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

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

هبة علوان عبد السلام وفاق جبوري البازي
جـــامعة كربـــلاء
*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 الأرانب البالغة والتي قسمت عشوائيا الى خمسة مجاميع متساوية (خمسة حيوانات / مجموعة) ، حقنت المجموعة الاولى (G1) 20 مل/ كغم من الماء المقطر وعدت كمجموعة سيطرة ،وحقنت المجموعة الثانية (G2) 20 ملغم /كغم من مادة دكستران الحديد بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرع في الاسبوع الثالث واربعة جرع 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 جرع في الاسبوع الثالث واربعة جرع 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 الديسفروكساميو جرعت فمويا و يوميا ب 0.5 مل/كغم من زيت بذور العنب.

جمعت عينات الدم بعد تجويع الحيوانات لفترة المساء وحتى الصباح في فترة ماقبل المعاملة وبعد مرور اسبوعين وحتى نهاية التجربة لدراسة المعايير التالي : قياس مستويات هرمون T_3 ،هرمون الثايروكسين T_4والهرمون 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 وحدوث 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 وTSH،اما المجموعة التي تعرضت للحقن بمادة الديسفروكسامين فقد سجلت انخفاض معنوي في مستوياتهرمون T_3 وهرمون الثايروكسين T_4وحدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز الهرمون المحفز للدرقية TSH.

اظهرت نتائج التقطيع النسجي 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 فقداظهرت نقصان ملحوظ في مستوى الغروان للغدة الدرقية بعد الحقن بمادة الديسفروكسامين

يستنتج من الدراسة الحالية الدور الوقائي لزيت بذور العنب الاسود *Vitisvinifera* ضد التاثير الضار لفرط الحديد في الغدة الدرقية وتؤكد افضليتهعلى 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_3, T_4 and TSH hormones

The results revealed intramuscular injection of iron dextran caused significant decrease ($p<0.05$) in levels of T_3 and T_4 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_3, T_4 and TSH hormones.

The group that was exposed to injection with desferrioxamine revealedsignificant decrease ($p<0.05$) in T_3 and T_4 hormones , and significant increase ($p<0.05$) in concentrations of TSHhormone . 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 العناصرالغذائية 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 كمرافق انزيمي في نقل الاوكسجين في كلا من بروتين الهيموكلوبين Hemoglobin والمايوكلوبين Myoglobin و في انزيمات السلسلة التنفسية و بناء الحامض النووي منقوص الاوكسجين (Deoxy (DNA 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 بالترانسفرين Transferrin او مخزون في الخلايا بشكل فرتين Ferritin او هيموسدرين[4,3] Hemosiderinيتواجد 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 فعالياتها المختلفة[6]،كما ان زيادة كمية الحديد في الجسم تعتبرسامة وفي بعض الحالات ممكن أن يؤدي الى الموت نتيجة لتكوينه الى مجموعة من الجذور الحرة اهمها جذر البيروكسيل والهيدروكسيل عن طريق تفاعلات الفنتون .Fenton reaction[7,2]

تتاثر 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_3و T_4الذي ينتج عنه حالة نقص الدرقية Hypothyroidism (8).

تعتبر مادة الديسفروكسامين Desferoxamin (DFO) من أكثر الأدوية استخداما لعلاج حالات فرط الحديد والثلاسيميا والتي بامكانها ان تمنع العديد من التاثيرات السلبية لحالات فرط الحديد حيث يتم اعطائها عضليا اوتحت الجلد ونتيجة انصف العمر القصير لهذه المادة لذا فهي تعطى عادة بجرعات ممتدة من 8 الى 12 ساعة بعد كل عملية نقل دم للاشخاص المصابين بالثلاسيميا[9]، نتيجة لامتلاك هذه المادة العديد من التاثيرات السلبية منها طول فترة استخدامها اضافة الى الآلام 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 وE 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 OligonericProanthocyanidin Complexes (OPCs) اضافة الى انه غني بالعديد من الفيتامينات منها فيتامين C وE و مادة β-carotin وكذلك احتوائه على العديد من الأحماض الدهنية غير المشبعة اهمها Omega-3 ، Omega-6 ، Omega-9 ، Palmatic acid و Stearic 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 مابين 1500- 2000 غرام تم شرائها من الأسواق المحلية ووضعت في اقفاص 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 للتاقلم مع الظروف المشار اليها اعلاه قبل اجراء التجربة . قسمت الارنب عشوائيا الى خمسة مجاميع بواقع 5أرانب لكل مجموعة :

