

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



جامعة الزاوية

مركز الدراسات العليا والتدريب

كلية العلوم - قسم الأحياء / شعبة علم الحيوان

دراسة الدور الوقائي لمستخلص البقدونس المائي ضد السمية الكلوية المستحثة

بمركب رابع كلوريد الكربون في ذكور الجرذان البيضاء

**Nephroprotective Effect of Aqueous Extract of Parsely
against Nephrotoxicity Induced by Carbon Tetrachloride in
the Male Withe Rats**

مقدم من الطالبة :

حليمة محمد الطاهر عبد الرحمن

إشراف

د. فكري علي أبوشوفه

د. عزب السيد عزب

قدّمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات الإجازة العليا " الماجستير "

العام الدراسي: 2019 - 2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿هَذَا خَلَقُ اللَّهِ فَأَرُونِي مَاذَا خَلَقَ الَّذِينَ مِنْ دُونِهِ بَلِ الظَّالِمُونَ فِي ضَلَالٍ

مُبِينٍ﴾.

سورة لقمان الآية (11)

الإهداء

إلهي لا يطيبُ الليل إلا بشكرك ولا يطيبُ النهار إلا بطاعتك... ولا تطيبُ اللحظات إلا
بذكرك... ولا تطيبُ الآخرة إلا بعفوك... ولا تطيبُ الجنة إلا برؤيتك... إلى من بلغ الرسالة
وأدى الأمانة... إلى نبي الرحمة ونور العالمين « سيدنا محمد ﷺ ».

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار... إلى من علمني العطاء بدون انتظار... إلى من أحمل اسمه
بكل افتخار... إلى الذي ستبقى كلماته نجوم أهتدي بها اليوم وإلى الأبد.

« والدي العزيز أطل الله في عمره »

إلى ملاكي في الحياة... إلى بسملة الحياة وسر الوجود... إلى أعلى الحبايب.

« أمي الحبيبة »

إلى سندي في الدنيا... إلى من أظهروا لي ما هو أجمل من الحياة... إلى الذين لا أحصي لهم

فضل... « أخوتي و أخواتي »

إلى النور الذي أبصرت به... إلى الينابيع التي نهلت منها العلم والمعرفة... إلى من أرشدوني

نحو الصلاح والفلاح بعلمهم.

« أساتذتي الأفاضل »

إلى من معهم سعدت وبرفقتهم سررت... إلى من كانوا معي على طريق النجاح والخير.

« أصدقائي وزملائي الأعزاء »

الشكر والتقدير

بعد رحلة بحث وجهد واجتهاد كُلت بإنجاز هذا البحث، فالشكر لله وحده « سبحانه وتعالى»
الذي وفقني لاستكمال هذا البحث، والصلاة والسلام على سيد المرسلين وعلى آله وصحبه
أجمعين.

ومن منطلق (من لا يشكر الناس، لا يشكر الله)، أتقدم بأخلص عبارات الشكر والتقدير إلى
الدكتور الفاضل: **عزب السيد عزب** والدكتور الفاضل **فكري علي أبوشوفه** لما قدماه لي من
جهد ونصح ومعرفة طيلة إنجاز هذا البحث، كما أتقدم بالشكر الجزيل لكل من أسهم في مدّ يد
العون لإنجاز هذا البحث، وأخص بالذكر الأستاذ طارق مفتاح حسن-قسم الكيمياء جامعة
صبراتة، الأستاذة الفاضلة أماني محمد المنوبي - المعهد القومي لعلاج الأورام صبراتة، الأستاذة
غادة سعيد الناكوع، المهندس مروان الثابت ، المهندسة أماني الغرياني ونورة الطاهر وكل
العاملين في قسم علم الأمراض والأنسجة بالمعهد القومي لعلاج الأورام صبراتة، الأستاذ أكرم
مصباح - المركز الوطني للبحوث الطبية الزاوية

وأخيراً. أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من مدّ لي يد العون والمساعدة في إخراج هذه الدراسة
على أكمل وجه فجزاهم الله عني خير الجزاء.

فهرس المحتويات

أ الأية
ب الإهداء
ج الشكر والتقدير
د فهرس المحتويات
ح فهرس الأشكال
ى فهرس الجداول
ك الملخص
م ABSTRACT
س قائمة الإختصارات List Of The Abbreviation

الفصل الاول

المقدمة

Introduction

1 Introduction المقدمة
2 The kidney الكلى 1.1-1
6 Renal function وظائف الكلى 1.1.1-1
7 Nephrotoxicity السمية الكلوية 2.1-1
8 Urea قياس تركيز اليوريا 1.2.1-1
8 Creatinine قياس تركيز الكرياتينين 2.2.1-1
9 Carbon tetra chloride رابع كلوريد الكربون 3.1-1
9 الأسماء الكيميائية 1.3.1-1
9 الصفات الكيميائية 2.3.1-1

10	3.3.1- استخدامات رابع كلوريد الكربون
10	4.3.1- وجوده
11	5.3.1- إمتصاصه Absorption
13	6.3.1- الإنتشار Distribution
14	7.3.1- الأيض Metabolism
17	8.3.1- الإخراج Elimination
17	4.1- التأثير السام لرابع كلوريد الكربون على الإنسان و الحيوان
19	1.4.1- تأثير رابع كلوريد الكربون المسرطن
20	2.4.1- تأثيره على الجهاز التناسلي
21	5.1- الإجهاد التأكسدي Oxidative stress
21	6.1- مضادات الأكسدة Antioxidants
22	7.1- النباتات الطبية Medicinal plants
23	1.7.1- نبات البقدونس <i>petrosselinum crispum</i>
24	1.1.7.1- التصنيف العلمي Classification
25	2.1.7.1- المحتوى الكيميائي و الغذائي للبقدونس
26	3.1.7.1- الأهمية الطبية للبقدونس
30	8.1- الهدف من الدراسة Objectives
31	9.1- الدراسات السابقة Literature Review

الفصل الثاني

المواد و طرق العمل

MATERIAL AND METHODS

- 38Material and Methods المواد و طرق العمل -2
- 38plant sample العينة النباتية -1.2
- 38 Animal الحيوانات المستخدمة -2.2
- 39Chemical material المواد الكيميائية -3.2
- 39 Experimental Design تصميم التجربة -4.2
- 40 Samples collection التشریح وجمع عينات الدم والأنسجة -5.2
- 40Biochemical التحاليل الكيموحيوية -1.5.2
- 41Histological study الدراسات النسيجية -2.5.2
- 42 صبغ الشرائح النسيجية -3.5.2
- 42 فحص وتصوير الشرائح النسيجية -4.5.2
- 42Statistical Analysis التحليل الإحصائي -6.1

الفصل الثالث

النتائج

RESULTS

- 43Results النتائج -3
- 43Parameters Biochemical المتغيرات الكيموحيوية -1.3
- 43التغيرات في مستوى اليوريا -1.1.3

442.1.3- التغيرات في مستوى الكرياتينين
443.1.3- التغيرات في مستوى حمض اليوريك
454.1.3- التأثير على أيونات الصوديوم
465.1.3- التأثير على أيونات البوتاسيوم
466.1.3- التأثير على أيونات الكلوريد
512.3- الدراسة النسيجية للكلية

الفصل الرابع

المناقشة

DISCUSSION

554- المناقشة
----	------------------

الفصل الخامس

الاستنتاجات و التوصيات

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

64Conclusion and Recommendation والتوصيات والاستنتاجات
64Conclusion والاستنتاجات
64Recommendation والتوصيات
65References المراجع
651.6- المراجع العربية
672.6- المراجع الأجنبية

فهرس الأشكال

- الشكل(1): يوضح تركيب الكلية.....الكلية. 4
- الشكل(2): يوضح تركيب النفرون..... 6
- الشكل(3): يوضح مخطط لأيض رابع كلوريد الكربون..... 16
- الشكل(4): يوضح أوراق وجذور وبذور البقدونس..... 25
- الشكل(5): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى اليوريا في مصل الدم..... 48
- الشكل(6): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى الكرياتينين في مصل الدم..... 48
- الشكل(7): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى حمض اليوريك في مصل الدم..... 49
- الشكل(8): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى أيونات الصوديوم في مصل الدم..... 49
- الشكل(9): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى أيونات البوتاسيوم في مصل الدم..... 50
- الشكل(10): يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي للبقدونس على مستوى أيونات الكلوريد في مصل الدم..... 50
- الشكل(11): يوضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة الضابطة المعاملة بزيت الزيتون... 51
- الشكل(12): يوضح مقاطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة(1 مل/كجم) من وزن الجسم..... 52

الشكل (13): يوضح مقاطع لقشرة الكلية في المجموعة المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس
بتركيز (5جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون 53

الشكل (14): يوضح مقاطع لقشرة الكلية في المجموعة المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس
بتركيز (20جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون 54

فهرس الجداول

جدول(1): يوضح تأثير رابع كلوريد الكربون، ورابع كلوريد الكربون والمستخلص المائي للبقدونس
معا على اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، أيونات(الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد) في
نكور الجرذان البيضاء.....47

الملخص Abstract

اجريت الدراسة الحالية لمعرفة التأثيرات الايجابية للمستخلص المائي لأوراق البقدونس في التقليل من سمية مركب رابع كلوريد الكربون في بعض المتغيرات الكيموحيوية مع الدراسة النسيجية للكلى، اذ استخدم في هذه الدراسة (24) من ذكور الجرذان البيضاء تتراوح اعمارها بين (12-16 اسبوع) ، قسمت الى 4 مجموعات (سنة حيوانات للمجموعة الواحدة)، المجموعة الاولى (الضابطة) حقنت داخل التجويف البريتوني بزيت الزيتون بجرعة 1مل/كجم من وزن الجسم 3 مرات في الاسبوع لمدة 4 أسابيع، المجموعة الثانية (رابع كلوريد الكربون فقط) حقنت داخل التجويف البريتوني برابع كلوريد الكربون بجرعة 1مل/كجم من وزن الجسم 3 مرات في الاسبوع لمدة 4 أسابيع، المجموعة الثالثة (معاملة برابع كلوريد الكربون والمستخلص المائي للبقدونس معا) جرعت فمويا المستخلص المائي لأوراق البقدونس بتركيز (5جم/كجم من وزن الجسم) يوميا لمدة أربع أسابيع وحقنت برابع كلوريد الكربون بجرعة 1مل/كجم من وزن الجسم 3 مرات في الاسبوع لمدة 4 أسابيع، المجموعة الرابعة (معاملة برابع كلوريد الكربون والمستخلص المائي للبقدونس معا) جرعت هذه المجموعة فمويا بمستخلص البقدونس المائي بتركيز (20جم/كجم من وزن الجسم) يوميا لمدة 4 أسابيع وحقنت برابع كلوريد الكربون بجرعة 1مل/كجم 3مرات في الاسبوع لمدة 4 أسابيع.

في نهاية التجربة قتلت الحيوانات وسحب الدم منها لغرض إجراء التحليل الكيموحيوية واخذت الكلى لغرض الفحوصات النسيجية .

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، وانخفاض أيونات الصوديوم، ارتفاع أيونات

البوتاسيوم والكلوريد في المجموعة المحقونة برابع كلوريد الكربون فقط ، أما المجموعات المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20جم/كجم من وزن الجسم) وحقنت برابع كلوريد الكربون بجرعة 1مل/كجم فقد لوحظ انخفاض معنوي في مستوى اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، تحسن مستوى أيونات الصوديوم والبوتاسيوم .

كذلك بينت نتائج الفحص المجهرى لنسيج الكلى للمجموعة المحقونة برابع كلوريد الكربون فقط حدوث تغيرات نسيجية مرضية تمثلت في وجود نزيف دموي شديد في منطقة القشرة، وحدث انكماش وضمور بعض الكبيبات الكلوية مع توسع بطانة النبيبات الكلوية وتحلل الخلايا المبطنة لها، تجمع الخلايا الالتهابية، وعندما جرعت المجموعات المحقونة برابع كلوريد الكربون بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20جم/كجم من وزن الجسم) نلاحظ تحسن واضح في أنسجة الكلى من حيث شكلها وترتيبها.

Abstract

The present study was conducted to find out the positive effects of the aqueous extract of parsley leaves in reducing the toxicity of the carbon tetrachloride on some biochemical variables with the histological study of the kidney. 24 male albino rats aged between (12-16 weeks) were used for this study and divided into 4 groups (6 animals per group). The first group was control group injected intraperitoneally with olive oil (1ml/kg of body weight) three time/week, the 2nd was injected intraperitoneally with CCl₄ (1ml/kg b.wt.) three time/week, the 3rd was injected intraperitoneally with CCl₄ (1ml/kg b.wt.) three time/week concurrently with receiving aqueous parsley leaves extract (5g/kg b.wt./day) by gastric intubation's, the 4th was injected intraperitoneally with CCl₄ (1ml/kg b.wt.) three time/week concurrently with receiving aqueous parsley leaves extract (20g/kg b.wt./day) by gastric intubation's, respectively for 4 weeks. At the end of the experiment, the animals were killed, and blood was drawn from them for assessment of serum urea, creatinine, and uric acid, and the kidneys were dissected out and specimens were taken and processed for light microscopic examinations. The results showed a significant increase in serum urea, creatinine, uric acid, K⁺, and Cl⁻ concentrations, and a significant decrease in serum Na⁺ concentration in rats treated with CCl₄. The groups treated with aqueous extract of parsley at a concentration of (5 & 20 g/kg b.wt.) and injected with carbon tetrachloride at a dose of 1 ml/kg, showed a significant decrease in the levels of urea, creatinine, uric acid, sodium, and potassium ions.

A microscopic examinations of the kidney tissues of the group injected with carbon tetrachloride showed a severe bleeding in the renal cortex, shrinkage and atrophy of some renal glomerular with disappearance of Bowman's space and tubular dilatations and degeneration and intelligible

to endothelial cells tubular of the cells lining them, infiltration of kidney tissues with inflammatory cells. The groups treated with aqueous extract of parsley at a concentration of (5 & 20 g/kg b.wt.) and injected with carbon tetrachloride at a dose of 1 ml/kg, showed improvement in the kidney tissues.

قائمة الاختصارات

List of the abbreviation

CKD	Chronic Kidney Disease
CCL ₄	Carbon Tetrachloride
WHO	World Health Organization
CYP450	Cytochrome P450
AST	Aspartate amino transferase
ALT	Alanine amino transferase
ALP	Alkaline phosphatase
PPM	Part per million
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
H ₂ O ₂	Hydrogen Peroxide
OH [·]	Hydroxyl Radical
HOCL	Hychlorous acid
NO ₂	Nitrogen Oxide
CAT	Catalase
SOD	Superoxide dismutase
GRD	Glutathion reductase
GST	Glutathione S- Transferase
BUN	Blood urea nitrogen
IP	Interaperitoneal injection
MDA	Malondialdehyde

GSH	Reduced glutathione
PLE	Parsley Leave Extract
GM	Gentamicin
ACP	Acid phosphatase
GAL	β -galactosidase
NAG	β -N-acetyl glucosaminidase
DPX	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene
Na	Sodium
K	Potassium
CL	Chloride
G	Glomerulus
RT	Renal tubular
H&E	Haematoxylin Eosin
NOAEL	No-observed-adverse-effect level
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level

1- المقدمة :-

تعمل الكلية على تخليص الجسم من الفضلات وتنظيم السوائل الجسمية وترشيح و إعادة امتصاص كل من (البوتاسيوم، الماغنسيوم، الكلوريد، الصوديوم) وإخراج الفضلات الأيضية مثل اليوريا والكرياتينين، بالإضافة إلى ترشيح وإخراج المواد الكيميائية مثل الأدوية (Tilger,2001) (لذلك فإن حدوث أي اضطراب في السوائل الجسمية قد يؤدي إلى حدوث حالات مرضية خطيرة (العلوي، 2014) .

وتعتبر أمراض الكلى من أخطر الأمراض المزمنة وأوسعها انتشارا في كثير من البلدان في جميع أنحاء العالم (Bijlani, 2004)، حيث تحتل أمراض الكلى المرتبة الثالثة من بين الأمراض التي تهدد الحياة بعد السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية (National Kidney Foundation, 2006). فأعراض الكلى متعددة تتراوح ما بين الالتهابات البسيطة والفشل الكلوي وتسمم الدم، وتؤدي أمراض الكلى إلى حدوث اختلال في توازن سوائل الجسم وإلى ترسيب الحصوات في المجاري البولية، وإذا أهملت دون علاج تتحول إلى أمراض مزمنة يمكن أن تقضي على الحياة (محمود، 2012) .

كما تُعد أمراض الكلى المزمنة (Chronic Kidney Diseases (CKD) من المشاكل الصحية الخطيرة، فعدد الأشخاص الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى في تزايد مستمر خاصة في البلدان الصناعية (Olechnowize et al.,2013). إن أمراض الكلى المزمنة طويلة الأمد تحدث نتيجة لتدهور عمل الكليتين، وتصبح وظائف الكليتين غير طبيعية أو يصبح تركيبها غير طبيعي (NHS, 2008). ويتطور أمراض الكلى المزمنة تفقد الكليتين قدرتهما على إزالة الفضلات وتوازن السوائل والإلكتروليتات في الجسم. وتوصف أمراض الكلى المزمنة

بانخفاض وظائف الكلى، والذي يشمل سلسلة متصلة من التغيرات المرضية تبدأ من تلف الكلى المعتدل وصولاً إلى المرحلة النهائية من المرض (National Kidney Foundation ,2002)

1.1 - الكلى The kidney

تعد الكلى من الأعضاء الحيوية التي تحافظ على توازن البيئة الداخلية في الجسم (Eroschenko, 2008)، حيث يوجد في جسم الإنسان كليتان، تشكلان حوالي 1% من الوزن الكلي للجسم (العلوجي، 2014) ، يبلغ طول الكلية في الشخص البالغ (11 - 14 سم) (العينية ، 2005) ، لونها أحمر قاتم توجد في التجويف البطني على جانبي العمود الفقري مقابل الفقرة القطنية الأولى تقريباً، وتحيط بها كتلة دهنية تعمل على تثبيتها في موقعها (Eroschenko, 2008) ويلاحظ أن الكلى اليسرى أعلى قليلاً من اليمنى بسبب وجود الكبد فوقها (Eroschenko, 2008)، ويحيط بكل كلية من الخارج محفظة (Capsule) (العلوجي، 2014)، وتظهر الكلية على شكل حبة فاصوليا، و يبلغ حجمها حوالي (12 سم طولاً و 6 سم عرضاً و 3 سم سمكاً) ووزنها عند الرجل (140 جم)، وعند المرأة (125 جم) تقريباً، محدبة من الخارج ومقعرة من الداخل، ويظهر وسط النقرة سرّة الكلية (Hilus) ، وهي الممر الذي يحمل الإمداد الدموي والعصبي لها، كما تعتبر نقطة تجمع للأنايبب الجامعة (Collecting Tubules) التي تحمل البول إلى الحالبين (Ureteres)، أما على السطح المحدب توجد الغدة الجار كلوية (الغدة الكظرية) (Adrenal Gland). (فريجات، 2000 والقماطي، 2007).

تتركب كل كلية من الخارج إلى الداخل من :

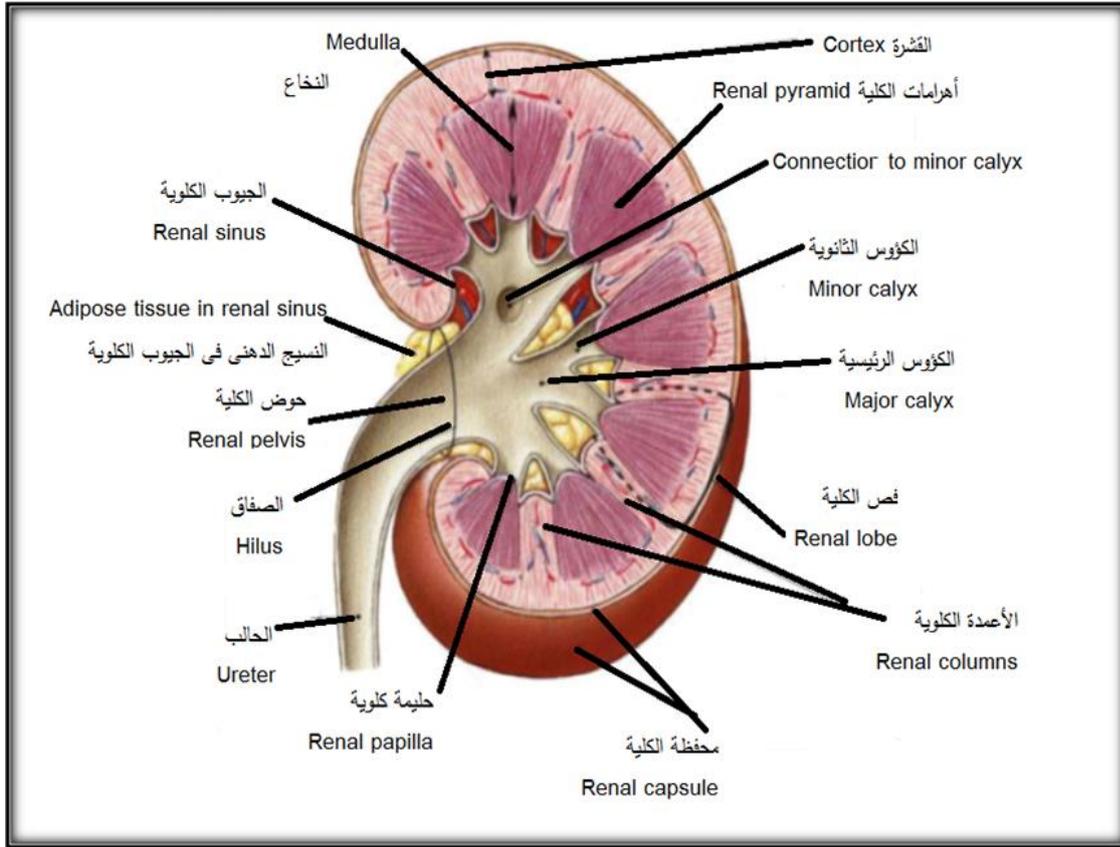
1- القشرة (Cortex): المنطقة الخارجية من الكلية، وهي طبقة ضيقة يوجد بها عدد كبير من أجسام ملبيجي (Malpighian Corpuscles) الكروية الشكل، مزدوجة الجدران تحاط بشبكة من الشعيرات الدموية التي تتفرع من الشريان الكلوي، وتتصل بهذه الأجسام أنبوبة دقيقة متعرجة وهي الأنبوب الكلوي، تنتهي كل الأنابيب الكلوية في أنبوب أكبر حجماً يعرف بالأنبوب الجامع الذي يمتد في منطقة النخاع.

2- النخاع (Medulla): المنطقة الداخلية من الكلية ، وهو طبقة متسعة يوجد بها أهرامات ملبيجي (Pyramids of malpighi)، وهي تجمعات للأنايب البولية وتفتح هذه الأنايب في قمم أهرامات ملبيجي، وتبرز هذه القمم في حوض الكلية .

3- حوض الكلية (Renal pelvis): وهو تجويف يوجد داخل الكلية من ناحية سطحها المقعر، ويعتبر جزءاً من الحالب وتصب فيه الأنايب البولية البول (الكرمي وأخرون 1991; Despopoulos and Stefan, 2003).

توجد ثلاثة أنواع من الأنسجة تحيط بالكلية لحمايتها وهي :

- 1- الكبسولة الكلوية: طبقة ليفية سميكة لحمايتها ووقايتها من الإصابة.
- 2- الكبسولة الدهنية: طبقة تحيط بالكلية وتقوم على تثبيتها في موقعها ومنع حركتها.
- 3- الأربطة الكلوية: أنسجة تربط الكلية بالجدار الباطني (القماطي, 2007). ويوضح الشكل. 1 تركيب الكلية.



شكل 1: يوضح تركيب الكلية (المشهداني، 2007)

تحتوي الكلية على وحدات وظيفية فعالة تسمى النفرونات (Nephrons)، وهناك حوالي 1.2 مليون نفرون في كل كلية، وهي المسؤولة عن تكوين البول. يتكون كل نفرون من الأوعية الدموية والكبسولة والانبيبات الكلوية (القماطي، 2007).

يتكون النيفرون من :-

1- محفظة بومان (Bowman capsule):

وهي عبارة عن كبسولة تحتوي على كتلة وعائية تسمى الكبة. وتتكون من تجمع للشريان الوارد الذي ينتهي بالشريان الصادر. ومن أهم وظائف الكبة، انها تعمل على تصفية الدم من مكوناته عدا خلايا الدم الحمراء والبروتين (القماطي، 2007).

2- الانبيبات الملتفة القريبة Proximal Convolved Tubules :

أنبوب طويل وقريب من الكبسولة، وفيه يتم إعادة امتصاص حوالي 65% من إجمالي ماتم تر شيحه من الدم.

3- لفة هنل Loop of Henle :

وهي عبارة عن أنبوب يكون على شكل حرف U ويقع ما بين الانبيبات الملتفة القريبة والبعيدة وتتكون لفة هنل من جزئين

أ- الجزء النازل Descending : ينشأ في الجزء القشري وينتهي في الجزء النخاعي و

هذه النبيبات تكون عادة طويلة وقادرة على إنتاج بول مركز.

