مستوى الألبومين في مصل الدم بالطريقة اللونية واعتمادا على قابلية الألبومين على الارتباط مع صبغة. Bromocresol Green (BCG)، إذ يتغير اللون من الأصفر المخضر إلى الأزرق المخضر (Friedman & Young , 2001) .

طريقة العمل:

يبين الجدول الاتي طريقة قياس الألبومين في مصل الدم :

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

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

الحسابات Calculations

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

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

5.7.3. قياس مستوى الكلوبيولين Globulin في مصل الدم

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

Globulin Concentration (g/dl) =Total protein – albumin (Tietz, 1986)

6.7.3. قياس مستوى الكرياتنين Creatinine في مصل الدم:

تم قياس مستوى الكرياتنين حسب طريقة (Andresen, 1986) . طريقة لونيه مع ترسيب البروتين.

مبدأ التجربة:

يتفاعل الكرياتينين مع حامض البكرك في محلول قاعدي ليكون معقد ملون.

$$\text{Creatinine} + \text{Picrate} \xrightarrow{NaOH} \text{yellow-red complex}$$

الكواشف:

- الكرياتنين القياسي 2 ملغم \ ديسي لتر او 177 ملي مول \ لتر.
- الكاشف الاول (R1) حامض البكرك 38 mmol/ L .
- الكاشف الثاني (R2) هيدروكسيد الصوديوم 1.6 mmol/ L .

الكواشف الأضافية:

حامض الخليك ثلاثي الكلور (TCA) mol/L1.2 .

طريقة العمل:

1-اضيف 0.5 مل TCA إلى أنابيب الطرد المركزي.

2-اضيف 0.5 مل من مصل الدم إلى الانابيب.

3- تخلط جيدا لنشر الراسب بقضيب زجاجي.

4-نفصل الراشح بجهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق.

5- أخذ 1 مل من الراشح ووضع في أنبوبة اختبار نظيفه ويهمل الراسب.

6- أخذ حجم 1 مل لكل من R1 وR2 ويتم خلطهما معا لعمل الخليط ثم يؤخذ 1 مل من الخليط ويتم اضافته إلى انابيب العينات ثم يخلط جيدا ويترك لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ويتم بعد ذلك قياس الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي على طول موجي 546 نانومتر.

المحاليل	الكاشف	القياسي	العينة
ماء مقطر	0.5 ml		
القياسي		0.5 ml	
TCA	0.5 ml	0.5 ml	
الراشح			1 ml
خليط التفاعل	1 ml	1 ml	1 ml

الحسابات Calculations :

تم حساب مستوى الكرياتنين وفقا للمعادلة التالية: -

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

7.7.3. قياس مستوى اليوريا Urea في مصل الدم

قيس مستوى اليوريا في المصل (Urease) على وفق المعادلة التالية بحسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير kit(Patton & Crouch, 1977) .

مبدأ التجربة:

يعتمد على التحلل المائي لليوريا بوجود إنزيم اليوريز

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

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

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

طريقة العمل :

محلول العمل Working Reagent

ويتم تحضيره بمزج R1a مع R1b.

Reagent	Blank	Standard	Test
Standard	---	10 µL	---
Serum	---	---	10 µL
Working Reagent	1 ml	1 ml	1 ml

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

Reagent (2)	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml

يمزج وتحضن الأنابيب لمدة (5 min) في حمام مائي وبدرجة (37 درجة مئوية)، بعدها يتم قراءة الامتصاصية في جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer على الطول الموجي (600) نانوميتر

الحسابات Calculations :

تركيز اليوريا $(\boldsymbol{mg/dl}) = \boldsymbol{n} \times \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية القياسي}}$ حيث n = التركيز القيا سي

7.3. 8. تقدير مستوى هرمون الإرثروبويتين في المصل

Evaluation of EPO hormone level in the serum

استعملت طريقة التلازن الأنزيمي المناعي من اجل قياس مستويات هرمون الإرثروبويتين في المصل، وإتباعاً لـ (Kricka,1999).

3-7-8-1: مبدأ العمل The principle

تم تقدير مستوى هرمون الإرثروبويتين من خلال الطريقة التي يرتبط فيها EPO الموجود في المصل من جهة مع الاجسام المضادة الأحادية النسيلة Monoclonal والتي

تعلم بالبايوتين Biotinylated EPO antibody ، ومن جهة ثانية مع الاجسام المضادة النسيلة الاحادية المعلمة بانزيم Horseradixh peroxidase (HRP).

3-7-8-2: مكونات العدة Kit contents

1-الصفيحة الرقيقة Microplate المغطاة بـ Streptavidin.

2-الكاشف الأول : يحوي هذا الكاشف على أجسام مضادة للـ EPO ، والمعلمة بالبايوتين.

3- الكاشف الثاني : يحتوي على أجسام مضادة للـ EPO و التي كانت معلمة بانزيم HRP.

4- الكاشفA : يعمل هذا الكاشف كمحلول للغسل.

5- الكاشفB : يعد المادة الاساسTetramethylbenzidine (TMB).

6- محلول السيطرة Control solution : و يحتوي هذا المحلول على عبوتين، واحدة والتي يكون تركيزها 18.2 وحدة دولية / مل (تركيزها المقدر) والأخرى يكون تركيزها 194 وحدة دولية / مل .

7- المحلول القياسي Standard solution: و يحتوي المحلول على ثمان عبوات وبالتراكيز التالية (25،50،159،532،0،2.5،5.1،10.1) وحدة دولية / مل.

8-محلول الايقاف Stopping solution

3-8-4-3: تحضير الكواشف Reagents preparation

1- خفف الكاشف Aمن خلال إضافة 570 مل من الماء المقطر

2-خفف المحلول القياسي A عن طريق إضافة 4 مل من الماء المقطر.

3- خُففت المحاليل القياسية H-B بإضافة الماء المقطر(2 مل).

4-8-4-3: طريقة العمل The procedure

1- تركت المواد في درجة حرارة الغرفة.

2- أُخذت 200 وحدة دولية من محلولي السيطرة والقياسي والعينات وأُضيفت الى حُجيرات الصفيحة الرقيقة.

3- أضيف 25 وحدة دولية من الكاشف الأول إلى كل حجيرة من الصفيحة الرقيقة.

4- ثم تمت اضافة 25 وحدة دولية / مل من الكاشف الثاني الى كل حجيرة في الصفيحة الرقيقة

5- بعد غطاء الصفيحة الدقيقة ، رجت لمدة خمسة دقائق من أجل خلط العينات مع الكواشف ،وبعد ذلك وضعت لمدة ساعتين على الجهاز الهزاز.

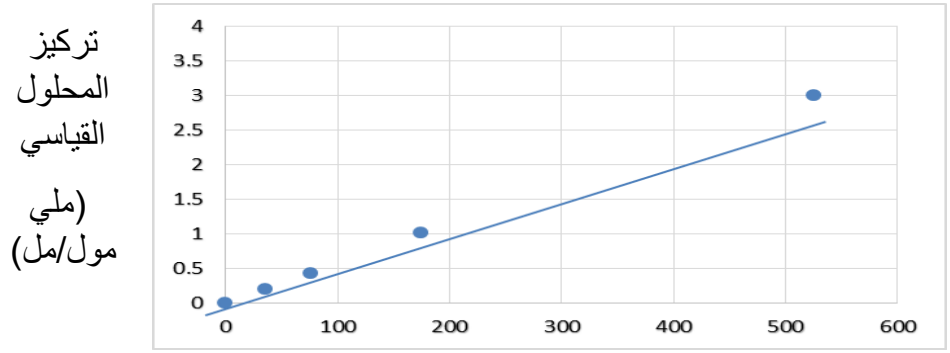
6- أُزيل الخليط وغسلت الحجيرات في الصفيحة الرقيقة باستعمال الكاشف A وتم تكرارالغسل خمس مرات وبإستعمال جهاز Bioeslisa washer.

7- اضيفت 100 وحدة دولية من كاشف B إلى كل حجيرة في الصفيحة الرقيقة ،ثم تم غطاء الصفيحة الرقيقة ووضعت لمدة نصف ساعة على الجهاز الهزاز.

8- ليتم انهاء التفاعل ، اضيفت 100 وحدة دولية / مل من محلول الايقاف الى كل حجيرة في الصفيحة الرقيقة.

9- عن طريق جهاز Bioelisa reader تم قراءة الامتصاصية على طول موجي 450 نانوميتر ، ومن وجود العلاقة بين تركيز المحلول القياسي وامتصاصيته، تم رسم منحني المعايرة.

10- استخرجت قيمة مستوى EPO من خلال مشاهدة منحني المعايرة وكما هو واضح في الشكل (3-3).

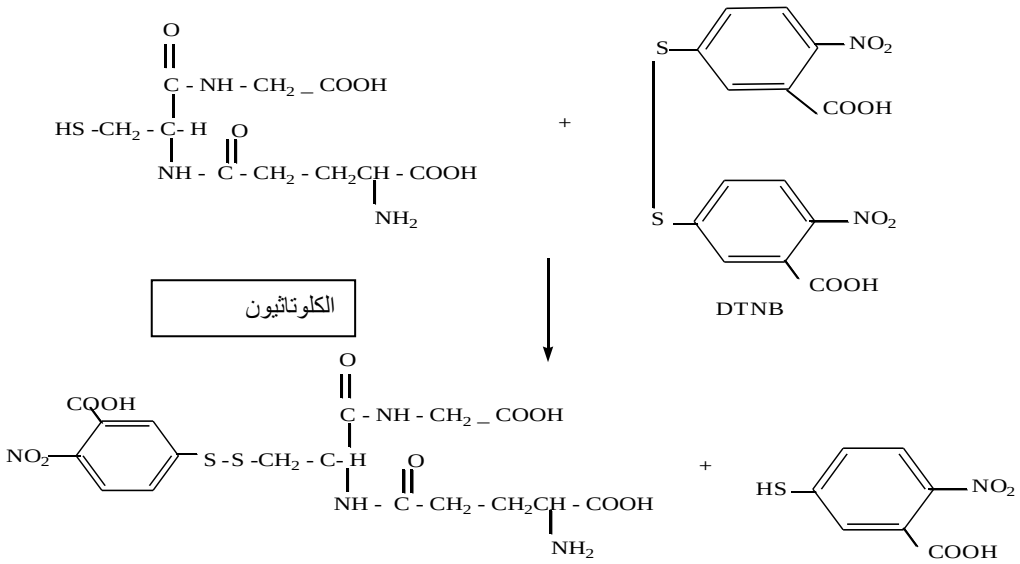


الشكل (3-3) المنحني القياسي لهرمون الإرثروبيويتين

9.7.3. تحديد اختزال الجلوتاثيون (GSH) في المصل :

يعتمد أكثر من نوع واحد من الطرق التحليلية المستخدمة في تحديد الجلوتاثيون في المصل (GSH) على عمل مجموعات السلفيدريل. وبالتالي تشمل الأساليب الضوئية ، الأنزيمية ، الفلوريتيري flourometiric وHPLC

مبدأ عمل الكشف يعتمد على المركب- (Dithiobis (2-nitrob enzoic acid) (DTNB) عبارة عن كروموجين adi يختزل بسهولة مجموعة sulfhydry من GSH لإنتاج مركب أصفر كثيف. اختزال الكروموجين لديه امتصاصية قصوى عند 412 نانومتر ويتناسب مباشرة مع تركيز GSH. (Owens & Belcher, 1965)



شكل (3-4) يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB (Eyer & Podhradsky, 1986)

اعداد الكاشف Reagents Preparation

- محلول الترسيب . حامض التريكلوروسيتيك ((TCA 0 5٪) (50 غم من TCA يذاب في حجم نهائي قدره 100 مل من الماء المقطرDDW .
- يتم إذابة - Ethylene di amine tetra acetic acid- di sodium (-EDTA (0.4 (Na2 مليون) 148.9 غم من EDTA في حجم نهائي قدره من الماء المقطر . DDW
- تحضير بفر.(Tris-EDTA buffer (0.4 (pH = 8)

يذوب 48.458 غم من تريس في 800 مل من الماء المقطر. DDW. تتم إضافة 100 مل من محلول (EDTA (0.4M ويصل حجمه النهائي إلى 1 لتر مع D الماء المقطر.. ضبط الرقم الهيدروجيني إلى 8.9 بإضافة 1 M من حمض الهيدروكلوريك.

- DTNB reagent (0.01M)

كاشف 0.01M (DTNB) يتم إذابة 0.099 غم من DTNB في الميثانول المطلق. ويصل حجمه النهائي إلى 25 مل (هذا الكاشف مستقر لمدة 13 أسبوعًا على الأقل عند 4 درجات مئوية).

- GSH القياسي Standard GSH

محلول قياسي ستوك (M 0.001) تم تحضيره عن طريق إذابة 0.0307 غم من GSH بحجم نهائي 100 مل من محلول (EDTA0.4M). التخفيف في محلول EDTA إلى 2 ,5 ,10 , 20 , 30 , 40 µM (يجب إعداد محلول العمل القياسي هذا يوميًا).

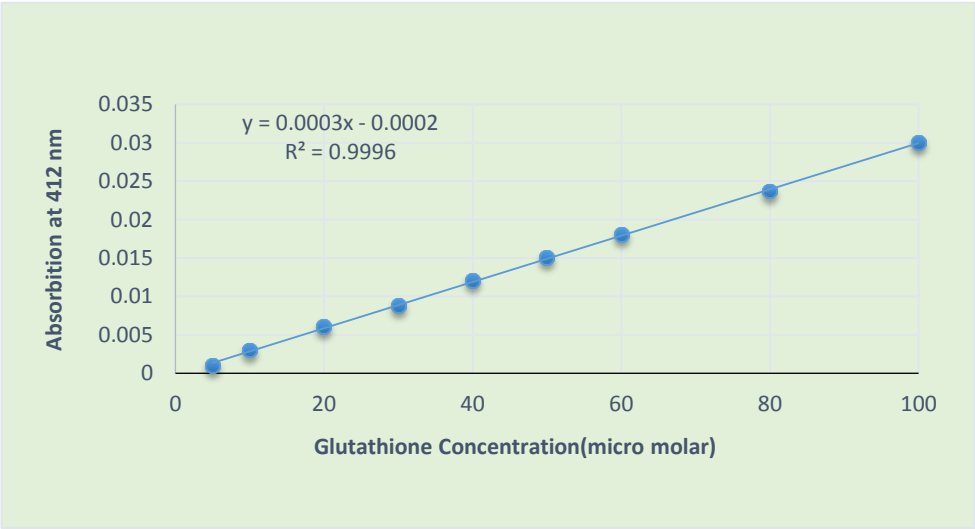
طريقة العمل Procedure :

تم تحديد عينة GSH باستخدام طريق عمل معدلة باستخدام كاشف(Ellman DTNB) ، والذي تم تلخيصه على النحو التالي. يتم إعداد التكرارات من كل أنابيب اختبار القياسية والعينة ثم تحقن في أنابيب الاختبار.

Reagents	Sample µL	Reagent black µL	Standard µL
Sample	100	-----	-----
Standard	-----	----	100
DDW	800	900	100
TCA	100	100	100

يتم خلط الأنابيب في خليط دوامة. بشكل متقطع لمدة 10- 15 دقيقة ، و في جهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة في ٣٠٠ دورة ، ثم يجمع الطافي Supernatant في أنابيب الاختبار.

حساب كلوتاثيون المصل:

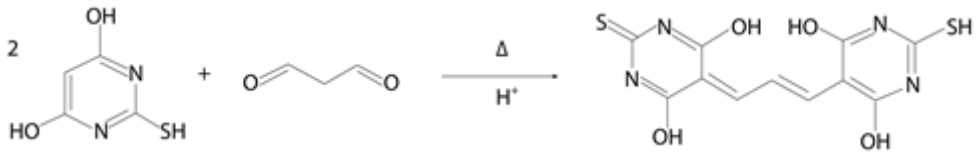


شكل (3-5) المنحنى القياسي لحساب تركيز الكلوتاثيون

10.7.3. قياس تركيز المالون ثنائي الديهايد malondialdehyde في مصل الدم

مبدأ عمل الكشف :

يتفاعل المالونداياالديهايد MDA مع حامض الثايو باربيتيوريك TBA بظروف حامضية وتسخين لينتج مركب ملون يمتص الضوء بالطول الموجي 530-540 nm . شدة اللون بالطول الموجي 532 nm تقابل مستوى بيركسدة الدهون في النموذج والنماذج غيرالمعروفة تقابل بالمنحنى القياسي (Lefevre *et al*., 1998) .



شكل (3-6) تفاعل محلول الثايوباربيتيوريك مع المالونداياالديهايد

الكواشف

1- (0.6) TBA $\%(\frac{w}{v})$ (0.6 غم من حمض الثيوباربيتوريك في 100 مل ماء مقطر).

2- (17.5) TCA $\%(\frac{w}{v})$ (17.5 غم من حمض التريكلوروسيتيك في100 مل ماء مقطر)

3- (70) TCA $\%(\frac{w}{v})$ (70غم من حمض التريكلوروسيتيك ف في100 مل ماء مقطر).

طريقة العمل Procedure

- تم إضافة 250 ميكرولتر من المصل إلى أنبوب الاختبار.
- تمت إضافة 1 مل من 17.5% TCA إلى أنبوب العينة.
- وضع الأنبوب في الثلج ثم أضف 1 مل من 0.6 % TBA
- و ضع في حمام مائي يغلي لمدة 15 دقيقة ثم يُسمح ليبرد.
- يضاف 1 مل 70 % من TCA ثم يسمح للمزيج باحتضانه لمدة 20 دقيقة.
- تم الطرد المركزي للعينة لمدة 15 دقيقة عند 2000 دورة في الدقيقة ثم قم بقياس الامتصاص الطيفي للطاف عند طول الموجة 532 نانومتر مقابل كاشف فارغ blanck.

وكان إعداد الكاشف الفارغ نفس الإجراء أعلاه باستثناء تغيير العينة بماء مقطر

$$serumMDA = \frac{Absorbance}{d\ X \in} X\ D.F$$

d = عرض الخلية (1 cm وهو ثابت).

ε = معامل الممتصية (1.56×10^5 $M^{-1}\ cm^{-1}$) .

D.F= معامل التخفيف (dilution factor) ويساوي 5.15 .

الفصل الرابع

النتائــج والمناقشــة

Results and Discussion

النتائج والمناقشة Results and Discussion

1.4. الدراسة النسجية Histological Study

1.1.4. الفحص والقياسات النسجية للكبد

يعد الكبد العضو الرئيسي المسؤول عن العمليات الايضية واستقلاب الأدوية والمواد الكيميائية المتعلقة بأزالة السموم Detoxification من الجسم بواسطة هدم المواد الغير مرغوبة فيها (Guyton& Hall, 2016) ، ونتيجة لذلك يتعرض الكبد لجميع أنواع المواد السامة من مصادر داخلية وخارجية التي قد تؤدي إلى تدهور وظائفه (Alamri,2018).

1.1.1.4. تأثير المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب القياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1):

اظهر فحص المقاطع النسجية لنسيج الكبد في مجموعة السيطرة كما في الصورة رقم (4-1) التركيب النسجي الطبيعي المتكون من عدة فصيصات وكل فصيص يحتوي على وريد مركزي(Central vein) وتنتظم حوله خلايا مكعبة الشكل هي الخلايا الكبدية الطبيعية (Hepatocytes) والتي تكون بشكل أشرطة وما بين هذه الاشرطة تقع فسح دموية تسمى الجيبانيات (Sinusoids) ويمكن تمييز الخلايا الكبدية ذات أنوية واضحة إلى جانب الوريد المركزي والجيبانيات. كما تبين الصورة رقم (4-2) التركيب النسجي الطبيعي للوريد البابي الكبدي والشريان الكبدي مع قناة الصفراء والحبال الكبدية.

في حين اظهرت نتائج الفحص النسجي للكبد في الجرذان المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز(10ملغم/كغم) من وزن الجسم كما في الصورة رقم (4-3) احتقان Congestion وتوسع في الوريد المركزي مع عدم انتظام للحبال الكبدية مع توسع الجيبانيات، وتنخر(Necrosis) للخلايا الكبدية واحتقان الوريد المركزي ، كما تبين الصورة رقم (4-4) أحتقان وتوسع كبير في الوريد البابي وارتشاح خلوي وتنخرالخلايا ، وتنكس الخلايا الكبدية مع وجود خلايا كوبفروارتشاح شديد في الخلايا الالتهابية Inflammatory cells كما في صورة رقم (4-5)

كما اظهرت القياسات النسجية لمجموعة العقار(السيطرة الموجبة) حسب جدول رقم(4 -1) وجود أرتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) لمعدل قطر كل من الخلايا الكبدية (0.10 ± 29.19) مايكرون والجيبانيات (0.12 ± 74.98) مايكرون والوريد المركزي (0.11 ± 124.92)

مايكرون مقارنةً بمعدل قطر كل من الخلايا الكبدية (0.09 ± 17.49) مايكرون و الجيبانيات (0.08± 35.06) مايكرون والوريد المركزي (0.09 ± 73.4) مايكرون لمجموعة السيطرة السالبة (G1) .

ان الزيادة في معدل اقطار الخلايا الكبدية والجيبانيات والوريد المركزي في الجرذان المختبرية يفسر التأثير السام لليفوفلوكساسين على الخلايا الكبدية عند إعطائها بشكل مستمر الامر الذي أدى الى التهاب خلايا الكبد حيث أن العقار يولد بعض عوامل الأكسدة كبيروكسيد الهيدروجين ويحطم الحوامض النووية في خلايا الانسجة المختلفة كالكبد ويحفز بيروكسيدات الدهون ويضعف غشاء خـــــــــــلايا الكبد (Rampal *et al.* 2008) ، أن أحد أهم أسباب سمية الخلايا الكبدية قد تعزى الى تكوين الجذور الحرة والتي تعد من عوامل الاكسدة التي تسهم قي تلف المايتوكندريا مثبطة بذلك التنفس الخلوي وخفض أنتاج الطاقة ATP من خلال منعها لسلسة نقل الالكترونات في المايتوكوندريا ، إذ ان الجذور الحرة تحفز عملية الأكسدة لجزيئات اللبيدات في الأغشية الخلوية ، وكذلك الجزيئات الحيوية الأخرى الداخل خلوية كالبروتينات والحوامض النووية وغيرها مسببة الأجهاد التاكسدي الذي يحفز الموت المبرمج لخلايا الأنسجة الأخرى (Hsiao *et al.*,2010)، كما يمكن أن يُعزى التاثير الضار في الأنسجة مثل التنخر ، تحطم ، تنكس ، وموت الخلايا الناتج عن تسمم الخلايا نتيجة قلة التروية الدموية التي تسبب قلة اوعدم وصول الكافي للأنسجة لأن الفعاليات الحيوية تعتمد على الأوكسجين والمسؤول المباشر في نقله هي الاوعية الدموية وأي ضرر في هذه الأوعية الدموية من تنخر او ضيق يؤدي الى ضعف جريان الدم وبالتالي قلة تزويد الخلايا بالأوكسجين الي يحفز تأثيرات ضارة في الانسجة (Meijum *et al*.,2016)

وان ارتفاع مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) والتي تم عرضها ضمن الجانب الفسلجي وانخمستوى البروتينات والمواد المؤكسدة MDA نتيجة زيادة الجهد التأكسدي الحاصل بسبب التاثير السام في الانسجة عن طريق دوره في تثبيط مضادات الاكسدة الذاتية في الخلايا معززاً الاجهاد التاكسدي الذي يحفزالتحطم التأكسدي في خلايا الأنسجة الكبدية والكلوية في الجرذان (Ayokanmi & Olaniyi 2015) .

اتفقت نتائج دراستنا الحالية أيضاً مع دراسة Hegazy and Farid (2019) عند دراستهم التي أجريت على ذكور الجرذان البيض التي جرعت بعقار levofloxacin بتركيز 40 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة أسبوعين وتبين من الفحص المجهري للكبد الضرر الحاصل في الخلايا الكبدية فأظهر خلايا كبدية متنخرة وأرتشاح العديد من الخلايا الألتهابية

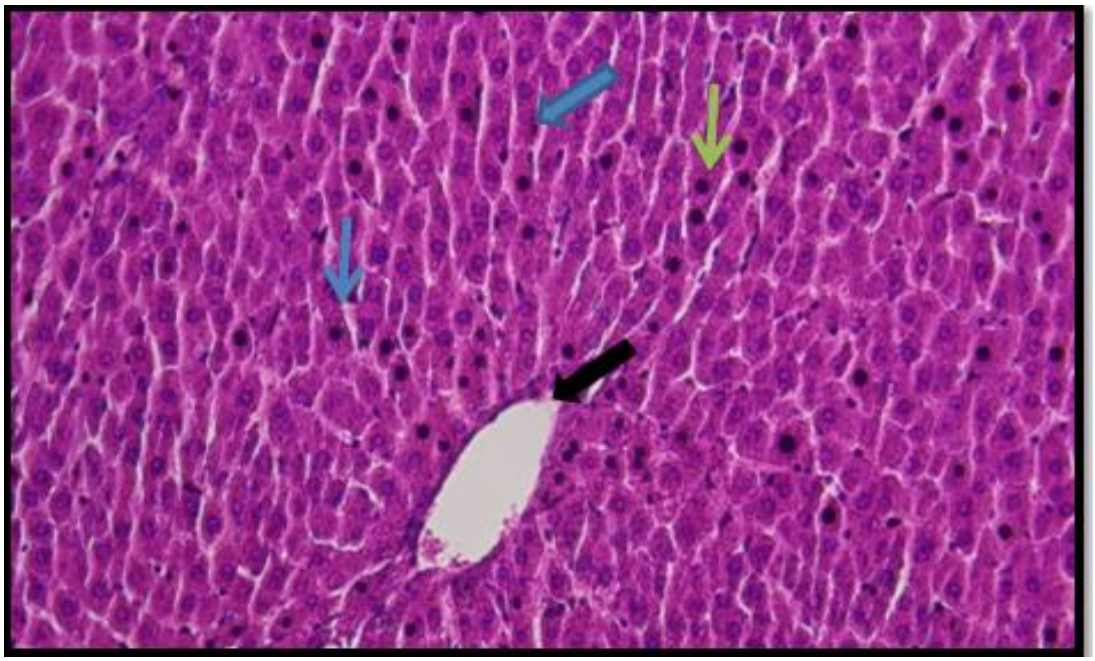
واحتقان شديد للوريد المركزي ، وخلايا كبدية متضخمة نتيجة لظاهرة تفجي سايتوبلازم الخلية وكذلك ارتفاع في انزيمات الكبد . ويمكن إن تعلل نتيجة هذه الدراسة الى ان عقار الليفوفلوكساسين أدى إلى توسع الاوردة المركزية ، واتساع الجيبانيات ، تنخر الخلايا الكبدية وتنكسها وبالتالي تلف وتحطم نسيج الكبد (AL-Soufi *et al*.,2019) .

وجاءت نتائج دراستنا الحالية متفقة مع دراسة Ebenzer وجماعته (2015) التي أجريت على التي أجريت على ذكورالجرذان المجرعة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم لمدة 14 يومًا متتالية وتسبب ذلك بحدوث خلل وظيفي في الكبد تمثل عن وجود زيادة معنوية في فعالية إنزيمات ALP, AST, ALT في مصل الدم او بسبب زيادة تفكك خلايا الكبد (Kleiner ,2013) .

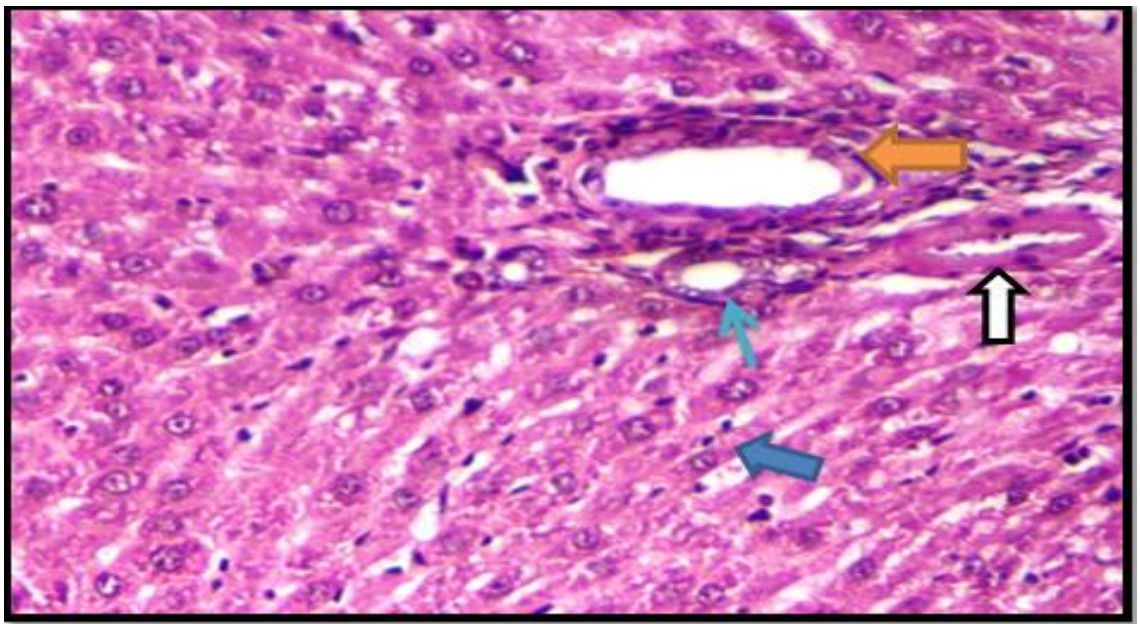
واتفقت نتائج الدراسة الحالية ايضاً مع دراسة Abdullah وجماعته (2021) التي أجريت دراستهم على ذكور الفئران البيض والتي جرعت بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 70.7 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة 3 أسابيع وتبين من الفحص للكبد ، ضرروواضح في الخلايا الكبدية واحتقان شديد في الاوعية الدموية البوابية والوريد المركزي مع تراكم الخلايا الالتهابية مع الانتكاس والتنخر للخلايا ،إضافة الى نشاط خلايا كوبفر نتيجة تاثير سمية عقارالليفوفلوكساسين على الكبد.

