

## The protective role of grape seeds oil on damage induced by iron overload on thyroid gland in male rabbit

### الدور الوقائي لزيت بذور العنب على التلف الناتج من فرط الحديد على الغدة الدرقية في ذكور الارانب

هبة علوان عبد السلام وفاق جبوري البازي  
جامعة كربلاء

\*مستل من رسالة ماجستير للباحث الاول

#### الخلاصة

تهدف هذه الدراسة معرفة الدور الوقائي لزيت بذور العنب الاسود *Vitisvinifera* والديسفروكسامين ضد التلف الحاصل في الغدة الدرقية والمستحث بفرط الحديد في ذكور الارانب . تم استخدام (25) من ذكور الأرناب البالغة والتي قسمت عشوائيا الى خمسة مجاميع متساوية (خمسة حيوانات / مجموعة) ، حقنت المجموعة الاولى (G1) 20 مل/كغم من الماء المقطر و عدت كمجموعة سيطرة ، وحقنت المجموعة الثانية (G2) 20 ملغم /كغم من مادة دكستران الحديد بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعة في الاسبوع الثالث واربعة جرعة في الاسبوع الرابع ، اما المجموعة الثالثة (G3) فقد حقنت 20 ملغم /كغم من دكستران الحديد و جرعت فمويا ويوميا ب 0.5 مل/كغم من زيت بذور العنب ، في حين حقنت حيوانات المجموعة الرابعة (G4) 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد مع حقن تحت الجلد (SC) 10 ملغم / كغم من مادة الديسفروكسامين بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعة في الاسبوع الثالث واربعة جرعة في الاسبوع الرابع لكل مادة . اما المجموعة الخامسة (G5) فقد حقنت 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد مع حقن تحت الجلد (SC) 10 ملغم / كغم من مادة الديسفروكسامينو جرعت فمويا ويوميا ب 0.5 مل/كغم من زيت بذور العنب.

جمعت عينات الدم بعد تجويع الحيوانات لفترة المساء وحتى الصباح في فترة ما قبل المعاملة وبعد مرور اسبوعين وحتى نهاية التجربة لدراسة المعايير التالي : قياس مستويات هرمون  $T_3$  ، هرمون الثايروكسين  $T_4$  والهرمون المحفز للدرقية TSH .

اظهرت نتائج هذه التجربة ان الحقن العضلي لدكستران الحديد أدى الى حدوث انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في تركيز هرمون  $T_3$  وهرمون الثايروكسين  $T_4$  وحدث ارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في مستويات الهرمون المحفز للدرقية TSH مقارنة مع مجموعة السيطرة ، فيما اظهرت المجموعة المعاملة بزيت بذور العنب والمعرضة لفرط الحديد باستخدام مادة دكستران الحديد عدم وجود فروق معنوية في مستويات الهرمونات  $T_3$  ،  $T_4$  و TSH، اما المجموعة التي تعرضت للحقن بمادة الديسفروكسامين فقد سجلت انخفاض معنوي في مستويات هرمون  $T_3$  وهرمون الثايروكسين  $T_4$  وحدث ارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في تركيز الهرمون المحفز للدرقية TSH.

اظهرت نتائج التقطيع النسيجي صغر حجم الجريبات الدرقية ونقصان ملحوظ في مستوى الغروان للغدة الدرقية بعد الحقن العضلي لدكستران الحديد Iron dextran، اما بالنسبة للمجموعة التي حقنت بدكستران الحديد وجرعت فمويا بزيت بذور العنب فقد لوحظ المظهر الطبيعي لنسيج الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة ، اما المجموعة التي تعرضت للحقن بمادة الديسفروكسامين فقد اظهرت نقصان ملحوظ في مستوى الغروان للغدة الدرقية بعد الحقن بمادة الديسفروكسامين يستنتج من الدراسة الحالية الدور الوقائي لزيت بذور العنب الاسود *Vitisvinifera* ضد التأثير الضار لفرط الحديد في الغدة الدرقية وتؤكد افضليته على مادة الديسفروكسامين .

#### Abstract

This study was carried out to investigate the protective role of black grape seeds oil *Vitisvinifera* on thyroid damage induced by iron overload in male rabbits . Twenty five adult male rabbits were divided into five groups (5/group) , the first group was injected with 20 ml/kg distal water and served as control group (G1) . Rabbits in the second group were injected with 20 mg/kg iron dextran with one dose in the first week , two in the second week , three in the third week and four dose in the fourth week (G2). Rabbits in the third group (G3) were inject with 20 mg/kg iron dextran and intubated orally and daily with ED50 of black grape seeds oil which equal to 0.5 ml/kg, while the rabbits in the fourth group (G4) were injected 20 mg/kg iron

dextran with SC injection 10 mg/kg desferrioxamine at one dose in the first week , two in the second week , three in the third week and four dose in the fourth week for each one . Rabbits of the last group were injected 20 mg/kg iron dextran, 10 mg/kg desferrioxamine and 0.5 ml/kg black seeds oil.

Fasting blood samples were collected at pretreated , after two weeks and at the end of experiment to study the following parameters : the levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH hormones

The results revealed intramuscular injection of iron dextran caused significant decrease (p<0.05) in levels of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> hormones ,and significant increase (p<0.05) in levels of TSH hormone Comparative with control group .

The group that treated with black grape seeds oil and exposure to iron overload by iron dextran revealed no significant difference was observed in T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH hormones.