ب- الجزء الصاعد Ascending : يعود ثانية للقشرة , ويكون عادة قصير ونادرا ما

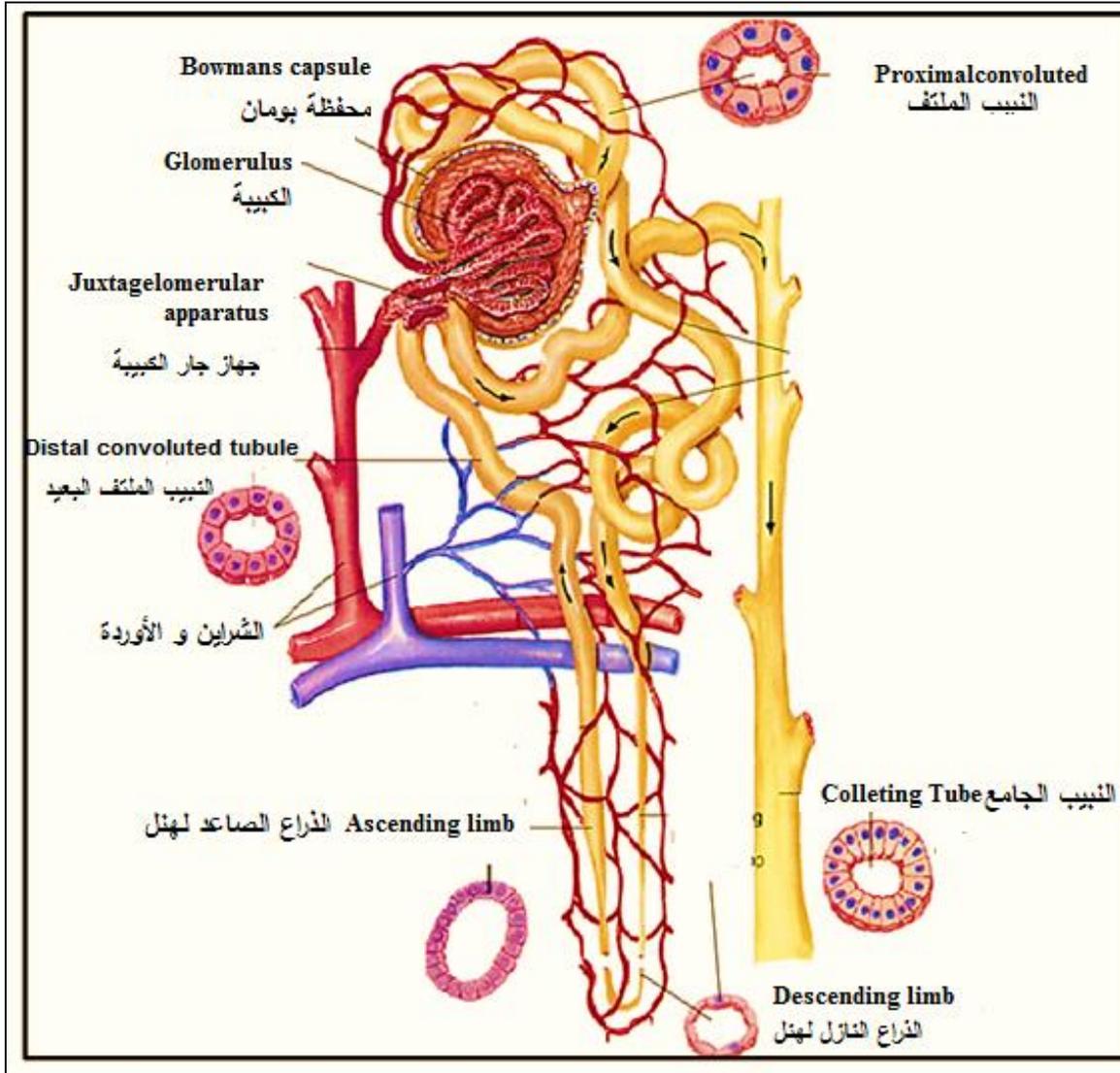
يدخل النخاع . (القماطي, 2007 و , Guyton and Hall 2011).

4- النبيبات الملتفة البعيدة Distal convolved tubules :

تقع كليا في القشرة، وهي أقصر الأنابيب من حيث الطول و تنتهي بالقناة الجامعة

Collecting duct، وهي نهاية النفرون والممر الرئيسي وخروجه من الكلية إلى الحالب

(القماطي، 2007). الشكل (2) يوضح تركيب النفرون.



شكل 2 يوضح تركيب النيفرون (Thibodeall & Patton , 1996)

1.1.1 - وظائف الكلية Renal functions :-

للمحافظة على التوازن الداخلي للجسم تقوم الكلية بالعديد من الوظائف وهي :

1. حفظ التوازن :-

يتم حفظ التوازن عن طريق تكوين البول و إفراز منتجات الفضلات غير المرغوب فيها، و التي تتشكل خلال الأنشطة الأيضية مثل (اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، منتجات

الأيض) (Sembulingam and Prema, 2012).

2. التنظيم :-

تنظيم التوازن الكلي للسوائل الجسمية والمواد المذابة، تنظيم التوازن الحمضي والقاعدي، تنظيم إنتاج كريات الدم الحمراء، تنظيم الضغط الشرياني، تنظيم تصنيع فيتامين د في الجسم وتنظيم توازن الكالسيوم (العلوجي, 2014).

3. الوظيفة الهرمونية :-

تعمل الكلى على إفراز مجموعة من الهرمونات مثل الإريثروبويتين (Erythropoietin) ، والثرومبوبويتين (Thrombopoietin)، والرينين (Renin)، والبروستاجلاندين (Prostaglandis) (Sembulingam and Prema, 2012)

2.1- السمية الكلوية Nephrotoxicity :-

السمية الكلوية هي واحدة من أكثر مشاكل الكلى شيوعاً وتحدث عند تعرض الجسم لعقار أو مادة سامة (Porter and Bennett, 1981) .

اتجهت اهتمامات الدراسات البحثية في الآونة الأخيرة نحو السمية الكلوية الناتجة عن تأثير بعض العقاقير الطبية، المضادات الحيوية، المعادن الثقيلة، السموم، وكذلك المواد الكيميائية التي تعمل على حث الإجهاد التأكسدي وزيادة إنتاج الجذور الحرة، التي تؤدي إلى تعطيل أو تثبيط أجهزة الدفاع المضادة للأكسدة (جواد ودهن، 2017) مما يؤثر سلباً على الكلى، ويسبب الفشل الكلوي، التهاب الأوعية الدموية، التخثر، التهاب الكلى الانحلالي والمتلازمة الكلوية وتؤدي لارتفاع مستوى الكرياتينين، اليوريا في الدم. (Paller, 1990; Lakshmi *et al.*, 2012; Sundararajan *et al.*, 2014)

ويمكن معرفة تأثير السمية الكلوية من خلال تقدير المؤشرات الحيوية مثل تركيز اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في الدم.

1.2.1- قياس تركيز اليوريا (Urea):

يعتبر قياس تركيز اليوريا في الدم من أهم الاختبارات المعملية لمعرفة التلف الحاصل في الكلى حيث يوضح الاختبار ما إذا كانت الكلى قادرة على إزالة الفضلات النيتروجينية أم لا، وارتفاع اليوريا في الدم يمكن أن يتأثر أيضا بالغذاء الغني بالبروتينات وكمية الرشح الكبيبي والجفاف (جلاد وخضر, 1996).

2.2.1- قياس تركيز الكرياتينين (Creatinine):

يعتبر قياس تركيز الكرياتينين من أهم الفحوصات التي تدل على سلامة وظيفة الكلية , وذلك لعدم تأثره بما يحتويه الغذاء من بروتينات، وارتفاع مستواه يدل على حدوث خلل في وظائف الكلى (جلاد وخضر, 1996).

3.1- رابع كلوريد الكربون (CCL₄) Carbon tetra chloride

هو مركب كيميائي يحضر صناعياً، عبارة عن سائل شفاف سريع التبخر وذو رائحة زكية (Zanger *et al* ., 2000). ينتمي لفئة من المركبات العضوية المعروفة تسمى هاليدات الألكيل وسبب تصنيفه ضمن هذه الفئة هو توفر شروطها فيه وجود ذرة كربون، مركب تساهمي، جزيئاته مستقلة تفاعلاته بطيئة (Tomasi *et al* ., 1987 ; ATSDR , 2005) تم تحضيره في عام 1839 من قبل العالم الكيميائي الفرنسي هنري فيكتور ريجنولت وذلك من خلال تفاعل الكلور مع الكلوروفورم، وفي 1950 تم تصنيعه بواسطة كلورة ثاني كبريتيد الكربون عند درجة حرارة (103-150 م°) أما الآن يتم تصنيعه و إنتاجه أساساً وبشكل رئيس من غاز الميثان (Demirdage *et al* ., 2004) .

1.3.1- الأسماء الكيميائية:-

الاسم الكيميائي الشائع هو رابع كلوريد الكربون (Carbon tetra chloride) (CCL₄) وله العديد من المسميات الأخرى مثل : Tetra chloro carbon , Tetra chloride methan . كما أن Tetrasol, Tetrafinol, Per cloro methan and Methan tetrachloride . له عدة أسماء تجارية منها Freon10, Halen104 and Necatrine (Joan and Denton , 2000)

2.3.1- الصفات الكيميائية و الفيزيائية :-

هو عبارة عن سائل نقي شفاف غير قابل للاشتعال ذو رائحة زكية، سريع التبخر، له كثافة بخارية عالية (CPHF, 1988) وزنه الجزيئي (153.82 ملجم /مول) الذوبانية عند 25 م° (785 ملجم / لتر) (O Neil and Smith , 2001; NLM, 2003) يتكون من خلال

حدوث تفاعل بين غاز الميثان وغاز الكلور في وجود عوامل مساعدة وبنسبة 1:4، ويتم التفاعل بالاستبدال، حيث يتم استبدال الكلور بالهيدروجين ذرة تلو الأخرى، وفي نهاية التفاعل يتكون رابع كلوريد الكربون وكلوريد الهيدروجين، ويمكن تحضيره بكلورة الهيدروكربونات أو كلورة ثنائي الكبريتيد (Disulfide). وفي الغالب يحضر من تفاعلات كلورة أخرى مثل تفاعل ثنائي كلورو ميثان مع الكلوروفورم (سلهب واخرون، 1990).

3.3.1- استخدامات رابع كلوريد الكربون:-

يستخدم في إزالة وإذابة بعض المركبات غير القطبية كالزيوت والدهون، وفي سوائل التنظيف الجاف، وفي اسطوانات إطفاء الحرائق، وكوسط لعدد من التفاعلات الكيميائية. أيضا استخدم كمادة أولية في صناعة المبيدات الحشرية، كمادة طاردة للديدان في الطب البيطري، وتم استخدامه في تبخير الحبوب للقضاء على الآفات. استخدم بشكل رئيسي في مركبات الكلوروفلوروكربون، لكن بسبب تأثيراته الضارة على الصحة تم حظر هذه الاستخدامات، وحاليا يستخدم في بعض التطبيقات الصناعية فقط (Deshon, 1979 ; WHO, 2004 ; Parker) (et al., 2005)

4.3.1- وجوده:-

مركب رابع كلوريد الكربون مركب سريع التبخر متزن ومستقر نسبيا في البيئة . وعند تبخره يبقى في الهواء الجوي ما عدا الجزء المتحول منه إلى مواد كيميائية أخرى بالتصنيع (Tomasi et al., 1987) ومعظم رابع كلوريد الكربون المنطلق في البيئة يصل إلى الغلاف الجوي وتقدر فترة نصف العمر له في الغلاف الجوي من (18 - 80) سنة (Simmonds et al., 1999, IPCS ; 1983) ومعدل تركيزه في طبقة الغلاف الجوي السفلى التروبوسفير هو حوالي (118 جزء/التريليون)، والآلية الأساسية لإزالته من الهواء تتم بواسطة التحلل الضوئي

(Tomasi *et al.*, 1987). من الطرق التي تساهم في إزالة رابع كلوريد الكربون من الهواء، امتصاصه من المحيطات، تفاعله مع جذور OH، التحلل الحيوي والضوئي للجزيئات الموجودة في الهواء بعد التكثيف (Sanzgiri *et al.*, 1997)، يتخلل التربة حيث يكتف قليلاً بالترسيب، ومن الممكن ان يصل لطبقات التربة السفلية و ثم إلى المياه الجوفية (NLM, 2003).

اكتشف في عام 1982 في مياه الأنهار والبحيرات حيث وجد رابع كلوريد الكربون بنسبة 3.2% في حوالي 466 عينة، ويوجد في مياه الشرب بتركيز 0.5-30 مللي جرام/لتر وأهم طريقة لإزالته من الماء هي التبخير (CPHF, 1988) وفي 30 عينة من أصل 945 عينة مياه شرب. تم الكشف عن رابع كلوريد الكربون عند مستويات تتراوح من 0.3-0.6 ميكروغرام/لتر (Westrick *et al.*, 1984) رابع كلوريد الكربون الموجود في المياه لا يتحلل أو يتأكسد وتفقد المياه نسبة كبيرة منه عن طريق التبخر، وبذلك ينتقل بسهولة من المياه السطحية إلى الغلاف الجوي، وقد تبقى مستوياته مرتفعة في المياه الجوفية (العميقة) لعدة أشهر (ATSDR, 1994; IPCS, 1999)

5.3.1- امتصاصه Absorption :

يعد رابع كلوريد الكربون من المركبات الكيميائية السامة التي تتأذى بشكل سريع في الكبد مولدة جذور حرة ذات تأثيرات ضارة على أنسجة الجسم المختلفة (Sanzgiri *et al.*, 1997). يمتص هذا المركب بسهولة من خلال الجهاز الهضمي بعد أخذه عن طريق الفم والموقع الرئيسي لامتصاصه هو الأمعاء الدقيقة، كما يمتص من المعدة والقولون لكن بنسبة أقل من الأمعاء (Nagano *et al.*, 1998)، ويصل إلى جميع الأنسجة إذ يسبب تلفاً لمعظمها وخاصة الكبد، وتعتمد شدة الإصابة على طريقة الإعطاء وكمية ومدة التعرض للمركب، حيث أن إعطاء رابع كلوريد الكربون للجرذان عن طريق الفم و بواسطة الأقراص (bolus) وبجرعة 179 ملجم/كجم

يؤدي إلى ارتفاع مستواه في الكبد بعد دقيقة أما تركيزه في باقي الأنسجة فيلاحظ بعد مرور (5-15) دقيقة ماعدا النسيج الدهني الذي يكون فيه الامتصاص أبطأ من الأنسجة الأخرى (Sanzgiri et al ., 1997).

ولوحظ في دراسة أخرى أن إعطاء 180 ملجم/كجم من رابع كلوريد الكربون للجرذان عن طريق التجريع الفموي (Oral gavage) يؤدي لارتفاع تركيزه في الكبد بعد دقيقة و في الدم بعد 10 دقائق من الإعطاء ويكون امتصاصه عاليا في المعدة والأمعاء حيث تزداد كميته في المنطقة البابية بحيث تتجاوز قدرة الكبد على أيضه (Bruckner, 1990 ; Sanzgiri et al., 1995). إن التعرض لرابع كلوريد الكربون (بجرعة 10-100 ppm) عن طريق الاستنشاق يؤدي لامتصاصه بصورة عالية وسريعة من خلال الرئتين، ويمكن أن يتواجد في الدم الشرياني في وقت مبكر؛ بعد حوالي 5 دقائق من الاستنشاق. ويستغرق ساعتين لكي يصل للأنسجة الأخرى (Sanzgiri et al ., 1995).

عند تعريض ثلاثة قرود لاستنشاق رابع كلوريد الكربون بمعدل (46 ppm) لمدة زمنية تتراوح ما بين 2-6 ساعات وجد أن معدل الامتصاص هو 30% من رابع كلوريد الكربون المستنشق (MC Collister, 1951).

امتصاص بخار رابع كلوريد الكربون من خلال الجلد ضئيل وليس له أي تأثير كبير بينما السائل الممتص من الجلد يكون له تأثير سمي شديد على جميع أجهزة الجسم (Morgan et al ., 1991) فعند تعريض قرود الرئيسيس لبخار رابع كلوريد الكربون بتركيز (450-1150 ppm) لمدة 4 ساعات وجد أن تركيزه في الدم 0.03، 0.12/ 100 جرام من الدم، ونوعه المشع ليس له نشاط إشعاعي في الدم وفي الهواء بعد مرور 48 ساعة عليه (Bergman,1983).

6.3.1- الانتشار Distribution :-

يختلف توزيع رابع كلوريد الكربون في أجسام الحيوانات حسب طريقة الإعطاء وكمية المادة ومدة التعرض، ونظرا لقابلية ذوبانه في الدهون فإن معظم المركب يتراكم في الأنسجة التي يوجد بها نسبة دهون عالية كالنسيج الدهني، الكبد، الكلى ونخاع العظم (Sanzgiri *et al.*, 1995) وأوضحت دراسة أجريت على توزيع و أيضا رابع كلوريد الكربون لأرناب أعطيت 1مل/كجم من (CCL₄)، أن أكبر نسبة تراكم له كانت في النسيج الدهني ثم يليه الكبد، الكلى، العضلات، كما وجدت النواتج الأيضية للمركب في هذه الأنسجة (Fowler, 1969). كما أظهرت الفئران المعرضة لـ(4000 ppm) من رابع كلوريد الكربون عن طريق الاستنشاق لمدة 6 ساعات، أن أكبر تجمع للمركب كان في الدهون ثم الدماغ، الكلى، الكبد، الدم، كما احتوى الكبد على نواتج أيضية للمركب (Dambrauskas and Cornish , 1970). في دراسة أخرى أجريت على الفئران بتعريضها للمركب بتركيز 179 ملجم/كجم عن طريق الفم والحقن المعوي والاستنشاق وجد أنه يتجمع بسرعة في الدماغ والكلى والكبد أما في النسيج الدهني فيتراكم ببطء. وسرعة انتشار المركب في الجسم تعتمد على طريقة الإعطاء، فأخذه عن طريق الفم يكون له دور كبير في سرعة انتشاره حيث يتم في 15-1 دقيقة في كل من الكبد، الكلى والدماغ. وتكون فترة نصف العمر له حتى يتم إزالته 313، 278، 323 دقيقة في الكبد والكلى والدماغ على التوالي. أما انتشاره في النسيج الدهني يكون بطيئاً ويتم في 120 دقيقة وفترة نصف العمر له هي 780 دقيقة (Morgan *et al.* , 1991).

7.3.1- الأيض Metabolism :-

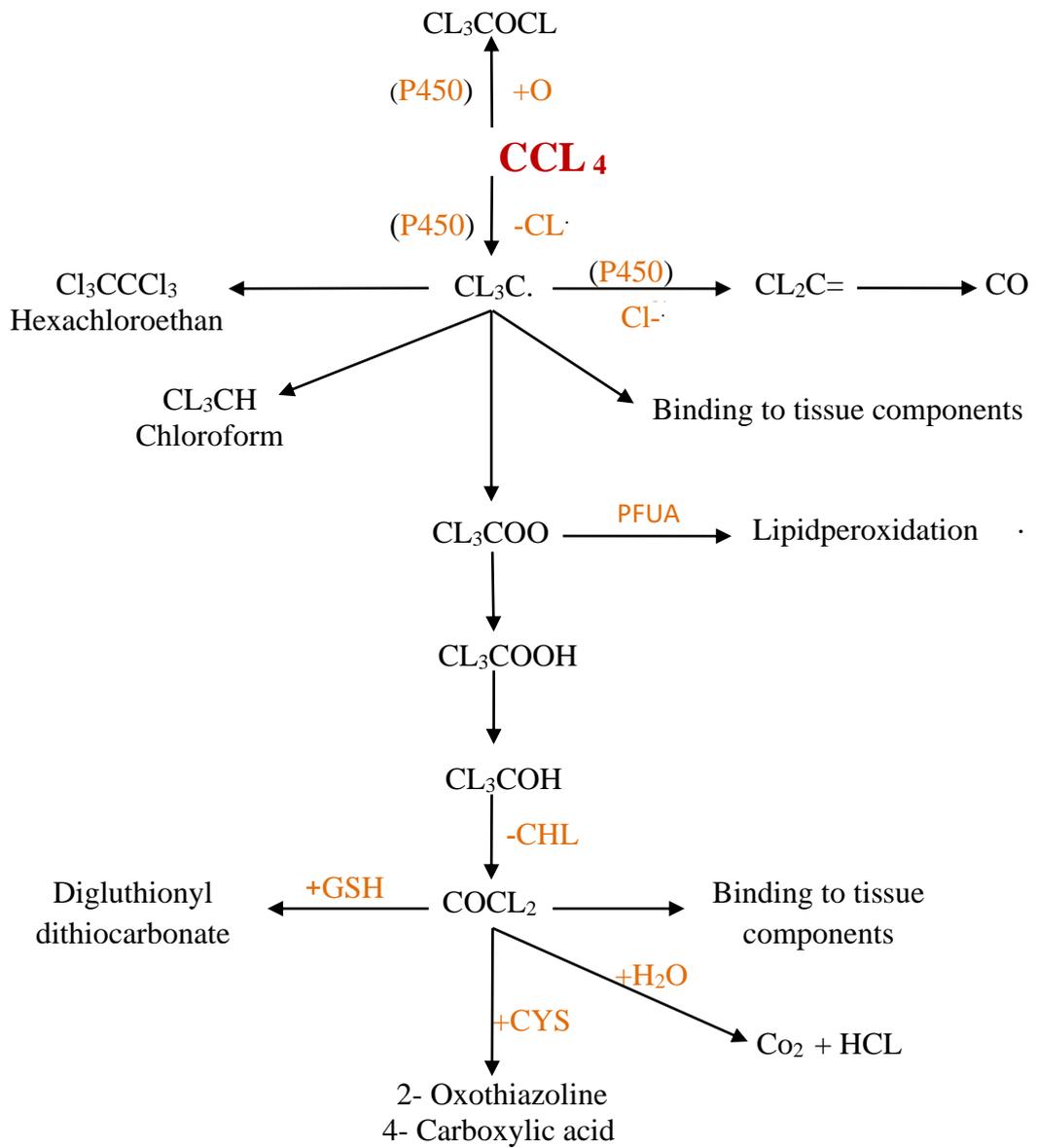
تتم عملية ايض رابع كلوريد الكربون في الجسم بشكل رئيسي في الكبد وكذلك في الكلى والرئة والأنسجة الأخرى التي تحتوي على إنزيمات (CYP 450 (CytochromP450). تعمل هذه الانزيمات على أكسدة رابع كلوريد الكربون و انتاج جذور حرة نشطة (Tomasi *et al.*, 1987) (Salter , 1982 ;) ووجد أن جزءاً من هذا المركب المنتشر في الجسم يفرز دون أن يحدث له أي تغير أما الجزء الباقي من رابع كلوريد الكربون يختزل إلى الجذر الحر ثلاثي كلوروميثيل (CCL_3°) بواسطة إنزيم P450 – 2E1 وفي وجود الأكسجين يتحول إلى الجذر الحر بيروكسي ثلاثي كلوروميثيل $(\text{CCL}_3\text{OO}^\circ)$. هذه الجذور نشطة وفعالة وبدورها تؤدي إلى حدوث سلسلة من التفاعلات الكيميائية وتسبب أكسدة الدهون ، وترتبط مع الجزيئات الخلوية الكبيرة (Loeckie *et al.*, 1998). كما تسهم في تحلل الغشاء الخلوي وتعطيل نشاط وتفاعلات الخلية، ونظراً لأن هذا الجزء من التفاعلات تكون لاهوائية فإنه يؤدي لتكوين مواد سامة مثل الكلوروفورم وأول أكسيد الكربون (Reinke and Jazen , 1991) وترتبط النواتج الأيضية بالبروتينات والدهون و الحامض النووي DNA .

مصير الجذر الحر ثلاثي كلورو ميثيل (Trichloromethyl) يعتمد على توفر الأكسجين ويشمل عدة مسارات. تحت الظروف اللاهوائية يختزل الجذر ثلاثي كلورو ميثيل الى سداسي كلورو ايثان، الذي تم الكشف عنه في بعض الأنسجة الحيوانية (Uehleke *et al.* , 1973 ;) (Fowler, 1969). تؤدي إضافة بروتون أو الإلكترون إلى الجذر لتكوين الكلوروفورم (CHCL_3) الذي تم اكتشافه في الفئران والأرانب (Reynolds *et al.*, 1984; Ahr *et al.*,) (1980; Glende *et al.*, 1976). يمكن أن يخضع الجذر ثلاثي كلورو ميثيل إلى مزيد من إزالة الروابط الهالوجينية المختزلة لتكوين ثنائي كلورو كربون (CCL_2) ويحفز هذا التفاعل

بواسطة CYP 450. ثنائي كلورو كربون يرتبط مع مكونات الأنسجة أو يتفاعل مع الماء لتكوين كلوريد الفورميل (CHOCL) الذي يتحلل إلى أول أكسيد الكربون (Wolf *et al.*, 1977; Ahr *et al.*, 1980; Pohl *et al.*, 1984; Galelli and Castro, 1998).

كذلك، يمكن أن يرتبط جذر ثلاثي كلورو ميثيل مباشرة بالدهون والبروتينات وكذلك بجزء الهيم في CYP450 (Villarru *et al.*, 1977; Ansari *et al.*, 1982; Fanelli and Castro, 1995).