وبينت نتائج الفحص النسجي لكبد الجرذان المعاملة بعقارليفوفلوكساسين حدوث اضرار في الخلايا الكبدية، فأظهر خلايا كبدية متنخرة، وتنكس الخلايا Hepatocyte degeneration إضافة الى وجود ارتشاح خلايا وحيدة النواة وتوسع الجيبانيات Sinusoidal dilatation واحتقان وتوسع الوريد المركزي (Ara *et al.,* 2020) .

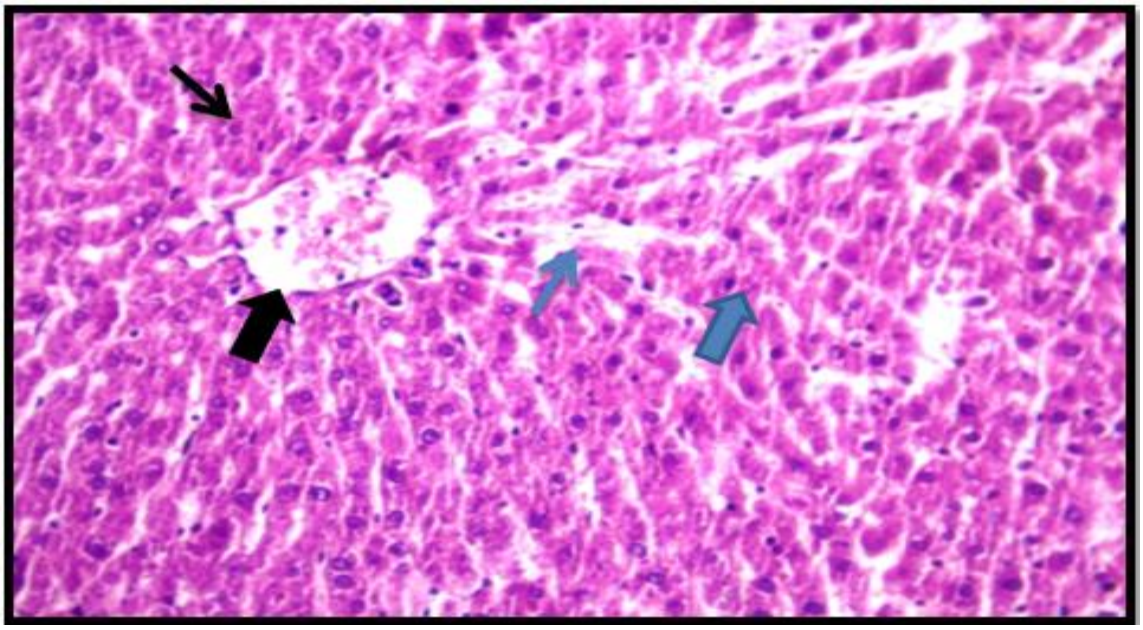
وأن أشد الأضرار الناتجة من التعرض لعقار ليفوفلوكساسين هي التغيرات النخرية والتفاعل الالتهابي وان من أهم النتائج وأكثرها شيوعًا في إصابة الكبد التي يسببها العقار (Kleiner, 2018) الناتج عنها تولد جذورالأوكسجين الفعالة Reactive (ROS) oxygen species والتي تسبب الموت المبرمج للخلايا وتحطمها وتعطيل تنشيط حالة الأكسدة داخل الخلوية أو تنشط مسارات تحويل الإشارة بشكل غير مباشر (Figueira *et al* (2010,. وبالمقابل يظهر الدور الرئيسي للكبد وهو المسؤول عن استقلاب الأدوية والمواد الكيميائية والعوامل السامة. هذا يجعل الكبد هدفًا للأيضات التفاعلية للأدوية وأكثرعرضة للنخر والتهـــــــــــــــــاب الكبد (Xie *et al*.,2017) .



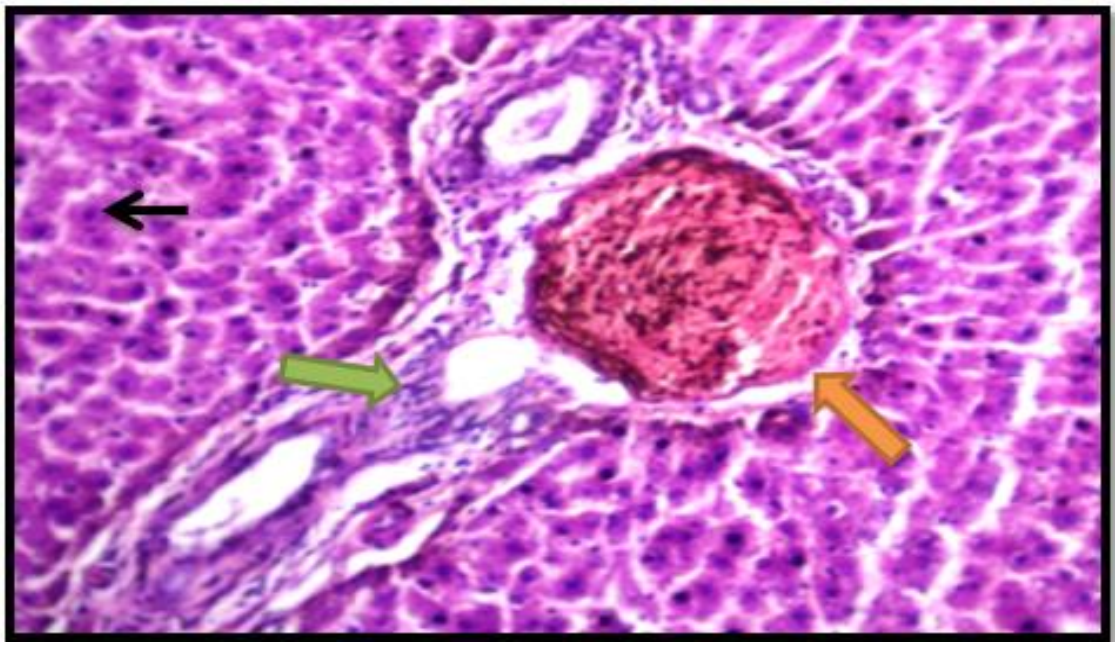
صورة رقم (4 -1) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الوريد المركزي الطبيعي (⬅)و انتظام الحبال الكبدية (⟸) وخلايا الكبد وانويتها (←) مع وجود الجيبانيات الطبيعية (←) (H& E Stain 200X)



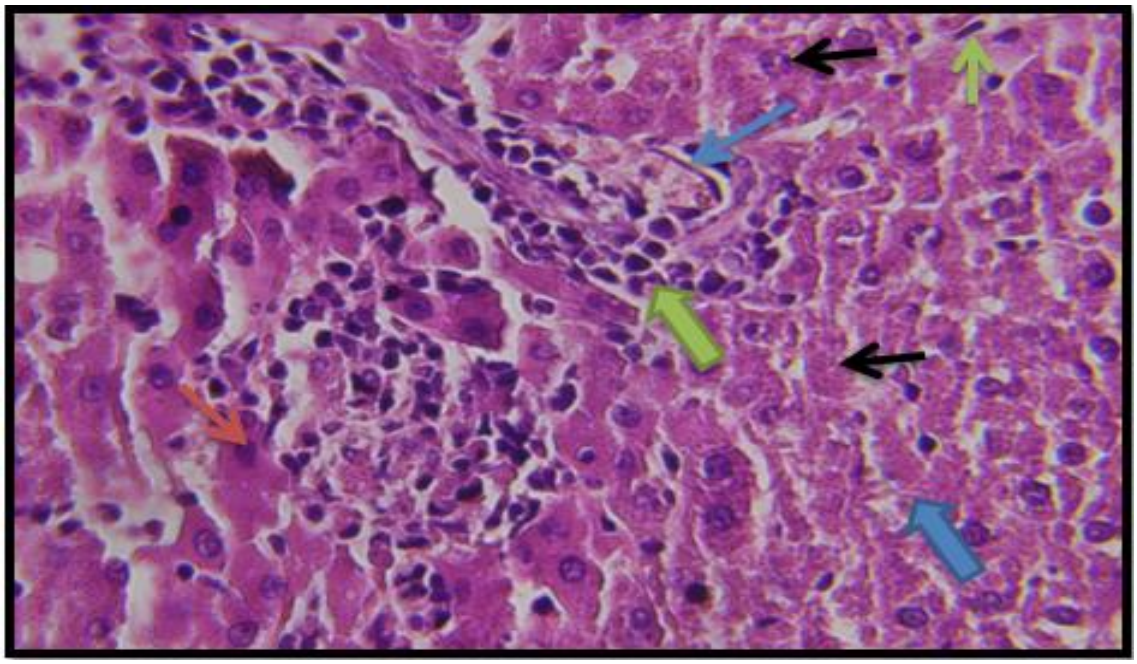
صورة رقم (4 - 2) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الوريد البابي الطبيعي ( ) والشريان الكبدي ( ) مع قناة الصفراء ( ) والحبال الكبدية ( ) (H&E Stain 200X)



صورة رقم (4 - 3) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها احتقان وتوسع في الوريد المركزي ( ) وعدم انتظام شديد للحبال الكبدية ( ) وتوسع في الجيبانيات الكبدية ( ) وتنخرالخلايا الكبدية ( ) (H & E Stai (200X)



صورة رقم (4- 4) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها احتقان وتوسع كبير في الوريد البابي (⟸) وارتشاح خلوي (⟸) وتنخر الخلايا (⟸) (H & E Stain 200X) .



صورة رقم (4-5) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز10ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية (⟸) وعدم انتظام شديد للحبال الكبدية (⟸) مع احتقان وتوسع في الجيبانيات الكبدية (⟸) وتنخر الخلايا الكبدية (⟸) مع تنكس الخلايا الكبدية (⟸) خلايا كوبفر (⟸) (H & E Stain 400 X) .

2.1.1.4. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيزين(650,350) ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1):

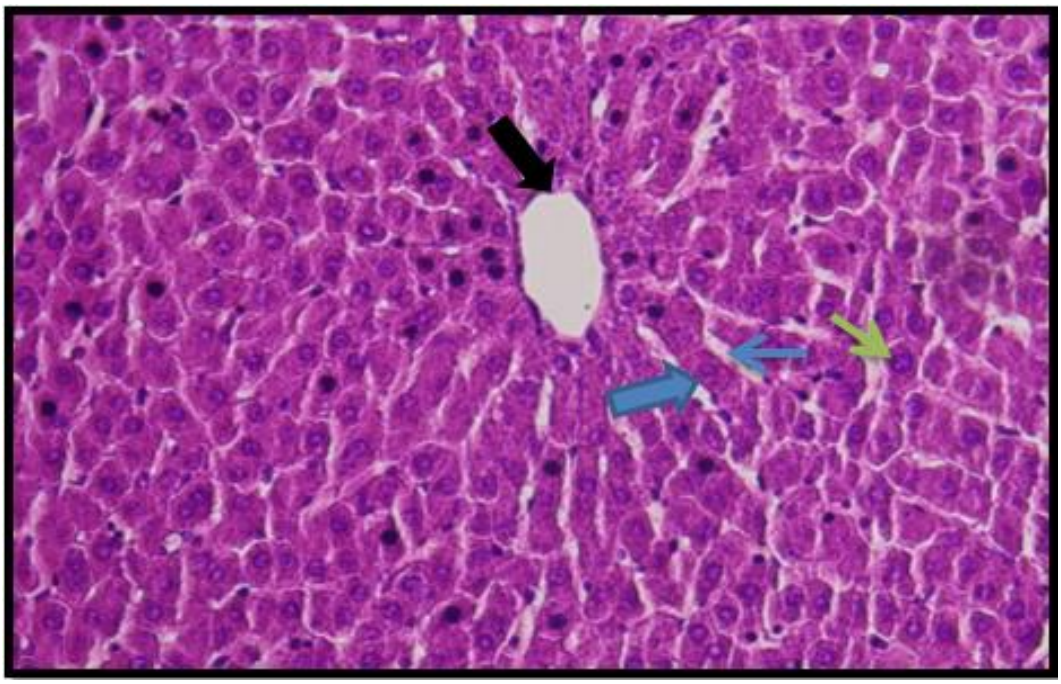
الفحص النسجي للكبد في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 350 ملغم/كغم و650 ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة (30) يوم صورة رقم (4 - 6) و(4 -7) لم يظهر اي تغير في التركيب النسجي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة صورة رقم (4-1) إذ تظهرالجيبانيات والوريد المركزي بشكل طبيعي مع انتظام في الحبال الكبدية Regularity of the hepatic cords التي تتكون من خلايا كبدية وانويتها .

كما أوضحت نتائج دراستنا الحالية للقياسات النسجية للمجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا وبتركيز (350 ، 650) ملغم/ كغم من وزن الجسم (G4،G3) جدول رقم (4-1) وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار الخلايا الكبدية (17.58 ± 0.08) ، (18.40 ± 0.08) مايكرون ، ومعدل اقطارالوريد المركزي (73.97 ± 0.19) (74.44 ± 0.09) مايكرون وعدم وجود فرووق معنوية ($P \geq 0.05$) في معدل اقطار الجيبانيات (35.03 ±0.11) ، (35.23 ± 0.11) مايكرون بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) وعلى التوالي

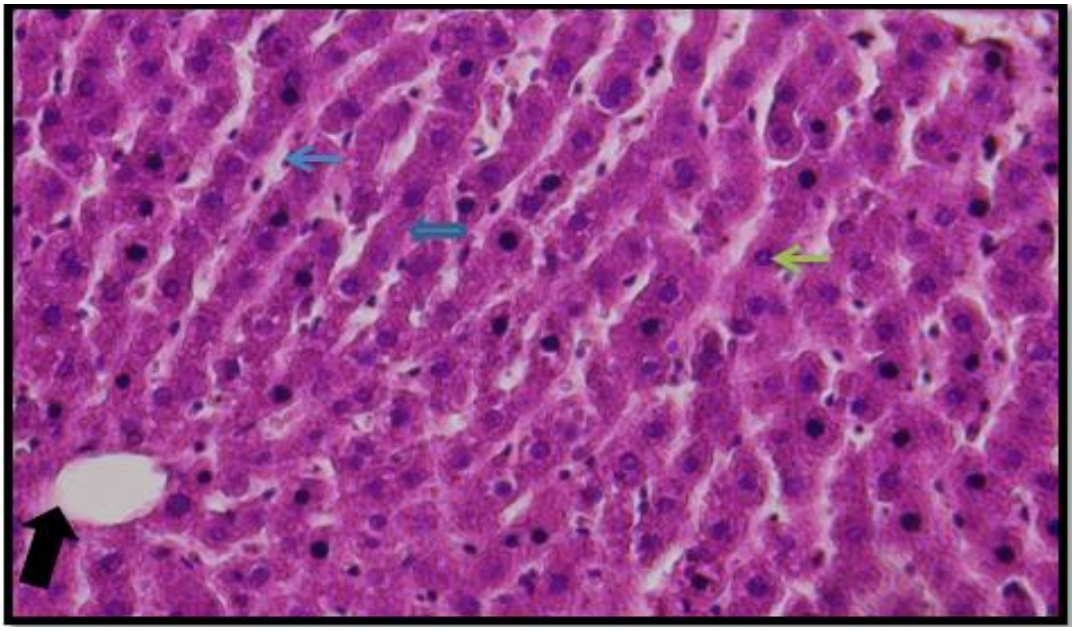
كما كانت نتيجة دراستنا متطابقة مع دراسة Al-Malki وEl Rabey وجماعته (2015) عند اعطاء الجرذان المستخلص المائي لبذور نبات المورينجا وبتركيزين 50 و100 ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 8 أسابيع ولم تظهر أي تأثيرات جانبية للمستخلص على التركيب النسجي للكبد نظرا لما تحتويه من مواد لا تشكل اي تأثير سمي للأنسجة ولا تحفز على حدوث الاجهاد التأكسدي او توليد جذور حرة (Ahmed *et al*. 2018).

وايضاً اتفقت مع دراسة Ghafar وجماعته (2017) والتي جرعت فيها الجرذان مستخلص بذورنبات المورينجا وبتركيز 200 ملغم/كغم ولمدة 4 أسابيع ،إذ أن الإعطاء اليومي للمستخلص آمن وله تأثيرات مضادة للأكسدة ومضادة للتنكس ،قد يعود ذلك الى مكونات بذور المورينجا المختلفة مثل الفينولات ، الفلافونويدات ،والفيتامينات (A، B6, C, D) التوكوفيرولات والتي لها خصائص مضادة للأكسدة (Purwal *et al*., 2010)،كما أن المستخلص الإيثانولي من Moringa Oleifera بجرعات (400،600،800) ملغم /كغم من

وزن الجسم لم يظهر أي آفة أو مرض واضح على الكبد مما يعني أن إعطاء المورينجا اوليفيرا غير سام للحيوانات عند الجرعات العالية (Ekundina *et al*.,2015).وهذا يدل أن المستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 350ملغم/كغم و650 ملغم/كغم من وزن الجسم أمن وليس له أي تأثيرات جانبية على نسيج الكبد وقد يكون بسبب قدرة هذا المستخلص على زيادة العمليات الايضية الوظيفة للكبد وبالتالي تحسن البنية الوظيفية والخلوية لنسيج الكبد،وأن خاصية مضادات الأكسدة في المورينجا راجعة إلى وجود المركبات الفينولية حيث تحتوي بذورالمورينجا على مركبات حيوية نشطة بما في ذلك glucosinolates, isothiocyanates, thiocarbamates, flavonoids وتعمل هذه المركبات على إخماد ROS تجديد مضادات الأكسدة المرتبطة بالغشاء (Farid & Hegazy,2020) .



صورة رقم (4- 6) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها وجود الوريد المركزي الطبيعي (⬅) انتظام الحبال الكبدية (⬅) وخلايا الكبد وانويتها (⬅)مع وجود الجيبانبات(⬅) (H& E Stain200 X)



صورة رقم (4 -7) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها وجود الوريد المركزي الطبيعي (⬅) وانتظام الحبال الكبدية (⬅) وخلايا الكبد وانويتها (⬅) مع وجود الجيبانبات (⬅) (H&E Stain200X)

3.1.1.4. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيزين(650,350) ملغم/كغم ضد الليفوفلوكساسين 10 ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكبد مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2):

في دراستنا الحالية أظهر فحص المقاطع النسجية ان التركيب النسجي للكبد في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا بتركيز350 ملغم/كغم من وزن الجسم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم (G5) وجودالجيبانيات مع توسع واحتقان في الوريد المركزي وانتظام جزء من الحبال والخلايا الكبدية وهناك تنكس في بعض الخلايا الكبدية صورة(4-8) ، كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية للقياسات النسجية في المجموعة الوقائية (G5) حسب جدول رقم (4-1) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) لمعدل اقطار كل من الخلايا الكبدية (0.10 ± 21.48) مايكرون والجيبانيات (0.12 ± 40.36) مايكرون والوريد المركزي (0.19 ± 76.92) مايكرون مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (0.10 ± 29.19) ، (0.12 ± 74.98) ، (0.11 ± 124.92) وعلى التوالي .

كما اظهر الفحص النسجي لكبد الجرذان في المجموعة الوقائية المجرعة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا بتركيز 650 ملغم/كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم (G6) صورة رقم (4-9) ،يلاحظ فيها ان النسيج أقرب الى الطبيعي مع الوريد المركزي الطبيعي Central vein وانتظام الحبال الكبدية وخلايا الكبد وانويتها مع توسع بسيط للجيبانيات حيث يظهر النسيج اقرب لمجموعة السيطرة السالبة (G1).

أظهرت نتائج دراستنا الحالية للقياسات النسجية في المجموعة الوقائية (G6) جدول رقم (4-1) عن وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار كل من الخلايا الكبدية (0.10 ± 19.51) مايكرون والجيبانيات (0.23 ± 36.04) مايكرون والوريد المركزي (0.12 ± 74.07) مايكرون مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (0.10 ± 29.1)، (0.12 ± 74.98) ، (0.11 ± 124.92) وعلى التوالي .

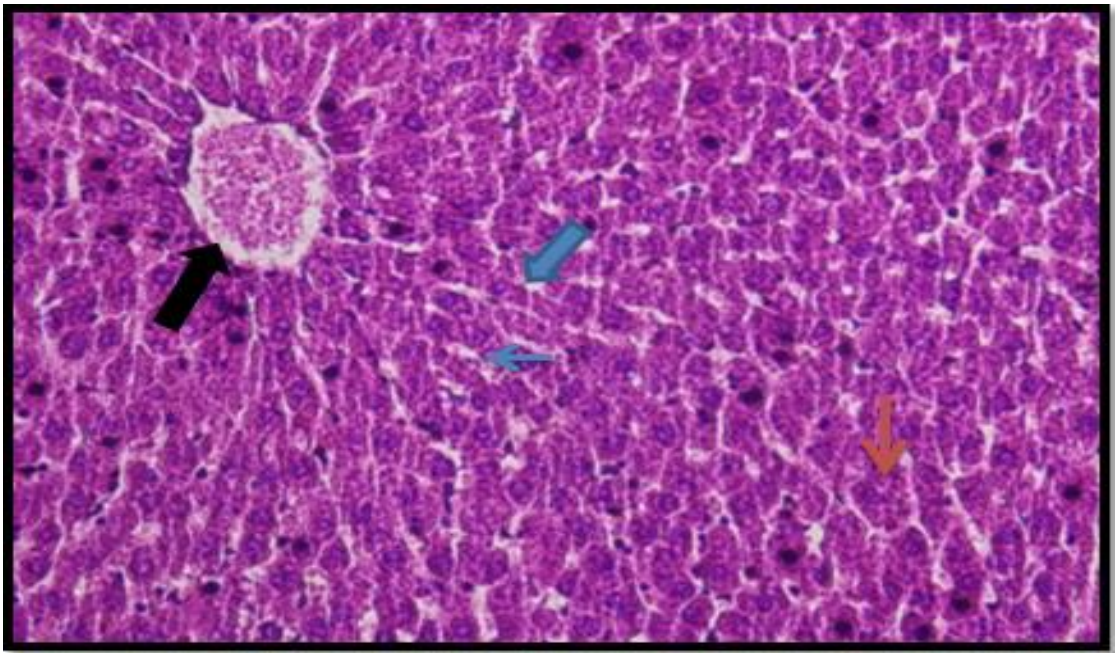
ويرجع السبب في هذه النتائج إلى دورمستخلص بذور المورينجا كونه يحتوي على العديد من المركبات الفعاله مثل الفينولات والفلافونيدات التي تعد مضادات أكسدة تعمل على كبح الضررالتأكسدي بواسطة اقتناص الجذور الحرة ومنع بيروكسد الدهون (Abd Rani *et al*.,2018) ، فضلاً عن أحتواء البذور على الزيوت الأساسية والمعادن كالكالسيوم Ca ،والفسفور P ،والمغنيسيوم Mg والزنك Zn ،وجود الاحماض الامينية

المتنوعة فيها لها الدور في بناء الخلايا وتحسين فعاليتها وحيويتها ومدها بالوقاية ضد الضرر التاكسدي (Liang *et al*.,2020) ، اذ ان هذه المكونات لها دور في حماية أغشية الخلايا عن طريق تحفيز نشاط الـ Glutathione-S-Transferase (G-S-T) الذي يعد من مضادات الأكسدة التي لها القدرة على إزالة التأثير السمي لليفوفلوكساسين بواسطة قدرته على الارتباط معه عن طريق مجاميع الكبريت (-SH) الموجودة في الكلوتاثيون ومن ثم طرحه خارج جسم مع البول كما تمتلك قدرة على استعادة انزيمات الكبد لنشاطها الطبيعي،إذ بينت الفحوصات النسجية الكبدية الدورالوقائي لمستخلص المورينجا اوليفيراعن طريق اكتساح الجذورالفعالة وزيادة نشاط مضادات الأكسدة وتثبيطها لبيروكسيد الدهون،حيث أن بذور المورينجا لها دور أيجابي نحو تقليل بيروكسيد الدهون وبالتالي الحصول على أثارأيجابية ضد الأضطرابات الأيضية (Vargas *et al*.,2019 ; Fatoumata *et al*.,2020)،اذ تعد أنواع الأوكسجين الفعالة من الأسباب الرئيسية للسمية الكبدية للعقار(Sharifudin *et al*.,2013)

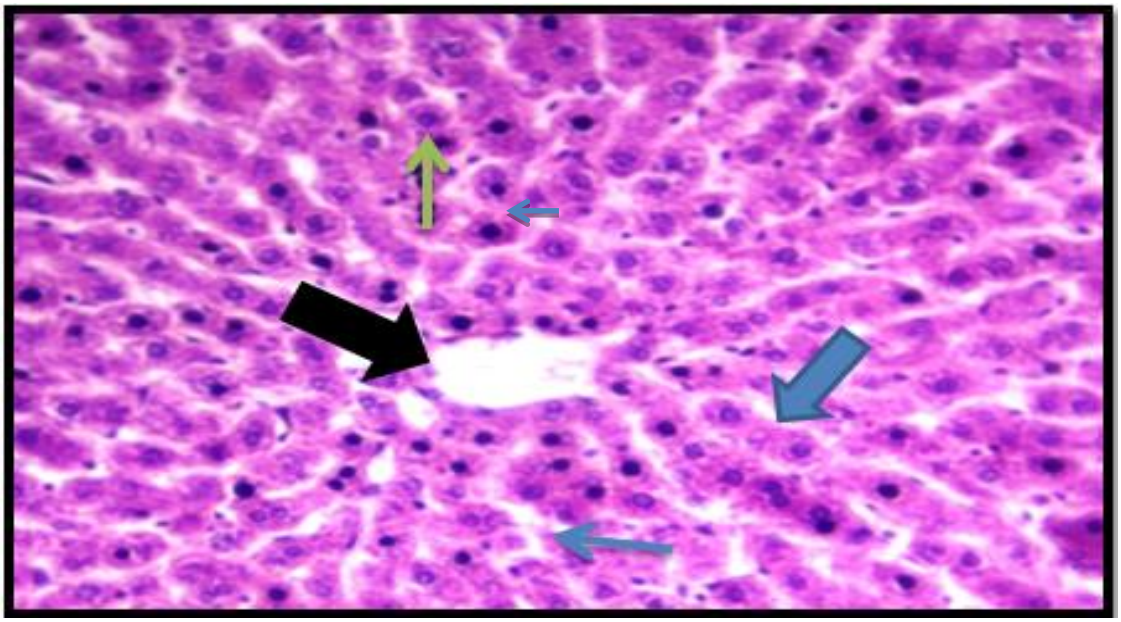
وكانت نتيجة دراستنا مطابقة مع دراسة Akinrinde وجماعته(2020) التي جرعت فيها مستخلص بذور المورينجا وبتركيز20 ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 8 أسابيع ضد الالتهاب الكبدي في الجرذان التي تتغذى على نظام غذائي عالي الدهون ، وفي دراسة أجريت على الجرذان حيث أدى تناول مستخلص بذور المورينجا عن طريق الفم إلى تخفيف السمية الكبدية والضررالكبدي الناجم عن CCl4 (Liang *et al*.,2020).

واتفقت نتائج دراستنا أيضا مع دراسة Emara وجماعته (2021) التي جرعت فيها الجرذان بمستخلص نبات المورينجا بتركيز 400 ملغم/ كغم ولمدة 8 أسابيع والمستحث فيها الاجهاد التأكسدي بواسطة الثيوسيتاميد والذي اظهر فيها المستخلص تحسناً تدريجياً في التغيرات النسجية وانخفاض الضرر الكبدي ويرجع ذلك الى امتلاك النبات فعالية وقائية للكبد .

