

Deleterious effects of exposure to sodium bromate on some female mice tissues

Sarah Ibrahim Alothman

Amal Khadran Alzahrani

Alanoud Abdulrahman Bin Munie

Arwa Ali Akfah

Reem Abdulshakur Althobaiti

Samar Abdullah Alsaeed

Shahad Mohammad Alotaibi

Sabah Jaber Shiaan

Fatimah Musa Alanazi

Maram Mosleh Alahmadi

Nojoud Muflih Alosaimi

Faculty of Science || Princess Nora bint AbdulRahman University || Riyadh || KSA

Abstract: There are two ways, first, during the sterilization of BrO_3^- bromate is an anion of the element bromine has the formula of water ozone and the second addition of bromate during manufacturing, we tried through this research to shed light on the substance bromate and its risk to human health by studying the changes in some of the tissues of mice as a result of exposure to bromate by Drinking water and the use of this research (30) of female albino mice albino mice The animals were distributed in special cages with feeding bottles to drink water in a room that is ventilated subject to natural factors and provided the animal with the appropriate food. The average age of the body was 60 grams. Bromate was obtained from SATEC and the animals were divided into control groups. Five female mice were given normal drinking water. The treated group included 15 female mice were given sodium bromate at a dose. 200 mg/ kg bw in drinking water for 2 weeks after which the mice were anesthetized and dissected and liver and kidney samples were taken from female mice and kept in 10% neutral formalin solution to make tissue sections. The results showed several histological changes in the liver, such as congestion of the central vein, widening of the sinuses, the appearance of signs of death for most hepatocytes, such as cloud swelling, chromatin condensation of some nuclei, infiltration of the central vein and invasion of inflammatory cells around the central vein. With the death and decomposition of most of the tubules with tightness in the lumen of these tubules and closed some of them and expansion and infiltration in others and bleeding inside the tissue with the emergence of death and decomposition of most of the tubules cells. We conclude from this study that exposure to bromate led to a lot of damage to the liver and kidney tissue, and the kidney was more effective than the liver because the bromate pass on the kidney through the blood, which leads to the damage of kidney cells "nephrons" This proves the toxicity of the bromate of the kidney and its ability to cause Kidney failure.

Keywords: sodium bromate - liver – kidney Food additives- pollution.

الآثار الضارة للتعرض لبرومات الصوديوم على بعض أنسجة إناث الفئران

سارة إبراهيم العثمان

أمل خضران الزهراني

العنود عبد الرحمن بن منيع

أروى علي عكفه

ريم عبد الشكور الثبيتي

سمر عبد الله السعيد

شهد محمد العتيبي

صباح جابر شيعان

فاطمة موسى العنزي

مرام مصلح الأحمدى

نجد مفلح العصيمي

كلية العلوم || جامعة الأميرة نورة بنت عبد الرحمن || الرياض || المملكة العربية السعودية

الملخص: البرومات عبارة عن أنيون لعنصر البروم له صيغة BrO_3^- يوجد بطريقتين الأولى أثناء تعقيم الماء بالأوزون والثانية إضافة مادة برومات أثناء التصنيع فحاولنا من خلال هذا البحث القاء الضوء على مادة البرومات وخطرها على صحة الإنسان بدراسة التغيرات التي تطرأ على بعض أنسجة الفئران نتيجة التعرض لمادة البرومات عن طريق مياه الشرب واستخدم في هذا البحث (30) من إناث الفئران البيضاء albino mice وقد تم توزيع الحيوانات في أقفاص خاصة مزودة برضاعات لشرب الماء في غرفة متجددة التهوية تخضع للعوامل الطبيعية وقدم للحيوان الغذاء المناسب أما الماء حسب الحاجة وقد اختبرت حيوانات هذا البحث بمتوسط أعمار 12-15 أسبوع وبتوسط وزن الفأرة 50-60 جرام أما البرومات تم الحصول عليها من شركة ساتك وتم تقسيم الحيوانات إلى مجاميع المجموعة التجريبية والضابطة وتضم 5 من إناث الفئران تم إعطائها مياه شرب عادية والمجموعة المعاملة وتضم 15 من إناث الفئران تم إعطائها برومات الصوديوم بجرعة مقدارها 200 ملجم/كجم من وزن الجسم في مياه الشرب لمدة أسبوعين وبعد ذلك تم تخدير الفئران وتشريحها وأخذ عينات الكبد والكلية من إناث الفئران وحفظت في محلول فورمالين متعادل 10% لعمل مقاطعات نسيجية. أظهرت النتائج حدوث العديد من التغيرات المرضية النسيجية للكبد متمثلة في احتقان الوريد المركزي واتساع الجيوب الدموية وظهور علامات الموت لمعظم الخلايا الكبدية مثل الانتفاخ السحابي وتكثف كروماتين بعض الأنوية وارتشاح في الوريد المركزي وغزو للخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي، أما الكلى يلاحظ اختفاء لعدد كبير من الكريات الكلوية مع موت وتحلل لمعظم الخلايا الأنابيبات مع ضيق في تجويف هذه الأنابيبات وانغلاق بعضها وتوسع وارتشاح في البعض الآخر ونزف داخل النسيج مع ظهور موت وتحلل لمعظم خلايا الأنابيبات. نستنتج من هذه الدراسة أن التعرض للبرومات أدى إلى حدوث العديد من الأضرار في نسيج الكبد والكلية، وكانت الكلية أكثر تأثراً من الكبد نظراً لأن البرومات تمر على الكلى من خلال الدم مما يؤدي إلى تلف خلايا الكلى "النيفرونات" وهذا يثبت سمية البرومات للكلية وقدرتها على إحداث الفشل الكلوي.

الكلمات المفتاحية: برومات الصوديوم - كبد - كلية - المضافات الغذائية - التلوث.

المقدمة:

البرومات عبارة عن أنيون أكسجيني لعنصر البروم له الصيغة BrO_3^- ، ومركبات البرومات هي أملاح حمض البروميك. تتشكل البرومات في عدة طرق مختلفة في مياه الشرب المحلية. وأكثرها أهمية هو التفاعل بين الأوزون والبروميدي، يتشكل أيون البرومات (BrO_3^-) من تفاعل غاز الأوزون (O_3^-) الذي يتم استخدامه لتعقيم مياه الشرب لفعاليتها العالية ضد الكثير من الميكروبات والمواد العضوية وتحويلها إلى موادها الأولية والتي تعتبر أقل ضرراً مع

مادة البرومايد (-Br) الموجودة في الماء بشكل طبيعي حسب تفاعل كيميائي معقد $BrO_3^- + O_3 \rightarrow BrO$ (1). ولعل من أكثر مركبات البرومات شيوعاً هي برومات الصوديوم (Sodium bromated) وبرومات البوتاسيوم (Potassium bromated) والتي كانت تستخدم بكثرة في بعض الصناعات الغذائية حتى حذرت لجنة الخبراء المشتركة المنبثقة عن منظمتي الصحة والأغذية والزراعة العالميتين المعنية بدراسة المواد المضافة بعدم استخدام برومات البوتاسيوم في الصناعات الغذائية واعتبارها من المواد المسرطنة. حيث صنفت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان على أن $KBrO_3$ مادة مسرطنة محتملة (المجموعة B2) وتم تقييد تطبيقه في معالجة الأغذية (2).

ومن المعروف أن $KBrO_3$ يحفز الإجهاد التأكسدي في الأنسجة التي يمكن أن تكون أساس التسرطن الناجم عن البرومات. كما أن استخدام أملاح برومات الصوديوم يشابه تأثيرها ومضاعفاتها برومات البوتاسيوم $NaBrO_3$ ، إذ أن الخطورة الصحية ناتجة من البرومات. وقد تم حظر برومات البوتاسيوم من استخدامها في المنتجات الغذائية في الاتحاد الأوروبي، كندا، نيجيريا، البرازيل (3). نتيجة لخطر هذه المادة على صحة الإنسان والتسبب في أمراض السرطان، فقد عملت الجهات الرقابية العالمية بما فيها رابطة المياه المعبأة العالمية (IBWA) على تخفيض الحد الأقصى المسموح به في مياه الشرب المعبأة إلى 10 جزء بالليون (ppb) بدلاً من 25 جزء بالليون (ppb) وذلك بناء على اقتراح الهيئة العامة للغذاء والدواء (4). وتشير الدراسات أن البرومات مادة شديدة السمية في حال التعرض المباشر والحاد لهذه المادة والذي قد يتسبب في حالات الفشل الكلوي والصمم الناتج من التلف العصبي للأذن (5) كما سجلت بعض حالات الوفاة بسبب تناول جرعة مباشرة وحادة عن طريق الفم تتراوح كم 200 إلى 500 مليجرام/كجم (6) ولعل أبرز الآثار السمية لمادة البرومات هي الغثيان، القيء، الأم البطن، احتباس البول، الإسهال، بعض الاعتلالات العصبية، وفقر الدم الناتج عن تكسر كريات الدم (4). كما أن التعرض لمادة البرومات على شكل جرعات صغيرة والتي تتجاوز الحد الأعلى المسموح به في الماء وخلال فترات طويلة قد يسبب الفشل الكلوي غير السرطاني (7) زيادة احتمال الإصابة بالسرطان (8) السمية الجنينية (9) سرطان الغدة الدرقية (10) كما أنه يستحث سمية الأعضاء المتعددة في البشر والحيوانات التجريبية (11) وتلف الأنسجة (12) كما أنه يعد كمحفز لتضخم القلب (13) كما أنه يدفع الإجهاد التأكسدي وقد يساهم في أورام الغدد الصماء وقد ثبت أن $KBrO_3$ يطلق أورام الخلية الجرابية في الغدة الدرقية في الفئران (14). يعتبر برومات البوتاسيوم ضار بالصحة إذا استهلك بشكل مستمر وبكمية عالية. وقد تبين أنه يقلل عدد الصفائح الدموية ولذلك فمن الضروري اتخاذ تدابير كافية للقضاء على استخدام برومات البوتاسيوم في إعداد المنتجات الغذائية (15). أن $KBrO_3$ يحفز الإجهاد التأكسدي في الدم ويضعف نظام الدفاع المضاد للأكسدة. وهكذا فإن ضعف القدرة المضادة للأكسدة والتغيرات في أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة الرئيسية قد تلعب دوراً هاماً في التوسط في التأثيرات السامة لـ $KBrO_3$. وتوضح الآلية الجزيئية للعملية من قبل $KBrO_3$ وأيضاً لابتكار طرق للتغلب على آثاره السامة (16). كما ثبت أنه عامل سام يؤدي إلى انخفاض كبير في أنشطة القدرة المضادة للأكسدة (17) ويعمل أيضاً على استنزاف المواد المضادة للأكسدة الأنزيمية وغير الإنزيمية مثل الكاتالاز، ديسموتاز الفائق، وأنشطة الجلوتاثيون بيروكسيداز ومستوى الجلوتاثيون في الكبد. بالإضافة إلى ذلك، زيادة في مستويات التعبير عن السيتوكينات المسببة للالتهاب، بما في ذلك عامل نخر الورم α ، والتغير في الخلايا الكبدية والنخر والموت الخلوي كما أنه يسبب تلف في الحمض النووي. (18) ظهر تأثير $KBrO_3$ واضحاً على النسيج الكبدي حيث أدى إلى ظهور فجوات داخل نوى الخلايا الكبدية، تخرُّ البلازما، ظهور علامات الموت الخلوي، من الانتفاخ السحابي وتكثف كروماتين بعض الأنوية ونخر خلوي، والبعض أظهر تلاشياً للحمض

