

فاعلية عسل النحل في الحد من التغيرات النسيجية المستحثة بعقار السيسبلاتين في كلى ذكور الفئران

سلوى محمد قيطه، لينا عبد الفتاح كردى

كلية التربية للأقسام العلمية بجدة، قسم علم الحيوان

ص.ب ١٣٦٥٢٣، الرمز البريدي ٢١٣١٣ جدة

(قدم للنشر في ١٧/٢/١٤٢٩هـ؛ قبل للنشر في ١٠/٦/١٤٢٩هـ)

الكلمات المفتاحية: السيسبلاتين، التغيرات النسيجية، الكلية، عسل النحل، الفئران
ملخص البحث. يهدف البحث الحالي إلى رصد التغيرات النسيجية التي قد يحدثها عقار السيسبلاتين على الأنسجة الكلوية في ذكور الفئران وكيفية التخفيف والحد من هذه التأثيرات عن طريق المعاملة بعسل النحل مصداقاً لقوله تعالى (وأوحى ربك الى النحل أن اتخذى من الجبال بيوتاً ومن الشجر وما يعرشون * ثم كلى من كل الثمرات فاسلكى سبل ربك ذللاً يخرج من بطونها شراب مختلف ألوانه فيه شفاء للناس إن فى ذلك لآية لقوم يتفكرون) سورة النحل آية (٦٨-٦٩) ولتحقيق هذه الأهداف أجريت التجربة على ذكور الفئران التى قسمت إلى ثلاث مجموعات هى:
المجموعة الأولى I: الضابطة (C) وتشمل الذكور المعاملة بالماء المقطر فقط ولمدة خمسة أيام متتالية.
المجموعة الثانية II: المعاملة (T₁) وتشمل الذكور التى عوملت بعقار السيسبلاتين بالجرعات (100,40,20 مجم / ٢م / يوم) عن طريق الحقن فى التجويف البريتونى ولمدة خمسة أيام متتالية.
المجموعة الثالثة III: ذات المعاملة المزدوجة (T₂+H) وتشمل الذكور المعاملة بالعسل وبالجرعة (٥ مل / كجم / يوم) عن طريق الفم ثم العقار بالجرعات (100,40,20 مجم / ٢م / يوم) عن طريق الحقن فى التجويف البريتونى ولمدة خمسة أيام متتالية، وحفظت الأنسجة الكلوية فى محلول التثبيت (فورمالين/10) وصبغت بصبغة الهيماتوكسيلين-أوسين.
وبفحص القطاعات النسيجية المجهرية فى المجموعة II وجد أن هناك تغيرات نسيجية كثيرة تمثلت فى احتقان الشعيرات والأوعية الدموية للكلية وظهور نزيف بين الأنسجة الكلوية، وفى بعض النيفرونات شوهد اتحاد للطبقتين الجدارية والحشوية لمحفظه بومان. كما وجد انحلال فجوى وتتركز فى خلايا الأنابيب المتلفة القريبة والبعيدة. ومن الجدير بالذكر أن تلك التغيرات كانت تناسب تناسباً طردياً مع الجرعة حيث ظهر تمزق لبطانة الأنبيبات البولية مع الجرعات العالية.
أما عن فاعلية عسل النحل فى الحد من التغيرات النسيجية التى أحدثها العقار للمجموعة III فقد ظهر مدى استجابة نسيج الكلية لهذه المعاملة حيث استعادت الكلية التركيب الطبيعى لها مع انخفاض حدة الاحتقان فى الشعيرات والأوعية الدموية الموجودة بين الأنبيبات الكلوية وقلت شدة النزف والتورم مع انخفاض حالات التحلل والتتركز لتلك الأنبيبات.

المقدمة Introduction

يعد عقار السيسبلاتين في الوقت الحاضر أحد أكثر العقاقير فعالية وانتشارا في علاج الأورام السرطانية (Sanderson *et al.*, 1996) حيث يستخدم في معالجة سرطان الخصية والمبيض (Ronconi *et al.*, 2005) وقد أظهرت العديد من الدراسات أن استخدام هذا العقار يؤدي الى ظهور آثار جانبية كثيرة منها السمية العصبية Neurotoxicity والقيء Emesis (Loeher and Einhorn, 1984) والسمية الكلوية (Nephrotoxicity) (Al- (harbi *et al.*, 1995; Satoh *et al.*, 1997; Jiang *et al.*, 2006) وكذلك تغيرات نسيجية مفرطة بالغة الضرر في الكلية عامة وفي الأنبيبات الكلوية خاصة مما ترتب عليه ظهور التحلل ثم التركز Necrosis في طلائية تلك الأنبيبات وانسلاخات خلوية عديدة (Mckeage *et al.*, 1993; Al- (harbi *et al.*, 1995; Yamada, 1995; Jiang *et al.*, 2006) وحيث إن هذا العقار يعتبر عاملا مؤكسدا قويا (Sugihara *et al.*, 1987) وله العديد من الآثار الجانبية، لذا من الأفضل عند استخدامه كعلاج استعمال مواد طبيعية مضادة لهذه الأكسدة تعمل على الحد من التغيرات الحادثة في نسيج الكلية وتقدم الحماية للخلايا، كعسل النحل الذي يعتبر عاملا مضادا للأكسدة Antioxidant (Ali *et al.*, 1997) نظرا لاحتوائه على العديد من الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الكتالاز Catalase والجلوتاثيون بيروكسيداز Gglutathione peroxidase ((Nagai *et al.*, 2001) واحتوائه كذلك على العديد من الفيتامينات التي من أهمها فيتامين E, C وبعض المركبات مثل الكاروتينيدات Carotenoids وحمض الفينوليك Phenolic acids التي تعتبر من أكثر مضادات

الأكسدة فعالية في التخلص من جذور الهيدروكسيل [HO] (Al-Mamary *et al.*, 2002) كما يحتوى العسل على الفلافونويدات Flvonoids التي تعتبر من أهم مضادات الأكسدة الى جانب عملها كمواد مضادة للالتهاب (Schramm *et al.*, 2003; Psotova *et al.*, 2004) كما يعتبر العسل مادة آمنة غير سامة nontoxic وغير محدثة للحساسية Non allergenic وله قدرة عالية في عملية التئام الجروح (Oryan and Zaker, 1998).

