Assiut Vet. Med. J. Vol. 58 No. 134 July 2012

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:

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 كلّو ، سولاف جبار كاكل

يعد الباراكوات من أكثر مبيدات الأعشاب سمية حيث لم يعرف له علاج متخصص حتى الان. وضعت الدراسة الحالية لتقييم تأثير الديكساميثازون في تصحيح مؤشرات وظائف الكلى جرّاء 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 يوما. 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 الكرياتنين 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 جرّاء التسمم بالباراكوات.

INTRODUCTION
المقدمـــة

يعد الباراكوات Paraquat (PQ) أحد مبيدات الأعشاب غير الانتقائية والذي يصنف من بين أكثر مبيدات الأعشاب استخداما منذ عام ١٩٦٠ لذا فهو أحد الأسباب المهمة لحالات التسمم والموت في الإنسان والحيوان في بلدان آسيا وأفريقيا على وجه الخصوص حيث تهلك ٤٠ - ٦٠% من حالات التسمم الحاد في غضون ٢٤- ٧٢ ساعة أما حالات التسمم الأقل 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 cytochrome P-450 reductase ، NADPH cytochrome C reductase ، NADH و Ubiquinone oxidoreductase حيث تتم أكسدة PQ^+ ليتحرر جذر السوبر أوكسيد O^{2-} والذي يتحول بدوره إلى بيروكسيد الهيدروجين H2O2 وجذر الهيدروكسيل OH^- ضمن سلسلة من التفاعلات مؤدية إلى إلحاق الأذى بالحامض النووي DNA وأغشية الخلايا (Li *et al.*, 2011) ، وليس باستطاعة أنظمة الجسم اخضاع الباراكوات لأية مسارات أيضية لذا يتم طرحه بصورة رئيسية عن طريق الادرار مع الاشارة الى أن جزء ضئيل منه يطرح مع البراز وفي حالات التسمم يتراكم بتراكيز مرتفعة في الرئتين، الكبد والكليتين مسببا افات 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 سببا للهلاك (Gil *et al.*, 2009) حيث أن تشخيص التسمم بالباراكوات مازال يتم عن طريق قياس تركيزه في الدم أو الادرار لكن لسوء الحظ فان التقنية أعلاه غالبا ماتكون غير متوفرة في البلدان النامية (Wilks *et al.*, 2011) لذا باتت الحاجة ملحة لايجاد 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 الملينات ومضادات الأكسدة لكن دون أثر فاعل في خفض نسبة الوفيات (Gil *et al*., 2008) لكن ثمة اشارة الى أن استخدام الديكساميثازون Dexamethasone (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 الالتهابية مثل Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Huo *et al*., 2011).

تهدف الدراسة الحالية الى التعرف على التأثير العلاجي للديكساميثازون تحديدا في اضطراب مؤشرات وظيفة الكليتين جرّاء 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 ٢٢± ٣° 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 منظمة 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 -١٨° م لحين اجراء الاختبارات.

الاختبارات الكيميائية الحياتية: تم قياس تركيز كل من الفوسفات اللاعضوية Inorganic phosphate (Pi) ، الكرياتنين 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^+) Sodium ، البوتاسيوم (k^+) Potassium والكالسيوم (Ca^{+2}) Calcium باستخدام جهاز القياس الاوتوماتيكي 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 $p\leq0.05$ باستخدام برنامج الحاسوب Statistical package for social sciences (SPSS).

RESULTS
النتائج

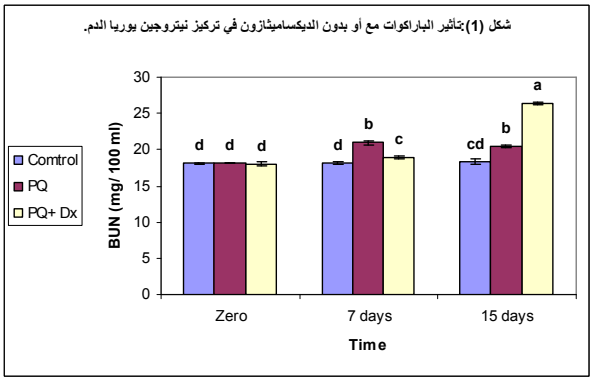
أن النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة الحالية تؤكد دور الباراكوات السلبي في احداث أذى الكليتين فضلا عن دور الديكساميثازون في الحد من ذلك الأذى (جدول ١).

