



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة القادسية - كلية التربية  
قسم علوم الحياة

## تأثير بنزوات الصوديوم على وظيفة الغدة الدرقية في ذكور الجرذان البيض

Effect of sodium benzoate on thyroid gland function in white  
male rats

بحث تقدم به الطالب

احمد جبار كاظم

الـ

مجلس كلية التربية - جامعة القادسية وهو من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في قسم  
علوم الحياة

إشراف

أ . م . د . اسيل نجاح صبر

1439هـ

2018م

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

یرفع اللّٰه الذین آمنوا منکم والذین أوتوا العلم  
درجات واللّٰه بما تعملون خبیر

المجادلة ( ۱۱ )

# الاهداء

\*الى معلم البشرية ... السراج المنير والهادي البشير الرسول الاعظم ( محمد بن عبدالله صلى الله عليه واله وسلم )

الى رمز العز وزهور الجنة

شهداء العراق وشهداء الحشد الشعبي

الى من علمني النجاح والصبر .. الى من افتقده في مواجهة الصعاب

الى من تتسابق الكلمات لتخرج معبرة عن مكنون ذاتها

من علموني عانوا الصعاب لأصل الى ما انا فيه

وعندما تكسوني الهموم اسبح في بحر حنانهم ليخفف من الامي

الى من ملكوني عبداً بعد ان علموني ..... اساتذتي واخص منهم الدكتورة اسيل نجاح

الى اخوتي واخواتي الذين مدوا لي يد العون ...

الباحث

## شكر وتقدير

الحمد لله الذي احاطني بعنايته وتوفيقه وسخر لي اناساً طيبين كانوا عوناً لي بأنجاز هذا البحث العلمي المتواضع ، وهذا انا انهي جهدي المتواضع هذا لإلبد لي من تقديم الشكر لله عز وجل الذي وفقني وساعدني في طريقي العلمي فالحمد لله دائماً وابدأً كما وابدئ تقديم الشكر والامتنان الى استاذتي الجديرة الدكتورة اسيل نجاح لأقترحها موضوع البحث واشرفها المباشر عليه وما ابدته من متابعه ونصح وارشاد طوال مدة البحث ويطيب لي ان اقدم شكري وتقديري الى عائلتي الكريمة الذين كانوا عوناً لي في اجراء البحث ..

## الخلاصة

أجريت الدراسة لغرض تقييم تأثير مادة بنزوات الصوديوم الحافظة في وظيفة الغدة الدرقية من خلال قياس مستويات كل من الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH وهرمون الثايروكسين T4 في ذكور الجرذان البيض البالغة ، وقد بينت النتائج أن معاملة ذكور الجرذان بينزوات الصوديوم فمويا بتركيز 150 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة 30 يوم قد أدت إلى حصول انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى كل من هرمون TSH وهرمون T4 مقارنة مع مجموعة السيطرة ، مما يشير الى التأثير السلبي لهذه المادة في تنظيم عمل الغدة الدرقية وأدائها لوظيفتها .

## الفصل الأول

### المقدمة Introduction

تعتبر المواد الحافظة المضادة للميكروبات Antimicrobial preservatives من المواد التي تثبط نمو البكتريا والفطريات والتي يمكن أن تنتج تأثيرات غير مرغوب بها في كل من مظهر الأغذية وطعمها وكذلك قيمتها الغذائية، كما يمكنها أن تنتج سموماً تشكل خطراً كبيراً على صحة الإنسان ومن أمثلة هذه المواد البنزوات Benzoates تنتج هذه المادة من معادلة حامض البنزويك مع هيدروكسيد الصوديوم وهي بدورها تُنتج حامض البنزويك حال ذوبانها في الماء ، حيث أنه على الرغم من أن حامض البنزويك غير المتفكك يكون أكثر تأثيراً لأغراض الحفظ إلا أنه يفضل استعمال ملح الصوديوم لحامض البنزويك (بنزوات الصوديوم) لحفظ الغذاء لذوبانه في الماء أكثر بحوالي 200 مرة مقارنةً بحامض البنزويك .

