

Study effect of kojic acid on some histological and functional criteria in albino rats female

دراسة تأثير حامض الكوجيك على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في اناث الجرذان البيضاء

م.م. جاسم عبد العباس عبد الله – جامعة كربلاء – كلية العلوم الطبية التطبيقية

الخلاصة

تم التحري عن تأثير حامض الكوجيك على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في اناث الجرذان البيضاء *Rattus norvegicus* ولمدة 21 يوم اذ جرعت بثلاث تراكيز من حامض الكوجيك 7.5 mg/kg و 11.25mg/kg و 375mg/kg وشملت الدراسة قياس معايير الدم والهرمونات والانزيمات والكوليستيرول والبيروبيبين اضافة الى دراسة التغيرات النسجية في الكبد والكلية فلو حظ من خلال الدراسة عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ بين معايير الدم للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك لكل المجاميع والتراكيز مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لوحظ وجود فروق معنوية عند قياس مستوى الهرمونات في مجاميع الجرذان التي عوملت بحامض الكوجيك لكل التراكيز عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة اذ وجد انخفاض معنوي في مستوى هرموني T3 و T4 باحتمالية $P \leq 0.01$ بينما ازداد تركيز هرموني Progesterone و TSH في حين لم نلاحظ وجود فروق معنوية عند قياس هرمون prolactin كما وجدت فروق معنوية في مستوى تركيز انزيمي AST و ALT كما اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي في مستوى انزيمي AST و ALT عند تركيز 11.25mg/kg و 375mg/kg بينما وجد ارتفاع في مستوى انزيم AST عند تركيز 7.5mg/kg باحتمالية $P \leq 0.01$ كما لوحظ وجود انخفاض في مستوى الكوليستيرول والبيروبيبين لمجموعة الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك لكل التراكيز عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة في حين لم تظهر تغييرات في انسجة الكبد والكلية للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك لكل التراكيز المستخدمة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة اذ يتضح بان حامض الكوجيك ليس له تأثيرات كبيرة على انسجة وأنظمة الجسم الاخرى .

Abstract

This study was conduct to investigate effect of kojic acid on some histological and functional criteria in female rats through 21 days and the parameters that studied were WBC , RBC , AST , ALT ,HB ,Cholesterol and Bilirubin . The result showed no significant difference in blood parameters when compared with control group $P \leq 0.01$ and T3 , T4 level showed significant decrease in all group and showed significant increase in level of TSH and progesterone but in prolactin level showed not significant when compared with control group and then we are showed no significant changes in the liver and kidney tissues when compared with control group and finally we can consider the kojic acid is very good substance may be useful as antibiotic or antioxidant in some research because its very safe on the body.

المقدمة

ينتج حامض الكوجيك من البكتريا والفطريات اذ يقتصر انتاجه من البكتريا على جنسين هما *Acetobacter* و *Gloconoacetobacter* وبكميات محدودة بينما احتلت الفطريات الصدارة في انتاج الحامض على المستوى الصناعي وخصوصا جنس *Aspergillus* والذي يضم عدة انواع تعد الاساس في انتاج الحامض وبكميات غزيرة ويعد الفطر *Aspergillus flavus* احد الانواع المشار اليها اذ يتميز بتحويل الكلوكوز الى الحامض بكفاءة عالية تتراوح بين 70 – 80 % (1) كما تميزت بعض سلالات هذا الفطر بانتاجها سموم Aflatoxins بالدرجة الرئيسية فضلا عن انتاجها مركبات الابيض الثانوي الاخرى ذات الطبيعة السامة ايضا (2) والاسم الكيميائي لحامض الكوجيك 4-hydroxy-2-hydroxy methyl-pyrone اذ يستخدم الحامض مع مستحضرات التجميل لانه يقوم بتنشيط انزيم تايروسينيز Tyrosinase الذي يساعد في عملية تصنيع صبغة الميلانين كذلك يستخدم حامض الكوجيك كمادة مانعة للاكسدة وكمضاد حيوي لانه يمتلك خاصية تطهيرية للبكتريا (3) كما يستخدم حامض الكوجيك كمادة اساسية في مواد التجميل بنسبة 1.5% في كريمات تفتيح البشرة اذ يعتبر مادة مثبطة لصبغة الميلانين كما يؤدي الى التقليل من صناعة مادة الميلانين وبالتالي يعطي لون افصح للبشرة (4) ويعتبر الحامض غير سام اذ ان سمية حامض الكوجيك تكون منخفضة وان قيمة LD₅₀ لحامض الكوجيك المأخوذ عن طريق الفم تكون بين 2000 mg/kg - 1800 للجرذان و 2700 – 2600 للفئران (5) وعند معاملة القوارض ومنها الجرذان بحامض الكوجيك فان الاعضاء الرئيسية المستهدفة والتي تتاثر هي الغدة النخامية والدرقية اضافة للكبد عندما يكون التجريع عن طريق الفم او الحقن داخل الخلي

(6) كما ان حامض الكوجيك لا يمتلك خاصية تطهيرية على الحامض النووي DNA سواء في الكبد ، المعدة ، القولون او نخاع العظم وبالنهاية فان حامض الكوجيك لا يمتلك تأثير على الجينات بمختلف الجرعات المعطاة للحيوانات المخبرية (7) ان حامض الكوجيك هو مادة طبيعية يمكن ان تستخدم كمادة مضافة وحافظة ويستخدم ايضاً كمضاد حيوي لعلاج بعض الاصابات البكتيرية ويعتبر عامل مثبط لانتاج اليود من الغدة الدرقية في الجرعات العالية (8) . وتهدف هذه الدراسة للتحري عن تأثير حامض الكوجيك على الجسم عندما يعطى عن طريق الفم بتركيز معينة اذا كان له تأثير على المعايير الوظيفية والنسجية للجرذان .