النووي. (19). كما يؤدي إلى انخفاض نشاط مضاد الأكسدة وسمية للكبد من خلال المؤشرات الحيوية للأكسدة الكبدية والبارامترات البيوكيميائية للبلازما، وكذلك التغيرات النسيجية والجزئية. ومستوى الجذور الحرة والتهابات وارتفاع الكولسترول (20) ثبت أن برومات البوتاسيوم تؤثر على مضادات الأكسدة وتولد الإجهاد التأكسدي (21) كما أن الرئة قد تكون هدفا لهذه المادة المسرطنة (22) ظهرت العديد من التغيرات المرضية للأنسجة في المجموعات من الفئران التي تلقت 100 و200 و400 ملغ/ كغم حيث أظهرت تكثف الخلايا والنزيف والتغيرات التنكسية في الكلى والكبد. وأيضا زيادة في الخلايا الكأسية المعوية، تقشر ظهارية المعدة، والالتهاب الرئوي، والنزيف، الضمور العصبي، وموت خلايا الدماغ (23) تم الكشف عن انخفاض مستوى الجلوتاثيون (GSH) في كل من الأنسجة الكلوية والكبدية. تظهر هذه النتائج أن KBrO₃ له آثار ضارة خطيرة، وبالتالي يجب تجنب استخدامه (24) كما تؤدي إلى تحريض الإجهاد التأكسدي. وزيادة أكسيد النيتريك، ومستويات بيروكسيد الهيدروجين. كما أنها غيرت أنشطة الإنزيمات الرئيسية المضادة للأكسدة وخفضت قوة مضادات الأكسدة في الدم (25) وفي دراسة أظهرت أن التعرض خلال الفترة المحيطة بالولادة ل KBrO₃ أدى إلى حدوث الإجهاد التأكسدي والتغيرات النسيجية والسلوكية، وكان عامل مشوه محتمل في الفئران حديثي الولادة (26) وفي بيانات تثبت الاختلافات النوعية والكمية في استجابة الكلى الذكور مقابل الإناث. هذه الآثار التي تعتمد على الجنس من المرجح أن تسهم في التسرطن الكلوي في الفئران الذكور (27) كما يسبب في تطور الآفة المفترضة لسرطان القولون (28) أظهرت الدراسة في المختبر التأثير السام لبرومات البوتاسيوم على الكلية ومن بين هذه الدراسات المؤشرات الحيوية للبلازما (اليوريا، حمض اليوريك، ومستويات الكرياتينين) والمعايير المرتبطة بالإجهاد التأكسدي (مالونديالدهيد، ديسموتاز الفائق، الكاتالاز، الجلوتاثيون بيروكسيداز، الجلوتاثيون المخفف، فيتامين ج، بيروكسيد الهيدروجين، منتجات أكسدة البروتين) في أنسجة الكلى. والنتائج الجزئية والنسيجية. في الختام أظهرت الدراسة التأثيرات السامة ل KBrO₃ (29) كما أن الرئة والكلى قد تكون هدفا لهذه المادة المسرطنة. (30) اثبت أن استخدام برومات البوتاسيوم (KBrO₃) كان عامل كلوي قوي يحث على تسرطن كلوي ويعمل كمروج للأورام في الحيوانات (31).

مشكلة البحث

السبب لاختيار البرومات في هذا البحث؟

أن أكثر مركبات البرومات شيوعا هي برومات الصوديوم (Sodium bromated) وبرومات البوتاسيوم (Potassium bromated) والتي كانت تستخدم بكثرة في بعض الصناعات الغذائية حتى حذرت لجنة الخبراء المشتركة المنبثقة عن منظمي الصحة والأغذية والزراعة العالميتين المعنية بدراسة المواد المضافة بعد ما تم استخدام برومات البوتاسيوم في الصناعات الغذائية واعتبارها من المواد المسرطنة. حيث صنفت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان IARC على أن KBrO₃ مادة مسرطنة محتملة المجموعة B2 وتم تقييد تطبيقه في معالجة الأغذية. وقد تم حظر برومات البوتاسيوم من استخدامها في المنتجات الغذائية في الاتحاد الأوروبي، كندا، نيجيريا، البرازيل، ونتيجة لخطر هذه المادة على صحة الإنسان والتسبب في أمراض السرطان، فقد عملت الجهات الرقابية العالمية بما فيها رابطة المياه المعبأة العالمية (IBWA) على تخفيض الحد الأقصى المسموح به في مياه الشرب المعبأة إلى 21 جزء بالمليون (21 ppb). وتوجد البرومات في المياه المعدنية المعقمة بطريقه الأوزون وتشارك البرومات في صناعة الملابس وتدخل أيضا البرومات كمضاف غذائي في صناعه الخبز والمعجنات والكيك لإعطاء ليونة لها وطلاوة ونفخه في الشكل وتدخل أيضا بمساحيق المكياج للإعطاء لمسه مخمليه. لذلك نظرا لدخولها في العديد من الصناعات واحتمال التلوث بها تم اختيار هذه المادة في هذا البحث للكشف عن مدى خطورتها على صحة الانسان.

مواد البحث وطرائقه:

المواد:

تم الحصول عليها albino micel استخدم في هذا البحث عدد (30) من إناث الفئران البيضاء من بيت الحيوان التابع لجامعة الملك سعود بالرياض والقفاص متجددة التهوية ومزودة برضاعات الماء، البرومات الصوديوم والغذاء (علف حيوانات تجارية).

ماده برومات الصوديوم:

تم الحصول عليها من شركة ساتك عن طريق الشراء المباشر، وهي عبوة تحتوي على مسحوق ابيض زنتها 100جم.

تقسم حيوانات التجارب إلى المجموع الاتية:

- أ- المجموعة الضابطة: وتضم 10 من إناث الفئران، تم إعطاؤها مياه شرب عادية.
 - ب- المجموعة المعاملة برومات الصوديوم: تضم 20 من إناث الفئران، حيث تم إعطاء حيوانات التجارب برومات الصوديوم بجرعة مقدرها 200 ملجم\ كجم من وزن الجسم في مياه الشرب لمدة أسبوعين (32).
- في جميع المجموعات يتم تخدير الفئران وتشریحها وتم أخذ عينات من كبد وكلية الأم ووضعت في محاليل التثبيت المستخدمة في الدراسة.

الطرق النسيجية:

تم عمل القطاعات النسيجية وصبغها بصبغه الهيماتوكسلين والايوسين لتوضيح التركيب العام للنسيج.

النتائج Results

الدراسات النسيجية Histological studies:

أ- التركيب النسيجي للكبد في الفئران:

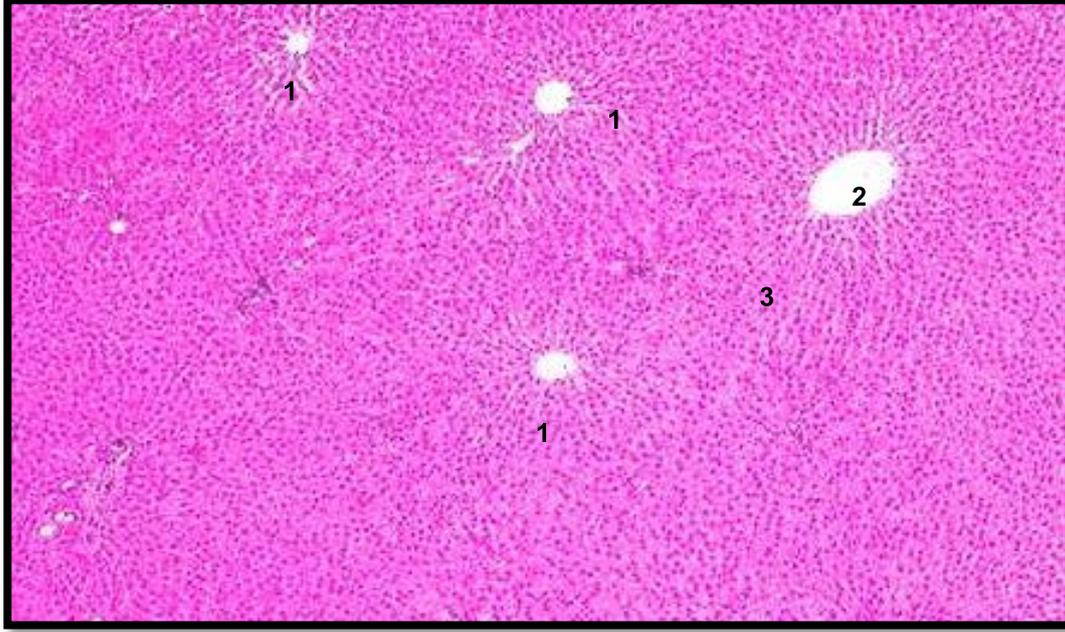
التركيب الطبيعي في المجموعة الضابطة:

يتكون كبد الفئران من العديد من الفصوص الكبدية Liver lobules تحصر بينها نسيجا ضاما والمنطقة البابية، يتكون كل فصيص كبدي من وريد مركزي Central vein محاط بأشرطة من الخلايا الكبدية المتشابكة والمتفرعة مكونة شبكة معقدة تحصر فيما بينها تسمى بالجيوب الدموية Hepatic sinusoids وتظهر الخلايا الكبدية متعددة الأضلاع ذات سيتوبلازم حبيبي ونواة كروية بداخلها نويه أو أكثر (صورة رقم 2، 1).