تمتلك بنزوات الصوديوم فعالية مضادة للميكروبات مثل الفطريات وبعض أنواع البكتيريا ، ويكون إستخدامها كمادة حافظة للأغذية مثالياً في المنتجات التي تكون حامضية بطبيعتها خاصة الأغذية والمشروبات ذات الرقم الهيدروجيني  $pH < 4.5$  (Stanojevic *et al.*, 2009; FDA, 2011; Heydaryinia *et al.*, 2011).

تتغير الحدود العليا المسموح بها للبنزوات في الأغذية حيث تبلغ في الولايات المتحدة الأمريكية 0.1% بينما تتراوح لدول أخرى بين 0.15 – 0.25 % ، أما في دول الاتحاد الأوروبي فتتراوح الحدود المسموح بها بين 0.015 – 0.5% (European Commission, 1995) .

أن الاستعمال الرئيس لبنزوات الصوديوم هو كمادة حافظة في صناعة المشروبات الغازية كما أنها تستخدم بنزوات الصوديوم في حفظ السلع المخبوزة وحبوب الفطور والدهون والزيوت ومنتجات الحليب والألبان المجمدة ومثلجات الفواكه وعصائر الفاكهة ومنتجات اللحوم والخضروات المعالجة والتوابل والحلويات الهشة والجلي والمربى و الحلوى الصلبة و الشاي والقهوة الفورية

(Srou, 1998 ; Burdock , 2005 ; Zengin *et al.*, 2011).

كما تستخدم بنزوات الصوديوم في غسولات الفم ولأغراض الحفظ في المواد الصيدلانية (تصل إلى 1.5% في المواد السائلة) وفي النظم العلاجية لمرضى اضطرابات دورة اليوريا (Pahan,2011;Nishna *et al.*,2012) .

أشارت عدة دراسات إلى أن سمية بنزوات الصوديوم تؤثر في مختلف الأنظمة الفسيولوجية في مختلف الأنواع، ففي القبط حفز الغذاء الحاوي على بنزوات الصوديوم بتركيز 630 ملغم/كغم من وزن الجسم السلوك العدواني و فرط الحساسية وانهيار الحيوان بعد 14 - 16 ساعة من تناول الغذاء ، كما قد بين الفحص النسجي للقطط المعاملة وجود تغيرات تحليلية في الكبد و الكلى والرئتين (Bedford *et al.*,1972) كما ذكر (Fujitani 1993) أن معاملة الجرذان بينزوات الصوديوم قد تسببت في الانخفاض المعنوي لكل من وزن الجسم وعدد الصفائح الدموية وأوزان الكبد والرئتين بالإضافة إلى حدوث حالة التهيج وفقدان التحكم بالحركات وحصول تغيرات نسجية مرضية في الدماغ .

#### الهدف من الدراسة :

هدفت الدراسة إلى معرفة تأثير التجريع الفموي لمادة بنزوات الصوديوم بتركيز ملغم 150/ كغم من وزن الجسم على ذكور الجرذان البيض لمدة 30 يوم من خلال قياس :

1- مستوى الهرمون المحفز للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone TSH في مصل الدم .

2- مستوى هرمون الثايروكسين Thyroxin T4 في مصل الدم .

## الفصل الثاني

### مواد وطرائق العمل Materials and Methods

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع إلى قسم علوم الحياة – كلية التربية / جامعة القادسية ، و أُستعملت في هذه الدراسة ذكور الجرذان البيض *Rattus norvegicus* .