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

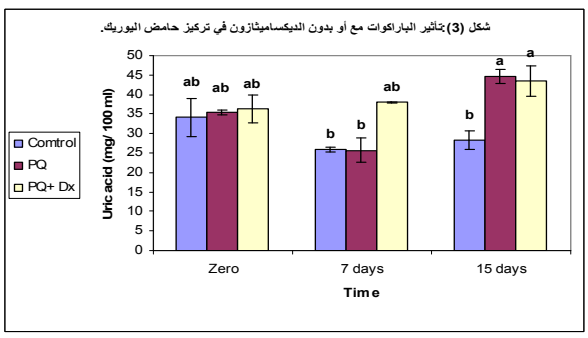
زمن التجربة (يوم) / المعاملات	صفر	٧	١٥
نيتروجين يوريا الدم (ملغم/ ١٠٠ مل)			
الضابطة	٠.١٠ ±١٨.٠٨ *d*	٠.١٥ ±١٨.١٩ *d*	٠.٣٥ ±١٨.٣٨ *cd*
باراكوات	٠.٠٨ ±١٨.١٤ *d*	٠.٣١ ±٢٠.٩٦ *b*	٠.٢٤ ±٢٠.٤٢ *b*
باراكوات+ ديكساميثازون	٠.٢٢ ±١٨.٠٣ *d*	٠.١٣ ±١٨.٩١ *c*	٠.٢١ ±٢٦.٣٧ *a*
الكرياتنين (مجم/ ١٠٠ مل)			
الضابطة	٠.٠٢ ±٠.٥٨ *b*	٠.٠١ ±٠.٦٠ *b*	٠.٠٢ ±٠.٥٨ *b*
باراكوات	٠.٠٢ ±٠.٦٠ *b*	٠.٠١ ±٠.٦٢ *ab*	٠.٠١ ±٠.٦٦ *a*
باراكوات+ ديكساميثازون	٠.٠٢ ±٠.٥٩ *b*	٠.٠١ ±٠.٥٠ *c*	٠.٠١ ±٠.٥٠ *c*
حامض اليوريك (مجم/ ١٠٠ مل)			
الضابطة	٩.٨٨ ±٣٤.٠٨ *ab*	٠.٦٥ ±٢٥.٨٣ *b*	٢.٣٦ ±٢٨.١٨ *b*
باراكوات	٠.٦٦ ±٣٥.٤٢ *ab*	٣.١٨ ±٢٥.٧١ *b*	١.٦٧ ±٤٤.٦٣ *a*
باراكوات+ ديكساميثازون	٦.٥٣ ±٣٦.٣٢ *ab*	٠.١٩ ±٣٧.٩٥ *ab*	٥.٧٩ ±٤٣.٤٠ *a*

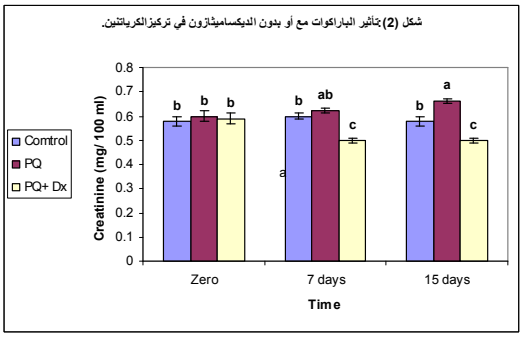
- القيم معبر عنها بالمتوسط الحسابي± الخطأ القياسي
- الحروف المختلفة ضمن العمود أو الصف الواحد تشير إلى اختلاف معنوي عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$
- عدد الحيوانات ١٠ / مجموعة

