

فاعلية غسل 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، غسل 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 التي قسمت إلى ثلاث مجموعات هي:

المجموعة الأولى I: الضابطة (C) وتشمل الذكور المعاملة بالماء المقطر فقط ولمدة خمسة أيام متتالية.

المجموعة الثانية II: المعاملة (T₁) وتشمل الذكور التي عوملت بعقار السيسبلاتين بالجرعات (100,40,20 مجم / ٢م / يوم) عن طريق الحقن في 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 في التجويف البريتونى ولمدة خمسة أيام متتالية، وحفظت الأنسجة الكلوية في محلول التثبيت (فورمالين 10%) وصبغت بصبغة الهيماتوكسيلين-أوسين.

وبفحص القطاعات النسيجية المجهرية في المجموعة II وجد أن هناك تغيرات نسيجية كثيرة تمثلت في احتقان الشعيرات والأوعية الدموية للكلية وظهور نزيف بين الأنسجة الكلوية، وفي بعض النيفرونات شوهد اتحاد للطبقتين الجدارية والحشوية لمحفظة بومان. كما وجد انحلال فجوى وتكثرت في خلايا الأنابيب الملتفة القريبة والبعيدة. ومن الجدير بالذكر أن تلك التغيرات كانت تتناسب تناسباً طردياً مع الجرعة حيث ظهر تمزق لبطانة الأنبيبات البولية مع الجرعات العالية.

أما عن فاعلية غسل النحل في الحد من التغيرات النسيجية التي أحدثها العقار للمجموعة III فقد ظهر مدى استجابة نسيج الكلية هذه المعاملة حيث استعادت الكلية التركيب الطبيعي لها مع انخفاض حدة الاحتقان في الشعيرات والأوعية الدموية الموجودة بين الأنبيبات الكلوية وقلت شدة النزف والتورم مع انخفاض حالات التحلل والتكثرت لتلك الأنبيبات.

الأكسدة فعالية في التخلص من جذور الهيدروكسيل [HO] (Al-Mamary *et al.*, 2002) كما يحتوى العسل على الفلافونويدات Flvonoids التى 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 بالسيسبلاتينوم 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*) الذى 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 الحالى ذكور الفئران البيضاء (*Mus musculus*, 2n=40 Albino mice) من السلالة MF1 التى بلغت اعمارها ثمانية أسابيع والتى تراوحت اوزانها ما بين (٢٥-٣٠ جم) والتى تم الحصول عليها من بيت الحيوانات التابع لمركز الملك فهد

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 والقىء (Loeher and Emesis (Einhorn,1984) والسمية الكلوية (Al-Nephrotoxicity (harbi *et al.*, 1995;Sato *et al.*,1997;Jiang *et al.*, 2006 وكذلك تغيرات نسيجية مفرطة بالغة الضرر في الكلية عامة وفي الأنسيبات الكلوية خاصة مما ترتب عليه ظهور التحلل ثم التكرز Necrosis في طلائية تلك الأنسيبات وانسلاخات خلوية عديدة (Al-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 الذى يعتبر عاملا مضادا للأكسدة Antioxidant (Ali *et al.*, 1997) نظرا لاحتوائه على العديد من الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الكتلاز Catalase والجلوتاثيون بيروكسيداز Gglutathione peroxidase وحتوائه كذلك على العديد من الفيتامينات التى من أهمها فيتامين E,C وبعض المركبات مثل الكاروتينيدات Carotenoids وحمض الفينوليك Phenolic acids التى تعتبر من أكثر مضادات

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 / م / ٢ 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 التثبيت (فورمالين ١٠٪) لإعداد القطاعات النسيجية منها تبعاً لطريقة (Mallory, 1900) وصبغت تلك القطاعات بصبغة الهيماتوكسلين - أوسين 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 و١٢ ساعة ظلاماً ليلاً. وكان يتم توفير الماء لها يومياً وتغذيتها بالعلائق الجافة المتوازنة الخاصة بحيوانات التجارب.