المواد والطرق Materials and Methods

المواد Materials

استخدم السيسبلاتين Cisplatin كعقار كيميائي يعرف تجاريا بالسيسبلاتينيوم Cisplatinum. ولقد تم الحصول عليه من مستشفى الملك عبد العزيز بجدة كمحلول سائل جاهز التحضير (EBWE PHARMA, AUSTRIAL). كما استخدم عسل النحل (عسل السدر Sider المعروف علميا - *Ziziphus spina-christi*) الذي تم الحصول عليه من مزارع استرا. وأعطيت الجرعة المحددة منه بعد تخفيفه بالماء المقطر بتركيز (٥٠٪ عسل) ليسهل امتصاصه (Kandil and Monir, 1986).

الحيوانات المستخدمة Animals

استخدم في البحث الخالي ذكور الفئران البيضاء (*Mus musculus*, 2n=40 Albino mice) من السلالة MF1 التي بلغت اعمارها ثمانية أسابيع والتي تراوحت اوزانها ما بين (٢٥-٣٠ جم) والتي تم الحصول عليها من بيت الحيوانات التابع لمركز الملك فهد

رقم (١) (Paget and Barnes, 1964) عن طريق الحقن في التجويف البريتوني ولمدة خمسة أيام متتالية. المجموعة الثالثة III: ذات المعاملة المزدوجة (T₂+H) وشملت ١٨ فأراً عوملت بعسل النحل بالجرعة (٥ مل / كجم / يوم) تبعاً (Kandil and Monir, 1986) وذلك عن طريق الفم بواسطة الأنوبة المعوية ولمدة خمسة أيام متتالية كما تم إعطاء السيسبلاتين في نفس الفترة ولكن بالجرعات (100,40,20 مجم / ٢م / يوم) عن طريق الحقن في التجويف البريتوني ولمدة خمسة أيام متتالية. تم تشريح الفئران في كل المجموعات المذكورة بعد ٢٤ ساعة من آخر جرعة. كما تم حفظ الأنسجة الكلوية في محلول الثييت (فورمالين ١٠٪) لإعداد القطاعات النسيجية منها تبعاً لطريقة (Mallory, 1900) وصبغت تلك القطاعات بصبغة الهيماتوكسيلين - أيسين Haematoxylin-Eosin لدراسة التركيب الطبيعي للمجموعة الضابطة والتغيرات النسيجية للمجموعات المعاملة.

الطبي بجامعة الملك عبد العزيز بجدة وتم وضعها داخل غرفة خاصة جيدة التهوية، ودرجة الحرارة فيها ٢٢-٢٥ م° تقريباً، ورطوبة تتراوح ما بين ٤٥-٧٥٪، وذات اضاءة مناسبة ١٢ ساعة إنارة نهاراً و ١٢ ساعة ظلاماً ليلاً. وكان يتم توفير الماء لها يومياً وتغذيتها بالعلائق الجافة المتوازنة الخاصة بحيوانات التجارب.

الطرق Methods

استخدم في البحث الحالي ما مجموعه ٤٥ فأراً قسمت إلى ثلاث مجموعات : المجموعة الأولى I: الضابطة (C) وشملت تسعة فئران عوملت بالماء المقطر فقط عن طريق الأنوبة المعوية. المجموعة الثانية II: المعاملة (T-1) بعقار السيسبلاتين فقط وشملت ١٨ فأراً عوملت بالجرعات العلاجية للإنسان (٢٠، ٤٠، ١٠٠ مجم / ٢م / يوم) من العقار تبعاً (Chabner et al., 2006) والمعدلة للفئران طبقاً للجدول

الجدول رقم (١). يوضح عدد الفئران ومقدار الجرعات المختلفة لمجموعات التجربة.

المجموعة الثالثة III (T ₂ +H)		المجموعة الثانية II (T ₁)		المجموعة الأولى I (c)	
عدد الفئران	الجرعة	عدد الفئران	الجرعة	عدد الفئران	الجرعة
6	T ₂ A-0.5+ H 5ml/kg	6	T ₁ A-0.5 mg /kg	3	ماء مقطر
6	T ₂ B-1.0+ H 5ml/kg	6	T ₁ B-1.0 mg /kg	3	
6	T ₂ C-.2.5+ H 5ml/kg	6	T ₁ C-2.5 mg /kg	3	

H: المعاملة بالعسل

T: المعاملة بالعقار

تزداد بزيادة الجرعة. فعند الجرعة (T1A) (الشكل رقم ٣)، لوحظ نزيف حاد بين أنسجة الكلية مع خلل في الشكل الطبيعي لمعظم الوحدات المكونة للنيفرون مع ظهور اتساع في النسيج بين الخلوي مما يدل على وجود تورم Oedema وأيضا ظهور خلايا مبعثرة (ارتشاح خلوي بين أجزاء الكلية).

