المؤتمر الدولي الأول لكليات العلوم - جامعة الزاوية
19 - 20 ديسمبر 2021

تأثير استنشاق الجازولين وتناول الباراسيتامول أو كليهما معاً على وظائف الكلى وتركيبها النسيجي في ذكور الأرانب

محمد عمرالباشا[1*]، عزب السيد عزب[2]، نجاح ضو المديهين[3]

[1] قسم علم الحيوان، كلية العلوم العجيلات، جامعة الزاوية، ليبيا،m.albasha@zu.edu.ly

[2]قسم وظائف الأعضاء، كلية الطب البشري، جامعة صبراتة، ليبيا، azabelsaied@yahoo.com,

[3] قسم علم الحيوان، كلية العلوم العجيلات، جامعة الزاوية، ليبيا،najahdaw1987@gmail.com

الملخص:

هدفت هذه الدراسة إلى التعرف على التأثيرات الضارة الناتجة عن تعاطي الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً على وظائف الكلى وتركيبها النسيجي في ذكور الأرانب، وقد استخدم في هذه الدراسة عدد (24) من ذكور الأرانب المحلية البالغة، قسمت إلى أربعة مجموعات (ن= 6): المجموعة الضابطة، مجموعة الجازولين، مجموعة الباراسيتامول، ومجموعة الباراسيتامول والجازولين معا. في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من التجريع والتعرض خدرت الحيوانات وتم سحب الدم منها عن طريق القلب لإجراء التحاليل الكيموحيوية، وأخذت عينات من الكلى للفحص النسيجي. أظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية (**P<0.01**) في تراكيز اليوريا، الكرياتينين وحمض البوليك وأيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حدوث زيادة معنوية في تراكيزها في مصل دم مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وكذلك في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً زادت معنوياً (**P<0.01**) تراكيز أيونات الصوديوم بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول وأيونات البوتاسيوم بالمقارنة بمجموعتي الجازولين والباراسيتامول. أظهر الفحص النسيجي لأنسجة كلى الحيوانات المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً ظهور تغيرات شملت اتساع في محفاظ بومان وإنكماش في بعض الكبيبات الكلوية، ووجود فراغات بين الأنيبيبات البولية محتقنة بالدم في بعض المناطق، وأصبحت الأنيبيبات البولية الملتفة القريبة جدرها رقيقة وتحتوي على رواسب بروتنية وحدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبات وبين الأنيبيبات البولية. وأكدت التغيرات النسيجية الكلوية النتائج التي حدثت في المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم، وكانت هذه التغيرات أكثر شدة في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً.

الكلمات المفتاحية : الجازولين، الباراسيتامول، وظائف الكلى، أنسجة الكلى، ذكور الأرانب.

*ايميل الباحث المرسل:m.albasha@zu.edu.ly

ABSTRACT

The current study aimed to identify the physiological and histological changes in the kidneys of male rabbits induced by inhalation of gasoline fumes and/or ingestion of paracetamol. 24 local adult male rabbits were used in this study, which divided into four groups (n = 6); Control group, Gasoline group, Paracetamol group, and Co-administrated paracetamol and gasoline group. At the end of the experiment, and after 24 hours of dosing and exposure, the animals were anaesthetized and blood was drawn from the heart for biochemical analyses. The animals were dissected after that, and the kidney samples were taken for the histological examination. The results showed a significant increase ($P<0.01$) in the serum concentrations of urea, creatinine, uric acid, sodium and potassium ions of male rabbits treated with gasoline and paracetamol and both together compared to the control group, as well as a significant increase in their concentrations in the blood serum of the gasoline group and paracetamol together compared to with gasoline or paracetamol groups, while in the gasoline and/or paracetamol groups, the serum concentration of sodium ions was significantly increased ($P<0.01$) compared with the paracetamol group and the concentration of potassium ions compared to the gasoline and paracetamol groups. Also, the histological examination of the kidney tissues of male rabbits treated with gasoline and/or paracetamol, revealed that changes include dilation in Bowman's capsule and shrinkage in some renal glomeruli, and presence of spaces between the urinary tubules, congested with blood in some areas, and the nearby urinary tubules whose walls became thin and contain protein deposits. And leukocytic infiltration around the glomeruli and between the urinary tubules. The renal histological changes confirmed the results that occurred in the biochemical variables in serum, and these changes were more severe in the gasoline and paracetamol group together.

Keywords: Gasoline, Paracetamol, Kidney function, Histological structure, Male rabbits.

1. المقدمة

الكلى هي العضو الرئيسي الذي يحتاجه جسم الإنسان لتحقيق وأداء العديد من الوظائف المهمة بما في ذلك الحفاظ على التوازن، وتنظيم البيئة خارج الخلية، مثل إزالة السموم، وإفراز المستقلبات والأدوية السامة (Ferguson *et al.,* 2008 ،Stevens *et al.,* 2006)، هناك مركبات مختلفة وبعض الأدوية قد تؤثر على وظائف الكلى بأكثر من طريقة وتسبب السمية الكلوية التي تُعرّف بأنها تدهور سريع في وظائف الكلى بسبب التأثير السام لبعض الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى(Al-Naimi *et al.,* 2019). لذلك، يمكن اعتبار الكلى عضوًا مستهدفًا رئيسيًا للمواد السامة الخارجية (Galley, 2000، Finn & Porter, 2003). تكون الكلى من العديد من أنواع الخلايا المنتظمة في النفرون، وهو الوحدة الوظيفية الأساسية للكلية، وأي محفزات تؤدي إلى فقدان هذه الخلايا يمكن أن تؤدي إلى تلف الكلى والفشل الكلوي (Barnett & Cummings, 2018).

غالبًا ما تسبب الأدوية السامة للكلى التهاباً في الكبيبات والأنابيب القريبة والمنطقة الخلوية المحيطة ثم تقوم بتليف أنسجة الكلى، ونظرًا لأن الأنابيب الكلوية وخاصة خلايا الأنيبيبات الملتفة القريبة تتعرض للأدوية أثناء عملية التركيز وإعادة الامتصاص في الكبيبة فإنها تتأثر بشكل كبير بسمية الأدوية (Perazella, 2005)، تحدث

السمية الخلوية بسبب تلف الميتوكوندريا في الأنيبيبات وزيادة الإجهاد التأكسدي عن طريق توليد الجذور الحرة Free Radicals (ROS) (Zager, 1997، Markowitz & Perazella, 2005).

الكلى تعتبر من الأعضاء الرئيسية التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير حيث أظهرت عدد من الدراسات أن التعرض لأبخرة الجازولين (Ogunneye *et al.,* 2014) وتناول عقاقير الباراسيتامول (Kadhem, 2019) قد تسبب في حدوث الفشل الكلوي.

الجازولين هو أحد المنتجات المقطرة من البترول الخام، يحتوي جزء الجازولين من البترول الخام على أكثر من 500 مركباً أليفاتياً وعطرياً ومجموعة متنوعة من الهيدروكربونات المتفرعة الأخرى المشبعة وغير المشبعة التي تحتوي على 3-12 ذرة كربون مثل (n-pentane وn-hexane) (Anderson *et al.,* 1995، Momoh & Oshin, 2015) من المعروف أيضاً أن هذه المكونات الهيدروكربونية للجازولين تكون شديدة التطاير إذا تركت مكشوفة وقد تشكل أبخرتها ملوثات كيميائية في البيئة (Zahlsen & Tri-Tugaswati, 1993). لقد زاد استخدام الجازولين في الصناعات والمنازل بشكل سريع في الآونة الأخيرة، وهو سائل متطاير يحتوي على العديد من المكونات العضوية وغير العضوية (Abubakar *et al.*, 2015، Uboh *et al.*, 2009)، قد يتعرض العاملون في شركات الجازولين إلى الجازولين أثناء عملية الإنتاج والنقل، وقد يحدث التعرض لميكانيكي المحركات في ورش العمل ولعاملي الجازولين وعامة السكان أثناء التزود بالوقود في محطات الوقود، يمكن أن يتسبب انسكاب الجازولين أو تسربه أو التخلص منه بشكل غير صحيح في تلوث التربة والمياه الجوفية والمياه السطحية والهواء، يدخل الجازوليـن إلـى الجسم عن طريق الفم (عرضيًا) وعن طريق الجلد والاستنشاق (Guo *et al.,* 2003). وإن العمال المهنيين الذين يتعرضون لهذه المكونات بصورة متكررة يكونوا عرضة لخطر كبير من جراء هذا التعرض (Carballo *et al.*, 1994، Rabble & Wong, 1996) حيث أن التعرض له يكون مصحوباً ببعض المخاطر الصحية على وظائف وأنسجة الجسم (Bonsome & Ligha, 2012)، ولقد أدى تعرض الحيوانات لبخار الجازولين إلى ظهور أعراض للتسمم في العديد من الأنسجة، وخصوصاً العظام والمخ والقلب والكليتين والكبد والبنكرياس (Pouls, 2000).