The group that was exposed to injection with desferrioxamine revealed significant decrease (p<0.05) in T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> hormones , and significant increase (p<0.05) in concentrations of TSH hormone . Histological section revealed that iron overload caused significant decrease of colloid in thyroid gland, while the results showed normal feature of in thyroid tissue after oral gavages of grape seeds oil comparative with control group, and decrease of colloid after injection of desferrioxamine.

In conclusion , results of this study confirm the protective role of black grape seeds oil against deleterious effect of iron overload in thyroid gland , and documented the prevalence of black grape seeds oil up on desferrioxamine

## المقدمة Introduction

يعتبر الحديد احد العناصر الغذائية الأساسية لاغلب الكائنات الحية ، ويلعب دورا رئيسا في عدد من الوظائف الحيوية ، اذ يشكل جزءا اساسيا للعديد من الانزيمات والبروتينات التي تشترك في عملية تنظيم الأيض [1] كما انه يشترك في العديد من العمليات الخلوية مثل تحرير الطاقة ودوره كمراقف انزيمي في نقل الاوكسجين في كلا من بروتين الهيموكلوبين Hemoglobin و المايوكلوبين Myoglobin و في انزيمات السلسلة التنفسية و بناء الحامض النووي منقوص الاوكسجين ( DNA ) Deoxy ribonucleic acid[2].

إن وجود الحديد بصورته الحرة في الجسم يعتبر مادة سامة ويكون عادة بكميات ضئيلة او غير محسوسة اذ يكون في اغلب حالاته مرتبط مع ناقله البروتيني الذي يعرف بالترانسفيرين Transferrin او مخزون في الخلايا بشكل فرتين Ferritin او هيموسدرين [4,3] Hemosiderin يتواجد الحديد بشكلين اساسيين هما الحديد العضوي Heam iron الذي يوجد بشكل اساسي في الأغذية الحيوانية التي تحتوي في تركيبها على الهيموكلوبين والحديد غير العضوي Non heam iron وهذا النوع من الحديد يتواجد في الاغذية النباتية [5].

يعتبر نقص الحديد من المشاكل الصحية التي تؤثر سلبا على الجسم اذ انه يقلل قابلية الدم على نقل الكمية الكافية من الاوكسجين الذي تحتاجه الخلايا لنموها وادامة فعاليتها المختلفة[6]، كما ان زيادة كمية الحديد في الجسم تعتبر سامة وفي بعض الحالات ممكن أن يؤدي الى الموت نتيجة لتكوينه الى مجموعة من الجذور الحرة اهمها جذر البيروكسيل والهيدروكسيل عن طريق تفاعلات الفنتون [7,2]. Fenton reaction

تتأثر الغدة الدرقية عند زيادة نسبة الحديد في الدم اذ تعمل جذور الحديد الحرة على مهاجمة انسجة الغدة الدرقية في مسببة تلف الخلايا الجريبية للغدة الدرقية وانخفاض مستوى هرمونات T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> الذي ينتج عنه حالة نقص الدرقية Hypothyroidism (8) . تعتبر مادة الديسفيروكسامين (DFO) Desferoxamin من أكثر الأدوية استخداما لعلاج حالات فرط الحديد والثلاسيميا والتي بإمكانها ان تمنع العديد من التأثيرات السلبية لحالات فرط الحديد حيث يتم اعطائها عضليا وتحت الجلد ونتيجة انصف العمر القصير لهذه المادة لذا فهي تعطى عادة بجرعات ممتدة من 8 الى 12 ساعة بعد كل عملية نقل دم للأشخاص المصابين بالثلاسيميا[9]، نتيجة لامتلاك هذه المادة العديد من التأثيرات السلبية منها طول فترة استخدامها اضافة الى الألام والأورام المتسببة عند مواقع الحقن وكونها مادة باهضة الثمن الامر الذي دفع الباحثين للبحث عن مواد بديلة تكون فعالة في علاج حالات فرط الحديد

نظرا للدور الوقائي للعديد من مضادات الأكسدة في علاج الكثير من حالات الإجهاد التأكسدي مثل فيتامين C و E جاءت فكرة استخدام زيت بذور العنب لعلاج حالات فرط الحديد نتيجة لاحتوائها على نسبة عالية من مضادات الاكسدة التي تحمي الجسم من العديد من المشاكل الصحية المتسببة بفعل الجذور الحرة ومن اهمها مادة Oligomeric Proanthocyanidin Complexes (OPCs) اضافة الى انه غني بالعديد من الفيتامينات منها فيتامين C و E و مادة β-carotin وكذلك احتوائه على العديد من الأحماض الدهنية غير المشبعة اهمها Omega-3 ، Omega-6 ، Omega-9 ، Stearic acid و Palmatic acid

## المواد و طرائق العمل Materials and Methods

استخدمت في هذه التجربة 25 أرنب من ذكور الأرانب المحلية *Oryctataguscuniculus* وتراوحت اعمارها بين 8-9 أشهر واوزانها ما بين 1500-2000 غرام تم شرائها من الأسواق المحلية ووضعت في أقفاص معدة لهذا الغرض في البيت الحيواني التابع الى كلية التربية - جامعة كربلاء ، اخضعت هذه الحيوانات لظروف مختبرية خاصة بدرجة حرارة 25 م ، وتم تغذيتها بعليقة من البلت المركز concentrate pullet واعتمدت الإضاءة الطبيعية طول مدة الدراسة وبواقع 10 ساعات ضوء و 14 ساعة ظلام . تركت الحيوانات مدة اسبوعين للتأقلم مع الظروف المشار اليها اعلاه قبل اجراء التجربة . قسمت الارنب عشوائيا الى خمسة مجاميع بواقع 5 أرانب لكل مجموعة :