يشير الشكل ١ الى ارتفاع في معايير وظائف الكلى نتيجة المعاملة بالباراكوات في اليوم ٧ بالنسبة لنيتروجين يوريا الدم Blood urea nitrogen (BUN) وفي اليوم ١٥ بالنسبة لكل من الكرياتنين 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 الكرياتنين 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 تبقى مرتفعة معنويا لدى مقارنتها بالمجموعة الضابطة بينما أدى الديكساميثازون الى ارتفاع يوريا الدم بشكل فاق الارتفاع الحاصل عند المعاملة بالباراكوات.





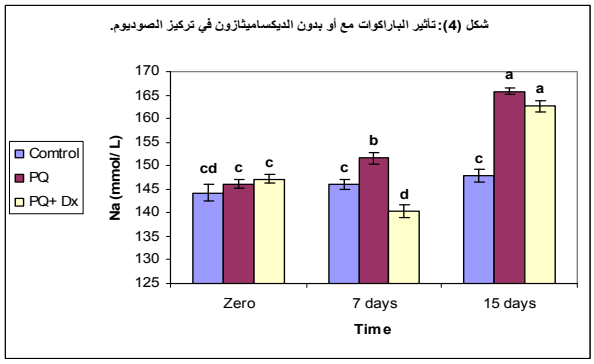
ومن معاينة الجدول ١، يتضح أن المعاملة بالديكساميثازون كان لها بعض التأثيرات المعدلة لتراكيز كهارل دم الجرذان المعاملة بالباركوات.

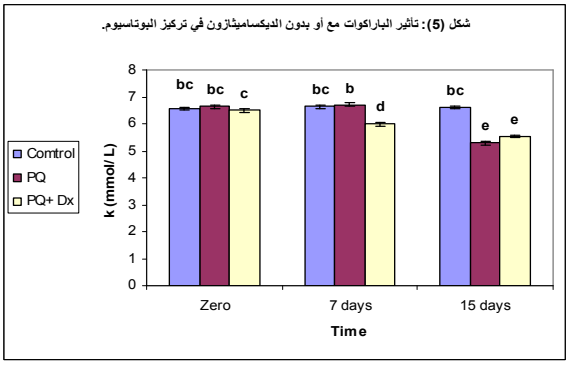
جدول ٢: تأثير الباراكوات مع أو بدون الديكساميثازون في مستوى الكهارل وبعض المعادن في مصل الدم.

زمن التجربة (يوم) / المعاملات	صفر	٧	١٥
الصوديوم (ملي مول/ لتر)			
الضابطة	١٤٤.٢٥ ±١.٧٤ *cd*	١٤٦.٠ ±٠.٩٧ *c*	١٤٧.٨٣ ±١.٣٥ *c*
باراكوات	١٤٦.١٢ ±٠.٨٩ *c*	١٥١.٦٢ ±١.١٨ *b*	١٦٥.٨٠ ±٠.٧١ *a*
باراكوات+ ديكساميثازون	١٤٧.١٧ ±١.٠١ *c*	١٤٠.٤٦ ±١.٣٧ *d*	١٦٢.٦٠ ±١.٣٢ *a*
البوتاسيوم (ملي مول/ لتر)			
الضابطة	٦.٥٦ ±٠.٠٦ *bc*	٦.٦٣ ±٠.٠٨ *bc*	٦.٦١ ±٠.٠٣ *bc*
باراكوات	٦.٦٤ ±٠.٠٦ *bc*	٦.٧٢ ±٠.٠٨ *b*	٥.٢٨ ±٠.٠٥ *e*
باراكوات+ ديكساميثازون	٦.٥٠ ±٠.٠٧ *c*	٥.٩٨ ±٠.٠٥ *d*	٥.٥٣ ±٠.٠٦ *e*
الكالسيوم (ملغم/ ١٠٠ مل)			
الضابطة	١١.٥١ ±٠.١٨ *c*	١١.٥٤ ±٠.١٢ *c*	١١.٦٨ ±٠.٢٨ *c*
باراكوات	١١.٥٨ ±٠.١٥ *c*	١٢.١٥ ±٠.٠٩ *b*	٩.٩٠ ±٠.٢٠ *e*
باراكوات+ ديكساميثازون	١١.٣٢ ±٠.٠٤ *c*	١٠.٣٨ ±٠.٠٧ *d*	١٣.٧٢ ±٠.٠٦ *a*
الفوسفات اللاعضوية(ملغم/ ١٠٠ مل)			
الضابطة	٧.٦٠ ±٠.٠٣ *b*	٧.٦٣ ±٠.٠٧ *b*	٧.٦٤ ±٠.٠٦ *b*
باراكوات	٧.٦٠ ±٠.٠٥ *b*	٩.٥٩ ±٠.١٣ *a*	٧.٣٦ ±٠.٠٢ *c*
باراكوات+ ديكساميثازون	٧.٦٤ ±٠.٠٦ *b*	٦.٥٥ ±٠.٠٤ *d*	٦.٧٣ ±٠.٠٣ *d*