هناك زيادة عالمية في استعمال عقار الباراسيتامول كدواء مسكن للآلام وخافض للحرارة وكذلك زيادة في استخدام الجازولين في السنوات الأخيرة لتلبية الاحتياجات المتزايدة للنمو السكاني السريع والتنمية الإقتصادية. وعلى الرغم من وجود بعض البحوث العلمية التي تطرقت لدراسة تأثير كل منهما على حده إلا أن المتوفر منها حول تأثير عقار الباراسيتامول والجازولين معاً على الكبد والكلى قليل جدًا ولم تتوفر دراسات مشابهه في بلدنا، ولذلك أجريت هذه الدراسة التي تهدف إلى التعرف على التأثيرات الضارة الناتجة عن تعاطي الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً على وظائف الكلى وتركيبها النسيجي في ذكور الأرانب.

2. المواد وطرق العمل

1.2 الكيماويات Chemicals:

تم استخدام أقراص الباراسيتامول (500 ملجم) من شركة Bristol laboratories ltd التي تم شراءها من الصيدليات المحلية، حيث تم إذابة القرص في 5 مل من الماء المقطر، وإعطاء الأرانب 4 مل من المحلول الذي تم تجهيزه (400 ملجم من البراسيتامول) لكل كجم من وزن الجسم عن طريق الفم بواسط أنبوب التجريع (Ravindran *et al.,* 2013، شبش وآخرون، 2019). تم الحصول على الجازولين الخالي من الرصاص من محطات بيع الوقود المحلية، تم تعريض حيوانات التجارب لأبخرة الجازولين من خلال وضعهم في غرف التعرض، وهي عبارة عن صناديق مصنوعة من الزجاج بأبعاد (70*70*70 سم)، يوجد بها في الجزء العلوي فتحتان في كلا الجانبين الأيمن والأيسر من أجل التهوية، كل فتحة بقطر 5 سم مغطاة بشبكة سلكية، على مسافة 10 سم من أسفل الصندوق تم تثبيت رف شبكي 70* 70 سم لوضع الأرانب عليه، تحت هذا الرف تم وضع عبوات سعة 250 مل تحتوي على 200 مل من الجازولين، وتم السماح للحيوانات باستنشاق الأبخرة التي تتبخر من العلب، كان الجازولين الذي تبخر أثناء الاستنشاق حوالي 120 مل/ساعتين، وكان وقت التعرض من الساعة 10.00 إلى 12.00 صباحًا لمدة أربعة أسابيع متتالية (Elsayed, 2015).

2.2 حيوانات التجارب Experimental Animals:

الحيوانات التي تم استخدامها في هذه الدراسة عبارة عن عدد 24 من ذكور الأرانب البالغة المحلية، تتراوح أوزانهم بين 1700- 2000 جم، وتم الحصول عليها من الأسواق الليبية، وتم إيواء الحيوانات في أقفاص معدنية مخصصة لتربية الأرانب في غرفة تحت ظروف قياسية من حيث التهوية المناسبة ودرجة الحرارة (25 درجة مئوية ±2) ودرجة رطوبة وظروف إنارة/ ظلام وتم فصل الأرانب عن بعضها وزودت بالماء والغذاء (علف وبرسيم) المناسبين مع مراعاة الظروف القياسية المعمول بها.

3.2 تصميم التجربة Experimental Design:

بعد أسبوع من التأقلم قسمت الحيوانات إلى أربع مجموعات (6 أرانب في كل مجموعة) كالتالي:

أ- **المجموعة الأولى** (المجموعة الضابطة): الأرانب في هذه المجموعة زودت بماء الشرب والطعام لمدة 4 أسابيع.

ب- **المجموعة الثانية** (مجموعة الجازولين): تم فيها تعريض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين عن طريق الاستنشاق في غرف التعرض 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.

ج- **المجموعة الثالثة** (مجموعة الباراسيتامول): تلقت فيها ذكور الأرانب الباراسيتامول بالتجريع عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع.

د- **المجموعة الرابعة** (مجموعة الباراسيتامول والجازولين): أعطيت ذكور الأرانب في هذه المجموعة الباراسيتامول بالتجريع عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً وتم تعريضها بعد ذلك مباشرة لأبخرة الجازولين 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.

4.2 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples:

عند نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من الجرعة الأخيرة، تم تخدير الحيوانات وذلك باستعمال مادة الكلوروفورم، بعدها تم تثبيت الأرنب على الجهة الظهرية ومسح الجهة البطنية للحيوان بالكحول الإيثيلي (70%)، ثم فتح الجلد بمقص التشريح وسحب 5 مل دم من القلب مباشرة، وجمعت في أنابيب نظيفة وجافة، وتم إجراء عملية الطرد المركزي بمعدل 3000 لفة بالدقيقة لمدة 15 دقيقة، ومن ثم تم فصل مصل الدم وحفظه بالثلاجة عند درجة حرارة (-20) مْ إلى أن تم إجراء القياسات الكيموحيوية عليه.

5.2 التحاليل الكيموحيوية Biochemical Analysis:

تم تحديد تركيز اليوريا بواسطة إنزيم Urease (Fawcett & Scott, 1960)، وتركيز حمض البوليك حسب طريقة (Fossatti *et al.*, 1980)، وتم قياس الكرياتينين بدون ترسيب البروتين (Bartels, 1972)، وتم قياس تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم باستخدام جهاز Easylyte Na^+ K^+.

6.2 التحضيرات النسيجية Histological Preparations:

تم تشريح الحيوانات في الحال بعد تخديرها في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من أخر جرعة وتم أخذ عينات صغيرة من الكلى ووضعها في محلول الفورمالين 10% للتثبيت، وبعد ذلك تم انتزاع الماء من العينات بتمريرها في سلسلة تصاعدية من الكحول الإيثيلي وحفظها بعد ذلك في التريبنول لمدة ثلاثة أيام للتأكد من إزالة الماء من العينات، ثم إجراء عملية الترويق بتمرير العينات في الزيلول الذي تم تغييره ثلاثة مرات قبل إجراء عملية الطمر في شمع البرافين التي تمت عند درجة حرارة تتراوح بين 56-58°م (درجة انصهار الشمع)، وتم أخذ ثلاثة قطاعات، سمك القطاع 5 ميكرون من كل عينة من عينات الكبد بحيث يكون بين كل قطاع وأخر على الأقل 500 ميكرون من نفس العينة، وضعت القطاعات على شرائح نظيفة للفحص النسيجي وتم صبغ القطاعات بصبغتي الهيماتوكسيلين (Hematoxylin) والأيوسين (Eosin)، وتم فحصها باستخدام المجهر الضوئي ثنائي العدسات (Ross *et al.*,1989) .

7.2 التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

النتائج تم التعبير عنها بالمتوسط ± الانحراف المعياري، وتم تحليل النتائج إحصائيا باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية (SPSS) وتم مقارنة الفروقات بين متوسطات القيم والانحراف المعياري باختبار الـANOVA بطريقة الاتجاه الواحد عند احتمالية أقل من 0.05 باستخدام اختبار دانكان، ويعتبر مستوى الاحتمالية ($P< 0.05$، $P< 0.01$) في كل الاختبارات الإحصائية معنوياً.

3. النتائج

التغيرات الكيموحيوية Biochemical changes:

تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ($P<0.01$) في تركيز اليوريا في مصل الدم (U/L) في الأرانب التي تم معاملتها بالجازولين (54.67±3.08)، الباراسيتامول (43.33±2.16) وكليهما معاً (73.50±5.01) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (29.33±1.63)، ولوحظ أيضاً حدوث زيادة معنوية ($P<0.01$) في تركيز اليوريا في مصل

دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجـازولين والباراسيتامـول معاً (5.01±73.50)، بالمقارنة مع مجموعتي الجـازولين (3.08±54.67)، والباراسيتامول (2.16±43.33) (جدول.1، شكل1.).

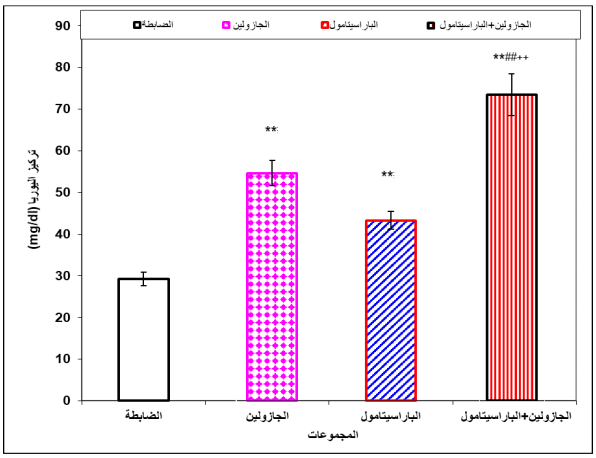
كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن عند معاملة الأرانب بالجازولين (0.07±1.29)، الباراسيتامول (0.15±1.22)وكليهـما معـاً(0.12±1.42) أدى إلى حـدوث زيـادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز الكرياتنين في مصـل الـدم (mg/dl)، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.15±0.83)، و حدوث ارتفاع معنوي (*P<0.05*) في تركيز الكرياتنين فـي مصـل دم الأرانـب التي تمـت معاملتـها بالجازولين والبـاراسيتامـول معـاً (0.12±1.42) بالمقارنة مع مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول فقط (0.15±1.22) (جدول.1، شكل2.).