تم حقن المجموعة الاولى (G1) 20 مل/كغم بالماء المقطر لمدة 30 يوم يوميا واعتبرت كمجموعة سيطرة.  
تم حقن المجموعة الثانية (G2) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديد لمدة 30 يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعات في الاسبوع الثالث واربع جرعات في الاسبوع الرابع.  
تم حقن المجموعة الثالثة (G3) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديد لمدة 30 يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعات في الاسبوع الثالث واربع جرعات في الاسبوع الرابع +انها جرعت فمويا ب 0.5 مل /كغم من زيت بذور العنب grape seed oil ولمدة 30 يوم يوميا.  
حقنت المجموعة الرابعة (G4) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديد لمدة 30 يوم مع حقن تحت الجلد 10SC ملغم / كغم من مادة الديسفر وكسامين لمدة 30 يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعات في الاسبوع الثالث واربع جرعات في الاسبوع الرابع لكل مادة .

تم حقن المجموعة الخامسة (G5) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديد لمدة 30 يوم مع حقن تحت الجلد 10SC ملغم /كغم من مادة الديسفر وكسامين لمدة 30 يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرعات في الاسبوع الثالث واربع جرعات في الاسبوع الرابع + انها جرعت فمويا ب 0.5 مل /كغم من زيت بذور العنب ولمدة 30 يوم يوميا .  
تم سحب عينات الدم بعد تجويع الحيوانات لفترة المساء وحتى الصباح وذلك قبل اجراء التجربة وبعد نهاية كل اسبوعين حيث تم سحب 5 مل من الدم من القلب مباشرة عن طريق التحكم بالحيوان مستلقي على ظهره ، وضع الدم بعد ذلك في انابيب خاصة غير حاوية على مادة مانعة للتخثر ثم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي centerfuge بسرعة 3000 دورة/ دقيقة لمدة 15 دقيقة لقياس مستويات هرمون  $T_3$  ، هرمون الثايروكسين  $T_4$  ومستويات الهرمون المحفز للدرقية TSH .

### قياس تركيز الهرمونات

تم اجراء قياس مستويات الهرمونات ( $T_3$  ،  $T_4$  و TSH) باستخدام عدة التحاليل (Kits) الخاصة بكل هرمون من الهرمونات المذكورة آنفاً والمنتجة من قبل شركة Biochek-Inc. الألمانية وبالاعتماد على الطريقة المناعية المعروفة Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) باستخدام جهاز ELISA Reader من نوع Axiom Minireader الألماني المنشأ واجريت الخطوات لقياس كل هرمون بالاعتماد على الخطوات الموافقة لكل طقم.

### التقطيع النسيجي Histological sectioning

اخذت عينات نسيجية من الغدة الدرقية بعد قتل الحيوانات و قطعت الى عدة اجزاء ثم وضعت في الفورمالين المتعادل 10% مباشرة ، وعرضت لسلسلة الكحولات متصاعدة التراكيز (60% ، 70% ، 80% ، 90% ، 100%) لازالة الماء منها . ثم الزايلين لغرض التوضيح وطمرت في البارافين ، وقطعت بسلك (5-6) مايكروميتر بصورة متسلسلة باستعمال المايكروتوم الدوار Rotary Microtome ثم ثبتت المقاطع النسيجية باستعمال بياض البيض والكليسيرين على شرائح زجاجية . ومررت الشرائح بالزايلين ثم بسلسلة من الكحولات واخيراً الزايلين وصبغت بصبغة هيماتوكسيلين-ايوسين Haematoxylin-Eosin stain بعدها اجريت عليها عملية التحميل باستخدام بلسم كندا Canada Balsam لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة 8 ساعات لتكون جاهزة للفحص المجهرى [10]

### التحليل الاحصائي

تم الاستعانة بالبرنامج الاحصائي SPSS لغرض تحليل النتائج واستخدم تحليل التباين Anova table لتجربة عاملية 5X3X5 وفق التصميم العشوائي الكامل كما تم استخدام اختبار أقل فرق معنوي Least Significant difference (L.S.D) لأظهار معنوية النتائج. (11)

## النتائج والمناقشة Results and Discussion

اظهرت النتائج انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل مستويات هرمون  $T_3$  و  $T_4$  وارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في معدل مستويات هرمون TSH بعد الحقن العضلي بدكستران الحديد Iron dextran لمدة اربعة اسابيع وهي نتائج متفقة مع [14, 13, 12, 8]

تكون كمية الدم المزودة للغدة الدرقية قياسية مقارنة مع باقي انسجة الجسم ولهذا فهي تستلم كمية اضافية من الدم المحمل بالحديد الفائض وبالتالي المزيد من الجذور الحرة التي تهاجم الخلايا الدرقية وتؤثر على عملية بناء هرمونات  $T_3$  و  $T_4$  ، وقد يكون الانخفاض في تركيز الهرمونات الدرقية نتيجة لفعال الجذور الاوكسجينية الفعالة ROS التي تعمل على تثبيط الية اقتناص اليوديد