أما تحت الظروف الهوائية، فيرتبط الجذر ثلاثي كلورو ميثيل بالأكسجين لتكوين جذر أكثر نشاطاً وهو الجذر ثلاثي ميثيل بيروكسي (trichloromethyl peroxy radical) الذي يمكن أن يرتبط ببروتينات الأنسجة (Packer *et al.*, 1978; Galelli and Castro, 1998) أو يتحلل لتكوين الفوسجين ($COCL_2$) والكلورين (في الصيغة المحبة للإلكترون) (Phol *et al.*, 1984). ويتكون ثاني أكسيد الكربون من الانقسام أو الانشطار المائي للفوسجين، ويمكن أن يرتبط الفوسجين بالجلوتاثيون المختزل (GSH) لتكوين ثنائي ثيوكربونات ثنائي جلوتاثيونيل (diglutathionyl dithiocarbonate) أو مع السيستين (Cysteine) لتكوين حمض كاربوكسيليك أكسوثيازوليدين (Oxothiazolidine carboxylic acid).



الشكل (3) مخطط يوضح عملية أيض رابع كلوريد الكربون

(McGregor & Lang, 1996 & WHO, 1999)

8.3.1 - الإخراج Elimination :-

كمية رابع كلوريد الكربون التي تدخل الجسم سواء كان عن طريق الابتلاع أو الاستنشاق أو الحقن يتم اخراج كمية كبيرة منها عن طريق الرئتين، والجزء المتبقي يكون متحداً مع البروتينات والجزيئات الخلوية الأخرى وهذه بدورها تتحلل وتخرج من الجسم عن طريق البول، فترة نصف العمر لها 24 ساعة (MC Collister, 1951). و في إحدى الدراسات التي أُجريت على القرود التي تمّ تعريضها لبخار رابع كلوريد الكربون المشع عن طريق الاستنشاق وجد أن حوالي 40% منه يخرج دون أي تغير بينما حوالي 11% منه يخرج على هيئة ثاني أكسيد الكربون وفي الدم وجدت مواد مشعة متطايرة وغير متطايرة، أما في البول فيخرج على هيئة يوريا وكربونات و 95% من المواد المفترزة تكون مركبات غير متطايرة (MC Collister, 1951) .

لاحظ (Reynolds *et al.* , 1984) عند إعطاء الجرذان رابع كلوريد الكربون عن طريق الفم أن حوالي 19% من المركب يخرج دون تغير , 28% ثاني أكسيد الكربون، 83% نواتج أيضية و 0.11% كلوروفورم وبقي 2.9% من النواتج الايضية في الكبد في حين تم إفراز 2.7% في البول و 11% في البراز .

4.1- التأثير السام لرابع كلوريد الكربون على الإنسان و الحيوان :-

يتم التعرض لرابع كلوريد الكربون عن طريق الاستنشاق، الابتلاع والجلد، ويمكن اكتشافه عند مستويات منخفضة في الدم (Tomassi *et al.* , 1987). فتعرض الإنسان له يؤدي إلى الشعور بدوار، الصداع، ضعف الرؤية، القيء والغثيان وألم في البطن وإسهال (Nagano , 2007; Tomasi *et al.*, 1987) . فقد أشارت بعض التقارير إلى الأعراض التي ظهرت على 17 عاملاً تعرضوا مهنيًا لبخار رابع كلوريد الكربون بتركيزات تتراوح ما بين 45- 97 جزءاً في المليون، تمثلت في الشعور بالدوار، الانزعاج والدوخة والقيء والغثيان

وفقدان الشهية. كذلك يسبب التعرض له اضطرابات في الكلى و الكبد والدم عن طريق توليد الجذور الحرة (Ahmad *et al.*, 1987 & Ozturk *et al.*,2003; Adewolele *et al.*,) (2007) وتحفيز الاجهاد التأكسدي (Abraham *et al.* , 1999)، وله تأثيرات سامة على الكبد في الإنسان، حيث يؤدي إلى ارتفاع مستوى أنزيماته وهي Alanine (Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase , Alkaline phosphatase)، وحدث موت لخلاياه (Necrosis) وتغيرات في أنسجته (Gosseline *et al.* , 1976 ;) (Ruprah *et al.* , 1985). كما أنه يسبب ضرر لطبقة الدهون الفوسفاتية المزدوجة في أغشية الخلايا. إن تلف الكبد الناتج عن رابع كلوريد الكربون يؤدي إلى زيادة مستوى الجلوكوز في الدم، و يخفض من نشاط إنزيم جلوكوز- 6 - فوسفاتيز الذي يعود إلى انخفاض نشاط الميكروسومات في الكبد بسبب سمية هذا المركب , ويؤدي لانخفاض كمية البروتين الكلي (Megli and Sabatini, 2004).

الكلى ؛ أهم أعضاء الجسم التي تتعرض لسمية هذا المركب، وتتمثل هذه السمية في حدوث عدة أضرار منها التهاب وتلف النفرون، فشل كلوي، قلة البول أو إنعدامه وزيادة في مستوى اليوريا في الدم، ويحدث هذا خلال 8-1 أيام من التعرض الحاد، يحدث الفشل الكلوي بعد تضرر الكبد مباشرة، ويصاحبه وجود البروتين، والسكر والهيموجلوبين في البول، وحدثت ودمة رئوية كنتيجة ثانوية للفشل الكلوي (Umiker and Pearce , 1953 ; Lee *et al.* ,) (2002) .
ووجد أن التعرض لرابع كلوريد الكربون عن طريق الفم و بتركيز قليلة (1.5 مل) في البالغين ، يمكن أن يؤدي إلى حدوث وفيات، والتغيرات التي لوحظت في كبد الإنسان هي نفس التغيرات التي حدثت في الحيوان.

عند تعرض الحيوان لهذا المركب لمرة واحدة عن طريق الفم يكون له تأثير منخفض نسبياً، و تكون قيمة الجرعة النصف قاتلة (LD50) Lethal median dose في الجرذان البيضاء 8000 ملجم/كجم (Thakore and Mehendale, 1991). عند دراسة التأثيرات السمية لرابع كلوريد الكربون تم توضيح الاختلاف بين الجرعة التي لا يظهر عندها أي تأثير على الحيوان (NOAEL) والجرعة التي يكون لها تأثير طفيف (LOAEL)، وذلك من خلال دراسة أُجريت على الجرذان أعطيت لها جرعات مختلفة لمرة واحدة فموياً (20، 40، 80، 160 ملجم/كجم). لوحظ تأثير بسيط جدا عند تركيز 80 ملجم/كجم، حيث تحدث تغيرات نسيجية مرضية في الكبد وارتفاع مستوى أنزيماته أما عند الجرعة 40 ملجم/كجم لم يلاحظ أي تأثير (Bruckner *et al.*, 1986).

1.4.1- تأثير رابع كلوريد الكربون المسرطن :-

أشارت بعض الدراسات إلى حدوث وفاة 33 عاملاً كانوا يعملون في مغاسل تنظيف و تجفيف الملابس تعرضوا لرابع كلوريد الكربون أثناء عملهم، وأن أسباب الوفاة ناتجة عن الإصابة بسرطان الدم و الكبد و الرئة (Tomasi *et al.*, 1987 ; Nagano., 2007 ; Blair *et al.*). أظهرت دراسة أخرى وجود ارتباط بين التعرض لمركب رابع كلوريد الكربون والوفاة بسبب سرطان الدم اللمفاوي في العمال اللذين كانوا يعملون في مصنع لتصنيع المطاط (Checkoway *et al.* , 1984). كذلك حدوث وفيات بسبب سرطان الثدي بين السيدات اللاتي يعملن في مصانع كيميائية ويتعرضن لرابع كلوريد الكربون (Cantor *et al.*, 1995). كما أن له القدرة على إحداث أورام الكبد في فئران التجارب وذلك عند تعريضها له عن طريق الفم أو عن طريق الحقن تحت الجلد، ومن العوامل التي تتوقف عليها الإصابة بالأورام الكبدية مدة التعرض والفترة الزمنية الفاصلة بين الجرعات (Yokogawa *et al.*, 2004).

2.4.1- تأثيره على الجهاز التناسلي :-

العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات أكدت أن رابع كلوريد الكربون له تأثير سلبي على الجهاز التناسلي، حيث تم دراسة تأثيره على مجموعة من الفئران (6 ذكور، 6 إناث) حقنت داخل الصفاق بجرعة واحدة من رابع كلوريد الكربون مذابة في زيت جوز الهند بتركيز 3 ملجم/كجم من وزن الجسم لمدة 15 يوماً. أظهرت نتائج الدراسة وجود زيادة في وزن الغدة النخامية في الذكور وانخفاض أوزان الخصي، وكشف الفحص النسيجي عن حدوث ضمور للخصية وتغيرات في الأنبيبات الناقلة للمني، أما في الإناث فقد لوحظ حدوث نقص في وزن المبيض والرحم وزيادة أوزان الغدة الكظرية و النخامية (Chatterjee , 1966).

ووجد أن تعريض ذكور الجرذان لرابع كلوريد الكربون بعدة تراكيز مختلفة (5 ، 10 ، 25، 50 PPM) لمدة 27- 29 أسبوع أدى إلى انخفاض وزن الخصية وانخفاض أعداد النطف و نشاطها مع حدوث ضمور كامل للأنابيب المنوية (Narotsky and Kavlock , 1995).

كما أظهرت دراسة أخرى على الفئران الحوامل، عبور رابع كلوريد الكربون للمشيمة ووصوله للجنين عند تعرضها لتراكيز عالية منه (Schwet et al ., 1974)، وقد أدى تعرض الفئران الحوامل لرابع كلوريد الكربون إلى حدوث ولادة مبكرة، زيادة عدد وفيات المواليد، نقص وزن الجنين، وحدوث بعض التشوهات مثل تشققات الفم وصغر حجم العين (Nagano et al ., 1998).

5.1 - الإجهاد التأكسدي Oxidative stress :-

الإجهاد التأكسدي هو حدوث خلل في التوازن بين مضادات الأكسدة الدفاعية وإنتاج الأنواع الأكسجينية النشطة (ROS) التي تعرف أيضا بالجنور الحرة (Favier, 2003). تتكون هذه الأنواع الأكسجينية طبيعياً في الخلية فهي تعمل كوسائط في تفاعلات الدفاع الخلوي المضاد للأكسدة والالتهاب، حيث تتدخل في آليات البلعمة والموت المبرمج للخلايا وإزالة السمية. ويؤدي الإنتاج المفرط لها إلى تلف الجزيئات الخلوية (الدهون، البروتينات، الأحماض النووية والكربوهيدرات) مما يسبب حدوث العديد من الأمراض مثل الالتهاب، داء السكري، تصلب الشرايين، الشلل (Favier, 2003 & Uttara *et al.* , 2009).

أنواع الجنور الحرة :-

تشمل الجنور الحرة الأكسجينية ROS والجنور الحرة النيتروجينية RNS جنورا مثل جذر فوق الاكسيد superoxide (O_2^-) و الهيدروكسيل (OH^-) والبيروكسيل (RO_2^-) والهيدروبيروكسيل (HO_2^\cdot) و alkoxy (RO^\cdot) وأكسيد النيتروجين Nitric oxide (NO^\cdot) وأيضا تتضمن جزيئات غير جذرية مثل hydrogen peroxide (H_2O_2) و hypochlorous acid ($HOCL$) والأوزون O_3 و nitrous acid (HNO_2) (Sisein, 2014).

6.1 - مضادات الاكسدة Antioxidants :-

الانتاج المستمر للجنور الحرة في الجسم بسبب المواد السامة أو غيرها من المواد الكيميائية والمضادات الحيوية يؤدي لتوليد أنظمة مضادة لها تعمل على تثبيطها وإزالتها أو إزالة نواتجها الضارة في الجسم والتي تسمى بأنظمة الدفاع المضادة للأكسدة (Antioxidant defense system) تعمل على تثبيط الجنور الحرة وعمليات الأكسدة في الجسم أو التقليل منها

لذا فهي تعتبر خطا دفاعيا ضد النشاط التخريري للجذور الحرة، فهي قادرة على منح أو وهب إلكترون وتحويل هذه الجذور النشطة الى مركبات مستقرة لا يمكنها التفاعل مع الجزيئات الخلوية وبذلك تزيل التأثير الضار لهذه الجذور (Godman *et al.* , 2011 ; Halliwell and Gutteridge, 2007). يوجد نوعان من مضادات الأكسدة هما إنزيمية (Enzymatic antioxidant) وغير إنزيمية (Non- enzymatic antioxidant)، تشمل الإنزيمية منها إنزيمات الكاتاليز (CAT) (Catalases) وسوبر أوكسايد ديسميوتيز (SOD) (Super oxidase dismutase) والجلوتاثيون (Glutathion reductase) (Ratnam, 2006) (GRD). أما غير الإنزيمية التي تتواجد في الغذاء وتشمل العديد من الفيتامينات والمعادن والمشتقات الفينولية النباتية، أو يصنعها الجسم مثل الالبومين والجلوتاثيون والبليربين (Sisein, 2014 & Jee *et al.*, 2006).

7.1 - النباتات الطبية Medicinal plants :-

النباتات الطبية من أهم و أقدم النباتات التي عرفها الإنسان و استخدمها لأجل الغذاء والدواء على مر العصور وصولا لعصرنا الحديث الذي اتضحت فيه الأهمية الكبيرة لهذه النباتات من الناحية الطبية والاقتصادية، وتعد النباتات الطبية من مصادر الصحة الأساسية للإنسان (Elgabaly, 2007). قدرت منظمة الصحة العالمية أن حوالي 80% من السكان في معظم دول العالم يعتمد على هذه النباتات لتوفير احتياجاتها من الرعاية الطبية الأساسية (WHO, 1998). و على الرغم من توفر الطب الحديث فقد كان طب التداوي بالأعشاب هو الأكثر انتشارا (Elgabaly, 2007)، حيث إن العديد من الثقافات التقليدية تؤكد على الأهمية العلاجية و الوقائية التي توفرها الوصفات الطبية النباتية ومنافعها الأخرى، فهي منخفضة التكلفة، ومن السهل الحصول عليها (Sharma,2006). تعد النباتات الطبية مخزونا طبيعيا

لعدد كبير جدا من المركبات الكيميائية الفعالة طبيًا، والتي تعكس الإمكانيات والقدرات العلاجية الكبيرة لهذه النباتات، وهي غنية بالفيتامينات والمعادن (جواد، 2001).

في الوقت الحاضر يهتم العديد من سكان العالم بالطب البديل الذي يتضمن الكثير من النباتات المعروفة على نطاق واسع، حيث أدرجت منظمة الصحة العالمية حوالي 21 ألف نوع من النباتات تستخدم في الأغراض الطبية حول العالم (Abdul ahad et al., 2010). فقد تم استعمالها لعلاج بعض الأمراض والسرطانات التي تكون ناتجة عن العديد من الأسباب والتي من أهمها التعرض للمواد الكيميائية وخاصة المواد المسرطنة منها والتي لا يظهر أثرها إلا بعد وقت طويل من التعرض، فهي من أخطر المواد التي يتعرض لها الإنسان والحيوان، وذلك لأنها تقوم بإحداث تغير في تركيب سلسلة الأحماض النووية المكونة للجينات وبالتالي تؤدي إلى تلف الخلايا و تدميرها و حدوث الأمراض (سلهب و آخرون، 1990)، ومن هذه المواد رابع كلوريد الكربون. ومن أهم النباتات والأعشاب الطبية التي لها دور هام في الوقاية والعلاج من الأمراض وخاصة أمراض الكلى البقدونس (Awe and Banjoko, 2013).

1.7.1 - نبات البقدونس (*Petroselinum crispum* (Parseley) :-

البقدونس هو شجيرة ثنائية الحول ينتمي للعائلة الخيمية (Apiaceae) موطنه منطقة البحر الأبيض المتوسط والآن يزرع في جميع أنحاء العالم، يتراوح ارتفاعه ما بين 30-60 سم له عدة سيقان تنمو كلها من جذر واحد، وتكون مدورة و قائمة و متفرعة والأوراق مركبة تتكون من وريقات غير متساوية الحجم و مفصصة و أطراف نصلها مسننة ، والأزهار مركبة والثمار تتميز بلونها الأبيض وهي كذلك تكون مركبة وخيمية، ويتميز النبات برائحة عطرية نفاذة وأوراق خضراء زاهية. ومن أنواعه البلدي الأملس والإفرنجي المجدد (رويحة وامين، 1983). هو نبات

مشهور منذ القدم حيث ذكر البقدونس في السجلات التاريخية اليونانية واستخدم كتيجان يرتديها
الفرسان المنتصرون ، كما استخدمت أكاليل البقدونس لتزين القبور، وأيضا استخدم البقدونس في
الطقوس الرومانية ، اشتق الاسم العلمي *Petroselinum* من الكلمة اليونانية بيتروس (Petros)
وهي تعني الصخر، سيلينون (selinon) تعني البقدونس أو الكرفس (Mor. F et al .,)
(2010 ; Quave, 2013) . لقد تغير الاسم النباتي لهذه العشبة عدة مرات فقد كانت سابقاً
مصنفة تحت (*Petroselinum hortense* (Hoffm)، وتحت اسم (*Petroselinum*)
(*sativum* (Hoffm)، وتحت اسم (*Apium petroselinum*- (L)) وتحت اسم
(*Apium crispum*- (Mill))، و (*Carum petroselinum* Benth) (عرموش, 2012).

1.1.7.1 - التصنيف العلمي Classification :-

Kingdom	Plantae	المملكة النباتية
Division	Angiosperms	القسم
Class	Asterids	الصف
Order	Apiales	الرتبة
Family	Apiacea	العائلة
Genus	<i>Petroselinum</i>	الجنس
Species	<i>P.crispum</i>	النوع

(Duke , 2004)



شكل.4 : يوضح جذور وبنذور وأوراق البقدونس (Chahan and Aishwarya, 2018)

2.1.7.1- المحتوى الكيميائي و الغذائي للبقدونس :-

يحتوي كل 100 جرام من البقدونس على طاقة (151 كيلوجول)، كربوهيدرات (6.3 جم)، سكريات (0.85 جم)، ألياف (3.3 جم)، دهون (0.79 جم)، بروتين (2.9 جم)، إضافة إلى العديد من المعادن وهي الحديد (6.2 ملجم)، الكالسيوم (138 ملجم)، الماغنيسيوم (50 ملجم)، الفسفور (85 ملجم)، البوتاسيوم (554 ملجم)، الزنك (1.07 ملجم)، المنجنيز (0.16 ملجم) صوديوم (56 ملجم) وبعض الفيتامينات مثل النياسين، الريبوفلافين، الثيامين، حمض البانتوثينيك (B₅) وفيتامين (B₆, E, C, A, K). كما تحتوي الأوراق والبنذور على نسب عالية من الزيوت العطرية الأساسية ومن أهمها الأبيول (Apiol)، الميرسيتيسين (Myrisiticin)، ميرسين (Myrcene)، الفافيلاندين (α-phellandrene)، بيتا فيلاندين (β-phellandrene)، تربينولين (Terpinolene)، تولوين (Toluene)، الفا بينين (α-Pinene)، بيتا بينين (β-Pinene). تحتوي أيضا أوراق البقدونس على أحماض الأوميغا الدهنية (Omega-3 fatty acids) مثل حمض اللينولينيك والبالمتيك (Linolenic and Palmitic acid) (Zhang et al., 2006 ; Vokk et al., 2011). ومركبات الفيوروكومارين (Furocomarins) وتشمل: 8-ميثوكسي سورالين

(8-Methoxypsoralen)، 5-ميثوكسي سورالين (5-Methoxypsoralen)،
مونوتربين (Monoterpane)، بيرغابتين (Brgapten)، 6-اسيتيلوين (6-acetylopin)،
اكسيبوسيديين (Oxypuecedani) (Zaynoun *et al.*, 1985; Manderfield *et al.*,)
وكذلك تحتوي على الفلافونويدات ومن أهمها الابينجينين
(Apigenin)، لوتولين (Lutolin)، كامبفيرول (Kaempferol)، كيرسيتين (Quercetin)
(Fejes *et al.*, 2000 & Peterson *et al.* , 2006).
البقدونس له تأثيرات مضادة لنمو الميكروبات (Ojala *et al.*, 2000) ومضادة
للأكسدة وقدرة عالية على التخلص من الجذور الحرة، وغيرها من التأثيرات البيولوجية الأخرى
(Lin *et al.*, 2002 & Potapovich and Kostyuk, 2003) .

3.1.7.1 - الأهمية الطبية للبقدونس :-

ازدادت في الوقت الحاضر المعرفة العلمية لأهمية البقدونس الطبية والغذائية، حيث
وجد أن للبقدونس خصائص مضادة للالتهاب واحتمالية تحسين وتعزيز المناعة لذلك استخدم في
علاج التهاب المسالك البولية، التهاب الكلية، والمثانة و الوقاية من حصى الكلى
(Kareydiyyeh and Usta, 2002). المستخلص المائي له يقلل من ترسب أوكسالات
الكالسيوم لذلك استخدم في علاج حصى الكلى والمثانة (Saeidi *et al.*, 2012)، مضاد
للأكسدة حيث يزيل المواد المؤكسدة الفوقية (Superoxide) والجذور الهيدروكسيلية الحرة
(Hydroxyl radicals) (Fejes *et al.*, 2000 & Campanella *et al.*, 2003) . كما
تستخدم الأوراق الطازجة كمكمل غذائي يمكن أن يزيد من قدرة مضادات الأكسدة للبلازما في
الجرذان (Hempel *et al.*, 1999) وبسبب تأثيره المانع للأكسدة فإنه يقلل من خطر الإصابة
بأنواع معينة من السرطانات والأورام، حيث أكدت تجارب عدة أن البقدونس غني بمضادات

الأكسدة التي تحمي الخلايا من الإصابة بالسرطان وتعزز وتنمي الجهاز المناعي لديها و ذلك بسبب احتوائه على فيتامين C ونسب عالية من الفلافونويدات وبالأخص مادة الالبجينيـن (Apigenin) التي تعمل على منع الخلايا السرطانية من التكاثر والانقسام لذا فهو يساعد على علاج المرض والحد من انتشاره (Nielsen *et al.* , 1999).

الزيت المستخلص من البقدونس يعد كعامل مضاد للأكسدة يساعد على منع تلف أو تضرر الخلايا الذي تسببه الجذور الحرة (Zhang *et al.*, 2006)، حيث ينشط المرسيتيسين الموجود في زيت البقدونس الجلوتاثيون (Glutathion) (GST) و يحفز على مكافحة الجزيئات المؤكسدة (Ozsoy- Scan *et al.*, 2006 & Kolarovic *et al.*, 2010).

أثبتت الدراسات أن المستخلص الايثانولي وكذلك المائي للبقدونس له تأثير كبير في تحفيز العوامل المضادة للأكسدة في منطقة الدماغ لدى فئران التجارب (Maodaa *et al.* , 2016 ; Vora *et al.* , 2008). كما أن المستخلص الكحولي له تأثير وقائي ضد التسمم الناتج عن فالبروات الصوديوم في تكور الجرذان (Jassim, 2013).

أشار Awe and Banjoko,(2013) إلى أن إعطاء مستخلص البقدونس الايثانولي بجرعة 10، 100 ملجم/كجم من وزن الجسم و لمدة ثمانية أسابيع لم يؤثر في الصورة الدموية و أنزيمات الكبد و نيتروجين يوريا الدم (Blood urea nitrogen (BUN))، في حين أظهرت الجرعة 1000 ملجم/كجم من وزن الجسم تأثير سام على الكبد والكلى حيث تسببت في زيادة نشاط أنزيم ALT وكذلك زيادة مستوى (BUN) . ونكر (Rabia ،2010) أن إضافة 3 جم/كجم من بذور البقدونس إلى عليقه فروج اللحم أدى الى انخفاض ملحوظ في تركيز الكوليسترول وتحسين الصفات الإنتاجية، وكذلك كان للبقدونس دور ايجابي في تحسين صفات الدم الكيموحيوية. إضافة إلى ذلك أدى استخدامه إلى تحسين الصفات الإنتاجية والتناسلية

والفسيولوجية لذكور الأغنام سواء استخدم كنبات كامل أو على شكل بذور (آل زوين، 2008).
أوضح (Soliman et al., 2015) ان البقدونس فعال في تقليل مستوى الكوليسترول الكلي و
الجليسيريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة في دم الجرذان البيضاء. كما أن
البقدونس يساعد على خفض المستوى المرتفع لحمض اليوريك في الدم بالإضافة لتحسين
الأضرار الكبدية والكلى الناتجة عن فرط حمض يوريك الدم (Rahmat et al ., 2018).
وأظهرت مستخلصات البقدونس فعاليتها العالية على تثبيط نمو البكتيريا السالبة والموجبة لصبغة
جرام وبعض أنواع الفطريات (Ojala et al., 2000 & Wong and Kitts, 2006) .
ونظراً لما يحتويه البقدونس من فيتامينات، معادن وزيوت ومركبات فعالة بيولوجيا
استعمل لعلاج عدة أمراض مختلفة (Davis et al ., 1997) مثل أمراض القلب وارتفاع ضغط
الدم الشرياني (Eddoukse et al., 2002)، مرض الزهايمر والجلطة والسكتة الدماغية، كما
استخدمت أوراق البقدونس في علاج الإمساك واليرقان، المغص، انتفاخ البطن، والروماتيزم، كما
يستخدم البقدونس كمنظم لضغط الدم ولعلاج الألم القطني (ألم أسفل الظهر)، ونزيف الأنف
(Manderfeld et al., 1997)، الأكزيما، وآلام الركبة، الضعف الجنسي، النزيف
(Manderfeld et al., 1997 & Maodaa et al., 2016)، الورم الدموي، وتصبغات الجلد
بسبب خصائص التبييض ورائحة الفم الكريهة وآلم الأذن والتهاب الأذن وكمحفز للحيض مع
التخفيف من آلامه. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدامه كثيراً من قبل الأمهات المرضعات لوقف
إنتاج الحليب المفرط . ومن الأفضل تجنب تناول كميات كبيرة من البقدونس من قبل النساء
الحوامل لان محتواه من الأبيول (ApioI) والميرسيتيسين (Myrisiticin) قد يحفز تقلص
عضلات الرحم ، بالتالي له تاثير سلبي على الحمل (Castleman, 2009) البقدونس غني
بفيتامين K الذي يتداخل مع (Warfarin) لذلك يجب على الأشخاص الذين يستخدمون

(Warfarin) أن يراقبوا كمية البقدونس التي يتناولونها (Heck *et al.*, 2000) كما أن الأشخاص الذين يتناولون أدوية مدرة للبول عليهم تجنب البقدونس لأنه سيؤدي إلى زيادة إفراز السوائل وفقد الكثير منها، مما يؤدي إلى حدوث جفاف ودوخة وهبوط الضغط.