تم حقن المجموعة الاولى(G1) 20 مل/ كغم بالماء المقطرلمدة 30يوم يوميا واعتبرت كمجموعة سيطرة.

تم حقن المجموعة الثانية(G2)20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديدلمدة 30يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرع في الاسبوع الثالث واربع جرع في الاسبوع الرابع.

تم حقن المجموعة الثالثة(G3)20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديدلمدة 30يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرع في الاسبوع الثالث واربع جرع في الاسبوع الرابع +انها جرعت فمويا ب 0.5 مل /كغم من زيت بذور العنب grape seed oil ولمدة 30يوم يوميا.

حقنت المجموعة الرابعة (G4) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديدلمدة 30يوم مع حقن تحت الجلد 10SC ملغم / كغم من مادة الديسفروكساميندلمدة30يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرع في الاسبوع الثالث واربع جرع في الاسبوع الرابع لكل مادة .

تم حقن المجموعة الخامسة(G5) 20 ملغم / كغم من مادة دكستران الحديدلمدة 30يوم مع حقن تحت الجلد 10SC ملغم /كغم من مادة الديسفروكساميندلمدة 30يوم بواقع جرعة واحدة في الاسبوع الاول ، جرعتان في الاسبوع الثاني ، ثلاث جرع في الاسبوع الثالث واربع جرع في الاسبوع الرابع + انها جرعت فمويا ب0.5 مل /كغم من زيت بذور العنب ولمدة 30يوم 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 15دقيقة لقياس مستويات هرمون T_3 ، هرمون الثايروكسين T_4 ومستويات الهرمون المحفز للدرقية TSH .

قياس تركيز الهورمونات

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

التقطيع النسجي Histological sectioning

اخذت عينات نسيجة 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 بسمك (5-6) مايكروميتر بصورة متسلسلة باستعمال المايكروتوم الدوار Rotary Microtome ثم ثبتت المقاطع النسيجة باستعمال بياض البيض والكليسيرين على شرائح زجاجية . ومررت الشرائح بالزايلين ثم بسلسلة من الكحولات واخيراً الزايلين وصبغت بصبغةهيماتوكسلين- 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 المجهري[10]

التحليل الاحصائي

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

النتائج والمناقشةResults 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 TSHبعد 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 لفعل الجذور الاوكسجينية الفعالة ROS التي تعمل على تثبيط الية اقتناص اليوديد

الموجود بالدم من الخلايا الجريبية ومن ثم تثبيط فعالية انزيم البيروكسيديز (TPO)[15] ،اضافة الى التاثيرات السلبية للاجهاد التاكسدي Oxidive stress على الغدة الدرقية اذ يعمل على تثبيط افراز انزيم deiodnase'5 ويثبط فعالية مستقبلات T_3 ويعمل على تحطيم البروتينات المسؤولة عن نقل الهرمونات الدرقيةThyorxin Binding Globin (TBG)[16]، او قد يكون الانخفاض نتيجة تاثير 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 T3 وT4 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 Scavingerنسبة عالية من جذور الحديد الحرة مما ادى الى تقليل تاثيرها على الغدة الدرقية والخصى وبالتالي المحافظة على مستويات الهرمونات المفرزة من تلك الغدد [20,19]، حيث أن فيتامين C له تأثيرات معنويه في زيادة إفراز الغدة الدرقية لهرمون الدرقين (T_4)Thyroxin، اضافة الى دور الاحماض الدهنية غير المشبعة مثل omega-6وomega-3 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 T3 وT4 وارتفاع معنوي($P<0.05$) في مستوى هرمون TSH بعد الحقن بمادة الديسفروكسامين وهذا يتفق مع [23,22].ان هذا الانخفاض يكون نتيجة لتجمع الحديد في الغدة الدرقية بسبب مستويات الحديد المرتفعة في المصل والتي تتجاوز قدرة مادة الديسفروكسامين على التقاطها مما يسبب انخفاض في تركيز الهرمونات الدرقية والمنسلية [24].