الطرق Methods

استخدم في البحث الحالى 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 / م / ٢ 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

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 مليبجي (M.C) Malpighian corpuscles 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 يبطنها خلايا طلائية حرشفية بسيطة وبينهما فراغ بولى هلالى الشكل، وتحيط كرية مليبجي خصلة من الشعيرات الدموية (Glomerulus G). كما تحتوى القشرة على الأنبيبات الملتفة القريبة والبعيدة Proximal & distal convoluted tubules (P.C.T) & (D.C.T) وعروة هانل Loop of Henle، ويبطن الأنبيبات الملتفة القريبة ذات التجويف الصغير خلايا هرمية الشكل لها حواف فرشائية Brush borders وأنوية كروية الشكل كبيرة الحجم وسيتوبلازم حبيبي داكن الصبغ بالأسيوسين. أما الأنبيبات الملتفة البعيدة فهي ذات تجاويف واسعة ومبطنه 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 حدثها

تزداد بزيادة الجرعة. فعند الجرعة (TIA) (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 المبطنه 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 واضحا 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 karyorrhexis nuclei (P.N) أو تفتتها Pyknotic nuclei (P.N) أو تحللها karyolysis nucli (K.L) وظهورها بلون باهت تماما وإن كان هناك بعض الخلايا التى لا تخلو من الأنوية الطبيعية. أما أنويه خلايا الأنبيبات الملتفة

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).

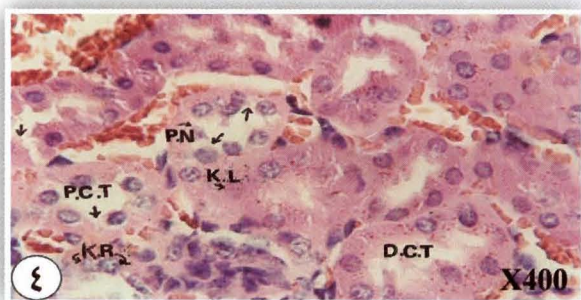
٣- تأثير المعاملة المزدوجة بالعسل وعقار السيسبلاتين

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 المبطنه 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 تجاويها وأمكن تمييزها باختلاف أنواعها (الشكل رقم ١٢).

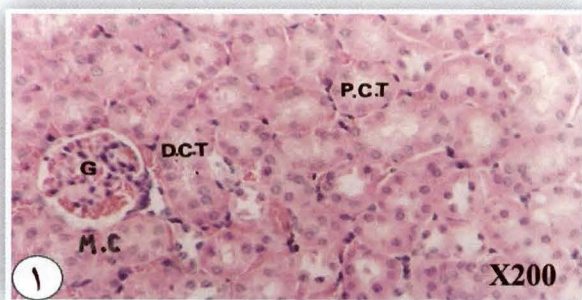
البعيدة فقد كانت متأثرة جدا كما في الأنبيبات القريبة ولكن بدرجة أقل.

وبزيادة الجرعة (T1B) (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 المبطنه 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 ما بين الخلايا وبعضها البعض، حيث فقدت قدرتها على الاصطباغ 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.

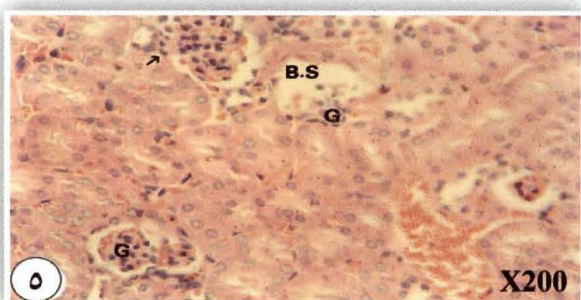
وبزيادة الجرعة (TIC) (الشكل رقم ٧)، لوحظ أن الكبيبات فقدت شكلها الطبيعي فهي إما متورمة مع اختفاء شبه كامل لتجويفها البولي بحيث يصعب التعرف على الأغشية المبطنه لهذا الفراغ البولي في بعضها، أو قد تكون ضامرة جدا بحيث يصبح فراغها البولي متسع (الشكل رقم ٨)، أما الأنبيبات الملتفة القريبة والبعيدة كما هو موضح 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



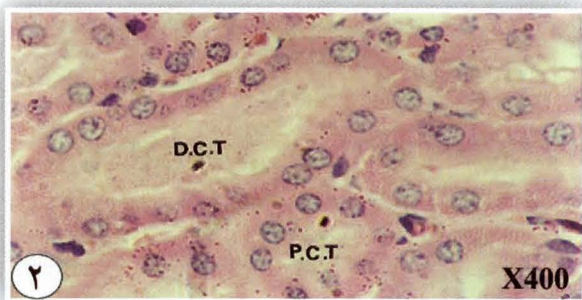
الشكل رقم (٤). جزء مكبر من الشكل السابق، لاحظ تنكز خلايا الأنابيب الكلوية القريبة (P.C.T) والبعدة (D.C.T) التي تهتك جدرانها الداخلية (المشار إليها بالسهم) مع حدوث نفتت (K.R) وضمور (P.N) لأنوية الكثير من تلك الخلايا.