او قد يعود السبب في ذلك إلى أن بذور نبات المورينجا خففت وبشكل كبير من بيروكسيد الدهون من خلال عودة مضادات الأكسدة الى مستواها الطبيعي وبالتالي اصبح نسيج الكبد اقرب للتركيب الطبيعي ،اذ ان لنبات المورينجا فعالية وقائية للكبد ضد السمية التي سببها الليفوفلوكساسين من خلال التخفيف من تنخر الخلايا الكبدية بمنع تكوين ROS، وتثبيط الإجهاد التأكسدي وتقليل موت الخلايا ، كما ظهر واضحا فعالية الكبح العالية بسبب مضادات الاكسدة القوية التي تمتلكها بذور المورينجا (Elbakry *et al*.,2019) .



صورة رقم (4- 8) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز350 ملغم / كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز10 ملغم /كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها توسع واحتقان الوريد المركزي (⬅) وانتظام جزء من الحبال الكبدية (⬅) وتنكس بسيط لبعض الخلايا (⬅) مع وجود الجيبانيات (⬅) (H& E Stain 200X)



صورة رقم (4 - 9) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم /كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم /كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ان النسيج اقرب للطبيعي مع الوريد المركزي الطبيعي (⬅)وانتظام الحبال الكبدية (⬅) خلايا الكبد وانويتها (⬅) مع توسع بسيط في االجيبانيات (⬅) (H& E Stain 200X)

جدول رقم (4-1) تأثيرالمستخلص المائي لبذور المورينجا اوليفيراعلى بعض القياسات النسجية لنسيج الكبد لذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين .

المعايير المدروسة Mean ±S.E / المعاملات		اقطار الخلايا الكبدية (مايكرون)	اقطار الجيبانيات (مايكرون)	قطر الوريد المركزي (مايكرون)
G1	السيطرة (السالبة) ماء مقطر	17.49 ± 0.09 E	35.06 ±0.08 D	73.44 ± 0.09 E
G2	السيطرة (الموجبة) عقار الليفوفلوكساسين 10 ملغم/كغم	29.19 ± 0.10 A	74.98 ± 0.12 A	124.92 ± 0.11 A
G3	المستخلص المائي لبذور المورينجا 350 ملغم/كغم	17.58 ± 0.08 E	35.03 ±0.11 D	73.97 ± 0.19 D
G4	المستخلص المائي لبذورالمورينجا 650 ملغم/كغم	18.40 ± 0.08 D	35.23 ± 0.11 D	74.44 ± 0.09 C
G5	المستخلص المائي لبذورالمورينجا 350ملغم/كغم +الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	21.48 ± 0.10 B	40.36 ± 0.12 B	76.92 ± 0.19 B
G6	المستخلص المائي لبذورالمورينجا 650 ملغم/كغم + الليفوفلوكساسين 10 ملغم/كغم	19.51 ± 0.10 C	36.04 ± 0.23 C	74.07 ± 0.12 CD
L.S.D		0.2678	0.4068	0.4032

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا (P≤0.05)

2.1.4. الفحص والقياسات النسجية للكلية

1.2.1.4.تأثير المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1):

أوضحت النتائج النسجية في الدراسة الحالية لمقطع لنسيج الكلية لمجموعة السيطرة السالبة (G1) صورة رقم (4-10) الشكل الطبيعي للكبيبة Glomerulus ومحفظة بومان Bowman capsule مع وجود فسحة بومان Bowman space والنبيبات البولية الدانية (القريبة) Proximal renal tubules والنبيبات البولية القاصية (البعيدة) Distal renal tubules.

اما نتائج الفحص النسجي للكلية في الصور (4-11)،(4-12) لمجموعة السيطرة الموجبة (G2) المعاملة بالليفوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم فكانت هناك تغيرات نسجية كبيرة مقارنةً مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) تمثلت بضمورAtrophy شديد في حجم الكبيبة وزيادة فسحة بومان وتحطم في النبيبات البولية مع وجود احتقان دموي وارتشاح للخلايا الالتهابية Inflammatory infiltration cells وتنكس في النبيبات البولية وانسلاخ في ظهارتها المبطنة وتنخر الخلايا Necrosis مع وجود نزف دموي بين النبيبات الكلوية .

كما بينت نتائج الدراسة الحالية للقياسات النسجية لمجموعة الجرذان المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين (G2) جدول رقم (4-2) الى وجود انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) لمعدل اقطار كل من الكبيبة (0.11 ± 59.92) مايكرون والنبيب الملتوي الداني (0.21 ± 35.38) مايكرون والنبيب الملتوي القاصي (0.08 ± 23.86) مايكرون ، مقارنة بمعدل اقطار كل من الكبيبة (0.28 ± 85.97) ، النبيب الملتوي الداني (0.10± 46.35) ، والنبيب الملتوي القاصي (0.12± 32.80) لمجموعة السيطرة السالبة (G1).

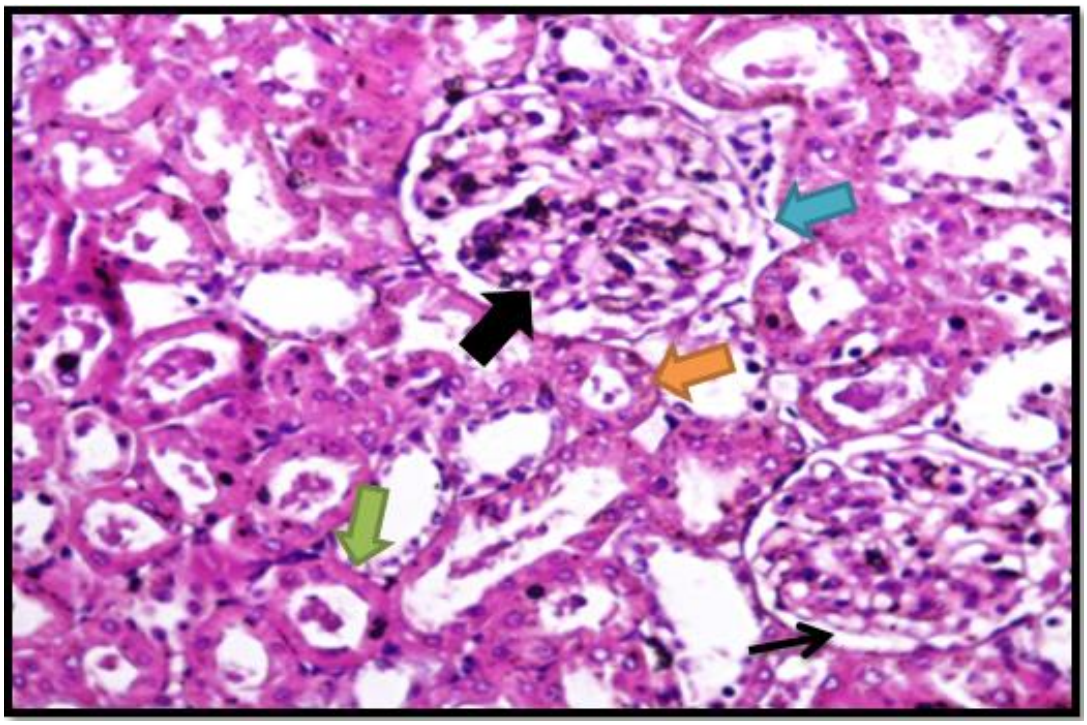
سبب هذه التغيرات التي حصلت ناتجة عن تأثيرعقارليفوفلوكساسين، زيادة وأكسدة البروتينات ، وزيادة مستويات بيروكسيد الهيدروجين وبالتالي تحطم الاغشية الخلوية للنبيبات البولية والكبيبات (Asci *et al*.,2017).

ويعزى أيضا الى التاثير الضار لعقار الليفوفلوكساسين على التركيب النسيجي للكلى مسبباً انكماش في بعض الكبيبات الكلوية وتنخرها وتحطم في بعضها الاخر (Eloy *et al*.,2020)

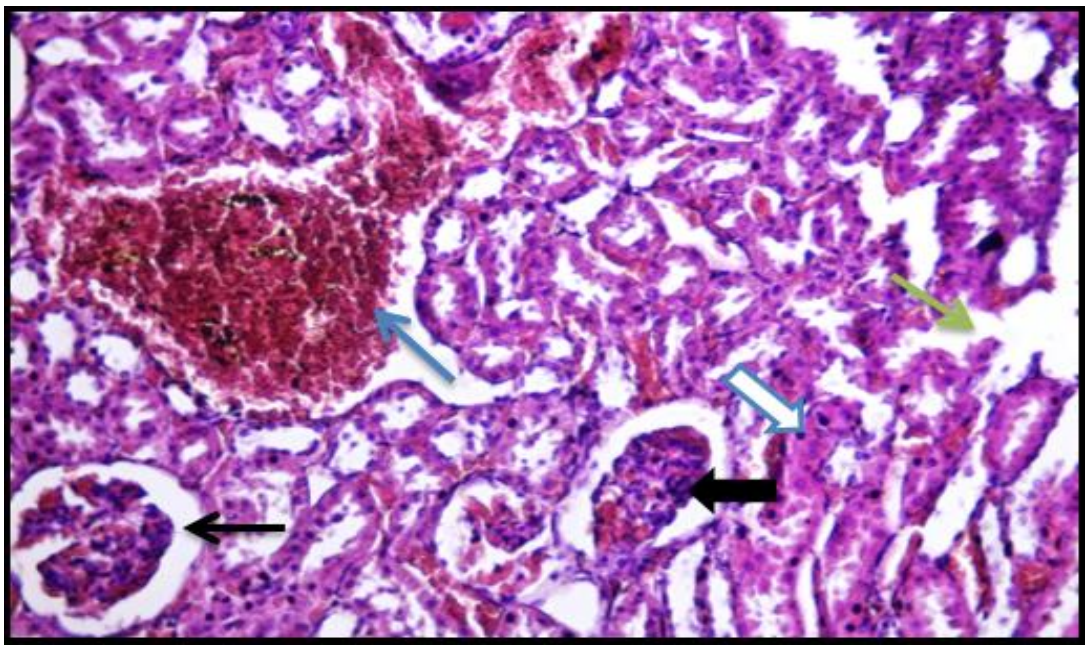
وكانت نتيجة دراستنا مطابقة مع دراسة Noori وMahboob (2010) ،إذ أشارو الى زيادة ملحوظة في مستويات اليوريا والكرياتينين وهذه الزيادة في المؤشرات الحيوية الكلوية يمكن أن تعزى إلى انخفاض في معدل الترشيح في الكبيبات أو إلى زيادة الأضرار الكلوية التي يسببها ROS و انخفاض وظيفة الإخراج الكلوي .إضافة إلى انخفاض معنوي في نشاط مضادات الاكسدة كما ادى العقار إلى تغييرات نسجية في الكلية ونخر النبيبات الكلوية Necrosis of renal tubules مع ضمور الكبيبة ، تحطم بعض النبيبات البولية والخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات مع ارتشاح بعض الخلايا الالتهابية ، وكذلك اتفقت مع دراسة (Ismail,2006) والتي جرعت فيها الجرذان فموياً الليفوفلوكساسين وبتركيز(100،200) ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 10يوم وكانت هناك تغيرات سلبية كبيره بالمؤشرات الحيوية النسجية والوظيفية للكلية تمثلت بضمور حزمة الاوعية الدموية الشعرية في الكبيبة ، تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية واحتقان الأوعية الدموية .

واتفقت نتيجة دراستنا مع دراسة Oda وجماعته (2014) الذي أفادو بأن الأرانب المعالجة بالليفوفلوكساسين أظهرت التهاب الكلية الخلالي المنتشر، ونخر في النبيبات االكلوية علاوة على ذلك ، أظهر Ara وجماعته (2020) أن إعطاء الليفوفلوكساسين في الفئران تسبب في تلف كلوي ، والتهاب كبيبات الكلى، وانحطاط الظهارة وتنكس الأنابيب مع تمدد النبيبات وتنخر خلايا البطانة الكلوية وارتشاح الخلايا الالتهابية.

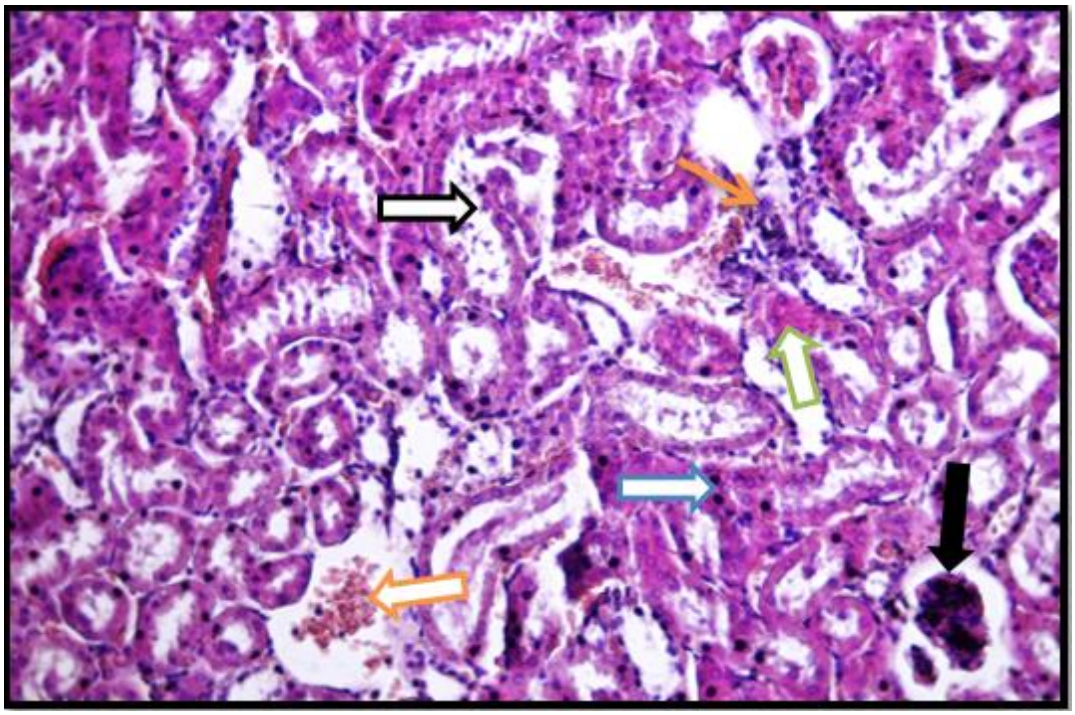
واتفقت نتائج الدراسة أيضا مع دراسة Fiqardinaوجماعته (2022)التي أجريت على الجرذان المجرعة بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز 93 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة 28 يوم إذ أظهرت الانسجة الكلوية للجرذان التنخروالتليف مع علامات التنكس في بعض الخلايا واحتقان دموي واضرار كلوية أخرى .



صورة رقم (4 -10) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الكبيبة الطبيعية (⬅) ومحفظة بومان (⬅) وفسحة بومان (⬅) مع النبيب الملتوي القاصي (⬅) والنبيب الملتوي الداني (⬅) (H & E Stain 200X)



صورة رقم (4-11) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ضمور شديد في الكبيبة (⬅) وزيادة وفسحة بومان (⬅) وتحطم في النبيبات البولية (⬅) مع وجود نزف دموي بين النبيبات الكلوية(⬅) و تنخر في بطانة النبيبات الكلوية (⬅) (H & E Stain 200X)



صورة رقم (4 -12) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بالليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم يظهر فيها ضمور شديد في الكبيبة (⬅) وارتشاح الخلايا الالتهابية (⬅) مع وجود احتقان دموي(⇦) وانسلاخ ظهارتها المبطنة (⟸) مع تنكس خلايا النبيبات البولية(⇦) و تنخر الخلايا (⇦) (H & E Stain 200 X)

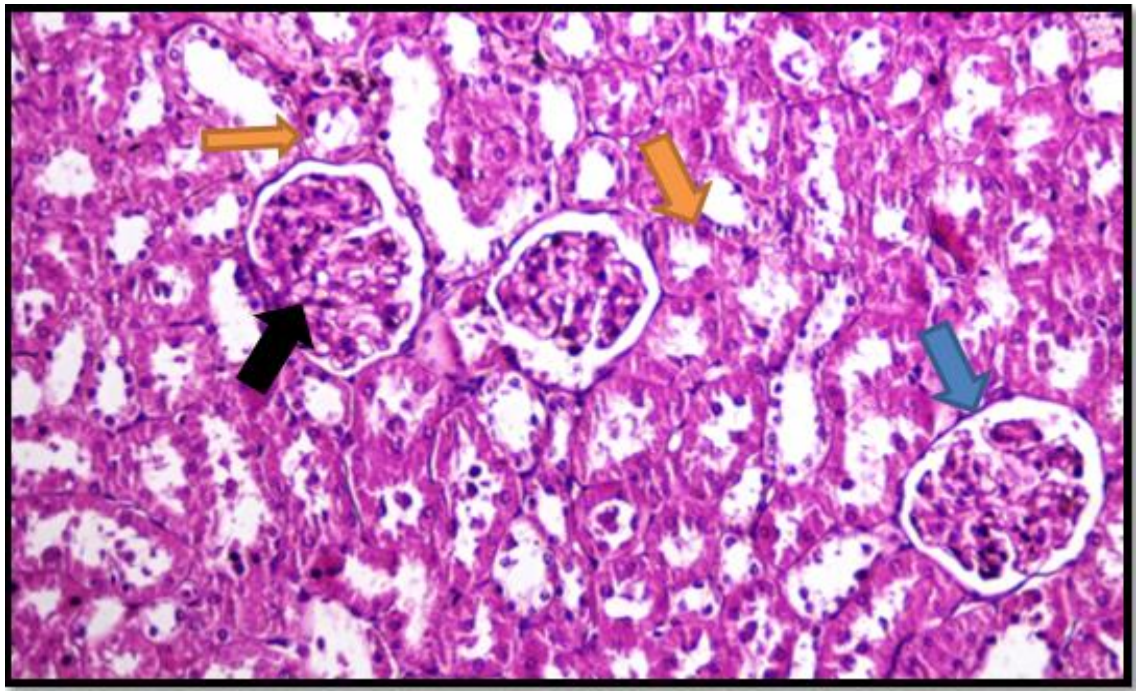
2.2.1.4. تأثيرالمعاملة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا أوليفيرا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1):

أظهرت نتائج الفحص النسجي للكلية في دراستنا الحالية صورة رقم (4-13) و(4-14) في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي لبذور المورينجا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم من وزن الجسم(G4،G3) حجم الكبيبة الطبيعي ومحفظة بومان والنبيبات البولية الدانية والقاصية ولم نلاحظ أي تغيرات نسجية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1).

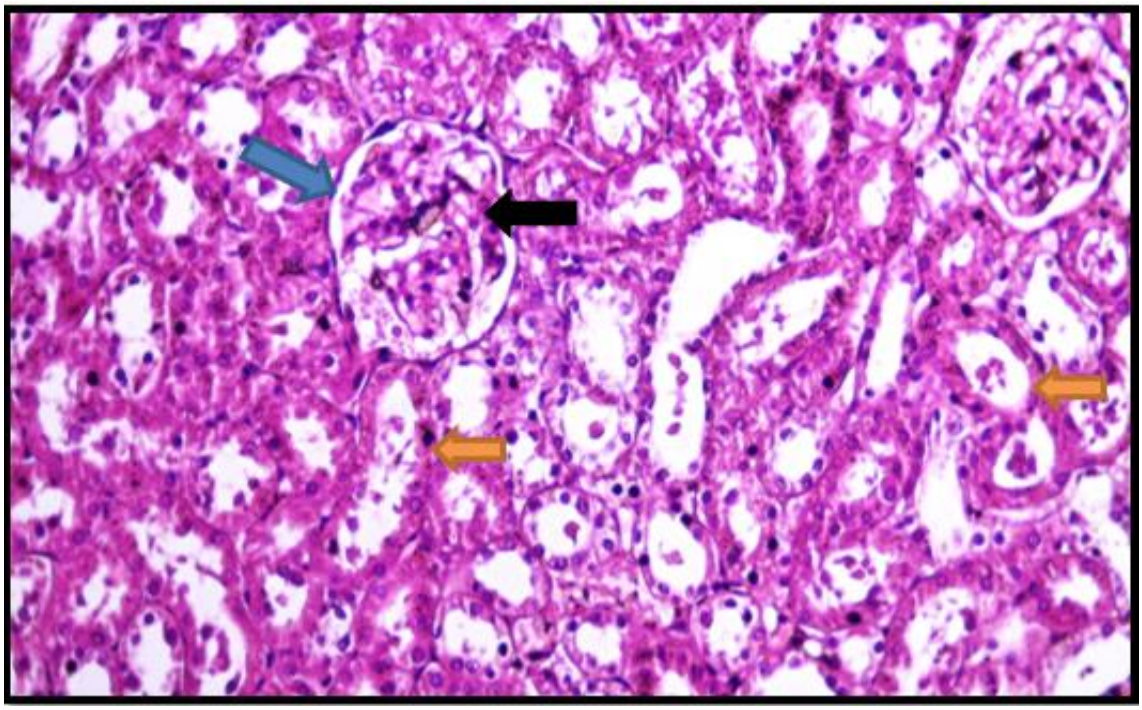
بينت نتائج الدراسة الحالية للقياسات النسجية في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي لبذور المورينجا وبتركيز(650,350) ملغم /كغم من وزن الجسم(G4،G3) جدول رقم(4-2) وجود وعدم وجود فروق معنوية في معدل اقطارالكبيبة (0.24 ±85.92)،(0.21 ± 86.3) مايكرون ومعدل اقطار النبيب الملتوي القريب (0.08± 45.26) ،(0.03 ± 46.26) مايكرون ومعدل اقطار النبيب الملتوي البعيد (0.13± 32.90) ،(0.17 ±33.94) مايكرون وعلى التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1).

وكانت نتيجة دراستنا متطابقة مع دراسة Obeid وجماعته (2021) التي جرعت فيها الجرذان فموياً بالمستخلص للمائي لبذور المورينجا وبتركيز 450 ملغم /كغم من وزن الجسم وتبين عدم تأثر نسيج الكلية والحفاظ على حجم الكبيبة الطبيعي والنبيبات البولية الطبيعية وهذا يعود الى مركباته الفعالة ذات الخاصية المضادة للألتهابات منها الفلافونويدات التي تعمل على تجديد الخلايا وتحطيم الجذور الحرة وتعزز من مضادات الأكسدة مما يساعد في المحافظة على التوازن الطبيعي لنظام الاكسدة ومنع الضرر لهذا يقلل من تكوين الجذور الحرة ويحمي الأغشية الخلوية .

اتفقت نتيجة دراستنا مع دراسة Akinrinde وجماعته (2020)التي أجريت على ذكور الجرذان البيض المجرعة مستخلص بذور المورينجا بتركيز 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم لمدة 14يوم لمعالجة الفشل الكلوي ، إذ ان بذور نبات المورينجا تحتوي على مركبات فعالة قيمة مثل الفلافونويد ومتعدد الفينولات والكاوتينات وفيتامين (C,E) والتي تكون مسؤولة عن قدرتها القوية المضادة للأكسدة مع خفض مستوى حمض اليوريك ، اليوريا والكرياتينين في الدم مما يدل على انهُ خفف خطر الفشل الكلوي الحاد وبالتالي قلل الضرر النسجي في الكلية (Compaore *et al* 2011; Fakurazi *et al* 2012).



صورة رقم (4 - 13) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها حجم الكبيبة طبيعية (⬅) مع محفظة بومان(⬅) مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية (⬅) (H & E Stain 200X)



صورة رقم (4 -14) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز 650 ملغم /كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها التركيب الطبيعي للكبيبة (⬅) مع محفظة بومان (⬅) مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية (⬅) (H& E Stain 200X)

3.2.1.4. تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا وبتركيزين (650,350) ملغم/كغم ضد الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم من وزن الجسم على التركيب والقياسات النسجية للكلية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2):

اظهر الفحص النسجي للدراسة الحالية للكلية صورة رقم (4-15) في مجموعة الجرذان المجرعة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا بتركيز 350 ملغم/كغم مع عقار ليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم من وزن الجسم وجود تغيرات نسجية بسيطة ممثلة بزيادة في فسحة بومان وانكماش في الكبيبة مع ملاحظة البنية الطبيعية لاغلب النبيبات البولية الدانية والقاصية مع تنكس Degeneration بسيط في بعض الخلايا الظهارية للنبيبات مقارنة مجموعة السيطرة الموجبة (G2) والسالبة (G1).

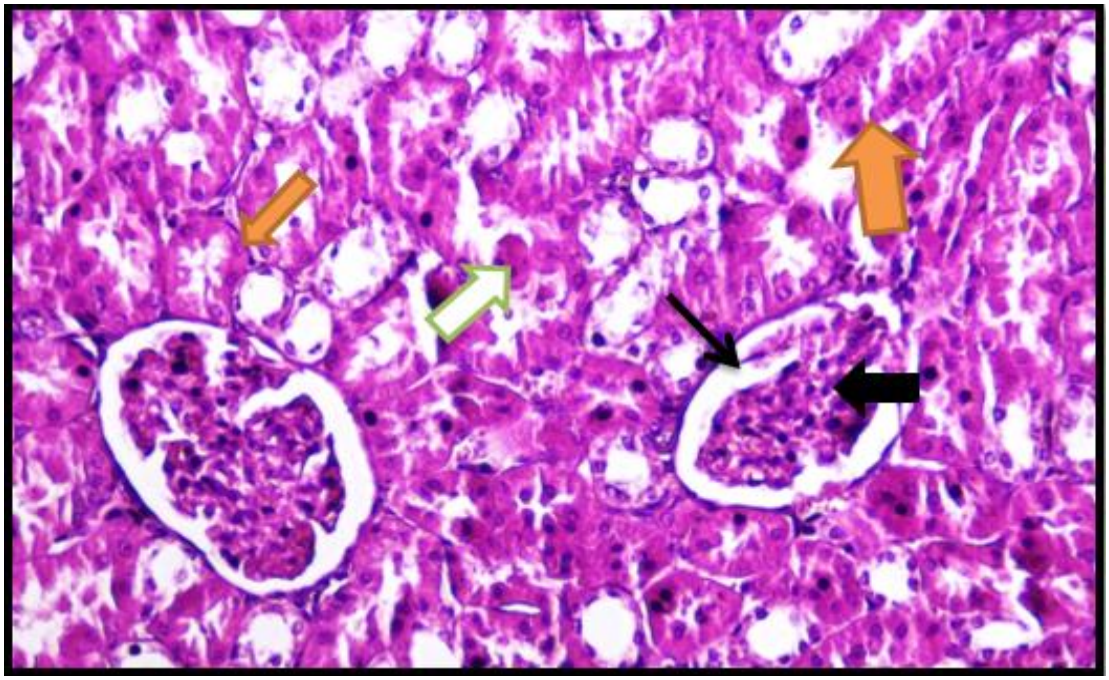
كما تظهرالصورة رقم (4-16) مقطع مستعرض في نسيج الكلية في المجموعة المجرعة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا بتركيز 650 ملغم/كغم مع عقار ليفوفلوكساسين تركيز10ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها الكبيبة والنسيج اقرب للطبيعي ووجود محفظة وفسحة بومان مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية الدانية والقاصية مع تنكس بسيط في بعض خلاياها ووجود محفظة بومان بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) والسالبة (G1).

اوضحت نتائج دراستنا الحالية للقياسات النسجية في ذكور الجرذان في المجاميع الوقائية (G6،G5) بتركيز(650،350) المعاملة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا مع عقار الليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم جدول رقم (4-2) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار كل من الكبيبة (0.45 ± 63.54)، (0.18 ± 85.72) مايكرون والنبيب الملتوي الداني (0.14 ± 38.34)،(0.07 ± 46.22) مايكرون والنبيب الملتوي القاصي (0.36 ± 28.38)،(0.12 ± 34.22) مايكرون وعلى التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2).