جدول (1) تاثير التجريع الفموي بالجرعة المؤثرة لزيت بذور العنب والديسفروكسامين على معدل مستويات هرمون TSH(mlU/ml)في مصل ذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد

المجاميعالمدة	السيطرة (G1)	20ملغم/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	0.84a ±0.02 A	0.80a ±0.01 BA	0.81a ±0.02 BA	0.79a 0.02 ± B	a 0.81 ±0.02 BA	0.052
بعد اسبوعين	0.85a ±0.01 DA	1.66b ±0.05 B	0.93b 0.02 ± A	b 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	a 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 افقيا تحت مستوى احتمال $P<0.05$

الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا تحت مستوى احتمال $P<0.05$

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

المجاميع / المدة	السيطرة (G1)	20ملغم/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	1.060a ±0.010 A	1.040a ±0.010 A	1.056a ± 0.010 A	1.050a ±0.013 A	1.066a ±0.008 A	0.03
بعد اسبوعين	.048a ±0.011 A	0.62b ±0.037 B	b1.034 ± 0.005 A	0.860b ±0.060 C	1.086a ±0.013 A	0.096
بعد اربعة اسابيع	1.054a ±0.008 A	0.200c ±0.031 B	1.010c ±0.004 A	0.480c ±0.037 C	1.158b ±0.020 D	0.07
LSD	0.029	0.085	0.021	0.122	0.044	

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

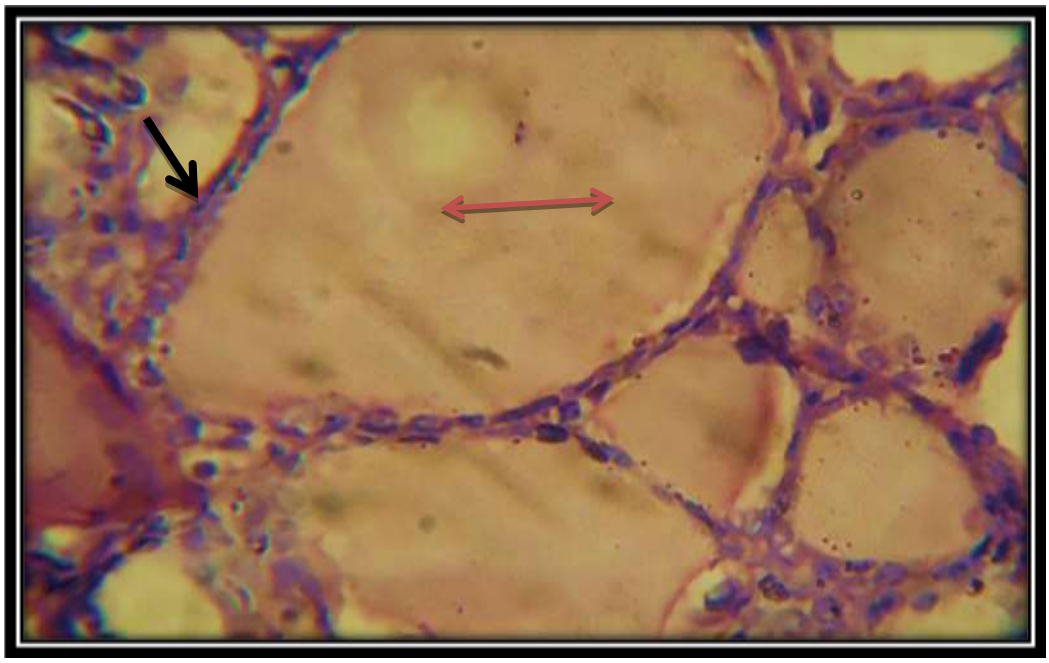
جدول (3) تاثير التجريع الفموي بالجرعة المؤثرة لزيت بذور العنب والديسفروكسامين على معدل مستويات هرمون T4(ng/100ml) في مصل ذكور الارانب المعرضة لفرط الحديد