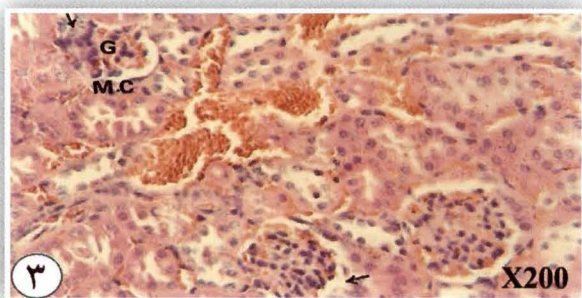
الشكل رقم (١). قطاع عرضي لكلية فأر من المجموعة الضابطة، صبغة الهيماتوكسيلين - أوسين (H&E) لاحظ حوصلات مليبجي (M.C) والعديد من الأنبيبات الملتفة القريبة (P.C.T) والبعدة (D.C.T) والكبة (G).



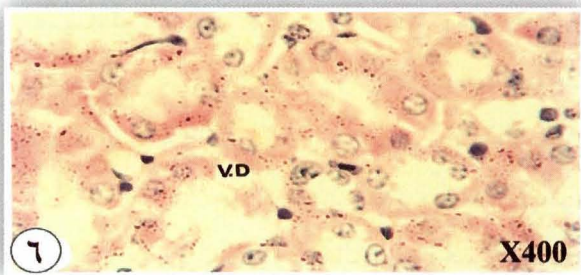
الشكل رقم (٥). قطاع عرضي في كلية من المجموعة المعاملة بالجرعة الوسطى (T1B) من عقار السيسبلائين (H&E) لاحظ العديد من كريات مليبجي ذات الكبة (G) غير الطبيعية التي ظهر البعض منها في حاله اتكماش وتحلل تسبب عنه اتساع فراغ محفظة بومان (B.S) والبعض الآخر حدث لها اتحاد ما بين الطبقة الجدارية والحشوية (المشار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



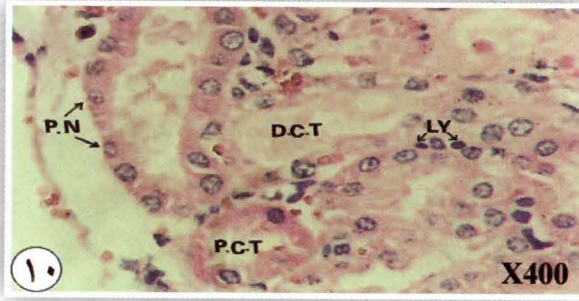
الشكل رقم (٢). جزء مكبر من الشكل السابق توضح التركيب الدقيق للأنبيبات الكلوية.



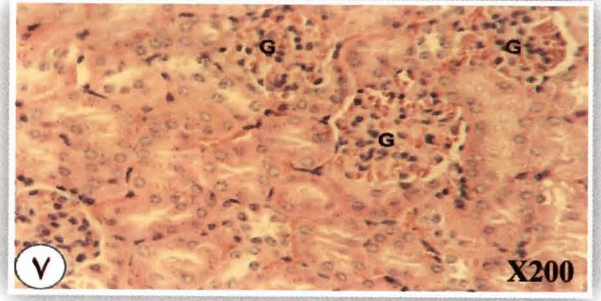
الشكل رقم (٣). قطاع عرضي في كلية من المجموعة المعاملة بالجرعة الصغرى (T1A) من عقار السيسبلائين (H&E). لاحظ ظهور عدد من كريات مليبجي (M.C) غير الطبيعية فيها حالات انكماش للكبة (G) وانسلاخ للطبقة الطلائية الحرشفية (المشار إليها بالسهم) مع ظهور احتقان شديد بين الأنبيبات الكلوية.