الموجود بالدم من الخلايا الجريبية ومن ثم تثبيط فعالية انزيم البيروكسيديز (TPO)[15]، إضافة الى التأثيرات السلبية للاجهاد التاكسدي Oxidive stress على الغدة الدرقية اذ يعمل على تثبيط افراز انزيم 5'deiodnase ويثبط فعالية مستقبلات  $T_3$  ويعمل على تحطيم البروتينات المسؤولة عن نقل الهرمونات الدرقية Thyroxin Binding Globin (TBG)[16]، او قد يكون الانخفاض نتيجة تأثير الجذور الحرة على اغشية الخلايا الدرقية، ومن جهة اخرى وجد هنالك ارتفاعاً معنوياً ( $P<0.05$ ) في معدل مستويات هرمون TSH وقد فسر هذا الارتفاع [18,17] الى زيادة ترسب الحديد في الغدة النخامية الذي ادى الى خلل في افرازات هذه الغدة .

بينت النتائج عدم وجود فروق معنوية في قيمة الهرمونات TSH و  $T_3$  و  $T_4$  بعد التجريع الفموي بزيت بذور العنب مقارنة مع مجموعة السيطرة ، يبدو ان مضادات الاكسدة والفيتامينات التي يحتويها زيت بذور العنب وبشكل اساسي فيتامين C تمكنت من كسح Scavenger نسبة عالية من جذور الحديد الحرة مما ادى الى تقليل تأثيرها على الغدة الدرقية والخصى وبالتالي المحافظة على مستويات الهرمونات المفترزة من تلك الغدة [19,20]، حيث أن فيتامين C له تأثيرات معنوية في زيادة إفراز الغدة الدرقية لهرمون الدرقيين Thyroxin( $T_4$ )، إضافة الى دور الاحماض الدهنية غير المشبعة مثل omega-3 و omega-6 التي تعتبر من الاحماض الدهنية الاساسية في عملية بناء الهرمونات الدرقية وان نقصها يسبب حالة نقص الدرقية Hypothyroidism[21] .

كما بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى الهرمونات  $T_3$  و  $T_4$  وارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى هرمون TSH بعد الحقن بمادة الديسفر وكسامين وهذا يتفق مع [22,23]. ان هذا الانخفاض يكون نتيجة لتجمع الحديد في الغدة الدرقية بسبب مستويات الحديد المرتفعة في المصل والتي تتجاوز قدرة مادة الديسفر وكسامين على التقاطها مما يسبب انخفاض في تركيز الهرمونات الدرقية والمنسلية [24].

جدول (1) تأثير التجريع الفموي بالجرعة المؤثرة لزيت بذور العنب والديسفر وكسامين على معدل مستويات هرمون TSH(mIU/ml) في مصل ذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد

المجاميع المعاملة	السيطرة (G1)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد (G2)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 0.5 مل / كغم زيت بذور العنب (G3)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم / كغم دييسفر وكسامين (G4)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم/كغم دييسفر وكسامين + 0.5 مل/كغم زيت بذور العنب (G5)	LSD
قبل المعاملة	0.84a ±0.02 A	0.80a ±0.01 BA	0.81a ±0.02 BA	0.79a 0.02 ± B	0.81 ±0.02 BA	0.052
بعد اسبوعين	0.85a ±0.01 DA	1.66b ±0.05 B	0.93b 0.02 ± A	1.42 ± 0.07 C	0.78a ±0.02 D	0.125
بعد اربعة اسابيع	0.78b ±0.03 A	2.24c ±0.12 B	1.03c ±0.01 C	2.02c 0.09 ± D	0.75 0.02 ± A	0.204
LSD	0.056	0.218	0.0537	0.209	0.0568	

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 5 مجموعة

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية افقياً تحت مستوى احتمال  $P<0.05$   
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عمودياً تحت مستوى احتمال  $P<0.05$

جدول (2) تأثير التجريع الفموي بالجرعة المؤثرة لزيت بذور العنب والديسفروكسامين على معدل مستويات هرمون T3(ng/ml) في مصلى ذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد

LSD	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم/كغم ديسفروكسامين + 0.5 مل/كغم زيت بذور العنب (G5)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم/كغم ديسفروكسامين (G4)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 0.5 مل/كغم زيت بذور العنب (G3)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد (G2)	السيطرة (G1)	المجاميع المدة
0.03	1.066a ±0.008 A	1.050a ±0.013 A	1.056a 0.010 ± A	1.040a ±0.010 A	1.060a 0.010± A	قبل المعاملة
0.096	1.086a ±0.013 A	0.860b ±0.060 C	b1.034 0.005 ± A	0.62b ±0.037 B	.048a ±0.011 A	بعد اسبوعين
0.07	1.158b ±0.020 D	0.480c ±0.037 C	1.010c ±0.004 A	0.200c 0.031± B	1.054a ±0.008 A	بعد اربعة اسابيع
	0.044	0.122	0.021	0.085	0.029	LSD

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 5/ مجموعة .  
الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية افقيا تحت مستوى احتمال P<0.05  
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا تحت مستوى احتمال P<0.05