8.1 - الهدف من الدراسة Objectives :-

النباتات الطبية لها دور كبير ومهم في حياتنا فهي تدخل في مكونات الغذاء وكذلك في الطب، ومن أهم هذه النباتات نبات البقدونس الذي استخدم لعلاج الكثير من الأمراض. تهدف هذه الدراسة لمعرفة الدور الوقائي لمستخلص أوراق البقدونس المائي على تكور الجرذان البيضاء المعاملة بإحدى المواد الكيميائية السامة والمسرطنة (رابع كلوريد الكربون Carbon tetrachloride) . وذلك من خلال ما يأتي:

1 - التعرف على الآثار الضارة للحقن برابع كلوريد الكربون على وظائف الكلى وتركيبها النسيجي

2- تقييم التأثيرات الوقائية للمستخلص المائي للبقدونس على التغيرات التي تحدث في وظائف الكلى وتركيبها النسيجي الناتجة عن الحقن برابع كلوريد الكربون

9.1 - الدراسات السابقة Literature Review

أفاد Makni *et al.*, (2012) أن حقن الجرذان بـ 1 مل/كجم من وزن الجسم برابع كلوريد الكربون داخل الصفاق (i.p) أدى إلى ارتفاع مستويات من الكرياتينين، اليوريا وحمض البوليك بشكل ملحوظ في البلازما، وأظهر الفحص النسيجي للكلى تضخم كبيبي وتوسع أنبوبي.

أشار Hamed *et al.*, (2018) إلى أن حقن الفئران بجرعة واحدة من رابع كلوريد الكربون و بتركيز 10 مل/كجم أدى إلى ارتفاع أنزيمات الكبد (AST, ALT, ALP) و كذلك مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك، وكذلك ارتفاع مستوى الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد، الكالسيوم. كما أدى إلى حدوث انخفاض كبير في نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة . في حين ذكرت دراسة أجريت في (2018) أن معاملة الجرذان البيضاء بـ 1 مل من رابع كلوريد الكربون أدى لحدوث ارتفاع معنوي في مستوى إنزيمات الكبد والجلوكوز وحمض اليوريك، اليوريا، الكرياتينين، والمالونالدهيد مقارنة بمجموعة السيطرة وحدث إنخفاض شديد في مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة (الجلوتاثيون، الكتاليز، حمض الأسكوربيك، الجلوتاثيون بيروأكسيداز في أنسجة الكبد والكلى (El-haskoury *et al.*, 2018).

كما لوحظ أن إعطاء رابع كلوريد الكربون لذكور الجرذان بجرعة 240 ملجم/كجم من وزن الجسم تحت الجلد ثلاث مرات في الأسبوع لمدة سبعة أسابيع سبب تلف للأنسجة، وارتبط تلف الأنسجة مع زيادة كبيرة في مستوى المالونالدهيد (MDA) الكلوي نتيجة لأكسدة الدهون. ورافق تلف الأنسجة أيضا انخفاض كبير في جلوتاثيون (GSH)، مما يشير إلى إستنفاد (GSH) الكلوي (Dogukan *et al.* , 2003). وأشار الباحث (Nina *et al.* , 2007) إلى أن ارتفاع مستوى المالونالدهيد (MDA) نتيجة إعطاء

رابع كلوريد الكربون بجرعة 4 مل/كجم من وزن الجسم إلى الجرذان المعملية ممكن أن يؤدي إلى تطور مرض تصلب الشرايين و مرض السكري نتيجة للأكسدة العالية للدهون .

كما أوضح (Adewolel *et al.*, 2007) أن التعرض المزمن لرابع كلوريد الكربون تسبب في حدوث خلل ملحوظ في وظيفة الكلى حيث كانت تركيزات الكرياتينين في مصل الدم ونيتروجين يوريا الدم (BUN) Blood urea nitrogen أعلى بكثير في الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون مقارنة بالجرذان غير المعاملة. بالإضافة إلى ارتفاع مستوى الألبومين في البول وانخفاض تركيز الألبومين في الدم (Aleynik *et al.*, 1997, Adewolel *et al.*, 2007).

أيضا كشفت الدراسة عن حدوث تغيرات نسيجية كلوية متمثلة في: فرط عدد الخلايا الكبيبية، النخر الخلوي (المتوسط إلى الحاد)، وتغيرات في النسيج الخلالي والأنبيبات الكلوية، ويعتقد أن القدرة على الامتصاص الأنبوبي قد تغيرت مما يؤدي إلى خلل وظيفي في الكلى (Adewolel *et al.*, 2007).

في حين أظهرت دراسة أجريت في عام 2004 أن معالجة الجرذان بخليط من الأعشاب الطبية يحتوي على البقدونس كان له تأثير مدر للبول (Afzal *et al.*, 2004). وأشار كل من (Shalaby and Hammada, 2014) إلى أن الفئران التي تمت معالجتها بمستخلص البقدونس (بتركيز 5%) عن طريق الفم لمدة 6 أسابيع، وحقنها بالجنتاميسين (80 ملجم/كجم من وزن الجسم) خلال الأيام العشرة الأخيرة من التجربة أظهرت انخفاضا ملحوظا في مستويات كل من اليوريا، الكرياتينين، إنزيم الفوسفاتيز القلوي (ALP)، ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم، وتخفيف النخر الأنبوبي الكلوي، وزيادة حجم البول ومعدل إفراز أيونات الصوديوم، البوتاسيوم في البول، مما يدل على تأثيره المدر للبول.

إضافة إلى ذلك قيم (Elkhamisy, 2015) تأثير مستخلص أوراق البقدونس Parsely Leave Extract (PLE) الوقائي للكلى والمدر للبول، في الجرذان المعاملة بالجنتاميسين (GM)، حيث تم توزيع ذكور الجرذان البالغة عشوائياً على 4 مجموعات تتكون كل مجموعة من 7 حيوانات: المجموعة الأولى كانت سلبية لضبط التجربة (غير معالجة بـ GM أو PLE)، والمجموعة الثانية كانت تحقن يومياً بـ GM (80 ملجم / كجم) خلال 8 أيام الأخيرة من التجربة للحث على السمية الكلوية، أما المجموعتان الثالثة والرابعة تم علاجهما بـ 100 و200 ملجم/كجم من PLE عن طريق الفم، على التوالي لمدة 6 أسابيع، وحقنت بـ GM في 8 أيام الأخيرة. ثم جمعت عينات الدم والبول خلال 24 ساعة الأخيرة من التجربة من أجل التحاليل البيوكيميائية، وتم أخذ الكليتين للتشريح النسيجي. أظهرت النتائج أن التسمم الكلوي الناجم عن GM تمثل في تغير المؤشرات البيوكيميائية في الدم والبول، ووجود نخر أنبوبي كلوي وفقاً للتشريح النسيجي. تسببت المعالجة المسبقة بـ PLE عن طريق الفم، بتأثير وقائي كلوي واضح من خلال انخفاضات كبيرة في مستويات اليوريا والكرياتينين وانزيم الفوسفاتاز القلوي والصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم الجرذان المصابة بالتسمم كلوي. بالإضافة إلى ذلك زيادة كمية البول ومعدل إفراز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في البول، كما بين الفحص النسيجي لكلى الجرذان المعاملة بالجنتاميسين فقط حدوث نخر أنبوبي ملحوظ، بينما أظهر فحص كلى الجرذان المعالجة بجرعة صغيرة (100 ملجم/كجم) من مستخلص أوراق البقدونس حدوث نخر خفيف في الأنابيب الكلوية مع تراكم البروتين في تجويفها، في حين الجرذان المعالجة بجرعة الكبيرة (200 ملجم/كجم) من المستخلص، أظهرت فقط احتقان معتدل في الأوعية الدموية بين الأنبيبات الكلوية. وأوضحت هذه النتائج إن للبقدونس تأثير وقائي كلوي، مدر للبول ونشاط مضاد للأكسدة، لذلك يستخدم البقدونس شعبياً في الوقاية من أمراض الكلى.

كما درس Mahmoud et al.,(2015) التأثيرات الوقائية الكلوية لنبات البقدونس كمستخلص مائي مغلي من الأوراق الطازجة، والأوراق الطازجة، البذور وزيت البذور ضد التسهم الكلوي الناجم عن الجنتاميسين (GM) في الجرذان البيضاء بأن تم فحص ستة وثلاثين ذكراً من الجرذان البيضاء سلالة (*Sprague Dawley strain*) تزن 140 ± 10 جم. تم تقسيم الجرذان إلى مجموعتين رئيسيتين، استخدمت المجموعة الأولى كعنصر تحكم سلبي تتغذى على النظام الغذائي الأساسي فقط (6 جرذان)، بينما قسمت المجموعة الرئيسية الثانية (30 جرذ) إلى خمس مجموعات، واحدة منها تم تركها على النظام الغذائي الأساسي فقط، واستكملت المجموعات الأخرى غذاءها مع أوراق البقدونس الطازج (L) fresh parsley leaves، بذور البقدونس (S) parsley seeds، وزيت بذور البقدونس (O) parsley seeds oil، و مستخلص أوراق البقدونس عن طريق الفم (E) parsley leaves extract لمدة 15 يوماً، بعد ذلك تم حقن جميع المجموعات داخل الصفاق (i.p) بـ GM، وتركت واحدة من هذه المجموعات كعنصر تحكم إيجابي (+ve Control)، في حين تم تغذية المجموعات الأربعة الأخرى على النظام الغذائي الأساسي ومنتجات البقدونس السابقة لمدة 8 أيام أخرى أثناء الحقن مع GM، في نهاية التجربة تم حساب البيانات البيولوجية و جمعت عينات الدم والأعضاء الداخلية، وتم وزنها. حيث أشارت النتائج إلى حدوث إنخفاض في معدل زيادة وزن الجسم (BWG ratio) يعود إلى تأثير مستخلص أوراق البقدونس (E) وزيت بذور البقدونس (O). كذلك لوحظ إنخفاض معدل كفاءة التغذية بشكل كبير في المجموعة المعاملة بالجنتاميسين فقط، و في المجموعات المعالجة بالبقدونس (L, O; E) باستثناء مجموعة البذور (O) التي أظهرت زيادة ملحوظة. وقد انخفضت مؤشرات وظائف الكلى، ووظائف الكبد في الدم بشكل ملحوظ في مجموعات الجرذان التي تلقت منتجات البقدونس بالمقارنة مع مجموعة التي استخدمت كعنصر تحكم ايجابي، وبالتالي فإن

تناول المستخلص المغلي من أوراق البقدونس عن طريق الفم (0.1، 0.25 و0.5 جم/كجم من وزن الجسم) لمدة 14 يوماً، أدى إلى انخفاض كبير عند مستوى الثقة ($P < 0.05$) في مستويات اليوريا وحمض اليوريك والكرياتينين في الدم.

تشير الدراسة التي قام بها Ramadan *et al.*, (2016) إلى أن معالجة الجرذان البيضاء المعاملة بالريفامبين (Rifampin) بمستخلص أوراق البقدونس (300، 600 ملجم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 28 يوماً أدى إلى حدوث انخفاض ملحوظ في مستوى اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، أيونات الصوديوم، البوتاسيوم في مصل الدم. كما أدى إلى تخفيف وتحسين التغيرات النسيجية في الكلى .

في حين ذكر Rahmat *et al.*, (2018) أن معالجه الفئران المحقونة بالأوكسونات داخل الصفاق، بثلاث جرعات مختلفه من البقدونس 3.5، 7، 10.5 جم/كجم من وزن الجسم، أدت إلى انخفاض ملحوظ في مستوى حمض اليوريك في مصل الدم و تحسن الأضرار الكلوية والكبدية الناتجة عن ارتفاع حمض اليوريك .

وقد قام Ahmad and Teleb,(2014) بدراسة تأثير مستخلص البقدونس ضد التسمم الكلوي الناجم عن CCL_4 في الفئران. حيث تم إحداث التلف الكلوي بإعطاء الفئران 1.5 مل / كجم من CCL_4 عن طريق الفم مرتين في الأسبوع . وتم إعطاء المستخلص الإيثانولي للبقدونس عن طريق الفم بجرعتين (50، 100 ملجم/كجم لمدة اسبوع). أظهرت النتائج حدوث ارتفاع ملحوظ في تركيز MDA ونشاط الانزيم GST في الاجزاء الخلوية (الميتوكوندريا، ميكروزوم، السيتوسول). بالإضافة إلى ذلك تثبيط البروتين الكلي في هذه الأجزاء، وارتفاع نشاط إنزيمات الليسوزوم (Acid phosphatase (ACP), β -galactosidase (GAL), β -N- acetyl glucosaminidase (NAG) بنسب مختلفة في الفئران المعاملة بـ CCL_4 فقط وأظهرت

النتائج أيضا حدوث انخفاض في تركيز MDA وزيادة مستوى البروتين الكلي، وتثبيط نشاط GST و التقليل من نشاط الإنزيمات الليوزومية في الفئران المعاملة بـ CCL4 والمعالجة بالمستخلص الايثانولي للبقدونس.

كما أجريت مقارنة بين عمل مستخلص أوراق البقدونس المغلي و جليبينكلاميد (600 ميكرو جم/ كجم من وزن الجسم)، وهو عقار مضاد للسكري، وأظهرت النتائج أن نبات البقدونس فعال في الحد من ارتفاع مستويات اليوريا، والكرياتينين وحمض اليوريك في دم الجرذان المسممة كلويا بواسطة الجنتاميسين (Eidi et al., 2009 & Mian et al., 2005)، وأوصت هذه الدراسة بأن استهلاك أجزاء من نبات البقدونس قد يكون مفيداً للمرضى الذين يعانون من أمراض الكلى، وأولئك الذين يعالجون بالجنتاميسين. وقد وجد أيضا أن تناول مغلي أوراق البقدونس بتركيز 10% عن طريق الفم لمدة شهرين خفّض مستويات الكرياتينين في الدم إلى حد كبير (Bennani-Kabchi et al., 1999). وأكد (Khalil, 2015) أن التأثير الوقائي لزيت أوراق النعناع (*Mentha piperita*)، والبقدونس (*Petroselinum crispum*) ضد السمية الناجمة عن رابع كلوريد الكربون (CCl_4) في جرذان التجارب، وأشارت النتائج إلى أن المكونات الرئيسية في زيت النعناع كانت منثول (35.9%) و منثون (25.6%)، في حين كانت في زيت البقدونس ألفا-بينين (26.6%) وميريستيسين (20.3%)، ونتائج اختبارات وظائف الكلى لكل من نيتروجين اليوريا في الدم، والكرياتينين، وحمض اليوريك كانت مرتفعة، وعند إعطاء 0.5 مل من النعناع، أو البقدونس، وخليط زيوتها معاً خفف من الآثار الضارة والتغيرات الكيموحيوية الناجمة عن CCl_4 . النعناع والبقدونس وخليط الزيوت لها نشاط قوي لكسح الجذور الحرة و نشاط مضاد للأكسدة ولذلك فإن نتائج هذه الدراسة بينت أن النعناع والبقدونس وخليط الزيوت أدى إلى التأثير الوقائي ضد السمية الناتجة عن CCl_4 . كما أن المعالجة المسبقة بزيت النعناع أو

البقدونس أو كليهما أدى إلى زيادة نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة مقارنة بالحيوانات المعاملة
بمركب CCl_4 ، مما يشير إلى إمكانية استخدام زيت النعناع والبقدونس وخليطهما كمضادات
أكسدة طبيعية لمنع التلف التأكسدي الناجم عن CCl_4 .

2- المواد و طرق العمل MATERIAL AND METHODS :-

1.2 - العينة النباتية plant sample :

تم الحصول على نبات البقدونس ذي الأوراق العادية المستخدم في الدراسة من الأسواق المحلية، حيث تم قطع الأوراق وغسلها وتنظيفها ثم جففت في درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك تم خلطها تماما بالماء المقطر وبنسبة (1:1) في خلاط كهربائي وتصفيته للحصول على المستخلص المائي. حُفظ هذا المستخلص في الثلاجة إلى حين استخدامه، وتم إعداد هذا المستخلص بشكل يومي طول مدة التجربة (Haidari et al.,2011).

2.2 - الحيوانات المستخدمة

24 ذكراً من الجرذان البيضاء (F-344/NHsd Fischer rats) استخدمت في هذه التجربة تراوحت أعمارها ما بين 12-16 أسبوع وأوزانها ما بين 180 - 200 جرام، تم الحصول عليها من بيت الحيوان التابع للمركز الوطني للبحوث الطبية الزاوية، ووضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية مغطاة بأغطية معدنية شبكية، ومجهزة بقناني خاصة لشرب الماء سعة 500 مليلتر، وفرشت الأقفاص بنشارة الخشب وتم الاعتناء بنظافتها وتبديل النشارة بشكل دوري ثلاث مرات في الأسبوع ويحتوي كل قفص على 6 فئران. ووضعت في غرفة تحت ظروف قياسية من التهوية، ودرجة الحرارة (25 ± 4 م°)، والرطوبة (65 ± 5 %) بالإضافة للتعرض لفترات من الضوء/الظلام (12/12) وتم تزويد الحيوانات بماء الصنبور، وتغذيتها على الطعام التجاري القياسي. وتم تنفيذ الإجراءات الحيوانية وفقا لدليل السلوك الأخلاقي في رعاية واستخدام الحيوانات.

3.2- المواد الكيميائية **Chemical material** :-

استخدمت الجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم من رابع كلوريد الكربون الذي تم الحصول عليه من قسم الكيمياء بكلية العلوم بجامعة الزاوية. مُزجت الجرعة بزيت الزيتون بنسبة (1:1) وتم حقن الفئران في التجويف البريتوني ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أربعة أسابيع (Marsillach et al., 2009 ; El-Baz et al., 2015). المواد الكيميائية الأخرى هي الكحول، الزيلين، الفورمالين، الكلوروفورم، الماء المقطر، شمع البرافين، صبغة الهيماتوكسلين والايوسين.

4.2- تصميم التجربة **Experimental Design** :-

تركت الحيوانات لمدة اسبوع لغرض التأقلم قبل البدء في التجربة، وتم تقسيم الحيوانات الى أربع مجموعات، تتكون كل مجموعة من 6 فئران كالتالي :-

1- المجموعة الأولى : وهي المجموعة الضابطة وحقنت في التجويف البريتوني بزيت

الزيتون بجرعة 1مل/كجم من وزن الجسم ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أربعة أسابيع

2- المجموعة الثانية : وهي المجموعة المعالجة برابع كلوريد الكربون وحقنت في التجويف

البريتوني بجرعة 1مل/كجم من وزن الجسم ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أربعة أسابيع

3- المجموعة الثالثة : وهي مجموعة (رابع كلوريد الكربون ومستخلص أوراق البقدونس معا)

جرعت هذه المجموعة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5 جم/كجم من وزن الجسم

يومياً) عن طريق التجريع الفموي لمدة أربعة أسابيع وحقنت برابع كلوريد الكربون بجرعة

1 مل/كجم من وزن الجسم ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أربعة أسابيع.

4- المجموعة الرابعة: وهي مجموعة (رابع كلوريد الكربون ومستخلص أوراق البقدونس معا)

جرعت هذه المجموعة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (20 جم/كجم من وزن الجسم

يومياً) عن طريق التجريع الفموي لمدة أربعة أسابيع وحقنت برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم ثلاث مرات في الأسبوع لمدة أربعة أسابيع. وقيست أوزان الحيوانات وسجلت القراءات بشكل يومي وذلك لتحديد الجرعات.

5.2 - التشريح وجمع عينات الدم والأنسجة :-

بعد 24 ساعة من إعطاء الجرعة الأخيرة تم تخدير الحيوانات باستخدام مادة الكلوروفورم، عن طريق وضع قطعة قطن مبللة بمادة الكلوروفورم في علبة بلاستيكية ويوضع الحيوان بداخلها ثم تغلق حتى يخدر الحيوان تماما. تعتبر مادة الكلوروفورم من أنسب المواد المستخدمة في تخدير حيوانات التجارب، وبعد ذلك تم تشريح الحيوان لسحب عينات الدم من القلب مباشرة باستخدام حقنة سعة 5 مل ووضع عينات الدم في أنابيب خاصة بدون مانع للتجلط لغرض إجراء التحاليل المطلوبة. كذلك تم جمع عينات الأنسجة المراد دراستها وحفظت في الفورمالين 10% الذي تم تحضيره مسبقاً لهذا الغرض.

1.5.2 - التحاليل الكيموحيوية Biochemical :-

بعد جمع عينات الدم في الأنابيب المجهزة بدون مواد مانعة للتجلط وضعت في جهاز الطرد المركزي 3000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة للحصول على المصل. و أرسلت العينات إلي المختبر لقياس مستويات اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد في مصل الدم. تم تحديد تركيز اليوريا بطريقة (Fawcett and Scott 1960)، وتركيز حمض اليوريك حسب طريقة (Fossatti, 1980)، وتم قياس الكرياتينين بدون ترسيب البروتين بطريقة (Bartels,

(1972)، وتم قياس تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم الكلوريد في مصل الدم حسب طريقة (Tietz, 1986) باستخدام مواد من شركة Chiron.

2.5.2- الدراسات النسيجية Histological study :-

بعد تخدير الفئران وجمع عينات الدم، تم أخذ الأعضاء (الكلى) وتغسل في الماء المقطر إذا كانت مغطاة بالدم ثم توضع في محلول التثبيت (فورمالين 10%) إلى حين البدء في المعالجة النسيجية. حيث يتم أخذ قطاعات صغيرة من العضو ليتم تحضير شرائح نسيجة منها كالتالي:

تغسل الأنسجة المثبتة في الفورمالين بالماء الجاري وتنقل إلى جهاز يحتوي على تدرج تصاعدي من الكحول الايثيلي (70, 80 ، 90 ، 95 ، 100) وذلك لإزالة الماء من الأنسجة، وتكون فترة بقاء الأنسجة في كل محلول ساعة واحدة ما عدا المحلول الأخير تبقى ساعتين. تمرر الأنسجة على الزايلين 100% ثلاث مرات ساعة واحدة لكل منها، تم استعمال شمع البرافين (paraffin wax) بدرجة انصهار (56 - 58) م حيث وضعت العينات في خليط من الزايلين وشمع البرافين بنسبة (1:1) لمدة نصف ساعة في فرن كهربائي درجة حرارته 65 م بعد ذلك تم وضع العينات في شمع البرافين المطلق المنصهر لمدة نصف ساعة لضمان تشرب العينات بالكامل بعد ذلك وضعت العينات في قوالب خاصة وسكب الشمع داخل القالب دفعة واحدة، و نقل النسيج من وسط التشريب بالشمع الى القالب بأداة دافئة (ملقط غير حاد) ووضع القالب على مبرد وبعد ان يبرد يتم إزالة الشمع الزائد بشفرة حادة حتى تصبح العينة في وضع مناسب للتقطيع. يوضع القالب في جهاز التقطيع، ويضبط على سمك 5 ميكرون و تبدأ عملية

التقطيع, وتوضع المقاطع في حمام مائي درجة حرارته 37 م° وبعدها توضع على شرائح زجاجية وتم تجفيفها في الفرن قبل عملية الصبغ.

3.5.2- صبغ المقاطع او الشرائح النسيجية

توضع الشرائح الحاوية على العينات في الزايلين لمدة 10 دقائق ومررت على تراكيز تنازلية من الكحول الايثيلي (95، 90، 80، 70) لمدة دقيقتين في كل تركيز، ثم توضع في صبغة الهيماتوكسلين لمدة 10 دقائق وبعد ذلك تغسل بالماء الجاري ثم توضع في صبغة الأيوسين لمدة 15 ثانية ثم تمرر على تراكيز تصاعديّة من الكحول الإيثيلي (70، 80، 90، 95) لمدة دقيقتين لكل تركيز وتوضع في الزايلين لمدة 10-15 دقيقة وبعد ذلك توضع المادة اللاصقة (DPX) Dibutylphthalate Polystyrene Xylene على الشريحة ويوضع الغطاء النهائي على الشريحة وتترك لتجف ثم تفحص بالمجهر الضوئي لملاحظة التغيرات

4.5.2- فحص و تصوير المقاطع النسيجية

فحصت الشرائح النسيجية باستخدام مجهر ضوئي من نوع (XSZ-107BN Microscope) زُود بكاميرا عالية الدقة (6× short - Sony Cyber) لتصوير المقاطع.