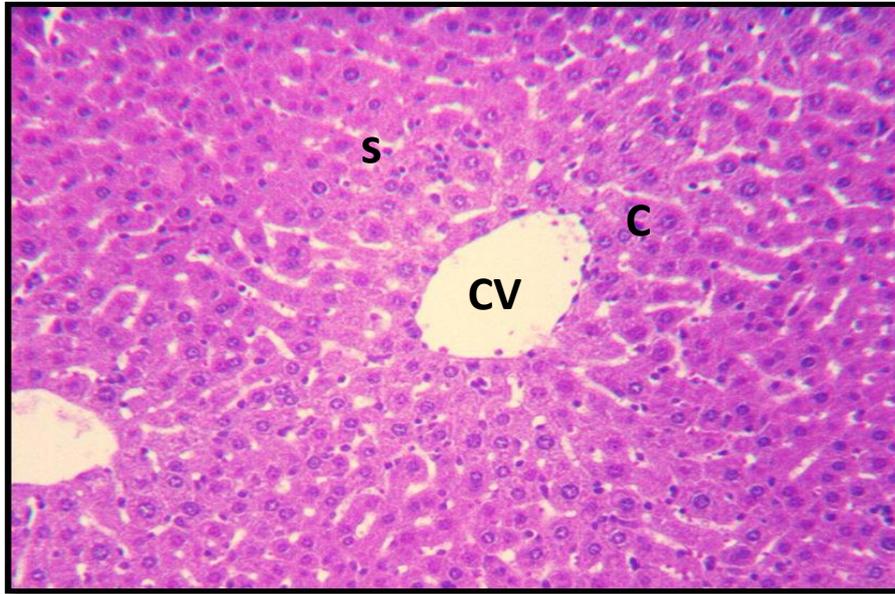
المجموعة المعاملة برومات الصوديوم:

ظهر تأثير برومات الصوديوم واضح على النسيج الكبدي حيث لوحظ تهمتك النسيج وظهور مناطق موت للخلايا متمثلة في علامات الموت الخلوي كالانتفاخ السحابي وتكثف الكروماتين النووي لبعض الأنوية في معظم الخلايا الكبدية، إضافة إلى ظهور نزيف داخل الوريد المركزي وتهمتك واضح في البطانة الداخلية للأوردة الكبدية

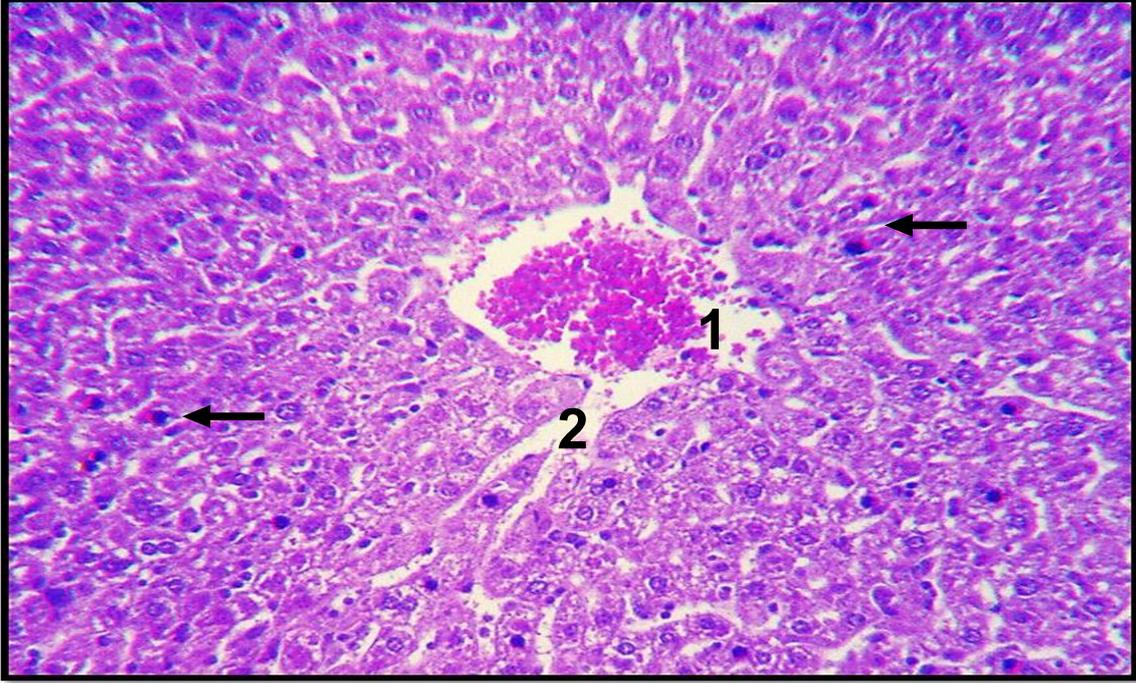
Inner lining of hepatic veins وتمدها واحتقانها وظهور ارتشاح لبعض الاوردة المركزية، كما لوحظ غزو الخلايا الالتهابية Invasion of inflammatory cells في بعض المناطق حول الوريد المركزي (صورة رقم 3، 4، 5، 6).



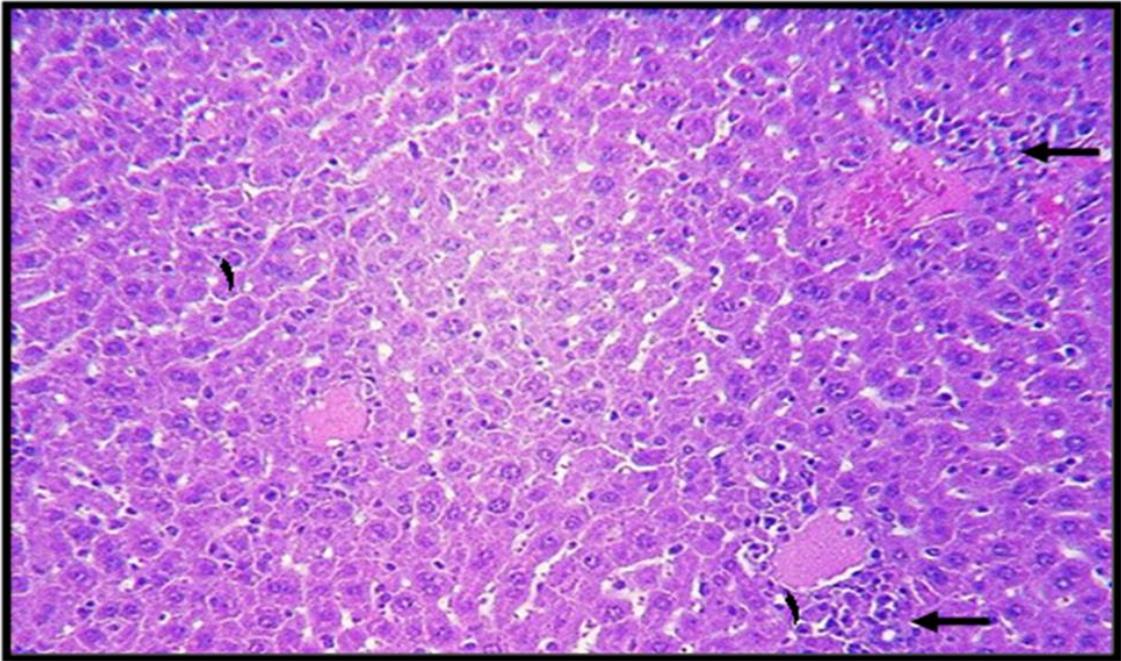
صورة رقم (1) (تكبير×10): توضح التركيب الطبيعي للكبد والذي يتكون من العديد من الفصوص الكبدية (1)، يتكون كل فصيص كبدي من وريد مركزي (2) محاط بأشرطة من الخلايا الكبدية المتشابكة والمتفرعة (3).



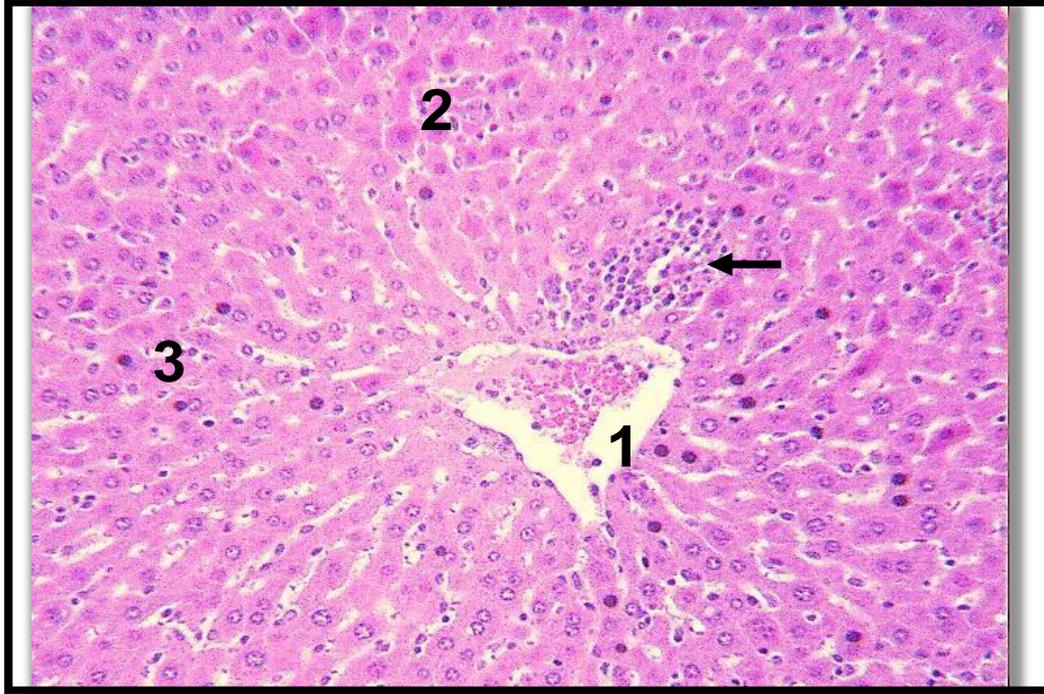
صورة رقم (2) (تكبير×20): توضح التركيب الطبيعي للكبد يتكون كل فصيص كبدي من وريد مركزي (cv) محاط بأشرطة من الخلايا الكبدية المتشابكة والمتفرعة (c) تحصر فيما بينها الجيوب الدموية (s)