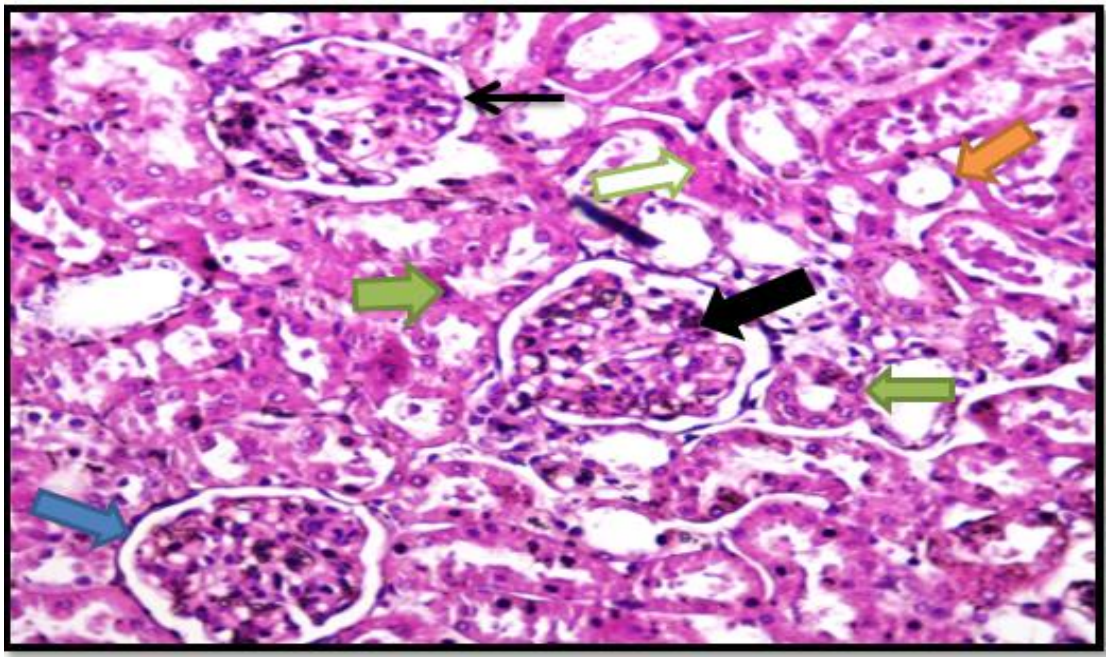
وكانت نتيجة دراستنا الحالية مطابقة مع دراسة Abaekwume وKagbo (2021) التي جرعت فيها ذكورالجرذان فموياً بالمستخلص المائي للمورينجا أوليفيرا وبتركيز(500) ملغم/كغم من وزن الجسم قبل ان تستحث بعقار Acetaminophen الذي يسبب السمية الكبدية والكلوية ، وبين ان للمستخلص المائي لبذور المورينجا دور فعال في منع التنخرفي النبيبات الكلوية وحماية نسيج الكلية ، كما أشارت العديد من الدراسات إلى أن المورينجا أوليفيرا تحتوي على مركبات البوليفينول والفلافونويد ولها نشاط مضاد للأكسدة

(Santos *et al*.,2012 ; Saleh *et al*.,2021) ، وهذا يفسر دور M. oleifera كمضاد للأكسدة ، مما تسبب في تحسن وظائف الكلى والأنسجة والعودة إلى الحالة الطبيعية بعد العلاج.

كما اتفقت دراستنا مع دراسة Nafiu وجماعته (2019) اذ جرعت فيها الجرذان فموياً بالمستخلص الايثانولي لبذورالمورينجا وبتراكيز (100،200،400) ملغم /كغم من وزن الجسم قبل أن تستحث بال gentamicin تركيز 100ملغم /كغم من وزن الجسم ، إذ أن للمستخلص دور كبير في تقليل او منع التنخر الحاصل للنبيبات الكلوية. إذ أن الأحماض الدهنية الأحادية والمتعددة غير المشبعة الموجودة فيه كانت مسؤولة عن قدرتها على حماية الكلى وخفض مستويات اليوريا والكرياتنين ، واتفقت أيضاً مع دراسة Saleh وجماعته (2021) على ذكور الجرذان بأستخدام 200و300 ملغم /كغم من المستخلص لتقييم الدور الوقائي له في حماية نسيج الكلية من التلف الناجم عن البسفينول أ والمتمثل أيضا بانخفاض في مستويات اليوريا والكرياتنين مما أدى الى تحسن في وظائف الكلى والانسجة والعودة الى الحالة الطبيعية وذلك بسبب احتواء المستخلص المائي للمورينجا على مادة البوليفينول ولها نشاط مضاد للأكسدة، ومن جانب أخر كشفت دراسة لبيان الأنخفاض في اختبارات وظائف الكلى بعد مكملات فيتامين E مع عقار ليفوفلوكساسين كان بسبب تأثيرمضادات الأكسدة ، نشاط الكبح للجذورالحرة ، والحماية من التأثير الضار للعقار في الكلى، إذ أن مستخلص المورينجا اوليفيرا يؤدي الى تقليل التأثيرات السمية الكلوية الضارة لليفوفلوكساسين ويعمل كمادة طبيعية لتخفيف التغيرات في وظائف الكلية والأضرارالتأكسدية التي يسببها العقار في أنسجة الكلية ، كما يعمل على تقليل الإجهاد التأكسدي الذي يحدث في خلايا أنسجة الكلى ونشاط الكسح للجذورالحرة التي يمتلكها هذا المستخلص ،والتي قد يكون بسبب وجود البوليفينول في مستخلص بذورالمورينجا (Sancedo-pompa *et al*.,2018). كما ان دور بذور نبات المورينجا جاء نتيجة قدرته على خفض مستويات اليوريا والكرياتنين ومن ثم زيادة معدل الترشيح الكبيبي(Akter *et al*.,2021).ولقدرة بذور المورينجا على اقتناص الجذورالحرة لوجود مضادات الاكسدة ضمن مكوناته مثل الصابونين ، التانين ،الدهون ،المعادن والفينولات التي تقلل من بيروكسيد الدهون وبالتالي حماية الاغشية الخلوية من الضررالتأكسدي، إذ تحتوي المورينجا على العديد من المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجيًا بما في ذلك مركبات الفلافونويدات والأيزوثيوسيانات (Kou *et al.,* 2018). وان وجود الفلافونيدات تعمل على تحطم الجذور الحرة المتولدة وتجديد الخلايا وتسرع من نظام اصلاح التلف الخلوي (Dzuvor *et al.,*2022).



صورة رقم (4 - 15) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا 350 ملغم/ كغم مع ليفوفلوكساسين بتركيز10 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها انكماش في الكبيبة (⬅) و زيادة فسحة بومان (⟵) وتنكس بسيط لبعض الخلايا (⇦) مع البنية الطبيعية لبعض النبيبات (⇦) (H& E Stain 200X)



صورة رقم(4 -16) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي لبذور نبات المورينجا بتركيز650 ملغم/كغم مع الليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم من وزن الجسم لا يوجد ضرر واضح يلاحظ الكبيبة والنسيج اقرب للطبيعي(⬅) ووجود محفظة بومان (⇦) وفسحة بومان(⟵) مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية القاصي (⇦) والداني (⇦) مع تنكس بسيط لبعض الخلايا (⇦) (H & E Stain 200X)

جدول رقم (4 -2) تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا على بعض القياسات النسجية لنسيج الكلية لذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين .

المعايير المدروسة Mean±S.E / المعاملات		قطر الكبيبة (مايكرون)	قطر النبيب الملتوي الداني (مايكرون)	قطر النبيب الملتوي القاصي (مايكرون)
G1	السيطرة (السالبة) ماء مقطر	85.97 ± 0.28 A	46.35 ±0.10 A	32.80 ±0.12 B
G2	السيطرة (الموجبة) عقارالليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	59.92 ± 0.11 C	35.38 ±0.21 D	23.86±0.08 D
G3	المستخلص المائي لبذور المورينجا 350 ملغم/كغم	85.92 ± 0.24 A	45.26 ±0.08 B	32.90 ±0.13 B
G4	المستخلص المائي لبذورالمورينجا تركيز 650 ملغم/كغم	86.38 ± 0.21 A	46.26 ± 0.03 A	33.94 ± 0.17 A
G5	المستخلص المائي لبذور المورينجا 350ملغم/كغم + العقار 10ملغم/كغم	63.54 ± 0.45 B	38.34 ± 0.14 C	28.38 ± 0.36 C
G6	المستخلص المائي لبذور المورينجا 650 ملغم/كغم + العقار 10ملغم/كغم	85.72 ± 0.18 A	46.22 ± 0.07 A	34.22±0.12 A
L.S.D		0.7591	0.3493	0.5406

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا (P≤0.05)

2.4. الدراسة الوظيفية

اشتملت الدراسة الحالية على قياس بعض المعاييرالوظيفية المتمثلة بوظائف الكبد والكلية ومؤشرات الاجهاد التأكسدي في ذكورالجرذان المعاملة ، حيث شملت أنزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) ومستوى البروتين الكلي ، الكلوبيولين ،الالبومين والمعاييرالمتعلقة ببعض وظائف الكلية وتشمل يوريا الدم (urea) وكرياتنين الـــدم (creatinine) ، وتاثير هرمون الارثروبويتين (EPO) في حين شملت معاييرالاجهاد التأكسدي كل من الكلوتاثيون (GSH) والمالون ثنائي الديهايد (MDA) وكما يلي :

1.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم على مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

بينت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-3) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات إنزيمات الكبد (ALT،AST،ALP) في المجموعة (G2) المجرعة بالمضاد الحيوي ليفوفلوكساسين وبتركيز10 ملغم/كغم ولمدة 30 يوم وكما يلي: ALP (1.92 ± 76.40) ، AST (1.69 ± 74.76) ،ALT (1.04 ± 71.06) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) (0.54 ± 48.48)، (1.01 ± 42.68) ، (0.94± 44.57) على التوالي .

يلعب الكبد دورًا واضحًا في إزالة السموم ، والتمثيل الغذائي للدهون والكاربوهيدرات والبروتينات ، وخزن الكلايكوجين وبعض المعادن والفيتامينات، ومن أجل الكشف عن السمية الكبدية التي تسببها بواسطة الليفوفلوكساسين ، يصبح من الضروري قياس مستويات إنزيمات الكبد (Robinson *et al*., 2016)

تعد أنزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) مؤشرات حيوية مهمة من الناحية السريرية للكشف عن مدى تضرر الكبد في حالة المرض أو التسمم ، إذ أن مستوى فعاليتها يرتبط بشكل اساسي بصحة الجسم ، والتحكم في التمثيل الغذائي للبروتينات والكاربوهيدرات والدهون (Pandit *et al* ,.2012) ، يعد الكبد من أكثر الأعضاء حساسية تجاه المواد المؤكسدة عن طريق استخدامه كموقع لإزالة المواد السامة والسموم من الأدوية وبالتالي زيادة مستواها عن الحد الطبيعي عند الضررالخلوي ومن ثم تنقل الى الدم ،أما الفوسفاتيز القلوي ALP انزيم موجود في جميع أنحاء الجسم، في الكبد والعظام والقناة الصفراوية وخلايا الدم البيضاء والأمعاء الدقيقة والمشيمة ويتم استعمالهُ لتقييم أمراض الكبد والعظام وتختلف مستويات ALP الطبيعية بشكل كبير حسب

العمر والجنس ، أما الإنزيمين (ALT،AST) الناقلين لمجموعة الأمين في مصل الدم فهما من الإنزيمات التي لها علاقة بوظائف الكبد ، فتركيزهما بالدم هي علامة موثوقة لـوظائف الكبد وسلامته ومع إصابة خلايا الكبد ، يتم اطلاق هذه الانزيمات في البلازما ،مما يؤدي الى زيادة نشاطها (Qian *et al* .,2015)، تتواجد هذه الانزيمات في سايتوبلازم الخلية الكبدية ، المايتوكوندريا ، القلب ، العضلات الهيكلية ، الكلية ، كريات الدم الحمراء ، الرئة (Mazahreh *et al*.,2020) .

إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Oda وجماعته (2014) والتي جرعت الجرذان الذكور فموياً بعقار الليفوفلوكساسين وبتركيز 10ملغم/كغم ولمدة 30 يوم ، وتتفق ايضاً مع دراسة Naik وPanda (2007) في دراستهم لتأثيرالتجريع الفموي لذكورالجرذان لعقار ليفوفلوكساسين وبتراكيز (5 و10ملغم/كغم) ولمدة 7 يوم ، إذ أشارو جميعهم الى حدوث الى حدوث خلل في وظائف الكبد وبالتالي أرتفاعاً معنوياً في أنزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) في مصل الدم (Kaneko *et al*., 2008).

كما أوضح (Matsuzaki *et al*.,1999) أن عقار ليفوفلوكساسين له قابلية جيدة على اختراق أنسجة الجسم وسوائله وبهذا فأن تراكيزه تظهر بشكل كبير في الأنسجة والسوائل الجسمية وكذلك له القدرة على الأنتشار في أنسجة الجسم بشكل متكامل وسريع.

وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع توصل اليه Farid وHegazy (2019) إذ ذكرو أن تجريع الجرذان البيضاء عقار الليفوفلوكساسين 40 ملغم / كغم من وزن الجسم يوميًا لمدة أسبوعين والتي ظهرت عليها أعراض اختلال وظائف الكبد وبالتالي زيادة أنشطة AST ، ALT في مصل الدم .

نتائج الدراسة الحالية تتفق مع نتائج دراسة Ebenzer وجماعته (2015) والذي ذكر حصول زيادة كبيرة في أنشطة الإنزيمات في مصل الكبد في االجرذان عند تجريعها بعقار الليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم /كغم وهذا الارتفاع في نشاط الأنزيمات نتيجة إطلاقها استجابة لتلف انسجة خلايا الكبد (Ara *et a*l., 2020). كما أشارKim وجماعته (2003) إذ لاحضوا ارتفاع معنوي في AST في الجرذان بعد تناول عقار ليفوفلوكساسين .

ايضاً اتفقت مع دراسة Tohamy(2017) في دراسته لتاثيرتجريع عقار ليفوفلوكساسين وبتركيز(7.5 ملغم /كغم) في االجرذان الذي أشار الى زيادة معنوية لأنزيمات الكبد (AST،

ALP،ALT) في المصل قد يكون بسبب تلف أنسجة الكبد ، مما أدى إلى إطلاق هذه الإنزيمات في الدم وبالتالي زيادة مستوى أنشطة إنزيم المصل (Kaneko *et al*., 2008).

يمكن أن تفسر نتائج الدراسة الحالية أن الأنزيمات تسربت بكميات عالية من أنسجة الكبد إلى سوائل الجسم وخاصةً للمصل وبالتالي هذا التسرب العالي يعكس الضرر الحاصل في أنسجة الجسم وتحديداً الكبد باعتباره العضو الرئيسي المسؤول عن معالجة السموم التي يتعرض لها الجسم ،إذ أن الليفوفلوكساسين يزيد من نشاط أنزيمـــــــــات الكبد نتيجة أمراض الكبد (Eyrisofla *et al*., 2015 ; Balta *et al.*, 2019) ، وأن زيادة مستويات AST و ALT مهمة في تشخيص تلف الكبد والقلب الناجم عن سمية الأدوية أو النوبة القلبية .

ويرجع سبب ارتفاع مستويات انزيمات الكبد في المجموعة (G2) المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين الى الاجهاد التأكسدي الناجم عن توليد الجذورالحرة المسببه لبيروكسيد الدهون وهي أحد الأسباب المهمة للتلف والانحلال الحاصل في خلايا الكبد وهذه الإنزيمات الموجودة داخل الخلايا الكبدية يتم إطلاقها في مجرى الدم عندما يتضررغشاء الخلية وبالتالي يرتفع مستواها في بلازما الدم وقد يكون ذلك بسبب زيادة النفاذية الاغشية الخلوية الكبدية أو التنخر الخلوي، ويزداد تحررهذه الانزيمات بحسب شدة امراض الكبد والسمية المحتملة مع زيادة في اضطرابات وأمراض الكبد المختلفة وارتشاح هذه الانزيمات الى الدورة الدموية (Eyrisofla *et.al.,* 2015) ، وأن إطلاقها فوق المستويات الفسيولوجية الطبيعية يشير إلى حالة مرضية واضطرابات مختلفة كاليرقان (ALP) ، التهاب الكبد الفيروسي (ALT) ، واحتشاء عضلة القلب (AST) قد يكون الارتفاع في نشاط هذه الإنزيمات بواسطة LFX نتيجة إطلاقها استجابةً لتلف الأنسجة أثناء التدمير لكريات الدم الحمراء والكريات البيض وخلايا أخرى مثل خلايا الكبد (Singh *et al.,* 2011) ، إذ أن مستويات المصل المرتفعة من ALT وAST قد يكون بسبب التهاب الخلايا الكبدية ، ينتج عن زيادة نفاذية الغشاء الخلوي (Kaneko *et al*. 2008) بالإضافة إلى ذلك ، فإن محتويات (ALT وAST) سيزداد بشكل ملحوظ عندما تتلف الخلايا بسبب الإجهاد التأكسدي. لذلك، فإن محتوياتها عادة ما تستخدم كمؤشرات لتقييم درجة تلف الخلايا .(Fu *et al*.,2020) .

وقد يفسرالارتفاع في فعالية الانزيمات الى اصابة الانسجة الكبدية بنقص التروية بتاثير العقارالمستعمل مما أحدث اختزالا في معدل التزويد الدموي للخلايا فاصيبت بالعديد من التغيرات غير الطبيعية وخاصةً في الخاصية الانتقائية لأغشية تلك الخلايا الامرالذي تسبب بخروج تلك الانزيمات من العصيرالخلوي الى الدم .وربما يعود سببب ذلك الارتفاع الى

أمراضية الأنسجة الكبدية التي سببها العقارمن خلال اضطراب العمليات الايضية وتضخم الخلايا الكبدية ، مما أَجهدَ الشكبة الاندوبلازمية الداخلية لانتاج كميات كبيرة من الانزيمات لتناسب زيادة حجم الخلايا وبالخاصية الانتقائية للأغشية تنطلق هذه الانزيمات من الخلايا الكبدية إلى مجرى الدم.

2.2.4. تأثير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيز (350و650) ملغم/كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

أظهرت دراستنا الحالية جدول (4-3) عدم وجود فروق معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات إنزيمات الكبد (ALT،AST،ALP) للمجموعة الثالثة (G3) مجموعة الجرذان المجرعة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا اوليفيرا تركيز 350 ملغم / كغم ولمدة 30 يوم (46.87± 0.55) ، (41.52±0.50) ،(43.97±0.94) ، وفي مستوى انزيم الـ (ALP ،ALT،AST) للمجموعة (G4)(45.3±0.99)،(40.64 ±0.22) (43.36±0.67)على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) (48.48±0.54)، (42.68±1.01) (44.57±0.94) ، ووجود انخفاض معنوي في المجاميع (G3) (46.87±0.55) (41.52±0.50)، (43.97±0.94) و(G4) (45.3±0.99) ،(40.64±0.22) (43.36±0.67) في مستويات الانزيمات (ALT،AST،ALP) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (76.4 ±1.92) (74.76 ±1.69) ، (71.06 ±1.04) على التوالي.

كما بينت الدراسة الحالية جدول (4-3) انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) بمستوى إنزيمات الكبد (ALT،AST،ALP) في المجموعتين الوقائيتين (G5)،(G6) وكما يلي: ALP (57.70 ± 0.72)،(50.01 ± 2.74) ، وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى انزيم AST (48.32 ± 0.93)،(44.48 ± 1.18) ، اما تركيزانزيم ALT فسجل انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) عند المجاميع (56.81 ± 0.88) ، (54.49 ± 0.76) مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (76.4 ± 1.92) ،(74.76 ±1.69)، (71.0 ± 1.04) على التوالي .

إذ تبين في هذه الدراسة حصول الانخفاض في مستويات انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) للمجاميع (G4،G3) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) والسيطرة الموجبة (G2)، وايضاً في المجاميع (G6،G5) مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2) .

اتفقت هذه الدراسة مع ما جاء به Awodele وجماعته (2012), Sharifud وجماعته (2013) ويرجع ذلك لأحتواء نبات المورينجاعلى مكونات كيمائية فعاله مختلفة كالفلافونويدات flavonoids مثالها (quercetin, kaempferol) triterpenes ، glycoside alkaloid, sterols , tannin, (Bhattacharya *et al*., 2018) ، والتي تتواجد بكميات كبيرة في بذورالمورينجا والتي تعمل هذه المركبات على كبح الجذور الحرة وبالتالي حماية أغشية الخلايا الكبدية وخفض أنزيمات الكبد (Ogbunugafor et al.,2011).

يمكن أن يعزى الانخفاض في مستويات هذه الإنزيمات الى الفعالية المضادة للالتهابات في نبات المورينجا أوليفيرا وبسبب نشاط المكونات الفعالة في النبات والتي تعمل على تثبيط تكاثر وانتشار الخلايا الالتهابية وبالإضافة الى ذلك فان مركبات الفلافونويد مثل الكيسيتين وحمض الفينول الموجود بكثرة في النبات تعمل على أصلاح خلايا الكبد المتضررة وتخفض أنزيمات الكبد (Abd Rani *et al* .,2018)

او يرجع السبب إلى احتواء بذور المورنجيا مضادات أكسدة عالية فعالة ووقائية، الاحماض الدهنية غير المشبعة ، والمعادن (كالمغنيسيوم والزنك) ، أضافة الى البروتين كما أشارااليها *(*Auwal *et al.,2013)*).

كما اتفقت نتائج دراستنا الحالية مع ما توصل اليه Ashour وجماعته (2020) إذ أشارت نتائج دراسته الى حصول أنخفاض معنوي في ألانزيمات (AST، ALT، ALP) بسبب أمتلاك بذور المورينجا الفعالية القوية كمضادة للجراثيم ومضادة للفطريات ، كما أختلفت النتائج التي أشار لها Ajibade وجماعته (2012) مع نتائج الدراسة الحالية والذي أشار الى حدوث زيادة عالية في مستوى الانزيمين (AST،ALT) ،وقد يرجع سبب ذلك الاختلاف الى أستخدامه جرعة عالية للمستخلص بتركيز (1600) ملغم / كغم والتي قد تسبب تنكس كبدي وتسمم مؤدياً حدوث تسرب للأنزيمات في جهاز الدوران .كما أن مستخلص بذور المورينجا لا يظهر أي سمية أذا كانت الجرع قليلة أشار اليها نفس المصدر أعلاه ،ونعتقد ان دور المستخلص المائي للمورينجا اوليفيرا في المساهمة في اصلاح اغشية الخلايا وبالتالي يعمل

على جعل تراكيز انزيمات الكبد (ALT، AST، ALP) ضمن المستوى الطبيعي داخل الخلايا الكبدية أو عن طريق رفع مستوى مضادات الاكسدة .

إذ تتفق نتائج الدراسة الحالية أيضا مع ماجاء به Farid وHegaz (2020)، إذ أدى تناول مستخلص المورينجا أوليفيرا تركيز300 ملغم/كغم مع عقارليفوفلوكساسين 40 ملغم/كغم الى انخفاض كبير في إلانزيمات الكبدية وبيروكسيدات الدهون مع زيادة متزامنة في مستوى مضادات الأكسدة ،إذ أن المستويات الدنيا من هذه الأنزيمات يمكن أن تشير إلى درجة من الحماية للكبد .

وفي دراسات أخرى أجريت على الكبد والتي أظهرت أن الجرذان المعالجة بمستخلص المورينجا أوليفيرا لها تأثير وقائي للكبد ضد السمية الكبدية التي يسببه Streptozotocin على مستويات إنزيمات الكبد في المصل ، مما يؤكد استخداماته كعامل مضاد لمرض السكر ومضاد للكبد (Efiong *et al*.,2013) .إذ أن لمستخلص المورينجا نشاط فعال في حماية الكبد من الضررالتاكسدي وكسح الجذورالحرة المتولدة من ايض المادة السمية ،إضافة الى دوره الفعال في الحماية من السمية الكلوية (Altaee & Fadheel, 2021)

جدول رقم (4-3) تأثيرالمستخلص المائي لبذورالمورينجا في فعالية انزيمات الكبد (ALT,AST,ALP) في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين.

المعايير المدروسة Mean ±SE / المعاملات		ALP U/L	AST U/L	ALT U/L
G1	السيطرة السالبة ماء مقطر	48.48 ± 0.54 CD	42.68 ± 1.01 CD	44.57 ±0.94 C
G2	السيطرة(الموجبة) عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	76.4 ± 1.92 A	74.76 ± 1.69 A	71.06 ± 1.04 A
G3	المستخلص المائي لبذور نبات المورينجا تركيز 350 ملغم /كغم	46.87 ± 0.55 CD	41.52 ± 0.50 CD	43.97 ±0.94 C
G4	المستخلص المائي لبذور المورينجا تركيز 650 ملغم /كغم	45.32 ± 0.99 D	40.64 ± 0.22 D	43.36 ± 0.67 C
G5	المستخلص المائي لبذور االمورينجا 350ملغم /كغم +عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	57.70 ± 0.72 B	48.32 ± 0.93 B	56.81 ± 0.88 B
G6	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 650 + عقارالليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	50.01 ± 2.74 C	44.48 ± 1.18 C	54.49 ± 0.76 B
LSD		4.3117	3.005	2.5453

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا (P≤0.05)

3.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم/كغم على مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

اوضحت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-4) حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) للمجموعة الثانية المعاملة بعقارالليفوفلوكساسين تركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 30 يوم في مستويات البروتين الكلي (0.15 ± 4.42) ، والكلوبيولين (0.18 ± 0.73) والالبومين (0.07 ± 3.69) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 (0.01 ± 5.31)، (0.01 ± 1.29) ، (0.006 ± 4.01) على التوالي.

اذ من المعروف ان البروتينات هي مكونات عضوية مهمة للخلايا الحيوانية لها دوراً حيوياً في التفاعلات بين الوسائط الخلوية الداخلية والخارجية، كونها تمثل جزءاً من غشاء الخلية وكأنزيم ، تشارك البروتينات في التفاعلات الخلوية المتوازنة بشكل معقد. كما يؤدي البروتين دورا مهماً في تركيب أنزيمات إزالة السموم اذ يقوم بأزالتها من المواد التي تدخل جسم الحيوان ويمكن أن يعزى سبب أنخفاض الالبومين الى استهلاكه كمضاد للأكسدة وتمثل البروتينات الجزء الأساسي من معظم الأعضاء وكذلك في مختلف الإنزيمات والهرمونات، وبالتالي تنظم البروتينات وظائف عديدة للجسم مثل النمو والتطورمثل قياس إجمالي بروتين المصل بنوعين من بروتينات المصل التي تتكون من الألبومين والكلوبيولين (Kornblau *et al*., 2011).ويتكون الألبومين في الغالب من الكبد ويشكل ما يقرب من 60-65٪ من إجمالي بروتينات الدم (Pagana & Pagana,2016) ، وله دور رئيسي في حمل وتخزين مجموعة واسعة من مركبات مختلفة مثل الفيتامينات ، الهرمونات ، والأدوية والكالسيوم ، والأحماض الدهنية ، كما أنه ضروري لنمو الأنسجة والتئام الجروح ، كما أنه يعد من بروتينات الهامة التي ينخفض تركيزها بسرعة بعد بدء الإصابة بألالتهابات وأمراض خبيثة مختلفة (Bozkaya *et al*., 2019 ; Wei *et al*., 2021) ،اذ ان نقص تخليق الالبومين يعد من العلامات السريرية والشديدة لامراض الكبد واعتلال الكبيبات الكلوية التي تؤدي الى فقدان البروتين Protein losing nephropathy (Guyton & Hall, 2016).

وجاءت نتيجة انخفاض في مستويات البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين في المجموعة الثانية المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين في دراستنا الحالية متفقة مع دراسة Stockham وScott (2002) التي تضمنت تناول عقار ليفوفلوكساسين بتركيز10

ملغم/كغم في الجرذان البيضاء عن طريق الفم إلى انخفاض كبير في مستويات البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين.

وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Braun وLefebvre (2008) والتي أعطيت فيها الجرذان البيضاء 10ملغم / كغم من الليفوفلوكساسين ولمدة 14 يوم ، وان نقص بروتين الدم ونقص ألبومين الدم يعزى إلى تلف الكبد والكلى بسبب الليفوفلوكساسين ، او قد يكون نقص ألبومين الدم نتيجة لذلك من انخفاض إنتاج الألبومين من الكبد التالف أو زيادة فقدان الألبومين عن طريق الكلى التالفة .

وان سبب هذا الانخفاض الحاصل في مستويات (البروتين ،الكلوبيولين ،الالبومين) قد يرجع الى الخلل في ايض البروتينات وبالتالي يحصل هدم سريع للبروتينات ، انخفاض معدل دوران البروتينات وزيادة معدل الأحماض الأمينية الحرة (Ibrahim *et al*., 2021)، وقد تلجأ الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي الى استخدام مصادر بديلة للطاقة مخزونة في الجسم مثل البروتينات وبالتالي تزيد من تقويض الأحماض الأمينية وكذلك بناء الكلوكوز من الاحماض الامينية (Loru *et al*., 2009) ، وهذا الانخفاض يكون نتيجة لتوليد ROS مما قد ينتج عنه الضررالخلوي والإجهاد التأكسدي للكبد والكلية والذي يتميز بفقدان بروتينات الكلية عن طريق البول (Afolabi & Oyewo,2014)

فقد لاحظ كلا من Vigila وBaskaran (2011) أنه في الجرذان التي تعاني من السمية الكلوية وأمراض الكلى، زادت اليوريا والكرياتينين في الدم ،بينما انخفض البروتين والألبومين بشكل كبيرويرجع ذلك إلى أن مستخلص بذور المورينجا المجفف يقلل من الألبومين ومستويات البروتين الكلي ونشاط نقص السكرفي الدم ونقص شحميات الدم في الاختبارالحيوي ويمكن أن يكون هذا نتيجة لتأثير المواد الكيميائية النباتية التي هي مواد مضادة للأكسدة نشطة بيولوجيًا مرتبطة بـ تأثير وقائي ضد الأمراض التنكسية المزمنة (Olayaki *et al.*,2015).

