

Effect of sodium benzoate in the level of thyroid stimulating hormone and the level of thyroxin hormone in mature albino male rats

تأثير بنزوات الصوديوم في مستوى الهرمون المحفز للدرقية ومستوى هرمون الثايروكسين في ذكور الجرذان الألبينو البالغة

*م. أسيل نجاح صبر- كلية التربية - جامعة القادسية
أ. د. احسان ريسان ابراهيم – كلية الصيدلة – جامعة القادسية
*البحث مستل من اطروحة الدكتوراه للباحث الأول
المراسلات الى م. أسيل نجاح صبر

الخلاصة

أجريت الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية التربية-جامعة القادسية خلال شهر تشرين الأول لغرض دراسة تأثير بنزوات الصوديوم على مستويات بعض المعايير الكيموحيوية في ذكور الجرذان الألبينو البالغة بعمر ثلاثة أشهر ، بينت النتائج أن معاملة ذكور الجرذان الألبينو البالغة فموياً بثلاث تراكيز مختلفة من بنزوات الصوديوم (50 و 100 و 200) ملغم/كغم ولثلاث مدد تجريع هي أسبوع و أسبوعان و ثلاث اسابيع قد أدت الى حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى كل من الهرمون المحفز للدرقية والثايروكسين في كل من مجموعة التجريع بتركيز 100 ملغم/كغم (G2) و مجموعة التجريع بتركيز 200 ملغم/كغم (G3) خلال مدة أسبوعين للمعاملة وكذلك في مجاميع التجريع بتركيز 50ملغم/كغم (G1) و G2 و G3 خلال مدة ثلاثة أسابيع للمعاملة مقارنة مع مجاميع السيطرة . وبالمقارنة بين مدد كل معاملة فقد أظهرت مستويات الهرمون المحفز للدرقية والثايروكسين انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) خلال مدة ثلاثة أسابيع للمعاملة بالمقارنة مع مدة أسبوع في المجموعة G3 .

Abstract

The study was conducted in the animal house of Education college, University of Al-Qadisiyah during the month of October in order to study the effect of sodium benzoate on the levels of certain biochemical parameters in adult albino male rats with three months old, The results of the orally treatment of mature albino male rats with three different concentrations of sodium benzoate (50, 100, 200) mg/kg for three different durations (one, two and three) week were showed a significant decrease ($P<0.05$) in the levels of the thyroid stimulating hormone and thyroxine in both 100 mg/kg (G2) and 200 mg/kg (G3) groups during two weeks duration of treatment also in the 50 mg/kg (G1), G2, and G3 groups during three weeks duration of treatment in comparison with control groups. The comparison between durations of each treatment was shown that the levels of both thyroid stimulating hormone and thyroxine were significantly decreased ($P<0.05$) during three weeks duration in comparison with one weak duration of treatment in G3 group .

المقدمة

كان الغذاء ينتج ويستهلك محلياً ويحتاج إلى وقت قصير للحفاظ أما في الوقت الحاضر فإن الغذاء ينتج في مكان ويمكن أن يعالج في مكان آخر و يوزع لاحقاً إلى العديد من الأماكن الأخرى في أنحاء البلد ، وهذا يعني بأن المدة بين إنتاج الغذاء واستهلاكه أصبح فعلياً أطول وأصبح من الضروري حفظ الغذاء لمدة طويلة لمنع التلف والتغيرات غير المرغوب بها في الطعم واللون [1] ولدعم هذا الاتجاه الجديد في معالجة الطعام وتوزيعه واستهلاكه فقد أصبح استخدام المواد الحافظة الكيميائية أكثر أهمية ، كما أتاح توفر تشكيلة واسعة من الأغذية لفترات أطول من الزمن ولعدد أكبر من الناس . تستخدم المواد الحافظة الكيميائية لمنع الفساد الكيميائي والحيوي للأغذية ، ويتضمن الفساد الكيميائي أكسدة وتلون الأغذية باللون البني أما الفساد الحيوي فيتضمن تحلل الأغذية بفعل الأحياء المجهرية الدقيقة. ومن المواد الحافظة الكيميائية المواد الحافظة المضادة للميكروبات التي تثبط نمو البكتيريا والفطريات والتي يمكن أن تنتج تأثيرات غير مرغوب بها في كل من مظهر وطعم الأغذية وكذلك قيمتها الغذائية، كما يمكنها أن تنتج سموماً تشكل خطراً كبيراً على صحة الإنسان، ومن أمثلة هذه المواد الحافظة بنزوات الصوديوم ، تنتج هذه المادة من معادلة حامض البنزويك مع هيدروكسيد الصوديوم وهي بدورها تنتج 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 الأغذية لذوبانها في الماء أكثر بحوالي 200 مرة مقارنة بحامض البنزويك . تمتلك بنزوات الصوديوم فعالية