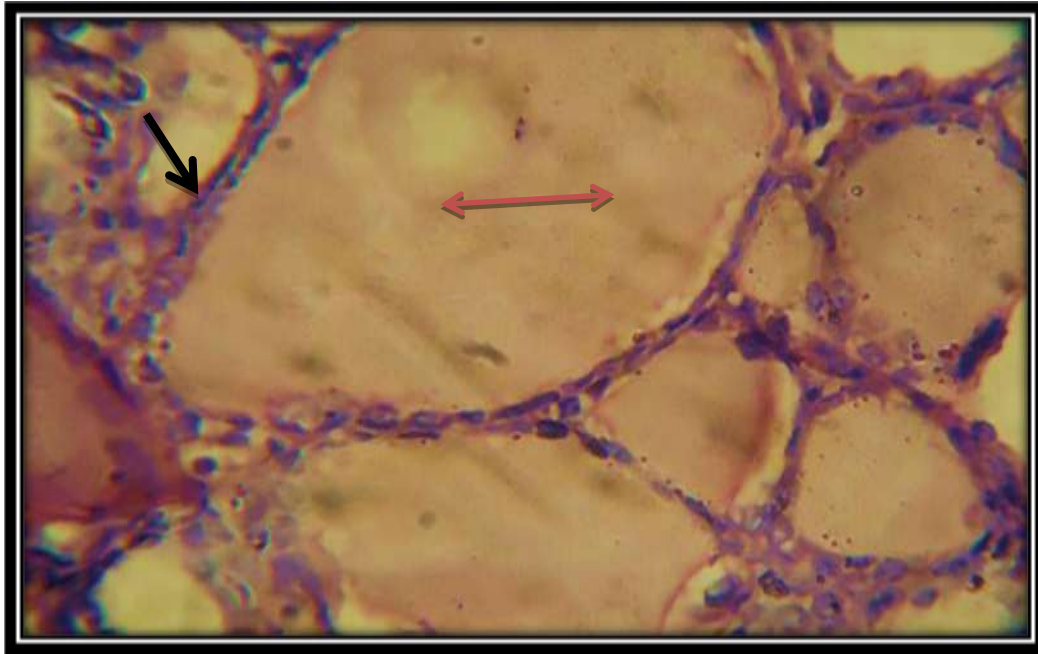
جدول (3) تأثير التجريع الفموي بالجرعة المؤثرة لزيت بذور العنب والديسفروكسامين على معدل مستويات هرمون T4(ng/100ml) في مصلى ذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد

المجاميع المدة	السيطرة (G1)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد (G2)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 0.5 مل/كغم زيت بذور العنب (G3)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم/كغم ديسفروكسامين (G4)	20 ملغم/كغم دكستران الحديد + 10 ملغم/كغم ديسفروكسامين + 0.5 مل/كغم زيت بذور العنب (G5)	LSD
قبل المعاملة	1.090a 0.012± A	1.080a ±0.012 A	1.074a ±0.010 A	1.088a ±0.016 A	1.086a ±0.020 A	0.044
بعد اسبوعين	1.088a ±0.015 DA	0.700b 0.031 ± B	bc 1.042 ±0.011 A	0.922b ±0.038 C	1.122ab ±0.019 D	0.075
بعد اربعة اسابيع	1.094a ±0.025 DA	0.280c ±0.037 B	1.026c ±0.008 A	0.440c ±0.074 C	1.172b ±0.017 D	0.11
LSD	0.05	0.086	0.0297	0.146	0.0568	

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 5/ مجموعة .  
الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية افقيا تحت مستوى احتمال P<0.05  
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا تحت مستوى احتمال P<0.05

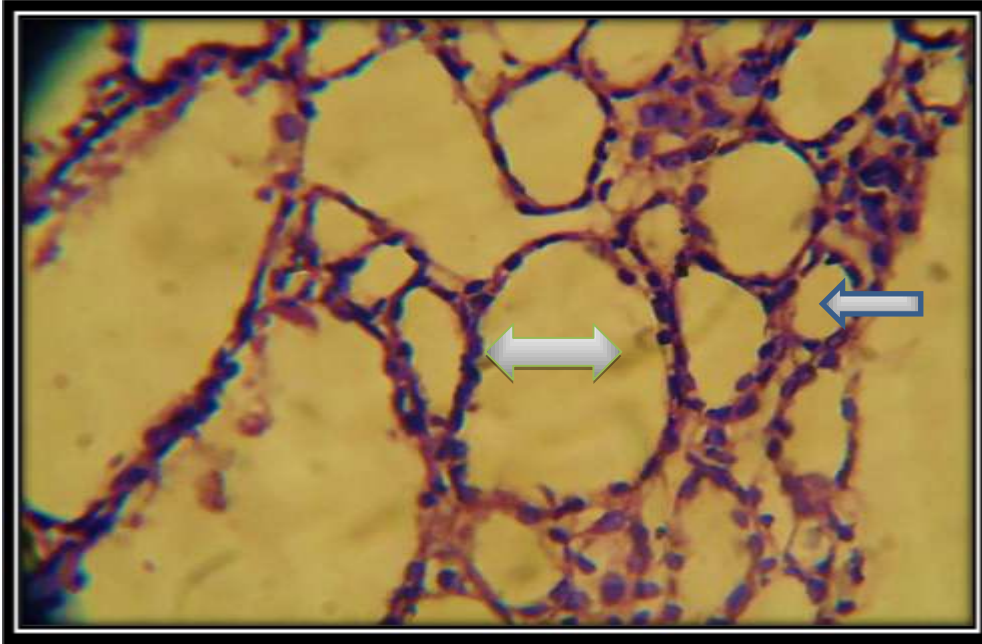
كما بينت نتائج التقطيع النسيجي ان الحقن العضلي لدكستران الحديد ادى الى حدوث حالات نقص الدرقية Hypothyroidism التي شخّصت من خلال انخفاض نسبة الغروان Colloid وزيادة عدد الخلايا الدرقية مع صغر حجمها وهي نتائج متفقّة مع [24] الذين بين ان زيادة ترسب الحديد في الغدة الدرقية يؤدي الى ظهور حالة نقص الدرقية Hypothyroidism في مرضى الثلاسيميا نتيجة لتأثير جذور الحديد الحرة على الخلايا الدرقية كما اظهرت نتائج التقطيع النسيجي لانسجة الحيوانات المعاملة بـ 20 ملغم من دكستران الحديد والمجرعة يوميا بـ 0.5 مل / كغم من زيت بذور العنب لم يؤدي الى وجود تغيرات في نسيج الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة ويرجع السبب في ذلك الى النسبة العالية من مضادات الاكسدة التي يحتويها زيت بذور العنب التي تمكنت من التقاط نسبة عالية من جذور الحديد الحرة مما ادى الى تقليل تأثيرها على انسجة الكبد والخصى والغدة الدرقية [20,25] ، اضافة الى ذلك فان زيت بذور العنب غني بفيتامين E الذي يعد من احسن مضادات الاكسدة الذاتية في الدهون الذي له دور رئيسي في المحافظة على سلامة اغشية الخلايا والتقليل من حدة الالتهابات من خلال تقليل انتاج البروستوكلاندين [26] كما انه يعمل على تقليل تأثير الجذور الحرة والعوامل المؤكسدة ويوقف عملية بيروكسدة الدهون Lipid peroxidation ، اضافة الى دور المركبات الفينولية بضمنها Proanthocyanidins و anthocyanin في المحافظة على اغشية الخلايا وتأثيرها في كسح الجذور الحرة وتقليل تأثيرها على الانسجة [19].