6.2 - التحليل الإحصائي Statistical Analysis:-

تم تحليل النتائج إحصائياً باستخدام برنامج الرزم الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) الحاسوبي، تم التعبير على النتائج باستخدام المتوسط±الانحراف المعياري، وتمت مقارنة الفروقات بين متوسطات القيم والانحراف المعياري باختبار التباين أحادي الاتجاه (ONE-Way ANOVA), باستخدام اختبار دانكان (Duncan,1955), ويعتبر مستوى الاحتمالية ($P<0.05$) في كل الاختبارات الإحصائية معنوياً.

3- النتائج Results :-

الحيوانات المستخدمة في الدراسة تكونت من 4 مجموعات حيث احتوت كل مجموعة على 6 حيوانات من ذكور الجرذان البيضاء، تمت معاملة مجموعة بمركب رابع كلوريد الكربون ومجموعة بالمستخلص المائي لنبات البقدونس بتركيز 5 جم/كجم من وزن الجسم و رابع كلوريد الكربون ومجموعة بالمستخلص المائي بتركيز 20 جم/كجم من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا بالإضافة إلى المجموعة الضابطة المعاملة بزيت الزيتون. واستمرت فترة الدراسة لمدة 4 أسابيع بعد ذلك تم تشريح الحيوانات وسحب الدم لغرض قياس المتغيرات الكيموحيوية وأخذ عينات من الكلى لدراسة التغيرات النسيجية وكانت النتائج المتحصل عليها كالتالي :-

1.3 أولاً: المتغيرات الكيموحيوية Biochemical Parameters .

1.1.3- التغيرات في مستوى اليوريا (Urea level) :-

تشير الدراسة الحالية إلى أن حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون في التجويف البريتوني بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم يؤدي إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في مستوى اليوريا (5.47 ± 50.67) مقارنة بالمجموعة الضابطة (1.03 ± 37.67)، في حين وجد ارتفاع ذو قيمة معنوية ($P < 0.01$) في المجموع المعاملة بالمستخلص المائي لنبات البقدونس بتركيز (5جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.75 ± 42.83) مقارنة بالمجموعة الضابطة (1.03 ± 37.67)، وعدم وجود فرق معنوي في مستوى اليوريا في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي بتركيز (20 جم/كجم) من وزن الجسم و رابع كلوريد الكربون معا مقارنة بالمجموعة الضابطة وبينت النتائج حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.01$) لمستوى اليوريا للمجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي لنبات البقدونس و بتركيز (5، 20

جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.75 ± 42.83) (1.37 ± 38.33) على التوالي مقارنة بالمجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون فقط (5.47 ± 50.67) (جدول 1. ، شكل 5.).

2.1.3- التغيرات في مستوى الكرياتينين (Creatinine level) :-

أظهرت نتائج الدراسة حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) لمستوى الكرياتينين في مصل المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم (0.09 ± 0.71) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.01 ± 0.37)، ودلت النتائج على وجود فرق معنوي ($P < 0.01$) بين المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.02 ± 0.45) والمجموعة الضابطة (0.01 ± 0.37)، أما المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي بتركيز (20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا فلم تظهر فرق معنوي ($P > 0.05$) في مستوى الكرياتينين عند المقارنة مع المجموعة الضابطة. أما عند المقارنة بين المجموعات المعاملة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.02 ± 0.45) (0.02 ± 0.40) (0.01) بالترتيب على التوالي وجد انخفاض معنوي ($P < 0.01$) واضح لمستوى الكرياتينين مقارنة بالمجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون فقط (0.09 ± 0.71) (جدول 1، شكل 6).

3.1.3- التغيرات في مستوى حمض اليوريك (Uric acid level) :-

دلت نتائج الدراسة على وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) لمستوى حمض اليوريك في المجموعة المعاملة بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم (0.26 ± 3.35) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.10 ± 1.85) ، في حين دلت النتائج على وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) لمستوى حمض اليوريك في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز

(5 جم/كجم) من وزن الجسم و رابع كلوريد الكربون معا (0.14 ± 2.56) مقارنة مع المجموعة الضابطة (0.10 ± 1.85) بينما لم يلاحظ أي فرق معنوي ($P > 0.05$) بين المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي بتركيز (20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا والمجموعة الضابطة، وبينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P < 0.01$) في مستوى حمض اليوريك للمجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.14 ± 2.56) (0.13 ± 1.96) بالترتيب على التوالي مقارنة بمجموعة رابع كلوريد الكربون فقط (0.26 ± 3.35) (جدول 1، شكل 7).

4.1.3- التأثير على أيونات الصوديوم (Na^+) :-

أظهرت نتائج الدراسة حدوث إنخفاض معنوي ($P < 0.01$) في مستوى أيونات الصوديوم (Na^+) في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم (6.78 ± 128.47) مقارنة بالمجموعة الضابطة (1.20 ± 140.27)، ولم يلاحظ وجود فرق معنوي بين المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي للبقدونس (0.91 ± 140.00) (0.42 ± 142.17) بالترتيب على التوالي والمجموعة الضابطة (1.20 ± 140.27)، بينما وجد ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.91 ± 140.00)، (0.42 ± 142.17) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع مجموعة رابع كلوريد الكربون فقط (128.47 ± 6.78) (جدول 1، شكل 8).

5.1.3- التأثير على أيونات البوتاسيوم (K^+): -

أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.01$) في مستوى أيونات البوتاسيوم (K^+) في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم (0.79 ± 8.01) مقارنة مع المجموعة الضابطة (0.40 ± 4.80)، وأظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.01$) لأيونات البوتاسيوم في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لنبات البقدونس بتركيز (5 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معاً (0.45 ± 6.11) مقارنة بالمجموعة الضابطة (0.40 ± 4.80) ولوحظ عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) للبوتاسيوم في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معاً (0.22 ± 5.41) بالمقارنة مع مجموعة الضابطة (0.40 ± 4.80)، وأظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.01$) لأيونات البوتاسيوم (K^+) في المجموعات المعاملة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معاً (0.45 ± 6.11)، (0.22 ± 5.41) بالترتيب على التوالي مقارنة بمجموعة رابع كلوريد الكربون فقط (0.79 ± 8.01) (جدول 1، شكل 9).

6.1.3- التأثير على أيونات الكلوريد (CL^-): -

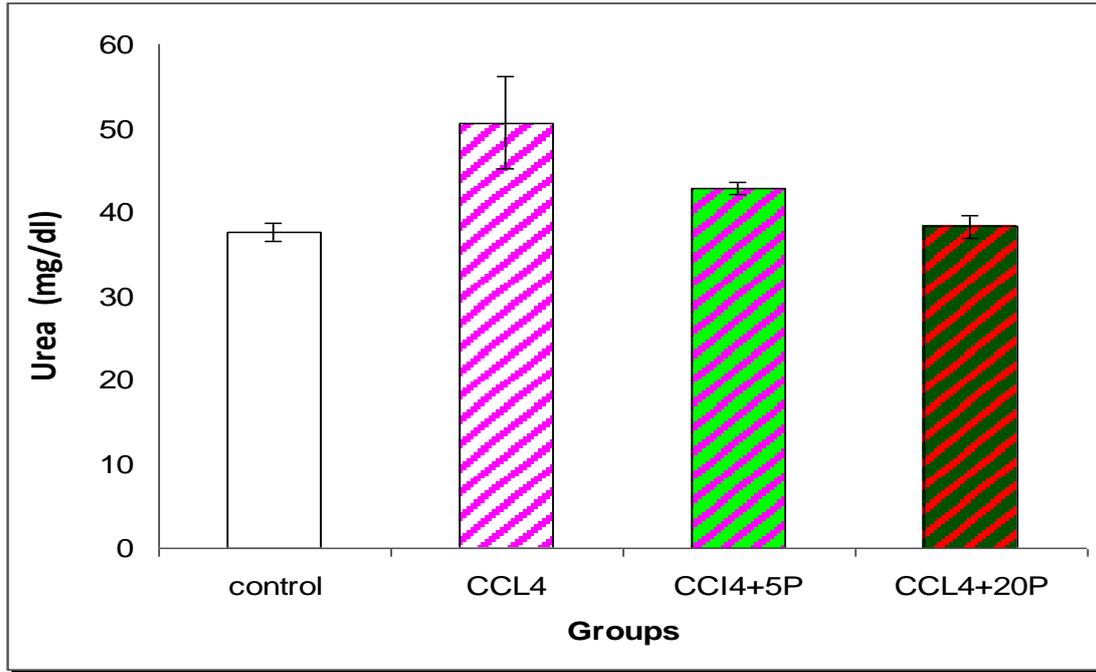
بينت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.01$) لأيونات الكلوريد (CL^-) في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم (0.92 ± 106.30) مقارنة مع المجموعة الضابطة، في حين لوحظ ارتفاع معنوي ($P<0.01$) لأيونات الكلوريد في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معاً (0.46 ± 106.23)، (1.01 ± 105.13) على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (2.26 ± 101.72)، وأظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي في مستوى

أيونات الكلوريد في المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا (0.46 ±106.23)، (1.01 ±105.13) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع مجموعة رابع كلوريد الكربون فقط (0.92 ±106.30) (جدول.1، شكل 10).

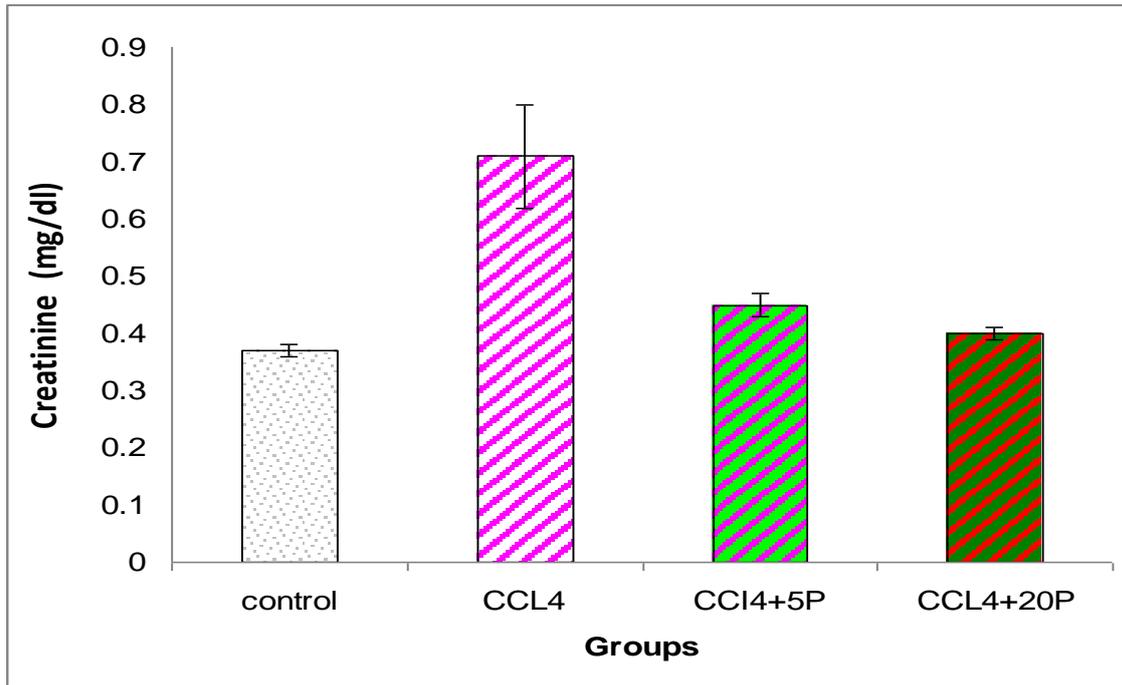
جدول (1): يوضح تأثير رابع كلوريد الكربون، رابع كلوريد الكربون و المستخلص المائي للبقدونس معا على اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، ايونات (الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد) في ذكور الجرذان البيضاء

المجموعات المتغيرات	الضابطة	رابع كلوريد الكربون (CCL ₄)	رابع كلوريد الكربون و المستخلص المائي معا (5جم/كجم)	رابع كلوريد الكربون و المستخلص المائي معا (20جم/كجم)
		المتوسط ± الانحراف المعياري	المتوسط ± الانحراف المعياري	المتوسط ± الانحراف المعياري
اليوريا (Urea mg/dl)	1.03±37.67	**5.47±50.67	###*0.75±42.83	##1.37±38.33
الكرياتينين Creatinine (mg/dl)	0.01±0.37	**0.09±0.71	##*0.02±0.45	###0.01±0.40
حمض اليوريك Uric acid (mg/dl)	0.10±1.85	**0.26±3.35	###*0.14±2.65	##0.13±1.69
ايونات الصوديوم Na ⁺ (mmol/l)	1.20±140.27	**6.78±128.47	##0.91±140.00	##0.42±142.17
ايونات البوتاسيوم K ⁺ (mmol/l)	0.40±4.80	**0.79±8.01	###* 0.45±6.11	##0.22±5.41
ايونات الكلورايد Cl ⁻ (mmol/l)	2.26±101.72	**0.92±106.30	**0.46±106.23	**1.01±105.13

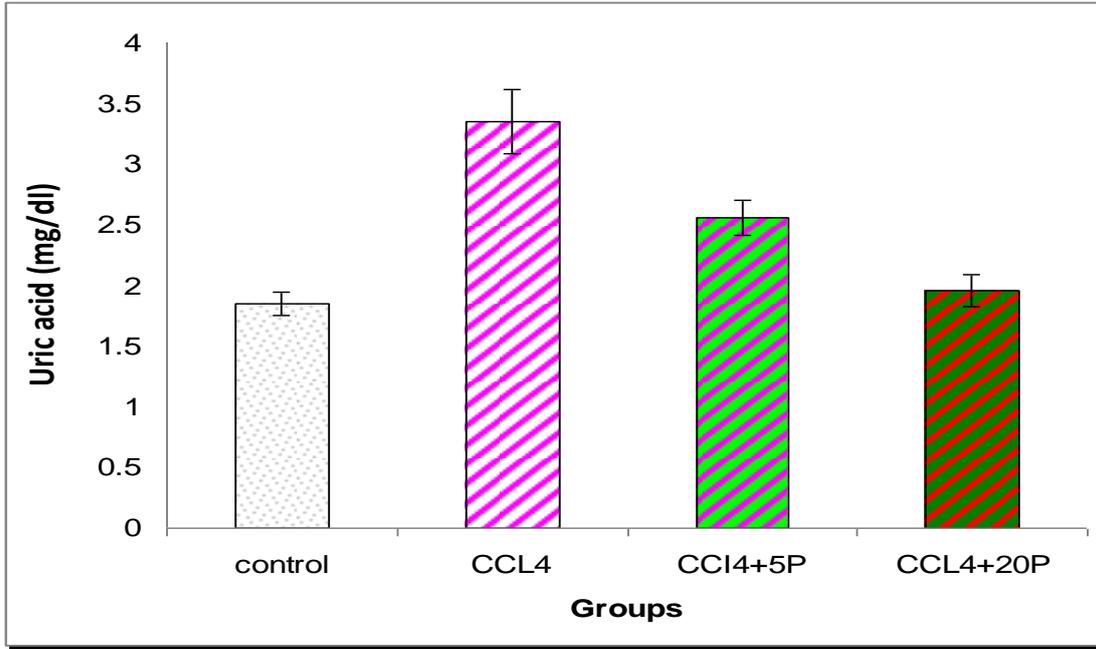
*تغير معنوي (P<0.05) بالمقارنة بالمجموعة الضابطة **تغير معنوي (P<0.01) بالمقارنة بالمجموعة الضابطة ، # تغير معنوي (P<0.05) بالمقارنة بمجموعة (CCL₄) ، ## تغير معنوي (P<0.01) بالمقارنة بمجموعة (CCL₄)



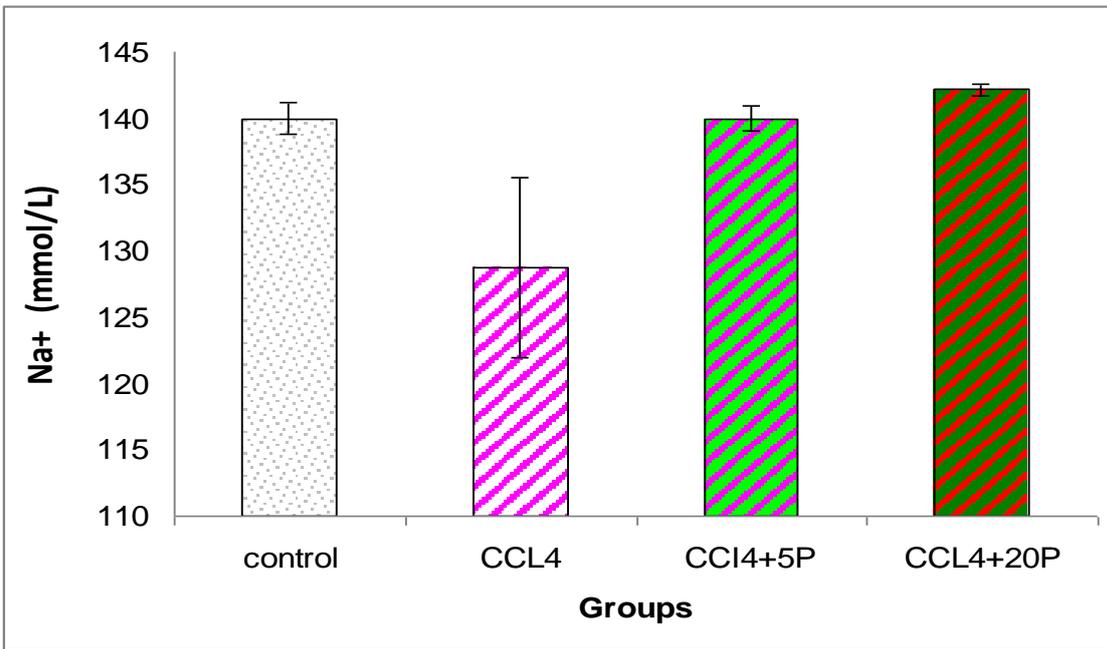
شكل (5) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون و معالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس على مستوى اليوريا في مصل الدم



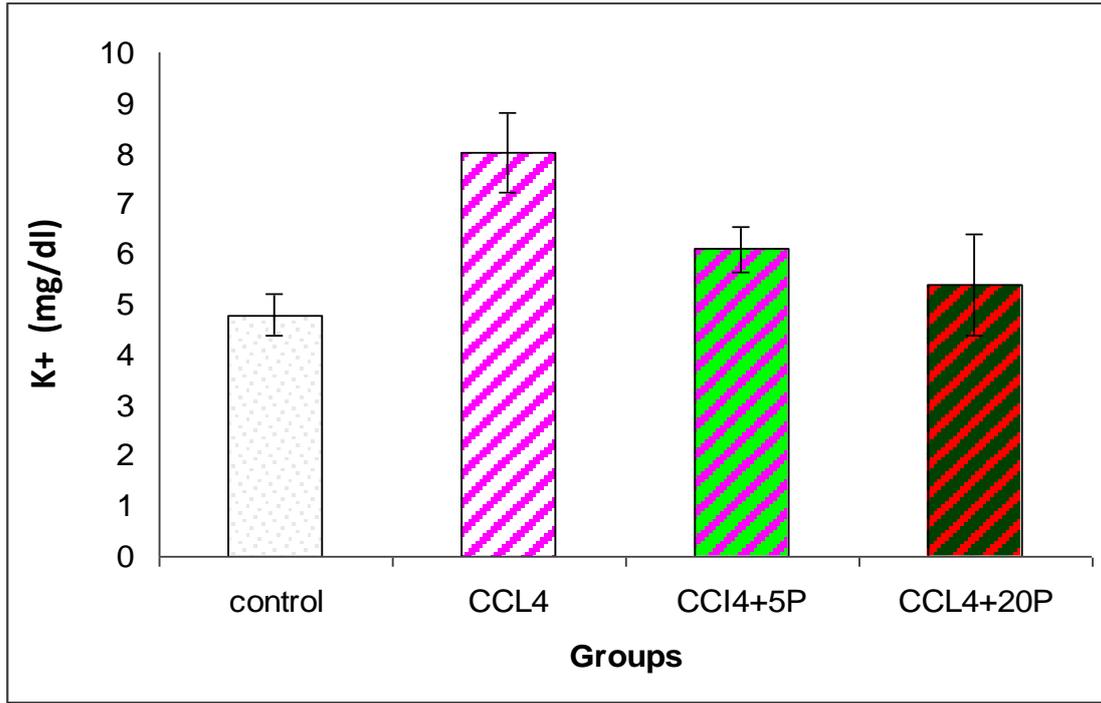
شكل (6) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون و معالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس بتركيز على مستوى الكرياتينين في مصل الدم.



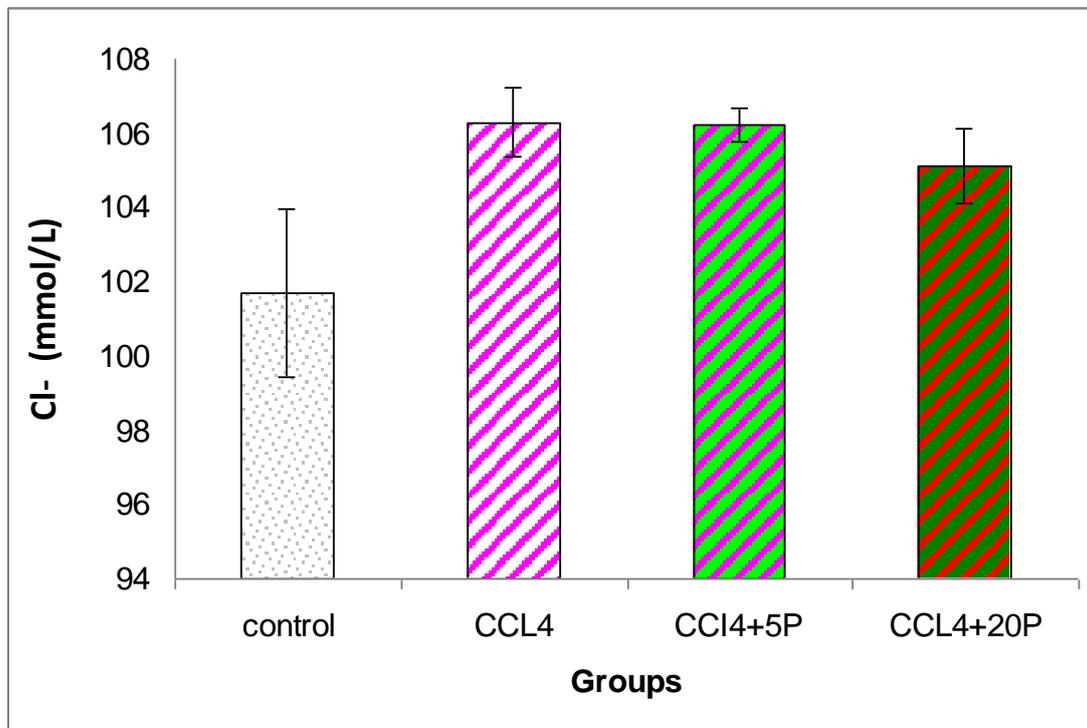
شكل (7) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون ومعالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس على مستوى حمض اليوريك في مصلى الدم.



شكل (8) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون و معالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس على مستوى أيونات الصوديوم (Na^+) في مصلى الدم.



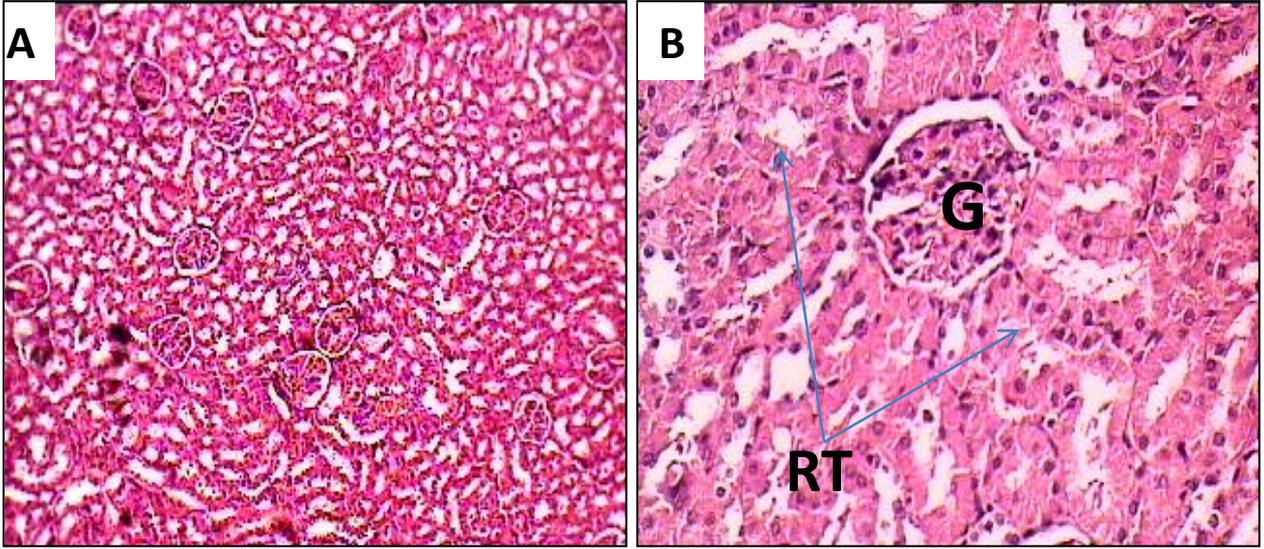
شكل (9) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون و معالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس على مستوى أيونات البوتاسيوم (K^+) في مصلى الدم.