مضادة للميكروبات مثل الفطريات وبعض أنواع البكتيريا ، ويكون استخدامها كمادة حافظة للأغذية مثالياً في المنتجات التي تكون حامضية بطبيعتها خاصة الأغذية والمشروبات ذات الرقم الهيدروجيني $PH < 4.5$ [2].
أن الاستعمال الرئيسي لبنزوات الصوديوم هو كمادة حافظة في صناعة المشروبات الغازية كما تستخدم بنزوات الصوديوم بصورة واسعة في حفظ السلع المخبوزة و الدهون والزيوت و منتجات الحليب و الألبان المجمدة و عصائر الفاكهة و منتجات اللحوم و الخضروات المعالجة و التوابل و الحلويات الهشة و الجيلي والمربى و الحلوى الصلبة و الشاي والقهوة الفورية [3]. أن الحد الموصى به لهذه المادة في الغذاء يتراوح بين 0.1 - 0.5% في بلدان مختلفة [4]. وقد أشارت الدراسات قصيرة وطويلة المدى إلى تأثيرات بنزوات الصوديوم على مختلف الأنزيمات والى التأثيرات العكسية الناتجة من الاستهلاك المزمن وتحت المزمّن لهذه المادة. كما نالت بنزوات الصوديوم اهتمام الباحثين لعلاقتها بمرض السرطان حيث يؤدي خلطها مع مضاف غذائي آخر وهو فيتامين C (حامض الأسكوربيك) في المشروبات الغازية إلى تكوين البنزين وهو مادة مسرطنة قادرة على تحطيم الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين (DNA) في المايكوتونديريا [5]. وقد هدفت الدراسة الحالية إلى تحديد تأثير تراكيز مختلفة من مادة بنزوات الصوديوم ومدد مختلفة على الهرمون المحفز للدرقية (Thyroid stimulating hormone TSH) وهرمون الثايروكسين (Thyroxine T4) في ذكور الجرذان البالغة .

المواد و طرائق العمل

حضرت ثلاث تراكيز من مادة بنزوات الصوديوم وهي 50 و 100 و 200 ملغم /كغم من وزن الجسم و تم تجريب الحيوانات بواقع 0.5 مل لكل حيوان عن طريق الفم باستخدام محقنة نبيذة خاصة. حيث أستعمل 60 حيواناً من ذكور الجرذان الألبينو البالغة بعمر 3 أشهر وبمعدل وزن 180-200 غم، وتضمنت هذه الدراسة ثلاث تجارب ثانوية على النحو الآتي :

- ❖ **التجربة الثانوية الأولى :** قسمت (20) من ذكور الجرذان الألبينو البالغة في هذه التجربة الى أربعة مجاميع بصورة عشوائية وضمت كل مجموعة خمسة حيوانات على النحو الآتي :
- 1- **مجموعة السيطرة (C) :** جرعت حيوانات هذه المجموعة فموياً بالماء المقطر طيلة مدة التجربة .
- 2- **مجموعة المعاملة الأولى (G1):** جرعت فموياً بتركيز 50 ملغم / كغم من وزن الجسم من بنزوات الصوديوم يومياً ولمدة أسبوع واحد.
- 3- **مجموعة المعاملة الثانية (G2):** جرعت فموياً بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم من بنزوات الصوديوم يومياً ولمدة أسبوع واحد.
- 4- **مجموعة المعاملة الثالثة (G3):** جرعت فموياً بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم من بنزوات الصوديوم يومياً ولمدة أسبوع واحد .