المواد وطرائق العمل

تم جلب اناث جرذان بيضاء (*Rattus norvegicus*) (Wistar rat) خلال شهر ايار 2014 وبعد تهيئة المكان المخصص لها في البيت الحيواني لكلية الصيدلة في جامعة كربلاء وتحضير العليقة تم تقسيم هذه الحيوانات الى اربعة مجاميع اعتماداً على تراكيز حامض الكوجيك والذي تم الحصول عليه من فطر *Aspergillus flavus* بعد استخلاصه وتنقيته حضرت منه ثلاث تراكيز 7.5 mg/kg و 11.25 mg/kg و 375 mg/kg لملاحظة التأثيرات التي تحدثها التراكيز المنخفضة والعالية من هذا الحامض واعتبرت المجموعة الاولى هي مجموعة السيطرة اما المجموعة الثانية فقد جرعت عن طرق الفم بحامض الكوجيك بتركيز 7.5 mg/kg والمجموعة الثالثة جرعت بحامض الكوجيك بتركيز 11.25mg/kg اما المجموعة الرابعة فجرعت بتركيز 375 mg/kg من حامض الكوجيك اذ تم التجريع يوميا ولمدة 21 يوم باعطاء الحيوانات 1ml من كل تركيز اما مجموعة السيطرة فعملت بمحلول فسيولوجي Normal saline بعد ذلك تم تخدير الحيوانات وسحب الدم مباشرة من القلب اذ تم سحب 5 ml من القلب وتم تقسيم الدم الى جزأين 2.5 ml تركت تتجلط حتى نحصل منها على المصل اما 2.5 ml الاخرى فوضعت في انبوبة حاوية على مادة مانعة لتخثر الدم وقيست المعايير الدموية مباشرة بواسطة جهاز Heamocount كوري المنشأ اما المصل استخدم لقياس مستوى كل من ALT, AST, Cholesterol , Bilirubin عن طريق جهاز Reflatron كوري المنشأ كما قيست الهرمونات بواسطة جهاز قياس الهرمونات Tosoh ياباني المنشأ وجهاز ELISA ألماني المنشأ كما اتبعت طريقة (9) لتحضير الشرائح النسجية بعدها فحصت الشرائح وصورت بواسطة مجهر مزود بكاميرا .

التحليل الاحصائي

استخدم البرنامج الاحصائي (SPSS) بنسخته الثانية عشر اذ تم ادخال البيانات وإجراء العمليات الاحصائية وإيجاد العلاقات بين المعاملات المدروسة من خلال الاختبار تام العشوائية واستخراج قيم LSD ومقارنتها مع الفرق بين المتوسطات وإيجاد قيم الخطأ القياسي (10) .