كما ظهر تأثير واضح على الكبد من حيث عدم انتظام شكلها العام واضطراب محفظة بومان حيث أصبحت ضيقة في بعض الأماكن ويكاد يكون هناك التصاق بين الأغشية المبطنة لهذه المحفظة أو اتساع في مواضع أخرى مع وجود نزف في الشعيرات الدموية المكونة لهذه الكبيبة وظهور رشح خلوي ودموي في تجويف الكبسولة الكلوية. كما ظهر اضطراب في إحدى الكبيبات الأخرى (المشار إليها بالسهم)

مما أدى إلى ضمور شديد في حجمها واضطراب في أغشيتها الحشوية مع وجود نزيف شديد داخلها. أما من ناحية الأنبيبات الكلوية في الشكل رقم (٤)، فقد كان التأثير واضحاً وشديداً على الأنبيبات الملتفة القريبة حيث فقدت هذه الأنبيبات شكلها العام واختفى تجويفها أو فقدت حافتها الفرشائية أو اضطربت الخلايا المكونة لها مع عدم القدرة على ظهور الجدر بين الخلوية، كما ظهر اضطراب في أنوية هذه الخلايا من حيث صغرها وشدة اضطرابها karyorrhesis nuclei أو تفتتها Pyknotic nuclei (P.N) أو تحللها karyolysis nucli (K.L) وظهورها بلون باهت تماماً وإن كان هناك بعض الخلايا التي لا تخلو من الأنوية الطبيعية. أما أنويه خلايا الأنبيبات الملتفة

النتائج Results

١ - التركيب الطبيعي لنسيج الكلية في الفئران
 بفحص القطاعات العرضية لنسيج الكلية في ذكور فئران المجموعة الضابطة (الشكل رقم ١)، لوحظ أن الكلية تتكون من منطقتين: خارجية وهى القشرة Cortex وداخلية وهى النخاع Medulla تحتوى القشرة على حويصلات مليجي Malpighian corpuscles (M.C) التى تتكون من محفظة بومان Bowman's capsule (B.C) ويحيط بها طبقتان ، طبقة حشوية داخلية Inter visceral layer وطبقة جدارية خارجية Auter parietal layer يطنها خلايا طلائية حرشفية بسيطة وبينهما فراغ بولى هلالى الشكل، وتحيط كرية مليجي خصلة من الشعيرات الدموية (Glomerulus G). كما تحتوى القشرة على الأنبيبات الملتفة القريبة والبعيدة Proximal & distal convoluted tubules و (D.C.T) & (P.C.T) وعروة هانل Loop of Henle، ويطن الأنبيبات الملتفة القريبة ذات التجويف الصغير خلايا هرمية الشكل لها حواف فرشائية Brush borders وأنوية كروية الشكل كبيرة الحجم وسيتوبلازم حبيبي داكن الصبغ بالأسوسين. أما الأنبيبات الملتفة البعيدة فهي ذات تجاويف واسعة ومبطنة بخلايا طلائية مكعبة الشكل وذات سيتوبلازم أقل كثافة بصبغة الأيوسين (الشكل رقم ٢).

٢ - تأثير عقار السيسبلاتين على التركيب النسيجي للكلية

بفحص القطاعات العرضية لنسيج الكلية لذكور الفئران المعاملة بالعقار فقط ظهرت العديد من التغيرات النسيجية التى كانت حداثها

نزف بين أنيبسي .وبفحص بعض القطاعات الأخرى (الشكل رقم ١٠)، لوحظ تورم خلوي واضح مع ظهور نزف خلوي وتبعثر في الخلايا بين الأنبيبات الكلوية وظهور علامات التهاب خلوي تمثل بوجود خلايا لمفية (LY).

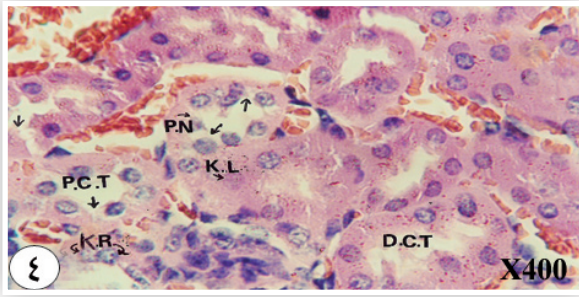
٣- تأثير المعاملة المزدوجة بالعسل وعقار السيسبلاتين

أظهرت المعاملة بالعسل مع الجرعة الصغرى (T2A+H) تحسنا ملحوظا في نسيج الكلية، حيث استعادت الكلى بعض من مظاهرها الطبيعية كإختفاء النزيف، وأصبحت الكبيبات والأنبيبات الكلوية شبه طبيعية. أما مع المعاملة بالعسل والجرعة الوسطى (T2B+H)، فقد لوحظ أن الكبيبات استعادت مظهرها الطبيعي وبدأت أكثر حجما من المعاملة بالعقار فقط. كما ظهرت الأغشية المبطننة لها بوضوح، وأصبح الفراغ البولي خالي من أي ارتشاحات بولية أو نزيف. كما تم تمييز الأنبيبات إلى انبيبات ملتفة قريبة وبعيدة من خلال وضوح أنويتها وخلاياها. اما المعاملة بالعسل مع الجرعة القصوى (T2C+H)، فقد ظهر تأثير العسل أقل من المعاملات السابقة نظراً لشدة تأثير هذه الجرعة من العقار. ولكن ظهرت الكبيبة طبيعية إلى حد ما والفراغ البولي خالي من أي ارتشاحات أو نزيف الشكل رقم (١١). أما الأنبيبات فقد ظهرت أكثر صحة من مثيلاتها المعاملة بالعقار فقط، حيث اتضحت بعض تجايفها وأمكن تمييزها باختلاف أنواعها (الشكل رقم ١٢).