وضعت حيوانات التجربة في أقفاص بلاستيكية خاصة ، ذات أغطية معدنية مشبكة ومفروشة بنشارة الخشب وتمت العناية بنظافة الأقفاص وتعقيمها بالمطهرات ، فضلاً عن تنظيف قناني الإرواء وغرفة الإيواء. خضعت حيوانات التجربة إلى ظروف مختبرية مناسبة بدرجة حرارة 20 – 25 درجة مئوية وقد زودت الحيوانات خلال مدة التجربة وبصورة حرة *ad libitum* بالماء و العليقة.

### بنزوات الصوديوم:

أستعمل في هذه الدراسة مادة بنزوات الصوديوم بتركيز 150 ملغم / كغم من وزن الجسم (Oyewole *et al.*,2012). وتم تجريع الحيوانات بواقع 0.5 مل لكل حيوان عن طريق الفم باستخدام أنبوب التجريع .

### تصميم التجربة

أستخدم في هذه الدراسة (10) ذكور بالغة بعمر 10 أسابيع و بمعدل وزن 200 غم ، حيث قسمت عشوائياً الى مجموعتين (5حيوانات للمجموعة ) هما :

**مجموعة السيطرة C Control group**: أعطيت الحيوانات في هذه المجموعة ماء الشرب العادي والعليقة لمدة 30 يوم .

**مجموعة المعاملة الأولى T1** : جرعت الحيوانات في هذه المجموعة فمويّاً بمادة بنزوات الصوديوم بتركيز 150 ملغم/ كغم من وزن الجسم بواقع (0.5) مل كل أربعة أيام لمدة شهر .



## جمع العينات Samples collection

بعد انتهاء مدة التجربة تم تخدير الحيوانات باستخدام الكلوروفورم Chloroform وسُحب الدم من القلب مباشرةً Heart Puncture بأستعمال محقنة طبية معقمة سعة 5 مل ، حيث وضع الدم في أنابيب اختبار نظيفة خالية من المادة المانعة للتخثر وتركت لمدة 15-20 دقيقة في درجة حرارة المختبر ثم وضعت العينات داخل جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة / دقيقة لمدة 15 دقيقة لغرض فصل المصل ، عزل المصل بواسطة ماصة دقيقة ووضع في أنابيب بلاستيكية جديدة لغرض إجراء الاختبارات الهرمونية وتم حفظ المصل بدرجة حرارة - 20 درجة مئوية لحين الاستعمال .

## التحليل الأحصائي

حللت النتائج أحصائياً وقورنت باستخدام اختبار T عند مستوى احتمال 0.05 .

## الفصل الثالث

### النتائج والمناقشة Results and Discussion

أوضحت النتائج وجود انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستويات كل من الهرمون المحفز للدرقية TSH وهرمون الثايروكسين T4 في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة في المجموعة T1 المعاملة ببنزوات الصوديوم بتركيز 150 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وكما هو موضح في (جدول 1)

جدول رقم (1) : تأثير بنزوات الصوديوم على مستويات الهرمون المحفز للدرقية TSH وهرمون الثايروكسين T4 في ذكور الجرذان البيض .

T <sub>4</sub> Microgram / dL	TSH pg / ml	المجاميع
5.21±0.2	5.7 ± 0.5	مجموعة السيطرة C
4.01 ± 0.05 *	4.3 ± 0.2 *	مجموعة المعاملة الاولى T <sub>1</sub>

الارقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي

علامة \* تشير الى وجود فروق معنوية ( $P < 0.05$ ) بين المجموعتين في مستويات الهرمون .

وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Sohrabi وجماعته (2008) من حصول انخفاضٍ معنوي في مستويات هرموني T3 و T4 في الفئران المعاملة فموياً ببنزوات الصوديوم.

