

EFFECT OF DEXAMETHASONE IN THE TREATMENT OF THE DISTURBED KIDNEY FUNCTIONS CAUSED BY PARAQUAT ADMINISTRATION OF TO ADULT MALE RATS

RANA A. ASIM, MAN S. KALO* and SOULAF J. KAKEL

Department of Physiology, Biochemistry & Pharmacology

College of Veterinary Medicine, University of Mosul

*E-mail: maan_kallo@yahoo.com

ABSTRACT

Received at: 28/6/2012

Accepted: 27/8/2012

Paraquat (PQ) is highly toxic herbicide with no specific antidote. this study was conducted to evaluate the therapeutic potency of dexamethasone (Dx) on the kidney function tests in experimental paraquat intoxication in male rats. Three groups of rats were subjected to this trial, control, PQ group (50 mg/ kg orally) and PQ with Dx (50 mg/ kg orally, 4 mg/ kg ip. respectively) throughout 15 days. Results revealed that treatment with PQ caused an elevation in kidney function indices as well as sodium ion and decrease in each of potassium, calcium ions and inorganic phosphate compared to control whereas treatment with Dx decreased ($p \leq 0.05$) the concentration of both creatinine and inorganic phosphate and elevated the concentrations of blood urea nitrogen and calcium in comparison with values of PQ- treated rats, Dx did not affect the concentrations of uric acid, sodium and potassium. In conclusion, the treatment of PQ- induced toxicity with Dx in rats has limited value in correction of most kidney function tests.

Key words: Dexamethasone, paraquat, electrolytes, rats

تأثير الديكساميثازون في علاج اضطراب وظائف الكلى الناتج عن معاملة ذكور الجرذان البالغة بالباراكوات

رنا عامر عاصم ، معن سمير كلو ، سولاف جبار كاكل

يعد الباراكوات من أكثر مبيدات الأعشاب سمية حيث لم يعرف له علاج متخصص حتى الآن. وضعت الدراسة الحالية لتقييم تأثير الديكساميثازون في تصحيح مؤشرات وظائف الكلى جراء التسمم التجريبي بالباراكوات في ذكور الجرذان. شملت التجربة استخدام ثلاث مجموعات من ذكور الجرذان هي على التوالي، الضابطة، مجموعة الباراكوات (٥٠ مجم/ كجم عن طريق الفم)، مجموعة الباراكوات مع الديكساميثازون (٥٠ مجم/ كجم عن طريق الفم و ٤ مجم/ كجم في غشاء الخلب) إذ دامت فترة المعاملة ١٥ يوماً. بينت نتائج التحليل الإحصائي أن إعطاء الباراكوات قد أدى إلى رفع تراكيز كل من مؤشرات وظائف الكلى وأيون الصوديوم بينما أدت المعاملة ذاتها إلى خفض تراكيز أيونات البوتاسيوم، الكالسيوم والفوسفات اللاعضوية مقارنة بالمجموعة الضابطة في حين أدت المعاملة بالديكساميثازون إلى خفض تركيز كل من الكرياتينين والفوسفات اللاعضوية في مصل الدم ($p \leq 0.05$) بينما ارتفعت تراكيز كل من اليوريا والكالسيوم في حين لم يظهر حامض اليوريك، الصوديوم والبوتاسيوم أي تغير مقارنة بالمجموعة المعاملة بالباراكوات لوحده. يستنتج من الدراسة الحالية أن الديكساميثازون له أثر محدود في تصحيح اضطراب مؤشرات وظائف الكلى جراء التسمم بالباراكوات.

INTRODUCTION

المقدمة

يعد الباراكوات (PQ) أحد مبيدات الأعشاب غير الانتقائية والذي يصنف من بين أكثر مبيدات الأعشاب استخداماً منذ عام ١٩٦٠. لذا فهو أحد الأسباب المهمة لحالات التسمم والموت في الإنسان والحيوان في بلدان آسيا وأفريقيا على وجه الخصوص حيث تهاك ٤٠ - ٦٠% من حالات التسمم الحاد في غضون ٢٤ - ٧٢ ساعة أما حالات التسمم الأكل وطأة فتهلك خلال أسابيع قليلة نتيجة تليف الرئتين Pulmonary fibrosis (Robert et al., 2011). يعتمد الباراكوات في آلية عمله على قابليته لتحفيز الإنتاج الفائق لأنواع الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species حيث يخضع داخل الخلية إلى عملية اختزال لتوليد PQ^+ من خلال تفاعل انزيمي يشارك فيه كل من NADPH و cytochrome P-450 reductase ، cytochrome C reductase ، NADH و Ubiquinone oxidoreductase حيث تتم أكسدة PQ^+ ليحرر جنر السوبر أوكسيد O_2^- والذي يتحول بدوره إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر الهيدروكسيل OH^- ضمن سلسلة من التفاعلات مؤدية إلى إلحاق الأذى بالحامض النووي DNA وأغشية الخلايا (Li et al., 2011) ، وليس باستطاعة أنظمة الجسم الخضاع الباراكوات لأية مسارات أيضية لذا يتم طرحه بصورة رئيسية عن طريق الإدرار مع الإشارة إلى أن جزء ضئيل منه يطرح مع البراز وفي حالات التسمم يتراكم بتركيز مرتفعة في الرئتين، الكبد والكليتين مسبباً آفات رئوية، التهاب الكبد وفشل حاد في الكليتين (Cristovao et al., 2009).