شكل (10) يوضح تأثير حقن ذكور الجرذان البيضاء برابع كلوريد الكربون و معالجتها بالمستخلص المائي لنبات البقدونس على مستوى أيون الكلوريد (Cl^-) في مصلى الدم.

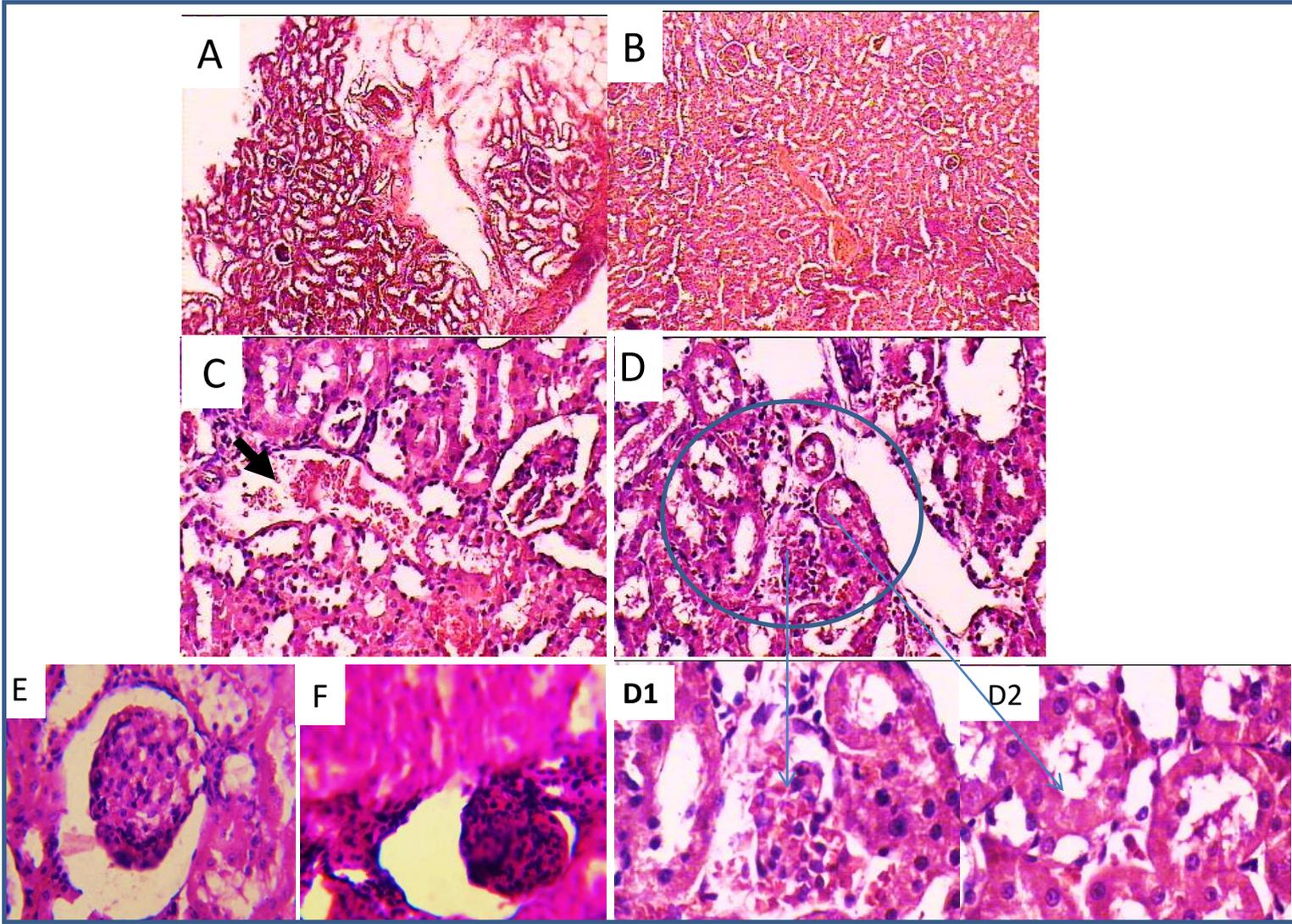
2.3- ثانيا: الدراسة النسيجية للكلى :-

أظهر الفحص المجهرى للنسيج الكلوي لمنطقة القشرة في المجموعة الضابطة المعاملة (بزيت الزيتون) التركيب الطبيعي للكبيبات الكلوية والانبيبات الكلوية التي تظهر مبطنة بخلايا عمودية أو مكعبة طبيعية وتبطن الكبيبة بخلايا حشوية بسيطة كما هو موضح في الشكل (11)



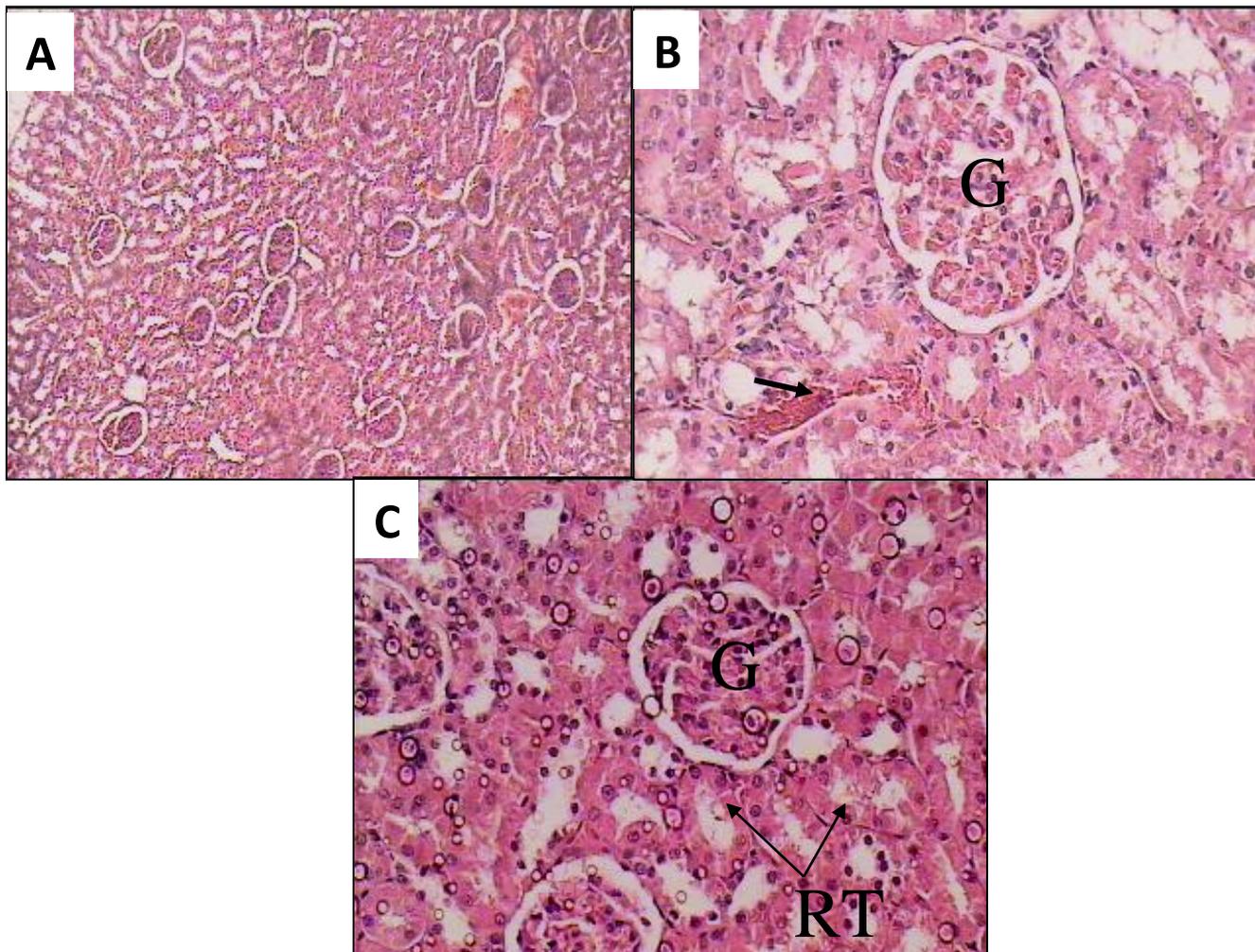
الشكل (11) يوضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة الضابطة المعاملة بزيت الزيتون فقط حيث يلاحظ وجود كبيبات طبيعية (G) (Glomeruli) مع وجود نبيبات كلوية طبيعية (RT) (Renal tubules) (H&E, A×100) (B×400).

وأظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلى في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم وجود تغيرات نسيجية واضحة في منطقة القشرة حيث يلاحظ وجود احتقان مع نزيف دموي شديد في النسيج الكلوي مع توسع في تجويف النبيبات الكلوية و ضمور وانكماش للكبيبات الكلوية وتتكس لبعض الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية وارتشاح وغزو للخلايا الالتهابية كما موضح في الشكل (12).

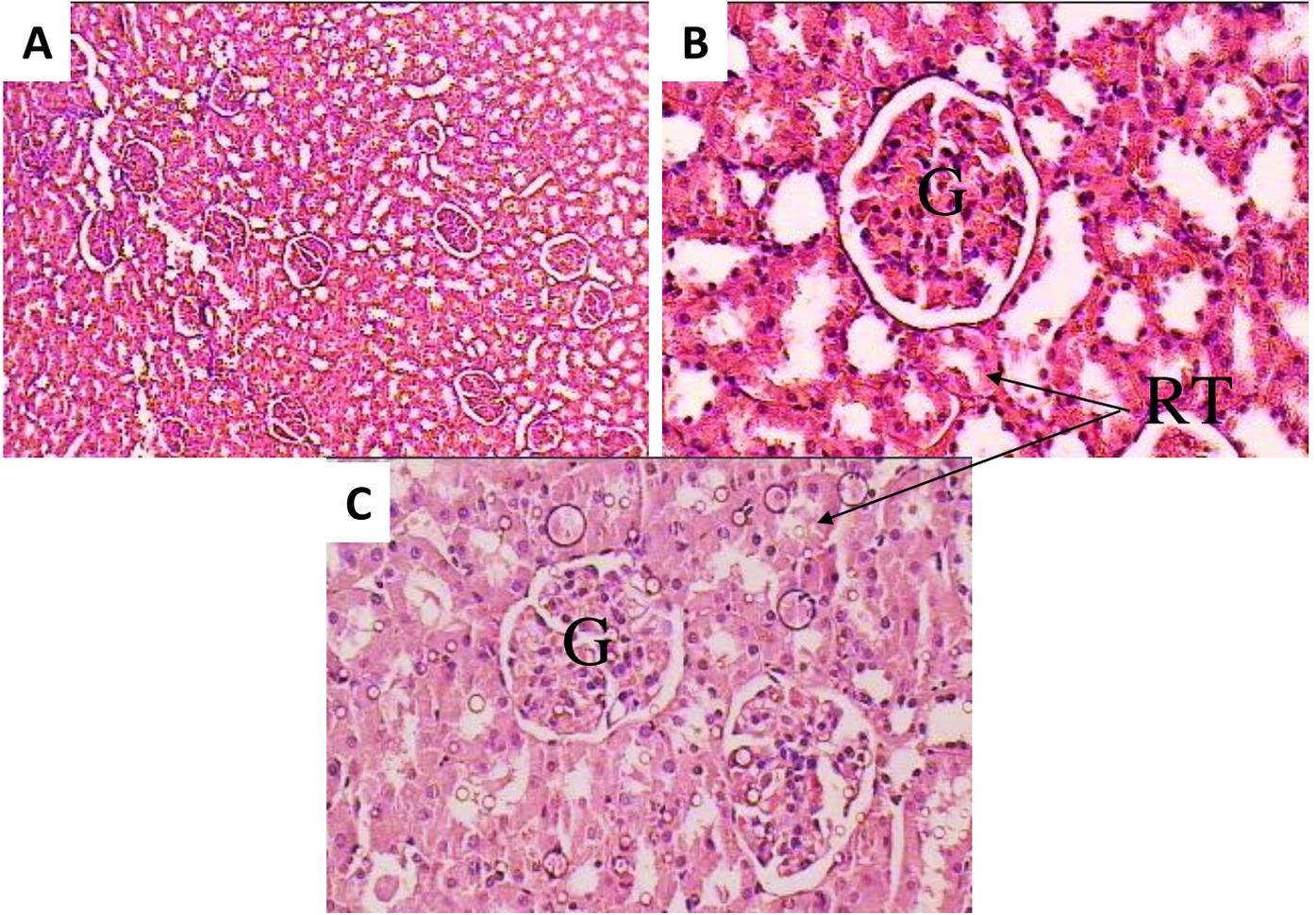


الشكل (12) يوضح مقاطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة (1 مل/كجم) من وزن الجسم. يلاحظ حدوث نزيف شديد في النسيج الكلوي (C). وتوسع وانحلال للنيبيات الكلوية وغزو وارتشاح للخلايا الالتهابية (D1) و ترسب البروتين في النبيبات (D2). ويلاحظ حدوث ضمور وانكماش واضح في الكبيبات الكلوية (E,F). (H&E; A&B× 100; C& D× 400; D₁,D₂ & E,F×1000).

كما أوضح الفحص المجهرى للمقاطع النسيجية لكلى المجموعتين المعاملتين بالمستخلص المائي لنبات البقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا وجود تحسن واضح في النسيج الكلوي حيث لوحظ فيها وجود كبيبات طبيعية واتضحت سلامة النبيبات الكلوية مع وجود نزيف بسيط كما هو موضح في الشكل (13)، الشكل (14).



لشكل (13) يوضح مقاطع لقشرة الكلية في المجموعة المعالجة بالمستخلص المائي للبقდونس بتركيز 5 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا حيث يتضح وجود تحسن نسيجي ملحوظ في الكبيبات (G) وكذلك النبيبات الكلوية (RT) مع وجود نزيف بسيط ← مقارنة بالمجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون فقط (H&E; A×100; B& C×400)



الشكل (14) يوضح مقاطع في قشرة الكلية في المجموعة المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس بتركيز (20 جم/كجم) من وزن الجسم ورابع كلوريد الكربون معا حيث يلاحظ تحسن نسيجي للكبيبات (G) والنيبيبات الكلوية (RT) (H &E; A×100, B&C ×400).

4- المناقشة Discussion

الإنتاج المفرط للجذور الحرة النشطة يلعب دورا كبيرا في تطور الأمراض مثل الالتهابات والسكري وأمراض القلب والكلية. تحتوي النباتات الطبية على مركبات فعالة تختلف فيما بينها في التركيب والتأثيرات البيولوجية، ويعود التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلصات النباتية لوجود مركبات تتميز بخصائصها الفعالة كمضادات للأوكسدة (Djeridane *et al.*, 2006).

تتكون اليوريا في الكبد نتيجة لأيض المواد البروتينية وذلك من خلال سلسلة من

التفاعلات الكيميائية، وتفرز إلى الدم لغرض إزالتها والتخلص منها بواسطة الكليتين (Provan and krentz, 2002)، بينما تتكون مادة الكرياتينين نتيجة لتحطم فوسفات الكرياتينين في العضلات وتقوم الكليتان بترشيحها ولا يعاد امتصاصها، لذلك يعتبر قياس مستويات اليوريا والكرياتينين من المؤشرات المهمة للتأكد من كفاءة الأداء الوظيفي للكلية (Aydogdu *et al.*, 2006). أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي في مستوى تركيز كل من اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في المجموعة المعاملة بـ 1مل/كجم من وزن الجسم من رابع كلوريد الكربون فقط، واتفقت هذه النتائج مع العديد من الدراسات السابقة حيث وجد كلا من (Olagunju *et al.*, 2009 & Haghi *et al.*, 2015 & Abdulhameed *et al.*, 2017) زيادة معنوية في مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك عند حقن الجرذان بجرعات مختلفة (1.5 مل/كجم، 1 مل/كجم، 0.1 مل/كجم من وزن الجسم) من رابع كلوريد الكربون على التوالي. ولاحظ هذا الارتفاع (Mazani *et al.*, 2017) عند إعطاء الفئران جرعة واحدة من رابع كلوريد الكربون داخل التجويف البريتوني (بتركيز 1.5مل/كجم)، كما بين (ELsawy *et al.*, 2019) أن التعرض لرابع كلوريد الكربون بتركيز 3 مل /كجم من وزن الجسم مرتين في الأسبوع و لمدة 4 أسابيع أدى لحدوث إرتفاع تركيز

اليوريا، الكرياتينين، وانخفاض مضادات الاكسدة. كذلك أدى حقن الجرذان برابع كلوريد الكربون في التجويف البيتوني إلى حدوث إرتفاع مستوى اليوريا والكرياتينين وانخفاض معنوي في مستوى حمض اليوريك (Mbarki et al ., 2016)

يرجع سبب ارتفاع اليوريا والكرياتينين في المصل إلى ضعف وظائف الكلى وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (Mishra et al ., 2014). كذلك ذكر الباحثون (Lee et al., 2002) (Yacout, 2007) أن سبب ارتفاع اليوريا يرجع الى زيادة عملية أيض البروتينات و إلى عملية نزع مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية في الكبد لكونها الناتج النهائي لهذه العملية. كما يعزى ارتفاع الكرياتينين إلى انخفاض عدد النفرونات التي تعمل بكفاءة تدريجيا، مما يؤدي إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي والإفراز الكلوي لكل من الماء والمذيبات وجميع المنتجات السامة (Khan et al ., 2009). أما حمض اليوريك فهو الناتج النهائي لأيض الأحماض النووية (Nucleic acid)، و يعود سبب ارتفاعه إلى زيادة هدم البيورينات و البيريמידات أو إلى الإنتاج المفرط منه وعدم القدرة على الإفراز. (Wolf,1972; Abdelmoneim and ELdeib) (AL- Yahya et al., 2013 & , 2012) .

إضافة إلى ذلك، التغيرات المرضية الناتجة عن رابع كلوريد الكربون تؤدي بدورها إلى زيادة مستويات الكرياتينين واليوريا في المصل، وحدثت هذه التغيرات النسيجية ينسب الى الاجهاد التأكسدي الناجم عن CCL₄ حيث يؤدي إلى حدوث ضرر ملحوظ في النبيبات وضمور الوحدات الوظيفية المسؤولة عن عملية تنقية الدم (Aleynik et al ., 1997& Adewolel) (et al ., 2007& Kalantari et al.,2017) وفي حالة حدوث أي خلل في وظيفة الكلية يقل طرح هذه المخلفات فتتجمع وتتراكم ويرتفع تركيزها في الدم (Zilva et al ., 1989).

أما بالنسبة للمجموعات المعاملة برابع كلوريد الكربون و المستخلص المائي للبقدونس بتركيز (5، 20 جم/كجم من وزن الجسم) فقد أظهرت البيانات الواردة في هذه الدراسة حدوث انخفاض معنوي في مستوى اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك عند مقارنتها مع مجموعة رابع كلوريد الكربون فقط، وجاءت هذه النتائج مشابهة لنتائج كل من Shalaby and hammouda, (2014) حيث لاحظوا أن معالجة الجرذان البيضاء بالمستخلص المائي للبقدونس عن طريق الفم لمدة 6 أسابيع أدت لحدوث انخفاض في المستوى العالي لليوريا والكرياتينين. كما أظهرت دراسة الباحث (ALzegry et al., 2018) تحسن ملحوظ في مستوى اليوريا والكرياتينين والبروتين الكلي عند معالجة الجرذان بـ 40 ملجم/كجم من المستخلص المائي لأوراق البقدونس.

أيضا ذكرت دراسة (Rashwan, 2012) أن إعطاء الجرذان 25 ملجم/كجم من مستخلص البقدونس أدى إلى خفض مستوى اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك.

إضافة إلى ذلك قام الباحثان (Abd-Elrahman and Abd-Elhak, 2015) بمعالجة الجرذان بالمستخلص الإيثانولي للبقدونس بتركيز 5 جم/كجم من وزن الجسم مما أدى إلى خفض مستوى الكرياتينين وحمض اليوريك وزيادة مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة.

كما أشار الباحثون (Mahmoud et al., 2015 & Ramadan et al., 2016;) إلى قدرة مستخلص البقدونس على خفض المستويات المرتفعة من اليوريا وحمض اليوريك والكرياتينين في مصل دم الجرذان. ويعود سبب ذلك للاحتواء البقدونس على مضادات أكسدة طبيعية قوية وفعالة ومنها الفلافونويدات و الجلاكوسيدات التي تؤدي دوراً مهماً من خلال كبح و تثبيط الجذور الحرة الناتجة عن عملية الأكسدة . البقدونس كذلك يحتوي على العديد من المركبات المفيدة التي

تلعب دوراً محورياً ورئيسياً كمضادات للأكسدة والالتهاب (Hempel *et al.* , 1999)، كما تحتوى أوراقه على مواد فعالة متمثلة في الفلافونيات وزيت ميريسيتيسين Myristicin وهو مركب مهم جدا حيث يشكل هذا الزيت إضافةً إلى فيتامينات (A, B₂, B₃) وفيتامين C وأملاح الحديد والكالسيوم واليود الجوهر الفعال للنبات (Razzaghi *et al.* , 2007).

تعمل الإلكتروليتات على التحكم في مستوى النشاط داخل الخلية و خارجها حيث تساعد الخلايا في المحافظة على النشاط الطبيعي للوظائف الفسيولوجية للعضلات والاعصاب (Guyton and Hall., 2011). حيث تعمل الكلتيان على التحكم في المعدلات الطبيعية للإلكتروليتات و تنظيم تراكيزها بالدم، كما توجد آليات أخرى تؤدي لحدوث اضطرابات في توازن الإلكتروليتات في الحالات المرضية (Donnell *et al.*, 1959). مثل الانشطة الهرمونية للهرمون المضاد للإدرار (Bartter and Schwartz, 1967) و الألدوستيرون و هرمون الغدة الدرقية (Donnell *et al.*, 1959).

يعتبر الصوديوم العنصر الاساسي الذي يساعد في المحافظة على توازن الماء داخل الخلية و خارجها، ومن أهم وظائفه مساعدة الخلايا العصبية والعضلات على الانقباض (Sheldon *et al.*, 2015). حيث يؤدي حدوث اضطرابات في مستويات الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد، الماغنيسيوم والكالسيوم بالدم الى فقدان في الوظائف الحيوية التي يسببها انخفاض أو ارتفاع هذه الإلكتروليتات (Guyton and Hall , 2011).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن حقن الجرذان برابع كلوريد الكربون أدى إلى اضطراب في تركيز الإلكتروليتات في مصل الدم حيث حدث انخفاض معنوي في مستوى أيونات الصوديوم وارتفاع في مستوى أيونات البوتاسيوم والكلوريد، وجاءت هذه النتائج متفقة مع ما وجدته كل من (Komail and Babu, 2017 & Chinwe *et al.*, 2019). حيث حقن Chinwe *et al.*,

(2019) الجرذان ب 0.4 مل/كجم من رابع كلوريد الكربون في التجويف البريتوني لمدة 3 أيام. بينما قام Komail and Babu, (2017) ان بإعطاء رابع كلوريد الكربون بجرعة 3 مل/كجم داخل التجويف البريتوني للجرذان، مما أدى الى حدوث انخفاض في مستوى أيونات الصوديوم وارتفاع في مستوى أيونات البوتاسيوم .

يعود نقص الصوديوم إلى عدم إعادة امتصاصه مرة ثانية بعد ترشيحه نتيجة التهاب النيبات الكلوية (Reynolds *et al.*, 2006) وكذلك إلى انخفاض فعالية انزيم $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ مما يؤدي إلى انخفاض تبادل أيونات الصوديوم مع أيونات الهيدروجين في النيبات الكلوية (Tietz *et al.*, 1986)، وأيضا زيادة الحموضة في الجسم تؤدي إلى خفض تركيز أيونات الصوديوم لأنها تعمل على إحداث تلف للنيبات مما يؤدي إلى فقدان الصوديوم، أو إلى نقص هرمون الالدوستيرون (AL – Abachi *et al.* , 2012).

اختلفت النتائج التي تم الحصول عليها مع الباحث (Ayanniyi *et al.* , 2018) حيث أشار إلى أن معاملة الجرذان بـ 2 مل من رابع كلوريد الكربون قد أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستويات أيونات الصوديوم والكلوريد ولم يحدث اي تغيير يذكر في مستوى أيونات البوتاسيوم. أما الباحثون (Awodele *et al.*, 2015 ; Hamed *et al.*, 2018) فقد أشارت نتائج دراستهم إلى أن حقن الفئران برابع كلوريد الكربون في التجويف البريتوني أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى أيونات الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم والكلوريد. ويعزى ارتفاع مستوى هذه الايونات إلى عدم قدرة الكلى على افرازها من النيبات الكلوية والى التغيرات في معدل الترشيح الكبيبي وتدفق الدم الكلوي وعملية إعادة الامتصاص. كما لاحظ (Elbakry *et al.*, 2019) حدوث انخفاض معنوي في مستوى أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم الجرذان المحقونة برابع كلوريد الكربون .