أما نتائج دراسة تركيز حمض البوليك بينت أن معاملة الأرانب بالجازولين، والباراسيتامـول، وكليهـما معاً، أدى إلى حـدوث زيـادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز حمض البوليك في مصـل الـدم (mg/dl) (0.39±6.17)، (0.35±4.33)، (0.33±8.32) بالترتيب على التوالي، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.23±2.88). كما لوحظ حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيزه فـي مصـل دم الأرانـب التي تمـت معاملتـها بالجـازولين والباراسيتامـول معـاً (0.33±8.32) مقارنة مع مجموعتي الجازولين (0.39±6.17)، والباراسيتامول (0.35±4.33) (جدول.1، شكل.3).

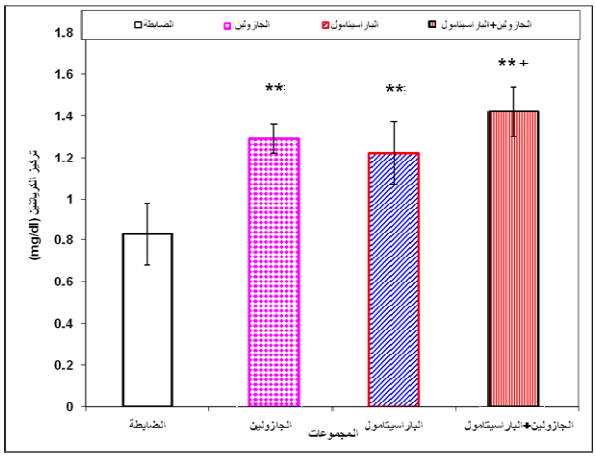
الجدول 1: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على تركيز اليوريا، الكرياتنين، حمض البوليك، أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

المجموعات / المتغيرات	الضابطة	الجازولين	الباراسيتامول	الجازولين+الباراسيتامول
	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
تركيز اليوريا (mg/dl)	1.63±29.33	3.08±54.67 **	2.16±43.33 **	5.01±73.50 **##++
تركيز الكرياتنين (mg/dl)	0.15±0.83	0.07±1.29 **	0.15±1.22 **	0.12±1.42 **+
تركيز حمض البوليك (mg/dl)	0.23±2.88	0.39±6.17 **	0.35±4.33 **	0.33±8.32 **##++
تركيز الصوديوم (mmol/l)	1.47±138.17	0.85±145.17 **	1.79±143.38 **	2.90±147.32 **++
تركيز البوتاسيوم (mmol/l)	0.15±3.48	0.18±6.62 **	0.35±5.83 **	0.41±7.38 **##++

**: تغير معنوي (*P<0.01*) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، #: تغير معنوي (*P<0.05*) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين، ##: تغير معنوي (*P<0.01*) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين، +: تغير معنوي (*P<0.05*) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول، ++: تغير معنوي (*P<0.01*) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول



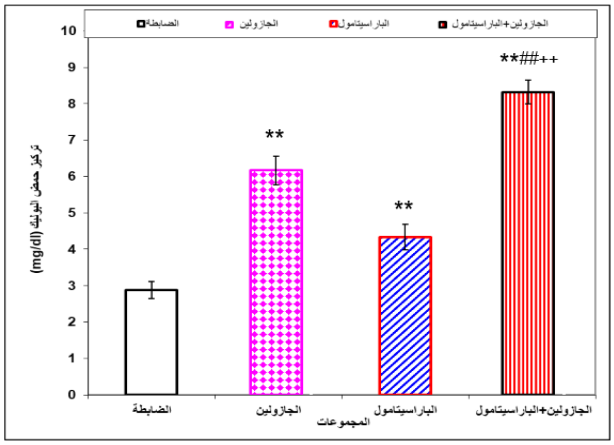
الشكل 1: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز اليوريا في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة



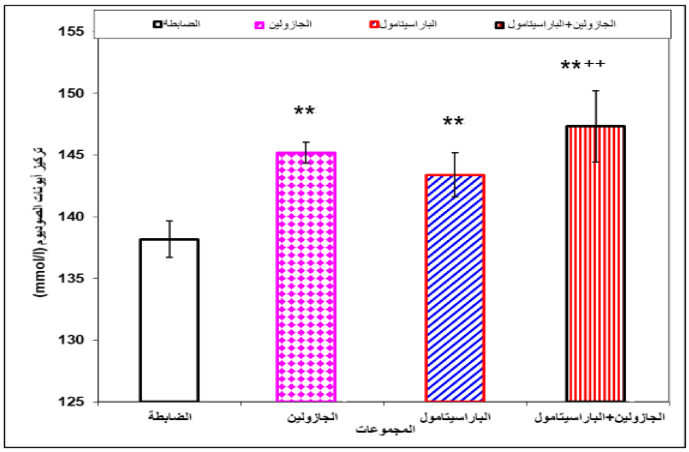
الشكل 2: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز الكرياتينين في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة

كما تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز أيونات الصوديوم في مصل الدم (mmol/l) عند معاملة ذكور الأرانب بالجازولين، الباراسيتامول وكليهما معاً (145.17±0.85)، (143.38±1.79)، (147.32±2.90) بالترتيب على التوالي، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (138.17±1.47). ولوحظ حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز أيونات الصوديوم في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (147.32±2.90)، مقارنة بالمجموعة التي تمت معاملتها بالباراسيتامول فقط (143.38±1.79) (جدول.1، شكل.4).

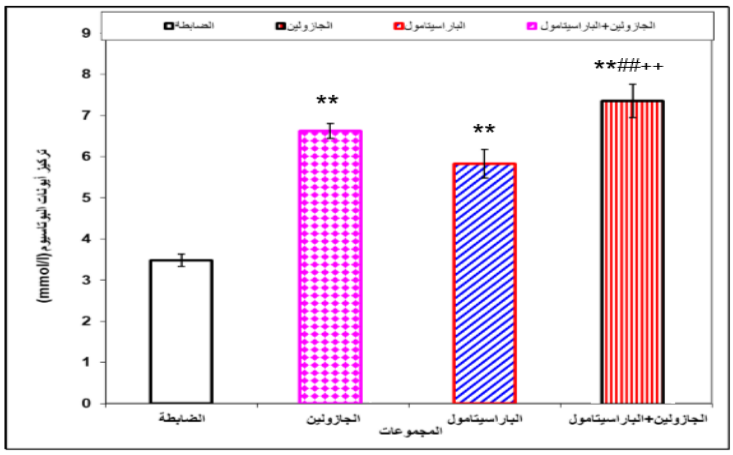
وأخيراً فإننا نلاحظ من النتائج أن معاملة ذكور الأرانب بالجازولين (6.62±0.18)، والباراسيتامول (5.83±0.35) وكليهما معاً (7.38±0.41) أدى إلى حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز أيونات البوتاسيوم في مصل الدم (mmol/l)، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (3.48±0.15). ولوحظ حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز البوتاسيوم في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (7.38±0.41) مقارنة بمجموعتي الجازولين (6.62±0.18)، والباراسيتامول فقط (5.83±0.35) (جدول.1، شكل.5).



الشكل 3 : تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز حمض البوليك في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة



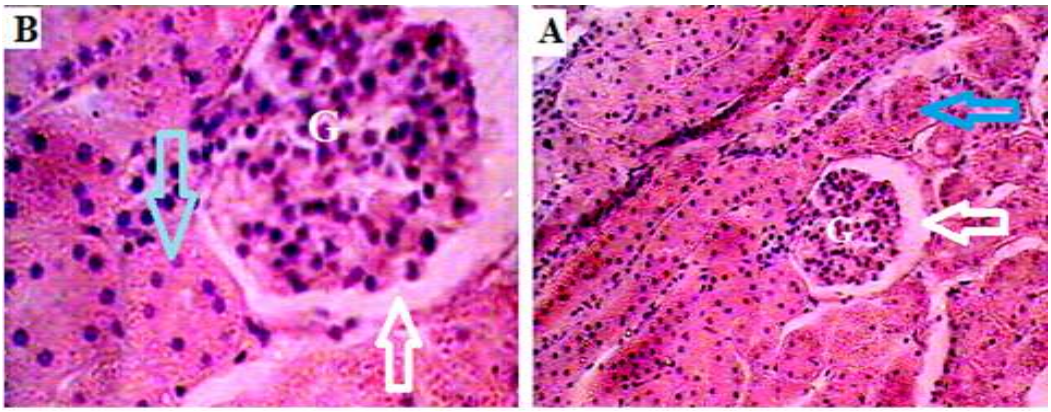
الشكل 4: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز ايونات الصوديوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.



الشكل 5: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز ايونات البوتاسيوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

التغيرات النسيجية Histological Changes:

يظهر لنا الشكل (6) صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى المجموعة الضابطة تبن أن التركيب النسيجي لطبقة القشرة بالكلية طبيعي، حيث نلاحظ أن كريات ملبيجي منتظمة وتتكون من كبيبات محاطة بمحافظ بومان، ووجود انيبيات ملتفة قريبة جدورها سميكة.