رغم تأكيد أغلب الدراسات السابقة على أن سبب الهلاك أثناء التسمم بالباراكوات هو قصور الرئتين، لكن دراسات حديثة أعطت أهمية لتلف الكليتين في كونه سبباً للهلاك (Gil et al., 2009) حيث أن تشخيص التسمم بالباراكوات مازال يتم عن طريق قياس تركيزه في الدم أو الإدرار لكن لسوء الحظ فإن التقنية أعلاه غالباً ما تكون غير متوفرة في البلدان النامية (Wilks et al., 2011) لذا باتت الحاجة ملحة لإيجاد مؤشرات

لتشخيص التسمم والتنبؤ عن مصير الحالة بصرف النظر عن فترة التعرض لذا يمكن لمؤشرات وظائف الكليتين باعتبارها احدى الأعضاء المتضررة أن تشير الى حالات التسمم بالباراكوات (Gil *et al.*, 2009).

اقترحت عدة علاجات لحالات التسمم بالباراكوات منها الماينفات ومضادات الأكسدة لكن دون أثر فاعل في خفض نسبة الوفيات: (Gil *et al.*, 2008) لكن ثمة إشارة الى أن استخدام الديكساميثازون (Dx) باعتباره مثبطا مناعيا له أثر فاعل في الحد من التسمم بالباراكوات (Asim *et al.*, 2012). ينتمي الديكساميثازون الى عائلة القشرانيات السكرية المصنعة والتي تستخدم لعلاج كثير من الحالات المرضية ومنها أمراض الرئتين وذلك يعود الى خواصها المضادة للالتهاب (Camm *et al.*, 2011) كما بينت احدى الدراسات الحديثة أن للديكساميثازون القدرة على الحد من تكوين أنواع الأوكسجين الفعالة داخل الخلية وبالتالي تثبيط موت الخلية المبرمج Apoptosis فضلا عن أثره الفاعل في تثبيط انتاج الجزيئات ذات العلاقة بالعمليات الاتهابية مثل (MCP-1) (Huo *et al.*, 2011).

تهدف الدراسة الحالية الى التعرف على التأثير العلاجي للديكساميثازون تحديدا في اضطراب مؤشرات وظيفة الكليتين جراء التسمم التجريبي بالباراكوات في ذكور الجرذان.

MATERIALS and METHODS

المواد وطرق العمل

حيوانات التجربة: استخدم ثلاثون من ذكور الجرذان البيضاء Albino rats حديثة البلوغ تراوحت أعمارها بين ٧٠ - ٩٠ يوما وأوزانها ٢١٠-٢٤٥ جرام قسمت عشوائيا إلى ثلاثة مجموعات (بواقع ١٠ جرذان/ مجموعة) ووضعت في أقفاص خاصة ذات غطاء معدني مشبك غير قابل للصدأ في ظروف مسيطر عليها من درجة حرارة 22 ± 0.2 م ودورة اضاءة حوالي ١٢:١٢ ساعة وتم تجهيزها بالعلف وماء الشرب باستمرار وبصورة حرة *Ad libitum*.

غذيت حيوانات التجربة على خلطة علفية تم الحصول على مكوناتها الأساس من الأسواق المحلية وقد حضرت مع الاخذ بنظر الاعتبار المتطلبات الفسلجية للجرذان وفقا لما ورد في (American Nutrient Research Council (1978).

تصميم التجربة: استخدمت في الدراسة الحالية ثلاثة مجموعات وكما يلي:

١- المجموعة الأولى (المجموعة الضابطة): تم تجريعها بالماء المقطر عن طريق التغذية الانبوبية فضلا عن حقنها بالملح الفسلجي (% NaCl 0.9) في غشاء الخلب يوميا ولمدة ١٥ يوما.

٢- المجموعة الثانية (مجموعة الباراكوات): تم تجريعها بالباراكوات (Syngenta Crop Protection Co., USA) عن طريق التغذية الانبوبية بجرعة ٥٠ مجم/كجم (Dere and Polat, 2001) يوميا ولمدة ١٥ يوما.