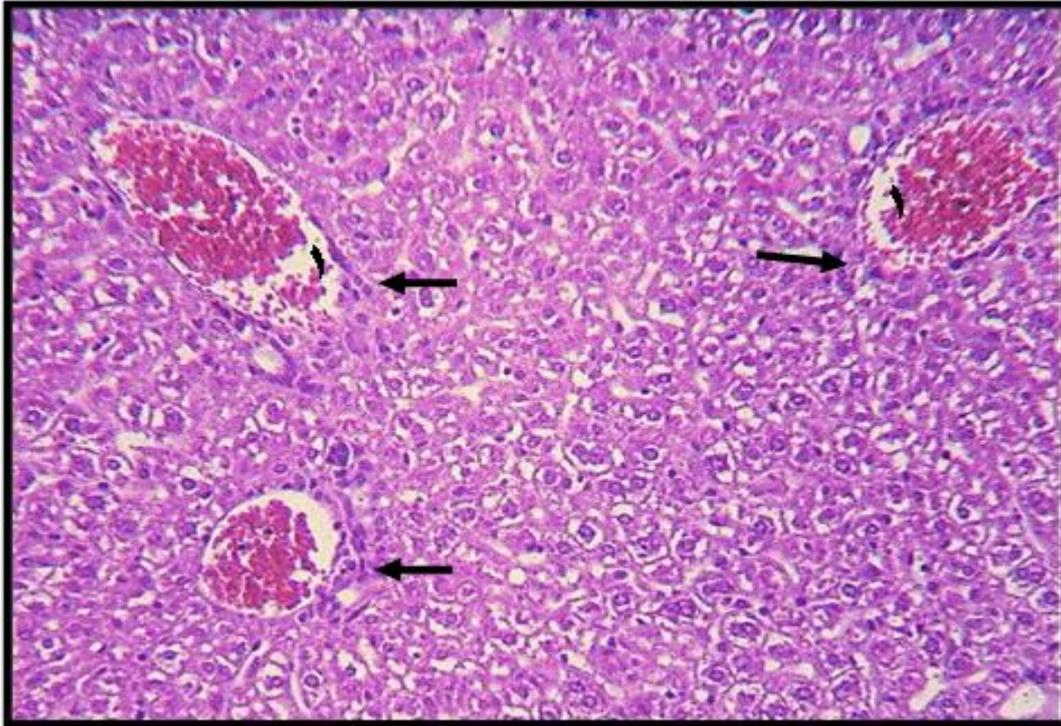
صورة رقم (3) (تكبير $\times 20$): توضح تركيب الكبد المعاملة ببرومات الصوديوم حيث يلاحظ احتقان في الوريد المركزي (1) اتساع في الجيوب الدموية (2) ظهور علامات الموت لمعظم الخلايا الكبدية مثل تكثف كروماتين بعض الأنوية) (←)



صورة رقم (4) (تكبير $\times 20$) توضح تركيب الكبد المعاملة ببرومات الصوديوم حيث يلاحظ ارتشاح في الوريد المركزي (1) وغزو للخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي (←)



صورة رقم (5) (تكبير $\times 20$): توضح تركيب الكبد المعاملة ببرومات الصوديوم حيث يلاحظ احتقان في الوريد المركزي (1) ظهور علامات موت في الخلايا الكبدية مثل الانتفاخ السحابي (2) وتكثف في كروماتين الأنوية (3) كذلك غزو للخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي (←)



صورة رقم (6) (تكبير $\times 20$): توضح تركيب الكبد المعاملة ببرومات الصوديوم حيث يلاحظ نزيف واحتقان في الوريد المركزي (1) وغزو للخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي (←)

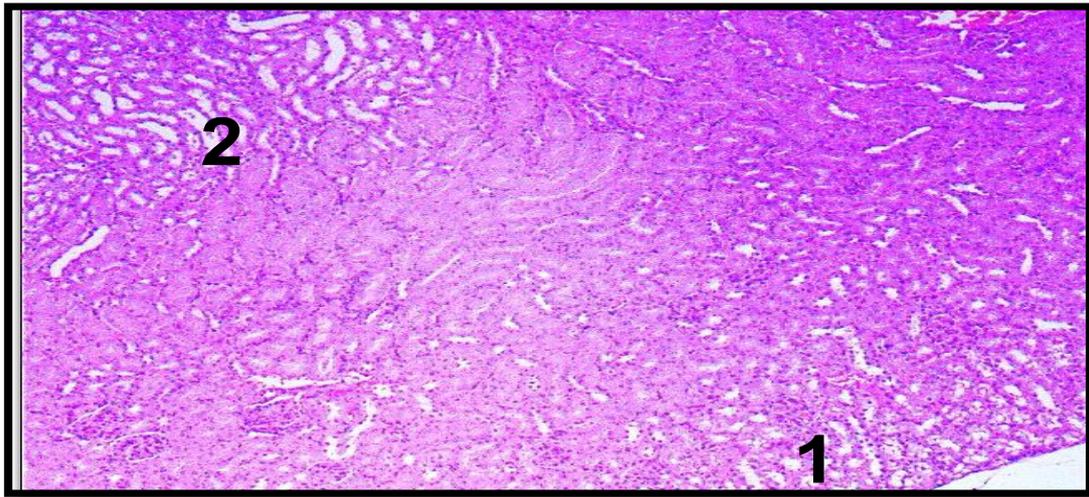
ب - التركيب النسيجي للكلية في الفئران: Kidney histological structure of the mice

التركيب الطبيعي في المجموعة الضابطة:

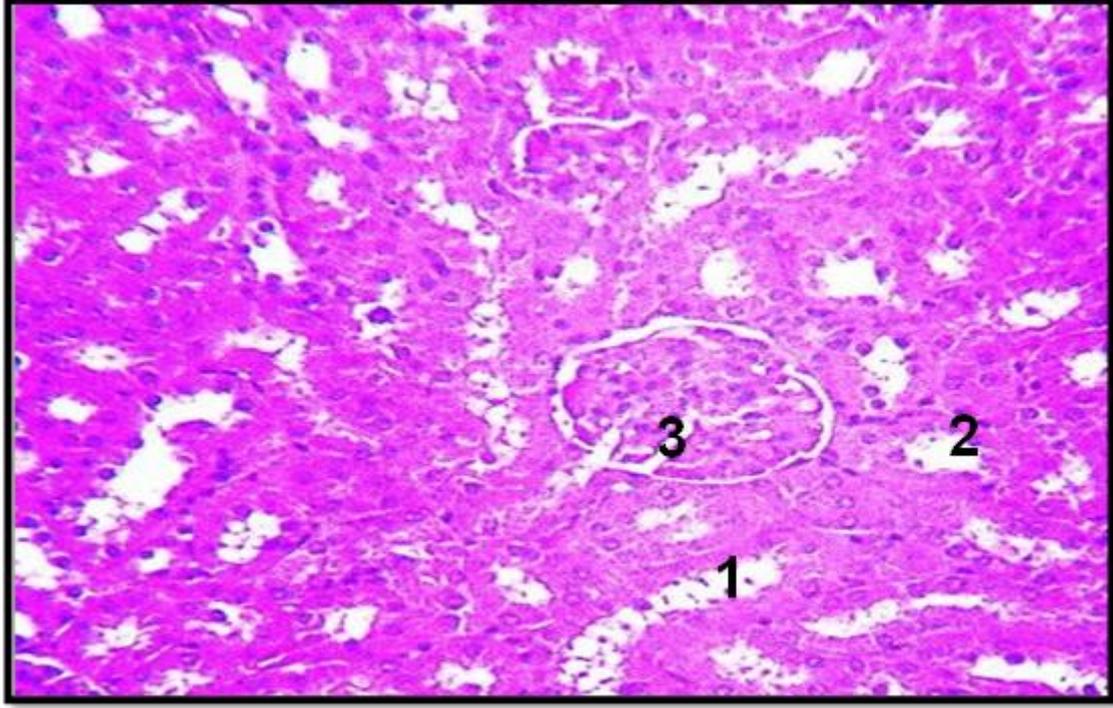
تتكون الكلية من منطقتين القشرة Cortex وتظهر محببة لاحتوائها على الكريات الكلوية والأنيببيات الكلوية والنخاع Medulla وفيه الأنيببيات الجامعة وعروات هنل وتحصر بينها كمية وفيرة من النسيج الضام. وتتكون الكرية الكلوية من محفظة بومان Bowman's capsule التي تتكون من طبقة جدارية خارجية وطبقة حشوية داخلية تحيط بكتلة من الشعيرات الدموية Blood capillaries تعرف بالكيبية Glomerulus تتميز الأنيببيات الكلوية بأنيببيات ملتفة قريبة ذات تجويف ضيق مبطنه بخلايا طلائية عمادية منخفضة تتركز على غشاء قاعدي لها خميلات في الجهة الداخلية تكون الحافة الفرغونية Brush border ونواة كروية قاعدية المكان وسيتوبلازم حامضي، وأنيببيات بعيدة ذات تجويف متسع وتبطن بخلايا طلائية مكعبة تتركز على غشاء قاعدي ذات سيتوبلازم باهت الصبغة الحامضية ونواة كبيرة كروية (صورة رقم 7، 8، 9)

المجموعة المعاملة ببرومات الصوديوم:

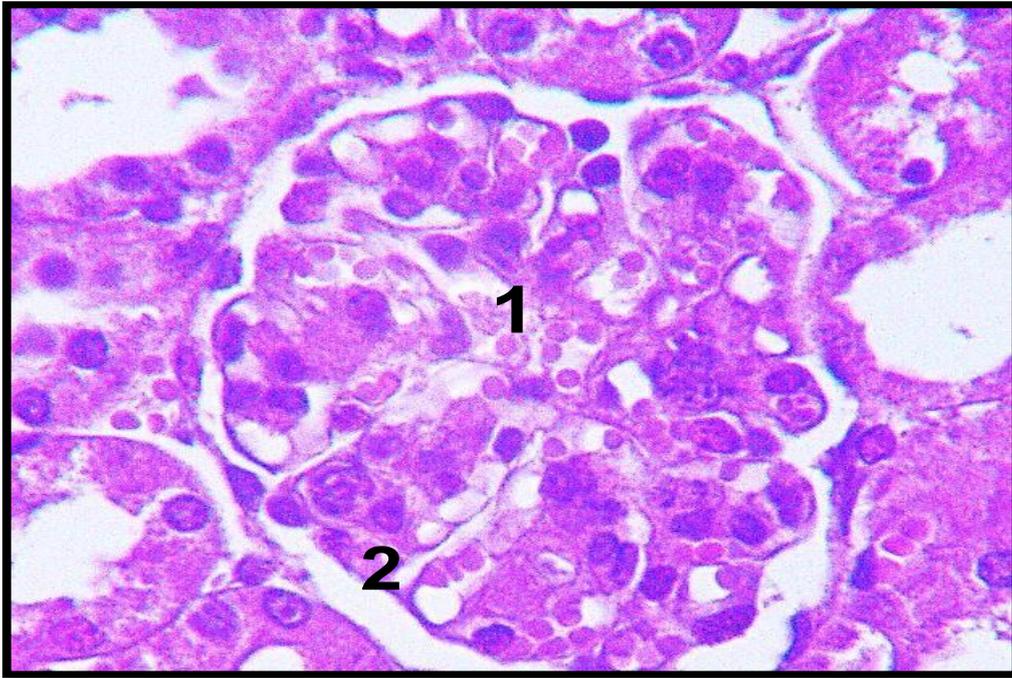
ظهر تأثير برومات الصوديوم واضح ا على نسيج الكلية في حيث لوحظ تغير في التركيب النسيجي حيث ظهرت الكيبات تعاني من ضيق في التجويف مع تحلل العديد منها واختفاء كلي في الكريات الكلوية Shrinkage of renal glomeruli وحدث تورم في الأنيببيات وضيق في تجويفها واحتقان في الشعيرات الدموية علاوة على ظهور موت للخلايا ونخر لمعظمها متمثلا في تحلل بعض الخلايا بالإضافة إلى تكثف الكروماتين النووي في البعض الآخر وانكماش وظهور نزيف بها كما لوحظ تهتك في جدر الأنيببيات الكلوية واحتقانها بالدم مما أدى إلى ظهور مناطق دمار واسعة في بعض المناطق من النسيج الكلوي صورة رقم (10، 11، 12) كما ظهر شكل الكلية الخارجي يعاني من انكماش شديد في حجم الكلية مع تغير في اللون بينما أظهر البعض الآخر انتفاخ في حجم الكلية بشكل كبير وتغير في اللون وكان يلاحظ اختلاف حجم الكليتين في الفأرة الواحدة. صورة رقم (13، 14).



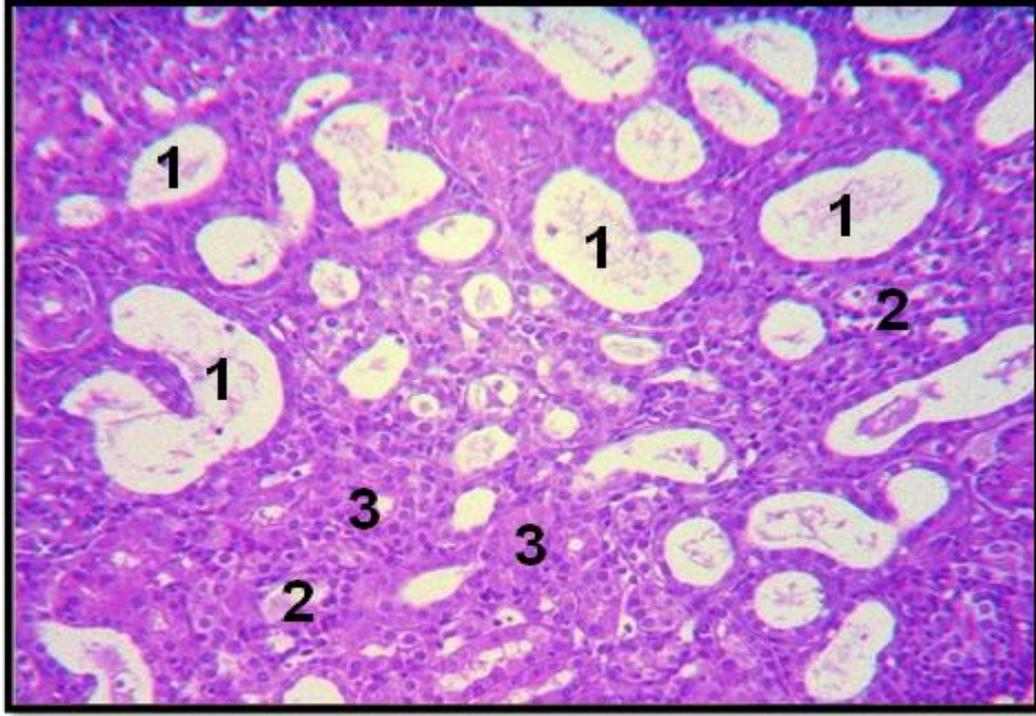
صورة رقم (7) (تكبير 10×): توضح تركيب الكلية الطبيعي حيث تتكون من القشرة (1) والنخاع (2)



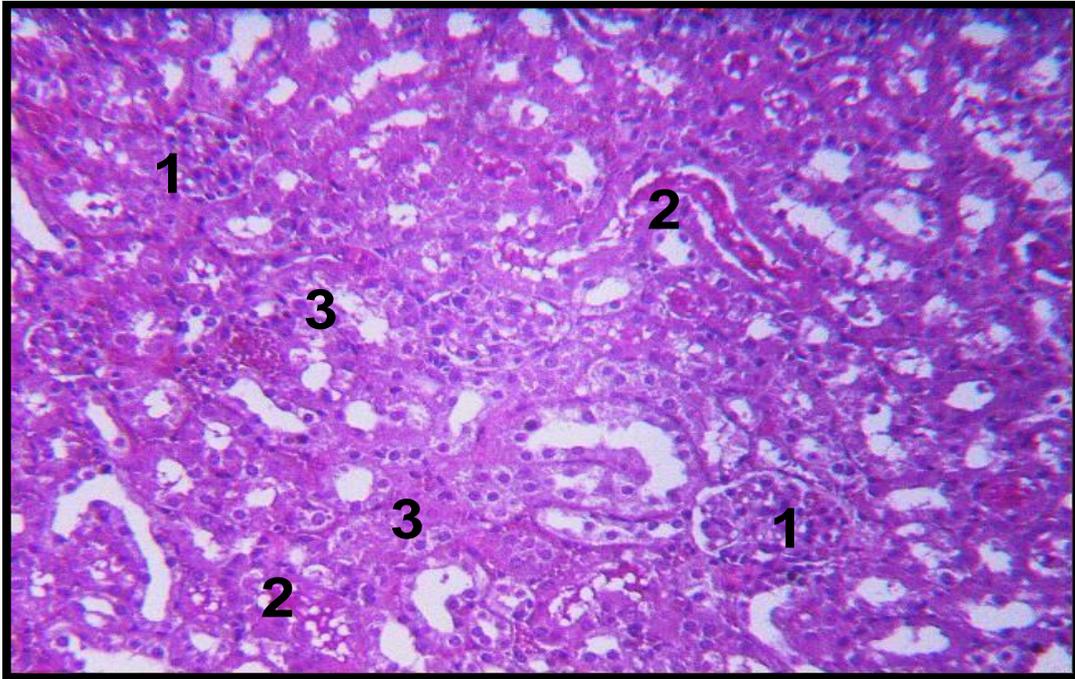
صورة رقم (8) (تكبير 20×): توضح تركيب الكلية الطبيعي حيث تتكون من الكرية الكلوية (1) والأنابيب الملتفة القريبة (2) والأنابيب الملتفة البعيدة (3).



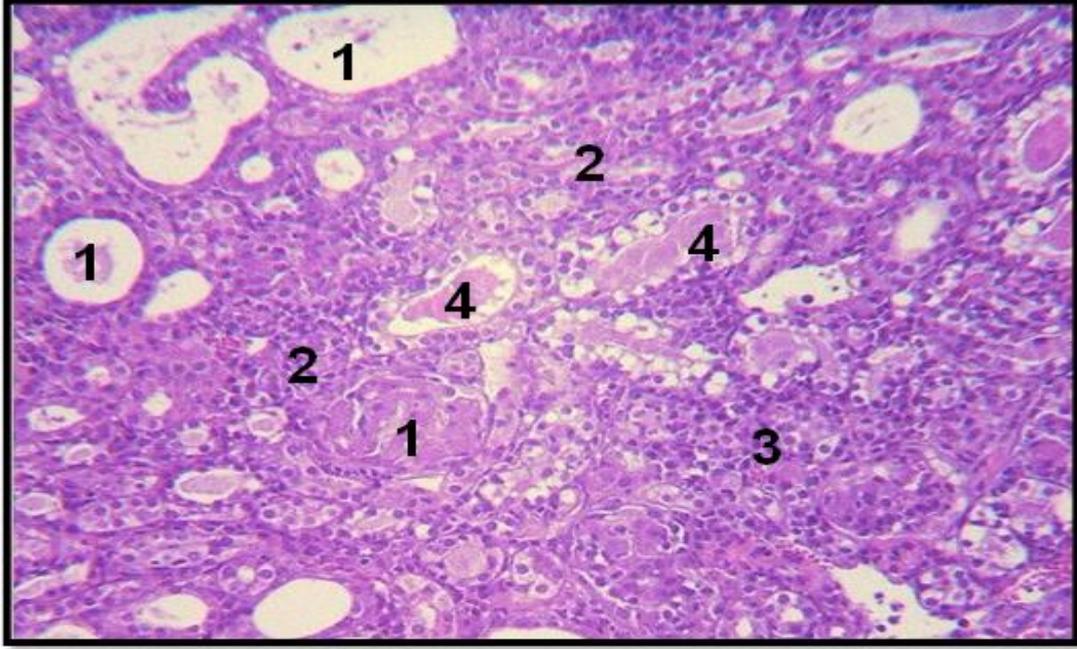
صورة رقم (9) (تكبير 40×): توضح تركيب الكلية الطبيعي حيث تتكون من الكرية الكلوية التي تتركب من الكبيبة (1) ومحفظة بومان (2)