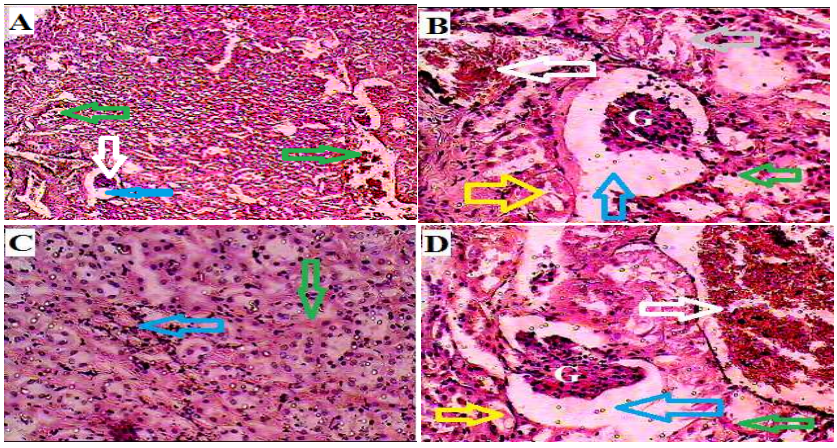


شكل .6: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب الضابطة: A:

تظهر هذه الصور: محافظ بومان (الأسهم البيضاء)، انيبيبات ملتفة قريبة جدرها سميكة (الأسهم الزرقاء)، كبيبة كلوية (G)؛ B: تظهر محافظ بومان (الأسهم البيضاء)، انيبيبات ملتفة قريبة جدرها سميكة (الأسهم الزرقاء)، كبيبة كلوية (G) (H&E, A×400 & B×1000).

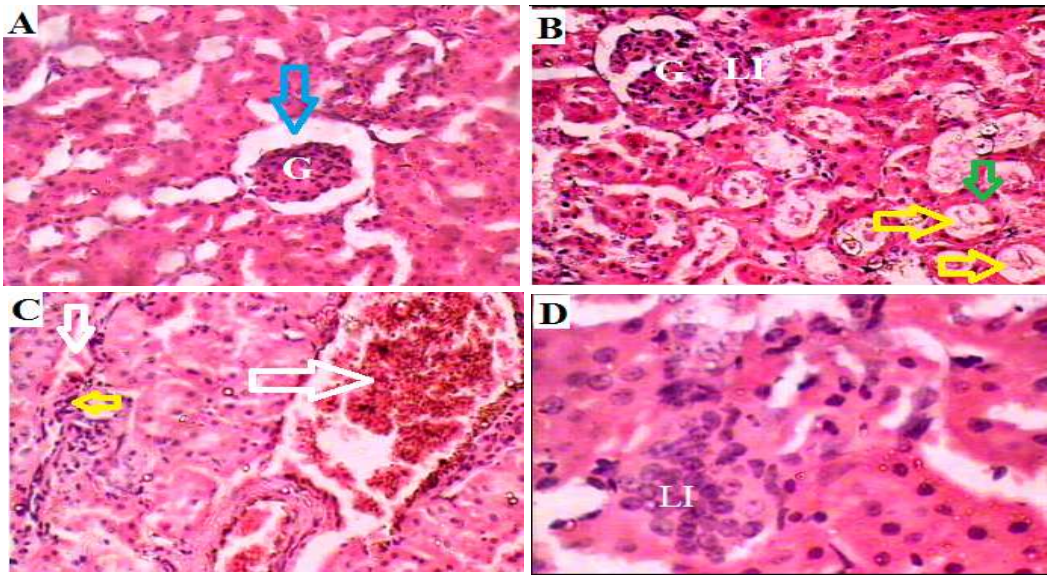
توضح الصور الضوئية للقطاعات النسيجية في كلى مجموعة الأرانب التي استنشقت الجازولين وجود مناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بالنبيبات البولية، كبيبات منكمشة، محافظ بومان متسعة، انبيبات بولية ملتفة قريبة جدرها رقيق فقد سطح خلاياها الزغيبات وظهور رواسب بروتينية في تجويفها، ووجود نبيبات بولية متحللة، ووجود نزيف وارتشاح بخلايا دم بيضاء بين النبيبات البولية (الشكل.7).

تظهر الصور الضوئية للقطاعات النسيجية في كلى الأرانب التي تم معاملتها بالباراسيتامول وجود اتساع في محفاظ بومان وإنكماش في بعض الكبيبات الكلوية، ووجود فراغات بين النبيبات البولية محتقنة بالدم في بعض المناطق، وأصبحت النبيبات البولية الملتفة القريبة جدرها رقيقة وتحتوي على رواسب بروتنية وحدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبات وبين النبيبات البولية (الشكل.8).



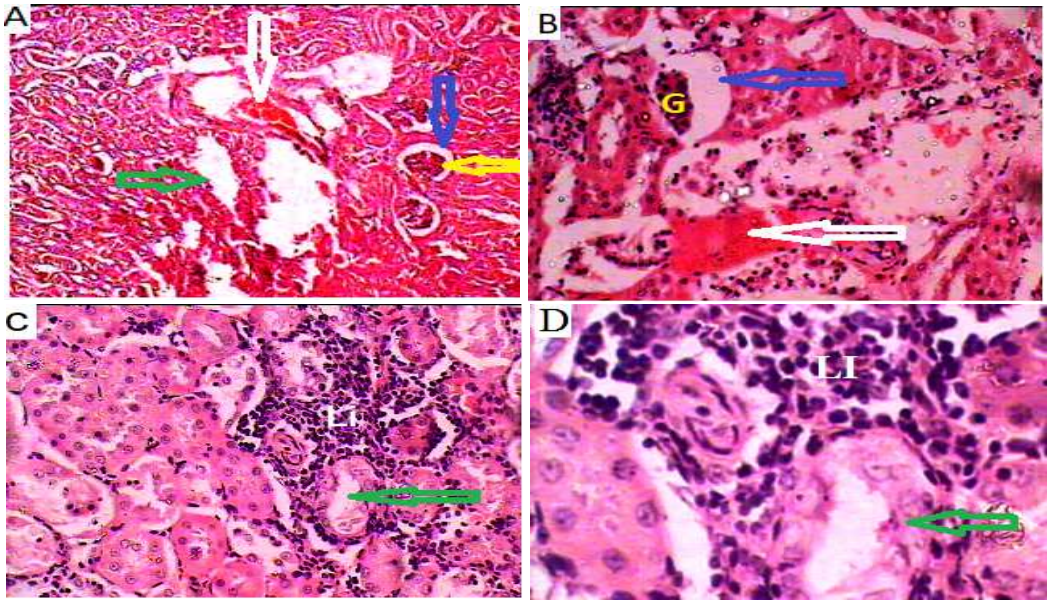
شكل .7: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالجازولين: تظهر الصور:A: السهم الأخضر يشير الى وجود مناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، السهم الأبيض يشير الى كبيبة منكمشة والسهم

الأزرق يشير الى اتساع حيز محفظة بومان (H&E,A×100) ؛ B: كبيبة منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأبيض يشير الى وعاء دموي متسع محتقن بالدم، السهم الأخضر يشير الى انيبة بولية ملتفة قريبة جدارها رقيق، السهم الأصفر يشير الى وجود رواسب بروتينية في تجويف انيبة ملتفة قريبة والسهم الرمادي يشير الى انيبات بولية متحللة ؛ C: الصورة توضح قطاع في منطقة النخاع يشير فيه السهم الأزرق الى ارتشاح بخلايا دم بيضاء بين الأنيبيبات البولية والسهم الأخضر الى وجود نزيف بين النبيبات البولية ؛ D: كبيبة كلوية منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأصفر يشير الى وجود رواسب بروتينية داخل انيبة بولية ملتفة قريبة، السهم الأخضر يشير الى انيبة بولية ملتفة قريبة جدارها رقيق فقدت خلاياها الزغيبات والسهم الأبيض يشير الى وعاء دموي متسع محتقن بالدم (H&E,B×400).



شكل .8: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالباراسيتامول: تظهر الصور:A: كبيبة منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى اتساع في محفظة بومان ووجود فراغات بين الأنيبيبات البولية؛ B: كبيبة كلوية (G)، السهم الأخضر يشير الى انيبة ملتفة قريبة رقيقة الجدار ذات تجويف واسع، الاسهم الصفراء تشير الى ترسبات بروتينية في تجويف النبيبات الكلوية وارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبة الكلوية (LI) ؛ C : الاسهم البيضاء تشير الى وجود فراغات وأوعية دموية محتقنة بالدم، السهم الأصفر يشير الى ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية (H&E,A;B;C×400)؛ D: ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية (LI) ووجود انيبات ملتفة قريبة طبيعية (H&E,D×1000).

أخيراً نلاحظ في الشكل (9) صور ضوئية للقطاعات النسيجية بمنطقة القشرة في كلى الأرانب التي تم معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً ظهور كبيبات كلوية منكمشة، محفاظ بومان متسعة، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء وفراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية التي جدرها رقيقة وتجويفها متسعة.