اظهرت نتائج التقطيع النسيجي للغدة الدرقية انخفاض في نسبة الغروان مع صغر نسبي في حجم الخلايا الدرقية وهي نتائج متفقّة مع [27] التي تبين حدوث حالات تلف في الغدة الدرقية حتى بعد استخدام الديسلفوكسامين نتيجة لفعل جذور الحديد الحرة التي تعمل على مهاجمة اغشية الخلايا الدرقية والجريبات وبالتالي تؤثر على كمية المادة الغروانية .

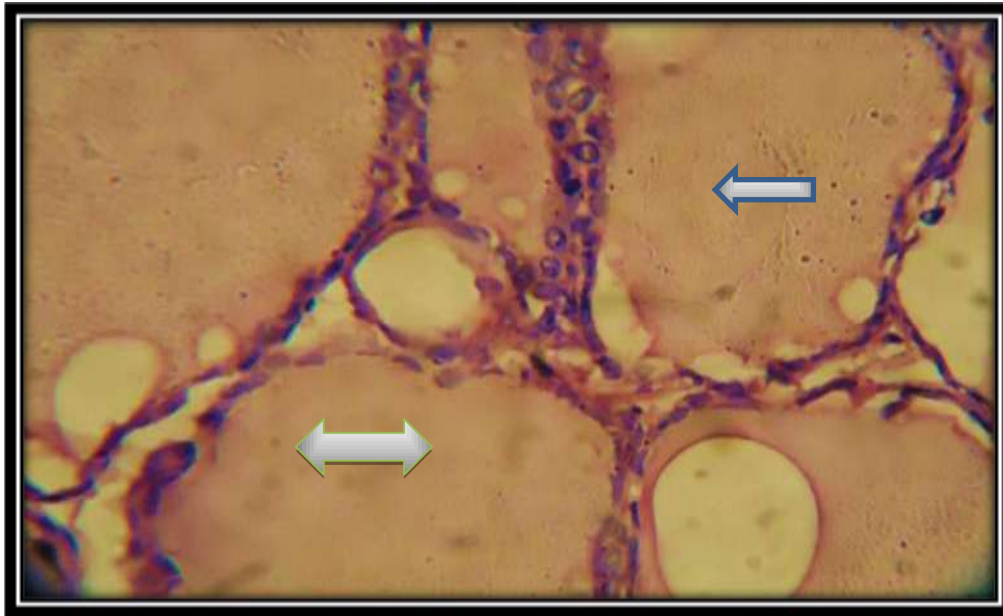


صورة (1) مقطع نسيجي في الغدة الدرقية لذكور الارانب ( مجموعة السيطرة ) اذ يلاحظ التركيب الطبيعي للخلايا الجريبية  $\rightarrow$  والمادة الغروانية  $\leftrightarrow$  (H&E 400X)