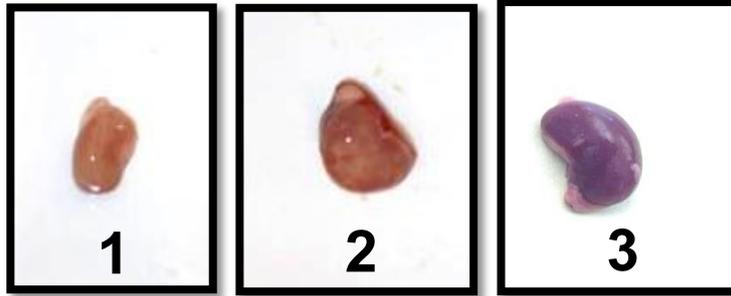
صورة رقم (10) (تكبير×20): توضح تركيب الكلية المعاملة بيرومات الصوديوم حيث لوحظ اختفاء لعدد كبير من الكريات الكلوية (1) مع موت وتحلل لمعظم خلايا الأنبيبات (2) مع ضيق واضح في تجويف هذه الأنبيبات وانغلاق بعضها (3).



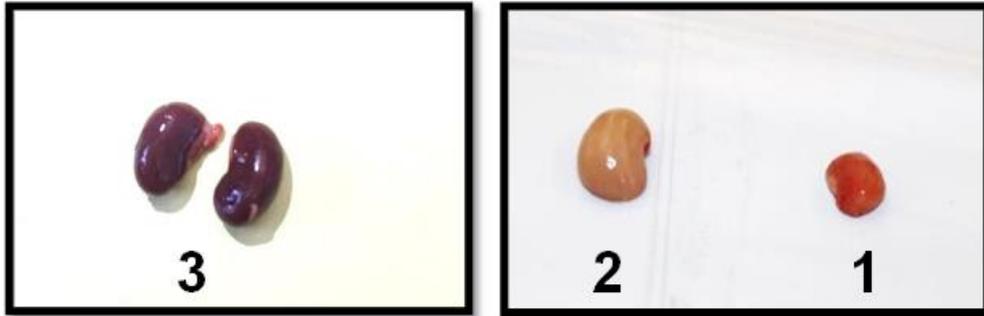
صورة رقم (11) (تكبير×20) توضح تركيب الكلية المعاملة بيرومات الصوديوم حيث لوحظ ضيق في تجويف الكريات الكلوية (1) ونزيف داخل النسيج (2) مع ظهور موت وتحلل لمعظم خلايا الأنبيبات (3)



صورة رقم (12): (تكبير×20) توضح تركيب الكلية المعاملة ببرومات الصوديوم يلاحظ تحلل في معظم الكبيبات واختفائها (1) مع ظهور موت وتحلل لمعظم خلايا الأنبيبات (2) مع ضيق في تجويف الأنبيبات (3) مع توسع وارتشاح (4) في البعض الآخر.



صورة رقم (13): توضح شكل الكلية المعاملة ببرومات الصوديوم يلاحظ الشكل الخارجي للكلية أصغر من الطبيعي مع تغير في اللون (1) انتفاخ واحتقان في الكلية وتضخمها عن الحجم الطبيعية (2) مقارنة بالكلية الطبيعية في (3).



صورة رقم (14): توضح شكل الكلية المعاملة ببرومات الصوديوم يلاحظ الشكل الخارجي للكلية من نفس الفأرة يلاحظ احدي الكليتين أصغر من الطبيعي مع تغير في اللون (1) الكلية الأخرى يظهر انتفاخ واحتقان في الكلية وتضخمها عن الحجم الطبيعي مع تغير في اللون (2) مقارنة بالكلية الطبيعية (3).

المناقشة:

مادة برومات الصوديوم مادة سامة وخطرة وتؤدي إلى الإصابة بسرطان والأمراض الخطير وأيضا تؤدي إلى تغيرات في أنسجة الكبد والكلى واستنفاد مضادات الأكسدة. في بحثنا الحالي ظهر تأثير برومات الصوديوم واضح على النسيج الكبدي حيث لوحظ تهتك النسيج وظهور مناطق موت للخلايا متمثلة في علامات الموت الخلوي كالانتفاخ السحابي وتكثف الكروماتين النووي لبعض الأنوية في معظم الخلايا الكبدية. إضافة إلى ظهور نزيف داخل الوريد المركزي وتهتك واضح في البطانة الداخلية للأوردة الكبدية Inner lining of hepatic veins وتمدها واحتقانها وظهور ارتشاح لبعض الاوردة المركزية، كما لوحظ غزو الخلايا الالتهابية Invasion of inflammatory cells في بعض المناطق حول الوريد المركزي. تتفق نتائجنا مع العديد من الأبحاث التي تم فيها معاملة الكبد بكميات وفترات مختلفة من برومات الصوديوم: حيث لاحظت الباحثات تسلا خلويًا، وترسب الكولاجين في أنسجة الكبد، وارتفاع في مستويات ALT، AST، وMDA في أنسجة الكبد ومع ذلك انخفضت مستويات GSH وSOD بشكل ملحوظ (20). استنزاف مضادات الأكسدة الانزيمية والغير إنزيمية، توليد الإجهاد التأكسدي وزيادة في النخر والموت الخلوي وتغير في تعبير السيتوكينات المسببة للالتهاب بما في ذلك عامل النخر في خلايا الكبد وتلاشي الحمض النووي (33). كما أن KBrO₃ أظهر العديد من الأضرار التأكسدية الناجمة عن انخفاض كبير من الانزيمات المضادة للأكسدة [(SOD)، (CAT)، (POD)، (GST)، (GSH-px) و(GSR)] ومحتويات الجلوتاثيون (GSH). (34) أيضا زيادة نسبية في وزن الكبد والكلى وكذلك زيادة معنوية في بعض المواد السامة مثل اليوريا بعض الصعوبات السريرية في التنفس (35). ظهور زيادة في الخلايا الكأسية المعوية وتقرش مصحوبة بانخفاض مستويات الدم وظهارية المعدة والإصابة بالالتهاب الرئوي وموت خلايا الدماغ وضمور عصبي وارتفاع في مستويات أكسيد النيتريك ومستويات بيروكسيد الهيدروجين (36).

ظهر تأثير برومات الصوديوم واضح على نسيج الكلية في حيث لوحظ تغير في التركيب النسيجي حيث ظهرت الكبيبات تعاني من ضيق في التجويف مع تحلل العديد منها واختفاء كلي في الكريات الكلوية Shrinkage of renal glomeruli وحدوث تورم في الأنبيبات وضيق في تجويفها واحتقان في الشعيرات الدموية علاوة على ظهور موت للخلايا ونخر لمعظمها متمثلا في تحلل بعض الخلايا بالإضافة إلى تكثف الكروماتين النووي في البعض الآخر وانكماش وظهور نزيف بها كما لوحظ تهتك في جدر الأنبيبات الكلوية واحتقانها بالدم مما أدى إلى ظهور مناطق دمار واسعة في بعض المناطق من النسيج الكلوي صورة رقم (10، 11، 12) كما ظهر شكل الكلية الخارجي يعاني من انكماش شديد في حجم الكلية مع تغير في اللون بينما أظهر البعض الآخر انتفاخ في حجم الكلية بشكل كبير وتغير في اللون وكان يلاحظ اختلاف حجم الكليتين في الفأرة الواحدة، تتفق نتائجنا مع الكثير من الأبحاث التي تم فيها معاملة الكلى بكميات وفترات مختلفة من برومات الصوديوم حيث يعد البرومات منتج ثانوي لتنقية مياه الشرب، يؤدي إلى السمية الكلوية في ذكور الجرذان بجرعات أقل بكثير من الجرذان الإناث (27) اعطيت ذكور وإناث الفئران عن طريق مياه الشرب تركيزات منخفضة وعالية من برومات البوتاسيوم، لمدة 10 أشهر. أظهرت النتائج تضخم الطلائية الانتقالية وانتشار الخلايا في المثانة البولية للفئران، كما تسبب في تطور الآفة المفترضة لسرطان القولون (28) أن المعاملة مع KBrO₃ في 45 و135 ملغم/ كغم من الجرعات تسبب سمية كلوية تعتمد على الجرعة، كما يتضح من المؤشرات الهيكلية والكلية المقاسة والمؤشرات الحيوية السمية (37) أظهرت الدراسة في المختبر التأثير السام لبرومات البوتاسيوم على الكلية ومن بين هذه الدراسات المؤشرات الحيوية للبلازما (اليوريا، حمض اليوريك، ومستويات الكرياتينين) والمعايير المرتبطة بالإجهاد التأكسدي (مالونديالديهيد، ديسموتاز الفائق، الكاتالاز، الجلوتاثيون بيروكسيداز، الجلوتاثيون المخفف، فيتامين ج، بيروكسيد الهيدروجين، منتجات أكسدة البروتين) في أنسجة الكلى (29) فقد تم اعطاء جرعة من KBrO₃ مقدارها (125 ملغم/ كغم من وزن الجسم). لوحظ زيادة في بيروكسيد