٣- المجموعة الثالثة (مجموعة الباراكوات مع الديكساميثازون): تم تجريعها بالباراكوات عن طريق التغذية الانبوبية بجرعة ٥٠ مجم/كجم وحقنها بالديكساميثازون (Swiss Pharma Pvt Ltd, Switzerland) بجرعة ٤ مجم/كجم (Veals *et al.*, 1977) في غشاء الخلب يوميا ولمدة ١٥ يوما.

جمع العينات الدموية: تم تصويم الحيوانات لمدة ١٢ ساعة ومن ثم جمعت عينات الدم من المجموعات في أنابيب اختبار جافة خاصة بجهاز الطرد المركزي وعن طريق وريد منظم العين (Timm, 1979) باستخدام أنابيب شعرية في الأوقات صفر، ٧ و ١٥ يوما منذ بدء المعاملة. تركت الأنابيب لفترة كافية لحين تمام التخثر ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي Wagtech, UK على سرعة ١٥٠٠ دورة/ دقيقة لمدة ٢٠ دقيقة (Fox *et al.*, 1997) حيث تم فصل مصل الدم باستخدام ماصات باستور نبيذة وحفظ المصل في التجميد بدرجة -18 ± 0.1 م لحين اجراء الاختبارات.

الاختبارات الكيميائية الحيوية: تم قياس تركيز كل من الفوسفات اللاعضوية (Inorganic phosphate (Pi)، الكرياتينين Creatinine، نيتروجين يوريا الدم Blood urea nitrogen (BUN) و حامض اليوريك Uric acid (UA) باستخدام عدة التقدير نوع Fabricant BioLabo SA. France إذ تم قياس الامتصاص الضوئي للعينات باستخدام جهاز المطياف الضوئي Biotech 2601 UV/VIS double beam, UK وحسبت تراكيز العينات المجهولة بالاعتماد على محاليل قياسية كما تم قياس تراكيز كهارل الدم والتي تشمل الصوديوم (Na⁺)، البوتاسيوم (K⁺) والكالسيوم Calcium (Ca²⁺) باستخدام جهاز القياس الأوتوماتيكي Automated electrolyte analyzer SmartLyte. Diamond. USA.

التحليل الاحصائي: تم إخضاع البيانات الى اختبار تحليل التباين (Steel and Torrie, 1980) حيث وجدت الفروقات بين متوسطات المجموعات للصفات المدروسة باستخدام اختبار دنكن ذي الاتجاهين (Duncan, 1955) وعند مستوى احتمال $p \leq 0.05$ باستخدام برنامج الحاسوب Statistical package for social sciences (SPSS).

RESULTS

النتائج

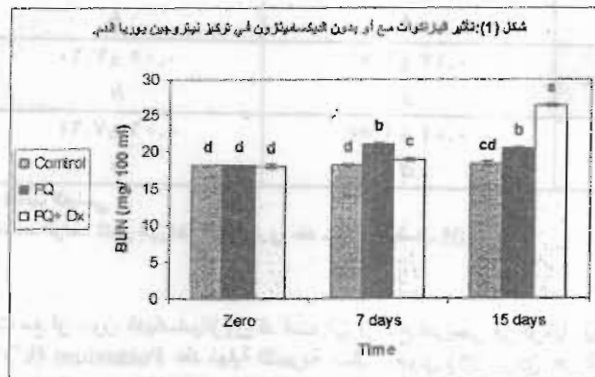
أن النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة الحالية تؤكد دور الباراكوات السلبى في احداث اذى الكليتين فضلا عن دور الديكساميثازون في الحد من ذلك الأذى (جدول ١).

جدول ١: تأثير الباراكوات مع أو بدون الديكساميثازون في مؤشرات وظيفة الكلى.