المجاميع / المدة	السيطرة (G1)	20ملغم/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	

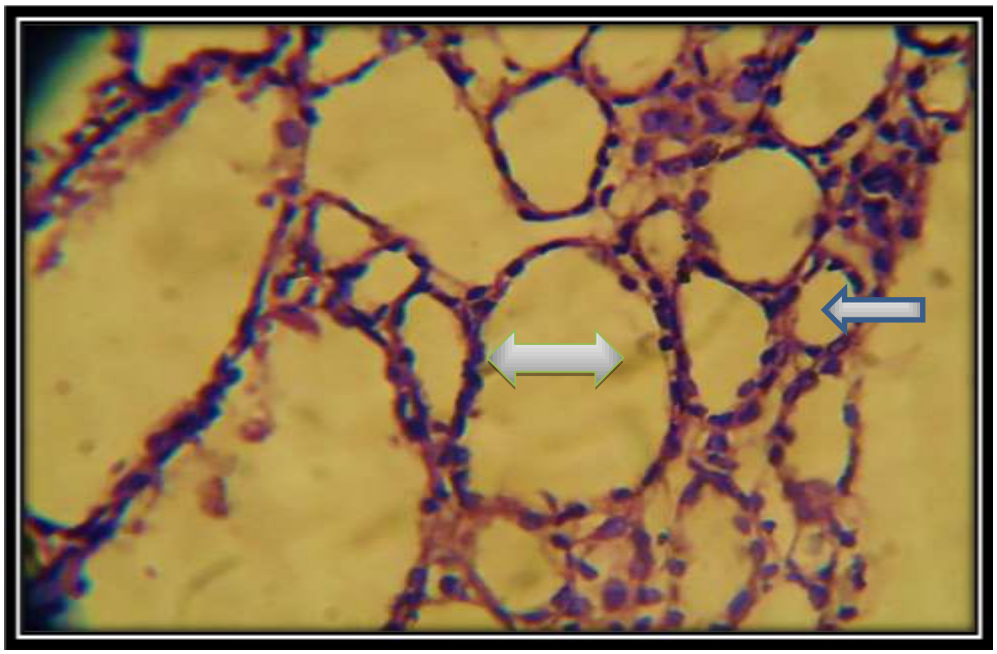
المعدل ±الخطأ القياسي ، n =5/ مجموعة
الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية افقيا تحت مستوى احتمال P<0.05
الحروف الصغيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا تحت مستوى احتمال P<0.05

كما بينت نتائج التقطيع النسيجي ان الحقن العضلي لدكستران الحديد ادى الى حدوث حالات نقص الدرقيةHypothyrodism التي شخصت من خلال انخفاض نسبة الغروان Colloid وزيادة عدد الخلايا الدرقية مع صغر حجمها وهي نتائج متفقة مع [24] الذين بين ان زيادة ترسب الحديد في الغدة الدرقية يؤدي الى ظهور حالة نقص الدرقية Hypothyrodism في مرضى الثلاسيميا نتيجة لتاثيرجذور الحديد الحرة على الخلايا الدرقية كما اظهرت نتائج التقطيع النسيجي لانسجة الحيوانات المعاملة ب20 ملغم من دكستران الحديد والمجرعة يوميا ب 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 تاثيرها على انسجة الكبد والخصى والغدة الدرقية [25,20] ، اضافة الى ذلك فان زيت بذور العنب غني بفيتامين E الذي يعد من احسن مضادات الاكسدة الذائبة 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 تاثير الجذور الحرة والعوامل المؤكسدة ويوقف عملية بيروكسدة الدهون Lipid peroxidation ، اضافة الى دور المركبات الفينولية بضمنها Proanthocyanidins وanthocyanin في المحافظة على اغشية الخلايا وتاثيرها في كسح الجذور الحرة وتقليل تاثيرها على الانسجة [19].