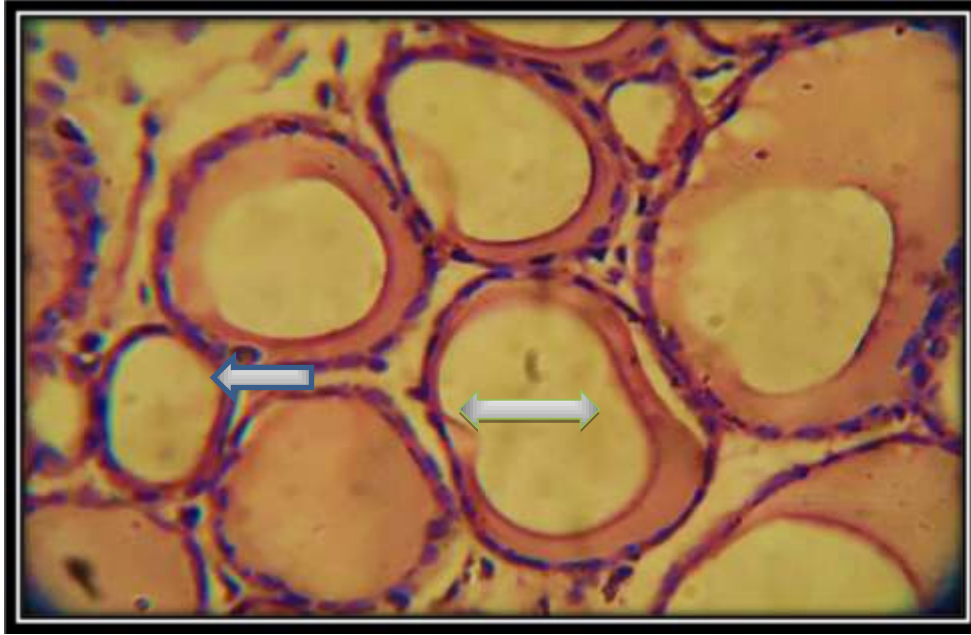




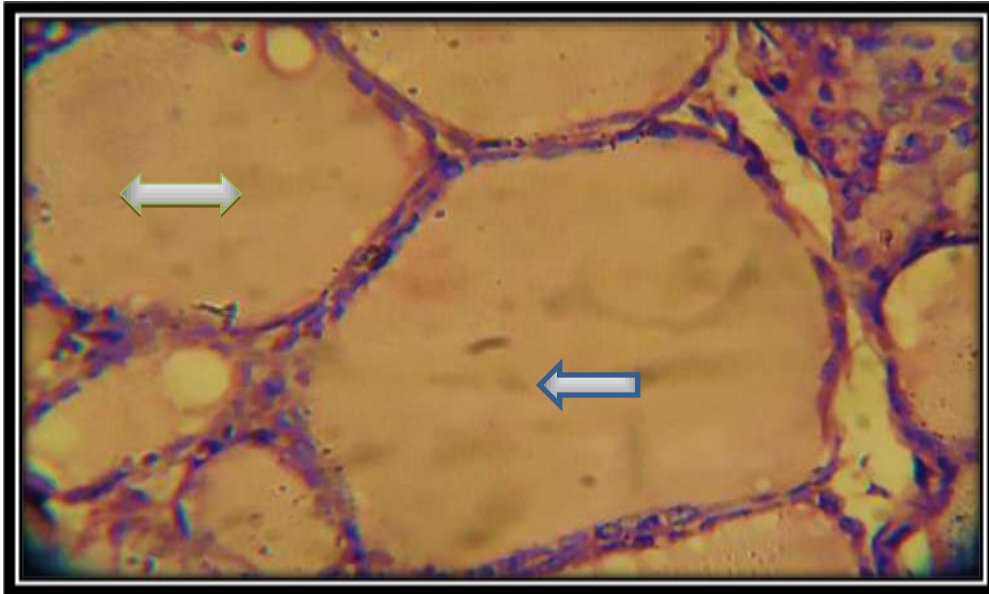
صورة (2) مقطع نسجي للغدة الدرقية لذكور الارانب التي حقنت عضليا ب 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد ولمدة اربعة اسابيع اذ يلاحظ صغر في حجم الجريبات ← وانعدام المادة الغروانية ← (H&E 400X)



صورة (3) مقطع نسجي للغدة الدرقية لذكور الارانب التي حقنت عضليا ب 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد و جرعت فمويا ب 0.5 مل / كغم من زيت بذور العنب لمدة اربعة اسابيع اذ يلاحظ الحجم الطبيعي للجريبات ← الطبيعية من المادة الغروانية ← (H&E 400X) والكمية



صورة (4) مقطع نسجي للغدة الدرقية لذكور الارانب التي حقنت عضليا ب 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد و مع حقن تحت الجلد ب 10 ملغم / كغم من مادة الديسفر وكسامين لمدة اربعة اسابيع اذ يلاحظ نقصان في كمية المادة الغروية مع صغر حجم الجريبات (H&E 400X)



صورة (5) مقطع نسجي للغدة الدرقية لذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد والتي حقنت ب 10 ملغم / كغم من مادة الديسفر وكسامين مع التجريع الفموي ب 0.5 مل / كغم من زيت بذور العنب لمدة اربعة اسابيع اذ يلاحظ حجم الجريبات الطبيعي مع ملاحظة وجود المادة الغروانية بكميات طبيعية (H&E 400X)