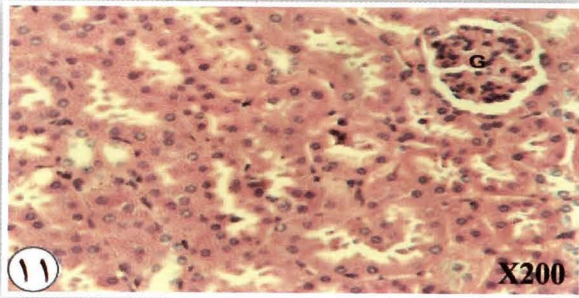
الشكل رقم (٦). جزء مكبر من الشكل السابق، لاحظ ظهور انحلال فجوى (V.D) وتكثرت خلايا الأنبيبات الكلوية.



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 الكعب (G).



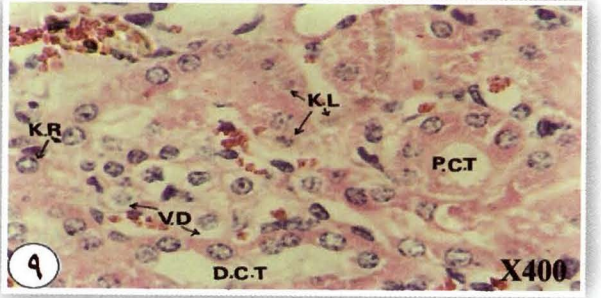
الشكل رقم (١١). قطاع عرضي لكلية من المجموعة المعاملة بالعسل مع عقار السيبلاتين (T2+H), (H&E). لاحظ التحسن الملحوظ في نسيج الكلية حيث استعادت الكبيبات (G) شكلها الطبيعي لحد ما. وأصبح فراغها البولي خالي من الأرتشاحات والنزيف.



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



الشكل رقم (١٢). جزء مكبر من الشكل السابقة. لاحظ التحسن في خلايا الأنبيبات الكلوية التي تم تمييزها الى 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 تنكز في خلايا هذه الأنبيبات تمثل في تحلل فجوى (V.D) وتفتت (K.R) وتحلل (K.L) وضمور (P.N) لمعظم الأنوية.

كما أجمع العديد من العلماء على أن عقار السيسبلاتين يعد من العقاقير السامة كليا 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 مسببةً تدميرها (Sugihara *et al.*,1987) أما (Hanigan *et al.* 1994) فقد كان لهم تفسير آخر حيث أعزوا سبب حدوث السمية الخلوية لعقار السيسبلاتين على خلايا الكلية الى وجود أنزيم يعرف Gama-glutamyl traspeptidase الذى يتمركز على أسطح تجايف الأنابيبات الكلوية القريبة والذي يعمل على تفكيك الروابط التى تتكون بين العقار والجلوتاثيون مكوناً أحماضاً 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 الكتلانز 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 الكبد وضعها الطبيعى من حيث حجمها وشكلها المنتظم، والمحتوى الداخلى، وأختفت الإرتشاحات والنزف الدموى، كما انخفضت وبوضوح حالات الإحتقان الشديد فيما بين الأنابيبات الكلوية وحالات التنكز لخلايا تلك الأنابيبات .

المناقشة Discussion

فى هذه الدراسة، أظهر الفحص النسيجى لكلى الذكور المعاملة بعقار السيسبلاتين العديد من التغيرات النسيجية التى ازدادت حدتها بزيادة الجرعة (Hidaka *et al.*,1995)، حيث ظهرت معظم كريات مليمجى غير طبيعية فى حجمها وتركيبها وكانت الكبد 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 الأنابيبات الكلوية وانسلاخات للخلايا الطلائية المبطننة لها مع ظهور مناطق متكرزة فى خلايا الأنابيبات 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 الأنابيبات الكلوية مع حثه لإنسلاخات فى طلائية تلك الأنابيبات فى الفئران (Mckeage *et al.*,1993) والجرذان (Al-harbi *et al.*,1995; Yamada,1995) ولعل ظهور العديد من الخلايا المتكترزة والمتحللة والضامرة فى هذا البحث يتفق مع ما شاهدته (Waller *et al.*, 2001) حيث أشاروا إلى أن عقاقير العلاج الكيمايى تزيد من نسبة موت الخلايا وخاصة الخلايا السرطانية و الخلايا 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 لجر 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).

المراجع

- القرآن الكريم سورة النحل، الآيتان (٦٨، ٦٩)
- حسان شمسى باشا الإستشفاء بالعسل والغذاء
الملكى :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 التى قدمها العسل لخلايا
الكلية. آلية عمل العسل في الحد من التأثيرات والتغيرات
التى 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 الآتى:

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