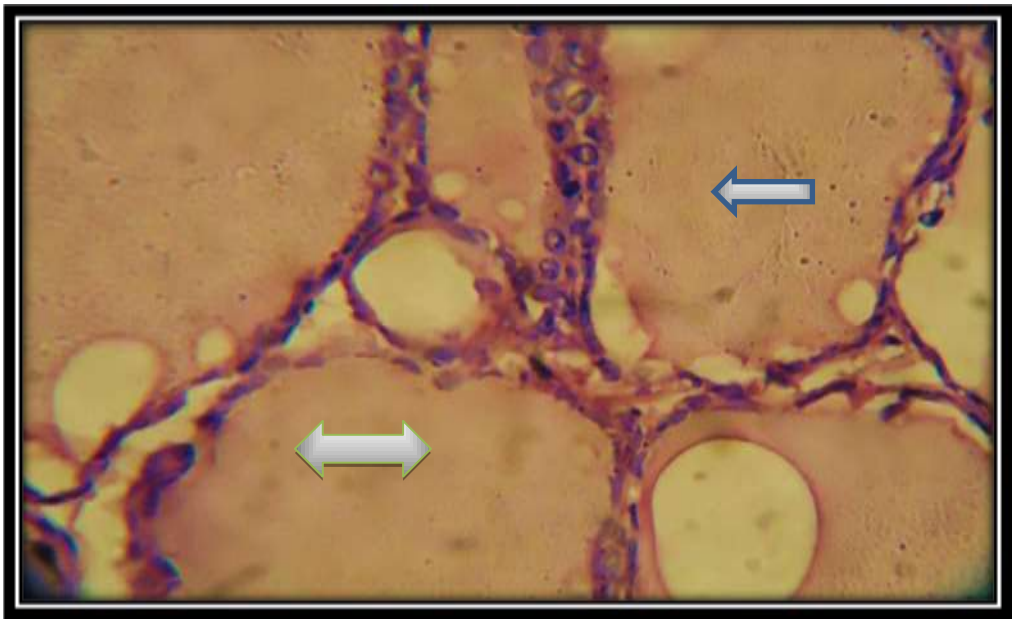
اظهرت نتائج التقطيع النسجي للغدة الدرقية انخفاض في نسبة الغروان مع صغر نسبي في حجم الخلايا الدرقية وهي نتائج متفقة مع[27] التي تبين حدوث حالات تلف في الغدة الدرقية حتى بعد استخدام الديسفروكسامين نتيجة لفعل جذور الحديد الحرة التي تعمل على مهاجمة اغشية الخلايا الدرقية والجريبات وبالتالي تؤثر على كمية المادة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