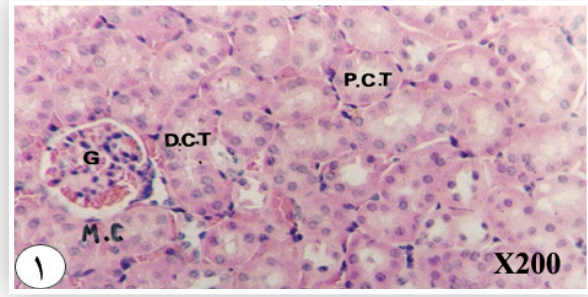
البعيدة فقد كانت متأثرة جدا كما في الأنبيبات القريبة ولكن بدرجة أقل.

وبزيادة الجرعة (TIB) (الشكل رقم ٥)، كان التأثير على الكبيبات أشد من الجرعة السابقة حيث إن كمية النزيف مازالت موجودة مع تغيرات شديدة في الكبيبات حيث ظهرت كبيبة شديدة الضمور مع اتساع فائق في الفراغ البولي وعدم رؤية الأغشية المبطننة لهذا الفراغ. أما باقي الكبيبات فقد اضطرب الشكل العام لها وكذلك اضطرب فراغها البولي فهو إما ضيق أو شديد الاتساع. أما الأنبيبات الكلوية (الشكل رقم ٦) فقد ظهر بها تورم واضح جعل من الصعوبة بمكان وجود تجويف بداخلها. كما لوحظ خلل وارتباك مابين الخلايا وبعضها البعض، حيث فقدت قدرتها على الاضطباغ وكان من الصعب التعرف على الجدر الخلوية فيما بينها مما أدى إلى تحلل عدد كبير منها، أما الأنوية فكانت باهتة جدا وبها كمية قليلة من المادة الكروماتينية التي كانت إما متحللة أو ضامرة.

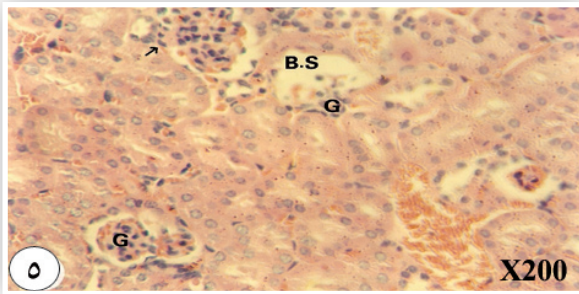
وبزيادة الجرعة (TIC) (الشكل رقم ٧)، لوحظ أن الكبيبات فقدت شكلها الطبيعي فهي إما متورمة مع اختفاء شبه كامل لتجويفها البولي بحيث يصعب التعرف على الأغشية المبطننة لهذا الفراغ البولي في بعضها، أو قد تكون ضامرة جدا بحيث يصبح فراغها البولي متسع (الشكل رقم ٨)، أما الأنبيبات الملتفة القريبة والبعيدة كما هو موضح في (الشكل رقم ٩)، فقد كان من الصعب التعرف عليها لبعثرة خلاياها وعدم ترتيبها وزيادة الرشح الخلوي وتمزق الأنبيبات وتفتت الحافة الفرشائية لخلاياها مع وجود



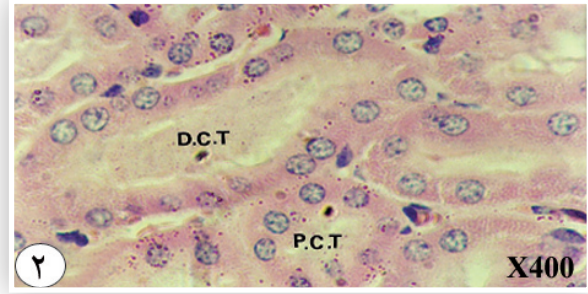
الشكل رقم (٤). جزء مكبر من الشكل السابق، لاحظ تنكز خلايا الأنابيب الكلوية القريبة (P.C.T) والبعيدة (D.C.T) التي تهتك جدرانها الداخلية (المشار إليها بالسهم) مع حدوث تفتت (K.R) وضمور (P.N) لأنوية الكثير من تلك الخلايا.



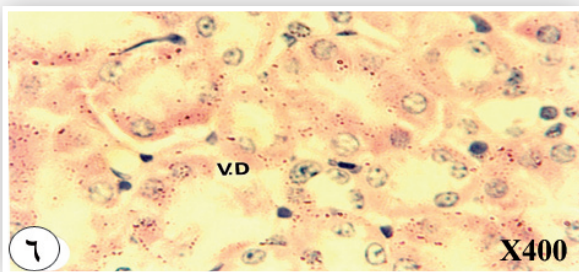
الشكل رقم (١). قطاع عرضي لكلية فأر من المجموعة الضابطة ©، صبغة الهيماتوكسيلين - أيوسين (H&E) لاحظ حويصلات ملبىجي (M.C) والعديد من الأنبيبات الملتفة القريبة (P.C.T) والبعيدة (D.C.T) والكبة (G).