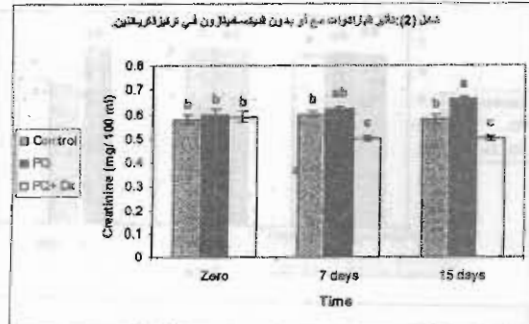
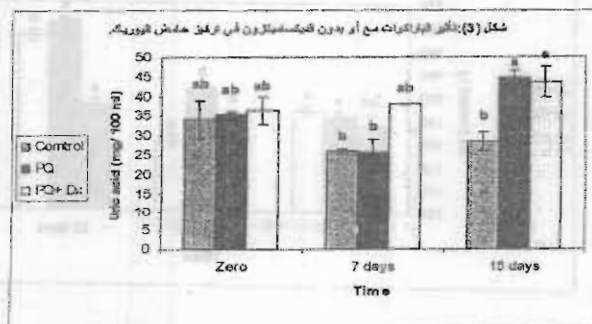
نيتروجين يوريا الدم (ملغم/ ١٠٠ مل)			
١٥	٧	صفر	زمن التجربة (يوم)
٠,٣٥ ± ١٨,٢٨ <i>cd</i>	٠,١٥ ± ١٨,١٩ <i>d</i>	٠,١٥ ± ١٨,٠٨ <i>d</i>	المعاملات
٠,٢٤ ± ٢٠,٤٢ <i>b</i>	٠,٣١ ± ٢٠,٩٦ <i>b</i>	٠,٠٨ ± ١٨,١٤ <i>d</i>	الضابطة
٠,٢١ ± ٢٦,٣٧ <i>a</i>	٠,١٣ ± ١٨,٩١ <i>c</i>	٠,٢٢ ± ١٨,٠٣ <i>d</i>	باراكوات
باراكوات + ديكساميثازون			
الكرياتينين (مجم/ ١٠٠ مل)			
٠,٠٢ ± ٠,٥٨ <i>b</i>	٠,٠١ ± ٠,٦٠ <i>b</i>	٠,٠٢ ± ٠,٥٨ <i>b</i>	المعاملات
٠,٠١ ± ٠,٦٦ <i>a</i>	٠,٠١ ± ٠,٦٢ <i>ab</i>	٠,٠٢ ± ٠,٦٠ <i>b</i>	الضابطة
٠,٠١ ± ٠,٥٠ <i>c</i>	٠,٠١ ± ٠,٥٠ <i>c</i>	٠,٠٢ ± ٠,٥٩ <i>b</i>	باراكوات
باراكوات + ديكساميثازون			
حامض اليوريك (مجم/ ١٠٠ مل)			
٢,٢٦ ± ٢٨,١٨ <i>b</i>	٠,٦٥ ± ٢٥,٨٢ <i>b</i>	٩,٨٨ ± ٣٤,٠٨ <i>ab</i>	المعاملات
١,٦٧ ± ٤٤,٦٢ <i>a</i>	٣,١٨ ± ٢٥,٧١ <i>b</i>	٠,٦٦ ± ٣٥,٤٢ <i>ab</i>	الضابطة
٥,٧٩ ± ٤٣,٤٠ <i>a</i>	٠,١٩ ± ٣٧,٩٥ <i>ab</i>	٦,٥٣ ± ٣٦,٣٢ <i>ab</i>	باراكوات
باراكوات + ديكساميثازون			

- القيم معبر عنها بالمتوسط الحسابي والخطأ القياسي
- الحروف المختلفة ضمن العمود أو الصف الواحد تشير إلى اختلاف معنوي عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$
- عدد الحيوانات، ١٠ / مجموعة

يشير الشكل ١ إلى ارتفاع في معايير وظائف الكلى نتيجة المعاملة بالباراكوات في اليوم ٧ بالنسبة لنيتروجين يوريا الدم (BUN) وفي اليوم ١٥ بالنسبة لكل من الكرياتينين Creatinine وحامض اليوريك Uric acid وذلك بشكل معنوي ($p \leq 0.05$) مقارنة مع المجموعة الضابطة (شكل ٢ و ٣).



أدت المعالجة بالديكساميثازون إلى خفض مستوى الكرياتينين في مصل الدم منذ اليوم ٧ وحتى نهاية التجربة كما أدت إلى نوع من الثبوت في قيمة حامض اليوريك مقارنة مع نظيرتها في بداية التجربة لكن تبتى مرتفعة معنويا لدى مقارنتها بالمجموعة الضابطة بينما أدى الديكساميثازون إلى ارتفاع يوريا الدم بشكل فاق الارتفاع الحاصل عند المعاملة بالباراكوات.