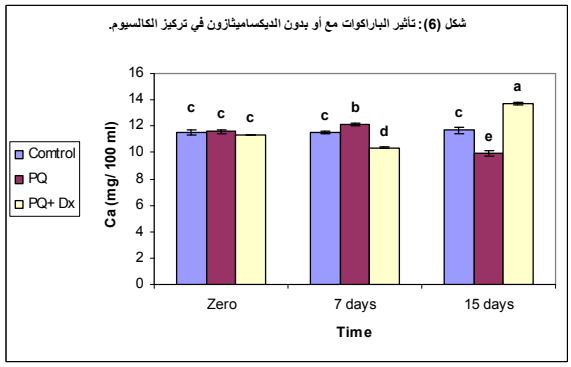
- القيم معبر عنها بالمتوسط الحسابي± الخطأ القياسي
- الحروف المختلفة ضمن العمود أو الصف الواحد تشير إلى اختلاف معنوي عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$
- عدد الحيوانات ١٠ / مجموعة

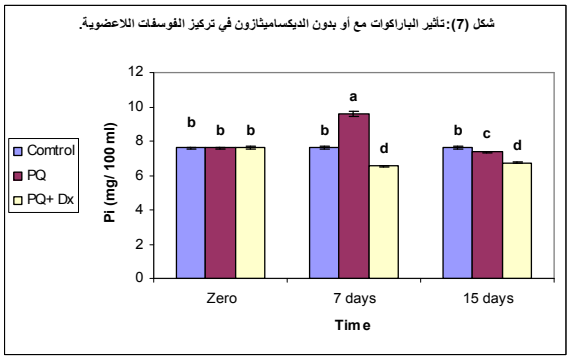
يلاحظ من الشكل ٤ أن المعاملة بالباراكوات مع او بدون الديكساميثازون قد أدت إلى ارتفاع تدريجي في تركيز أيون الصوديوم Sodium (Na^+) رافقه انخفاض في تركيز أيون البوتاسيوم Potassium (k^+) عند نهاية التجربة بشكل معنوي ($p \leq 0.05$) عن المجموعة الضابطة وقيمتاهما في بداية التجربة (شكل ٥).





تبين الاشكال ٦ و ٧ كذلك تاثير الباراكوات المخفض لكل من أيون الكالسيوم Calcium (Ca^{+2}) والفوسفات اللاعضوية Inorganic phosphate (Pi) بشكل معنوي عن المجموعة الضابطة بينما أدى الديكساميثازون الى رفع تركيز الكالسيوم وخفض تركيز الفوسفور عن المجموعة الضابطة.