أظهرت النتائج أن المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس أدت إلى تحسن المستويات المنخفضة من الصوديوم، وإلى انخفاض مستوى البوتاسيوم، بينما لم يحدث أي تغير معنوي في مستوى ايونات الكلوريد في المجاميع المعالجة بالمستخلص والمحقونة بـCCL₄، مقارنة بالمجموعة المحقونة بـ CCL₄ فقط. وتتفق هذه النتائج مع (Ozsoy-Scan *et al.*,2006) (Elgazar and Aboraya,2013 & Elkhamisy, 2015 & Gumaih *et al.* , 2015) إذ أدت معالجة الجرذان البيضاء بمستخلص البقدونس المائي عن طريق الفم إلى تحسن مستوى أيونات الصوديوم والبوتاسيوم. أما الباحث (Gumaih *et al.*, (2015) أكد على أن المعالجة بالمستخلص الايثانولي للبقدونس أدى إلى خفض مستويات ايونات البوتاسيوم والكلوريد والصوديوم المرتفعة.

أيضا لاحظ (Elkhamisy, (2015) أن المعالجة المسبقة بمستخلص أوراق البقدونس عن طريق الفم، أدى إلى خفض مستوى أيونات البوتاسيوم والصوديوم في مصل الدم للجرذان المصابة بالتسمم الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت إحدى الدراسات أن المعاملة بـ 250 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم لمدة 4 أسابيع أدى الى تحسن مستوى الأيونات المنخفضة من الصوديوم والكالسيوم، وخفض مستوى أيونات البوتاسيوم المرتفعة (Soliman *et al.*, 2016).

يعود سبب تحسن مستوى هذه الايونات إلى أن نبات البقدونس يحتوى في تركيبته على مواد وعناصر اساسية ذات فعالية عالية في تثبيط وإزالة الجذور الحرة وحماية الغشاء من عمليات الأكسدة التي تسببها هذه الجذور (Tunli *et al.*, 2000)، كما أن له تأثير مدر للبول من خلال تثبيط مضخة (Na⁺- K⁺ Pump) التي بدورها تؤدي إلى انخفاض امتصاص الصوديوم و البوتاسيوم (Na⁺, K⁺) وبالتالي الى تدفق الماء في التجويف الكلوي وادرار البول (Kareydiyyeh and Uasta , 2000).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية حدوث تغيرات في مقاطع أنسجة الكلى المأخوذة من الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون فقط. لوحظ وجود نزيف دموي شديد في منطقة القشرة، وحدث إنكماش وضمور واضح لبعض الكبيبات الكلوية مع توسع بطانة النبيبات الكلوية وتلف وتحلل الخلايا المبطنة لها، كذلك ترسب البروتين في النبيبات الكلوية وارتشاح وتجمع الخلايا الالتهابية. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع (Morakinyo *et al.*,2012; Elkohly *et al.*, 2013; Hagni *et al.*, 2015; Mohamed *et al.*, 2015، محمد، 2011) حيث أكدوا على أن معاملة ذكور الجرذان برابع كلوريد الكربون قد أدت الى حدوث تغيرات نسيجية مختلفة في تركيب النسيج الكلوي من حدوث نخر واحتقان دموي وضرر للكبيبات والنبيبات الكلوية وارتشاح للخلايا الالتهابية. أيضا لاحظ (Jing-Ying *et al.*,2010 ; Kalantari *et al.*, 2017) في دراستهما النسيجية للكلية الجرذان المحقونة برابع كلوريد الكربون حدوث انكماش كبيبي، توسع في تجويف النبيبات الكلوية، تحلل للخلايا الظهارية، نزيف دموي، وانتشار الخلايا الالتهابية في النسيج الكلوي. أما التغيرات النسيجية التي لاحظها (Hamed *et al.* , 2012) في كلى الفئران المعاملة بـ CCL₄ تمثلت في حدوث نخر أنبوبي، زيادة سماكة الغشاء القاعدي الكبيبي و اتساع بسيط في فراغ بومان ، التهاب خلالي، تورم واحتقان الخلايا الأنبوبية، اتساع أنبوبي مع فقدان حدود الفرشاة للنبيب الملتف القريب ، وذمة خلالية بالإضافة لترسب الكولاجين.

كما أشار الباحث (Hermenean *et al.*, 2013) إلى أن حقن رابع كلوريد الكربون في التجويف البريتوني بجرعة 10 ملي مول/كجم في الفئران أدى الى حدوث تغيرات نسيجية مرضية تمثلت في حدوث ضمور كبيبي، وحدث اتساع في بعض الانابيب الكلوية وسيتوبلازم الخلايا يحتوي على فجوات مما أدى إلى ظهور هذه الفجوات على شكل رغوة (foamy)،

إضافة إلى ذلك وجود ترسب للكولاجين، واحتقان شديد للأوعية الدموية حول الأنابيب، وتغيرات للأنسجة الدهنية في القشرة والنخاع.

يعود سبب التغيرات والتلف الحاصل في النسيج الكلوي إلى التسمم الناجم عن رابع كلوريد الكربون الذي يؤدي إلى حدوث خلل في وظائف الكلى و تغيرات في تركيب الأغشية الخلوية و تعزيز أكسدة الدهون (Lipid peroxidation) وتنشيط فعالية الأنزيمات المضادة للأكسدة مما يسبب نخر وموت للخلايا (Recknagel *et al* ., 1989).

أظهرت النتائج الحالية حدوث تحسن في أنسجة كلى المجموعات المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس وحقنت برابع كلوريد الكربون، حيث لوحظ وجود كبيبات ذات أحجام وأشكال طبيعية مع توسع بسيط للنبيبات الكلوية وكذلك يلاحظ وجود نزيف دموي بسيط. نتائج هذه الدراسة جاءت متوافقة مع العديد من الدراسات مثل (Elgzar and Aboraya , 2013 & Ramadan *et al* ., 2016 & Rahmat *et al*., 2018 & Alzegry *et al*.,2018 التي أظهرت أن معالجة الجرذان البيضاء بالمستخلص المائي لأوراق البقدونس قد أدى إلى تحسن ملحوظ في التركيب النسيجي للكلى حيث لوحظ وجود كبيبات طبيعية كما أن معظم الأنابيب الكلوية ظهرت سليمة مع وجود نزيف دموي داخل النسيج الخلالي، بالإضافة إلى ظهور بعض الخلايا الالتهابية.

كما لاحظ (Takrooni *et al*., (2019) في دراسته تحسن التركيب النسيجي لقشرة الكلى عند معالجة الجرذان بـ 250 ملجم/جم من وزن الجسم من المستخلص المائي لأوراق البقدونس في حين ذكر الباحثان (Rezazed and Farkhi,(2013) أن معالجة إناث الجرذان البيضاء بالمستخلص الإيثانولي لبذور البقدونس كان له دور فعال في تحسين التغيرات المرضية لنسيج الكلى. حيث لوحظ وجود كبيبات و نبيبات كلوية سليمة.

كما بين الفحص المجهرى لنسيجي كلى الجرذان المعاملة بالمستخلص المائى لأوراق البقدونس وبتركيز 300، 600 ملجم/كجم حدوث تحسن كبير وملحوظ للكبيبات والانابيب الكلوية مع وجود احتقان دموي طفيف (Ramadan *et al.* , 2016). و يُعزى التحسن الملحوظ الذي شهدته أنسجة الكلى إلى الدور الفعال للبقدونس و ذلك من خلال تحفيز و إعادة مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة إلى طبيعتها وترميم التلف الحاصل في الأنسجة، لكونه نبات غني بالفيتامينات ومضادات الأكسدة الطبيعية القادرة على كسح الجذور الحرة و التخلص منها (Kolarovic *et al.* , 2010).

كما يمكن أن يُعزى هذا التأثير البيولوجي للمركبات الفينولية مثل الفلافونويد والفلافونويدات وهي مضادات أكسدة قوية تعتمد على بنيتها الكيميائية في وجود مجاميع الهيدروكسيل التي تجعل منها مثبت جيد لأكسدة الليبيدات الغشائية التي تسببها الجذور الأوكسجينية على مستوى الأغشية الخلوية (Perron and Brumaghim, 2009) وذلك من خلال تكوين جذور اقل نشاط و أكثر استقرار (Zhang *et al.*, 2006 & Djeridane *et al.* , 2006), كما أنها تمنع إصابة وموت الخلايا (Pattison *et al.*, 2004 & Chenared *et al.*, 2005).

5- الاستنتاجات والتوصيات

Conclusion and Recommendation

1.5- الاستنتاجات :-

1. يعتبر مستخلص البقدونس من المواد المضادة للإجهاد التأكسدي وله دور كبير في تثبيط ومقاومة الجذور الحرة و حماية الخلايا و الانسجة منها .
2. إعطاء رابع كلوريد الكربون بجرعة 1 مل/كجم من وزن الجسم، أظهر تأثير واضح على المتغيرات الكيموحيوية و الأنسجة الكلوية .
3. أدت المعالجة بالمستخلص المائي للبقدونس الى حدوث تغيرات إيجابية ضد التسمم الكلوي الذي يسببه رابع كلوريد الكربون في التركيب النسيجي للكلى و المتغيرات الكيموحيوية التي شملت : اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، أيونات الصوديوم و البوتاسيوم.

2.5- التوصيات :-

1. استخلاص وعزل وتقييم المركبات الكيميائية من البقدونس التي تحتوي على الخصائص الوقائية و العلاجية ضد العوامل المؤكسدة .
2. إجراء العديد من الدراسات التي تتناول تأثير البقدونس كمادة مضادة للأكسدة ودوره في الوقاية من خطر الإصابة بأمراض مزمنة كالسرطان و أمراض القلب والسكري .
3. استخدام نباتات طبية أخرى لمعرفة مدى تأثيرها على الاضرار الناتجة من المواد الكيميائية وخاصة المسرطنة منها .
4. استخدام الكميات و التراكيز المناسبة من النباتات الطبية واتباع الطرق السليمة للاستفادة منها، كذلك عدم تناولها عشوائيا حتى لا ينتج عنها تأثيرات ضارة.
5. القيام بهذه الدراسة على أنواع أخرى من الحيوانات مثل الأرانب.

المراجع العربية:

أل زوين، ضرغام حمزة يوسف.(2008). تأثير نبات المعدنوس *petroselinum crispum* في بعض الصفات الفسلجية الدمية والتناسلية الإنتاجية في ذكور الأغنام العواسية. أطروحة دكتوراة ، كلية الطب البيطري ، جامعة بغداد.

العلوجي ، صباح ناصر. (2014). علم وظائف الأعضاء. مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر، عمان ، الأردن

العينية، محمد عبد الرحمن. (2007). امراض الكلية والجهاز التناسلي. دار القدس للعلوم، ص 50- 56 ، 14.

المشهداني، أحمد جاسم محمد. (2014). وظائف الغدة الدرقية وبروتين C التفاعلي لدى مرضى العجز الكلوي المزمن المستمرين على الديليزة الدموية ومرضى الزرع الكلوي. رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة ديالى.

القماطي، أحمد المجذوب. (2007). وظائف الأعضاء العام. منشورات جامعة الفاتح. دار الكتاب الجديدة المتحدة

الكرمي، زهير، محمد سعيد صباريني، سهام العقاد عارف. (1991). الأطلس العلمي فيزيولوجيا الإنسان، دار الكتاب اللبناني- بيروت ، ص 76 - 78.

جلاد، عبد الرحيم الامين و سامي يوسف خضر.(1996). الوجيز في الطرق المختبرية في الكيمياء السريرية، دار الصالة للصحافة والنشر والإنتاج العلمي الطبعة الاولى ، ص 149- 150.

جواد، رأفت عبد الحسن محمد. (2011). دراسة التأثير التثبيطي للمستخلصات المائية والزيتية والكحولية لبذور نبات الحبة السوداء على أنواع مختارة من البكتيريا المرضية . مجلة أبحاث البصرة. 5(37): 1817- 2695.

دهن، سحر محمود جواد. (2017). دراسة فسلجية ونسجية لتأثير المستخلص الإيثانولي لأوراق الشاي الاسود والاخضر في اناث الجردان البيض المستحثة بالمضاد الحيوي الجنتاميسين . رسالة ماجستير جامعة الكوفة، العراق

رويحة وأميين.(1983). التداوي بالأعشاب، دار القلم- بيروت، الطبعة السابعة.

سلهب، عبد العظيم سيمور ، ماضي توفيق الجغبير، منير ناصر غرابية ومنيب موسى الساكت (1990).
علم السموم الحديث ، دار المستقبل للنشر و التوزيع ، عمان ، الاردن ص 257-265.
عرموش، هاني.(2012). الاعشاب في كتاب . دار النفائس للطباعة والنشر ، دمشق، سوريا الطبعة الخامسة.
فريحات, حكمت عبد الكريم. (2000). تشريح جسم الإنسان. دار الشروق للنشر والتوزيع. الطبعة الأولى.
محمود، سامي.(2012). كيف تعيش نباتيا، المركز العربي للنشر والتوزيع، الاسكندرية، مصر الطبعة الأولى،
ص 187.

محمد، ربيعة محمد.(2011) دراسة التأثير الوقائي للمستخلص الإيثانولي لريزومة نبات الزنجبيل (*Zingiber*
Officinale) على الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون، رسالة ماجستير كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا

المراجع الاجنبية

Ahmad FF, Cowan DL, and Sun AY. (1987). Detection of free radical formation in various tissues after acute carbon tetrachloride administration in gerbil. Life Sciences . 41: 2469-2475.

Ahmed N Z and Teleb Z A.(2014). Role of Ethanolic Extract of Parsley (*Petroselinum Sativum*) and Rutin against CCl₄ induced Nephrotoxicity on the Subcellular Fractions in Rat Kidney. International Journal of Life Sciences,(3) : 4. Pp. 120-130.

Abraham P, Wilfred G. and Catherine S P.(1999).Oxidative damage to the lipids and protein in the lungs, testis and kidney of rats during carbon tetrachloride intoxication.Clinical Chimistry Acta, 289 :177-179.

Abdul-ahad H, Kumar CS, Nanda PS, Bhanu U, Ravindra T, and Mohan V. (2010).Traditional india herbs used for diabetes. Journal of Innovative trendsin Pharmaceutical Sciences, (2) : 69-71.

Abd El-Rahman Hanaa S. M. and Abd-ELHak Nasra A. M.(2015). Xanthine Oxidase Inhibitory Activity and Antigout of Celery Leek Parsley and Molokhia. Advances in Biochemistry ; 3(4): 40-50

Abdel Moneim A and El-Deib K. (2012). The possible protective effects of Physalis peruviana on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity in male albino rats. Life Science Journal ,9: 1038-1052.

Abdulhameed SI, Al-Mohamadamin DFH, Abed AB, and Abid WB.(2017). The Effect of Ginger Plant (*Zingiber officinale*) Aqueous Extract on Function and Histological Structure of Kidney in Mice Treated with Carbon Tetrachloride . International Journal of ChemTech Research, 10(12) : 208-219.

Adewole1 SO, Salako AA, Doherty OW. and Naicker T. (2007). Effect of melatonin on carbon tetrachloride induced kidney injury in Wistar rats. African Journal of Biomedical Research, 10 : 153-164.

Awodele Olufunsho , Adejuwon Adewale Adeneye , Sheriff Aboyade Aiyeola and Adokiye Senibo Benebo.(2015). Modulatory effect of *Mangifera indica* against carbon tetrachloride induced kidney damage in rats. Interdisciplinary Toxicology . Vol. 8(4): 175–183.

Afzal M, Khan NA, Ghufran A, Iqbal A, and Inamuddin M. (2004). Diuretic and nephroprotective effect of Jawarish zarooni sada, a polyherbal formulation. *Ethanol pharmacology*. 91 : 219-23.

Ahr HJ, King LJ, Nastainczyk W, and Ullrich V.(1980).The mechanism of chloroform and carbon monoxide formation from carbon tetrachloride by microsomal cytochrome P-450. *Biochemical Pharmacology*, 29 : 2855–2861.

Al-Abachi S Z , Mustafa L A, Hassan D. S. K. and Al-Hadidi A. (2012). Study of some biochemical changes in serum of patients with chronic renal failure. *Iraqi National Journal of Chemistry*, 46 : 270- 280.

Aleynik S I, Leo M A, Ma X, Aleynik M K .and Lieber C S. (1997) . Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 27 : 554-561.

Al-Seeni Madeha N., El Rabey Haddad A., Habibah Al-Ghamdi, Al-Sieni Abdulbasit I., Mohamed I. Sakran and Ghena M. Mohammed (2018). Assessment of the antioxidant activity of parsley and carob in hypercholesterolemic male rats. *Biomedical Research ; 29 (17): 3370-3377*

Al-Yahya M, Mothana R and Al-Said M .(2013). Attenuation of CCl₄ induced oxidative stress and hepatonephrotoxicity by Saudi Sidr honey in rats. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine :569037*.

Ashraf M. (1980). Bacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food Chemistry*, 97, 505-155

Ayanniyi R O , Olumoh-Abdul H A , Ojuade FI, Abdullahi R , Anaf S B. (2018). The Protective Effect of *Croton zambesicus* against Carbon Tetrachloride induced Renal Toxicity in Rats. *Iranian Journal of Toxicology*, Vol 13.

Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskiran R, Tastekin E, and Kaymak K.(2006). Protective effects of l-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33 (1-2) : 119-124.

Alzergy AA, Mabruka S. Sitmo , Sofia, and S. Hazawy .(2018) Role of *Petroselinum crispum* (Parsley) against gentamicin induced nephrotoxicity in albino mice. *Nature and Science* ,16(5).

Ansari GA, Moslen, MT, and Reynolds ES. (1982). Evidence for in vivo covalent binding of CCl₃ derived from CCl₄ to cholesterol of rat liver. *Biochemical Pharmacology*. 31:3509–3510.

ATSDR. (2005). Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride (Update). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

ATSDR (1994) Toxicological profile for carbon tetrachloride (Update). Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 229 pp (TP-93/02).

Awe EO. and Banjoko SO. (2013). Biochemical and haematological assessment of toxic effects of the leaf ethanol extract of *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex A.W. Hill (Parsley) in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 13: 75.

Awodele Olufunsho , Adeneye Adejuwon Adewale , Sheriff Aboyade Aiyeola , Adokiye Senibo Benebo.(2015). Modulatory effect of *Mangifera indica* against carbon tetrachloride induced kidney damage in rats. *Interdiscip Toxicology*. Vol. 8(4): 175–183

Bartter FC and Schwartz W B .(1967) .The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American journal of medicine*, 1; 42(5) : 790-806.

Bartels H, Bhomer M and Heierli C. (1972).Creatinine determination without portion precipitation. *Clinicalchemical .Acta*, 37:193-197

Blair A, Decouffle P, Grauman D (1979). Causes of death among laundry and dry cleaning workers. *American. Journal. Public. Health* 69:508-11

Bennani- Kabchi N , Fdhil H, El- Bouayadi F, Amarti A, Saidi M, and Marquie G.(1999). Effects of *Olea europea* Var. *oleaster* and *Cryptotaenia japonica* leaves in hypercholesterolemic insulin resistant sand rats. *Pharmacology Clinical Therapeutics*. 54(6) : 717-723.

Bergman K. (1983). Application and results of whole body autoradiography in distribution studies of organic solvents, *Critical Reviews Toxicology*. 12 : 59-118.

Bijlani RL. (2004). Applid renal physiology In: *Understanding medical physiology*. Third edition . Jaypee Brothers, New Delhi. 4 : 522-23.

Bruckner JV, Kim HJ, Muralidhara S, and Gallo JM . (1990) .Influence of route and pattern exposure on the pharmacokinetics and hepatotoxicity of carbon tetrachloride. In: Gerrity, TR, Henry, CJ; eds. *Principle of route-to-route*

extrapolation for risk assessment. New York, NY. Elsevier Science Publishing, pp. 271-284.

Bruckner J, MacKenzie W, Muralidhara S, Luthra R, Kyle G, Acosta D. (1986). Oral toxicity of carbon tetrachloride: acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fund. Applied. Toxicology*. 6:16-34.

Campanella L, Bonanni A, Favero G, and Tomassetti M. (2003). Determination of antioxidant properties of aromatic herbs, olives and fresh fruit using an enzymatic sensor. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 375(8) : 1011-1016.

Cantor K, Stewart P, Brinton L and Dosemeci M (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *Journal of . Occupational. Environmental. Medicine*. 37:336-348.

Castleman, M. (2009). *Healing herbs .The new healing herbs : The essential guide to more than 125 of nature's most potent herbal remedies*. Rodale, Emmaus, Pennsylvania, pp. 354-357.

Chatterjee A.(1966).Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. *Experientia* 22 : 394-396.

Checkoway H, Wilcosky T, Wolf P, and Tyroler H. (1984). An evaluation of the associations of leukemia and rubber industry solvent exposures. *American Journal Industrial Medicine*, 5 : 239-249.

Chenard CH, Kopsell DA and Kopsell DE. (2005).Nitrogen concentration affects nutrient and carotinoids accumulation in parsley. *J plant Nutrition*, 28:285-97

Chinwe II, Kingsley UI, and Blessing EI .(2019). Effects of some calcium channel blockres againts CCL₄ induced nephrotoxicity in albino rats.*PharmacologyOnline.Silae.it* 88 : 87-95.

CPHF. (1988). *Health Risk Assessment of Carbon Tetrachloride in California Drinking Water*. State of California Contract. 84-87 to the California Public Health Foundation.

Damrauskas T and Cornish HH. (1970). Effect of pretreatment of rats with carbon tetrachloride on tolerance development. *Toxicology Applied Pharmacology*, 17 : 83-97.

Davis D L, Telang N T, Osborne M P, and Brodlow H L.(1997).Medical Hypothesis. Bifunctional genetic hormonal pathways to breast cancer.*Envionmetal*

Health perspective (USA),105/suppl. New Yourk, Avenue,Washington, DC2000 USA.

Demirdag K, Bahcecioglu I H, Hanifi I, and Kalkan A. (2004). Role of Lacrnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *Journal Gastroentroogyl Hepatoogyl*, 19 : 333-338.

Deshon ND. (1979). Carbon tetrachloride. *Kirk Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. Grayson M, and Eckroth D, eds. New York: John Wiley and Sons.

Despopoulos A and Stefan S .(2003). *Color Atlas of Physiology*. 5th edition, Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart, Germany.

Dhanarasu S, Jarllah AA, Alrusayni SA, Khalid A, Aloraifi A, and AL-Shammari OA. (2016). Efficacy of parsley (*Petroselinum crispum*) leaves extract and decoction on status of lipid profile and osmotic fragility in gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(3) : 948-957.

Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Boutassouna D., Stocker P., Vidal N. (2006) Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*. 97: 654-660.

Dogukan A, Akpolat N, Celiker H, LLhan N, Halil B, and Gunal AL. (2003). Protective effect of interferon alpha on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity. *Journal Nephrology* 16: 81-84.

Donnell GN, Litman N, and Roldan M.(1959). Pseudohypo-Adrenalocorticism: Renal Sodium Loss Hyponatremia and Hyperkalemia Due to a Renal Tubular Insensitivity to Mineralocorticoids. *AMA journal of diseases of children*, 97(6): 813-28.

Duke J A.(2004). *phytochemical and ethnobotanical Databases*. USA department of agriculture. Agricultural Research service, accssed april 27.

Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, Ouahidi ML, and Jouad H. (2002). Ethnop harmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south- east region of Morocco (Tafilalet). *Journal Ethnopharmacology*, 82: 97-103.

Eidi A, Eidi M, and Darzi R.(2009). Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 23(3) : 347-350.

El-Baz FK, Khalil WKB, Aly HF, Shoman TM, and Saad SA. (2015). The Ameliorating effect of *Jatropha curcas* extract against CCl₄ induced cardiac toxicity and genotoxicity in albino rats. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 34(2): 223-233.

Elbakry M A , El Rabey H A, Elremaly W , Sakran M I ,and Almutairi F M.(2019). The methanolic extract of *Moringa oleifera* attenuates CCl₄ induced hepatonephro toxicity in the male rat. *Biomedical Research*. 30 (1): 23-31.

El-haskoury Redouan, Noori, Zineb Kamoun, Mohamed Makni, Hamza Al-Waili and Badiaa Lyoussi .(2018). Antioxidant Activity and Protective Effect of Carob Honey in CCl₄-induced Kidney and Liver Injury. *Archives of Medical Research*.

Elgabaly H.(2007). Monograph for herbal medicinal products. MOHP:1.

Elgazar AF and AboRaya A. (2013).Nephroprotective and diuretic effects of three medicinal herbs against gentamicin induced nephrotoxicity in male rats. *Pakistan Journal of Nutrition*, 12(8):715-722.

Elkhamisy AE.(2015). Protective Effect of Parsley Leaves and Turmeric Roots Extracts against Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Male Rats. *World Journal of Dairy and Food Sciences*, 10: 1-8.

El-kholy TA, Hassanen H M, and Abbas HY . (2013). Protection of the Mushroom (shiitake *Lentinus-edodes*) against Carbontetrachloride Induced Renal Injury in Rats. *Life Science Journal*, 10(1) : 1701-1708.

Elsawy H, Badr GM, Sedky A, Abdallah BM, Alzahrani A M, and Abdel-Moneim AM.(2019). Rutin ameliorates carbon tetrachloride (CCl₄) induced hepatorenal toxicity and hypogonadism in male rats, *PeerJ Journals*, 10: 7717.

Eroschenko, VP.(2008).Difiores Atlas Of Histology: With Functional Correlations.11th ed, Printed in the United States of America, Chapter 16, 355.