4.2.4. تأثير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (350و650) ملغم/كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-4) للمجموعتين (G4,G3) المجرعة بالمستخلص المائي لنبات بذور المورينجا بتركيز(350 و650) ملغم/كغم ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في مستوى البروتين الكلي (0.07±5.57)، (0.007 ±5.83) والكلوبيولين (0.07 ± 1.54)،(0.02 ± 1.70) ، أما مستوى الألبومين فلم يسجل أي ارتفاع معنوي (0.003 ± 4.02)، (0.02 ± 4.13) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة(G1) وعلى التوالي وحصول ارتفاع معنوي في مستويات البروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين للمجاميع (G3) و(G4) مقارنة مع (G2) (0.15 ± 4.42)، (0.18 ± 0.73) (0.07 ± 3.69) وعلى التوالي .

وأشار الجدول (4-4) بالنسبة للمجاميع (G6،G5) والمجرعة بالمستخلص المائي لنبات بذورالمورينجا بتركيز (350) ملغم/كغم وبتركيز(650) ملغم/كغم قبل التجريع بعقارالليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم ارتفاع معنوي في مستوى البروتين الكلي (0.01 ± 4.67) (0.004 ± 4.97) والكلوبيولين (0.02 ± 0.87)، (0.008 ± 1.02) والالبومين (0.01 ± 3.79)، (0.005 ± 3.95) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) وعلى التوالي.

إذ أظهر مستخلص M. oleifera تحسنًا في نسبة الألبومين في الدم ومستويات البروتينات الكلية بسبب التحسن المبكر في سلامة الغشاء الخلوي للخلية الكبدية وهو مظهر واضح للتأثير المضاد للتسمم الكبدي يتفق مع ما توصل اليه Karaca وجماعته (2019) والتي تناولت فيه الجرذان مستخلص المورينجا بتركيز 200 ملغم /كغم من وزن الجسم والتي بينت دراستهم أنخفاض معنوي في محتوى الالبومين والبروتين الكلي وهذا قد تتبع الآليات الوقائية لمستخلص المورينجا أوليفيرا كألية وسيطة مضادة للأكسدة (El-barky *et al*., 2016) .

وتعد المورينجا مصدراً عالياً للبروتين ، كاروتين ، فيتامينات A، B، C، E ، الريبوفلافين ، حمض النيكوتين ، حمض الفوليك والبيريدوكسين ، الأحماض الأمينية ، المعادن ومختلف المركبات الفينولية (Khalafalla *et al*., 2010 ; Fakurazi *et al*., 2012).

وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Hashem (2021) والتي أعطيت فيها الجرذان البيضاء 200 ملغم/كغم من المستخلص الايثانولي لبذور المورينجا أوليفيرا المستحثة ب Acetampride، والتي سجل فيها تحسن في مستويات البروتينات الكلية والكلوبيولين والالبومين في الجرذان البيض التي تناولت المستخلص إذ أشار ان التحسن في علامات وظائف الكبد نتيجة انخفاض التلف التأكسدي للخلايا الكلوية والكبيبات في المجموعات التي تتغذى بالبذور قد يعزى إلى وجود ليس فقط مركبات الفينول ولكن أيضًا الألياف الغذائية والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة ، ومحتوى حمض الفينول الكلي والفلافونويد والتانين في بذور المورينجا أوليفيرا في المستخلص الإيثانولي المجفف.وبالتالي زيادة في مستوى البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين في مصل دم الجرذان .

أشارت دراسة Tohamy (2017) الى أن أعطاء الجرذان لعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 7.5 ملغم / كغم من وزن الجسم وفيتامين E بتركيز50 ملغم/ كغم من وزن الجسم لم يلاحظ وجود أي فرق معنوي في كل من البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين وهذه النتيجة لا تتفق مع نتائج الدراسة الحالية ومع نتائج الدراسات السابقة . ونظرًا لأن معظم بروتينات الدم يتم إنتاجها بشكل أساسي في الكبد والجهازاللمفاوي وخلايا البلازما ونخاع العظام وفي العديد من الحالات المرضية ، يمكن أن تختلف تراكيز البروتين الكلية بشكل كبيرعن القيم القياسية العادية (Chernecky & Berger, 2017; Kornblau *et al*., 2018) .

جدول رقم (4-4) تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا على مستوى البروتين الكلي والكلوبيولين والالبومين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين .

الالبومين g/dl	الكلوبيولين g/dl	البروتين الكلي g/dl	معايير المدروسة Mean ± SE / المعاملات	
4.01 ± 0.006 B	1.29 ± 0.01 B	5.31 ± 0.01 C	السيطرة (السالبة) ماء مقطر	G1
3.69 ± 0.07 D	0.73 ± 0.18 D	4.42 ± 0.15 F	السيطرة(الموجبة) عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم	G2
4.02 ± 0.003 B	1.54 ± 0.07 A	5.57 ± 0.07 B	المستخلص المائي لبذور نبات المورينجا تركيز 350 ملغم/كغم	G3
4.13 ± 0.02 A	1.70 ± 0.02 A	5.83 ± 0.007 A	المستخلص المائي لبذور المورينجا تركيز 650 ملغم/كغم	G4
3.79 ± 0.01 C	0.87 ± 0.02 C	4.67 ± 0.01 E	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 350ملغم /كغم +عقار الليفو 10 ملغم/كغم	G5
3.95 ± 0.005 B	1.02 ± 0.008 C	4.97 ± 0.004 D	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 650 + عقار الليفو 10ملغم/كغم	G6
0.0749	0.2382	0.2087	LSD	

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا (P≤0.05)

5.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم على مستوى اليوريا والكرياتنين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

أوضحت نتائج دراستنا الحالية من الجدول(4-5) حدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) للمجموعة G2 المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين تركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 30 يوم في معدل مستوى اليوريا (1.71 ± 75.00) والكرياتنين (0.91 ± 25.44) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) (0.76 ± 31.50) ، (0.54 ± 13.40) وعلى التوالي .

لقد جاءت نتيجة الارتفاع في معدل مستويات اليوريا والكرياتنين في مجموعة عقار الليفوفلوكساسين (G2) في دراستنا الحالية متفقه مع دراسة Olayinka وجماعته (2014) عند دراستهم لتأثير التجريع الفموي لعقار ليفوفلوكساسين بتركيـز(20, 10,5) ملغم/كغم لمدة 7 أيام لذكورالجرذان البيضاء، وأيضا مع دراسة Pelle وجماعته (2007) الذين وجدوا في المرضى الذين يعانون من عدوى المسالك البولية والمرضى الذين يعانون من التهاب الكلية الحاد زيادة كبيرة في الكرياتينين في الدم وانخفاض في تصفية الكرياتينين.

كما أشار أيضاً كلا من Ostermann وJoanndis (2016) ، أن تشخيص إصابة الكلى الحادة يعتمد على زيادة الكرياتينين في الدم أو انخفاض إنتاج البول بسبب أمراض الكلى ، إذ اشارت هذه الدراسات ان العقار يؤثر على وظائف الكلى ويسبب زيادة في مستويات اليوريا والكرياتنين بسبب انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي وعملية إعادة الامتصاص الانبوبي ، والذي يزيد بشكل كبير من أنشطة البلازما للكرياتنين .

تفسير آخر لزيادة مستويات اليوريا والكرياتينين بعد تناول الليفوفلوكساسين يأتي من Afolabi و Oyewo (2014) الذي ذكرأن عقار ليفوفلوكساسين يولد ROS مما قد يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي والضرر الخلوي للكبد والكلى ، إذ يتم التخلص من الليفوفلوكساسين في المقام الأول عن طريق الكلى (Martinez *et al*., 2006).

إن سبب أرتفاع اليوريا في مصل دم الحيوانات المعرضة للأجهاد التاكسدي نتيجة لتكوين الجذورالحرة التي تعمل على اكسدة الاحماض الامينية والبروتينات وبالتالي يرتفع مستوى اليوريا في مصل الدم لذلك تُستخدم تركيزات اليوريا والكرياتينين في الدم بشكل شائع لفحص وظائف الكلى (Ferguson & Waikar ,2012) .

وتتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة التي كشفت عن ألية أن تناول الليفوفلوكساسين عن طريق الفم أدى إلى زيادة كبيرة في مستويات اليوريا والكرياتينين. قد تُعزى الزيادة في الكرياتينين واليوريا في الدم إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي أو قد تكون ثانوية بسبب زيادة تفاعل الأنواع .(Noori & Mahboob,2010) زيادة اليوريا في البلازما في أمراض الكلى الحادة والمزمنة. ومع ذلك ، هناك انخفاض في حجم الدورة الدموية الفعالة مع انخفاض التروية الكلوية (Stevens *et al*.,2006) ، ولاحظ كلا من Vigila و Baskaran (2011) في الجرذان التي تعاني من السمية الكلوية وأمراض الكلى، ارتفاع تركيزاليوريا والكرياتينين في الدم ، بينما انخفاض البروتين والألبومين بشكل كبير،وكانت النتائج التي توصلوإليها متوافقة أيضًا مع نتائج سابقة ذكرت فيها أن ارتفاع مستويات المصل من الكرياتينين واليوريا في أمراض الكلى بسبب خلل في وظائف الكلى (Ostermann & Joanndis ,2015).

كما توافقت نتائج الدراسة النتائج مع دراسة Mouton وHolder (2006) الذين أفادوا أن ارتفاع مستويات المصل من اليوريا والكرياتينين بعد إعطاء ليفوفلوكساسين هو مؤشر على وظيفة الكلى غير الطبيعية. قد تكون هذه النتائج بسبب التهاب الكلية الخلالي الذي يسببه العقاروانخفاض وظائف الكلى (Rashmi *et al*.,2012). وغالبًا ما يتم استخدام اليوريا والكرياتنين كمؤشرعلى وظيفة الكلى في الثدييات بكونها عالية النسبة في كلا المعايير التي تظهر في المراحل الأخيرة من الفشل الكلوي (Shahzadi *et al*., 2014).

ويمكن أن يُعلل الارتفاع الحاصل في مستويات الكرياتنين واليوريا إلى تضررالأنسجة الكلوية بتأثيرالعقاروخاصة التضررالشديد لبعض الكبيبات الكلوية ونزف البعض الاخر وضمورفي الكبيبات الكلوية ، ومن الممكن ان يؤدي ذلك الى عجز الوحدات الوظيفية في الكلية والمتمثلة بالكبيبات الكلوية وإحداث خلل في الية الترشيح الكبيبي ،والنتيجة تراكم الكرياتنين واليوريا وارتفاع مستوياتهما في المصل كما اظهرته الدراسة الحالية ، كما ان إنتاج الكرياتنين يتم من خلال استقلاب البروتين في العضلات ، إذ تتم تصفية معظم الكرياتنين من الدم عن طريق الكلى ويفرز في البول ، وتصفية الكرياتنين في عينات البول (معدل الترشيح الكبيبي) هو أداة معروفة لقياس قدرة الكلى في الإفراز في الحالات السريرية (Chinnappan *et al.*,2019).

6.2.4. تأثير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (350و650) ملغم/كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على على مستوى اليوريا والكرياتنين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

بينت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-5) عدم وجود فروق معنوية ($P \geq 0.05$) للمجموعتين (G4,G3) المجرعة بالمستخلص المائي لنبات بذورالمورينجا بتركيز(350 ،650) ملغم/كغم في معدل مستويات اليوريا (0.42 ± 30.33)، (0.30 ± 29.83) والكرياتنين (0.40± 12.95) ،(0.26 ± 11.71) على التوالي مقارنة مع (G1)، وحصول انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات اليورياوالكرياتنين للمجاميع (G3) و(G4) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (1.71 ± 75.00) ، (0.91 ± 25.44) على التوالي .

وسجلت نتائج دراستنا الحالية حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) للمجموعتين (G6,G5) في معدل مستوى اليوريا (0.60 ± 54.83) ، (0.79 ± 40.16) والكرياتنين (0.76 ± 17.18)، (1.07 ± 15.46) مقارنة مع مجموعة المجرعة بعقارالليفوفلوكساسين السيطرة الموجبة (G2).

اما عن انخفاض تركيز اليوريا والكرياتنين للمجاميع المجرعة بالمستخلص للمجاميع النباتية والوقائية اتفقت نتيجة الدراسة الحالية مع دراسة George and Degoke (2011) والتي سجلت فيها انخفاضاً في مستوى اليوريا والكرياتنين في الجرذان البيض التي تناولت نظامًا غذائيًا يحتوي على فيتامين E ، وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه Hamza and El-Shennawy (2009) إذ أشاروا الى ان ذكور الجرذان البيضاء المتناولة فيتامين E سبب انخفاض طفيف في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم.

وتتفق مع Karabulut وجماعته (2008) الذي ذكر أن فيتامين E تسبب في انخفاض مستويات اليوريا والكرياتينين في الجرذان وذلك لأن مستخلص نبات المورينجا يستخدم في كل جزء منه في أغراض غذائية أو طبية معينة ، إلى جانب كونه مصدرًا جيدًا للبروتينات والفيتامينات والمعادن والزيوت والأحماض الدهنية ، والتي تعمل كمضادات أكسدة طبيعية. إلى جانب كونه مصدرًا جيدًا للبروتينات والفيتامينات والمعادن والزيوت والأحماض الدهنية، والتي تعمل كمضادات أكسدة طبيعية إذ تميزت بذور المورينجا بأحتوائها على نسبة عالية من توكوفيرول ، يصل متوسط محتوى α-tocopherol

الذي يحتوي على أكبر فعالية لفيتامين E إلى 132.3ملغم/كغم (Manzoor *et al*.,2007). ، فضلاً الى كونه مصدر غني بفيتامين A و E مع خصائص قوية مضادة للجراثيم ، كما أنه يمتلك خصائص خافضة للضغط ومضادة للفطريات ومضادة للصرع (Pauwels , 2011)

كما أشار Ugwu (2013) ان هناك أنخفاضاً معنوياً في الكرياتنين عند تجريع الجرذان بمستخلص المورينجيا أوليفيرا بتركيز 800 ملغم/كغم ،وهذا جاء مطابقا لما أشار اليه Ajibade (2012) .ان التأثير المدر للبول لمستخلص بذورالمورينجيا أوليفيرا الذي قد يكون أحد أسباب انخفاض اليوريا والكرياتنين بسبب وجود الفلافونويدات ، الصابونين و الأحماض العضوية في بذور المورينجيا (Ghafar *et al*., 2017) .

أشار Akinrinde وجماعته (2020) في دراستهم على ذكور الجرذان البيضاء والتي جرعت (200) ملغم/كغم من المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا والمستحث فيها الأجهاد التأكسدي بواسطة acetamiprid بتركيز(25 ,12.5، 35) ملغم/ كغم لمدة 90 يوما ، انخفاضاً في مستويات اليوريا والكرياتنين .

كما كانت نتائج دراستنا متفقة مع دراسة Karaca (2019) التي سجلت انخفاضاً في مستويات اليوريا والكرياتنين في الجرذان البيض التي تناولت 400 ، 600 ملغم /كغم يومياً من المورينجا أوليفيرا والمستحث فيها الاجهاد التأكسدي بواسطة رابع كلوريد الكاربون (CCL4)

ويرجع ذلك إلى أن بذورالمورينجا أوليفيرا تحتوي على مركبات فعالة مثل الفلافونويدات والفينولات ومركبات أخرى خصوصاً مركبات glycosid ، alkaloids ، tannin ، وحوامض امينية glycine cysteine, glutamine (El-bakry *et al*.,2016) التي لها القدرة على إزالة الجذورالحرة من الجسم واختزال التلف التأكسدي للخلايا الكلوية والكبيبات الكلوية وزيادة معدل الترشيح الكبيبي وتقليل الأذى الناتج عن الجذور الحرة (Labbe *et al*., 2009) ،إذ أن تم العثور على الفينولات كمضادات أكسدة قوية تعمل على إعاقة تأثيرالجذورالحرة وROS ، كما ان وجود المركب الفينولي في بذور المورينجا سيشجع على الاستفادة من البذورلأغراض طبية عديدة (Mohammed & Manan,2015).

كما كانت نتائج دراستنا الحالية متفقة مع دراسة Saleh وجماعته (2021) والتي سجلت تحسناً في مستويات اليوريا والكرياتنين في الجرذان البيضاء البالغة التي جرعت (100، 200 ،300 ،400) ملغم/كغم يومياً من مستخلص المورينجا أوليفيرا والمستحث فيها

الاجهاد التأكسدي بواسطة Bisphenol A ، إذ ان لمستخلص بذور المورينجا له القدرة على تحسين وظائف الكلية وإعادة الاضطرابات الايضية الى مسارها الطبيعي لاحتوائه على مكونات فعاله كالصابونيات Saponins والتانينات tannins يكون له فعالية في تقليل الطاقة اللأزمة للبناء الحيوي للبروتينات والدهون مما يؤدي الى عدم تراكمها في الجسم وبالتالي الأحتفاظ بالطاقة ويعمل على خفض مستوى الكلوكوز من خلال استهلاكه كمصدر للطاقة في الجسم بدلاً من استخدام البروتينات وبالتالي ينخفض مستوى اليوريا والكرياتنين. (Dongmeza *et al*.,2006) .

جدول رقم (4-5) تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا على مستوى اليوريا والكرياتنين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين .

الكرياتنين mg/dl	اليوريا mg/dl	المعاييرالمدروسة Mean ± SE / المعاملات	
13.40 ± 0.54 CD	31.50 ± 0.76 D	السيطرة السالبة ماء مقطر	G1
25.44 ± 0.91 A	75.00 ± 1.71 A	السيطرة(الموجبة) عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم	G2
12.95 ± 0.40 D	30.33 ± 0.42 D	المستخلص المائي لبذور نبات المورينجيا تركيز 350 ملغم /كغم	G3
11.71 ± 0.26 D	29.83 ± 0.30 D	المستخلص المائي لبذورلنبات المرينجيا تركيز 650 ملغم /كغم	G4
17.18 ± 0.76 B	54.83 ± 0.60 B	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 350ملغم /كغم +عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	G5
15.46 ± 1.07 BC	40.16 ± 0.79 C	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 650 + عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	G6
2.0881	2.5773	LSD	

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا ($P \leq 0.05$)

7.2.4. تأثيرالمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز10 ملغم/كغم على مستوى هرمون الإرثروبويتين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

لقد اظهرت نتائج دراستنا الحالية من الجدول (4-6) حدوث أنخفاض معنوي عند مستوى أحتمالية ($P\leq0.05$) للمجموعة (G2) المجرعة بعقارالليفوفلوكساسين تركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 30 يوم (السيطرة الموجبة) في معدل مستوى هرمون الارثروبويتين (22.44 ± 0.61) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) (31.36 ± 0.89) .

الإرثروبويتين (EPO) هرمون بروتين سكري أساسي لتحفيز تكوين الكريات الحمراء، ويحدث تخليق EPO في الخلايا الخلالية الكلوية الموجودة في الفراغ الخلالي بين الأنابيب الكلوية (Suzuki,2015 ; Zeisberg & Kalluri ,2015)

تعد المواقع الرئيسية لإنتاجه هي الخلايا البطانية الشعيرية حول الأنبوب في القشرة الكلوية عند البالغين (Suresh *et al*.,2020) بشكل أساس، يتم إنتاجه في الكبد بكميات صغيرة خلال مراحل الجنين (Gaine *et al*., 2017) ،عادة ما يتم تنظيم إنتاج كريات الدم الحمراء في نخاع العظام استجابةً لانخفاض كميات الأكسجين الخلوية ، وبالتالي فإن انخفاض مستويات الأكسجين هوعامل رئيسي لتحفيز إنتاج EPO ، ومن ثم زيادة عدد كرات الدم الحمراء التي تنقل الأكسجين إلى الأنسجة ، لذا فإن اضطراب مستويات EPO يؤدي إلى توقف إنتاج كريات الدم الحمراء في نخاع العظم (Denka,2016) .

لقد جاءت نتيجة الانخفاض في معدل مستوى هرمون الارثروبويتين في مجموعة عقار ليفوفلوكساسين(G2) في دراستنا الحالية متفقه مع Chen وجماعته (2015) ويعود الانخفاض في مستوى هرمون الإرثروبويتين إلى تضررالخلايا البينية المحيطة بالنبيبات الكلوية نتيجة المعاملة بالعقارمما سبب خمولها وظيفياً ،ومن ثمّ انخفاض معدل انتاج الهرمون إذ ان معظم الهرمون ينتج من الخلايا البينية المحيطة بالنبيبات في الانسجة الكلوية .

وربما يرجع ذلك الى اصابة الانسجة الكلوية بالعديد من التغيرات المرضية التي أحدثها العقاربفعل الاكسدة الفائقة للدهون والافراط في تكوين الجذور الحرة ذات التأثير السام والتي تم توثيقها في النتائج النسجية للكلى كضمورالكبيبات الكلوية وتضرربعضها بالكامل، أضافةً الى ارتشاح الخلايا الالتهابية الى النسيج البيني للقشرة الكلوية ، والاحتقان والنزف الدموي ، وتلف

بعض النبيبات الكلوية الملتوية ، مما انعكس بتأثيره السلبي في خفض معدل البناء الحيوي لهرمون الإرثروبويتين ومن ثَمّ قلة افرازه الى الدم وبالتالي انخفاض مستوياته.

ومن الممكن تفسير الدور المهم الذي تؤديه الكلى في اخراج الفضلات وتنظيم الإلكتروليتات والحفاظ على التوازن الحامضي القاعدي وتنظيم ضغط الدم وإنتاج العديد من الهرمونات كالإرثروبويتين ، وأي تغيير في بنية النفرونات (الوحدة الوظيفية الأساسية للكلية) يمكن أن يكون له تأثير كبير في قدرة الكلية على العمل بكفاءة ومن الممكن أن يؤدي الى تدهور تدريجي في وظائف الكلى (Wang & Garrett,2017). ومن خلال مابينتهُ نتائج الفحص المجهري للانسجة الكلوية وما لحقها من تلف بعض الكبيبات والنبيبات الملتوية الكلوية اي تضرر النفرونات الكلوية اثر في وظائف الكلى وبالتالي اختزال معدل الانتاج الحيوي لهرمون الإرثروبويتين، فضلاً عن نقصان معدل الترشيح الكبيبي وزيادة مستوى الكرياتنين وكذلك اليوريا في المصل .

تتفق نتيجة دراستنا الحالية مع ما جاء به Fujita وجماعته (2019) الذي أوضح الانخفاض في مستوى هرمون الإرثروبويتين نتيجة أستخدام عقارالأسيتامينوفين مما أدى الى التاثيرعلى عملية الترشيح الكبيبي من خلال تحفيز انتاج انواع الاوكسجين التفاعلية السامة بالتزامن مع التغيرات النسجية التي سببها العقار في انسجة الكلى ، مما أنعكس أثرها في خفض كفاءة عملية الترشيح وبالتالي خفض مستوى الهرمون في المصل وأن أنخفاض مستويات هرمون الإرثروبويتين مرتبطاً بشكل وثيق بالانخفاض السريع في معدل الترشيح الكبيبي.

كما أشار Abdul-Zahra و Jwad (2020) الى الانخفاض الحاصل في الهرمون عندما حقنوا الجرذان البيض بالجرعة 500 ملغم/كغم من المضاد الحيوي الأرثرومايسين بواقع جرعتين يومياً لمدة أسبوعين متتالية ، ويفسرالانخفاض في مستوى الهرمون المشار إليه الى تليف الخلايا البينية المحيطة بالنبيبات الكلوية وبالتالي تأثر مستوى الهرمون معنوياً .

وجاءت نتيجة انخفاض هرمون الإرثروبويتين في المجموعة المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين في دراستنا الحالية متفقة مع دراسات (Bode *et al*.,2015 ; Kato *et al* .,2019) ، إذ يزداد فقر الدم وشدته مع انخفاض وظائف الكلى ، ويصبح أكثر شيوعًا عند انخفاض معدل الترشيح الكبيبي، اعتمادًا على شدة فقر الدم ، قد تشمل بعض أعراض فقر الدم ما يلي : شحوب الجلد ، والتعب ، والضعف ، وفقدان الشهية ، وانخفاض الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء وما إلى ذلك. وتشمل العوامل التي من المحتمل أن تساهم في فقر الدم في أمراض الكلى

المزمنة فقدان الدم ، ونقص الفيتامينات ، ونقص الإرثروبويتين ، ونقص الحديد والالتهابات وهذا يفسرهذا الخلل في إنتاج خلايا الدم الحمراء إلى حد كبير بعدم قدرة الكلى على إفراز هرمون الإريثروبويتين ، ومع ذلك فإن "فقر الدم الناجم عن القصور الكلوي المزمن" هو نتيجة لانخفاض إنتاج خلايا الدم الحمراء بواسطة نخاع العظام. يفسر هذا الخلل في إنتاج خلايا الدم الحمراء إلى حد كبيربعدم قدرة الكلى على إفرازهرمون الإريثروبويتين. وهذا الهرمون محفز ضروري لأنتاج كريات الدم الحمراء (Nelson ,2001)

ومن جانب أخر أوضحت النتائج التي توصل اليها Samah وجماعته، (2014) الذي سجل أن تناول الليفوفلوكساسين يوميًا في الأرانب لمدة 4 أسابيع أظهر انخفاضًا طفيفًا في عدد كرات الدم الحمراء ومحتوى الهيموغلوبين وزيادة كبيرة في إجمالي عدد الكريات البيض في نهاية الأسبوع الأول والرابع بعد تناول الدواء، قد يكون هذا التغيير في كريات الدم الحمراء ناتجً عن التأثيرالمثبط لعقارليفوفلوكساسين على تكوين الكريات الحمر في نخاع العظام (Hashem *et al*., 2020). وقلة الصفيحات الملحوظة يمكن أن يعزى إما إلى انخفاض إنتاج الصفائح الدموية لنخاع العظام أو زيادة الأدوية (Shih *et al*., 2018).

فضلاً عما تقدم، فقد يرجع ذلك الانخفاض الى احتمال تثبيط ميكانيكية التحسس لمستوى الأوكسجين في الخلايا الكلوية والخلايا الكبدية المنتجة لهرمون الإرثروبويتين وقد تكون هذه الظروف سبباً في تثبيط العامل المحفز لنقص الأوكسجين (HIF-2) Hypoxia inducible facters الذي ينظم أنتاج الهرمون في انسجة الكلى والكبد ، وبأنخفاض مستويات HIF-2 يُختزل معدل انتاج الهرمون في الخلايا البينية المحيطة بالنبيبات الكلوية ،والخلايا الكبدية المنتجة للهرمون (Koury & Haase, 2015) ، مما يؤدي الى تضرر وتنخر الخلايا وبالأخص الخلايا النبيبية ، ويعد فقدان الخلايا النبيبية سمة لأمراض الكلى المزمنة ، ويصاحب ذلك ايضاً زيادة في مستويات الكرياتنين واليوريا في المصل، كما ذكرت ذلك دراسة Canayakin وجماعته (2016) ونتيجةً لذلك فقد هرمون الإرثروبويتين أهم مواقع انتاجه وانخفض مستواه وكذلك مستويات مضادات الاكسدة الانزيمية ، وبشكل عام يعد الأوكسجين أحد اهم الجزيئات في مختلف الأنشطة البيولوجية وإنتاج الطاقة ، فهو يمثل ما يقرب من 1-3٪ من كمية الأكسجين المستنشق،حيث يتم تحويله بشكل طبيعي إلى جزيئات من الأنواع التفاعلي (RS) والتي تُعرف باسم المؤكسدات مثل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) (Quijano *et* al.,2016).

8.2.4. تأثير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (350و650) ملغم/كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على على مستوى هرمون الإرثروبويتين لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

سجلت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-6) عدم وجود فروق معنوية للمجموعتين (G4,G3) المجرعة بالمستخلص المائي لنبات بذور المورينجا بتركيز(350،650) ملغم/كغم في معدل مستوى هرمون الارثروبويتين (0.48 ± 32.34) ، (0.48 ± 33.10) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) (0.89 ± 31.36) وعلى التوالي ، وحصول ارتفاع معنوي (P≤0.05) في مستوى هرمون الإرثروبويتين في المجاميع (G4,G3) مقارنة مع (G2) (22.44 ±0.61)

وبينت نتائج دراستنا الحالية من الجدول (4-6) حدوث أرتفاع معنوي (P≤0.05) للمجموعتين (G5،G6) في معدل مستوى هرمون الارثروبويتين (30.15±1.54) ،(32.2 ± 0.07) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (22.44 ± 0.61) وعلى التوالي .