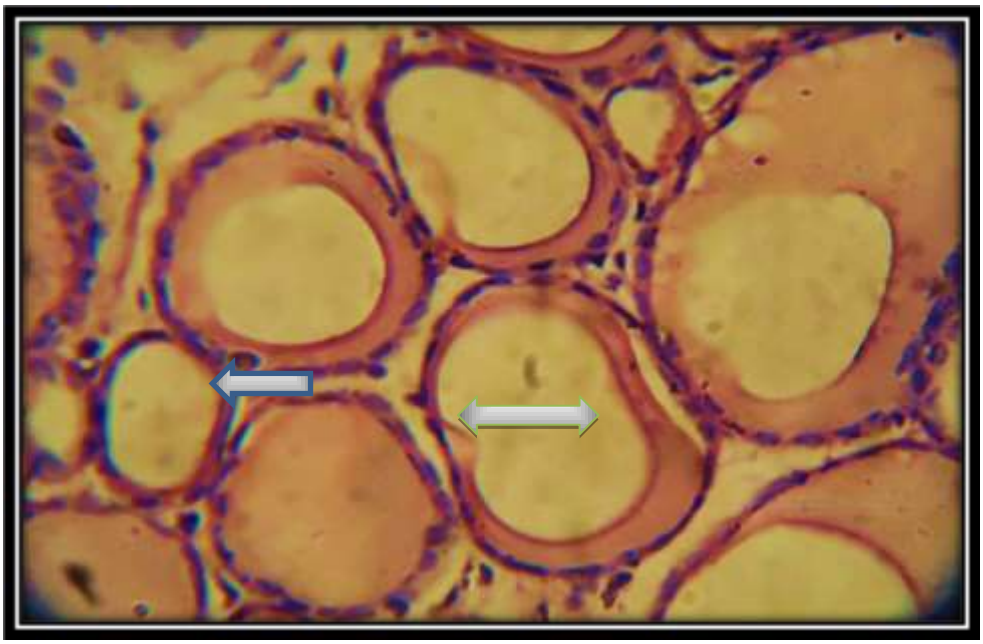
صورة (1) مقطع نسجي في الغدة الدرقية لذكور الارانب (مجموعة السيطرة) اذ يلاحظ التركيب الطبيعي للخلايا الجريبية ← والمادة الغروانية ↔ (H&E 400X)



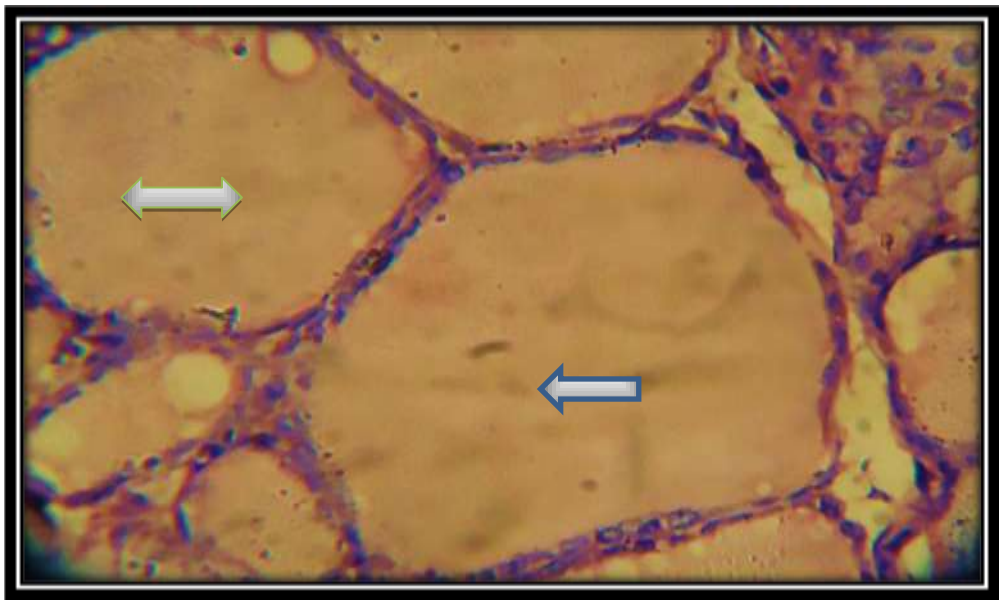
صورة (2) مقطع نسجي للغدة الدرقية لذكور الارانب التي حقنت عضليا ب 20 ملغم / كغم من دكستران الحديد ولمدة اربعة اسابيع اذ يلاحظ صغر في حجم الجريبات ⇐ وانعدام المادة الغروانية ⇔ (H&E 400X)



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 ⇔ والكمية الطبيعية من المادة الغروانية ⇐ (H&E 400X)



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 الديسفروكسامين 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 الديسفروكسامين 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)

المصـــــادر

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., *18*: 213-229.

6-Guyton, A.C. & Hall, J.E., (2000).Text book of medical physiology. 6th, 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 pediatr. , *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, 5thedn., 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 Alexandrides*et 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 ، سرباز ابراهيم محمد .(2007) حالة الحديد كدليل لتاخر 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.