- ❖ **التجربة الثانوية الثانية :** تم اتباع نفس التصميم في التجربة الثانوية الأولى فيما عدا مدة التجريب كانت اسبوعين.
- ❖ **التجربة الثانوية الثالثة :** تم اتباع نفس التصميم المتبع في التجريبتين اعلاه فيما عدا مدة التجريب اذ كانت ثلاث اسابيع.

بعد انتهاء مدة كل تجربة خدّرت الحيوانات باستخدام الكلوروفورم ثم سحب الدم من القلب مباشرةً باستعمال 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 و وضعت العينات داخل جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة / دقيقة لمدة 15 دقيقة لغرض فصل المصل و عزل المصل بوساطة ماصة دقيقة ووضع في أنابيب بلاستيكية جديدة لغرض إجراء الاختبارات الهرمونية و حفظ المصل بدرجة حرارة -20 درجة مئوية لحين الاستعمال .

تم تقدير مستوى هرمون الهرمون المحفز للدرقية (TSH) و هرمون الثايروكسين (T₄) في المصل باستخدام جهاز Elisa حسب العدة المصنعة من قبل شركة (ABO Switzerland) .
أجري التحليل الإحصائي لنتائج التجربة بوصفها تجارب عاملية (3 x 4) و بخمس مكررات.

النتائج و المناقشة

التأثير على مستوى الهرمون المحفز للدرقية

أشارت النتائج الموضحة في الجدول (1) الى أن معاملة ذكور الجرذان الألبينو البالغة في المجاميع G1 و G2 و G3 بينزوات الصوديوم فموياً بتركيز 50 و 100 و 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي لمدة أسبوع واحد لم تؤدي الى حصول فرق معنوي ($P > 0.05$) في مستوى TSH في مصل الدم للمجاميع أعلاه مقارنة بمجموعة السيطرة .
و كذلك يتبين من نفس الجدول حصول انخفاض لم يصل الى مستوى المعنوية ($P > 0.05$) في مستوى TSH في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة في المجموعة G1 المعاملة بينزوات الصوديوم بتركيز 50 ملغم/ كغم من وزن الجسم لمدة أسبوعين مقارنة بمجموعة السيطرة ، في حين كان الانخفاض في مستوى TSH معنوياً ($P < 0.05$) في مصل الدم للمجموعتين G2 و G3 مقارنة مع مجموعة السيطرة . وأوضحت النتائج أن المجموعة G3 لم تختلف معنوياً ($P > 0.05$) في مستوى TSH مع المجموعة G2 في حين أنها اختلفت معنوياً ($P < 0.05$) مع المجموعة G1 ، ولم تلاحظ فروقاً معنوية ($P > 0.05$) بين المجموعتين G1 و G2 .
و حصل انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى هرمون TSH في مصل الدم لذكور الجرذان الألبينو البالغة في المجاميع G1 و G2 و G3 المعاملة بينزوات الصوديوم بتركيز 50 و 100 و 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي لمدة ثلاثة أسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما بينت النتائج أن المجموعة G3 قد أظهرت انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) مستوى TSH مقارنة مع كل من المجموعتين G1 و G2 اللتان لم تختلفا معنوياً ($P > 0.05$) فيما بينهما (جدول 1).

كما أشارت نتائج التحليل الاحصائي المبينة في الجدول (1) الى عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في مستوى هرمون TSH في مصل الدم لذكور الجرذان الألبينو البالغة في مجاميع السيطرة خلال مدد التجربة (أسبوع واحد ، أسبوعين وثلاثة أسابيع) . كما أوضحت النتائج أن كل من المجموعتين G1 و G2 قد أظهرتا انخفاضاً لم يصل الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) في مستوى هرمون TSH بزيادة مدة المعاملة لكل من المجموعتين . أما المجموعة G3 فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في مستوى هرمون TSH خلال مدة ثلاثة أسابيع للمعاملة مقارنة بمدة أسبوع ، ولم تلاحظ فروقاً معنوية ($P>0.05$) بين المدتين أسبوع وأسبوعين وكذلك بين المدتين أسبوعين وثلاثة أسابيع .