أما في المجاميع المجرعة بالمستخلص المائي لبذورالمورينجا (G3,G4) فان عدم وجود فروق معنوية) في مستوى هرمون الإرثروبويتين مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) وقد يفسر ذلك الى كفاءة وفعالية المستخلص في حماية الانسجة الكبدية والكلوية من الالتهابات والامراض المختلفة .وترجع إلى احتواء النبات على الفلافونيدات flavonoids بالإضافة إلى حامض الفينول ،أيزوثيوسيانات ،التانين ،الصابونين والفلافونيدات والتي تعمل كمضادات اكسدة (Vergara-Jimenez *et al*., 2017) إذ تعمل هذه المركبات على حماية انسجة الكلى والكبد وباقي أجهزة الجسم مؤديا بالنتيجة الى الحفاظ على المستويات الطبيعية للهرمونات.

قد تشير الزيادة في كريات الدم الحمراء إلى الحيوانات التي تمت معالجتها مسبقًا بمستخلص نبات المورينجا وهذا يؤثر أيضًا على قدرة الدم على حمل الأكسجين وكمية الأكسجين التي يتم توصيلها إلى الأنسجة لأن خلايا الدم الحمراء والهيموكلوبين مهمان جدًا في نقل الأوكسجين ، ويرجع ذلك إن نبات المورينجا هي مصدر ذو قيمة كبيرة لمحتواه من البروتينات، الفيتامينات والمعادن من بينها الحديد ، وهو عنصر أساسي لتطوروظائف الجسم الحيوية. قد تؤثرالاختلافات في متوسط مستويات الحديد على الصحة، إذ يؤدي عدم كفايته إلى

فقر الدم بسبب نقص الحديد ، لذلك فمن الممكن أن يساعد تناول نبات المورينجا اوليفيرا من قبل البشرفي الوقاية من فقر الدم خاصة عند النساء الحوامل وفي فترة الحيض (Suzana *et al*.,2017). وبذلك يمكن تجنب وعلاج فقر الدم بسبب نقص الحديد أمرًا سهلاً للغاية عن طريق توفير تغذية متوازنة ، مع الغذاء الغني بالحديد وفيتامين C ، قد تكون المورينجا أوليفيرا طريقة جديدة بديلة للوقاية من نقص الحديد وعلاجه بسبب مغذياته التي يمكن توفيرها لجسم الإنسان (Romero *et al*.,2016) .

ولوحظ ارتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون الإرثروبويتين لدى مجموعة الجرذان التي تم معاملتها بعقارالليفوفلوكساسين متبوعاً بمستخلص بذورالمورينجا في المجاميع (G5,G6) مقارنةً مع مجموعة العقار (G2) فقط ، إذ اثبت الفحص الابتدائي للمكونات النباتية لمستخلص بذورالمورينجا احتوائها على مكونات نباتية عديده كالسترويدات steroids ، والفينولات phenols ، التانينات tannins والصابونيات saponines (Bhattacharya *et al*.,2018) ،اذ تحتوي المورينجا على العديد من المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجيًا بما في ذلك مركبات الفلافونويد والأيزوثيوسيانات (Kou *et al*.,2018) ، إذ تقلل مضادات الأكسدة من الفعل الهدمي لأصناف الجذور الحرة ، وعادةً ما تتكون الجذور الحرة نتيجة التفاعلات الكيميائية داخل الانسجة الجسمية وهي ذات تأثيرات ضارة للخلايا الجسمية فتسبب أعاقة وظائفها وتحفز موتها كما إن لها القابلية على اختراق الحاجز الدموي الدماغي Blood Brain Barrier (BBB) وبذلك تحمي تحت المهاد والغدة النخامية من تأثير أصناف الأوكسجين الفعالة (ROS) (Yilmas &Toledo,2004 ; Ray & Sahelian,2004) وربما كان لتلك الخصائص الحيوية التي يتسم بها المستخلص دوراً فعالاً في حماية الانسجة الكبدية والكلوية من التأثيرات السمية لعقار ليفوفلوكساسين المستعمل في الدراسة الحالية.

جدول رقم (4-6) تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا على مستوى هرمون الإرثروبويتين في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين .

هرمون الإرثروبويتين ملي مول/ مل (EPO)	المعايير المدروسة Mean ± SE / المعاملات	
31.36 ± 0.89 AB	السيطرة السالبة (ماء مقطر)	G1
22.44 ± 0.61 C	السيطرة(الموجبة)عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم	G2
32.34 ± 0.48 AB	المستخل المائي لبذور نبات المورينجا تركيز 350ملغم /كغم	G3
33.10 ± 0.48 A	المستخلص المائي لبذور لنبات المورينجا تركيز 650 ملغم /كغم	G4
30.15 ± 1.54 B	المستخلص المائي لبذور المورينجا 350ملغم /كغم +عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	G5
32.28 ± 0.07 AB	المستخلص المائي لبذور المورينجا 650 + عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم/كغم	G6
2.3762	LSD	

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا ($P \leq 0.05$)

9.2.4. تأثير المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10ملغم/كغم على مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

أظهرت نتائج دراستنا الحالية في الجدول (4-7) حصول انخفاض معنوي (P≤ 0.05) في مستويات الكلوتاثيون GSH (0.47 ± 29.90) وارتفاع معنوي (P≤ 0.05) في المالون ثنائي الديهايد MDA (0.55± 21.53) في المجموعة المعاملة بعقار ليفوفلوكساسين تركيز 10ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 30 يوم السيطرة الموجبة (G2) مقارنة مع مجموعة (G1) (السيطرة السالبة) (0.96± 43.35)،(0.40 ± 12.81) وعلى التوالي.

وان هذا الانخفاض في مستوى الكلوتاثيون GSH والارتفاع بمستوى المالون ثنائي الديهايد MDA في دراستنا الحالية جاء مطابقاً مع دراسة Pouzauaud وجماعته (2006) والتي جرعت فيها الجرذان فموياً بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز40 ملغم/كغم ولمدة 14 يوم .

اتفقت الدراسة الحالية ايضاً مع Gupta وجماعته (2007) والتي جرعت فيها الجرذان فموياً عقار الليفوفلوكساسين بتركيز20 ملغم/كغم لمدة 7 أيام . وايضاً اتفقت مع دراسة Khan وجماعته (2017) والتي جرعت فيها الجرذان فموياً عقار الليفوفلوكساسين بتركيز 40 ملغم /كغم من وزن الجسم يومياً لمدة أسبوعين .

كما كانت دراستنا الحالية متوافقة مع دراسة Farid وHegazy (2019) اللذان أشارو أن التجريع الفموي لعقارالليفوفلوكساسين بتركيز 40 ملغم/ كغم من وزن الجسم يوميًا لمدة أسبوعين لذكور الجرذان البيضاء أظهر الإجهاد التأكسدي المتمثل في زيادة في تركيزات (MDA) وانخفاض مضادات الأكسدة (GSH) قد يكون هذا بسبب أكسدة الدهون وإصابة المكونات الخلوية (Khan *et al*. 2017) .

أن مضادات الأكسدة ومنها (GSH) هو أحد مضادات الأكسدة البيولوجية حيث يوجد في معظم الكائنات الحية ، بدءًا من البكتيريا إلى البشر ويتكون من ثلاثة أحماض أمينية مهمة γ-L-glutamyl و L-cysteinyl وglycine (Miess *et al*.,2018) . اذ يؤدي دوراً مهماً في المحافظة على الخلايا والانسجة من الاجهاد التأكسدي ويحمي البروتينات الخلوية من أنواع الأكسجين التفاعلية في الجسم، كما يحتوي GSH عادةً على خصائص مضادة للأكسدة لحماية الخلايا من التلف الناتج عن المؤكسدات ، كما أنه يلعب دورًا رئيسيًا في التحكم في العديد من

العمليات الخلوية مثل تخليق الحمض النووي والبروتين ،والتعبير الجيني ، ومسارات الإشارات ، ونمو الخلايا ، والتمايز ، وموت الخلايا المبرمج ، ويمنع تدمير الخلايا الناتج عن ROS ، خاصة تلك المتعلقة بآليات التسرطن (Teskey *et al*.,2018) ، وزيادة الأجهاد التاكسدي يؤدي الى زيادة الجذورالحرة وبالنتيجة زيادة معدل الأستهلاك للكلوتاثيون الذي يعد من أهم مضادات الأكسدة غيرالأنزيمية في أزالة الجذور الحرة ونواتجها ، وأن أنخفاض مستوى الكلوتاثيون يتزامن مع أنخفاض مستوى مضادات الأكسدة ألأنزيمية الأخرى مثل فوق أوكسيد الديسموتاز Superoxide dismutase و Glutathione peroxidese وبالتالي تزداد حساسية الخلايا للأجهاد التاكسدي مما يؤدي بالنتيجة الى حدوث أكسده للدهون (Chaudiere and Ferriari-Iliou,1999 ; Bartosikova *et al*., 2003). إذ يعد المالنوديهايد (MDA) هو احد نواتجها (Halliwell & Gutteridge,2015) الذي يؤدي الى ارتفاع مستويات أصناف الأوكسجين الفعالة ومن ثم يتفاعل مع مضادات الأكسدة Antioxidants ومثالها الكلوتاثيون (GSH) مما يسبب انخفاض في تركيزها . (Schieber&Chandel, 2014)

10.2.4. تأثير المستخلص المائي البارد لبذور المورينجا اوليفيرا بتركيزين (350و650) ملغم/كغم والمستخلص المائي المعامل بعقار ليفوفلوكساسين بتركيز 10 ملغم /كغم على على مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) لمصل ذكور الجرذان البيض السليمة .

كما أشار الجدول (4-7) الى وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) للمجموعتين (G4،G3) في مستوى الكلوتاثيون GSH في المجموعة (G3) (45.85 ±0.50)،(49.88 ± 0.98) ، وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الديهايد MDA (11.61±0.42) ، (10.45 ± 0.21) وعلى التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) . ووجود فروق معنوية تمثلت بارتفاع معنوي في المجاميع (G3)و(G4) في مستوى (GSH) مقارنة مع (G2) وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في المجاميع (G3)و(G4) في مستوى MDA مقارنة الى السيطرة الموجبة (G2) (29.90 ± 0.47) ، (21.53 ± 0.55) وعلى التوالي.

كما أوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-7) للمجموعتين (G6،G5) ارتفاعاً معنوياً($P \leq 0.05$) في مستوى الكلوتاثيون GSH (37.0 ± 0.48) ،(39.3 ± 0.98) ، وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الديهايد MDA (15.69±0.34)، (13.28 ± 0.38) وعلى التوالي مقارنة مع مجموعة G2 (السيطرة الموجبة) .

إن الارتفاع في مستوى الكلوتاثيون GSH والانخفاض في مستوى المالون ثنائي الديهايد MDA في الدراسة الحالية للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي لبذور المورينجا مطابقة مع دراسة Jahan وجماعته (2018) واتفقت أيضاً مع دراسة Kumbhare وجماعته (2012) ، إذ أن مستخلصات نبات المورينجا (الأوراق، والثمار، والبذور) تعد كمضادات أكسدة جيدة ، ففي حالة مقارنة الفعالية المضادة للأكسدة لبذور المورينجا اوليفيرا مع زيت النخيل ظهر بذورالمورينجا اوليفيرا هي الوسيلة الأفضل لكبح الجذورالحرة (Ogbunugafor *et al*., 2011) ،ومصدر قوي لمضادات اكسدة طبيعية ،ويحتوي مسحوق بذورها على glucosinolates مثل جلوكومورينغين glucomoringin ، الفلافونويدات flavonoids مثل (quercetin وkaempferol) والاحماض الفينوليه phenolic acids ومثالها chlorogenic acid ، أضافة الى الفيتامينات ومنها B ، D ، C ، E (Yassa & Tohamy, 2014) ،وفضلاً الى انه يمكن للمركبات الفينولية بما في ذلك الفلافونويد حماية الخلايا من إفراغ الكلوثاثيون المختزل عن طريق تنشيط نشاط

اختزال الكلوتاثيون بالإضافة إلى زيادة أنشطة إنزيمات مضادات الأكسدة الأخرى التي تساعد بدورها في حماية الكبد (Samani *et al* .,2015) .وان للكبد دوراً مهماً في تنظيم العمليات الفسيولوجية المختلفة ويمثل مركز التمثيل الغذائي للعناصر الغذائية مثل البروتينات والكربوهيدرات والدهون كما انه يشارك في عملية إفراز الأدوية والمواد الحيوية الغريبة ويوفر الحماية عن طريق إزالة السموم والقضاء عليها .ونتيجة لذلك يتعرض الكبد لجميع أنواع المواد السامة من مصادر داخلية وخارجية التي قد تؤدي تدهوروظائفه (Alamri,2018)

في دراستنا الحالية فأن مؤشر الجهد التأكسدي (MDA) قد أنخفض بشكل كبير في الجرذان التي جرعت بمستخلص بذور المورينجا ، وأنخفاض MDA دليل على القدرة العالية لبذورالمورينجا كبح أصناف الأوكسجين الفعالة والسوبر أوكسيد وكنتيجة لذلك تقل بيروكسدة الدهون وتمنع الجذور الحرة من تدميرها لأغشية ألخلية (Ahmed,2021)، أو قد يعود السبب في ذلك الى النشاط الوقائي العالي لبذور المورينجا ضد الإجهاد التأكسدي لاحتوائها على الفلافونويدات Flavonoids مثل Tocopherols، polyphenols ، فيتامين C (Sancedo-pompa *et al*. 2018)

وقد يرجع السبب في انخفاض تركيز المالون ثنائي الديهايد MDA الى التأثير الوقائي المضاد للأكسدة لبذور المورينجا لأحتوائها على المركبات الفينولية ، بالإضافة الى احتوائها على مركبات حيوية فعاله تشمل glucosinolates, isothiocyanates thiocarbamates, flavonoids ، ان هذه المركبات الفعالة تعمل على كبح الجذورالحرة (ROS) وتجدد مضادات الأكسدة المرتبطة بالغشاء ،وتميزت بذورالمورينجا بخصائص مضادات أكسدة عالية ومضادة للألتهابات وخافضة للضغط والسكر في الدم ، وقد قامت العديد من الدراسات بفحص الخصائص المضادة للأكسدة ،والتي أظهرت قدرة المستخلص المائي على كبح الجذور الحرة ، وتثبيط بيروكسيد الدهون (Abd Eldaim *et al*., 2017) ، إذ أن بيروكسيد الدهون ممكن ان تعكس حالة الجذو الحرة مباشرة ، ودرجة مهاجمة الجذورالحرة للخلية ودرجة خضوع الدهون للبيروكسيد (Petrulea *et al*.,2012).

كما جاءت نتائج دراستنا الحالية متفقة مع ما توصل اليه Shailaja وجماعته (2008) والذي أشارالى قلة تشكل الأنواع الفعالة للأوكسجين (ROS) يؤدي بالنتيجة الى قلة تضرر الأنسجة بسبب الفعالية العالية للمستخلص التي تقلل من تولد أنواع جذور الأوكسجين وحينها تقل الحاجه الى superoxide dismutase(SOD) والكاتليز وبالتالي يقل الاستهلاك للكلوتاثيون GSH ، وتقل الفعالية لدورة الأكسدة والاختزال بسبب قلة ظهورضررالأكسدة

لجدار الخلية لإحتوائها على المركبات النشطة في نبات المورينجا مثل الكيرسيتين ، كايمبفيرول ، فيتامين A وحامض الاسكوربيك والمسؤولة عن الأنشطة المضادة للأكسدة (Labbe *et al*.,2009) .

جدول رقم (4-7) تأثير المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا على مستوى المالوندايالديهايد (MDA) والكلوتاثيون (GSH) في مصل ذكور الجرذان البيض السليمة والمعاملة بعقار ليفوفلوكساسين.

الكلوتاثيون GSH µmol/L	المالون ثنائي الديهايد MDA µmol/L	المعاييرالمدروسة Mean ± SE / المعاملات	
43.35 ±0.96 C	12.81 ± 0.40 C	السيطرة السالبة ماء مقطر	G1
29.90 ± 0.47 F	21.53 ± 0.55 A	السيطرة(الموجبة) عقار الليفوفلوكساسين 10ملغم /كغم	G2
45.85 ±0.50 B	11.61 ± 0.42 D	المستخلص المائي لبذور نبات المورينجيا تركيز 350 ملغم /كغم	G3
49.88 ± 0.98 A	10.45 ± 0.21 E	المستخلص المائي لبذورلنبات المرينجيا تركيز 650 ملغم /كغم	G4
37.04 ± 0.48 E	15.69 ± 0.34 B	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 350ملغم /كغم +عقار الليفو 10ملغم/كغم	G5
39.31 ± 0.98 D	13.28 ± 0.38 C	المستخلص المائي لبذور المورينجيا 650 + عقار الليفو 10ملغم/كغم	G6
2.2316	1.1552	LSD	

المعدل ± الخطأ القياسي N=6

*المتوسطات التي تحمل حروف متشابهه او مشتركة لا تختلف معنويا ($P \leq 0.05$)

الاستنتاجات والتوصيات
Conclusion and Recommendations

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions & Recommendations

الاستنتاجات Conclusions :

من خلال نتائج الدراسة الحالية تم استنتاج مايأتي :

1- أدت المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين الى احداث حالة الأجهاد التي تمثلت بارتفاع معنوي في معدل مستوى انزيمات الكبد (ALT,AST, ALP) والمالون ثنائي الألديهايد ومستوى اليوريا والكرياتنين وانخفاض معنوي في مستوى الكلوثاثيون والبروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين.

2- أحدثت المعاملة بعقار الليفوفلوكساسين اجهاداً تأكسدياً أدى الى اضرار نسجية في نسيج الكبد والكلى تمثلت بوجود ارتفاع في معدل اقطار كل من الخلايا الكبدية والوريد المركزي والجيبانيات وانخفاض في معدل اقطار كل من الكبيبة واقطار النبيب الملتوي الداني والقاصي .

3- حفزالمضاد الحيوي الليفولوكساسين اختلالاً وظيفياً في الكلية تمثل بأرتفاع مستويات اليوريا والكرياتنين بينما خفض هرمون الإرثروبويتين والمعايير الكيموحيوية الأخرى كالبروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين .

4- أمتلاك المستخلص المائي لبذور المورينجا أوليفيرا فعالية لمعادلة الاجهاد التأكسدي الناجم عن تأثير العقار وبالتالي تقليل الاثار والتغيرات النسجية على وظائف الكبد والكلى ، وامتلاكه الفعالية العالية المضادة للأكسدة المتمثلة في حصول انخفاض معنوي في معدل تركيزالمالون ثنائي الالديهايد وانزيمات الكبد (ALT،AST،ALP) واليوريا والكرياتنين بينما سبب ارتفاع معنوي في معدل مستوى الكلوتاثيون والبروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين .

5- تبين ان التجريع بالمستخلص المائي لبذور المورينجا وبتركيز 650 ملغم / كغم من وزن الجسم كانت له الفعالية الأقوى في التقليل من تاثير عقار الليفوفلوكساسين فيما يخص المعايير الفسلجية والنسجية المدروسة.

التوصيات Recommendations

1- يمكن الاستفادة من المركبات الفعالة في مستخلص بذور االمورينجا أوليفيرا بعد عزلها للتقليل من السمية المستحثة ببعض المواد الكيميائية .

2- اجراء دراسات اخرى لمعرفة تأثير عقار ليفوفلوكساسين كمضاد حيوي في أعضاء أخرى كالدماغ والقلب والرئتين في الجرذان البيض .

3- اجراء دراسات نسجية لتحديد تأثير المستخلص الكحولي لبذور نبات االمورينجا على بعض الاعضاء مثل البنكرياس ، الطحال ، المعدة ، الأمعاء .

4- دراسة التاثير العلاجي لمستخلص بذورالمورينجا في ذكورالجرذان البيض المستحث فيها مرض السكري .

5- اجراء دراسة فسلجية ونسجية حول تاثير مستخلص بذورالمورينجا وعقار الليفوفلوكساسين لأناث واجنة الجرذان البيض .

المصـــــادر

References

المصادر العربية

الجنـابي ، قاسـم عزيـز رزوقـي . (2008) دراسـة تـأثير المسـتخلص المـائي لبـذور العنـب فـي الأجهـاد التأكسـدي المسـتحدث ببيروكسـد الهيـدروجين فـي ذكـور الجـرذان . رسـالة ماجستير ،كلية التربية ، جامعة تكريت .

الزيـادي ، عبـد الـرحمن .(2009) . الـدليل المتكامـل الكبـد الأمـراض-التشـخيص –العـلاج. مصر ، دار الشروق (2) : 131-183.

عثمان ، حسين الجزولي .(2012). المورينجا الماسة الخضراء ، العمليات الفلاحية والمجالات الزراعيـة والصـناعية والغذائيـة والدوائيـة الواعدة .الطبعـة الاولـى . جامعـة الملك عبد العزيز . جدة . المملكة العربية السعودية .

موسى ، محمد عثمان ؛ محمد عبدالمنعم العاني ؛ نوفل عدنان صبري وعبدالكريم احمد العلواني.(2015) . توزيع بعض النباتات الطبية في ثلاث مناطق في الصحراء الغربية في العراق مجلة الانبار للعلوم الزراعية. 13 (1): 288-304.

المصادر الأجنبية

Aati, H., El-Gamal, A., Shaheen, H., and Kayser, O. (2019). Traditional use of ethnomedicinal native plants in the Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 15*(1): 2.

Abaekwume, C. O. and Kagbo, H. D. (2021). Hepato-renal-curative effect of the herbal supplement of Aloe vera Linn Gel versus Moringa oleifera on acetaminophen-induced damage on the liver and Kidney of Wistar rats (Rattus novergicus). JAMPS, 23, 12-23.

Abd Eldaim, M. A. ; Shaban, A. E. and Abd Elaziz, S.A. (2017). An aqueous extract from Moringa oleifera leaves ameliorates hepatotoxicity in alloxan-induced diabetic rats. *Biochem Cell Biol; 95*(4): 524-530.

Abd Rani, N. Z., Husain, K., and Kumolosasi, E. (2018). Moringa genus: a review of phytochemistry and pharmacology. *Frontiers in Pharmaco*., 9:108.

Abdel- Alim, F.A.; Kamel, M.A. and ElSayed, R.A.A. (2017). Some pharmacological studies of ciprofloxacin and levofloxacin in rats. *Zag Vet J, 45*(1): 172-180.

Abdel-Latif, H. M., Abdel-Daim, M. M., Shukry, M., Nowosad, J., and Kucharczyk, D. (2022). Benefits and applications of Moringa oleifera as a plant protein source in Aquafeed: *A review. Aquaculture, 547*: 737369.

Abdul Basit, A. R. ;Badruddeen, J. A. and Anuradha M. (2015). Phytochemical and pharmacological overview of Sahajan (Moringa oleifera). *International Journal of Pharma And Chemical Research, 1* (4):156-164.

Abdul karim ,S.M.,Long ,O.M. Lai ,S.K.S. Muhammad and H.M.Ghazali .(2005).some physic –chemical prperties of Moringa olifera seed oil extracted using Solvent and aqueous enzymatic method .Food Chem,93:253-263.

Abdull Razis,A.F.; Ibrahim,M.D. and Kntayya,S,B. (2014). Health benefits of Moringa oleifera. *Asian Pac J Cancer Prev. 15*(20): 8571-8576.

Abdullah, R. A., Taee, F. D., and Thanoon, I. A. (2021). Effect of levofloxacin on some body tissues in mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 35*(1): 109-111.

Abdullahi, A. D., Mustapha, R. K., Yau, S. and Adam, M. S. (2018). Exploring the Nigerian Medicinal Plants with Anticancer Activities: A Pharmacological Review. *Modern Chemistry., 6*: 35.

Abdul-Zahra, M.T. and Jwad ,S.M.(2020). The effect of alcoholic extract of pomegranate peel on the level of erythropoietin and some of the blood properties in albino male rats treated with erythromycin. *Int. J. Psychosoc. Rehab.,24*(04):6350-6361.

Abu Taher, M.; Nyeem, M.A.; Ahammed, M.; Hossain, M. and Islam, M.N. (2017). Moringa oleifera (Shajna): the wonderful indigenous medicinal plant. *Asian J. Med. Biol. Res., 3* (1): 20-30.

Adebola, A. O., Oluwatoyin, O. Y. E. W. O., Toyin, A. I. and Nnena Linda, N. (2021). Histological variances of Moringa olifera on the kidney of adult Wistar rats. *Innov. J. Med. Sci, 9*:36-38.

Afolabi, D. and Oyewo, E. (2014). "Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in the rat", *Inter. J Bio, Vet., Agri and Food Eng, 8*(1):80-84.

Agrawal, B. and Mehta, A. (2008). Antiasthmatic activity of *Moringa oleifera* Lam: A clinical study. *Indian Journal of Pharmacology, 40*(1):28-31.

Ahmed, K. S., Jahan, I. A., Jahan, F., and Hossain, H. (2021). Antioxidant activities and simultaneous HPLC-DAD profiling of polyphenolic compounds from Moringa oleifera Lam. Leaves grown in Bangladesh. Food Research, 5(1): 401-408.

Ahmed, K.S., Jahan, I.A., Hossain, M.H., Ethane, N.J. and Saha, B. (2018). Mineral and Trace Element Content in Different Parts of Moringa oleifera Grown in Bangladesh. *Current Journal of Applied Science and Technology, 31*(5): 1-10.

Aja, P. M., N. Nwachukwu, U. A. Ibiam, I. O. Igwenyi, C. E. Offor, and U. O. Orji. (2014). "Chemical Constituents of Moringa Oleifera Leaves and Seeds from Abakaliki, Nigeria." *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics 2*(3):310–21.

Ajibade,T.O.; Olayemi,F.O. and Arowolo,R.O.A. (2012) . The haematological and biochemical effects of methanol extract of the seeds of Moringa oleifera in rats. *Journal of Medicinal Plants Research. 6*(4): 615-621.

Akankshya Sahu, D. M. K. S. K. U. P. M. (2020). 'Surveillance Of Antimicrobial Sensitivity Pattern Among The Patients Of Gastroenteritis In A Tertiary Teaching Care Hospital, *International Journal of Advanced Science and Technology,* 29: 2623–2630.

Akinrinde, A. S., Oduwole, O., Akinrinmade, F. J.and Bolaji-Alabi, F. B. (2020). Nephroprotective effect of methanol extract of

Moringa oleifera leaves on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *African Health Sciences, 20*(3):1382-1396.

Akter, T., Rahman, M. A., Moni, A., Apu, M., Islam, A., Fariha, A.; and Uddin, M. J. (2021). Prospects for Protective Potential of Moringa oleifera against Kidney Diseases. Plants, 10(12): 2818.

Alamri, Z.Z.(2018). The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *Int. J. Basic. Clin. Pharmacol.*, *7*(11):1-6.

Al-awad, S. M., and Jaccob, A. A. (2020). Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Coumarin Derivatives. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 11*(1): 865–874**.**

Alden, B., Ryman, S. and Hjertson, M. (2009). Vara kulturvaxters namn - ursprung och anvandning. Formas, Stockholm (Handbook on Swedish cultivated and utility plants, their names and origin) 768 .

Al-Malki AL, El Rabey HA.(2015). The antidiabetic effect of low doses of Moringa oleifera Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *Biomed Res Int;* (38):10-40.

Al-Salman, H. K. Y. (2008). Effect of Volatile Oils of Some Medical Plants on the Blood Glucose and Cholesterol Levels in Mice. Al-Anbar Journal of Agricultural .

Al-Soufi, W.F. and Al-Rekabi, F.M.K. (2019). The cytogenetic effects of levofloxacin in male rats. *Advances in Animal and Veterinary Sciences, 7*(3): 138-150.

Altaee, R. A., and Fadheel, Q. J. (2021). The nephroprotective effects of moringa oleifera extract against contrast induced nephrotoxicity. *J. Pharm. Res. Int*, (33): 63-70.

Am Ende, D. J. and am Ende, M. T. (2019). Chemical engineering in the pharmaceutical industry: an introduction. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling, 1-17.

and hapatic dysfunction in rats. Advances .Toxicol :7.

Andresen, B. D. (1986). Textbook of clinical chemistry. Saunders.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(30): 799-803.

Anwar,F.; Latif,S.; Ashraf,M. and Gilani,A. H.(2007). Moringa oleifera:A food plant with multiple Medicinal Uses. *Phytother. Res. 21*(1):17-25.

Ara, C., Asmatullah, S. K., Chaudhary, A., and Siddiqua, A. (2020). Haematological and histopathological analyses of levofloxacin induced toxicity in mammals. *Punjab University Journal of Zoology, 35*(1): 01-06.

Arabyat, R.M., Raisch, D.W., McKoy, J.M. and Bennett, C.L. (2015). Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system. *Expert Opinion on Drug Safety, 14*(11) : 1653–1660.

Areej, S., Sattar, A., Javeed, A. and Raza, S. (2021). Diphenhydramine and levofloxacin combination therapy against antimicrobial

resistance in respiratory tract infections. *Future Microbiology*, *16*(6):409–420 .

Asci, H., Ozmen, O., Ellidag, H. Y., Aydin, B., Bas, E., and Yilmaz, N. (2017). The impact of gallic acid on the methotrexate-induced kidney damage in rats. *journal of food and drug analysis*, *25*(4): 890-897.