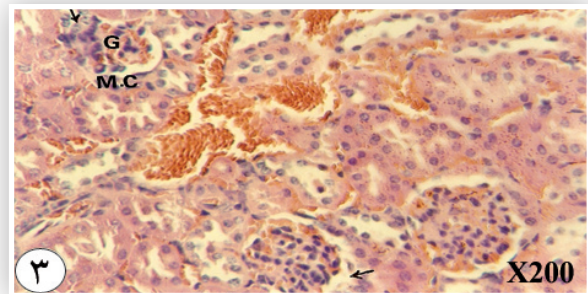
الشكل رقم (٥). قطاع عرضي في كلية من المجموعة المعاملة بالجرعة الوسطى (T1B) من عقار السيسبلاتين (H&E) لاحظ العديد من كريات ملبىجي ذات الكبب (G) غير الطبيعية التي ظهر البعض منها في حالة اتكاش وتحلل تسبب عنه اتساع فراغ محفظة بومان (B.S) والبعض الآخر حدث لها اتحاد ما بين الطبقة الجدارية والحشوية (المشار إليها بالسهم).



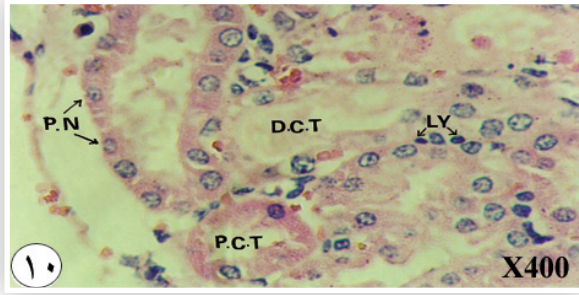
الشكل رقم (٢). جزء مكبر من الشكل السابق توضح التركيب الدقيق للأنبيبات الكلوية.



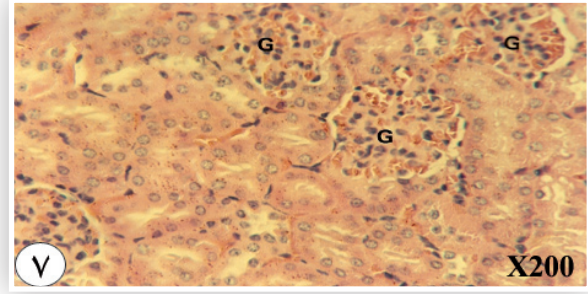
الشكل رقم (٦). جزء مكبر من الشكل السابق، لاحظ ظهور انحلال فجوى (V.D) وتكثرت خلايا الأنابيب الكلوية.



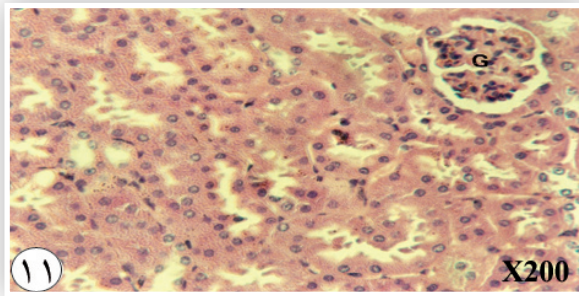
الشكل رقم (٣). قطاع عرضي في كلية من المجموعة المعاملة بالجرعة الصغرى (T1A) من عقار السيسبلاتين (H&E). لاحظ ظهور عدد من كريات ملبىجي (M.C) غير الطبيعية فيها حالات اتكاش للكبب (G) وانسلاخ للطبقة الطلائية الحرشفية (المشار إليها بالسهم) مع ظهور احتقان شديد بين الأنابيب الكلوية.



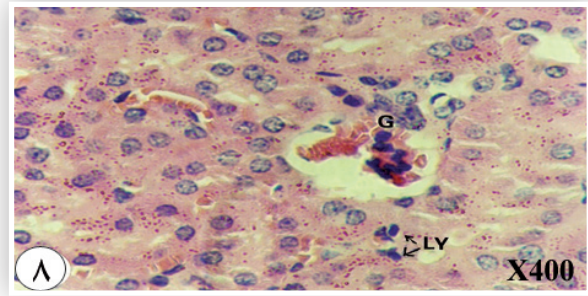
الشكل رقم (١٠). جزء مكبر من الشكل رقم (٧). لاحظ ظهور علامات التهاب خلوي تمثل بوجود خلايا لمفية (LY).



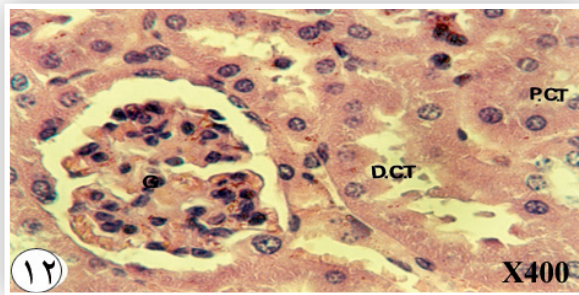
الشكل رقم (٧). قطاع عرضي لكلية فأر من المجموعة المعاملة بالجرعة القصوى (TIC) من عقار السيبلاتين، (H&E). لاحظ احتقان الشعيرات والأوعية الدموية لمعظم الكيب (G).



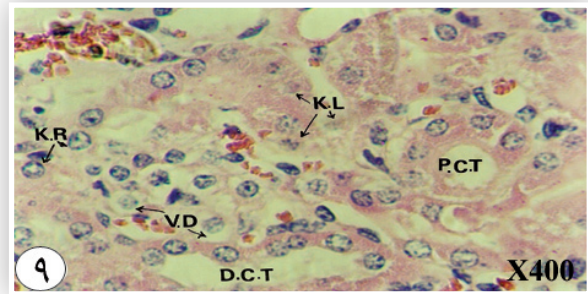
الشكل رقم (١١). قطاع عرضي لكلية من المجموعة المعاملة بالعسل مع عقار السيبلاتين (T2+H), (H&E). لاحظ التحسن الملحوظ في نسيج الكلية حيث استعادت الكيبات (G) شكلها الطبيعي لحد ما. وأصبح فراغها البولي خالي من الأرتشاحات والنزيف.