النتائج والمناقشة

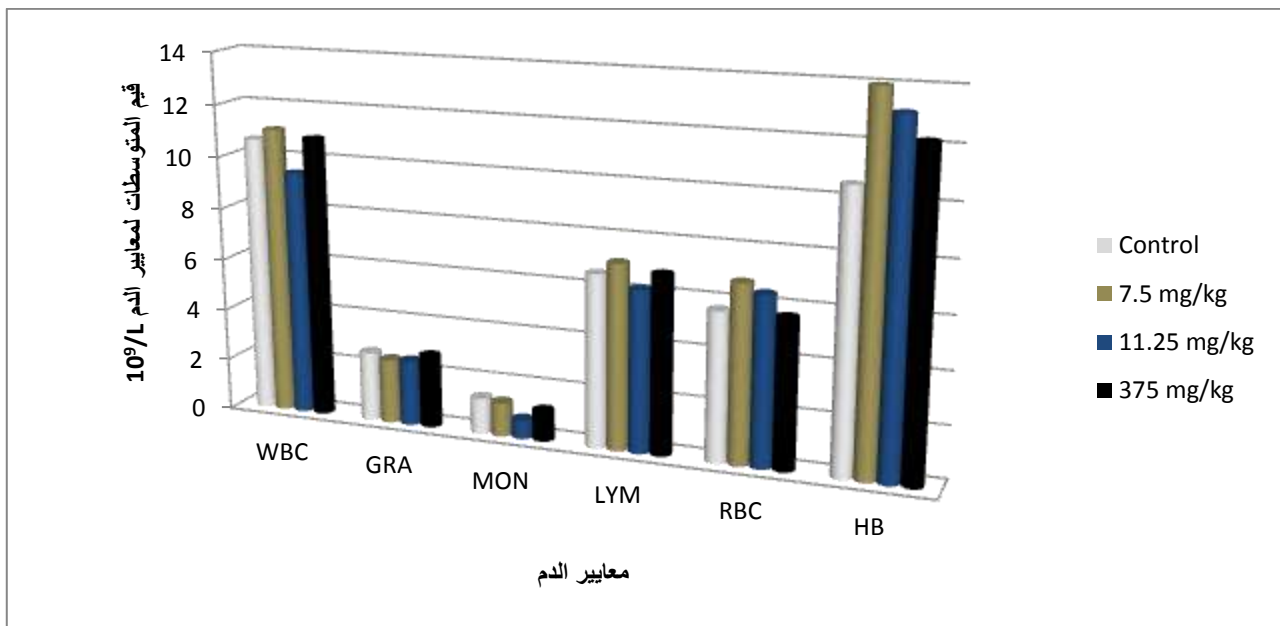
1- تأثير حامض الكوجيك على معايير الدم

تبين من خلال هذه الدراسة ان حامض الكوجيك عند تركيز 7.5 mg/kg و 11.25 mg/kg و 375 mg/kg ليس له تأثير على معايير الدم اذ لوحظ عدم وجود فروق معنوية بين معايير الدم لمجموعة السيطرة والمجاميع التي تم تجريعها بحامض الكوجيك خلال 21 يوم اذ تم قياس White Blood Cell , Red Blood Cell , Granulocyte , Lymphocyte , Hemoglobin , Platelets كما مبين في الجدول (1) اذ تظهر النتائج بان قيم المتوسطات لمعايير الدم تكون متقاربة جداً كما في الشكلين (1 و 2) وبين (11) ان التغيرات في المعايير الوظيفية في الجرذان يمكن ان تشاهد اعتماداً على المستويات العالية من حامض الكوجيك ومدة زمن التجريع اذ لاحظ بان الخلايا اللمفاوية وكريات الدم البيضاء تقل في ذكور واناث الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك عند تركيز 1000 – 500 mg/kg ولمدة اربعة اسابيع كما لاحظ بان وزن الطحال يقل في الاناث عند الجرعة العالية من حامض الكوجيك في حين لاحظ (3) انه عند الجرعة 1000 mg/kg من حامض الكوجيك تقل عندها عدد كريات الدم الحمراء وكذلك تقل نسبة كريات الدم الحمراء المضغوطة (PCV) وتركيز الهيموكلوبين في الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك كما اشار (12) بانه توجد فروقاً معنوية في بعض معايير الدم اذ لاحظ وجود نقص في عدد كريات الدم البيضاء للجرذان المعاملة بمادة Doxorubicin كذلك تزداد اعداد كريات الدم البيضاء العذلة وتقل الخلايا اللمفاوية مقارنة مع مجموعة السيطرة اذ تزداد نسبة الخلايا العذلة خمس مرات مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما تقل نسبة الخلايا اللمفاوية مرتين مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لم تلاحظ فروق معنوية في كريات الدم الحمراء والهيموكلوبين بين المجموعات المعاملة بمادة Doxorubicin ومجموعة السيطرة .

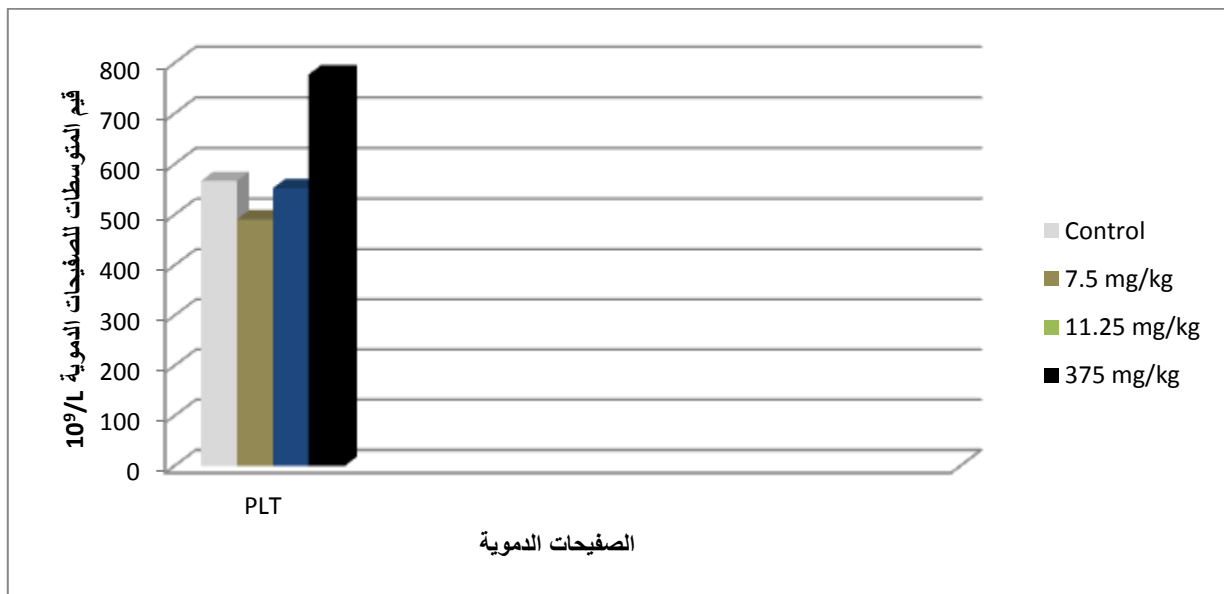
جدول (1) تأثير حامض الكوجيك بتركيزات (7.5 , 11.25 , 375) ملغم/كغم من وزن الجسم على معايير الدم في اناث الجرذان البيضاء مقارنة مع مجموعة السيطرة

معايير الدم التركيز	WBC ($\times 10^9/L$)	GRA ($\times 10^9/L$)	MON ($\times 10^9/L$)	LYM ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	HB (g/dl)
Control n =3	10.66 \pm 1.79 A	2.68 \pm 0.89 B	1.39 \pm 0.044 C	6.63 \pm 0.84 D	5.72 \pm 0.43 E	567.33 \pm 22.84 F	10.59 \pm 2.62 G
7.5 mg/kg n =3	11.071 \pm 1.94 A	2.48 \pm 0.14 B	1.30 \pm 0.086 C	7.11 \pm 1.72 D	6.81 \pm 0.13 E	491.33 \pm 56.22 F	14 \pm 0.2 G
11.25mg/kg n =3	9.45 \pm 4.51 A	2.52 \pm 0.41 B	0.73 \pm 0.041 C	6.20 \pm 1.63 D	6.47 \pm 0.028 E	553 \pm 79.50 F	13.13 \pm 0.097 G
375mg/kg n =3	10.83 \pm 5.46 A	2.82 \pm 1.66 B	1.18 \pm 0.56 C	6.64 \pm 3.16 D	5.71 \pm 0.196 E	777.66 \pm 83.83 F	12.23 \pm 0.38 G

* الحروف المتشابهة عمودياً تشير الى عدم وجود فروق معنوية عند $P \leq 0.01$ Mean \pm S.e



الشكل (1) يوضح قيم المتوسطات لمعايير الدم في الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة



الشكل (2) يوضح قيم المتوسطات للصفائح الدموية في الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة

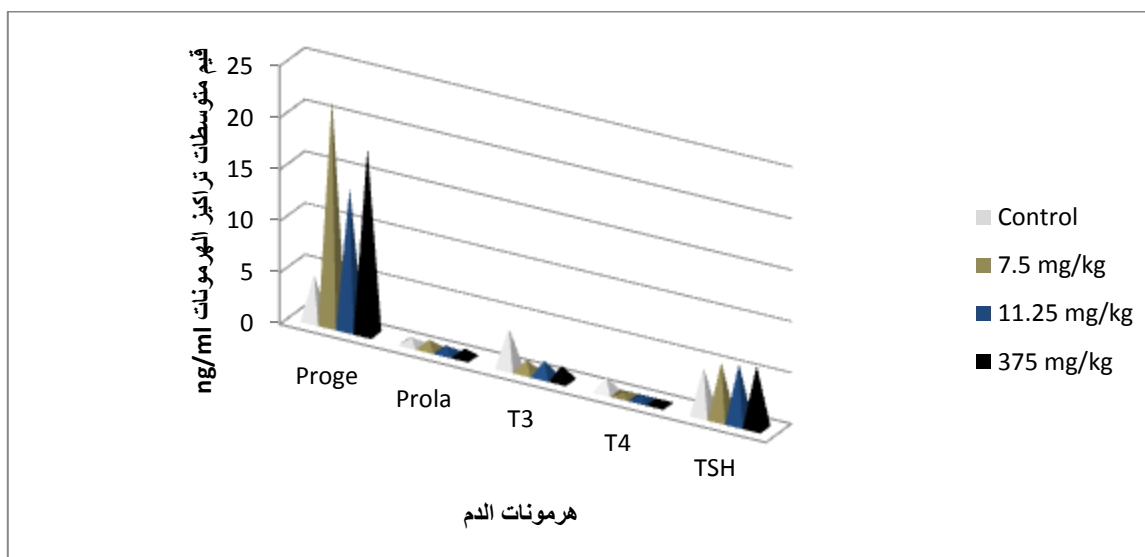
2- تأثير حامض الكوجيك على الهرمونات

تبين من خلال نتائج هذه الدراسة وجود فروق معنوية لهرمونات T4 , T3 , TSH , Progesterone باستثناء هرمون Prolactin إذ لم تلاحظ فروق معنوية بين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة بحامض الكوجيك لكل التراكيز كما مبين في الجدول (2) كما لوحظ بان مستوى هرمون Progesterone يزداد عند التركيز 7.5 mg/ml و 11.25 mg/ml و 375 mg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة كذلك لوحظ بان مستوى هرموني T3 و T4 يقل في كل المجاميع المعاملة بحامض الكوجيك بينما يزداد مستوى هرمون TSH مقارنة مع مجموعة السيطرة كما مبين في الشكل (3) ولوحظ عياناً بان هناك زيادة في حجم الغدة الدرقية للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة وتتفق هذه الدراسة مع (7) والذي بين بانه بعد تجريع الجرذان بحامض الكوجيك عن طريق الفم فان الاعضاء التي تأثرت هي الغدة الدرقية والنخامية اضافة الى الكبد وان الزيادة في وزن الغدة الدرقية لوحظ عند الجرعة التي تزيد عن 95.3 mg/kg من حامض الكوجيك والتي تعطى مع الغذاء الى ذكور و اناث الجرذان خلال مدة 28 يوم اذ وجد فرق معنوي تحت مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في اعداد الخلايا الجريبية في الغدة الدرقية التي تعاني من التضخم كما لاحظ ايضا نقص في تركيز هرموني T3 و T4 مع زيادة واضحة في تركيز هرمون TSH كما بين (13) بان التضخم في الغدة الدرقية سببه حامض الكوجيك والذي يؤدي الى تثبيط عملية دخول عنصر اليود الى الاعضاء ويؤدي ايضا الى نقص في تركيز هرموني T3 و T4 وزيادة في تركيز هرموني TSH و Progesterone وذكر ايضا بان حامض الكوجيك ليس له تاثير مسرطن للغدة الدرقية او الجسم بشكل عام كذلك اوضح (14) بان حامض الكوجيك يؤدي الى تثبيط عملية دخول عنصر اليود عن طريق الغدة الدرقية وكذلك تثبيط اليود في الاعضاء عند الجرعة العالية من حامض الكوجيك مما يؤدي الى نقص في تركيز هرموني T3 و T4 وزيادة في تركيز هرمون TSH اضافة الى زيادة وزن الغدة الدرقية بينما اكد (15,16) بان حامض الكوجيك عند تجريعه للفئران والجرذان فانه لا يمتلك تأثير مسرطن على خلايا الغدة الدرقية انما يؤدي الى تثبيط عملية دخول عنصر اليود والتي تؤدي الى نقص في تركيز هرموني T3 و T4 وزيادة تركيز هرموني TSH و Progesterone وذكر (17) بانه يوجد انخفاض معنوي في مستوى هرموني T3 و T4 لذكور الجرذان المعاملة بمادة السايكلوفوسفومايد وارجع سبب الانخفاض الى ترسب مادة السايكلوفوسفومايد في انسجة الغدة الدرقية مسببة تلف الخلايا الجريبة للغدة .

جدول (2) تأثير حامض الكوجيك بتركيز (375 , 11.25 , 7.5) ملغم/كغم من وزن الجسم على بعض المعايير الهرمونية في اناث الجرذان البيضاء مقارنة مع مجموعة السيطرة

تركيز الهرمون التركيز	PROG (ng/mL)	PROL (ng/mL)	T3 (pg/mL)	T4 (ng/L)	TSH (μ u/mL)
Control n = 3	4.38±0.26 A	0.66±0.08 A	3.82±0.21 A	1.29±0.21 A	4.58±0.17 A
7.5 mg/kg n=3	21.83±0.44 B	0.85±0.07 A	1.15±0.15 B	0.35±0.089 B	5.54±0.24 B
11.25mg/kg n = 3	13.72±0.17 C	0.67±0.28 A	1.52±0.055 C	0.46±0.081 C	5.82±0.066 C
375mg/kg n = 3	18.07±0.042 D	0.82±0.05 A	1.45±0.043 D	0.41±0.066 D	6.1±0.068 D