الدهون والنشاط أو أكسيد الزانثين ويقلل من أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة في الكلى وهي، الكاتالاز، البيروكسيد الجلوتاثيون، واختزال الجلوتاثيون ونازعة الجلوكوز 6 فوسفات، نضوب في مستوى محتوى الجلوتاثيون الكلوي. كما لوحظت زيادة حادة في نيتروجين اليوريا في الدم وكرياتينين المصل. (38) كما أدى إلى زيادة مستوى خلايا الدم الحمراء البولية، وعدد الكريات البيضاء، واليوريا، والكرياتينين واليوروبيلينوجين ($P < 0.01$) في حين تم تخفيض إزالة الكرياتينين. تم زيادة مستوى المصل من البروتين، الألبومين، الجلوبيولين، النترت، الكرياتينين والنيتروجين في الدم (BUN) بشكل ملحوظ ($P < 0.01$) بواسطة $KBrO_3$. تم تحديد أضرار الأنسجة المرضية، والحمض النووي في الأنسجة الكلوية. نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة. تم تخفيض الكاتالاز، ديسموتاز الفائق، الجلوتاثيون بيروكسيداز، الجلوتاثيون-S - ترانسفيراز، الجلوتاثيون اختزال، وانخفاض محتويات الجلوتاثيون ($P < 0.01$). (39) تم قياس مستوى منتجات بيروكسيد الدهون، لوحظ زيادة كبيرة في بيروكسيد الدهون في الكلى ومصل الدم (40) كما تم تحديد تكاثر الخلايا الخبيثة في القولون ومؤشر الانقسام الانتخابي المعاملة مع جرعة عالية حيث تسبب تضخم الطلائية الانتقالية وانتشار الخلايا في المثانة البولية للفئران، وتناقص هذا التأثير في الحيوانات ذات الجرعة العالية. (41) تشير نتائج بعض الدراسات إلى أن أكسدة الحمض النووي الناجمة عن $KBrO_3$ قد تحدث بشكل مستقل عن بيروكسيد الدهون وأكثر من 250 جزء في المليون $KBrO_3$ في مياه الشرب يمكن أن تمارس تأثير مسرطنة عن طريق الإجهاد التأكسدي (42). يعود ذلك التلف الحاصل في الكبد والكلية إلى أن برومات الصوديوم يدفع إلى الإجهاد التأكسدي (14). وقد تبين أنه يقلل عدد الصفائح الدموية (15). كما انه يحفز الإجهاد التأكسدي في الدم ويضعف نظام الدفاع المضاد للأكسدة. وهكذا فإن ضعف القدرة المضادة للأكسدة والتغيرات في أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة الرئيسية قد تلعب دوراً هاماً في التوسط في التأثيرات السامة لـ $KBrO_3$ وتوضح الآلية الجزيئية للعملية من قبل $KBrO_3$ وأيضاً لابتكار طرق للتغلب على آثاره السامة (16). كما ثبت أنه عامل سام يؤدي إلى انخفاض كبير في أنشطة القدرة المضادة للأكسدة (17) ويعمل أيضاً على استنزاف المواد المضادة للأكسدة الأنزيمية وغير الإنزيمية مثل الكاتالاز، ديسموتاز الفائق، وأنشطة الجلوتاثيون بيروكسيداز ومستوى الجلوتاثيون في الكبد. بالإضافة إلى ذلك زيادة في مستويات التعبير عن السيتوكينات المسببة للالتهاب، بما في ذلك عامل نخر الورم α ، والتغير في الخلايا الكبدية والنخر والموت الخلوي كما انه يسبب تلف في الحمض النووي (18). كما يؤدي إلى انخفاض نشاط مضاد الأكسدة وسمية للكبد من خلال المؤشرات الحيوية للأكسدة الكبدية والبارامترات البيو كيميائية للبلازما، وكذلك التغيرات النسيجية والجزيئية. ومستوى الجذور الحرة والتهابات وارتفاع الكولسترول (20) ثبت أن برومات البوتاسيوم تؤثر على مضادات الأكسدة وتولد الإجهاد التأكسدي (21) كما تؤدي إلى تحريض الإجهاد التأكسدي. وزيادة أكسيد النيتريك، ومستويات بيروكسيد الهيدروجين. كما أنها غيرت أنشطة الإنزيمات الرئيسية المضادة للأكسدة وخفضت قوة مضادات الأكسدة في الدم (25).

الخلاصة:

من هذه الدراسة نستنتج أن التعرض للبرومات أدى إلى حدوث العديد من الأضرار في نسيج الكبد والكلية، وكانت الكلية أكثر تأثراً من الكبد نظراً لأن البرومات تمر على الكلى من خلال الدم مما يؤدي إلى تلف خلايا الكلى "النيفرونات" وهذا يثبت سمية البرومات للكلية وقدرتها على إحداث الفشل الكلوي. ويكمن خطر مادة برومات الصوديوم في استهلاكها لمضادات الأكسدة مما يؤدي إلى الإصابة بأمراض خطيرة وأيضاً سميت هذه المادة.

التوصيات

- 1- توعية المجتمع بأضرار مادة البرومات عن طريق إقامة الحملات التوعوية للتعريف بها وطرق التعرض لها لكونها عنصر موجود في الطبيعة ولكنها ينتج اثناء تعقيم المياه بالأوزون وأيضا كمادة تضاف للدقيق الأبيض لتضفي عليه طعما بعد معادلته هيدروجينيا وكذلك تزيد من حجم العجينة بسبب إعطائها النعومة أو كمادة محسنة للخبز، وتدخل أيضا في عجينة السمك والأجبان والبيرة. وفي صناعة مساحيق التجميل والشامبو ومعادلة الرقم الهيدروجيني في الشامبو وتعطي رغوة ناعمة.
- 2- يجب قراءة معدلات تركيب هذه المادة وتفادي المياه والخبز والكعك والمكياج والشامبو التي تحتوي على تراكيز عالية من البرومات والحذر منها لأنها تسبب السرطانات والفشل الكلوي وفقدان السمع وسمية الدم.
- 3- يجب على الوزارات والدوائر الحكومية المعنية بكثيف الرقابة على الأسواق والمحافظة على صحة المجتمع، حيث لا تزيد مادة البرومات في جميع مياه الشرب عن ١٠ جزء بالبلليون (10ppb) وفق ما حددته الجهات الرقابية العالمية بما فيها رابطة المياه المعبأة العالمية IBWA.
- 4- كما يجب مراقبة محلات بيع الخبز والمعجنات بشكل مستمر للتأكد من مستوى البرومات في منتجات الدقيق. أن مادة البرومات لا تضر بالمستهلك فحسب، وإنما بالعاملين بها أيضا في المصانع، فهي سامة عند استنشاقها أو ملامستها باليد، حيث إن أعراض التسمم تعتمد على الكمية التي تعرض لها الشخص أما أعراض هذا التسمم فتتمثل بغثيان، تقيئ، آلام في البطن، احتباس بالبول، إسهال، ودرجات مختلفة من التأثير على الجهاز العصبي المركزي.
- 5- إن معرفة الطريقة التي يسلكها البرومات في الجسم ومعرفة أساس التسرطن الناجم عن البرومات هذا يمكننا من تجنب هذه التأثيرات المسرطنة وكتبتها ويساعد على المحافظة على الجسم من الأمراض، حيث ثبت أن البرومات يحفز الإجهاد التأكسدي في الدم ويضعف نظام الدفاع المضاد للأكسدة في الأنسجة، وهذا يمكن أن يكون هو السبب الرئيسي لحدوث العديد من السرطانات.
- 6- تناول المواد المضادة للأكسدة في نظامنا الغذائي بشكل مستمر وذلك للمحافظة على مستوى مضادات الأكسدة داخل الجسم لمحاربة أضرار البرومات.
- 7- لكل قارئ للبحث ولمن حضر مناقشة البحث المساهمة في توعية الآخرين بأضرار البرومات.
- 8- زيادة الأبحاث العلمية حول البرومات وإيجاد العديد من الحلول حول إمكانية تقليل استخدام هذه المادة والوقاية منها.

شكر وتقدير

نشكر جامعة الاميرة نورة بنت عبدالرحمن متمثلة في عمادة البحث العلمي لدعمهم للبحث تحت مسار التمويل السريع.

المراجع References

- 1- جعفر عبد اللطيف حامد - الآثار الصحية لاستخدام برومات البوتاسيوم في المواد الغذائية، جامعة وادي النيل، العدد الخامس، 2015.
- 2- فريق عمل - هيئة الإبداع العلمي - كيف تتعرف على استخدام مادة البرومات في الخبز، ص4-6، 2000.

- 3- مجموعة عمل - هيئة المواصفات والمقاييس - قسم ضبط الجودة - السرطان واستخدام مادة البرومات، الخرطوم، ص 9، 13، 15، 2001.
- 4- المدني خالد بن علي - الآثار الصحية لاستخدام مادة البرومات - وزارة الصحة السعودية، ص 31-39، 1999.
- 5- Eom TH, Lee S, Cho HH, Cho YB; A case of cochlear implantation in Bromate-induced Bilateral Sudden Deafness. J AudiolOtol, Apr;19(1):51-3, (2015).
- 6- National Toxicology Program ; Toxicology studies of sodium bromate (CAS No. 7789-38-0) in genetically modified (FVB Tg.AC Hemizygus) mice (dermal and drinking water studies) and carcinogenicity studies of sodium bromate in genetically modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) haploinsufficient] mice (drinking water studies). National Toxicology Program Genet Modif Model Rep. National Toxicology Program ; (6)1-169, (2018).
- 7- Jeff Fishera, Richard J.Bullb ; Development of a rat dosimetry model for bromate, Toxicology, Volume 221, Issue 2-3, Pages 235-240, (2016).
- 8- Martha M.Moore & Tao Chen ; Mutagenicity of bromate: Implications for cancer risk assessment. Toxicology. Volume 221, Issue 2-3, Pages 190-196. (2006).
- 9- Mir Kaisar, Ahmad Haseeb, Zubair Riaz, Mahmood ;DNA damage and DNA-protein cross-linking induced in rat intestine by the water disinfection by product potassium bromate. Chemosphere. Volume 91, Issue 8, May, Pages 1221-1224, (2013).
- 10- Stasick M, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M ;Relationship between toxic effects of potassium bromate and endocrine glands. Jan-Feb; 60(1)40-50. (2009).
- 11- Ahmad MK, Khan AA, Ali SN & Mahmoud R ; Chemoprotective effect of taurine on potassium bromate-induced DNA damage, DNA protein cross-linking and oxidative stress in rat intestine. PLoS One.Mar 6;10(3);e0119137. (2015).
- 12- Josiah SJ, Omotuyi O, Oluyemi KA, Isioma EU, Uhunmwangho ES, Spencer NCO, Oyesola OA, Njoya H;Protective role of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa (calyx) against potassium bromate induced tissue damage in water rats Journal Home. Vol. 9, No. 21. (2010).
- 13- Kuo, Shu-Chun, Li, Yingxiao, Cheng, Yung-Ze, Lee, Wei-Jing, Cheng, Juei-Tang; Molecular mechanisms regarding potassium bromate induced cardiac hypertrophy without apoptosis in H9c2 cells. Molecular Medicine Reports; Athens. Vol. 18, Iss. 5: 4700-4708. (2018).
- 14- Stasiak M, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. ;Relationship between toxic effects of potassium bromate and endocrine glands. Endokynol Pol. Vol. 60(1):40-50. (2009).
- 15- Achukwu PU Ufelle, SA, Ukaejiofo EO, Ejezie FE, Nwachukwu DN, Nwagha UI, Nworie WC, Anyaehie USB; The Effect of potassium bromate on some Hematological Parameters of Wister Rats. Nigerian Journal of physiological sciences. Vol. 24, No. 1. (2009).