Aruna, D. and Naidu, M.U. (2007). Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*., (63): 333–338.

Ashour, Elwy A., Mohamed S. El-Kholy, Mahmoud Alagawany, Mohamed E. Ab. El-Hack, Laila A. Mohamed, Ayman E. Taha, Ahmed I. E. Sheikh, Vito Laudadio, and Vincenzo Tufarelli. (2020). "Effect of Dietary Supplementation with Moringa Oleifera Leaves and/or Seeds Powder on Production, Egg Characteristics, *Hatchability and Blood Chemistry of Laying Japanese Quails." Sustainability (Switzerland)*, *12*(6):1–9.

Auwal,M.S.; Tijjani,A.N.; Sadiq,M.A.; Saka,S.; Mairiga,I.A.; A Shuaibu,A.; Adawaren,E. and Gulani,I.A. (2013). Antibacterial and haematological activity of Moringa oleifera aqueous seed extract in Wistar albino rats. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences, 11*(1): 28-37.

Aviara N, Musa W, Owolarafe O.(2015). Effect of processing conditions on oil point pressure of Moringa oleifera seed. *J Food Sci Technol*, 52(7):4499–4506.

Awodele, O., Oreagba, I. A., Odoma, S., da Silva, J. A. T., and Osunkalu, V. O. (2012). Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of Moringa oleifera Lam.(Moringaceae). *Journal of ethnopharmacology*, *139*(2), 330-336.

Ayokanmi ,O. and Olaniyi, S. (2015) . Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense system and markers of renal and hapatic dysfunction in rats. Advances .Toxicol :7.

Bancroft , J. D. and Steven , A. S. (2010) . Theory and practice of histologyical techniques . 2nd . *Churchill living stone , Edinburgh , London* : 233 – 250.

Bartosikova, L., Necas, V., Suchy, R. and Franov, A. (2003). Monitoring of antioxidative effect of morine alloxan-induced diabetes mellitus in the laboratory rat. Acta. Vet. 72 : 191-200.

Bashir, K.A., Waziri, A.F. and Musa, D.D. (2016). Moringa oleifera, a potential miracle tree; a review. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences, 11*(6): 25-30 **.**

Belfield, A., and Golderg, G. M. (1971). Revised assay for serum phenyl phosphatase activity using 4-amino-antipyrine-Enzyme. 12, 561–573.

Bergmeyer, H. U., and Rej, M. H. R. (1985). International Federation Of Clinical Chemistry (Ifcc) Scientific Committee, Analytical Section. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.,* (24): 481–495.

Bhattacharya, A., Tiwari, P., Sahu, P. K., and Kumar, S. (2018). A review of the phytochemical and pharmacological characteristics of Moringa oleifera. *Journal of pharmacy and bioallied sciences, 10*(4);181.

Bird, S. T., Etminan, M., Brophy, J. M., Hartzema, A. G., and Delaney, J. A. (2013). Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. Cmaj, 185(10), E475-E482.

Bode, B.; Sharma, S.; Purohit, S.; Sharma, A.; Hopkins, D.; Steed, L. and She, J.X. (2015). Elevated serum levels of soluble TNF receptors and adhesion molecules are associated with diabetic retinopathy in patients with type-1 diabetes.

Borse, S. P. Singh, D. P. and Nivsarkar, M. (2019). Understanding the relevance of herb–drug interaction studies with special focus on interplays: a prerequisite for integrative medicine. *Porto biomedical journal*, 4(2).

Bozkaya Y, Erdem GU, Demirci NS, Yazici O, Ozdemir NY, Kostek O and Zengin N. (2019). Prognostic importance of albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients. Curr Med Res Opin, 35(2): 275-282

Brar, S., Haugh, C., Robertson, N., Owuor, P. M., Waterman, C., Fuchs III, G. J. and Attia, S. L. (2022). The impact of Moringa oleifera leaf supplementation on human and animal nutrition,

growth, and milk production: A systematic review. Phytotherapy Research.

Braun J-P and Lefebvre HP. (2008). Kidney Function - Chapter 16.

Burham, B.O. (2017). Phytochemical, proximate composition and minerals contents of Moringa oleifera. Chemistry Research Journal, 2(2):78-83.

Chaudiere.J , R. Ferrari-Iliou.(1999). Intracelluler antioxidants: from chemicalto biochemical mechanisms. Food Chem. Toxicol., (37): 949–962.

Cheema, H. S., Singh, M. P. (2021). The Use of Medicinal Plants in Digestive System Related Disorders: A Systematic Review. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine., 7*(3): 182-187.

Chen, C.- R.; Malik, M.; Snyder, M.and Drlica, K. (1996). DNA Gyrase and Topoisomerase IV on the Bacterial Chromosome: Quinolon -induced DNA Cleavage. *Journal of Molecular Biology*., 258(4): 627-637 .

Chen, L. N.; Sun, Q.; Liu, S. Q.; Hu, H.; Lv, J.; Ji, W. J.; Wang, M.; Chen, M. X. and Zhou, J. (2015). Erythropoietin improves glucose metabolism and pancreatic β-cell damage in experimental diabetic rats. Mol. Med. Rep.,12(4): 5391–5398.

Chernecky, CC. and Berger BJ. (2017). Laboratory Tests and Diagnostic Procedures, 6th ed. St. Louis: Saunders.

Chhikara, N.; Kaur, A.; Mann, S.; Garg, M.K.; Sofi, S.A.; Panghal, A.(2020). Bioactive compounds, associated health benefits and

safety considerations of Moringa oleifera L: *an updated review. Nutr Food Sci 2020, https://doi.org/10.1108/NFS-03-2020-0087*

Chinnappan, S. M.; George, A.; Thaggikuppe, P.; Choudhary, Y.; Choudhary, V. K.; Ramani, Y. and Dewangan, R. (2019). Nephroprotective effect of herbal extract Eurycoma longifolia on paracetamol-induced nephrotoxicity in rats. Evid.-Based Complement. Alternat. Med. , (3):1-6.

Choudhary, S.K.; Gupta, S.K.; Singh, M.K. and Sushant (2016). A review „Drumstick tree‟ (Moringa oleifera Lam.) is multipurpose potential crop in rural area of India. International Journal of Agricultural Sciences, 12(1): 115-122.

Chuang, Ping-Hsien, Chi-Wei Lee, Jia-Ying Chou, M. Murugan, Bor-Jinn Shieh, and Hueih-Min Chen.(2007). "Anti-Fungal Activity of Crude Extracts and Essential Oil of Moringa Oleifera Lam." Bioresource Technology .,98(1):232–36.

Cojutti, P.G., Ramos-Martin, V., Schiavon, I., Rossi, P., Baraldo, M., Hope, W. and Pea, F. (2017). Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61(3).

Compaore, W. R., Nikièma, P. A., Bassolé, H. I. N., Savadogo, A., and Mouecoucou, J. (2011). Chemical composition and antioxidative properties of seeds of Moringa oleifera and pulps of Parkia biglobosa and Adansonia digitata commonly used in food fortification in Burkina Faso. *Current Research Journal of Biological Sciences, 3*(1): 64-72.

Dang, J. Z., Tu, Y. F., Wang, J., and Yang, Y. J. (2021). Carbamylated Erythropoietin Alleviates Kidney Damage in Diabetic Rats by Suppressing Oxidative Stress. *Current Medical Science, 41*(3), 513-521.

Davis, F. A, (2007) Essential of Anatomy and Physiology Valerie C. Scanlon Tina Sanders copyright .

Doerr, B., Wade, K. L., Stephenson, K. K., Reed, S. B., and Fahey, J. W. (2009). Cultivar effect on Moringa oleifera glucosinolate content and taste: a pilot study. Ecology of food and nutrition, 48(3): 199-211 .

Dongmeza E, Siddhuraju P, Francis G, Becker K,(2006). Effects of dehydrated methanol extracts of moringa (Moringa oleifera Lam.) leaves and three of its fractions on growth performance and feed nutrient assimilation in Nile tilapia (Oreochromis niloticus (L.), Aquaculture, 261,407– 422.

Douros, A., Grabowski, K. and Stahlmann, R. (2015). 'Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones', Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. *Informa Healthcare*, 25–39 .

Drlica, K. and Zhao, X. (1997). "DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones". *Microbiol Mol Biol Rev. 61* (3): 377–92.

Drug Levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of

Dwivedi, T., Kanta, C., Singh, L. R. and Prakash, I. (2019). A list of some important medicinal plants with their medicinal uses from Himalayan State Uttarakhand, India. *Journal of Medicinal Plants*, (7):106-116.

Dzuvor, C. K., Pan, S., Amanze, C., Amuzu, P., Asakiya, C., & Kubi, F. (2022). Bioactive components from Moringa oleifera seeds: production, functionalities and applications–a critical review. *Critical Reviews in Biotechnology*, 42(2): 271-293.

Ebenzer, T.; Ayokanmi, O. and Olaniyi, S. (2015). influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems in rats. *Adv. In Toxic*, (20): 1-7.

Efiong, E.E.; Igile, G.O.; Mgbeje, B.I.; Out, E.A. and Ebong, P.E. (2013). Hepatoprotective and anti-diabetic effect of combined extracts of Moringa oleifera and Vernonia amygdalina in streptozotocin-induced diabetic albino Wistar rats. *Journal of Diabetes and Endocrinology. 4*(4): 45-50.

Ekundina V.O ., Ebeye O.A., Oladele A.A., OSHAM G. O., (2015). Hepatotoxic and Nephrotoxic Effects of Moringa Oleifera Leaves Extract in Adult Wistar Rats Journal of Natural SciencesResearch, (3) :2225- 0921.

El-bakry K.; Toson E .; Serag M. and Aboser M. (2016). Hepatoprotective effect of Moringa oleifera leaves extract against carbon tetrachloride- induced liver damage in rats. W. J. *Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5: 76-89.

Eloy,G.,Lebeaux,D ., Launa, M ., Fernandez-Gerlinger, M-P.,Billaud, E.,Douez.,E.,Mainardi,JL.,Bouyer,B.andJullien,V.(2020). Influ ence of Renal Function and Age on thePharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Bone and Joint Infections. Antibiotics.,(9):401-412.

Emara, R. T., Taha, N. M., Mandour, A. E. W. A., Lebda, M. A., Rashed, M. A. A., and Menshawy, M. M. (2021). Biochemical and Histopathological Effects of Colchicine and Moringa oleifera on Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology, 13*(1): 265-278.

Eyrisofla N, Ahmadifar M, Eini A-M, Kalami A. (2015). The Study of Levofloxacin Effects on Liver Tissue in Wistar Rat. *J. Liver* 04.

Fakurazi S.; Sharifudin. A. S. and Arulselvan P. (2012). Moringa oleifera hydroethanolic extracts effectively alleviate acetaminophen-induced hepatotoxicity in experimental rats through their antioxidant nature. Molecules, 17(7): 8334-8350.

Falowo, A.B., Mukumbo, F.E., Idamokoro, E.M., Lorenzo, J.M., Afolayan, A.J. and Muchenje, V. (2018). Multi-functional application of Moringa oleifera Lam. in nutrition and animal food products: a review. *Food Research International, 106*, 317-334.

Fan, Y.-L., Wu, J.-B., Cheng, X.-W., Zhang, F.-Z. and Feng, L.-S. (2018). Fluoroquinolone derivatives and their anti-tubercular activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 554–563 .

Farid, A. S., and Hegazy, A. M. (2020). Ameliorative effects of Moringa oleifera leaf extract on levofloxacin-induced hepatic toxicity in rats. Drug and Chemical Toxicology, 43(6): 616-622.

Farid, AS. and Hegazy, AM. (2019). Ameliorative effects of Moringa Oleifera leaf extract on levofloxacininduced hepatic toxicity in rats, Drug Chem. Toxicol. 1-7.

Farinde, A. (2019). Respiratory Disorders. Pharmacological Considerations in Gerontology: A Patient-Centered Guide for Advanced Practice Registered Nurses and Related Health Professions, 127.

Farooq F.; Rai M.; Tiwari A.; Khan A. A. and Farooq S. (2012*).* *J. Med. Plants Res., 6* (27): 4368–4374.

Fatoumata B. MamadouSaïdou B, Mohamet S . (2020). Antidiabetic properties of Moringa oleifera: a reviewof the literature. *J Diabetes Endocrinol.*, 11(1):18–29.

Federico, S., Carrano, R., Capone, D., Gentile, A., Palmiero, G., and Basile, V. (2006). Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients. *Clinical pharmacokinetics, 45*(2): 169-175.

Ferguson, M. and Waikar, S. (2012). "Established and emerging markers of kidney function", *Clinical Chemistry, 58* (4): 80-89.

Fidrianny, I., Kanapa, I., and Singgih, M. (2021). Phytochemistry and pharmacology of Moringa tree: an overview. Biointerface Res Appl Chem, 11(3): 10776-10789.

Figueira-Coelho J, Pereira O, Picado BJ, Mendoca P, Neves-Costa J, Neta J. (2010). Acute hepatitis associated with the use of levofloxacin. *Clin Therap*., 32(10):1733-1737.

Fiqardina, A., Yusrini Djabir, Y., Santoso, A., Nurul Salsabil, S. and Ismail, I. (2022). The Nephroprotective Effect of Clove Oil (Oleum Caryophylli) Against Levofloxacin Toxicity in Rats. *Iranian Journal of Toxicology*.,16(1):27-34.

fluoroquinolones with various substituents of position 1.

Forsyth, V. S. Armbruster, C. E.; Smith, S. N.; Pirani, A.;Springman, A.; Walters, M. S.; Nielubowicz, G. R.; Himpsl, S. D.;Snitkin, E. S.; Mobley, H. L. T. (2018). Rapid Growth ofUropathogenic *Escherichia coli* During Human Urinary TractInfection. *M bio.* *9*(2): 1-13

Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*, *28*(1): 1-13.

Fu, S., Wu, D., Jiang, W., Li, J., Long, J., Jia, C., and Zhou, T. (2020). Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: challenges and future perspectives. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1667.

Fujita, Y.; Doi, Y.; Hamano, T.; Hatazaki,M.and Umayahara,Y .(2019). Low erythropoietin levels predict faster renal function decline in diabetic patients with anemia: a prospective cohort study. *Sci. Rep.*, *9*(1): 1-11.

Gaine ME, Sharpe DJ, Smith JS and Ken IM. (2017). Gata2 regulates the erythropoietin receptor in t (12;21) ALL. *Oncotarget.*,*8*(39): 66061-66074

Galigher, A. E., and Kozloff, E. N. (1964). Essentials of practical microtechnique.

George, M. and Degoke, A. (2011).Effect of Vitamin E on biochemical parameters in rats treated with gasoline. *J. Sci Res 4*(2):37-39.

Ghafar, F., Nazrin, T. T. N. N., Salleh, M. M. R., Hadi, N. N., Ahmad, N., Hamzah, A. A., and Azman, I. N. (2017). Total phenolic

content and total flavonoid content in moringa oleifera seed. Galeri Warisan Sains, 1(1): 23-25.

Gopalakrishnan, L.; Doriya, K. and Kumar, D.S. (2016). Moringa oleifera: A review on nutritive importance and its medicinal application. Food Science and Human Wellness., 5(2): 49–56.

Greka . A and Mundel. P, (2012) ."Cell Biology and Pathology of Podocytes" doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153238.

Gulen, M., Ay, M.O., Avci, A., Acikalin, A. and Icme, F. (2015). Levofloxacin-Induced Hepatotoxicity and Death. *American Journal of Therapeutics.*, 22(3): 93–96 .

Gupta, A. Agarwal, J. Banerjee, and J. G. Alvarez.(2007). "The roleof oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancyloss: a systematic review," Obstetrical and GynecologicalSurvey., 62 (5): 335–347.

Gutierrez- Luna, K., Ansorena, D., and Astiasarán, I. (2022). Fatty acid profile, sterols, and squalene content comparison between two conventional (olive oil and linseed oil) and three non- conventional vegetable oils (echium oil, hempseed oil, and moringa oil). Journal of Food Science., 87(4): 1489-1499.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2016). Text book of Medical Physiology, 11th Elsevier Inc.

Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (2015). Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, USA.

Hamza, R. and El-Shennawy, H. (2009). Role of Vitamin E in Modulating Antioxidant Status and Certain Biochemical Changes in Gamma-Irradiated Rats. J. Rad. Res.Appl. Sci., 2(1): 31-48.

Hashem, M. (2021). Protective Effect of Moringa Oleifera Seeds Extract on Toxicity In Liver And Kidney Induced By Acetampride. Annals of Agricultural Science, Moshtohor, 59(3): 463-474.

Hayashi, N.; Nakata, Y. and Yazaki, A. (2004). New finding on the structure phototoxicity relationship and photostaibility of fluoroquinolones with various substituents of position 1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(30): 799-803.

Hegde, S. and V. Hegde. (2015). An Overview of Moringa Production in Ethiopia, International Journal of Science and Research, 4(4): 826-829.

Hernandez, M ; Lopez, R. ; Abanas, R.M.;V. and Arias,A.(1994). Antimicrobial activity of visnea mocanera leaf extracts.J.*Ethno pharma cology*,41;115-119.

Hooper DC, Jacoby G A.(2016). Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 6(9): 025320.

Hossameldin A Aziz, Gamal AI Moustafa, Gamal El- Din AAbuo- Rahma, Safwat M Rabea, Glenn Hauk, Vagolu SKrishna, Dharmarajan Sriram, James M Berger, Samar HAbbas.(2021). Synthesis and antimicrobial evaluation of new nitricoxide- donating fluoroquinolone/oxime hybrids. *Archiv der Pharmazie 354* (1), 2000180.

Hsiao, C.; Younis, H. and Boelsterli, U. (2010). Trovafloxacin, a fluoroquinolone antibiotic with hepatotoxic potential, causes mitochondrial peroxynitrite stress in a mouse model of underlying mitochondrial dysfunction. *Journal of Chemico-Biological Interaction.*, *188*(1). 204-213.

Hussain, M. and Ghani, A. (2008). Herbal remidies used for gastrointestinal disorders in Kaghan valley, NWFP, Pakistan. *Pak. J. Weed Sci. Res*, 14(3–4):169–200.

Hussein, R. A., and El-Anssary, A. A. (2019). Plants secondary metabolites: the key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. Herbal medicine, 1, 13.

Hyde, M. A.; Wursten, B.T.; Ballings, P. and Coates Palgrave, M. (2015). Flora of Zimbabwe: Species information: individual images: Moringa oleifera.

Ibrahim, H. A. E., Mahmoud, N. M., Abd El-Mottleb, D. M., and Khatab, H. I. (2021). Ameliorative effect of vitamin e and panax ginseng against some adverse effects of levofloxacin in male rats. *J. Anim. Health Prod*, 9(4):512-523.

Iliyasu, D., J. S. Rwuaan, D. Sani, A. I. Nwannenna, C. O. Njoku, A. R. Mustapha, I. D. Peter, J. Stephen, A. M. Abdullahi, and A. Abba. (2020). "Evaluation of Moringa Oleifera (L) Aqueous Seed Extracts on Aphrodisiac, Gonadal and Epididymal Sperm Reserves of Wistar Rats." *Sahel Journal of Veterinary Sciences* 17(2):26–32.

Ismail, N.H. (2006). Assessment of histopathological and histochemical changes in liver of pregnant female rats and their features following ciprofloxacin administration. J Egypt Soc Tox, 35:7-17.

Ismail, N.H. (2006). Assessment of histopathological and histochemic achanges in liver of pregnant female rats and their features following ciprofloxacin administration. J Egypt Soc Tox, 35:7-17.

Jahan, Ismet Ara, M. Hemay et Hossain, Khondoker Shahin Ahmed, Zakia Sultana, Pizush Kanti Biswas, and Katrun Nada. (2018). "Antioxidant Activity of Moringa Oleifera Seed Extracts." Oriental Pharmacy and Experimental Medicine 18(4):299–307.

Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z. and Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 7 .

Kaneko, J. J., Harvey, J. W., and Bruss, M. L. (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press.

Karabulut, O.; Bolkent, S.; Yanardag, R. and Bilgin, B. (2008): The role of vitamin C,vitamin E and selenium on cadmiuminduced renal toxicity of rats. Drug Chem Toxicol., 31(4):413-26.

Karaca, B. U., Arican, Y. E., Boran, T., Binay, S., Okyar, A., Kaptan, E., and Ozhan, G. (2019). Toxic effects of subchronic oral acetamiprid exposure in rats. Toxicology and Industrial Health, 35(11-12): 679-687.

Kato, S., Ochiai, N., Takano, H., Io, F., Takayama, N., Koretsune, H., and Yamamoto, K. (2019). TP0463518, a novel prolyl hydroxylase inhibitor, specifically induces erythropoietin

production in the liver. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 371(3), 675-683.

Katzung, B.G. (2018). Basic and clinical pharmacology. 14th ed. New York I 11 Pozostałych: Mcgraw-Hill Education, Copyright.,826-842 .

Khalafalla, M. M.; Abdellatef, E.; Dafalla, H. M.; Nassrallah, A. A.; Aboul-Enein K. M.; Lightfoot, D. A.; El-Deeb, F. E. and El-Shemy, H. A. (2010). Active principle from Moringa oleifera Lam leaves effective against two leukemias and a hepatocarcinoma. *Afr. J. Biotechnol*., 9: 8467–8471.

Khan, A. M., Rampal, S. and Sood, N. K. (2017). Effect of repeated oral administration of levofloxacin, enrofloxacin, and meloxicam on antioxidant parameters and lipid peroxidation in rabbits. Human and Experimental Toxicology, 36(1), 42-50.

Khayra, Smahi, Makhloufi Ahmed, Ouguirti Nawal, Yahi Ahlem, Dahane Rouissat Linda, Seddiki Noura, and Harek Yahia. (2020). "Antibacterial Activity of Moringa Oleifera Seeds Extract on Pathogenic Bacteria Isolated from Wastewater of Oued Bechar, Bechar Province, Southwest Algeria." *South Asian Journal of Experimental Biology*., 10 (3): 121–29.

Kim, J.; Shin, D.; Ahn, T.; Ha, C. and Chung, M. (2003). 26-Week oral repeated dose toxicity study of the new quinolone antibacterial levofloxacin in rats. *Food Chem. Toxicol*. 41, 637-645.

King D, (2010). Organization of Liver Lobules. Southern Illinois University: SIU School of Medicine.

Kleiner DE.(2018). Recent advances in the histopathology of drug induced liver injury. *Surg Pathol Clin*., *11*(2):297-311.

Koeppe,M.O.;Cristofoletti,R.;Fernandes,E.F.;Stropirtis,S.;Jungier,H.;Kopp,S.;Midha,K.K.;Shah,V.P,;Stavchansky,S.;Dressman,J. B.(2011). Bio-waiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage From Levofloxacin. *Journal of pharmaceutical sciences.100*(5):1628-1636.

Kornblau SM, Ruvolo PP, Wang RY, Battula VL and Andreeff M. (2018). Distinct protein signatures of acute myeloid leukemia bone marrow-derived stromal cells are prognostic for patient survival. *Haematologica., 103*(5): 810-821.

Kou, X.; Li, B.; Olayanju, J. B.; Drake, J. M.; Chen, N.(2018). Nutraceutical or pharmacological potential of Moringa oleifera Lam. Nutrients 2018, 10.

Koury, M. J.and Haase, V. H. (2015). Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Nat. Rev. Nephrol., 11(7):394–410.

Kricka, L. J. (1999). Human anti-animal antibody interferences immunological assays.Clin.Chem.,45:942-965 .

Kumar, P.S., Mishra, D., Ghosh, G. and Panda, C.S. (2010). Medicinal uses and pharmacological properties of Moringa oleifera. *International Journal of Phytomedicine, 2*(3): 210-216.

Kumbhare, M. R., V. Guleha, and T. Sivakumar. (2012). "Estimation of Total Phenolic Content, Cytotoxicity and In–vitro Antioxidant Activity of Stem Bark of Moringa Oleifera." *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2(2):144–50.

Kumbhare, M. R., V. Guleha, and T. Sivakumar. (2012). "Estimation of Total Phenolic Content, Cytotoxicity and In–vitro Antioxidant Activity of Stem Bark of Moringa Oleifera." *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2(2):144–50.

Labbe, D., Provencal, M., Lamy, S., Boivin, D., Gingras, D. and Béliveau, R. (2009). The flavonols quercetin, kaempferol, and myricetin inhibit hepatocyte growth factor-induced medulloblastoma cell migration. *The Journal of nutrition, 139*(4):646-652.

Lambeth JD. (2004). NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nature Reviews Immunology ,4*(3):181.

Lefevre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F, Bonnefont-Rousselot D, Cristol JP, Therond P, Torreilles J. (1998). Evaluation of lipid peroxidation by assaying the thiobarbituric acid-reactive substances. *In Annales de biologie clinique ,56* (3): 305-19.

Leone, A.; Spada, A.; Battezzati, A.; Schiraldi, A.; Aristil, J. and Bertoli, S. (2015). Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of Moringa oleifera leaves: An overview. *Int.J. Mol. Sci.* 16: 12791– 835.

levofloxacin on antioxidant defense system and markers of renal

Lexicomp. (2016). Drug information handbook with international trade names index. Lexi-Comp, 102-104, 1197-1201.

Liang L, Shi Y C, Min G, Xue M C, Xiao Y P, Kai K G, Cheng WX, Yin C, Yu qin Z, Bin W, and Kun L S. (2020). Purification of Antioxidant Peptides of Moringa Oleifera 4Seeds and Their

Protective Effects on H2O2 Oxidative Damaged Chang Liver Cells. *Journal of Functional Foods 64*, (10):36-98.

Loh, A. H., and Cohen, A. H. (2009). Drug-induced kidney disease-pathology and current concepts. Ann Acad Med Singapore, 38(3): 240-250.

Loru, D., Incani, A., Deiana, M., Corona, G., Atzeri, A., Melis, M. P., Rosa, A., and Dessì, M. A. (2009). Protective effect of hydroxytyrosol and tyrosol against oxidative stress in kidney cells. *Toxicology and Industrial Health, 25*(45): 301–310.

lung cancercells through inducing mitochondrial dysfunction and

Luqman, S., Srivastava, S., Kumar, R., Maurya, A.K. and Chanda, D. (2012). Experimental assessment of Moringa oleifera leaf and fruit for its antistress, antioxidant, and scavenging potential using in vitro and in vivo assays. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, (51):90-84.

Manzoor, M.; Anwar, F.; Iqbal, T. and Bhanger, M.I. (2007): Physico - chemical characterization of Moringa concanensis seeds and seed oil. *J. Am. Oil Chem. Soc*. 84:413–419.

Martinez, M.; MaDermott, P. and Walker, D. (2006). Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet. Journal*, 172(1): 10-28.

Matsuzaki, K .; Koyama, H .; Chiba, A . (1999). In vitro activities of levofloxacin and other antibiotics against fresh clinical isolates. Jpn J Antibiot; 52: 571-84.

Mazahreh, T. S., Aleshawi, A. J., Al-Zoubi, N. A., Altabari, M., and Aljarrah, Q. (2020). Comparison of postoperative liver function between different dissection techniques during laparoscopic

cholecystectomy. Future Science OA, 6(4), FSO462.

Meijun Sony , Hongcheng Wu, Jingbo Jiang .(2016) .(Antibiotic Drug Levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancercells through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage) Dec 1,2016 in Biomedicine and Pharmacotherapy SCI (6) 3.73.

Meireles, D., Gomes, J., Lopes, L., Hinzmann, M., and Machado, J. (2020). A review of properties, nutritional and pharmaceutical applications of Moringa oleifera integrative approach on conventional and traditional Asian medicine. Advances in Traditional Medicine, 20(4): 495-515.

Miess H, Dankworth B, Gouw AM, Rosenfeldt M, Schmitz W and Schulze A. (2018). The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma. Oncogene, 37: 5435-5450.

Miyoshi, Y., Shinohara, I., Takashima, T., Asamura, K., Higashio, N., Mitani, T., and Seki, K. (2018). Geospace exploration project ERG. *Earth, Planets and Space*, *70*(1):1-13.

Mohammed, S., and Abd Manan, F. A. (2015). Analysis of total phenolics, tannins and flavonoids from Moringa oleifera seed extract. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(1): 132-135.

Mouton, R. and Holder, K. (2006). "Laboratory tests of renal function", Anathesia and Intensive Care Medicine, 7(7): 240-243.

Mutschler, Ernst; Schäfer-Korting, Monika. (2001). Arzneimittelwirkungen (in German) (8 ed.). Stuttgart:

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 14, ISBN 978-3-8047-1763-3.

Nafiu, A. O., Akomolafe, R. O., Alabi, Q. K., Idowu, C. O. and Odujoko, O. O. (2019). Effect of fatty acids from ethanol extract of Moringa oleifera seeds on kidney function impairment and oxidative stress induced by gentamicin in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 117, 109-154.

Nagai, K., Kimura, O., Domon, H., Maekawa, T., Yonezawa, D. and Terao, Y. (2019). Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017. Journal of Infection and Chemotherapy, 25(3): 229‑232.