أشارت عدة دراسات إلى أن التعرض للإجهاد يمكن أن يسبب انخفاضا في مستويات هرمون TSH في البلازما (Kondo *et al.*, 1997; Helmreich *et al.*, 2005) ، وذكر Kale (2006) أن مستويات هرمونات الدرقية T3 ، T4 والهرمون المحفز للدرقية TSH تتأثر سلباً بأنواع الإجهاد التي تحدث للكائن الحي وهناك علاقة عكسية بين حالة الإجهاد التي يتعرض لها الكائن الحي ومستوى هرمونات الدرقية ، لذلك يمكن أن يعزى الانخفاض في مستوى هرمونات TSH و T4 إلى حالة الإجهاد الكيميائي و ما نتج عنه من إجهاد تأكسدي بفعل المعاملة ببنزوات الصوديوم.

كما ذكر Coria وجماعته (2009) أن إفرازات الغدة الدرقية وتنظيم وظيفتها مرتبط بحالة المؤكسدات ومضادات الأكسدة الموجودة في الجسم وأن حصول أي خلل في حالة الأتزان التي توجد عليها مضادات الأكسدة والمؤكسدات يؤدي إلى اضطراب وظيفة الغدة الدرقية ، فزيادة المؤكسدات تؤدي إلى حدوث قصور في نشاط الدرقية Hypothyroidism.

أن الانخفاض في مستوى هرمون TSH وبالتالي انخفاض مستوى هرمون T4 يمكن أن يعزى إلى تأثير تحت المهاد بزيادة المؤكسدات في الجسم فيقل إفراز الهرمون المحرر لمحرض الدرقية Thyrotropin releasing hormone (TRH) ويضعف تحفيز الغدة النخامية فيقل إفرازها لهرمون TSH

(Krysaik *et al.*, 2006) حيث أن الدماغ ذو حساسية عالية للإجهاد التأكسدي وذلك لإحتوائه على مستويات عالية من الدهون غير المشبعة كما أن الأيض التأكسدي فيه يحدث بمعدل عالٍ (Pajovic *et al.* , 2003).

كما أن الانخفاض في نشاط الدرقية مرتبط بزيادة حالة الإجهاد التأكسدي التي ينتج عنها أكسدة الأغشية والمكونات الخلوية المختلفة كالبروتينات والأحماض الدهنية غير المشبعة وكذلك كسر الأواصر المزدوجة لهذه الأحماض ، كما تؤدي إلى حصول تنخر في خلايا الدرقية مما يؤدي إلى تعطيل عملها مما يسبب الإنخفاض في مستويات الهرمونات المنتجة منها (Bhawna Bhimte , 2012).

وأشارت عدة دراسات إلى أن مستويات الهرمونات المفرزة من الدرقية مرتبط بحالة المؤكسدات ومضادات الأكسدة فحالة انخفاض هرمونات الدرقية يمكن أن تنتج من زيادة المؤكسدات التي تشمل جذر الأوكسجين السالب

جذر الهيدروكسيل و بيروكسيد الهيدروجين ونقص في مضادات الأوكسدة مثل الكلوتاثيون و سوبر أوكسايد  
دسموتيز مع الزيادة في مستويات بيروكسدة الدهون (Ali *et al.*, 2012, Peepre *et al.* , 2014).