شكل.9: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً: تظهر الصور: A : السهم الأصفر يشير الى كبيبة كلوية منكمشة، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأبيض يشير الى فراغات محتقنة بالدم و أخرى متسعة بين النبيبات البولية (السهم الأخضر) (H&E,A×100)؛ B: السهم الأبيض يشير الى فراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، كبيبة منكمشة (G) والسهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة؛ C: انيبة بولية ملتفة قريبة ذات تجويف متسع (السهم الأخضر) وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية (LI) (H&E,B;C×400)؛ D: ارتشاح بخلايا الدم البيضاء(LI)، السهم الأخضر يشير الى انيبة بولية ملتفة قريبة ذات تجويف متسع خلاياها فاقدة للزغيبات (H&E,D×1000)

5. المناقشة

أجريت هذه الدراسة لمعرفة التغيرات الوظيفية والنسيجية الناتجة عن التعرض لأبخرة الجازولين وتناول جرعات من عقار الباراسيتامول على وظائف وانسجة الكلى في ذكور الأرانب البالغة.

تحافظ الكلى على المحيط الخارجي للخلايا عبر مشاركتها في طرح النواتج الأيضية مثل البولينا والكرياتينين وحمض البوليك وتنظيم توازن الماء والأيونات، ويعتبر التركيز غير الطبيعي لهذه النواتج الأيضية في مصل الدم دليلاً واضحاً عن وجود خلل في وظائف الكلى (Uboh *et al.*, 2009)، الكلى من الأعضاء التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن تناول عقار الباراسيتامول والتعرض لأبخرة الجازولين يسبب الفشل الكلوي (Hafez *et al.*, 2015 ،Ogunneye *et al.*, 2014). اليوريا هي المنتج النهائي الرئيسي لتكسير البروتين، وحمض البوليك هو المنتج الرئيسي نيوكليتيدات البيورينات (Purine nucleotides)، يتم إنتاج الكرياتينين داخلياً وإطلاقه في سوائل الجسم حيث يتم قياس تركيزه كمؤشر على الترشيح الكبيبي (Ravindran *et al.*, 2013).

بينت هذه الدراسة إن تعرض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين لمدة ساعتين يومياً ولمدة 4 أسابيع، أدى إلى حدوث تغيرات في وظائف كلى الارانب، حيث أظهرت زيادة معنوية (*P<0.01*) في مستويات اليوريا، الكرياتينين وحمض البوليك في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وهذه النتائج تتفق مع نتائج دراسات سابقة (Uboh *et al.*, 2008، Momoh & Oshin, 2015، Asefaw *et al.*, 2020) ومع دراسة أجريت سنة (2009) أظهرت نتائجها أن التعرض جرذان الويستار لأبخرة الجازولين أدى إلى زيادة معنوية (*P<0.05*) في كرياتينين واليوريا وحمض البوليك في مصل دم مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2009). كما أجريت دراسة لتقييم تأثير السمية الكلوية لأبخرة الجازولين على العاملين في محطات تزويد السيارات بالجازولين، وقد أظهرت نتائجها حدوث زيادة معنوية (*P<0.05*) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ogunneye *et al.*, 2014). وفي دراسة بحثت في التأثيرات الكيميائية والتحسينية للعسل الطبيعي على السمية الكلوية للجازولين في جرذان الويستار البيضاء، أظهرت حدوث زيادة معنوية (*P<0.05*) في مستويات المصل من اليوريا والكرياتينين بالمقارنة مع الفئران المجموعة الضابطة (Achuba & Nwokogba, 2015). وفي دراسة أجريت لفحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الجازولين على وظائف الكلى، بينت نتائجها حدوث زيادة معنوية (*P<0.05*) في مستويات الكرياتينين واليوريا مصل الدم في المجموعة المعاملة بالجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uhegbu *et al.*, 2015)، كذلك دراسة (Tochukwu *et al.*, 2020) عن تأثير الجازولين على المؤشرات الحيوية للكلى في ذكور جرذان الويستار ، أظهرت نتائجها حدوث زيادة معنوية (*P<0.05*) في مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم هذه الجرذان بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أشارت إلى أن التعرض المتكرر للجازولين قد يؤدي إلى تسمم كبدي وكلوي، حيث يشير الارتفاع في مستوى هذه المستقلبات في المصل إلى عدم قدرة الكلى على إفراز هذه المنتجات، نتيجة الانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي (GFR)، حيث أن الهيدروكربونات المهلجنة تأذي الطبقة المبطنة للأنبيبات الملتفة القريبة، مما يؤدي إلى وجود فجوات في البطانة الظهارية، بالتالي حدوث تسرب خلفي للفلترة وتناقص الترشيح الكبيبي (Counts *et al.*, 1995، Momoh & Oshin 2015).

كما أظهرت الدراسة الحالية زيادة معنوية (*P <0.01*) في تركيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الارانب المعاملة بالجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وهذه النتائج تتفق مع نتائج سابقة منها: دراسة أجريت لتقييم التأثيرات السمية للأبخرة الجازولين على كلية العاملين بمحطات تعبئة الجازولين كشفت حدوث زيادة معنوية (*P<0.05*) في تراكيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم مقارنة مع مجموعة التحكم (Ogunneye *et al.*, 2014)، وفي دراسة تم فيها فحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الجازولين على وظائف الكلى، لوحظ زيادة في تركيزات أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في الفئران المعرضة للجازولين مقارنة مع السيطرة (Uhegbu *et al.*, 2015)، وفي دراسة أخرى تهدف إلى تقييم تأثير تعرض للجازولين على تركيز بعض إلكتروليتات في مصل دم 29 من العاملين في محطات الجازولين، أظهرت نتائجها أن مستويات أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلور في مصل الدم أعلى بشكل ملحوظ في العاملين بالمقارنة مع الضابطة (Ahmad, 2019)، ولا تتفق الدراسة الحالية مع دراسات أجريت سنة (2009، 2010) أظهرت نتائجها أن التعرض لأبخرة الجازولين أدى

إلى زيادة معنوية (*P<0.05*) في تركيز البوتاسيوم وانخفاض معنوي (*P<0.05*) في مستويات الصوديوم في مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2009، Uboh *et al.*, 2010). يعتبر توازن أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد في الدم مؤشرًا على مدى جودة عمل القلب والكلى، التركيز غير الطبيعي لبعض الإلكتروليتات في البلازما أو المصل هو مؤشر على ضعف وظائف الكلى، يمكن أن تكون المكونات الممتصة لهذه الأبخرة و/ أو مستقلباتها ربما تفاعلت مع أنسجة الكلى وأدت إلى إضعاف وظائف الكلى، قد تكون التركيزات العالية جدًا من البوتاسيوم نتيجة لأمراض الكلى أو المواد التي يمكن أن تقلل من إفراز البوتاسيوم من الجسم. عادة ما يرتبط فرط بوتاسيوم الدم بالفشل الكلوي أو قصور الغدة الكظرية أو صدمة الجفاف، وتعد الزيادة في تركيزات البوتاسيوم في المصل في الحيوانات المعرضة للمنتجات البترولية عند مقارنتها مع مجموعة التحكم مؤشرًا على احتمال تأثر أغشية الخلايا المبطنة للنبيبات البولية بالتعرض للمواد الكيميائية (Uhegbu *et al.*, 2015).

كما بينت الدراسة الحالية وجود تغيرات مرضية في نسيج كلى ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين مقارنة مع المجموعة الضابطة، حيث أظهرت وجود أوعية دموية ومناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، كبيبات منكمشة، اتساع في حيز محفظة بومان، وجود رواسب بروتنية، النيبيبات بولية بعضها متحلل وبعضها ذات جدر رقيقة وارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وهذه التغيرات تتماشى مع نتائج دراسات أجريت في السابق منها: دراسة تم فيها تعريض 10 ذكور جرذان الويستار للجازولين لمدة سبعة أيام لمعرفة تأثير ذلك على الكلى، لوحظ حدوث احتقان في الأوعية الدموية، والتنكس الشديد ونخر في الخلايا الطلائية المبطنة للنبيبات البولية (Obidoa *et al.*, 2003). كما بينت دراسة تم من خلالها فحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الكيروسين والديزل والجازولين على وظائف الكلى، أظهر التحليل النسيجي لكلى الفئران في مجموعة الجازولين حدوث تغيرات في معايير وظائف الكلى وتشويه في البنية الطبيعية لأنسجة الكلى، شملت نخرًا وتشوه في الكبيبات ومحافظ بومان عند مقارنتها مع السيطرة، هذا يعني أن التعرض لاستنشاق الجازولين يمكن أن يسبب تلف الكلى (Uhegbu *et al.*, 2015)، كما أجريت دراسة لتقييم الضرر المحتمل على الفئران البيضاء بسبب تعرضها لأبخرة عادم مولدات الجازولين لمدة 30 يومًا، أشارت نتائج الفحص النسيجي لقطاعات الكلى حدوث تحلل في النبيبات البولية ونخرً حاد في القشرة الكلوية (Obanya *et al.*, 2018). تحدث التغييرات على المستوى الجزيئي لنسيج الكلى حتى قبل أن تبدأ المواد النيتروجينية مثل الكرياتينين واليوريا في التراكم في الدم، حيث تحتوي النبيبات القريبة على عدد كبير من الميتوكوندريا وهي ضرورية لعملية إعادة امتصاص الماء والمواد المذابة التي تتطلب الطاقة، الميتوكوندريا هي أكبر منتجي الجذور الحرة والتي بدورها تزيد من قابلية الكلى للتلف الناتج عن الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة والمواد المؤكسدة التي يتم إنتاجها أثناء إصابة الكلى الحادة أو المزمنة تلعب دورًا في التسبب في حدوث المضاعفات اللاحقة (Gyurászová *et al.*, 2020) حيث قد تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية إلى تدهور الغشاء القاعدي وتغيير وظائف الخلايا الكبيبية والأنبوبية (Baud & Ardaillou, 1986).