الشكل رقم (٨). جزء مكبر من الشكل السابق، لاحظ ضمور وعدم انتظام شكل الكيب (G).



الشكل رقم (١٢). جزء مكبر من الشكل السابقة. لاحظ التحسن في خلايا الأنبيبات الكلوية التي تم تمييزها إلى أنبيبات قريبة (P.C.T) وبعيدة (D.C.T) مع اتضاح بعض تجاوبها.



الشكل رقم (٩). جزء مكبر من الشكل رقم (٧). لاحظ تفتت الحافة الفرشائية لخلايا الأنبيبات الكلوية القريبة (P.C.T) والبعيدة (D.C.T) وظهور تنكس في خلايا هذه الأنبيبات تمثل في تحلل فجوى (V.D) وتفتت (K.R) وتحلل (K.L) وضمور (P.N) لمعظم الأنوية.

المناقشة Discussion

في هذه الدراسة، أظهر الفحص النسيجي لكلى الذكور المعاملة بعقار السيسبلاتين العديد من التغيرات النسيجية التى ازدادت حدتها بزيادة الجرعة (Hidaka et al.,1995)، حيث ظهرت معظم كريات ملبىجي غير طبيعية فى حجمها وتركيبها وكانت الكلب إما ضامرة جدا مؤدية الى اتساع الفراغ البولى أو متورمة جداً معطية اختفاء للأغشية المبطننة لتلك الكريات، كما لوحظ وجود ارتشاحات ونزف دموى واحتقانات شديدة بين الأنبيبات الكلوية وانسلاخات للخلايا الطلائية المبطننة لها مع ظهور مناطق متكرزة فى خلايا الأنبيبات الكلوية القريبة والبعيدة.

تتفق التغيرات التى شوهدت فى الدراسة الحالية مع ما وصفته العديد من الدراسات السابقة على السيسبلاتين حيث أوضحت نتائج تلك الدراسات إنه يسبب تنكز لخلايا الأنبيبات الكلوية مع حثه لإنسلاخات فى طلائية تلك الأنبيبات فى الفئران (Mckeage et al.,1993) والجرذان (Al-harbi et al.,1995; Yamada,1995) ولعل ظهور العديد من الخلايا المتكزره والمتحللة والضامرة فى هذا البحث يتفق مع ماشاهده (Waller et al, 2001) حيث أشاروا إلى أن عقاقير العلاج الكيمايى تزيد من نسبة موت الخلايا وخاصة الخلايا السرطانية والخلايا العادية لمنع النمو السرطانى.

كما لوحظ فى هذا البحث ظهور نزف واضح فى أنسجة الكلية وخاصة الكبيبات وكذلك بين الأنسجة الكلوية ولعل هذا يعزى الى أن عقار السيسبلاتين يسبب زيادة النفاذية لجدرا الأوعية الدموية . وقد شوهد أيضاً تورم شديد بين الأنسجة الكلوية، وقد فسر العلماء ظهور هذا التورم على أنه أول صورة من صور الإلتهاب ورد الفعل لهذه العقاقير الكيماوية على جدار الخلية وزيادة النفاذية فيها (Chabner, 2006).

كما أجمع العديد من العلماء على أن عقار السيسبلاتين يعد من العقاقير السامة كلويًا Sugihara et al.,1987; Hanigan et al.,1994; Somani et al., 1995; Husain et al.,1998 وأعزوا ذلك إلى كونه عاملاً مؤكسداً قوياً يطلق العديد من الجذور الحرة Free radicals التى تتفاعل مع الدهون الموجودة فى أغشية الخلايا الكلوية مسببة تدميرها (Sugihara et al.,1987) أما (Hanigan et al. 1994) فقد كان لهم تفسير آخر حيث أعزوا سبب حدوث السمية الخلووية لعقار السيسبلاتين على خلايا الكلية الى وجود أنزيم يعرف Gama-glutamyl traspeptidase الذى يتمركز على أسطح تجاويف الأنبيبات الكلوية القريبة والذي يعمل على تفكيك الروابط التى تتكون بين العقار والجلوتاثيون مكوناً أمحاضاً Marcapturic acid ذات سمية خطيرة على الكلية. بينما أرجع باحثون آخرون السبب فى السمية الكلوية الى كون عقار السيسبلاتين قادراً على استنفاد المواد المضادة للأكسدة مثل الجلوتاثيون وخفضه لأنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل أنزيم الكتلاز والجلوتاثيون بيروكسيداز داخل الجسم (Hidaka et al.,1995; Somani et al.,1995; Husain et al., 1996,1998) وخفضه لمعدل المواد المضادة للأكسدة كفيتامين E,C المعروفة بقدرتها على حماية الخلايا ضد التدمير التأكسدى الناجم عن المعاملة بالعقار (Weijl et al .,1998) أما المعاملة المزدوجة بالعسل والعقار، فقد أظهرت تحسناً ملحوظاً فى أنسجة الكلية . حيث استعادت معظم الكلب وضعها الطبيعى من حيث حجمها وشكلها المنتظم، والمحتوى الداخلى، وأختفت الإرتشاحات والنزف الدموى، كما انخفضت وبوضوح حالات الإحتقان الشديد فيما بين الأنبيبات الكلوية وحالات التنكز لخلايا تلك الأنبيبات .