* الحروف المتشابهة عمودياً تشير الى عدم وجود فروق معنوية عند $P \leq 0.01$ Mean \pm S.e



الشكل (3) يوضح متوسطات تراكيز الهرمونات للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة

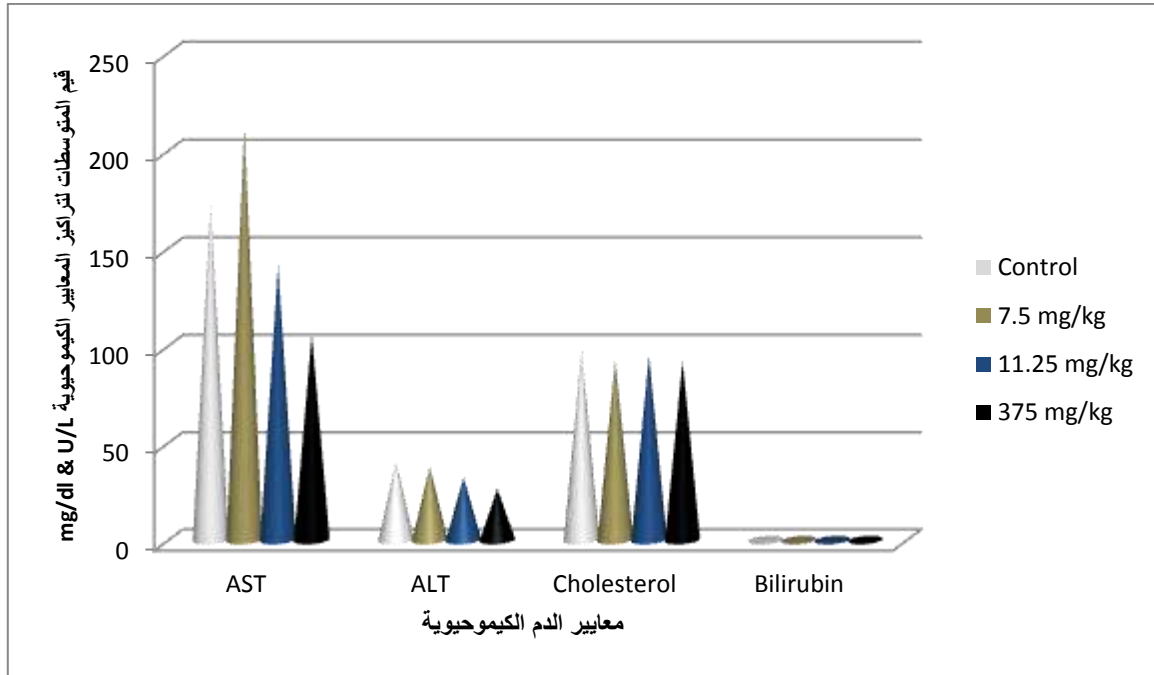
3- تأثير حامض الكوجيك على بعض المعايير الكيموحيوية

تبين نتائج الدراسة الحالية وجود فروق معنوية باحتمالية $P \leq 0.01$ في مستوى تركيز انزيمي ALT و AST ومستوى Bilirubin و Cholesterol بين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة بحامض الكوجيك لكل التراكيز اذ لوحظ وجود ارتفاع معنوي باحتمالية $P \leq 0.01$ في مستوى انزيم AST في مجموعة الجرذان المعاملة بتركيز 7.5 mg/kg من حامض الكوجيك بينما لوحظ ان هناك انخفاض معنوي في مستوى انزيمي AST في مجموعة الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك عند تركيز 11.25 mg/kg و 375 mg/kg و ALT لجميع الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك كما لوحظ ايضا وجود انخفاض معنوي باحتمالية $P \leq 0.01$ في مستوى الكوليستيرول والبيروبين للمجاميع المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة كما مبين في الجدول (3) اذ تبين بان هناك فروق بين المتوسطات في ALT و AST و Cholesterol و Bilirubin لمجموعة الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الشكل (3) وقد اكد (18) وجود زيادة في مستوى انزيمي ALT و AST عند الجرعة 500 – 1000 mg/kg من حامض الكوجيك كذلك يزداد مستوى انزيم ALP ومستوى الكوليستيرول والبيروبين والكالسيوم كما بين (19,20) حصول ارتفاع معنوي في مستوى انزيمي ALT و AST لذكور الجرذان المعاملة بمادة السايكلوفوسفومايد مقارنة مع مجموعة السيطرة وارجع سبب الارتفاع الى حدوث التهاب وتليف في الكبد كما اشار (21) الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى البيروبين والكوليستيرول الكلي لذكور الجرذان المعاملة بمادة السايكلوفوسفومايد مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما ذكر (22,23) الى ان الزيادة في البيروبين تكون نتيجة تسمم وحدوث التهاب حاد في الكبد عند المعاملة بمادة السايكلوفوسفومايد لذكور الجرذان كما بين (12) بان اناث الجرذان المعاملة بمادة doxorubicin يلاحظ فيها ارتفاع معنوي في مستوى انزيمي ALT و ALT مقارنة مع مجموعة السيطرة اما في حالة الاصابة بالتهاب الكبد الفايروسي أو غيرها من اسباب الالتهابات التي تؤثر على الكبد فان مستوى انزيم ALT يزداد بكمية اكبر من مستوى انزيم AST في حين اشار (24) ان مستوى انزيم AST يزداد نتيجة حدوث جرح او اصابة في عضلة القلب بينما لا يزداد مستوى انزيم ALT اذ يكون ALT متخصص بشكل اكبر في الكبد فنعد حدوث اصابة لعضلة القلب سوف تزداد فعالية انزيم AST ويزداد تركيزه في عضلة القلب .