كما بينت هذه الدراسة إن تجريع ذكور الارانب الباراسيتامول بجرعة (400 ملجم/ كجم من وزن الجسم) ولمدة 4 أسابيع، أدت إلى حدوث تغيرات في وظائف و انسجة كلية ذكور الارانب، حيث أظهرت زيادة معنوية

(*P<0.01*) في تراكيز اليوريا، الكرياتينين وحمض البوليك في مصل الدم مقارنة بالضابطة، وهذا يتفق مع عدد من الدراسات (Canayakin *et al.*, 2016، Karthivashan *et al.*, 2016 ، Iqbal *et al.*, 2018) أجريت في السابق منها: دراسة أجريت تم فيها إعطاء الباراسيتامول عن طريق الفم بجرعة 750 ملجم/ كجم من وزن الجسم لمرة واحدة، وقد تسبب في زيادة كبيرة في مستويات اليوريا والكرياتينين في بلازما الدم (Palani *et al.*, 2010)، كما بينت دراسة أجريت على ذكور جرذان الويستار، التي جرعت بالباراسيتامول (400 ملجم/ كجم من وزن الجسم) لمدة سبعة أيام، أظهرت نتائجها زيادة كبيرة في مستويات اليوريا وحمض البوليك والكرياتينين في مصل الدم (Ravindran *et al.*, 2013)، في دراسة أجريت على جرذان بيضاء تم إعطائهم الباراسيتامول بجرعات 175 مجم و550 ملجم/ كجم/ من وزن الجسم داخل الصفاق لمدة 14 يومًا على التوالي، أظهرت حدوث ارتفاع في مستويات اليوريا والكرياتينين بشكل ملحوظ (*P<0.05*) في المجموعة الثالثة مقارنة بالمجموعتين الأولى والثانية (Roy *et al.*, 2015). وفي دراسة أخرى تم فيها إعطاء الأرانب الباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/ كجم من وزن الجسم لمدة 14 يومًا، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة معنوية (*P ≤0.05*) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Kadhem, 2019)، وكذلك قد أدى إعطاء الجرذان البيضاء الباراسيتامول بجرعة (750 ملجم/ كجم) لمدة 10 أيام إلى ارتفاع في مستويات اليوريا والكرياتينين معنويا (*P< 0.001*) في مصل الدم بالمقارنة مع الضابطة (Quyamuddin *et al.*, 2020). حيث أن المؤشرات الوظيفية للكلى مثل اليوريا وحمض البوليك والكرياتينين تعتبر المؤشرات الرئيسية للضعف الكلوي (Ravindran *et al.*, 2013) ويعتبر الارتفاع في تركيز هذه المتغيرات في البلازما موثوقًا للتحقيق في السمية الكلوية التي يسببها الدواء في الحيوانات (Adelman *et al.* 1981، Mandal *et al.*, 2015)، حيث أن هذا الارتفاع يكون ناتج بشكل رئيسي عن زيادة إنتاج الجذور الحرة والأسيتالديهيد اللذين يعملان على تلف الأنسجة (Freund & Ballinger, 1988)، والتسبب في تغييرات في مستويات فوق أكسيد الهيدروجين وأنواع الأكسجين التفاعلية (H_2O_2 و O_2^-) والتي قد تؤثر على كل من مساحة السطح ومعامل الترشيح في الكبيبات مما يؤدي إلى احتباس اليوريا والكرياتينين في الجسم (Kadhem, 2019).

كما أظهرت الدراسة الحالية زيادة معنوية (*P<0.01*) في تركيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الارانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وهذا يتماشى مع عدد من الدراسات منها على سبيل المثال: الدراسة التي أجريت على ذكور فئران تلقت جرعة 400 ملجم من الباراسيتامول/ كجم من وزن الجسم، أظهرت نتائجها ارتفاعًا كبيرًا في مستويات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم الفئران المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Karthivashan *et al.*, 2016)، كما بينت دراسة أجريت على جرذان التي تم إعطائها (2 جم من الباراسيتامول/ كجم من وزن الجسم/ يوم) لمدة أسبوعين حدوث ارتفاع معنوي (*P<0.05*) في تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم في المجموعة المعالجة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Iqbal *et al.*, 2018). وفي دراسة أخرى أجريت على أرانب أعطيت 2 جم من الباراسيتامول/ كجم/ من وزن الجسم أظهرت زيادة ملحوظة (*P<0.05*) في تركيز أيونات البوتاسيوم والصوديوم

في مصل الدم الأرانب بالمقارنة مع التحكم (Aziz *et al.*, 2019). وتعود الزيادة في تركيز الإلكتروليتات وخاصةً أيونات الصوديوم نتيجة لسلسلة من التغييرات التفاعلية التي تحفز إنتاج الألدوستيرون الذي يؤدي إلى زيادة امتصاص الصوديوم من الأنابيب، ويقلل من إنتاج الهرمون المضاد لإدرار البول Antidiuretic Hormone (ADH)، كما يحدث تغييراً في حساسية الأنابيب للـ ADH (Anyasor *et al.*, 2011، Nwaehujor *et al.*, 2017). يلعب البوتاسيوم على وجه الخصوص دورًا مهمًا للغاية في نقل النبضات العصبية على الخلايا العصبية إلى الخلايا المستقبلة، حيث تعتبر الزيادة في مستويات البوتاسيوم في الدم ناتجة عن التأثير الضار على المضخة التي تحافظ على المستويات الفسيولوجية للبوتاسيوم في الكائنات الحية (Iqbal *et al.*, 2018، Aziz *et al.*, 2019).

كما بينت الدراسة الحالية ظهور تغيرات في نسيج كلى ذكور الأرانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، شملت حدوث انكماش في الكبيبات، واتساع في تجاويف محافظ بومان، وظهور فراغات بين النبيبات البولية التي بعضها ذات جدر رقيقة مع وجود ترسبات بروتينية في تجويفها، وحدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبة البولية ووجود أوعية دموية محتقنة بالدم، وتتماشى هذه النتائج مع نتائج دراسات أجريت في السابق منها: دراسة أجريت على ذكورا الجرذان البيضاء حيث تم حقنهم بالباراسيتامول داخل الصفاق بجرعات 175 ملجم و 550 مجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً، وقد أظهرت النتائج حدوث خللًا شديدًا في الكبيبات والأنيبيبات الكلوية والذي كان أكثر وضوحاً في الجرعة العالية (Roy *et al.*, 2015)، بالإضافة إلى دراسة أخرى أجريت على جرذان الألبينو تم إعطائها جرعة من الباراسيتامول (2جم/ كجم من وزن الجسم)، أظهرت نتائجها تشوه شديد في الأنيبيبات الملتفة القريبة، ظهور علامات نخر، وتنكس في الخلايا المبطنة للنبيبات البولية، بالإضافة إلى تسرب كريات الدم الحمراء بين النبيبات البولية واحتقان الأوعية الدموية في منطقة القشرة (Canayakin *et al.*, 2016)، كما في دراسة أخرى سنة (2016) أظهرت إن إعطاء الباراسيتامول لذكور الفئران بجرعة (400 ملجم/ كجم من وزن الجسم) قد أدى إلى حدوث انكماش في الكبيبات واتساع في النبيبات مع تسلل الخلايا الالتهابية بوضوح في أنسجة الكلى (Karthivashan *et al.*, 2016). وفي دراسة (Kadhem, 2019) التي تم فيها استخدام ذكورًا من الأرانب أعطيت الباراسيتامول بجرعة 300 مجم/ كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 14 يومًا، أظهرت تغييرات تضمنت انخفاض حجم الكبيبات بشكل كبير، مع كبسولة رقيقة، وتجويف في النبيبات الكلوية، ونزيف في النسيج الخلالي، وتسلل الخلايا الالتهابية، بالإضافة لدراسة عن تأثير إعطاء الباراسيتامول في الجرذان البيضاء بجرعة (750 مجم/ كجم/ يوم) لمدة 10 أيام، أظهر الفحص المجهري لأنسجة كلى الجرذان المعاملة بالباراسيتامول تمدد الأنابيب البولية، وتسرب في تجويف محفظة بومان، وتلف خلايا الرجلاء (podocytes) (Quyamuddin *et al.*, 2020). حيث تشير بعض الدراسات إلى أن إعطاء الجرعات العالية من الباراسيتامول تؤدي إلى استنفاد إمداد الكبريتات والجلوتاثيون، وبالتالي تكوين المزيد من NAPQI عبر التمثيل الغذائي لـ CYP450، الذي يرتبط بالبروتينات الخلوية المتاحة ويبدأ في أكسدة الدهون وظهور أنواع الأكسجين التفاعلي الوسيطة وتشكيل الجذور الحرة (ROS) الأخرى، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وإلحاق الضرر بالنسيج الكلوي (Isik *et al.*, 2006، Ahmad *et al.*, 2012). علاوة على ذلك، تثير هذه السلسلة إشارات