جدول(1): تأثير تراكيز مختلفة من بنزوات الصوديوم وبمدد مختلفة على مستوى الهرمون المحفز للدرقية (TSH) (pg/ml) في ذكور الجرذان الألبينو البالغة.

المدة / المجاميع	اسبوع	اسبوعان	ثلاث اسابيع	L.S.D _{0.05} أقل فرق معنوي بين المدد
C	A 0.458± 6.10 a	A 0.077± 6.20 a	A 0.548± 6.00 a	0.312
G1	A 0.049± 5.89 a	A 0.092± 5.86 ab	A 0.068± 5.62 b	
G2	A 0.084 ± 5.84 a	A 0.075± 5.68 bc	A 0.157± 5.58 b	
G3	A 0.037 ± 5.75 a	AB 0.037± 5.50 c	B 0.051± 5.21 c	
L.S.D _{0.05} أقل فرق معنوي بين التراكيز	0.360			

الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي .
الحروف الكبيرة المختلفة افقياً تشير الى وجود فروق معنوية ($P<0.05$) بين المدد لكل تركيز .
الحروف الصغيرة المختلفة عمودياً تشير الى وجود فروق معنوية ($P<0.05$) بين التراكيز لكل مدة .
C تمثل مجموعة السيطرة

G1 تمثل المجموعة الأولى التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 50 ملغم/ كغم
G2 تمثل المجموعة الثانية التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 100 ملغم/ كغم
G3 تمثل المجموعة الثالثة التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 200 ملغم/ كغم

التأثير على مستوى هرمون الثايروكسين

بينت نتائج التحليل الاحصائي الموضحة في الجدول (2) عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة في المجاميع G1، G2، و G3 المعاملة ببنزوات الصوديوم بتركيز 50، 100، و 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي لمدة أسبوع واحد مقارنة مع مجموعة السيطرة .

و أشارت النتائج الموضحة في نفس الجدول الى أن معاملة ذكور الجرذان البالغة في المجاميع G1، G2، و G3 ببنزوات الصوديوم بتركيز 50، 100، و 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي لمدة أسبوعين قد أدت الى حصول انخفاض لم يصل الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 في مصل الدم للمجموعة G1 مقارنة بمجموعة السيطرة . أما المجموعتين G2 و G3 فقد أظهرتا انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في مستوى هرمون T4 مقارنة بمجموعة السيطرة . وأوضحت النتائج عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 بين المجاميع المعاملة بالتراكيز الثلاثة من بنزوات الصوديوم عند المقارنة فيما بينها .

كما أوضحت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون T4 في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة في المجاميع G1، G2، و G3 المعاملة ببنزوات الصوديوم بتركيز 50، 100، و 200 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي لمدة ثلاثة أسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما لم تلاحظ فروقاً معنوية ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 بين المجاميع المعاملة بالتراكيز الثلاثة من بنزوات الصوديوم عند المقارنة فيما بينها . (جدول2)

و بينت نتائج التحليل الاحصائي الموضحة في الجدول نفسه أن مجاميع السيطرة لم تظهر اختلافاً معنوياً ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 خلال المدد أسبوع واحد ، أسبوعين وثلاثة أسابيع للتجربة . أما المجموعتين G1 و G2 فقد أظهرت كل منهما انخفاضاً لم يصل الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 بزيادة مدة المعاملة. كما أظهرت المجموعة G3 انخفاضاً معنوياً في مستوى هرمون T4 خلال المدة ثلاثة أسابيع للمعاملة مقارنة بمدة أسبوع ، ولم تلاحظ اختلافات معنوية ($P>0.05$) في مستوى هرمون T4 بين مدتي المعاملة أسبوع وأسبوعين وكذلك بين المدتين أسبوعين وثلاثة أسابيع.

جدول (2): تأثير تراكيز مختلفة من بنزوات الصوديوم و بمدد مختلفة على مستوى هرمون T4 ($\mu\text{g/dL}$) في ذكور الجرذان الألبينو البالغة.