جدول (3) تأثير حامض الكوجيك بتراكيز (7.5 , 11.25 , 375) ملغم/كغم من وزن الجسم على بعض المعايير الكيموحيوية في اناث الجرذان البيضاء مقارنة مع مجموعة السيطرة

المعايير الكيموحيوية التركيز	AST (U/L)	ALT (U/L)	Cholesterol (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)
Control n=3	173±2.3 A	40.7±0.49 A	98±0.57 A	0.46±0.012 A
7.5 mg/kg n=3	212.33±1.85 B	37.93±0.43 A	93±1.15 A	0.47±0.11 A
11.25mg/kg n=3	141.66±3.11 C	32.4±0.88 B	95±1.20 A	0.45±0.015 A
375mg/kg n=3	106±1.15 D	26.5±0.76 C	92±1.45 B	0.41±0.006 A

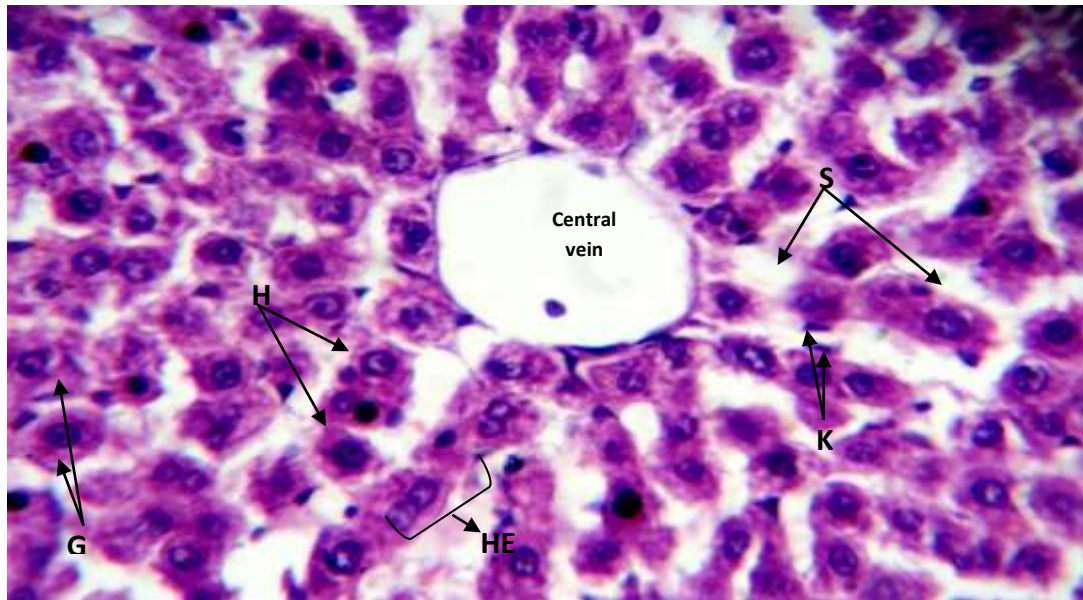
* الحروف المتشابهة عمودياً تشير الى عدم وجود فروق معنوية عند $P \leq 0.01$ Mean ± S.e



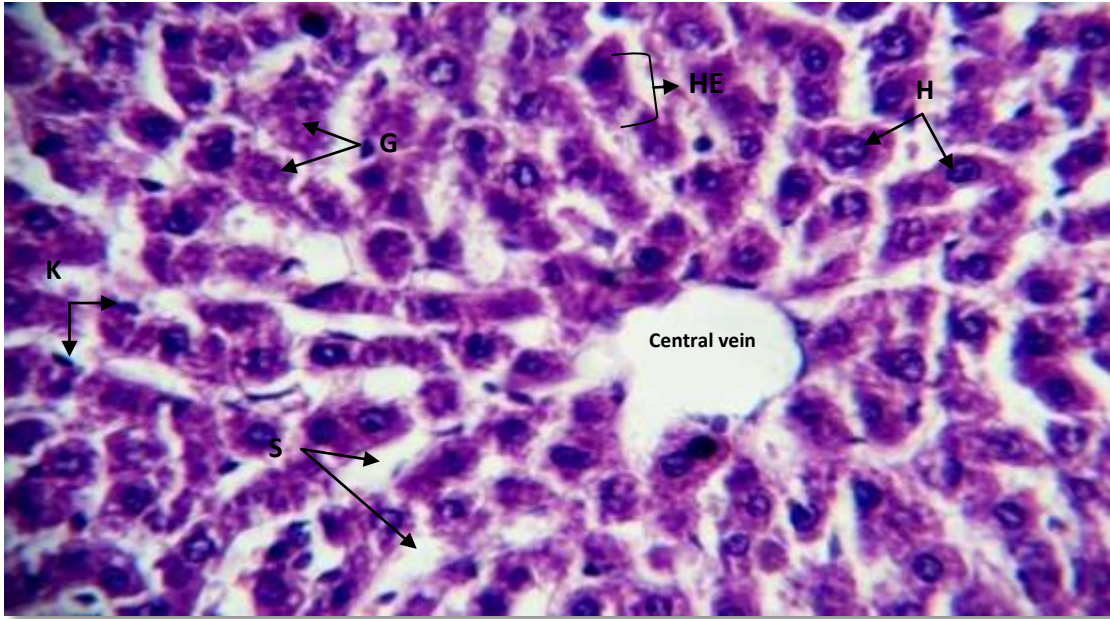
الشكل (4) يوضح قيم المتوسطات لتراكيز المعايير الكيموحيوية للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك مقارنة مع مجموعة السيطرة