التهابية وزيادة الإصابـة، مما يؤدي إلـى موت الخلايا الأنبوبية/ الفشل الكلوي الحاد (Moller-Hartmann & Siegers, 1991).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أيضاً حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تراكيز اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حدوث زيادة معنوية في تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت حدوث زيادة معنوية (*P<0.01*) في تراكيز اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بنتريت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حوث زيادة معنوية في تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي نتريت الصوديوم والنيكوتين، وكذلك دراسة (Son *et al.*, 2014) التي بينت أن معاملة ذكور الجرذان بخليط من الميلامين (Mel) وحمض السيانوريك (CA) بجرعة (63/ 6.3 ملجم/ كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 50 يوماً، أدى إلى زيادة معنوية (*P<0.05*) في تراكيز الكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بخليط من الميلامين وحمض السيانوريك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الميلامين وحمض السيانوريك على حدة ، كما بينت نتائج الدراسة الحالية حـدوث زيـادة معنوية (*P<0.01*) في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصـل دم الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك زادت تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وهذه النتائج تتفق مع نتائج دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت حدوث زيـادة معنوية في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصـل دم ذكور الجرذان المعاملة بنتريت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومع مجموعتي نتريت الصوديوم والنيكوتين، ومع دراسة (Son *et al.*, 2014) التي بينت حدوث زيـادة معنوية (*P<0.05*) في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصـل دم ذكور الجرذان المعاملة بخليط من الميلامين وحمض السيانوريك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك زادت تراكيزها بالمقارنة بمجموعتي الميلامين وحمض السيانوريك على حدة، كما بينت الدراسة الحالية حدوث تغيرات في انسجة كلى ذكور الجرذان المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً تشمل ظهور كبيبات كلوية منكمشة، محفاظ بومان متسعة، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء وفراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية التي جدرها رقيقة وتجويفها متسعة، وهذه التغيرات تتفق مع نتائج دراسة (Yousef *et al.*, 2019) التي أظهرت تغيرات أكثر وضوحاً في أنسجة كلى الجرذان المعاملة بمزيج من (Aluminum oxide nanoparticles, Al_2O_3NPs) و (zinc oxide nanoparticles, ZnONPs) عن طريق الفم لمدة 75 يومًا شملت تحلل في النبيبات الملتفة القريبة واحتقانه بالدم واتساع في محافظ بومان، وانكماش الكبيبات الكلوية وارتشاح بالخلايا الإلتهابية، وكذلك دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت أنه عند معاملة الجرذان بخليط من نتريت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم أدى إلى حدوث تغيرات أكثر وضوحاً في أنسجة الكلى تشمل انحلالاً في النبيبات الكلوية وإحتقانها بالدم وانكماش الكبيبات الكلوية واتساع محافظ بومان.

6. الخاتمة

نستنتج من هذه الدراسة أن التعرض المتكرر لأبخرة الجازولين ولفترت طويلة قد يتسبب في خلل في وظائف الكلى وحدوث تغيرات نسيجية بها، وإن تناول عقار الباراسيتامول بجرعات العالية لفترات طويلة يتسبب في حدوث تلف كلى حيوانات التجارب، وإن تناول الجازولين والباراسيتامول معاً قد فاقم من خطر إصابة الكلى في حيوانات التجارب.

7. التوصيات

توصي هذه الدراسة بعدم التعرض لفترات طويلة لأبخرة الجازولين وخاصة للعاملين على مضخات التعبئة في محطات الوقود، وأخذ الحيطة والحذر عند العمل في محطات الوقود لتجب التعرض المتكرر للجازولين سواء بالبلع أو استنشاق ابخرته، وتجنب تناول العقاقير الطبية التي قد تحتوي مركبات تشكل خطراً على الجسم عند العاملين في محطات الوقود لمنع تراكم السموم بالجسم ومضاعفة خطر الإصابة ويجب إبلاغ الطبيب المعالج بذلك. وضع حد لعمليات التجارة الغير مشروعة للجازولين، لأن هؤلاء الباعة يتعرضون مباشرة لمكونات الجازولين عن طريق الاستنشاق، الجلد، أو الابتلاع عن طريق الخطأ في بعض الأحيان عند استخدام الخراطيم لسحب الجازولين من خزانات وقود السيارات مما يؤدي إلى تراكم السموم في الجسم وازدياد خطر الإصابة. عند استخدام عقار الباراسيتامول يجب أن يكون العلاج به لأقصر فترة زمنية ممكنة ومن الضروري ترك فاصل زمني بين جرعات الدواء حتى لا يحدث تراكم للسموم.

8. المراجع

شبش، الهمالي حسين، الماطوني، وفاء فرج، الزيداني، أمينة خليل، بن صالح، فاطمة الحسين، الجدي، نسرين محمد وحنيش، فتحية علي. (2019) التأثير العلاجي لفيتامين ج على كبد ذكور الجرذان المعاملة بالباراسيتامول. المؤتمر السنوي الثالث حول نظريات وتطبيقات العلوم الأساسية والحيوية ص: 352-359.

Al-Naimi M. S., Rasheed H. A., Hussien N. R., Al-Kuraishy H. M., and Al-Gareeb A. I. (2019). Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. J. Adv. Pharm. Technol. Res., 10(3): 95-99.

Abubakar MB., Abdullah WZ., Sulaiman SA., and Ang BS. (2015). The effects of exposure to petrol vapours on growth, haematological parameters and oxidative markers in sprague-dawley male rats. Malays J. Med. Sci., 22(1): 23-31.

Abushofa F., Azab A., and Alkadrawy S. (2019). Hepatic patho- physiological changes induced by nicotine and/or sodium nitrite injection in male Albino rats. East Afric. Schol. J. Med. Sci., 2(4): 184-196.

Achuba I., and Nwokogba C. (2015). Effects of honey supplementation on hydrocarbon-induced kidney and liver damage in Wistar albino rats. Biokemistri, 27(1): 50- 55.

Adelman R. D., Spangler W. L., Beasom F., Ishizaki G., and Conzelman G. M. (1981). Frusemide enhancement of netilmicin nephrotoxity in dogs. J. antimi. Chemo., 7(4): 431-440.

Ahmad D. A. (2019). Estimation of serum electrolyte concentration among fuel pump/petrol station workers in Kirkuk city. Inter. J. Res. Pharm. Sci., 10(4): 2602-2606.

Ahmad S. T., Arjumand W., Nafees S., Seth A., Ali N., Rashid S., and Sultana S. (2012). Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxi- city in Wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis, and inflammation. Toxicol. Letters, 208 (2): 149- 161.

Anderson D., Yu T., and Schmezer P. (1995). An investigation of DNA- damaging ability of benzene and its metabolites in human lymphocytes using the comet assay. Envi. Mol. Muta., 26(4): 305–314.

Anyasor G., Olorunsogo O., and Olubode O. (2011). Evaluation of selected biochemical parameters in renal and hepatic functions following oral administration of artesunate to albino Rabbits. Resear., 3(7):30-34.

Asefaw T., Wolde M., Edao A., Tsegaye A., Teklu G., Tesfay F., and Gebremariam G. (2020). Assessment of liver and renal function tests among gasoline exposed gas station workers in Mekelle city, Tigray region, Northern Ethiopia. PloS one, 15(10): e0239716

Aziz R., Munir K., Bashir A., Habib B., Mubeen A., Rana N., ... and Chaudhry F. (2019.). Effects of date extract on paracetamol induce nephrotoxicity in rabbits. Pak. J. Med. Heal. Sci., 13(2): 510-511

Barnett L. M., and Cummings B. S. (2018). Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. Toxicol. Sci., 164(2): 379-390.

Bartels H., Böhmer M., and Heierli C. (1972). Serum creatinine determination without protein precipitation. Clinic. Chim. Acta., 37: 193-197.

Baud L., and Ardaillou R. (1986). Reactive oxygen species: production and role in the kidney. Ame. J. Phys. Phys., 251(5): F765-F776.

Bonsome B., and Ligha A.E. (2012). Effect of zinc on the kidney of gasoline poisoned rats. J. Phys. Pharm. Adv., 2(4): 176-183.

Canayakin D., Bayir Y., Kilic Baygutalp N., Sezen Karaoglan E., Atmaca H. T., Ozgeris F. K., Keles M., and Halici Z. (2016). Paracetamol-induced nephron- toxicity and oxidative stress in rats: the protective role of Nigella sativa. Pharm. Bio., 54(10): 2082-2091.