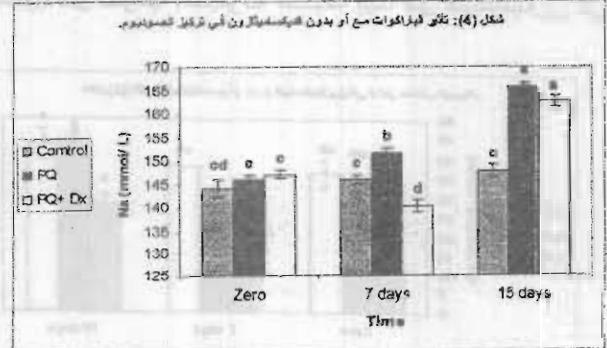
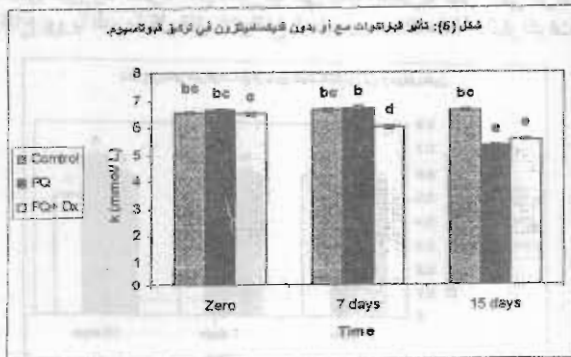
ومن معاينة الجدول ١، يتضح أن المعاملة بالديكساميثازون كان لها بعض التأثيرات المعنلة لتراكيز كهارل دم الجرذان المعاملة بالباراكوات.

جدول ٢: تأثير الباراكوات مع أو بدون الديكساميثازون في مستوى الكهارل وبعض المعادن في مصل الدم.

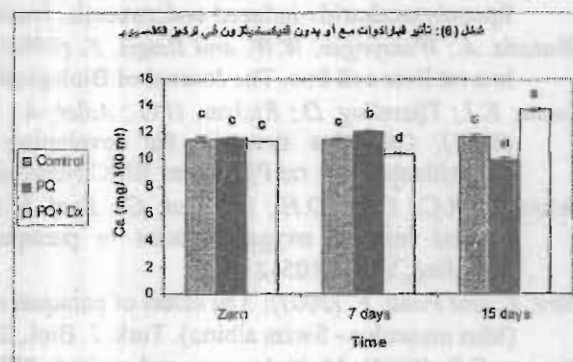
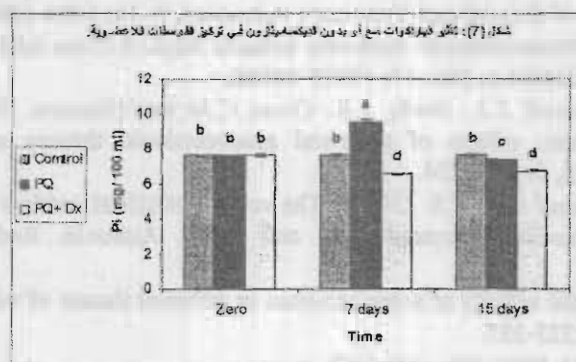
الصوديوم (ملي مول/ لتر)			المعاملات المضابطة
١٥	٧	صفر	
١,٣٥ ± ١٤٧,٨٣	٠,٩٧ ± ١٤٦,٠	١,٧٤ ± ١٤٤,٢٥	الضابطة
c	c	cd	باراكوات
٠,٧١ ± ١٦٥,٨٠	١,١٨ ± ١٥١,٦٢	٠,٨٩ ± ١٤٦,١٢	باراكوات + ديكساميثازون
a	b	c	
١,٣٢ ± ١٦٢,٦٠	١,٣٧ ± ١٤٠,٤٦	١,٠١ ± ١٤٧,١٧	
a	d	c	
البوتاسيوم (ملي مول/ لتر)			المعاملات المضابطة
١٥	٧	صفر	
٠,٠٣ ± ٦,٦١	٠,٠٨ ± ٦,٦٣	٠,٠٦ ± ٦,٥٦	الضابطة
bc	bc	bc	باراكوات
٠,٠٥ ± ٥,٢٨	٠,٠٨ ± ٦,٧٢	٠,٠٦ ± ٦,٦٤	باراكوات + ديكساميثازون
e	b	bc	
٠,٠٦ ± ٥,٥٣	٠,٠٥ ± ٥,٩٨	٠,٠٧ ± ٦,٥٠	
e	d	c	
الكالسيوم (ملغم/ ١٠٠ مل)			المعاملات المضابطة
١٥	٧	صفر	
٠,٢٨ ± ١١,٦٨	٠,١٢ ± ١١,٥٤	٠,١٨ ± ١١,٥١	الضابطة
c	c	c	باراكوات
٠,٢٠ ± ٩,٩٠	٠,٠٩ ± ١٢,١٥	٠,١٥ ± ١١,٥٨	باراكوات + ديكساميثازون
e	b	c	
٠,٠٦ ± ١٣,٧٢	٠,٠٧ ± ١٠,٣٨	٠,٠٤ ± ١١,٣٢	
a	d	c	
الفوسفات اللاعضوية (ملغم/ ١٠٠ مل)			المعاملات المضابطة
١٥	٧	صفر	
٠,٠٦ ± ٧,٦٤	٠,٠٧ ± ٧,٦٣	٠,٠٣ ± ٧,٦٠	الضابطة
b	b	b	باراكوات
٠,٠٢ ± ٧,٣٦	٠,١٣ ± ٩,٥٩	٠,٠٥ ± ٧,٦٠	باراكوات + ديكساميثازون
c	a	b	
٠,٠٣ ± ٦,٧٣	٠,٠٤ ± ٦,٥٥	٠,٠٦ ± ٧,٦٤	
d	d	b	