4- التأثيرات النسجية لحامض الكوجيك

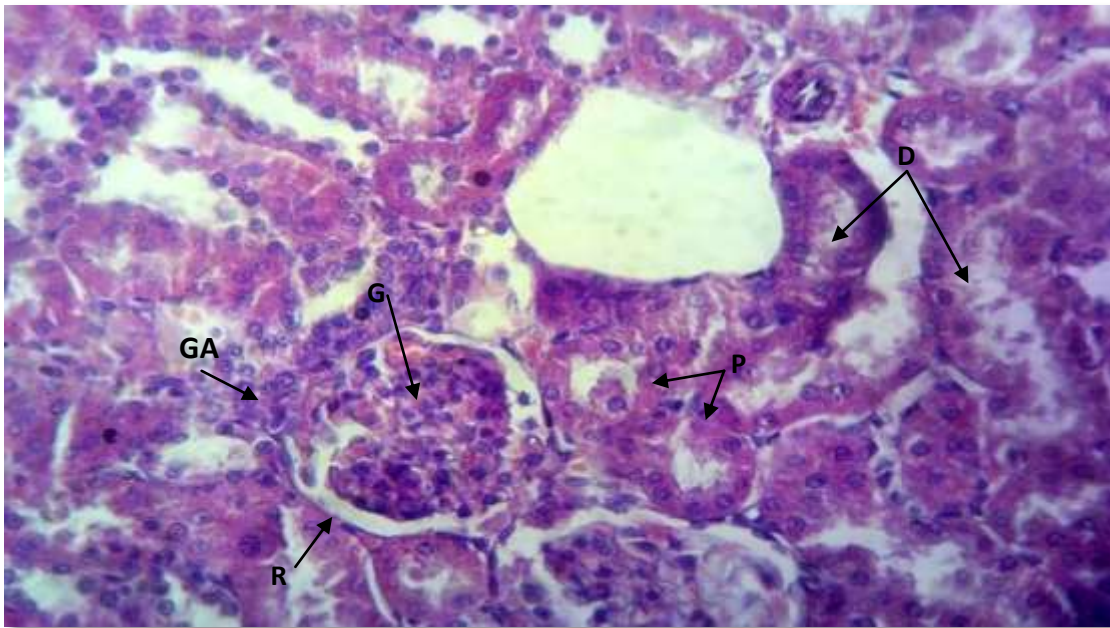
تبين من خلال نتائج الدراسة الحالية عدم وجود تغيرات في أنسجة الكبد والكلية للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك لجميع التراكيز مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ لم يشاهد تغير في نسيج الكبد للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك كما مبين في الشكلين (5 و6) وأنسجة الكلية كما مبين في الشكلين (7 و8) وهذه الدراسة تتفق مع (11) إذ أكد بأنه لا توجد تغيرات في أنسجة الكبد والكلية للجرذان المعاملة بحامض الكوجيك كما أشار (3) بأنه لا توجد تغييرات في أنسجة الكبد والكلية والطحال للحيوانات المختبرية والتي عوملت بحامض الكوجيك .



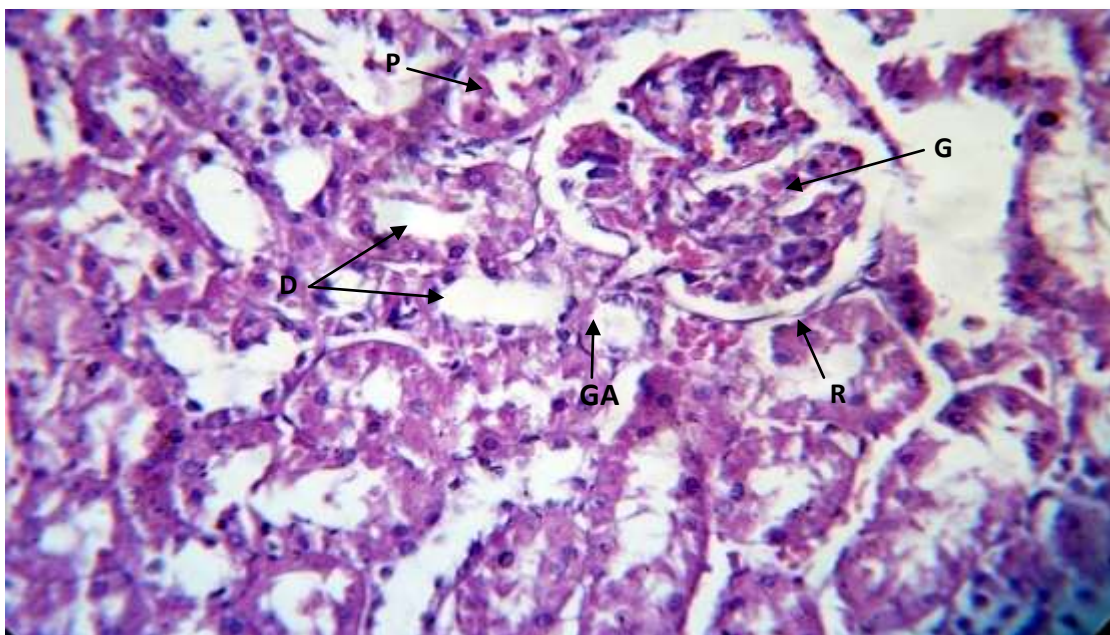
الشكل (5) مقطع في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة يظهر التركيب الطبيعي له والمكون من الخلايا الكبدية الطبيعية (Hepatocells) H وخلايا كوفر (Kupffer cells) K والجيوب الكبدية (Sinusoids) S والأشربة الكبدية (Hepatoplate) HE والحبوب الكلايوجينية G (H & E 400 x) (Glycogen granules)



الشكل (6) مقطع في نسيج الكبد لمجموعة الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك يظهر التركيب الطبيعي له والمتكون من الخلايا الكبدية الطبيعية **H** (Hepatocytes) وخلايا كifer **K** (Kupffer cells) والجيوب الكبدية **S** (Sinusoids) والاشرطة الكبدية **HE** (Hepatoplate) والحبوب الكلايوجينية **G** (Glycogen granules) (H & E 400x)



الشكل (7) مقطع عرضي في نسيج الكلية لمجموعة السيطرة يظهر التركيب الطبيعي لمنطقة القشرة و المتكون من الجسيمات الكلوية **D**(Distal convoluted tube) , **P**(Proximal البولية والنبيبات البولية **G** (Glomerulus) والكبيبة الكلوية **R**(Renal corpuscle) وجهاز **GA** (Guxtaglomerular apparatus convoluted tube) (H & E 400x)