المصادر

- 1-Bodnar ,L. M. ; Cogswell, M.E. & Scanlon ,K.S. (2002). Low income postpartum women and at risk of iron deficiency .J .Nutr.,132:2298-2302.
- 2-Hentze ,M. W. ; Muckenthaler , M. U. & Andrews ,N. C. (2004). Balancingacts :Molecularcontrol of mammalian iron metabolism .Cell ,117:285-297.
- 3-Franchini, M.; Targher, G.; Montagnana, M.; Lippi, (2008).Iron and Thrombosis. Ann. Hematol., 87:167-173.
- 4-Kohgo, Y. ;Ikuta, K.; Ohtake, T.; Torimoto, Y. &koto, J. (2008). Body iron metabolism and pathology of iron overload, int. J. Hematol., 88(1) : 7-15.
- 5-Conrad, M. E.; Umbriet, J. N. & Moore, E. G. (1999). Iron absorption and transport. AM. J. Med. Sci., 118: 213-229.
- 6-Guyton, A.C. & Hall, J.E., (2000).Text book of medical physiology. 6<sup>th</sup>, ed., Saunders Comp., London, U.K., 307-320.
- 7-Britton, R. S.; Tavill, A. S. & Bacon, B. R. (2004).Mechanism of iron toxicity.In : Iron Mechanism in Health and disease by Brock JH, Halliday, J.W.; Pippard, M.J.& Powell, L.M. (Eds). Inc. London : 311-351.
- 8-Agarwal ,M.B. ;Shah, S. ;Vishwanathan, C. ; Rajadhyaksha, G.; Bhave, A.A. ; Dube, S.R.; Billa, V.;Malkan, G. &Bajan, K. (1992). Thyroid Dysfunction In Multi-transfused Iron Loaded Thalassemia Patients. Indian pediatri. , 29(8): 997-1002.
- 9-Hershko , C. ; Abrahamov , A. ; Konijn , A. M. ; Breuer , W. ; Cabantchik , I. Z. ; Pootrakul , P. &Link , G. (2003) . Opjectives and methods of iron chelation Theraby .Bioinory .Chem Appl ., 1:151-168 .
- 10-Presnell, J.K. &Schreibman, M.P. (1997).Humason's animal tissue techniques, 5<sup>th</sup>edn., John Hopkins Univ. Press, Balfimore, 546.
- 11-Spss . (1999).Statistical packages social sciences ,verion 10. USA
- 12-Fica ,S. ; Alice , A. ; Florentina ,V. ; Carmen .B. ;Roxana ,B. ;Larisa ,N. & Daniela ,M. (2005) .Endocrine disorders inβ-thalassemia major : cross-sectional data – Acta.Endocrinologica , 1(2):201-212.
- 13-Shalitin, S.; Carmi, O.; Weintrob, N.; Phillip, M.; Miskin, H.; Kornreich, L.;Zilber, R.; Yaniv, I.&Tamary, H. (2005). Serum Ferritin Level as a Predictor of Impaired Growth and Puberty in Thalassemia Major Patients: Eur.J. Haematol.,74:32-43.
- 14-Pirinccioglu, A. G. ;Deniz,T. ; Gokalp,D. ;Beyazit, N. ; Haspolat, K. &Soker, M.(2011). Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with beta – thalassemia major. Iran J. Pediatr ,21(1): 77-82.
- 15-Cooper , D.S. (1984). Antithyroiddrugs.NewEngl.J.Med.,311:1353 – 1362.
- 16-Hedberg,N.(2009).UnderstandingThyroidImbalances,Part2. Hawthorn University Live Webinar, 120-127.
- 17-Bartalena, L.; Brogioni, S.;Grasso, L. & Martino, E.(1995) Interleukin-6 and the Thyroid: European J. Endocrinology, 132: 386-393.(Cited by Alexandrideset al., 2000).
- 18-Zervas, A.; Katopodi, A.; Protonotariou, A. ;Livads, S.; Karagiorga, M.; Politis, C.&Tolis, G. (2002). Assessment of Thyroid Function in two HandredPatiets with β-thalassemia.Major ,12 (2):151-154.
- 19-Bagchi , D.; Sen ,C. K. & Ray ,S. D. (2003) . Molecular mechanisms of cardioprotection by anovel grape seed proan the cyaniding extract. Mutat.Res. ,523:87-97.
- 20-Choi, Y.&Lee,J.(2008) .Antioxidant vitamins reduce acute meal-induced memory deficits in adults with type 2 diabetes. Nutrition Research ,28(7):423-429.
- 21-Paoletti,J.(2008).Hypothyroidism,Functional Hypothyroidism, and Functional Metabolism. International Journal of Pharmaceutical Compounding ,12(6):489- 97.

- 22-Aoaud , F. ; Florence , A. ; Zhang , Y. ; Collins , F. ; Henry , C. ; Ward, R. J. &Crichton , R. R. (2002) . Evaluation of new iron chelators and TheirTherapeutic potential .Inorg .Chem .Acta. , 339:470-480 .
- 23-Brittenham , G. M. (2003) . Iron chelators and Toxicity .Alcohol ,30:151-158.
- 24- يكن ، سرياز ابراهيم محمد . (2007) حالة الحديد كدليل لتأخر النمو والنضج الجنسي لدى الاكراد المصابين بفقر الدم البحري الكبرى . اطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ,جامعة بابل .
- 25-Kim , S. ; Jeong , S. ; Park , W. ; Nam , K. C. ; Ahn , D. & Lee, S. (2006) . Effect of heating conditions of corape seeds on The oxidant activity of grape seed extract . Food Chemistry .97 : 472-479 .
- 26-Wen ,Y. ; Killales, S. ; Norris,L. A. ; Cooke, T.& Feely ,J. (1999). Vitamin E supplementaetion in hyperlipidaemicpatients : effect of increasing doses on vitro and low –density lipoprotein oxidation . Eur. J. Clin .Invest.,29:1027-1034.
- 27-Bhagwadin , C. A. (2009) . Formulation and invitro Evaluation of a novel drng delivery system containing achelating agent for the treatment of iron overload.Master thesis, University of west Indies.