المدة / المجموع	اسبوع	اسبوعان	ثلاث اسابيع	L.S.D _{0.05} أقل فرق معنوي بين المدد
C	A 0.374± 5.20 a	A 0.326± 5.54 a	A 0.354± 5.51 a	0.653
G1	A 0.748± 5.11 a	A 0.612± 5.02 ab	A 0.678± 4.75 b	
G2	A 0.134± 4.92 a	A 0.604± 4.78 b	A 0.089± 4.69 b	
G3	A 0.089± 4.88 a	AB 0.584± 4.46 b	B 0.032± 4.21 b	
L.S.D _{0.05} أقل فرق معنوي بين التراكيز	0.754			

الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي .

الحروف الكبيرة المختلفة أفقياً تشير الى وجود فروق معنوية ($P < 0.05$) بين المدد لكل تركيز.

الحروف الصغيرة المختلفة عمودياً تشير الى وجود فروق معنوية ($P < 0.05$) بين التراكيز لكل مدة .

C تمثل مجموعة السيطرة

G1 تمثل المجموعة الأولى التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 50 ملغم/ كغم

G2 تمثل المجموعة الثانية التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 100 ملغم/ كغم

G3 تمثل المجموعة الثالثة التي جرعت ببنزوات الصوديوم بتركيز 200 ملغم/ كغم

يلعب محور تحت المهاد – النخامية – الدرقية (HPT) Hypothalamus – Pituitary – Thyroid دوراً مهماً في النمو Growth، التمايز Differentiation والأيض Metabolism، وأن موقع وتوزيع مستقبلات هرمونات الدرقية خلال الجهاز العصبي المركزي يجعلها ذات تأثير واسع على الوظيفة والسلوك.

يتم التحكم بمحور تحت المهاد – النخامية – الدرقية بواسطة الأعصاب التي تقع في المنطقة حول البطينية Perivenventricular region للنواة جنب البطينية PVN في تحت المهاد التي تقوم ببناء وتحرير الهرمون المحرر لممرض الدرقية Thyrotropin releasing hormone (TRH) في النواة الوسطى. يحفز TRH تحرير TSH من النخامية الأمامية، بعد ذلك ينتقل هرمون TSH إلى الغدة الدرقية ليحفز بناء و تحرير هرمونات الدرقية T3 و T4. وتظهر هرمونات الدرقية تأثيرات استرجاعية سالبة من خلال مستقبلاتها في الغدة النخامية وتحت المهاد لتثبيط تحرير TSH.

وقد أوضحت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي في مستويات هرموني TSH و T4 في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة بالمقارنة مع مجاميع السيطرة. أن الانخفاض في مستويات هرمونات TSH و T4 يمكن أن يعزى إلى انخفاض إفراز هرمون TRH من تحت المهاد. حيث أن التنظيم المركزي لمحور تحت المهاد – النخامية – الدرقية خلال مختلف أنواع الإجهاد يمكن أن يسبب انخفاضاً في مستويات mRNA لهرمون TRH [6].

أن مستويات هرمون TRH في النواة جنب البطينية PVN يتم تنظيمها بصورة فعالة بواسطة ببتيدات تقع في النواة المقوسة arcuate nucleus والنواة جنب البطينية في تحت المهاد، ومن هذه الببتيدات (x-Melanocyte-stimulating hormone (x-MSH)، الببتيد العصبي Y (NPY) و Neuropeptide Y (NPY) و agouti – related protein (AGRP) [7] وقد أشارت الدراسات التشريحية العصبية إلى أن الخلايا المكونة لببتيد AGRP ترتبط بالخلايا المكونة لهرمون TRH في النواة جنب البطينية [8]. أن الإجهاد يمكن أن يؤثر على محور تحت المهاد – النخامية – الدرقية من خلال مسار معتمد على ببتيد AGRP، حيث لوحظ في العديد من الدراسات ارتفاع مستويات mRNA لهذا الببتيد في الجرذان المعرضة لأنواع الإجهاد مع انخفاض مستويات mRNA لهرمون TRH وهرمونات الدرقية [7].

كما أشارت نتائج العديد من الدراسات إلى أن التعرض للإجهاد يمكن أن يسبب انخفاضاً في مستويات هرمون TSH في البلازما [9]. و ذكر [10] 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 وما نتج عنه من الإجهاد التأكسدي بفعل المعاملة ببنزوات الصوديوم.