Carballo M., Nigro M. L., Fraga I., and Gadano A. (1994). Ethylene oxide: cytogenetic and biochemical studies in persons occupationally exposed. Envi. Mol. Mutag., 23(23): 7-12.

Counts R.S., Nowak G., Wyatte R.D., and Schnellman R.G. (1995). Nephrotoxicant inhibition of renal proximal tubule cell regeneration. Am. J. Phys., 169F: 274-281.

Elsayed A. S. (2015). DNA fragmentation and apoptosis caused by gasoline inhalation, and the protective role of green tea and curcumin. Pyrex. J. Biom. Res., 1(6): 68-73.

Fawcett J.K., and Scott J.E. (1960). A rapid and precise method for the determination of urea. J. Clin. Path.,13(2): 156 -159.

Ferguson M. A., Vaidya V. S., and Bonventre J. V. (2008). Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. Toxicol., 245(3): 182-193.

Finn W. F., and Porter G. A. (2003). Urinary biomarkers and nephron- toxicity. In Clinical nephrotoxins. 2nd edition Kluwer Academic Publi- shers; Massachusetts, pp: 621–655.

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. Clin. Chem., 26(2): 227- 231.

Freund G., and Ballinger WE. (1988). Decrease of benzodiazepine receptors in frontal cortex of alcoholics. Alcohol., 5(4): 275-282.

Galley H. F. (2000). Can acute renal failure be prevented?. J. Roy. Coll. Surg. Edinb., 45(1): 44-50

Guo J., Wang D., and Huang H. (2003). Spontaneous remission of edema and regranulation of goblet cells in rat trachea after capsaicin – induced acute inflammation. Anat. Embryol., 206 (4): 301–309.

Gyuraszova M., Gurecka R., Babickova J., and Tothova L. (2020). Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of

biomarkers. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020.
Hafez E. M., Paulis M. G., Ahmed M. A., Fathy M. N., Abdel-Lateff A., and Algandaby M. M. (2015). Protective and anti-oxidant activity of the Euryops arabicus against paracetamol induced hepatorenal toxicity in rats. J. Clin. Toxicol., 5(1): 1-6.
Iqbal S., Aziz R. S., Ali L., Ahmed S., Rana M., Makhdoom H. M., ... and Akbar F. N. (2018). Acetaminophen; Reversal of Acetaminophen Induced Nephrotoxic Phenotype in Male Wistar Rats with Phoenix Dactylifera L. Profe. Med. J., 25(12): 1923-1927
Isik B., Bayrak, R., Akcay, A., and Sogut, S. (2006). Erdosteine against acetaminophen induced renal toxicity. Mole. Cell. Biochem., 287(1), 185-191.
Kadhem M. (2019). Protective of ethanolic extract of Saussurea lappa against paracetamol-induced hepatic and renal damage in male rabbits. Asian J. Pharm. Clin. Res., 12: 68-73.
Karthivashan G., Kura A. U., Arulselvan P., Isa N. M., and Fakurazi S. (2016). The modulatory effect of Moringa oleifera leaf extract on endogenous antioxidant systems and inflammatory markers in an acetaminophen-induced nephrotoxic mice model. Peer J., 4: e2127.
Mandal A., Patra A., Mandal S., Roy S., Mahapatra S. D., Mahapatra T. D., Paul T., Das K., Mondal K. C., and Nandi D. K. (2015). Therapeutic potential of different commercially available synbiotic on aceta- minophen-induced uremic rats. Clin. Exper. Nephrol., 19(2): 168-177.
Markowitz G. S., and Perazella M. A. (2005). Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. Clinic. Chim. Acta., 351(1-2): 31-47.
Moller□Hartmann W., and Siegers C. P. (1991). Nephrotoxicity of para- cetamol in the rat—mechanistic and therapeutic aspects. J. appl. Toxicol., 11(2): 141-146.
Momoh J., and Oshin T. T. (2015). Severe hepatotoxicity and nephro- toxicity of gasoline (petrol) on some biochemical parameters in Wistar male albino rats. Am. J. Biochem., 5(1): 6-14.
Nwaehujor CO., Asuzu O V., Nwibo DD., Nwobi OC., and Ezeigbo II. (2017). Effects of artesunate on some biochemical parameters in pregnant albino wistar rats challenged with lethal strain plasmodium berghei nk65: appreciating the activities of artemisinin drugs on key pregnancy hormone balance. Exp. Toxicol. Pathol., 69(6): 408–11.
Obanya H. E., Amaeze N. H., Okoroafor C. U., and Togunde O. (2018). Physiological, oxidative stress and histopathological effects of exposure of White mice, Mus musculus to petrol generator exhaust. Inter. J. Trop. Dise. Heal. 33(2): 1- 11,
Obidoa O., Eirewele E., Eseanyika U. S., and Shoyinka S. O. (2003). Effects of nominal exposure to petrol on organ pathogenesis and histopathology of rats. Bio-Res., 1(1): 75- 82.
Ogunneye A. L., Omoboyowa D. A., Sonibare A. L., Adebusuyi A. J., and Faniran T. P. (2014). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of petroleum fumes on petrol attendants in Ibadan, Nigeria. Nig. J. Basic Appl. Sci., 22(3-4): 57-62.
Palani S., Raja S., Kalash R. S., and Kumar B. S. (2010). Evaluation of nephroprotective and antioxidant activity of Mahonia leschenaultia takeda on acetaminophen-induced toxicity in rat. Toxicol. Envi. Chem., 92(4): 789-799.
Perazella M. A. (2005). Drug-induced nephropathy: an update. Expert Opin. Drug Saf., 4(4): 689-706.
Pouls M.(2000) . Oral chelation and nutritional replacement. Heal. Edu. Allia. Life Long., 5: 53.
Quyamuddin M. D., Kumar P., Kumar S., and Haque M. R. (2020). Nephroprotective activity of ethanolic extract of Cinnamomum zeyla -nicum bark against acetaminophen induced nephrotoxicity in albino rats. J. Drug Deliv. Thera., 10(4-s): 80-86.
Rabble G.K., and Wong O. .(1996) Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. Envi. Heal. Persp., 104 (Suppl 6): 1381-1392.

Ravindran C. A., Vikneswaran A., Murugaiyah L., Khiang P. K., and Xavior R. (2013). Hepatoprotective activity of leaf of methanol extract of laurus nobilis. L. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. Asian J. Pharm. Clin. Res, 6(4): 153-157.

Ross M.H., Reith E.J., and Romrell L.J. .(1989)Histology: A Text Atlas (2nd ed.). Baltimore. Williams &Wilkins., pp: 51-84.

Roy S., Pradhan S., Das K., Mandal A., Mandal S., Patra A., Samanta A., Sinha B., and Nandi D. (2015). Acetaminophen induced kidney failure in rats: A dose response study. J. Bio. Sci. 15(4): 187-193.

Son J. Y., Kang Y. J., Kim K. S., Kim T. H., Lim S. K., Lim H. J., Jeong T. C., Choi D. W., Chung K. H., Lee B. M., and Kim H. S. (2014). Evaluation of renal toxicity by combination exposure to melamine and cyanuric acid in male sprague-dawley rats. Toxicol. Rese., 30(2): 99-107.

Stevens L. A., Coresh J., Greene, T., and Levey A. S. (2006). Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. New Engl. J. of Med., 354(23): 2473-2483.

Tochukwu U., Chukwuemeka M. S., Emmanuel D. C., Desmond C. O., Joseph A. C., and Nnaemeka I. S. (2020). Comparative nephrotoxicity and hepatotoxicity effects of kerosene, gasoline, liquefied petroleum gas and biomass fuel exposure on male albino rats. Asi. J. Res. Bioch., 7(4): 45- 52.

Uboh F. E., Akpanabiatu M. I., Ndem J. I., Alozie Y., and Ebong P. E. (2009). Comparative nephrotoxic effect associated with exposure to diesel and gasoline vapours in rats. J. Toxicol. Envi., 1(4): 68- 74.

Uboh F. E., Akpanabiatu M., I. and Alozie Y. (2008). Comparative effect of gasoline vapours on renal functions in male and female albino wistar rats. J. Pharm. Toxicol., 3(6): 478-484.

Uboh F., Akpanabiatu M., Ekaidem I., Eteng M., and Eyong E. (2010). Exposure to gasoline and kerosene vapours: a risk factor for nephrotoxicity in rats. Inte. J. Toxicol., 7(2): 1-7.

Uhegbu F.O., Chinedu I., and Glory I. N. (2015). Effect of exposure of male albino rats to kerosene, diesel and petrol on kidney function. Int. Res. J. Envi. Sci., 4(11): 12- 18

Yousef M., Mutar T. F., and Kamel M. N. (2019). Hepato-renal toxicity of oral sub-chronic exposure to aluminum oxide and/or zinc oxide nanoparticles in rats. Toxicol. Reports, 6: 336-346.

Zager R. A. (1997). Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. Seminars Nephrol., 17(1): 3-14.

Zahlsen I., and Tri-Tugaswati A. (1993). Review of air pollution and its health impact in Indonsia. Envir. Res., 63(1): 95-100.