المراجع

- القرآن الكريم سورة النحل، الآيتان (٦٨، ٦٩)
- حسان شمسي باشا الإستشفاء بالعسل والغذاء
الملكي: حقائق وبراهين . موسوعة الطب النبوي بين
الأعجاز والعلم الحديث . الطبعة الثالثة . مكتبة البوادي
للتوزيع، جدة ١٩٩٢ م .

المراجع الأجنبية

Al-harbi,M.M.; Osman,A.M.;Al-gharably, M .M .;
Il-bekairi, A.M.; Al- shabanah,O.A.;Sabah,D.
M.;and Raza,M. (1995). Effect of desferrioxamine
on cisplatin-induced nephrotoxicity in normal rats.
Chemotherapy,41(6), (1995) 448-454.

Ali,A.T.; Al-swayeh; O.A.; Al-humayyed,M. S.;
Mustafa, A.A.; Al-rashed,R.S.; and Al-tuwaijiri,
A.S.; Natural honey prevent ischaemia-reperfusion-
induced gastric mucosal lesions and increased vascular
permeability in rats. *Eur.J.Gastroenterol Hepatol.*, 9
(11), (1997), 1101-1107.

Al-Mamary, M.; Al-meeri,A. and Al-habori,M,M.
Antioxidant activities and total phenolics of different
types of honey.*Nutrition Res.*,22,(2002),1041-1047.

Antunes,L.M.; Araujo, M.C.; Darin,J.D.and
Bianchi, M.D. Effect of the antioxidants curcumin
and vitamin C on cisplatin - induced clastogenesis
in wistar rat bone marrow cells.*Genetic Toxicology*
and *Enviroment Mutagenesis*.71(11),(2000), 677-
683.

قد يعزى التحسن الملحوظ في نسيج الكلية نتيجة
المعالجة بالعسل الى الحماية التي قدمها العسل لخلايا
الكلية. آلية عمل العسل في الحد من التأثيرات والتغيرات
التي تحدثها المعاملة بالعقاقير مازالت غير معروفة لكن
التفسير المنطقي لما يحدثه عقار السيسبلاتين من تغيرات
نسيجية وما لمركب العسل من فاعلية في الحد من هذه
التأثيرات يمكن تلخيصه في الآتي:

يعتبر عقار السيسبلاتين (كما أوضحت الدراسات
السابقة) عاملاً مؤكسداً قوياً يعمل على خفض معدلات
المواد المضادة للأوكسدة مثل الفيتامينات كما يعمل
على استنفاد بعض المواد المضادة للأوكسدة وخصوصاً
الجلوتاثيون والميتالوثيونين في الأنسجة المختلفة. وحيث
إن هذه المواد معروفة بقدرتها على إزالة السمية الخلوية
التي تحدثها العقاقير عن طريق عملها ككاسحات
للجذور الحرة، فإن المعاملة بعقار السيسبلاتين سيترتب
عليها نقص في آلية الحماية في الخلايا وزيادة عمليات
الأوكسدة التي تكون نتيجتها انطلاق للجذور الحرة
الدمرة للخلايا ومن ثم للأنسجة . أما المعاملة بالعسل
مع العقار فقد كانت ناجحة لكون العسل عاملاً مضاداً
للأوكسدة (Ali et al.,1997) لاحتوائه على إنزيات مضادة
للأوكسدة مثل إنزيم الكتلاز والجلوتاثيون بيروكسيداز
(Nagai et al.,2001) ومواد مضادة للأوكسدة مثل فيتامين
C (حسان باشا، 1992) التي تستطيع تحفيز تكوين
الجلوتاثيون (Giri et al.,1998; Antunes et al.,2000) كما
يحتوي العسل أيضاً على معادن مختلفة مثل الكبريت
والزنك (حسان باشا، 1992) التي لها القدرة على تحفيز
وتصنيع الميتالوثيونين (Endresen and Rugstad,1987)
والتي تعمل مجتمعة على زيادة قدرة الخلايا على حماية
نفسها ضد التدمير التأكسدي وذلك عن طريق عملها
ككاسحات للجذور الحرة المدمرة.

- Husain, K.; Morris, C.; Ehitworth, C.; Trammeil, G. L.; Rybak, L.P. and Somani, S. M.** Protection by ebselen against cisplatin-induced nephrotoxicity, antioxidant system. *Mol. Cell. Biochem.*, 178 (1-2), (1998), 127-133.
- Kandil, A. and Monir, A.** The effect of honey on pathologic liver 4th International conference on Islamic medicine, Kuwait, (1986)
- Jiang, M.; Wei, Q.; Wang, J.; Du, Q.; Yu, Zhang L and Dong, Z.** Regulation of PUMA- alpha p53 in cisplatin- induced renal cell apoptosis. *Oncogen*, 29, (2006), 4056-4066.
- Loeher, P. J.; and Einhorn, L.H.** Cisplatin. *Ann. Intern. Med.*, 100, (1984), 704-713.
- Mallory, F. B.** A contribution to staining methods. *Journal of Experiment Medicine.* , (1900), 5-15.
- Mckeage, M. J.; Morgan, S.E.; Boxall, F. E.; Mrrer, B.A.; Hard, G.C.; and Harrap, K. R.** Lack of nephrotoxicity of oral Amminev amineplatinum(IV) dicarboxylate complexes in rodents. *Br. J. Canser.*, 67, (1993), 996-1000.
- Nagai, T.; Sakai, M.; Inouec, R.; Inouec, H. and Suzuki, N.** Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly and propolis, *Food chemistry*, 75, (2001), 237-240.
- Chabner, B.A.; Amrein, P.C.; Druker, B.J. et al** In: Chemotherapy of neoplastic diseases. (Brunton, L. L., Lazo, J.S. and Parker, K.L. (Eds.) eleventh edition) McGraw Hill., (2006), 1315-1402.
- Endressen, L. and Rugstad, H.E.** Protective function of metallothionein against certain anticancer agents. *Experientia Supplementum.*, 52, (1987), 595-602.
- Giri, A.; Khyriam, D. and Prasad, S.** Vitamin C mediated protection on cisplatin - induced mutagenesis in mice. *Mutat. Res.*, 421 (2), (1998), .139 - 148.
- Hanigan, M.H.; Gallagher, B.C. Taylor , P.T.; and Large M.K.** Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase activity by acivicin in vivo protects the kidney from cisplatin- induced toxicity. *Cancer Res.*, 54(22), (1994), 5925-5929.
- Hidaka, S.; Fnakoshi, T.; Shimada, H.; Tsuruoka, M. and Kojima, S.** Protective effect of n-benzyl - d-glucamine dithiocarbamate against renal toxicity in rats during repeated cis-diammine dichloroplatinum administrations, *Ren. Fail.*, 17 (15), (1995), 539 - 550.
- Husain, K.; Morris, C.; Whitworth, C.; Trammil, G.L.; Rybak, L.P. and Somani, S.M.** Protection by ebselen against cisplatin- induced nephrotoxicity, antioxidant system. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32(2), (1996), 278-284.