- القيم معبر عنها بالمتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي
- الحروف المختلفة ضمن العمود أو الصف الواحد تشير إلى اختلاف معنوي عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$
- عدد الحيوانات ١٠ / مجموعة

يلاحظ من الشكل ٤ أن المعاملة بالباراكوات مع أو بدون الديكساميثازون قد أدت إلى ارتفاع تدريجي في تركيز أيون الصوديوم (Na⁺) رافقه انخفاض في تركيز أيون البوتاسيوم (K⁺) عند نهاية التجربة بشكل معنوي ($p \leq 0.05$) عن المجموعة الضابطة وقمتاها في بداية التجربة (شكل ٥).



تبين الأشكال ٦ و ٧ كذلك تأثير الباراكوات المخفض لكل من أيون الكالسيوم (Ca^{2+}) والفسفات اللاعضوية Inorganic phosphate (Pi) بشكل مسوي عن المجموعة الضابطة بينما أدى الديكساميثازون إلى رفع تركيز الكالسيوم وخفض تركيز الفوسفور عن المجموعة الضابطة.



DISCUSSION

المناقشة

إن نتائج مؤشرات وظائف الكلى وطرحه عدد من الباحثين حول الموضوع ذاته مثل Ahmed and Nasr, (2009) والنذان لاحظا أن معاملة الجرذان بالباراكوات تؤدي إلى ارتفاع قيمتي كل من اليوريا والكرياتينين و Yang *et al.* (2009) الذين لاحظوا ارتفاع تركيز حامض اليوريك في الدم. إن ارتفاع تركيز الكرياتينين في مصل الدم يعد من المؤشرات الأكثر خصوصية لحالات الأذى الكلوي تحديدا والتي تتطور نتيجة للاجهاد التأكسدي الناتج عن الباراكوات والذي قد يؤدي بدوره إلى تضيق الأوعية الدموية Vasoconstriction في الكلى وتلف النسيج الكلوي (Garba *et al.* 2007). وفي دراسة جزيئية أجراها Tomita *et al.* (2006) وجد أن الباراكوات من شأنه رفع معدل تخليق انزيمات $Metallothionein-1$, $Heme\ oxygenase-1$ من خلال التأثير في الجينات الخاصة بها وهو ما يعد سببا محوريا لتطور قصور وظيفة الكلى وتلفها جراء الإجهاد التأكسدي، من جانب آخر فإن حامض اليوريك له خصوصية فضلا عن كونه أحد مؤشرات وظيفة الكلى فهو مؤشر لحالة الاجهاد التأكسدي وهو بذلك يلعب دورا مزدوجا في كونه مضادا للأكسدة وكابح قوي لأنواع الأوكسجين الفعالة في أنظمة الجسم الحيوية لكن يمكن أن يتحول حامض اليوريك إلى مادة مؤكسدة مهينة الفرصة لزيادة إنتاج أنواع الأوكسجين الفعالة إضافة إلى دوره في تحفيز تصنيع بعض الجزيئات ما قبل الالتهاب Proinflammatory molecules (Sautin *et al.*, 2007) ويمكن السبب وراء ارتفاع تركيز حامض اليوريك جراء المعاملة بالباراكوات في حالة الاجهاد التأكسدي إذ تنشيط أنواع الأوكسجين الفعالة في تحطيم الجزيئات الحيوية بضمها الحامض النووي DNA حيث يزداد معدل أيض البورين Purine وبالتالي يزداد تكون حامض اليوريك لذا يمكن اعتبار مستوى حامض اليوريك كمؤشر لمدى التحطم الخلوي (Kim *et al.*, 2010). بينما تتعارض نتائج الديكساميثازون مع ما توصل إليه Abraham *et al.* (2005) في أن معاملة الكلاب بالديكساميثازون لم تؤثر في مستوى اليوريا ولعل السبب في ذلك يعود إلى أن الكلاب المستخدمة في الدراسة لم تكن تعانى من تلف مسبق في الكلى وربما يعود الأثر الإيجابي في الخفض الجزئي لمستوى كرياتين الدم إلى تأثير الديكساميثازون المضاد للالتهاب والمختزل لعدد الخلايا الدموية البيضاء في نسيج الكلى فضلا عن أثره للفاعل في الحد من تكون الجلطات داخل الأوعية الدموية الكلوية (Ayse *et al.*, 2010) حيث يمكن أن يحصل إعادة تصحيح في ميزان الطاقة للجسم مؤدبا إلى الحد من إنتاج الكرياتينين في الجسم لكن تبقى هذه الفرضية بحاجة إلى برهان.