الشكل (8) مقطع عرضي في نسيج الكلية لمجموعة الجرذان المعاملة بحامض الكوجيك يظهر التركيب الطبيعي لمنطقة القشرة و المتكون من الجسيمات الكلوية (Renal corpuscle) والكبيبة الكلوية (Glomerulus) والنبيبات البولية (Distal convoluted tubule) وجهاز (Guxtaglomerul appartus) GA , P(Proximal convoluted tube) (H & E 400x)

المصادر

- 1-**Arrif,A.B.**; Salleh, M.S. ; Ghani, B.; Hassan, M.A. ; Rusul, G. and karim, M.I.A. (1996). Aeration and yeast extract requirements for kojic acid production by *Aspergillus flavus* Link. Enzy. And Micro. Tech . J. 19(7): 545- 550 .
- 2-**Guo,B.**; Yu, J. ; Holbrook, C.C. ; Cleveland , T.E. ; Nierman , ; W.C . and Scully , B.T.(2009). Strategies in prevention of preharvest aflatoxin contamination in peanuts : aflatoxin biosynthesis , genetic and genomic . peanut Scie .J. 36:11-20.
- 3-**Christina, L.** and Burnet, C.I. (2009). Tentative safety assessment for kojic acid as used in cosmetics . Cosmetics gradient review . J. Toxicol . 8:1-17 .
- 4-**Lee, O.S.** and Kim, E.J. (1995). Skin lightening . 110(10):51 -56 .
- 5-**Blume, G.** (2001). Agro – food – industry Hi- Tech June: 9-12 .
- 6-**SCCP/1182/08.** Opinion on Kojic acid , adopted by the SCCP during the 17th plenary meeting Of 30 September 2008.
- 7-**Ota,Y.** ; Imai, T. ; Onose, J. ; Takami, S. ; Cho, Y.M. ; Hirose, M. and Nishikawa, A. (2009). A 55-week chronic toxicity study of dietary administrated kojic acid in male rats . J. Toxicol Scie .43: 305 – 313.
- 8-**Tamura, T.** ; Mitsumori, K. ; Onodera, H. ; Fujimoto,N. ; Yasuhara, K. ; Takegawa, K. ; Tagaki, H. and Hirose, M. (2001). Dose – threshold for thyroid tumor promoting effects of orally administrated kojic acid in rats after initiation with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine .J. Toxicol Scie .26:85-94.
- 9-**Humason,G.L.**(1978).Animal tissue techniques San Francisco:Free man and company.2nd,p 661.
- 10-**Geller,N.L.**(2004). Advances in clinical trial biostatistics . Maryland , USA . pp 66.
- 11-**SCCP/1481/12.** Opinion on Kojic acid , adopted by the SCCP during the 15th plenary meeting Of 26 – 27 June 2012.
- 12-**Injac,R.** ; Perse, M. and Obermajer, N. (2008). Potential hepatoprotective effects of fulleranol $C_{60}(OH)_{24}$ in doxorubicin – induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas .J . Biomaterials . 29: 3451-3460.
- 13-**Burdock, G.A.** ; Soni, M.G. and Carabin, I.G. (2001).Evaluation of health aspects of kojic acid in food . Regul Toxicol Pharmacol . 33:80-101.

- 14-Fujimoto,N.** ; Tamura, T. ; Mitsumori, K. ; Onodera, H. ; Maruyama, S. and Ito, A. (1999). Changes in the thyroid function during development of thyroid hyperplasia induced by kojic acid in rats . 20: 1567-1571.
- 15-Kotyzova, D.** ; Eybl, V. ; Koutensky, J. and glattre, E. (2004). Effects of kojic acid on oxidative damage and on Iron and trace element level in Iron –Overloaded mice and rats . J. public health . 12: 41-44.
- 16-Tamura, T.** ; Mitsumori, K. ; Onodera, H. ; Fujimoto,N. ; Yasuhara, K. ; Takegawa, K. ; Tagaki, H. and Hirose, M. (1999). Inhibition of thyroid iodine uptake and organification in rats treated with kojic acid . J. Toxicol Scie. 47:170-175 .
- 17-Salido, M.** ; Macarron, P. ; Hernandez, C. ; Cruz, D.P. ; Khamashta, M.A. and Hughes, G.R(2003) . Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus, Lupus. 12:636-639 .
- 18-Luttik,R.** and Pelgom, S.M.G .(2002).Follicular thyroid tumours in rodents , Part II. pp 27-42.
- 19-Davidson, N.** ; Khanna, S. ; Kirwan, P. and Naftalin, N. (1990). Long term Survival after chemotherapy with cisplatinum Adriamycin and cyclophosphamide for carcinoma of the ovary., Clin. Oncol.Radiol .2.:206- 209.
- 20-Vandenbergh, J.**(1995). Hpatotoxicology mechanisms of liver toxicity and methodological aspects. In Toxicology,CRC Press,Boca Raton,PP:718.
- 21-Obob, G.**(2006) Hepatoprotective property of ethanolic and aqueous extracts of fluted pumpkin (*Telfaria occidentalis*) leaves against garlic-induced oxidative stress. J. Med Food. 8:560–563.
- 22-Paul,D.** and Michael C.P.(2001).Hepatotoxicity of chemotherapy . 6(2):162-176.
- 23-Owu, D.U.** ; Antai, A.B. ; Udofia, K.H. ; Obembe, A.O. ; Obasi, K.O. and Eteng, M.U.(2006). Vitamin C improves basal metabolic rate and lipid profile inalloxan-induced diabetes mellitus in rats. J. Bio .Scie 31: 575-579.
- 24-Injac,R.** ; Perse, M. and Obermajer, N. (2008). Cardiovascular effects of fullereneol C₆₀(OH)₂₄ on a single dose doxorubicin induced cardiotoxicity in rats with malignant .Technol cancer Rec treat . 7:15-26.