- 24. Schramm, D.; Karim, M.; Schrader, H.; Hol, R.; Cardetti, M. and Keen, C.** Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. *J. Agric. Food Chem.*, 51(6), (2003), 1732-1753.
- 25. Somani, S. M.; Ravi, R.; and Rybak, L. P.** Diethyldithiocarbamate protection against cisplatin nephrotoxicity. *antioxidant system. Toxicol.* 18(2-3), (1995), 151-170.
- 26. Sugihara, k.; Nakano, S.; and Gemba, M.** Effect of cisplatin on in vitro protection of lipid peroxides in rat kidney cortex. *Jpn. J. Pharmacol.*, 44(1), (1987), 71-76.
- 27. Waller, D. G.; Renwick, A. G. and Hillier, K.** Medical pharmacology and therapeutics. Saunders, W. B., London, New York, Toronto. (2001)
- 28. Weijl, N. J.; Hopman, G. D.; Wipkink, A.; Lentjes, E. G.; Berger, H. M.; Cleton, F. J. and Osanto, S.** Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann. Oncol.*, 9(12), (1998), 1331-1337.
- 29. Yamada, T.** Studies on the mechanism of renal damages induced by nephrotoxic compounds. *Nippon, Holgak-n. Zasshi.*, 49(6), (1995), 447-457.
- 18. Oryan, A. and Zaker, S.** Effect of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin (Germany)*, 45(3), (1998), 181-188.
- 19. Paget, G. E.; and Barnes, J. M.** Evaluation of drug activities and pharmacokinetics. Academic press, I, (1964), 135-136.
- 20. Psotova, J. Chlopcikova, S.; Miketova, P.; Hibac, J. and Smianek, V.** Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. *Phytother. Res.*, 18(7), (2004), 521-561.
- 21. Ronconi, L., Giovagnini, L.; Marzano, C.; Bettio, F.; Graziani, R.; Pilloni, G.; and Fregona, D.** Gold dithiocarbamate derivatives as potential antineoplastic agents: design, spectroscopic properties, and in vitro antitumor activity. *Inorg. Chem.*, 44(6), (2005), 1867-1881.
- 22. Sanderson, B. J.; Ferguson, L. R.; and Denny, W. A.** Mutagenic and carcinogenic properties of platinum-based anticancer drugs. *Mutat. Res.*, 335. (1996). 59-700.
- 23. Satoh, M.; Aoki, Y.; and Tohyama, C.** Protective role of metallothionein in renal toxicity of cisplatin. *Cancer chemotherapy - pharmacol.*, 40(4), (1997), 358-360.

The Ability of Honey Bee to Alleviate the Histological Changes Induced by Cisplatin in Male Mice Kidney

Salwa .M.Quita and Lina AbdulFattah Kurdi

Department of Zoology, Girls College of Education,

P.O. Box. 136523, Jeddah 21313

(Received 17/2/1429H, accepte for Publication 10/6/1429H)

Keywords : Cisplatin, Histological alterations, Kidney, Honeybee, Mice

ABSTRACT. The objective of this research was to define the histological side effects of cisplatin on mice Kidneys , which is used extensively as an anticancer drug, and the use of honey as a natural substance in limiting such effects.

The study was conducted on male mice. The test animals included of male mice treated with distilled water, and considered as the control group , male mice treated with cisplatin(20,40 and 100mg/m / day intraperitoneally for 5 successive days)and male mice dually treated with honey (5ml/kg/dayorally) and cisplatin (20,40 and 100mg / m /day intraperitoneally) for 5 successive days. The kidneys were fixed with formalin 10% and stained by haematexylin and eosin.

The study revealed several kidney histogical changes in mice treated with cisplatine. These changes were in the form of congestion of blood sinusoids of glomerulus, union of outer parietal layer and inner visceral layer to Bowman's capsule, vacuolar degeneration and necrosis of proximal and distal convoluted tubules. The microscopic examination showed that the intensity of these changes was dose dependent . High dosage treatment resulted in the rupture of the epithelium of rinal tubules and appearance of fibrosis around degenerated region.

On the other hand , the histological examination of kidney treated with honey and cisplatin showed high positive response of cells , where most glomerulus have restored their normal shape. Additionally, there was a decrease in the severity of congestion and the haemorrhage between the renal tubules and reduce the interstitial oedema and the necrosis of the tubule cells.