وفيما يخص الصوديوم والبوتاسيوم، فإن النتائج تتفق مع Tomita *et al.* (2006) بالنسبة للمعاملة بالباراكوات ومع كل من Luanna *et al.* (1997), Bhutada *et al.* (1991), Sandle and Mc Glone, (1987) Abraham *et al.* (2005) الذي لم يلاحظ أي تأثير للمصنعة بالديكساميثازون في تركيز الكهارل Electrolytes في الدم. لقد أسس Tomita *et al.* (2006) تأثير الباراكوات في تركيز كل من الصوديوم والبوتاسيوم على أنه نتيجة لتأثير ذلك للمبيد المعزز لعملية تخليق انزيم ATPase على مستوى الجين الخاص به وبالتالي تحفيز انتقال تلك الكهارل عبر غشاء الخلية حيث يتحرك البوتاسيوم عبر الغشاء إلى السيتوبلازم بينما يحصل العكس مع الصوديوم الذي يغادر الخلية عبر القنوات الخاصة لذلك الغرض وهي عملية ينتج عنها انخفاض تركيز البوتاسيوم وارتفاع الصوديوم في الدم، جدير بالذكر أن للديكساميثازون تأثير مشابه لما ذكر في الباراكوات حيث أنه يساهم في تحفيز تخليق Na/k co transporter protein (Luanna *et al.*, 1997) من خلال زيادة الحامض النووي الريبوزي المرسل mRNA والخاص بانزيم Na/K ATPase في غشاء الخلية (Bhutada *et al.*, 1991) وهي نتيجة تؤكد ما سبق وطرحه Sandle and Mc Glone, (1987) والذي بين أن الديكساميثازون من شأنه زيادة امتصاص الصوديوم والماء فضلا عن إفراز البوتاسيوم عبر ظاهرة القولون وذلك من خلال زيادة الجهد الكهربائي عبر ظاهرة غشاء القولون. إذ أن تأثير الباراكوات في اضطراب توازن الكالسيوم/ الفوسفور في الجسم قد يكون ناتجا عن الأثر السلبى للجرعات العالية من الباراكوات في هرمونات الغدة جنيب الدرقية Parathyroid hormones أو في البروتين الناقل الكالسيوم في الدم وهو ما يحتاج إلى دراسة معمقة على مستوى الخلية بيد أن الديكساميثازون قد حصل ولو جزئيا في إعادة التوازن المذكور انفا دون أية واضحة لكن ذلك قد يكون ناتجا عن أثر الديكساميثازون السلبى في تركيز mRNA الخاص بالبروتين المسئول عن نقل الصوديوم والفوسفور Na/Pi mRNA co transporter protein (Levi *et al.*, 1995) وهو ما يتطابق فعليا مع النتائج المستخلصة من الدراسة الحالية وتحمينا في ارتفاع تركيز الصوديوم في الدم.

REFERENCES

المصادر

- Abraham, G.; Gottschalk, J. and Rupert, F. (2005): Evidence for ototopical glucocorticoid- induced decrease in hypothalamic- pituitary- adrenal axis response and liver function. *Endocrinology*, 146, 7: 3163-3171.
- Ahmed, M.A. and Nasr, H.M. (2009): Evaluation of ptective effect of omega 3- fatty acids and selerium on paraquat intoxication in rats. *Slovak J. Anim. Sci.*, 42, 4: 180-187.
- American Nutrient Research Council. (1978): "National Requirements of Laboratory Animals". Washington DC., National Academy of Sciences, pp. 7-27.