DISCUSSION
المناقشة

ان نتائج مؤشرات وظائف الكلى تؤيد ما سبق وطرحه عدد من الباحثين حول الموضوع ذاته مثل Ahmed and Nasr, (2009) اللذان لاحظا أن معاملة الجرذان بالباراكوات تؤدي الى ارتفاع قيمتي كل من اليوريا والكرياتنتين و Yang *et al.* (2009) الذين لاحظوا ارتفاع تركيز حامض اليوريك في الدم. ان ارتفاع تركيز الكرياتنين في مصل الدم يعد من المؤشرات الأكثر خصوصية لحالات الأذى الكلوي تحديدا والتي تتطور نتيجة للاجهاد التأكسدي الناتج عن الباراكوات والذي قد يؤدي بدوره الى 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 اخر فان 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 الى مادة مؤكسدة مهيئا الفرصة لزيادة انتاج أنواع الأوكسجين الفعالة اضافة الى دوره في تحفيز تصنيع بعض الجزيئات ما قبل الالتهاب Proinflammatory molecules (Sautin *et al*., 2007) ويكمن السبب وراء ارتفاع تركيز حامض اليوريك جراء المعاملة بالباراكوات في حالة الاجهاد التأكسدي اذ تنشط أنواع الأوكسجين الفعالة في تحطيم الجزيئات الحيوية بضمنها الحامض النووي DNA حيث يزداد معدل أيض البيورين 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 اليه Abraham *et al.* (2005) في أن معاملة الكلاب بالديكساميثازون لم تؤثر في مستوى اليوريا ولعل السبب في ذلك يعود الى أن الكلاب المستخدمة في الدراسة لم تكن تعاني من تلف مسبق في الكلى وربما يعود الأثر الايجابي في الخفض الجزئي لمستوى كرياتنين الدم الى تأثير الديكساميثازون المضاد للالتهاب والمختزل لعدد الخلايا الدموية البيضاء في نسيج الكلى فضلا عن أثره الفاعل في الحد من تكون الجلطات داخل الأوعية الدموية الكلوية (Ayse *et al*., 2010) حيث يمكن أن يحصل اعادة تصحيح في ميزان الطاقة للجسم مؤديا الى الحد من انتاج الكرياتنين في الجسم لكن تبقى هذه الفرضية بحاجة الى برهان.

وفيما يخص الصوديوم والبوتاسيوم، فان 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) بالنسبة للمعاملة بالديكساميثازون بيد أنها تتعارض مع ما جاء به Abraham et al. (2005) الذي لم يلحظ أي تأثير للمعاملة بالديكساميثازون في تركيز الكهارل Electrolytes في الدم. لقد فسر Tomita *et al.* (2006) تأثير الباراكوات في تركيز كل من الصوديوم والبوتاسيوم على أنه نتيجة لتأثير ذلك المبيد المعزز لعملية تخليق انزيم Na/K ATPase على مستوى الجين الخاص به وبالتالي تحفيز انتقال تلك الكهارل عبر غشاء الخلية حيث يتحرك البوتاسيوم عبر الغشاء الى السايتوبلازم 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 انه يعمل على تحفيز تخليق Na/k co transporter protein (Luanna *et al*., 1997) من خلال زيادة الحامض النووي الريبوزي المراسل 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 افراز البوتاسيوم عبر ظهارة القولون وذلك من خلال زيادة الجهد الكهربائي عبر ظهارة غشاء القولون. اذ أن تأثير الباراكوات في اضطراب توازن الكالسيوم/ الفوسفور في الجسم قد يكون ناتجا عن الأثر السلبي للجرعات العالية من الباراكوات في هورمونات الغدة جنيب الدرقية Parathyroid hormones أو في البروتين الناقل للكالسيوم في الدم وهو ما يحتاج الى دراسة معمقة على مستوى الخلية بيد أن الديكساميثازون قد عمل ولو جزئيا في اعادة التوازن المذكور انفا دون الية واضحة لكن ذلك قد يكون ناتجا عن أثر الديكساميثازون السلبي 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 وتحديدا 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 selenium 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).

Ayse, 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.; Wassynger, 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, HW.; 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, YY.; 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.