## References المصادر

- Ali, W. J. H ; Ali, R. K. and Alfallooji, S. (2012).** The Correlation between Oxidative Stress and Thyroid Hormones in Serum and Tissue Homogenized of Hypothyroidism Patients. *Medical Journal of Babylon*. 9(4): 843-849
- Bedford, P.G. C. and Clarke, E.G.C.(1972).** Experimental benzoic acid poisoning in the cat. *Vet. Rec.* 90(3):53–58.
- Bhawna Bhimta, B. K. ; Agrawal, V. K. and Chauhan, S. S. (2012).** Oxidative stress status in hypothyroid patients. *Biomedical Research*, 23(2) : 286 – 288.
- Burdock, G. A. (2005).** *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*. 5<sup>th</sup> ed., CRC Press ,Cleveland OH., pp. 530-531.
- Coria , M. J. ; Pastran, A. I. and Gimenez, M. S. (2009).** Serum oxidative stress parameters of women with Hypothyroidism . *Acta Biomed.* 80(2): 135 –9.
- European Commission.(1995).** European Union Directive 95/2/CE from 20.02.1995 on food additives, colourants and sweeteners. European Commission.
- FDA(Food and Drug Administration).(2011).** Requirements for specific standardized margarine-preservatives Benzoic acid ,sodium benzoate, potassium and calcium benzoate.
- Fujitani,T.(1993).** Short term effect of sodium benzoate in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol. Lett.* 69(2): 171-179.
- Helmreich, D. L. ; Parfitt, D. B. ; Lu, X. Y. ; Akil, H. and Watson, S. J. (2005).** Relation between the Hypothalamic-Pituitary Thyroid(HPT) Axis and the Hypothalamic Pituitary-Adrenal(HPA) Axis during Repeated Stress. *Neuroendocrinology* ,81(3): 183–192.
- Heydaryinia, A. ; Veissi, M. and Sadadi, A.(2011).** A comparative study of the effects of the two preservatives, sodium benzoate and potassium sorbate on *Aspergillus niger* and *Penicillium notatum*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 4(4): 301-307.
- Kale, M. K. (2006).** Oxidative Stress and Thyroid Secretions – A Review. *Positive Health Online Article*,119:1- 4.

**Kondo, K. ; Harbuz, M. ; Levy, A. and Lightman, S. (1997).** Inhibition of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in response to lipopolysaccharide is independent of changes in circulating corticosteroids. *Neuroimmunomodulation* ,4(4): 188–194.

**Krysiak, R. ; Okopien, B. and Herman,Z.S.(2006).** Subclinical thyroid disorders. *Pol. Merkur Lekarski*. 21(26): 573 – 578.

**Nishna, K. P. ; Robin, P. C. ; Harikumar, R. and Jayachandran, V.P.(2012).** A study on the presence of sodium benzoate in commercially available samples of Dasamoolarishta – an ayurvedic preparation. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Science* ,1(4): 1387-1389.

**Oyewole , O. ; Dere, F. and Okoro, O. (2012).** Sodium benzoate mediated hepatorenal toxicity in wistar rat: modulatory effects of *Azadirachta indica* (neem) leaf. *Eur. J. Med .Plants* . 2(1): 11-18.

**Pahan, K.(2011).** Immunomodulation of experimental allergic encephalomyelitis by cinnamon metabolite sodium benzoate. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 33(4): 586-593.

**Pajovic, S. B. ; Saicic, Z. S. ; Spasic, M. B. and Petrovic, M. B. ( 2003).** The effect of ovarian hormones on antioxidant enzyme activities in the brain of male rats. *Physiol. Res.* 52(2): 189–194.

**Peepre, K. ; Deshpandey, U. and Choudhary, P. S. (2014).** Role of Antioxidants on Thyroid Hormones in Wister Rats . *Int. J. Sci. Res.* 3(1) : 34-38.

**Sohrabi, D. ; Alipour, M. and Gholami, M. R.(2008).** The effect of sodium benzoate on testicular tissue, Gonadotropins and thyroid hormones level in adult (Balb/C) mice. *KAUMS Journal*. 12 (3): 7-11.

**Srour, R.(1998).** Benzoic acid and derivatives, Aromatic intermediates and derivatives. Marcel Dekker, Paris. pp. 1-17..

**Stanojevic, D. ; Comic, L. ; Stefanovic, O. and Solujic-sukdolac, S. I.(2009).** Antimicrobial effects of sodium benzoate , sodium nitrate and potassium sorbate and their synergistic action *in vitro*. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 15 (4): 307-311.

**Zengin, N ; Yuzbaşıođlu, D. ; Unal, F. ; Yilmaz, S. and Aksoy, H.(2011).** The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food Chem. Toxicol.* 49(4): 763-769.