Naganuma. H and Nishinakamura. R, (2019). "From organoids to transplantable artificial kidneys," *Transpl. Int.*, 32(6): 563–570.

Naik and V. S. Panda (2007). "Antioxidant and hepatoprotectiveeffects of Ginkgo biloba phytosomes in carbon tetrachlorideinducedliver injury in rodents," *Liver International*, 27, (3): 393–399.

Nakai, H., Sato, T., Uno, T., Furukawa, E., Kawamura, M., Takahashi, H., Watanabe, A. and Fujimura, S. (2018). Mutant selection window of four quinolone antibiotics against clinical isolates of Streptococcus pneumoniae , Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. *Journal of Infection and Chemotherapy.*, *24*(2):83‑87.

Nankaya, Jedidah; Nathan, Gichuki; Catherine, Lukhoba and Henrik Balslev. (2020). "Medicinal Plants of the Maasai of Kenya: A Review." Plants., 9(1):44.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2003). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically 6th edition approved standard NCCLS document M7-A6,23(2): 1-47.

Neda, R.; Kathy, T.; Jason, Y.; Keykavous, P. and Rakesh, T. (2017). "Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of [R4W4K]-Levofloxacin and [R4W4K]-Levofloxacin-Q Conjugates". Molecules, 22, 957: 10.3390.

Nelson RG.(2001). "Diabetic Renal Disease in Transitional and Disadvantaged Populations." Nephrology., 6: 9–17.

Nepolean, P., Anitha, J. and Emilin, R.R. (2009). Isolation, analysis and identification of phytochemicals of antimicrobial activity of Moringa oleifera Lam. Current Biotica 3(1):33-39.

Nhut, H. T., N. T.Q. Hung, B. Q. Lap, L. T.N. Han, T. Q. Tri, N. H.K. Bang, N. T. Hiep, and N. M. Ky. (2021). "Use of Moringa Oleifera Seeds Powder as Bio-Coagulants for the Surface Water Treatment." *International Journal of Environmental Science and Technology 18* (8): 2173–80.

Niddam-hildesheim, V.; Gershon, N.; Amir, E. and Wizel S.(2006). Patent EP1451194. Preparation of levofloxacin hemihydrate. Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Accessed November 23, 2009, at: http://www.freepatentsonline.com/ EP1451194B1.html

Nigussie, D. Davey, G. Tufa, T. B., Brewster, M. Legesse, B. A. Fekadu, A. and Makonnen, E. (2021). Antibacterial and antifungal activities of Ethiopian medicinal plants: a systematic review. Frontiers in pharmacology, 12, 1327.

Noori S. (2012). An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. Open access scientific reports ,1(8):1-9.

Noori, S. and Mahboob, T. (2010). Antioxidanteffect of carnosine pretreatment ocisplatin induced renal oxidative stress in rats. *Ind. J. Clin. Biochem.*, *25*: 86-91.

Noreddin AM,Elkhatib WF , Cunnion KM ZhanelGG.(2011). Cumulative experience from over a decade ofuse of levofloxacin in community–acquired pneumonia :critical appraisal and role in therapy dryg Healthe patient saf 3:59-68.

Obeid, A. K., Alsalame, H. A. A. A., and Abdulshahed, R. H. (2021). The Role of Moringaoleifrera Seed Extract in Amelioration of Kidney Injury Induced by Sodium Nitrite in Male Rats. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2392-2402.

Oda SS, Hashem MA, Dina R, Karim G. A.(2014). Comparative study of levofloxacin and gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits. Glob, 13(5):898-905 .

Ogbunugafor, H. A., F. U. Eneh, A. N. Ozumba, M. N. Igwo-Ezikpe, J. Okpuzor, I. O. Igwilo, S. O. Adenekan, and O. A. Onyekwelu. (2011). "Physico-Chemical and Antioxidant Properties of Moringa Oleifera Seed Oil." *Pakistan Journal of Nutrition.,10*(5):409–14.

Olayaki, L. A., Irekpita, J. E., Yakubu, M. T., and Ojo, O. O. (2015). Methanolic extract of Moringa oleifera leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, *26*(6): 585-593.

OMP Division, (2006). LEVAQUIN. Ortho McNeil Pharmaceutical, Inc. Karitan, NewJersey, USA.

Ostermann, M., and Joannidis, M. (2016). Acute kidney injury diagnosis and diagnostic workup. *Critical care*, *20*(1): 1-13.

Owens, C. W. I., and Belcher, R. V. (1965). A colorimetric micro-method for the determination of glutathione. *Biochemical Journal*, *94*(3): 705–711.

Pagana KD and Pagana TJ. (2016). Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 6th ed., St. Louis: Mosby.

Pandey, V. N., Chauhan, V., Pandey, V. S., Upadhyaya, P. P. and Kopp, O. R. (2019). oleifera Lam.: a biofunctional edible plant from India, phytochemistry and medicinal properties. J. *Plant Stud*, *8*(1).

Pandit, A.; Sachdeva, T. and Bafna, P. (2012). Drug-induced hepato-toxicity: a review. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2(5): 233- 243.

Patton, C. J. and Crouch, S.R. (1977). Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia Anal.Chem., 29, 464–469.

Pauwels, E.K. (2011). The protective effect of the Mediterranean diet. Focus on cancer and cardiovascular risk. Med Princ Pract. 20(2):103–111.

Pawaskar, S.M. and Sasangan, K.C. (2017). Biochemical and nutritional analysis of the leaf extract of Moringa. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 9*(4):305-309.

Pelle, G., Vimont, S., Levy, P. P., Hertig, A., Ouali, N., Chassin, C., and Vandewalle, A. (2007). Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long- term kidney graft function. *American journal of transplantation*, *7*(4): 899-907.

Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacognosy reviews, 6(11), 1.

Petrulea M, Muresan A, Duncea I. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Hypo and Hyperthyroidism. In Antioxidant enzyme ed Mohammed Amr El-Missiry. (2012). InTech Open Access publishers. DOI: 10.5772/51018); 197-233.

Pouzauaud, M. Dutot, C. Martin, M. Debray, J. M. Warnet and P.(2006). Rat.Age-dependent effects on redox status, oxidative stress, mitochondrialactivity and toxicity induced by fluoroquinolones on primary cultures ofrabbit tendon cells. *Comp Biochem Physiol. C. Toxicol Pharmacol.*, 143: 232-241.

Purwal, L., Pathak, A. K., and Jain, U. K. (2010) . In vivo anticancer activity of the leaves and fruits of Moringa oleifera on mouse melanoma. Pharmacologyonline, 1:655-665.

Qian, X.; Higgins, T. and Cembrowski, G. (2015). Limiting the testing of AST: A diagnostically nonspecific enzyme. *American Journal of Clinical Pathology, 144*(3): 423-426.

Quijano C, Trujillo M, Castro L and Trostchansky A. (2016). Interplay between oxidant species and energy metabolism. *Redox Biology,* 8: 28-42

Qureshi, S. and Solanki, H. (2015). Moringa oleifera Lam., Awonder plant curing multiple ailments, its phytochemistry and its pharmacological applications. International Research Journal of Chemistry, 11(1): 64- 71.

Rampal, S., Kaur, R., Sethi, R., Singh, O., and Sood, N. (2008). Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. Human & experimental toxicology, 27(5): 409-415.

Rashmi, R.; Swamy, R. and Bayer, M. (2012). Organ directed toxicity of norfloxacin in repeated dose 28-days oral toxicity study in female rats. *International J. of Pharma, and Bio Sci*, 3: 88-97.

Raubilu, I. A., Isah, U., Ahmad, M. A. (2019). Antimicrobial activity of Moringa oleifera: A short review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences, 12*(1): 128-132.

Ray and Sahelian, M. D. (2004). Proanthocyanidins in health care. *Curr. Med. Chem., 11*(10) : 1345-1351.

Robertson,S.M.;Curtis,M.A.;Schlech,B.A.;Rusinko,A.;Owen,G.R.;Dembinska,O.;Liao,J.;Dahlin,D.C.(2005). Ocularpharmacokinetics of moxifloxacin after topical treatment of animals and humans. Surv ophthalmol 50(1):s32-s35.

Robinson, M. W., Harmon, C. and O Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cellular and molecular immunology, 13(3), 267-276.

Romero, R. C.; **Corrales, V. H. D. and Montaño, G. T. (2016).** Aspectons importants de moringa oleifera: und alternative paratratar la anemia por deficiencia de hierroimportant aspects of moringa oleifera: an alternative to treat anemia due to iron dificiency. Biotecnia, 18(1): 3-9

Roy, A. Jauhari, N. and Bharadvaja, N. (2018). Medicinal Plants as a Potential Source of Chemopreventive Agents. In Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements. 109-139: Springer.

Rubiano, A., Indapurkar, A., Yokosawa, R., Miedzik, A., Rosenzweig, B., Arefin, A., and Ribeiro, A. J. (2021). Characterizing the reproducibility in using a liver microphysiological system for assaying drug toxicity, metabolism, and accumulation. *Clinical and translational science*, *14*(3): 1049-1061.

RxList, (2003) . The Internet Drug Index, Levaqin® (Levofloxacin) ; http:// www. Rxlist.com / levaquin – drug , htm. McGraw- Hill Companies . New York . (530-532).

Saad, Bashar, Hilal Zaid, Siba Shanak, and Sleman Kadan. (2017). "Introduction to Medicinal Plant Safety and Efficacy." in Anti-diabetes and anti-obesity medicinal plants and phytochemicals. Springer, 21–55.

Saad, N.A., Elberry, A.A., Samy Matar, H. and Hussein, R.R.S. (2021). Effect of ciprofloxacin vs levofloxacin on QTc- interval and dysglycemia in diabetic and non- diabetic patients. *International Journal of Clinical Practice, 75*(5), 14072 .

Saleh, H. M., Ayed, H. S. and Salih, A. I. (2021) . The Therapeuticrole of Moringa Oleifera Against Bisphenol A toxicity That Induce Renal Effects in Rats. In IOP Conference Series: *Earth and Environmental Science .,910*, (1): 012084.

Samah, S.; Mohamed, A. and Dina, R. Gad (2014). A Comparative Study of Levofloxacin and Gentamicin-Induced Nephro-toxicity in Rabbits. *Global Veterinaria 13*(5): 898-905.

Samani MA, Farkhad NK, Azimi N, Fasihi A, Ahandani EA, Kopaei MR.(2015). Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. *Asian Pac J Trop Biomed.*, *5*(2): 146–157.

Sanjay, P. and Dwivedi, K.N. (2015). Shigru (Moringa oleifera Lam.): A critical review. *Int. J. Ayu. Pharm. Chem., 3*(1): 217-227.

Sarkar, S., Sengupta, M., SenGupta, M., Chakraborty, A., Ghosh, S. and Mukhopadhyay, S. (2015). In vitro activity of levofloxacin against lower respiratory tract pathogens. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 6(*3): 89.

SAS .(2012). Statistical Analysis System, User,s Guide. Statistical. Version 9.1th ed. SAS. Institute Incorporated Cary. N.C. USA.

Saucedo-Pompa, S. Saucedo-Pompa, J.A. Torres-Castillo, C. Castro-López, R. Rojas, E.J. Sánchez-Alejo, M. Ngangyo-Heya, G.C.G. Martínez-Ávila.(2018). Moringa plants: Bioactive

compounds and promising applications in food products Food Research International, 111, 438-450 .

Saucedo-Pompa., S. Saucedo-Pompa, J.A. Torres-Castillo, C. Castro-López, R. Rojas, E.J. Sánchez-Alejo, M. Ngangyo-Heya, G.C.G. Martínez-Ávila .(2018). Moringa plants: Bioactive compounds and promising applications in food products Food Research International, 111, 438-450.

Scanlon, V.C. and Sanders, T., .(2018). *Essentials of anatomy and physiology*. FA Davis.

Shahzadi, A.; Sonmez, I.; Auahverdiyev, O.; Onal, B.; kandaz, C.; Ozyazgan, S. Akkan, A. and Yazici, Z. (2014). Cardiac troponin-I(eTn-I) a biomarker of cardiac injuries induced by doxorubicin alone in combination with ciprofloxacin following acute and chronic dose protocol in Sprague dawley rats. *International Journal of Pharmacology, 10*(5): 258-266.

Schieber, M., and Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current biology, 24*(10): 453-462.

Scott, R.P. and Quaggin, S.E.(2015). Review series: the cell biology of renal filtration. J. Cell Biol.,209(2):199-210.

Shahzadi, A.; Sonmez, I.; Auahverdiyev, O.; Onal, B.; kandaz, C.; Ozyazgan, S. Akkan, A. and Yazici, Z. (2014). Cardiac troponin-I (eTn-I) a biomarker of cardiac injuries induced by doxorubicin alone in combination with ciprofloxacin following acute and chronic dose protocol in Sprague dawley rats. *International Journal of Pharmacology, 10*(5): 258-266.

Shailaja G. Mahajan; Ravindra G. Mali and Anita A. Mehta. (2008). "Protective Effect of Ethanolic Extract of Seeds of Moringa Oleifera Lam Against Inflammation Associated with Development of Arthritis in Rats, *Journal of Immunotoxicology*, 4(1): 39-47.

Shakya, A. K. (2016). Medicinal plants: Future source of new drugs. *International Journal of Herbal Medicine, 4*(4): 59-64.

Sharifudin, S. Fakurazi, M. Hidayat, M. Hairuszah, M. Moklas, P. Arulselvan.(2013). Therapeutic potential of Moringa oleifera extracts against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmacutical Biology, 51*, 279-88 .

Sharma, P.C., Goyal, R., Sharma, A., Sharma, D., Saini, N., Rajak, H., Sharma, S. and Thakur, V.K. (2020). Insights on fluoroquinolones in cancer therapy: chemistry and recent developments. Materials Today Chemistry, 17, 100296 .

Shelvan, A. Spence, A. L. Parsiola, A. L. Anandi, P. Siddaiah, H. Latimer, D. and Kaye, A. D. (2021). Commonly Prescribed Medications that Affect Clotting: A Comprehensive Overview. Essentials of Blood Product Management in Anesthesia Practice, 167-190.

Shiba, K.; Sakai, O. and Shimada, J.(1992). Effects of antacids, ferrous sulfate and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother; 36*(10): 2270- 2274.

Shih AW, Lam AS, Warkentin TE (2018). Levofloxacin-Induced Acute Immune-Mediated Thrombocytopenia of Rapid-Onset. *J. Pharm. Pract. 31*(2):234-237.

Shih, C. F., Zhang, T., Li, J., and Bai, C. (2018). Powering the future with liquid sunshine. Joule, 2(10), 1925-1949.

Sibulesky L, .(2013). Normal liver anatomy. Clinical Liver Disease;2(S1):S1S3.

Sies, H. (2020). Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. Antioxidants, 9(9), 852.

Siew, Y. Y., Yew, H. C., Neo, S. Y., Seow, S. V., Lew, S. M., Lim, S. W., and Koh, H. L. (2019). Evaluation of anti-proliferative activity of medicinal plants used in Asian Traditional Medicine to treat cancer. *Journal of ethnopharmacology*, *235*, 75-87

Singh, S. , Nag, S. K. , Kundu, S. S. , Maity, S. B., (2010). Relative intake, eating pattern, nutrient digestibility, nitrogen metabolism, fermentation pattern and growth performance of lambs fed organically and inorganically produced cowpea hay-barley grain diets. Trop. Grassl., 44: 55-61.

Singh, S.; Dimri, U.; Kataria, M. and Kumari, P. (2011). Ameliorative activity of withania somnifera root extract on paraquate-induced oxidative stress in mice. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, *6*(4): 433-439.

Sitovs, A., Sartini, I. Giorgi, M. (2021). Levofloxacin in veterinary medicine: a literature review. *Research in Veterinary Science, 137*, 111-126.

Sodamade, A.; Owonikoko, A.D. and Owoyemi, D.S. (2017). Nutrient contents and mineral composition of Moringa oleifera Seed. *International Journal of Chemical Studies*, *5*(2): 205-207.

Souliotis, V. L., Vlachogiannis, N. I., Pappa, M., Argyriou, A., Ntouros, P. A., and Sfikakis, P. P. (2019). DNA damage response and oxidative stress in systemic autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(1), 55.

Spooner R, and Yilmaz O. (2011). The role of reactive-oxygen-species in microbial persistence and inflammation. *International journal of molecular sciences ,12*(1):334-52.

Stevens, L.; Coresh, J.; Green, T. and Levey, A. (2006). Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *New England Journal of Medicine, 354*(1): 2473-2483.

Stockham, S. and Scott, M. (2002): Proteins. In: Stockham SL, Scott MA (eds). Fundamentals of veterinary clinical pathology. Iowa State Press, Iowa, USA, 251-276.

structure phototoxicity relationship and photostaibility of

Suresh S, Rajvanshi PK and Noguchi CT. (2020). The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol, 10*: 1-20.

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.

Suzana, D.; Suyatna, F. D.; Andrajati, R.; Santi, P. S. and Mun'im, A. **(2017).** Effect of Moringa oleifera leaves extract against hematology and blood biochemical value of patients with iron deficiency anemia. *Journal of Young Pharmacists, 9*(1): S79..

Suzuki N.(2015). Erythropoietin Gene Expression: Developmental-Stage Specificity ,. 2015;233–40.

Teskey G, Abrahem R, Gyurjian K and Cao R. (2018). Glutathione as a Marker for Human Disease. *Advances in Clinical Chemistry, 87*: 141-159.

Tietz, N. W. (1986). Textbook of clinical chemistry, Saunders, WB Co. London Philadelphia, 796.

Tohamy .(2017). Protective Effect of Some Antioxidants (Vitamin E and Selenium) on Adverse Effects of Levofloxacin.

Torondel, B.; Opare, D.; Brandberg, B.; Cobb, E. and Cairncross, S. (2014). Efficacy of Moringa oleifera leaf powder as a hand-washing product: a crossover controlled study among healthy volunteers. *Complementary and Alternative Medicine*, 14(57):1-7.

Ugwu Okechukwu, P. C; Nwodo Okwesili, F. C; Joshua Parker E; Odo Christian E; Ossai Emmanuel C and Bawa Aburbakar (2013). Ameliorative Effects of Ethanol Leaf Extract of Moringa Oleifera on the Liver and Kidney Markers of Malaria Infected Mice. *Int. J. LifeSc. Bt and Pharm*.

USDA. United States Department of Agriculture (2016). Natural Resources Conservation Service. Plants Database. Taxonomic Serial.

Vergara-Jimenez, M., Almatrafi, M. M., and Fernandez, M. L. (2017). Bioactive components in Moringa oleifera leaves protect against chronic disease. Antioxidants, 6(4): 91.

Vigila, and X. Baskaran.(2011). Nephroprotective activity of aqueous extract of Solanum nigrum in Amphotericin B induced Wister rats. *International Journal of Applied Biology, 1*, 14-21.

Virk, A. K., Kumari, C., Tripathi, A., Kakade, A., Lee, X, and Koulchrista, S. (2019). Analysis of the development and efficacy of a Moringa oleifera-based drinking water purification kit. *Journal of Water Treatment Engineering, 27*, 37-46.

Wallace, M. A. (1998). Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal*, *68*(5), 799-820.

Wang, H. , Chen, X. , Su, Y. , Paueksakon, P., Hu, W., Zhang, M.Z., Harris, R.C., Blackwell, T.S., Zent, R., Pozzi, A. (2015). 47phox contributes to albuminuria and kidney fibrosis in mice. Kidney Int. , 87, 948–962.

Wang, S. S., Ratliff, P. D. and Judd, W. R. (2018). 'Retrospective review of ceftriaxone versus levofloxacin for treatment of E. coli urinary tract infections', *International Journal of Clinical Pharmacy, 40*(1), pp. 143–149 .

Wang, X. and Garrett, M.R.(2017). Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Physiol. Genomics.*,*49*(3):180-192.

Wang. L, Tao. T, Su .W, H. Yu, Y. Yu, and J. Qin, (2017) . "A disease model of diabetic nephropathy in a glomerulus-on-a-chip microdevice," *Lab Chip.*, 17 (10): 1749–1760.

Waugh, A. and Grant, A., (2010). Ross and Wilson's Anatomy and Physiology in Health and Illness, Edinburgh: Churchill Livingstone.

Wei C, Yu Z, Wang G, Zhou Y and Tian L. (2021). Low Pre-treatment Albumin-to-Globulin Ratio Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer: Insight from a Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology***,**10: 1-10 .

Weinrich, M., Scheingraber, S., Stremovskaia, T., Schilling, M.K., Kees, F. and Pistorius, G.A. (2006). Liver tissue concentrations of levofloxacin after single intravenous administration of 500mg for antibiotic prophylaxis in liver surgery. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *28*(3): 221–225.

Xie H, Zeng D, Chen X, Huo D, Liu L, Zhang D.(2017). Prediction on the risk population of idiosyncratic adverse reactions based on molecular docking with mutant protein. Oncotarget.,8:95568-95576.

Yang, R.-Y., Lin, S. and Kuo, G. (2008). Content and distribution of flavonoids among 91 edible plant species. *Asia Pacific journal of clinical nutrition, 17*(1):275-279 .

Yengej. F. A. Y., Jansen. J., Rookmaaker. M. B., Verhaar. M. C., and Clevers. H, (2020). "Kidney Organoids and Tubuloids," 1–20, doi: 10.3390/cells 9061326.

Yilmas, Y, and Toledo R. T. (2004). Major flavonoids in grape seeds and skins: antioxidant capacity of catechin, epicatechin, and gallic acid. J. Agri food Chem. 52(2):255-260.

Young, D. S., and Friedman, R. B. (2001). Effects of disease on clinical laboratory tests (Vol. 1). Amer Assn for Clinical Chemistry.

Zaman, S. B.; Hussain , M.A.; Nye, R.; Mehta, v.; Mamun, K.T.and Hossain ,N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: *Alarm Bells are Ringing. Cureus.*, *9*(6):1-9.

Zauro, S.A.; Abdullahi, M.T.; Aliyu, A.; Muhammad, A.; Abubakar, I. and Sani, Y.M. (2016). Production and Analysis of Soap using Locally Available Raw-Materials. Elixir Applied Chemistry, 96 (41):479-41483.

Zeisberg, M., and Kalluri, R. (2015). Physiology of the renal interstitium. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(10), 1831-1840.

Zhang Y., Zhu LQ., Wang N., Zhao XQ., Yang WJ., Ji SM., Sun LY. (2014). Population pharmacokinetics of levofloxacin 500 mg/day dosage in infected patients. Pharmazie 69:553–556.

Zhao, Y., Xia, D., Ma, P., Gao, X., Kang, W., and Wei, J. (2020). Advances in the detection of virulence genes of Staphylococcus aureus originate from food. *Food Science and Human Wellness*, *9*(1):40-44.

Zhigila, D. A. (2014). Taximetric study on varieties of Moringa oleifera Lam. and Adansonia digitata L. M. Sc thesis. University of Ilorin. Nigeria.

Zollner-Schwetz, I. and Krause, R. (2015). 'Therapy of acute gastroenteritis: Role of antibiotics', *Clinical Microbiology and Infection. Elsevier*, 744–749.

Abstract

The present study aimed to know the effect of cold aqueous extract of *Moringa oleifera* (M.o) seed with two different concentrations against the liver and kidney damage caused by levofloxacin in male albino rats by studying some histological changes and physiological and biochemical parameters.

The study was carried out in the animal house of the College of Pharmacy / University of Karbala and the laboratories of the College of Education for Pure Sciences - Department of Life Sciences / University of Karbala for the period from the beginning of September 2021 to the end of February 2022, and 36 adult white male rats were used. Rats were randomly distributed into six groups with (6) Animals for each group, their weights ranged from (200-240) g and ages between (12-14) weeks, and they were dosed orally for 30 days as follows: (G1) The first group dosed 1 ml of distilled water, and the negative control group .The second group was dosed with levofloxacin at a concentration of 10 mg/kg of body weight after dissolving it with distilled water, and a positive control group, (G3, G4), the third and fourth groups were dosed with aqueous extract of *Moringa oleifera* seeds at a concentration of (350 and 650) mg/kg of body weight, respectively.The fifth and sixth groups(G5, G6) were dosed with aqueous extract of *Moringa oleifera* seeds at a concentration of (350, 650) mg/kg of body weight, respectively, two hours before levofloxacin and at a concentration of 10 mg/kg of body weight. Animals were sacrificed after the end of the experiment period 30 days .

Blood samples were collected in the six groups after one month of dosing, and tissue sections of the liver and kidney were taken For the purpose of studying histological changes on it, which includes measuring

both the diameters of hepatocytes, the sinusoids, the diameters of the central vein, and measuring the diameters of the glomerulus and the proximal and distal convoluted tubules. The following parameters were measured: the levels of liver enzymes Alkalinephosphatases (ALP), Aspartate transaminase (AST) and Alanine transaminase (ALT), and estimation of the concentration of total protein (T.P), albumin (Alb.), and globulin. And kidney functions were urea, creatinine, and Erythropoietin (EPO), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH), and we obtained the following results:

Oral administration of levofloxacin daily to male rats for 30 days led to a significant increase ($P \leq 0.05$) in the mean level of liver enzymes (AST,ALT, ALP), urea, creatinine and MDA, and a significant decrease ($P < 0.05$) in the mean level of total protein, albumin, globulin , EPO and GSH compard with the negative control group.

As well as the occurrence of histological changes in the liver represented by the expansion of the hepatic sinusoids, congestion and expansion of the central vein, severe irregularity of the hepatic cords, necrosis of hepatocytes, congestion and large expansion of the portal vein with severe infiltration of inflammatory cells with significant increase ($P \leq 0.05$) in rate of the diameters of Hepatocytes, sinusoids, and central vein compared to the negative control group. As for the histological changes of the kidneys represented by severe atrophy in the glomerulus, an increase in Bowman's space, and a breakdown in the urinary tubules, with the presence of hemorrhage between the renal tubules, necrosis in the lining of the renal tubules, infiltration of inflammatory cells, congestion and shedding of its lining epithelium, with a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the rate of The diameters of both the glomerulus of

the proximal (proximal) convoluted tubule and the distal convoluted tubule (distal) compared to the negative control group (G1).

Oral administration to rats with cold aqueous extract of *Moringa oleifera* seeds in the third and fourth groups (G4, G3) daily for 30 days led to physiological changes in the functional parameters represented by a significant increase ($P \leq 0.05$) in the level of total protein, globulin and glutathione for groups (G3 , G4) compared with the negative and positive control group.and there was a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the level of malondialdehyde and in the level of enzymes (ALP، AST, ALT), and the level of urea, creatinine and MAD in groups (G3 , G4) compared with (G2), and there were significant differences in the mean diameters of the liver and kidneys for both groups (G3,G4) compared with the negative control group.

Oral dosing of rats with cold aqueous extract of *Moringa oleifera* seeds in the fifth and sixth groups (G6, G5) showed a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the level of liver enzymes (ALT, AST, ALP), urea, creatinine and MDA and a significant increase in ($P \leq 0.05$) The level of total protein, globulin, albumin, GSH and EPO compared to the positive control group (G2).

As for the histological changes of the liver tissue in the fifth group (G5) it was represented by the presence of sinusoids, expansion and congestion of the central vein with the regularity of part of the cords and hepatocytes, and slight degeneration in some cells. The hepatocytes and their nuclei with a slight expansion of the sinusoids, where the tissue appears closer to the negative control group (G1), while the average diameters, a significant decrease ($P \leq 0.05$) was observed in the two groups for the average diameters of each of the hepatocytes, central vein and sinusoids compared with the positive control group (G2). With regard to the tissue of the kidney, the histological changes in the fifth group (G5) were a shrinkage of the glomerulus and an increase in Bowman's space with the normal structure of some tubules. As for the sixth group (G6), there is no obvious damage in which the glomerulus is observed and the tissue is closer to normal and the presence of Bowman's capsule and Bowman's space with the normal structure of the tubules Distal and proximal urinary tract with slight degeneration of some cells compared with the positive (G2) and negative (G1) control group, and there was a significant increase ($P \leq 0.05$) in the mean diameter of each glomerulus The proximal convoluted tubule and the distal convoluted tubule compared with the positive control group (G2), respectively.

We conclude from the current study that the cold aqueous extract of *Moringa oleifera* seeds has the ability to prevent or reduce the toxicity or harmful effects resulting from the administration of levofloxacin to male albino rats, Inhibition of free radical activity , neutralizing oxidative stress on liver and kidney tissues, and some functional parameters through its biological properties and chemical components. Especially effective as an antioxidant.

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

Study of the protective role of cold aqueous extract of Moringa oleifera seeds on some histological and functional parameters in white male rats treated with Levofloxacin

A Thesis submitted to the College of Education for Pure Sciences / University of Karbala, as apartial fulfillment of the requirements for a degree of the master in Biology - Zoology

By

Wafia Shaker Abdul-Hussein Al-Khafaji

B.Sc. Biology /College of Education-Karbala University/2003

Supervised by

Prof.Dr. Ashwaq Kadhem Obaid Al-Taei

2022 A.D **1444 A.H**