Fanelli SL. and Castro JA. (1995). Covalent binding of carbon tetrachloride reactive metabolites to liver microsomal and nuclear lipid and phospholipid classes from Sprague Dawley and Osborne Mendel male rats. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis*, 15: 155-166.

Favier A.(2003). Le stress oxydant Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *l'actualité chimique*, 108-115.

Fawcett J.K. and Scott J.E.(1960). A rapid and precise method for the determination of urea. *Journal. Clinical . Patholog*,13: 156 -159.

Fejes S.Z , Blazovics A , Lemberkovics E , Petri G , Szoke E , and Kery A.(2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* (Hoffm) L.and *Petroselinum crispum* (Mill) Nym. Ex A. W. Hill. Phytotherapy Research, 14 : 362-365.

Fossatti P. Prencipe L. and Berti G.(1980). Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzene-sulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system indirect enzymic assay of uric acid in serum and urine. Clinical. Chemical., 26: 227- 231.

Fowler JSL. (1969). Carbon tetrachloride metabolism in the rabbit. British Journal Pharmacology, 37: 733–737.

Galelli ME. and Castro JA. (1998). Effect of trichloromethyl and trichloromethyl peroxy free radicals on protein sulfhydryl content studies in model and enzymatic carbon tetrachloride activation systems. Research Communications Mol Pathology Pharmacology, 100: 227–238.

Glende EA. Jr, Hruszkewycz AM, and Recknagel RO. (1976). Critical role of lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced loss of aminopyrine demethylase, cytochrome P-450 and glucose 6-phosphatase. Biochemical Pharmacology, 25: 2163-2170.

Godman M, Bostick R M, Kucuk O, and Jonas DP.(2011).Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present and future. Free Radic. Biology and Medicin Journal, 51(5) : 1068-1084.

Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP,Braddock JE. (1976). Clinical toxicology of commercial products. In: Acute poisoning. 4th edition. Baltimore, MD: The Williams and Wilkins Co.13: 92-97, 110.

Gumaih H, Al-Yousofy F, brahim H, and Ali S, Alasbahy A. (2015). Evaluation of Ethanolic Seed Extract of Parsley on Ethylene Glycol Induced Calcium Oxalate, Experimental Model. International Journal of Science and Research Online, 2319-7064.

Guyton, Arthur C. and Hall, John E. (2011). Textbook of Medical physiology'. "The Body Fluids and Kidneys, Thyroid Metabolic Hormones" 12th ed, Printed in the United States of America, International Edition ISBN 0-8089-2317-X.; Pp 283–907

Haghi M. Es, Dehghan G, Banihabib N, Zare S, Mikaili P, and Panahi F.(2015). Protective effects of *Cornus mas* fruit extract on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity in rats. Indian Journal of Nephrology, (24): 5.291-296.

- Haidari F, Keshavarz SA, Shahi MM, Mahboob SA, and Rashidid MR. (2011). Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) and its flavonol constituents, kaempferol and quercetin, on serum uric acid levels, biomarkers of oxidative stress and liver xanthine oxidoreductase activity in oxonate-induced hyperuricemic rats. *Iranian Journal Pharmaceutical Research*, 10 (4): 811-819.
- Hamed H, ElFeki Ab and Gargouri A. (2018). Toxic Effects of Acute Exposure of Mice to Carbon Tetrachloride and Possible Preventive Role of Camel Milk. *Research and Reviews in BioSciences*, Vol : 12(2).
- Halliwell B and Gutteridge J M C. (2007). Cellular responses to oxidative stress : adaptation, damage, repair, senescence and death. In : *Free Radical Biology and Medicine*. Oxford : Oxford University Press, pp. 187-267.
- Heck A, DeWitt B, and Lukes A. (2000). Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57 : 21-1227.
- Hempel J, Pforte H, Raab B, Engst W, Bohm H, and Jacobasch G.(1999).Flavonols and flavones of parsley cell suspension culture change the antioxidative capacity of plasma in rats. *food/ Nahrung*,43(3): 201-204.
- Hermenean A , Ardelean A, Stan M, Herman H, Mihali C.V, Costache M and Dinischiotu A.(2013). Protective effects of naringenin on carbon tetrachloride-induced acute nephrotoxicity in mouse kidney. *Chemico-Biological Interactions*, 205 : 138-147.
- IPCS. (1999). Carbon tetrachloride. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, pp. 1–177 Environmental Health Criteria 208.
- Jassim, A.M. (2013). Protective effect of *Petroselinum crispum* parsley extract on histopathological changes in liver, kidney and pancreas induced by sodium valproate in male rats. *Kufa Journal Veterinary Medical Sciences*, 4(1): 20-27.
- Jee J, Lim S, Park J. and Kim C.(2006). Stabilization of all trans retinol by loading lipophilic antioxidant in solid lipid nanoparticles. *Eur. Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics*, 63(2):134-139.
- Jing-ying XU, Yuan- Yuan SU, Jin- shing C, Shu-Xia Li, Ruili Liu, Wen-Xin Li , Guo-Tong xu, Qing- nuan Li.(2010). Protective Effects of Fullerenol on Carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Journal Elsevier* , carbon 48 : 1388-1396.

Joan E. and Denton D. (2000). Carbon tetrachlorid in drinking water. State of California Contract No. 2,3.

Kalantari H , Pajou M D, Kheradmand P, Goodarzian M, and Zeidooni L.(2017). Nephroprotective Effect of Hydroalcoholic Extract *Allium jesdianum* Boiss against Carbon Tetrachloride Induced Nephrotoxicity via Stress Oxidative in Mice. *Pharmaceutical Sciences*, 24: 89-96.

Khalil A F, Elkatry HO, and El-Mehairy H F. (2015). Protective effect of peppermint and parsley leaves oils against hepatotoxicity on experimental rats. *Annals Agricultural Sciences*, 60 (2): 353-359.

Khan M. R, Rizvi W, Khan G. N, Khan R. A, and Shaheen. S.(2009).Carbon tetrachloride induced nephrotoxicity in rats protective role of *Digera muricata*. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 122, no. 1, pp. 91–99.

Kolarovic J, Popovic M, Zlinska J, Trivic S. and Vojnovic M.(2010).Potential for anticancer activity by parsley was reported as well antioxidant activities of celery and parsley juices in rats treated with doxorubicin. *Molecules*, (15) : 6193.

Komail M and Babu N A. (2017). Nephroprotective Effect of *Jatropha curcas* Fruit Extracts Against Carbon Tetrachloride Induced Nephrotoxicity in Rats. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, (7) : 943-946.

Kreydiyyeh S I and Usta J. (2002). Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *Journal Ethnopharmacology*,79(3) : 353-359.

Lakshmi M.S, Reddy U.K, and Rani S.R.K.S. (2012). A Review on Medicinal Plants for Nephroprotective Activity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* , 5 : 8-14.

Lee k H J, Woo E R, Choi C Y, Shin D W , Lee D G, You H J, and Jeong H G.(2002). Protective effect of Acteoside on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Life Sciences*, 74 : 1051-1064.

Lin C M, Chen C S, Chen C T, Liang Y C. and Lin J K. (2002). Molecular modeling of flavonoids that inhibits XO. *Biochem and Biophysical Research Communications*, 294 : 167-172.

Loeckie Z. , Ralph H. , John M. , Jan C. P. and Nico V.(1998). Evaluation Of Biomarkers For Radical Induced Liver Damage In Rats Treted With Carbon Tetrachloride *Toxicology*, 148:71 – 82

Mahmoud NY, Salem ZA, and El-Moslemany AM. (2015) Nephroprotective and Antioxidant Effects of Parsley Plant Parts against Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal Academy of Nutrition*, 4: 113-122.

Makni M, Chtourou Y, Garoui EM, Boudawara T, and Fetoui H. (2012). Carbon tetrachloride induced nephrotoxicity and DNA damage in rats Protective role of vanillin. *Human Experimental Toxicology*, 31 (8): 844-852.

Maodaa SN, Allam AA, Ajarem J, Abdel- Maksoud MA, Al-Basher GI, and Wang ZY. (2016). Effect of parsley (*Petroselinum crispum*, *Apiaceae*) juice against cadmium neurotoxicity in albino mice (*Mus Musculus*). *Behavioral and Brain Functions*, 12(1) : 6.

Manderfeld MM , Schafer HW, Davidson PM, and Zottola EA. (1997). Isolation and identification of antimicrobial furocoumarins from parsley. *Journal Food Protection*, 60 : 72-77.

Marsillach J, Camps J, Ferré N, Beltran R, Rul A, Mackness B, Mackness M, and Joven J.(2009). Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease. *BMC Gastroenterol*. 9(3): 1-13.

Mazani Mohammad, Yavar Mahmood zadeh, Mir Mehdi Chinifroush Asl, Shokofeh Banaei, Lotfollah Rezagholizadeh and Alireza Mohammadnia.(2017). Renoprotective effects of the methanolic extract of *Tanacetum parthenium* against carbon tetrachloride-induced renal injury in rats. *Avicenna journal of phytomedicine* Vol. 8, No. 4

Mbarki Sakhria , Sabah Dhibi, Hafsia Bouzenna, Abdelfettah Elfeki and Najla Hfaiedh.(2016).Effects of mgcl₂ supplementation on blood parameters and kidney injury of rats exposed to CCL₄ . *open life sciences*,11: 250-258

Megli F M. and Sabatini K.(2004). Mitochondrial phospholipids bilayer structure is ruined after liver oxidative injury in vivo. *FEBS letters*, 573 (1-3) : 68-72.

McCollister DD, Beamer WH, Atchison, and Spencer HC. (1951) The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*, 102 : 112-124.

McGregor D and LangM.(1996). Carbon tetrachloride: genetic effects and other modes of action. *Mutation Research*, 366 : 181-195.

- Mian L, Dan Q, Fangrong L, Francis J, and Benjamin L. (2005). Flavonoid of *Drynaria fortunei* protects against acute renal failure. *Phytotherapy Research*, 9 : 422-427.
- Mishra S, Pani SR, and Sahoo S.(2014) .Anti-nephrotoxic activity of some medicinal plants from tribal rich pockets of Odisha. *Pharmacognosy Research*, 6(3) : 210-217.
- Morakinyo AO, Oludare GO, Anifowose AA, and Adegoke OA. (2012).Protective Effects of Alpha Lipoic Acid on Carbon Tetrachloride Induced Liver and Kidney Damage in Rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3(1) : 21-28 .
- Morgan D L, Copper S W, and Carlock DL.(1991). Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environmental Research*, 55 : 51–63.
- Mor F, Sahindokuyucu F, and Erdogan N .(2010). Nitrate and Nitrite contents of some vegetables consumed in south province of turkey-journal of animal and veterinary advances; *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 36 : 467-472.
- Mohamed Naima Z , Howaida I, Abd-Alla Hanan F, Aly Mona Mantawy, Nehal Ibrahim, Sohair A. Hassan.(2015). CCl₄-induced hepatonephrotoxicity protective effect of nutraceuticals on inflammatory factors and antioxidative status in rat. *Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 4 (02)*, pp. 087-100.
- Nagano K., Nishizawa T., Yamamoto S., and Matsushima T. (1998). Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. in: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y (Eds) *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier-science , 741-746.
- Nagano K, Sasaki T, Umeda Y, Nishizawa T, and Ikawa N. (2007). Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *Inhalation Toxicology*, 19 : 1089-1103.
- Narotsky MG, and Kavlock RJ. (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *Journal Toxicology Environmental Health*, 45 : 145-171.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2) 1: 1-266.

National Kidney Foundation. (2006). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 47 (3) : 33-53.

National Health Service (NHS). (2008). *Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. A National Clinical Guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Elliott House, 8 -10 Hillside Crescent Edinburgh eh7 5e.

Nielsen SE, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Sandström B, and Dragsted LO. (1999). Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *British Journal Nutrition*, 81(6) : 447-455.

Nina H, Paul C, Guido R Y, Louis M, Luc P, Dirk V. Berghe A, Vlietinck J, and Tess B. (2007). Study of potential systemic oxidative stress animal models for the evaluation of antioxidant activity: status of lipid Peroxidation and fat soluble Antioxidants *Journal Pharmacology Pharmacy* , 59 : 131-136 .

NLM (National Library of Medicine). (2003) Carbon tetrachloride. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD. Available online at <http://toxnet.nlm.nih>.

Ojala T, Remes S, Haansuu P, Vuorela H, Hiltunen R, Haahtela K and Vuorela P.(2000). Antimicrobial activity of some coldmarin containing herbal plants growing in inland. *Journal Ethnopharmacology*,73 : 299-305.

Olagunju JA, Adeneye AA, Fagbohunka BS, Bisuga NA, Ketiku AO and Benebo AS . (2009) .Nephroprotective activities of the aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. in carbon tetrachloride induced renal injured Wistar rats a dose and time dependent study. *Biology and Medicine*, (1) : 11-9.

Olechnowicz TS, Gluba A, Paradowska A, Banach M, and Rysz J. (2013). The Risk of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, 45 (6) : 1605-12.

O'Neil. MJ and Smith. A eds. (2001) *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 13th edition. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., pp. 305–306.

Ozsoy- Sacan O, Yanardag R, Orak H, Ozgey Y, Yarat A. and Tunalı T. (2006). Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin induced diabetic rats. *Journal Ethnopharmacology*, 104 : 175-181.

- Ozturk F, Ucar M, Ozturk I C, Vardi N, and Batcioglu K. (2003). Carbon tetrachloride induced nephrotoxicity and protective effect of betaine in Sprague Dawley rats. *Urology*, 62 : 353-356.
- Packer JE, Slater TF, and Willson RL. (1978) .Reactions of the carbon tetrachloride-related peroxy free radical (CCl₃O₂) with amino acids: Pulse radiolysis evidence. *Life Science*, 23 : 2617-2620.
- Paller MS. (1990). Drug Induced Nephropathies. *Medical Clinics of North America*, 74 : 909-917.
- Parker T R, Howd R. and Robles H. (2005). Carbon Tetrachloride. Published by Elsevier Inc. 426-428.
- Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT, Day N, and Symmons DP. (2004). Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis prospective nested case control study. *Annals Rheumatic Diseases*, 63(7) : 843-7.
- Peterson S, Lampe J W, Bammler T K, Gross Steinmeyer K, and Eaton D L. (2006). Apiaceous vegetable constituents inhibit human cytochrome P- 450 1A2 (hCYP1A2) activity and hCYP1A2-mediated mutagenicity of aflatoxin B1. *Food Chemical Toxicology*, 44 : 1474-1484.
- Perron N and Brumaghim J.(2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry Biophysics*, 53 : 75-100.
- Pohl LR, Schulick RD, Highet RJ, and George JW.(1984) Reductive-oxygenation mechanism of metabolism of carbon tetrachloride to phosgene by cytochrome P-450. *Molecular Pharmacology*, 25 : 318-321.
- Porter GA and Bennett WM. (1981) Nephrotoxic Acute Renal Failure Due to Common Drugs. *American Journal of Physiology*, 241: 252-256.
- Potapovich AI and Kostyuk VA.(2003). Comparative study of antioxidant properties and cytoprotective activity of flavonoids *Biochemistry*, 68 : 514-519.
- Provan D. and Krentz A.(2002). Oxford hand book of clinical and laboratory investigation. Oxford university press : 424-426.
- Quave C L. (2013). Medicinal Plant Monographs .Ellen Chiang . *petroselinum crispum* (Mill) Apiaceae. Pp509-518

Rabia JA.(2010).Effect of Using Fenugreek, Parsley and Sweet Basil Seeds as Feed Additives on the Performance of Broiler Chickens. International Journal of Poultry Science ,9 (3): 278-282 .

Rahmat A, Ahmad NA, and Ramli NS. (2018). Parsely (*Petro selinum crispum*) supplementation attenuates serum uric acid level and improves liver and kidney structures in oxonate induced hyperuricemic rats. Journal Pharmacy and Experimental medicine, (3) : 19.

Ramadan E, Bilal THA, Idris OF, and Abdelrahman SH. (2016). Nephroprotective effect of methanolic extract petroselinum crispum leaves against induced nephrotoxicity in rats . International Journal Advanced Research, 4(11) : 1482-1489.

Rashwan NM. (2012). Biological study on the effect of arginine and parsley on renal toxicity in rats. World Journal of Medical Sciences 7(4) : 264-269.

Ratnam D V, Ankola D D, Bhardwaj V, Sahana D K, and Kumar N. M. V. R.(2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. Journal Controlled Release, 113(3) : 189-207.

Razzaghi A M, Yoshinari T, Shams G, Okhi M, Rezaee MB, Nagasawa H.and Sakudas. (2007). Dillapiof andApiol as Specific Inhibitors of the Biosynthesis of Aflatoxin G1in *Aspergillus parasiticus* Bioscience, Biotechnology and Biochemistry,71 : 2329-2332.

Recknagel RO, Glende EA, Dolak JA, and Waller RL. (1989). Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. Pharmacology and Therapeutics, 43: 139-154.

Reinke LA and Janzen EG.(1991) .Detection of spin adducts in blood after administration of carbon tetrachloride to rats. Chemico Biological Interaction, 78 : 155-165.

Reynolds ES, Treinen RJ, and Farrish HH. (1984). Metabolism of (14C)carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. Biochemical Pharmacology, 33 : 3363-3374.

Reynolds RM, Padfield PL, and Seckl JR.(2006). Disorders of sodium balance . Journal BMJ, 332 : 702-705.

Rezazad Maryam and Farokhi Farah .(2013). Protective effect of *Petroselinum crispum* extract in abortion using prostadin-induced renal dysfunction in female rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 4 (5): 312-319

- Ruprah M, Mant TGK, and Flanagan RJ. (1985). Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet* 1: 1027-1029.
- Saeidi J, Bozorgi H, Zendejdel A, and Mehrzad J. (2012). Therapeutic effects of aqueous extracts of *Petroselinum sativum* on ethylene glycol induced kidney calculi in rats. *Urology Journal*, 9(1) : 361-366.
- Slater, TF. (1982) Activation of carbon tetrachloride: chemical principles and biological significance . Free radicals, lipid peroxidation and cancer. New York, NY: Academic Press, pp. 243–274.
- Sanzgiri UY, Kim HJ, Muralidhara S, Edallas E, and Bruckner JV. (1995). Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics and acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride. *Toxicology Applied Pharmacology*, 134 : 148-154.
- Sanzgiri U, Srivatsan V, Muralidhara S, Dallas C, and Bruckner J. (1997). Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicology Applied Pharmacology*, 143(1) : 120-9.
- Sembulingam K and Prema S.(2012). *Essentials of Medical Physiology* . 6th Revised . Jaypee Brothers Medical publishers, (5) 344.
- Schwetz BA, Leong BKJ, and Gehring PJ. (1974). Embryo and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicology Applied Pharmacology*, 28 : 452-464.
- Sharma PM and Srivastava CN.(2006). Phyto extract induced developmental deformities in malaria vector. *Bioresource Technology*, (97) : 1599-1604.
- Shalaby MA and Hammada AA.(2014). Evaluation of Nephroprotective and Diuretic Effects of Parsley and Turmeric Herbs on Gentamicin Nephrotoxic Rats. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3: 1729-1744.
- Sheldon C A, Kwon Y J, Liu G T, and McCormack S E .(2015) An integrated mechanism of pediatric pseudotumor cerebri syndrome: evidence of bioenergetic and hormonal regulation of cerebrospinal fluid dynamics. *Pediatric research*, 77(2) : 282.
- Simmonds PG, Alyea FN, Cardelino CA, Crawford AJ, Cunnold DM, Lane BC, Lovelock JE, Prinn RG, and Rasmussen RA .(1983). The atmospheric lifetime

experiment:6. Results for carbon tetrachloride based on 3 years data. Journal Geophysical Research, 88: 8427-8441.

Sisein EA. (2014). Biochemistry of free radicals and antioxidants. Scholar Academic Journal of Biosciences, 2(2) : 110-118.

Soliman H A, Eltablawy N A, and Hamed M S. (2015). The ameliorative effect of *Petroselinum crispum* (parsley) on some diabetes complications. Journal of Medicinal Plants Studies, 3(4) : 92-100.

Soliman S M. E, Mohammed M, Mahmoud A, Khaled GA, and Abdel-Baset M. A. A.(2016). Possible Protective Effect of Natural Extracts of Rosemary and Parsley Against Isoniazid induced Nephrotoxicity in Adult Male Albino Rats. Egyptian Academic Journal. Biological. Science, 8(1) : 87 -104.

Sundararajan R, Bharampuram A and Koduru R. (2014). A Review on Phyto Constituents for Nephroprotective Activity. J- Pharm, 5: 160-182.

Takrooni Wassal A., Iman A. Sharaf, Nadia A and Abdul Majid.(2019). Assessment of The Potential Role of Parsley (*Petroselinum Crispum*) Leaves Extract in Ameliorating Cyclosporin A- Induced Nephrotoxicity in Rats. International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences, 8(2):118-128

Thakore K, Mehendale H (1991). Role of hepatocellular regeneration in CCl₄ autoprotection. Toxicology. Pathology. 19:47-58. As cited in ATSDR 1994.

Thibodeau GA and Patton KT.(1996). Anatomy and Physiology , ed3, st Louis, mosby.

Tietz NW, Burtis CA, and Ashwood ER. (1986) ."Clinical Guide to Laboratory Tests " 3rd ed .

Tietz N.W. (1986). Textbook of clinical chemistry, Saunders, E.B. Co. London Philadelphia. P: 796.

Tilger Sharol ND . (2001) .Urinary kidney support, medical herbalism. clinical articles and case studies .10(2) : 5-13.

Tomasi A, Albano E, Banni S, Botti B, Corongiu F, Dessi MA, Iannone A, Vannin V, and Dianzani MU. (1987). Free radical metabolism of carbon tetrachlorid in rat liver metochondria. Biochemical Journal, (246) : 313-317.

Tunali S, Blazovics A, Lemberkovics E, Petri G, Szoke E, and Kery A.(2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L. Hoffm.) and *Petroselinum crispum* (Mill.)nym. ExA.W. Hill. Phytotherapy Research, 14(5) : 362-365.

Uehleke H, Hellmer KH, and Tabarelli S. (1973). Binding of ¹⁴C-carbon tetrachloride to microsomal proteins in vitro and formation of CHC13 by reduced liver microsomes. *Xenobiotica* 3: 1-11.

Umiker W and Pearce J. (1953). Nature and genesis of pulmonary alterations in carbon tetrachloride poisoning. *Archives Pathology*, 55 : 203–217.

Uttara B, Singh AV, Zamboni P, and Mahajan RT. (2009). Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases. A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 7(1) : 5-74.

USDA ARS (2018) USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. Nutrient Data Laboratory, Agricultural Beltsville Maryland. Available via: <http://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-detail/170416/nutrients>.

Villarruel M, Toranzo EGD, and Castro JA. (1977). Carbon tetrachloride activation, lipid peroxidation and the mixed function oxygenase activity of various rat tissues. *Toxicology Applied Pharmacology*, 41: 337-344.

Vokk R, Lougas T, Mets K, and Kravets M. (2011) .Dill (*Anethum graveolens L.*) and parsley (*Petroselinum crispum (Mill) Fuss*) from Estonia: seasonal differences in essential oil composition. *Agronomy Research* (2) : 515- 520.

Vora S H, Patil R B, and Pillai M M.(2008). Protective effects of *Petroselinum crispum* (mill) Nymanex A. W. Hill leaf extract on Dgalactose induced oxidative stressin mouse brain. *Indian Journal of Experimental Biology*, 47 : 338-342.

WHO. (World Health Organization). (1998).Quality Control Methods for Herbal Materials. Geneva, Switzerland,WHO.

WHO. (World Health Organization). (1999).Carbon tetrachloride Environmental health criteria 208, WHO, Genf.

WHO. (World Health Organization). (2004). Carbon tetrachloride, (Environmental health criteria, 208) National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands. PP 2-3.

Westrick JJ, Mello JW, and Thomas RF. (1984) .The groundwater supply survey. *Journal American Water Works Association* , **76**: 52–59

Wolf R L. (1972). *Methods and Techniques in Clinical Chemistry* Willey, Interscience.

Wolf CR, Mansuy D, Nastainczyk W, Deutschmann G, and Ullrich V.(1977).The reduction of polyhalogenated methanes by liver microsomal cytochrome P-450. *Molecular Pharmacology*, 13: 698-705.

Wong PY and Kitts DD. (2006). Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley and cilantro extracts. *Food chemistry*, 97(3) : 505-515.

Yacout G A, Elguindy N M, and Elazab E F. (2007). Amelioratic effect of zingiber officinale on experimentally induced fibrosis in rats. *Journal of Medical Reserch Institute*, 28 (2) : 59-154.

Yokogawa K, Watanabe M, Takeshita H, Nomura M, Mano Y, and Miyamote K. (2004). Serum aminotransferase activity as a predictor of clearance of drugs metabolized by CYP isoforms in rats with acute hepatic failure induced by carbon tetrachloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(2) : 179-89.

Zaynoun S , Abi- Ali L, Tenekjian K, and Karban A. (1985). The bergapten content of garden parsley and its significance in causing cutaneous photosensitization. *Clinical Experimental Dermatology*, 10 : 328-331.

Zhang H, Chen F, Wang X, and Yao HY. (2006). Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. *Food Research International*, 39 : 833-839.

Zilva JF, Pannall PR, and Mayre PD. (1989) *Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment* , 5th ed. , Edward Arnold, adivision of hodder and stoughton , pp. 14 - 16, 173-177 .