- 16- Mir Kaiser, Ahmad, Riaz, Mahmood; Oral administration of potassium bromate. A major water disinfection by product, induced oxidative stress and impairs the antioxidant power of rat blood. *Chemosphere*. Vol. 87, Iss. 7, Pages 750-756. (2012).
- 17- Bayomy NA, Soliman GM, Abdelaziz EZ ; Effects of potassium bromate on the liver of adult male Albino rat and a possible protective role of Vitamin C: Histological, Immunohistochemical and biochemical study. *Anat Rec (Hoboken)*. Sep;299(9):1256-69. (2016).
- 18- Ben Saad H, Driss D, Ben Amara I, Boudawara O, Boudawara T, EllouzChaabouni S, MounirZeghal K, Hakim A ;Altered hepatic mRNA expression of immune response-associated DNA damage in mice liver induced by potassium bromate: Protective role of vanillin *Environ Toxicol*. Dec;31(12):1769-1807. (2016).
- 19- Awoniran PO, Adeyemi DO.; Ethanolextract of *Curcuma longa* rhizome mitigates potassium bromate-induced liver changes in the Wistar rat Histological, histochemical and immunohistochemical assessments. *Morphologie*.Dec;102(339):279-288. (2018).
- 20- Ben Saad H, Kharrat N, Krayem N, Boudawara O, Boudawara T, Zeghal N, Ben Amaral. ;Biological properties of *Alsidiumcorallinum* and its potential protective effects against damage caused by potassium bromate in the mouse liver. *Environ SciPollut Res Int*. Feb;23(4):3809-23. (2016).
- 21- Sultan MT, Butt MS, Karim R, Ahmed W, Kaka U, Ahmad S, Dewanjee S, Jaafar HZ, Zia-UI-Haq M. ; *Nigella sativa* fixed and essential oil modulates glutathione redox enzymes in potassium bromate induced oxidative stress. *Zia-UI-Haq M8.BMC Complement Altern Med*. Sep 18;15:330. (2015).
- 22- Zasada K, Lewinski A, Kaborbownik-Lewniska M; Melatonin restores the basal level of lipid peroxidation in rat tissues exposed to potassium bromate in vitro. *Neuro Endocrinology Letters* [01 Jan 2010, 31(3):363-369]. (2010).
- 23- Rehab Omer, Afaf I. Abuelgasim and B. Elmahdi ; Effect of potassium bromate on liver and blood constituents of Wistar Albino rats. *American Journal of Food Technology*. Vol.3(5):310-314. (2008).
- 24- Naif G. Altoomajamaan, Ajarema Ahmed A. AllamabSaleh N, MaodaaMostafa A, Abdel-Maksoud ; Deleterious effects of potassium bromate administration on renal and hepatic tissues of Swiss mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*. Volume 25(2): 278-284. (2018).
- 25- Ahmad MK, Mahmoud R. ; Protective effect taurine against potassium bromate induced hemoglobin oxidation, oxidative stress and impairment of antioxidant defense system in blood. *Environ Toxicol*. 31(3):304-13. (2016).
- 26- Ahmed A. Allam, Sarah I. Othman, Ayman M. Mahmoud. ; Deleterious effects of perinatal exposure to potassium bromate on the development of offspring of Swiss mice. *Toxicology and Industrial Health*. Vol 35, Issue 1, 2019. (2019).
- 27- NarendrababuKolisettyDon A, DelkerSrinvesaMuralidharaRichard J, Bull Joseph A, Cotruvo Jeff W. Fisher. ; Changes in mRNA and protein expression in the renal cortex of male and female F344 rats

- treated with bromate. Archives of Toxicology. Nov 2013, Volume 87, Issue 11, Pages 1911-1925 (2013).
- 28- Kevin S. Mcdorman, Sundeep Chandra, Michelle J. Hooth. ; Induction of Transitional Cell Hyperplasia in the Urinary Bladder and Aberrant Crypt Foci in the Colon of rats treated with individual and a mixture of drinking water disinfection by products. Toxicologic Pathology. Vol 32, Iss 2 (2003).
- 29- Ben Saad H, Gargouri M, Kallel F, Chaabene R, Boudawara T, Jamoussi K, Magne C, MounirZeghal K, Hakim A, Ben Amara. ; Flavonoid compounds from the red marine alga *Alsidiumcorallinum* protect against potassium bromate induced nephrotoxicity in adult mice. Environ Toxicol. May; 32(5):1475-1486. (2017).
- 30- Stasiak M, Zasada K, Lewinski A, Kabownik-Lewinska M. ; Melatonin restores the basal level of lipid peroxidation in rat tissues exposed to potassium bromate in vitro. Neuro Endocrinology Letters. [01 Jan 2010, 31(3):363-369]. (2010).
- 31- Naghma Khan, Sarwat Sultana. ; Modulatory effect of *Ficusracemosa*: Diminution of potassium bromate-induced renal oxidative injury and cell proliferation response. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. Volume 97, Issue 5, Pages 282-288, November (2005).
- 32- Ahmed A. Allam, Sarah I. Othman & Ayman M. Mahmoud. ; Deleterious effects of perinatal exposure to potassium bromate on the development of offspring of Swiss mice. Toxicology and Industrial Health. Volume 35(1): 63-78, (2019).
- 33- Ben Saad H, Driss D, Ben Amara I, Boudawara O, Boudawara T, EllouzChaabouni S, MounirZeghal K, Hakim A; Altered hepatic mRNA expression of immune response associated DNA damage in mice liver induced by potassium bromate: Protective role of vanillin. Environ Toxicol. Dec;31(12):1796-1807. (2016).
- 34- Rahmat Ali Khan, Muhammad Rashid Khan, SumairaSahreen, Naseer Ali Shah, Amir Muhammad Khan, Yar Muhammad Khan, JasiaBokhari, Umbreen Rashid, Bushra Ahmad, Maria Shabbir, NaimaSaeed, Shumaila Jan and TayyabaAfsar. ;Effect of various fractions of *Launaeaprocumbens* on antioxidant enzymes in rats liver: Oxidative stress induced by potassium bromate (KBrO₃). African Journal of Pharmacy and Pharmacology. Volume 6(8), Pages 512-515. (2012).
- 35- O.B Oloyede, T.O.Sunmonu ; Potassium bromate content of selected bread samples in Ilorin, Central Nigeria and its effect on some enzymes of rat liver and kidney. Food and Chemical Toxicology. Volume 47, Issue 8, August 2009, Pages 2067-2070. (2009).
- 36- Emiko Okadaa, YoheiFujiishia, Kazunori Narumia, ShoichiKadoa, YumiWakob, KazufumiKawasa, KobKimiya, Kikane Koa. ; Evaluation of repeated dose micronucleus assays of the liver and gastrointestinal tract using potassium bromate: a report of the collaborative study by CSGMT/JEMS.MMS. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. Volume 780-781, Pages 94-99, March 2015. (2018).

- 37- Ali BH, Za'abi MA, Karaca T, Suleimani YA, Balushi KAA, Manjo P, Ashqie M, Nemmar A. ; Potassium bromate induced kidney damage in rats and the effect of gum acacia thereon. Am J Transl Res. Jan 15;10(1):126-137. (2018).
- 38- Naghma Khan, Sonia Sharma, AftabAlam, Mohammad Saleem, Sarwat Sultana. ; TephrosiapurpureaAmuelorates N – Diethylnitrosamine and Potomium bromate – Mediated renal oxidative stress and toxicity in wister rats. Pharmacology &Pharmacy & Toxicology. Volume 88, Issue 6, Pages 294-299, Jan (2001).
- 39- Rahmat Ali Khan, Muhamad Rashid, Khan and SumairaSahreem. ; Protective effects of rutin against potassium bromate induced nephrotoxicity in rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2012, 12:204. (2012).
- 40- MalgorzataKarbownik, Magdalena Stasiak, ArkadiuszZygmunt, Krzysztof Zasada, Andrzej Lewinski. ; Protective effects of melatonin and indole-3-propionic against lipid peroxidation, caused by potassium bromate in the rat kidney. Cell Biochemistry and Function. Volume 24, Issue 6, Pages 483-489. (2006).
- 41- Kevin S. Mcdorman, Sundeep Chandra, Michelle J. Hooth. ; Induction of Transitional cell hyperplasia in the Urinary Bladder and Aberrant Crypt Foci in the Colon of rats treated with individual and mixture of drinking water disinfection by products. Toxicologic Pathology. Volume 31, Issue 2, Pages 235-242. (2003).
- 42- Takashi Umemura, Yasuki Kitamura, Keita Kanki, Satoshi Maruyama, Kazushi Okazaki, Takayoshi Imazawa, Tetsuji Nishimura, Ryuichi Hasegawa, Akiyoshi Nishikawa, Masao Hirose. ; Dose-related changes of oxidative stress and cell proliferation in kidney of male and female F344 rats exposed to potassium bromate. Volume 95, Issue 5, Pages 393-398, May (2004).