فقد ذكر [11] أن إفرازات الغدة الدرقية وتنظيم وظيفتها مرتبط بحالة المؤكسدات ومضادات الأكسدة الموجودة في الجسم وحصول أي خلل في حالة الاتزان التي توجد عليها مضادات الأكسدة والمؤكسدات يؤدي الى اضطراب وظيفة الغدة الدرقية،

زيادة 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 للهرمون المحفز للدرقية TRH ويضعف تحفيز الغدة النخامية فيقل إطلاقها لهرمون TSH ، حيث أن الدماغ ذو حساسية عالية للإجهاد التأكسدي وذلك لأحتوائه على تراكيز عالية من الدهون غير المشبعة كما أن الأيض التأكسدي فيه يحدث بمعدل عالي [12]. كما أن النقص في نشاط الدرقية مرتبط بزيادة الإجهاد التأكسدي ونقص دفاعات الخلايا فيزداد تكوين مجاميع الأوكسجين الفعالة ROS فتتأثر المايوتوكونديريا ويقل إنتاجها للطاقة كما تتأثر المكونات الخلوية مما ينعكس سلباً على مستويات هرمونات الدرقية [13] . وأشارت العديد من الدراسات أن مستوى الهرمونات المفرزة من الدرقية مرتبط بحالة المؤكسدات ومضادات الأكسدة فحالة نقص هرمونات الدرقية ينتج من زيادة المؤكسدات والتي تشمل جذر الأوكسجين السالب جذر الهيدروكسيل وبيروكسيد الهيدروجين ونقص في مضادات الأكسدة مثل الكلوتاثيون glutathione ، سوبر أوكسايد دسموتيز superoxide dismutase مع الارتفاع في مستويات بيروكسدة الدهون lipid peroxidation [14] . وقد لوحظ أثر زيادة مدة المعاملة بينزوات الصوديوم في انخفاض مستويات هرموني TSH و T4 مما يشير إلى زيادة تأثيرات هذه المادة بزيادة مدة المعاملة.

المصادر

- 1- **Wroblewska, B. (2009).** Influence of food Additives and Contaminants (Nickel and Chromium) on Hypersensitivity and other adverse health reactions – A Review. Pol. J. Food Nutr. Sci. 59(4) : 287 – 294.
- 2- **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.
- 3- **Zengin, N. ; Yuzbaşıoğlu, 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: 763-769.
- 4- **European Commission. (1995).** European Union Directive 95/2/CE from 20.02.1995 on food additives, colourants and sweeteners.
- 5- **Nair, B. (2001).** Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. Int. J. Toxicol. 20: 23-50.
- 6- **Cizza, G. ;Brady, L. ; Escpales, M. ; Blackman, M. ; Gold, P. and Chrousos, G.(1996).** Age and gender influence basal and stress-modulated hypothalamic-pituitary-thyroidal function in Fisher 344/N rat. Neuroendocrinology , 64: 440–448.
- 7- **Fekete, C. ; Sarkar, S. R. W. ; Harney, J. ; Emerson, C. ; Bianco, A. and Lechan, R. (2002).** Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: Comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. Endocrinology. 143: 3846–3853.
- 8- **Fekete, C. ; Legradi, G. ; Mihaly, E. ; Huang, Q. H. ; Tatro, J. R. W. ; Emerson , C. and Lechan, R. (2000).** Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyro tropin-releasing hormone gene expression. J. Neurosci . 20: 1550–1558.
- 9- **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 ,81:183–192.
- 10- **Kale, M. K. ; Umathe, S. N. and Bhusari, K. P. (2006).** Oxidative stress and the Thyroid . Positive Health Online articles 119: 24-28.
- 11- **Coria, M. J. ; Pastran, A. I. and Gimenez, M. S. (2009).** Serum oxidative stress parameters of women with Hypothyroidism . ACTA. BIOMED. 80(2) : 135 – 139.
- 12- **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. Rev. 52: 189–194.
- 13- **Bhawna Bhimta, B. K. ; Agrawal, V. K. and Chauhan, S. S. (2012).** Oxidative stress status in hypothyroid patient Biomedical Research , 23(2) : 286 – 288.
- 14- **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.