- Asim, R.A.; Kalo, M.S. and Kakel, S.J. (2012): Role of dexamethasone in correction of liver functions following oral administration of paraquat in male rats. *Journal of Sciences and Technology*, (under press).
- Ayşe, Er.; Feray, A.G.C.; Altan, K.U.; Bunyamin, T.; Muammer, E. and Enver, Y. (2010): Effects of enrofloxacin, flunixin and dexamethasone on indicators of oxidative and organ damage in lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9, 10: 1495-1500.
- Bhutada, A.; Wassinger, W.W. and Beigis, F. (1991): Dexamethasone markedly induces Na,K-ATPase mRNA in a rat liver cell line. *The Journal of Biological Chemistry*, 266, 17: 10859-10866.
- Camm, E.J.; Tijsseling, D.; Richter, H.G.; Adler, A.; Hansell, J.A.; Derks, J.B.; Cross, C.M. and Giussani, D.A. (2011): Oxidative stress in the developing brain: effects of postnatal glucocorticoid therapy and antioxidants in the rat PLoS one. *BMC Neurosci.*, 6, 6: 211- 224.
- Cristovao, A.C.; Choi, D.H.; Baltazar, G.; Beal, M.F. and Kim, Y.S. (2009): The role of NADPH oxidase 1-derived reactive oxygen species in paraquat-mediated dopaminergic cell death. *Antioxid. Redox Signaling*, 11 9: 2105–2118.
- Dere, E. and Polat, F. (2001): The effect of paraquat on the activity of some enzymes in different tissues of mice (*Mus musculus* - Swiss albino). *Turk. J. Biol.*, 25: 323-332.
- Duncan, D.B. (1955): Multiple range and multiple "F" test. *Biometric.*, 11: 1-42.
- Fox, J.G.; Cohen, B.J. and Loew, F.M. (1997): "Laboratory Animal Medicine". Academic Press., London, pp. 119-120.
- Garba, S.H.; Adelaiye, A.B. and Mshella, L.Y. (2007): Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil. *J. Applied Sci. Res.*, 3, 12: 1788-1793.
- Gil, H.W.; Kang, M.S.; Yang, J.O.; Lee, E.Y. and Hong, S.Y. (2008): Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients. *Clin. Toxicol.*, 46: 515–518.
- Gil, H.W.; Yang, J.O.; Lee, E.Y. and Hong, S.Y. (2009): Clinical implication of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in patients with acute paraquat intoxication. *Clin. Toxicol.*, 47: 870–875.
- Huo, Y.; Rangarajan, P.; Ling, E-A. and Dheen, T. (2011): Dexamethasone inhibits the Nox-dependent ROS production via suppression of MKP-1-dependent MAPK pathways in activated microglia. *BMC Neurosci.*, 12: 49-56.
- Kim, J.H.; Gil, H.W.; Yang, J.O.; Lee, E.Y. and Hong, S.Y. (2010): Serum uric acid level as a marker for mortality and acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10: 1-7.
- Levi, M.; Shayman, J.A.; Abe, A.; Gross, S.K.; McCluer, R.H.; Biber, J.; Murer, H.; Lotscher, M. and Cronin, R.E. (1995): Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *The Journal of Clinical Investigation*, 96: 207-216.
- Li, Q.; Peng, X.; Yang, H.; Wang, H. and Shu, Y. (2011): Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of paraquat and deteriorates kidney injury in mice. *Mol. Pharm.* 8, 6: 2476–2483.
- Luanna, K.; Putney, J.D.; Brandt, J. and O'Donnell, M.E. (1997): Effects of dexamethasone on sodium-potassium- chloride Cotransport in trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38, 6: 1120-1128.
- Roberts, D.M.; Wilks, M.F.; Roberts, M.S.; Swaminathan, R.; Mohamed, F.; Dawson, A. and Buckley, N.A. (2011): Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicol. Lett.*, 202, 1: 69–74.
- Sandle, G.I. and McGlone, F. (1987): Acute effects of dexamethasone on cation transport in colonic epithelium. *Gut.*, 28: 701-706.
- Sautin, Y.Y.; Nakawawa, T. and Zharikov, S. (2007): Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH- oxidase mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 293: 584-596.
- Steel, R.G.D. and Torrie, J.H. (1980): "Principles and Procedures of Statistic". 2nd ed., Mc- Graw Hill Book Company., New York.
- Timm, K. (1979): Orbital venous anatomy of the rat. *Lab. Animals Sci.*, 2: 663-670.
- Tomita, M.; Okuyama, T.; Katsuyama, H. and Ishikawa, T. (2006): Paraquat-induced gene expression in rat kidney. *Organ Toxicity and Mechanisms*, 226: 134-132.
- Veals, J.W.; Korduba, C.A. and Symchowicz, S. (1977): Effect of dexamethasone on monoamine oxidase inhibition by iproniazid in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 41, 3: 291-299.
- Wilks, M.F.; Tomenson, J.A.; Fernando, R.; Ariyananda, P.L.; Berry, D.J.; Buckley, N.A.; Gawarammana, I.; Jayamanne, S.; Gunnell, D. and Dawson, A. (2011): Formulation changes and time trends in outcome following paraquat ingestion in Sri Lanka. *Clinical Toxicology*, 49: 21–28.
- Yang, J.O.; Gil, H.W.; Kang, M.S.; Lee, E.Y. and Hong, S.Y. (2009): Serum total antioxidant statuses of survivors and nonsurvivors after acute paraquat poisoning. *Clin. Toxicol.*, 47, 3: 226-229.